Homologe Rekombination

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland

Synonym(e) HR

Englischer Begriff homologous recombination

Definition Bei der homologen Rekombination findet ein Austausch von Nukleotidsequenzen zwischen 2 homologen Duplex-DNA-Molekülen statt und findet sich in der Meiose und vor allem im DNA-Reparaturprozess.

Beschreibung Der homologen Rekombination (HR) geht immer ein Doppelstrangbruch einer DNA-Sequenz voraus. Doppelstrangbrüche werden z. B. durch Bestrahlung, durch reaktive Chemikalien oder durch Bruch der Replikationsgabel bei der Zellteilung verursacht. Somit ist die homologe Rekombination der wichtigste DNA-Reparaturmechanismus der Zelle.

Bei der Reparatur werden zunächst die 5'-Enden der Bruchstellen durch spezifische Nukleasen verdaut, sodass bei beiden Strängen ein 3'-Überhang vorliegt. Das geschädigte und das als Template dienende Duplex-DNA-Molekül lagern sich mit ihren über einen gewissen Abschnitt homologen oder sehr ähnlichen Sequenzen aneinander. Im nächsten Schritt lagert sich einer der beiden 3'-Überhang-DNA-Stränge durch Bildung eines DNA-Filaments mit dem RAD51-Protein an die Duplex-DNA des Templates, was zu einer Dehnung der Duplex-DNA und nachfolgend zu einem Auseinanderweichen der Helix führt. Die 3'-Überhang-DNA

kann nun durch konventionelle Basenpaarung an den homologen Abschnitt des Templates über einen Abschnitt von ca. 15 Nukleotiden durch Synthese ausgedehnt werden, um anschließend sich von der Template-Duplex-DNA zu lösen und mit dem anderen Abschnitt der gebrochenen Duplex-DNA neu zu paaren und durch Synthese und Ligation die Lücke zu schließen. Die DNA-Sequenz ist somit wieder identisch hergestellt.

Die homologe Rekombination während der Meiose zeigt gewisse Unterschiede. So liegen beide homologen Chromosomen gepaart vor, wenn das Enzym Spo11 zunächst bei einem Chromosom einen Doppelstrangbruch gezielt setzt. Der Nuclease-Komplex prozessiert auch hier die 5'-Enden. Ein Strangabschnitt bindet dann mittels RAD51 homolog an einen Strang der auseinandergewichenen Template-DNA und wird durch Synthese ausgedehnt. Gleichzeitig kann der zweite Strang der gebrochenen Duplex-DNA ebenfalls an den zweiten Strang des Templates binden und durch Synthese ausgedehnt werden. Es bilden sich so 2 sog. Holliday Junctions oder auch Überkreuzstrangausaustausche aus, die anschließend als Branch Migration z. T. über tausende Nukleotide auseinander geschoben werden können, bevor die Verzweigungen durch spezifische Enzyme gespalten werden und 2 Chromosomen mit homolog ausgetauschten Sequenzen entstehen.

Literatur

- Albers B et al (2015) Molecular biology of the cell, 6. Aufl. Garland Science, New York
 Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München