

2020-070 vom 28.10.2020

VIP: Forschungsteam der TU Dortmund publiziert „Very Important Paper“ Spezielle DNA-Strukturen erstmals hochpräzise in Lösung vermessen

G-Quadruplexe – viersträngige Varianten der DNA – haben wichtige biologische Funktionen und werden als vielversprechendes Ziel von Wirkstoffen, zum Beispiel gegen Krebs, untersucht. Dabei können sich die G-Quadruplexe zu Paaren zusammen finden und kleine Moleküle einlagern. Die Erforschung ihrer Struktur gestaltete sich bislang jedoch als sehr schwierig. Ein interdisziplinäres Forschungsteam unter Leitung von Prof. Guido Clever und JProf. Müge Kasanmascheff von der TU Dortmund hat nun eine innovative und bemerkenswert genaue Methode dafür entwickelt.

Sie ist eine der bekanntesten Strukturen der Natur: Die Doppelhelix der DNA. Doch das menschliche Erbmateriale gibt es auch in einer viersträngigen Variante, den G-Quadruplexen. Die setzen sich aus Sequenzen zusammen, in denen die Nukleinbase Guanin (G) verstärkt vorkommt, und gleichen einem säulenartigen Stapel. Für die G-Quadruplexe haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in den vergangenen Jahren mehr und mehr biologische Funktionen entdeckt, die auch von medizinischer Relevanz sind.

Um die Rolle der G-Quadruplexe im Körper zu verstehen, muss deren Aufbau und Struktur erforscht werden – eine herausfordernde Aufgabe, da diese speziellen DNA-Formen eine hohe strukturelle Diversität aufweisen. Sind der räumliche Aufbau und die biologische Funktion bekannt, können gezielt Moleküle entwickelt werden, die an diese G-Quadruplexe binden und deren Funktion beeinflussen. Da G-Quadruplexen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung verschiedener Krebsarten sowie bei HIV und Malaria zugeschrieben wird, haben DNA-bindende Moleküle das Potenzial, als Wirkstoffe Einsatz in der Medizin zu finden.

Bekannt ist zudem, dass G-Quadruplexe auch höhergeordnete Strukturen ausbilden können. Beispielsweise können sie sich paarweise zusammen lagern und sogenannte Dimere bilden. Wenn sich kleine, üblicherweise flache Moleküle in dieses Dimer einlagern, sprechen Forscherinnen und Forscher von „Sandwich-Strukturen“. Diese nur wenige Nanometer kleinen Dimer- und Sandwichstrukturen nachzuweisen und räumlich zu vermessen, ist äußerst schwierig.

In enger Kooperation ist es nun den Dortmunder Gruppen um JProf. Müge Kasanmascheff und Prof. Guido Clever gelungen, eine Methode zu entwickeln, um solche Verbindungen in nie dagewesener Genauigkeit in Lösung vermessen zu können. Zuvor war dies bereits in Kristallstrukturen möglich gewesen, doch die Erforschung in Lösung liegt deutlich näher an der biologischen Realität.

Die Teams um Kasanmascheff und Clever bauten dafür gezielt Kupfer-Ionen in chemisch modifizierte G-Quadruplexe ein. Mithilfe der Elektronenspinresonanz-Spektroskopie – JProf. Kasanmascheffs Fachgebiet – konnten die Forscherinnen und Forscher den Abstand zwischen ungepaarten Elektronen der Kupfer-Ionen in den beiden Hälften des G-Quadruplex-Dimers bestimmen. Diese Methode ist in der Erforschung von G-Quadruplex-Paaren und Sandwich-Strukturen zum ersten Mal angewendet worden. In Wasser eigentlich unlösliche kleine Moleküle konnten im Anschluss in die gelösten G-Quadruplex-Dimere eingelagert werden. In der gebildeten Sandwich-Struktur vergrößerte sich daraufhin der Abstand zwischen den Kupfer-Ionen auf charakteristische Weise. Da die Kupfer-Ionen äußerst fest und starr in den G-Quadruplexen eingebettet sind, konnte das Forscherteam diese Veränderung äußerst präzise messen. Dieses Wissen schafft Grundlagen für Suche und Einsatz neuer DNA-bindender Moleküle zur gezielten Adressierung von G-Quadruplexen.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Exzellenzclusters RESOLV durchgeführt und in der Fachzeitschrift Angewandte Chemie veröffentlicht, einem der renommiertesten Journale der Chemie. Die Publikation erhielt die Auszeichnung als „Very Important Paper“, die nur rund fünf Prozent der Veröffentlichungen des Magazins verliehen wird.

Originalpublikation:

“Precise Distance Measurements in DNA G-Quadruplex Dimers and Sandwich Complexes by Pulsed Dipolar EPR Spectroscopy”

L. M. Stratmann, Y. Kutin, M. Kasanmascheff, G. H. Clever, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, accepted, DOI: 10.1002/anie.202008618 (VIP Paper)

<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202008618>

Bildhinweise:

Gruppenfoto: JProf. Müge Kasanmascheff, Prof. Guido Clever, Dr. Yuri Kutin und Lukas Stratmann konnten bei ihren Untersuchungen bemerkenswert genaue Ergebnisse erzielen. (Foto: Shari Meichsner/TU Dortmund)

Grafik: Ein flaches Molekül (rot) bindet zwischen zwei DNA-G-Quadruplexe (blau) – man spricht von einer „Sandwich-Struktur“. Forscherinnen und Forscher der TU Dortmund konnten nun erstmals eine solche Struktur in Lösung exakt vermessen. (Grafik: Lukas Stratmann/TU Dortmund)

Ansprechpartner:

Prof. Guido Clever

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

Tel. 0231 - 755 8677

E-Mail: guido.clever@tu-dortmund.de

JProf. Müge Kasanmascheff
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Tel. 0231 755 – 3743
E-Mail: muege.kasanmascheff@tu-dortmund.de

Die Technische Universität Dortmund hat seit ihrer Gründung vor 52 Jahren ein besonderes Profil gewonnen, mit 17 Fakultäten in Natur- und Ingenieurwissenschaften, Gesellschafts- und Kulturwissenschaften. Die Universität zählt rund 34.300 Studierende und ca. 6.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, darunter etwa 300 Professorinnen und Professoren. Das Lehrangebot umfasst rund 80 Studiengänge. In der Forschung ist die TU Dortmund in vier Profildbereichen besonders stark aufgestellt: (1) Material, Produktionstechnologie und Logistik, (2) Chemische Biologie, Wirkstoffe und Verfahrenstechnik, (3) Datenanalyse, Modellbildung und Simulation sowie (4) Bildung, Schule und Inklusion. Bis zu ihrem 50. Geburtstag belegte die TU Dortmund beim QS-Ranking „Top 50 under 50“ Rang drei der bundesdeutschen Neugründungen.