

Cockayne-Syndrom: Neue Einblicke in zellulären DNA-Reparaturmechanismus

Forschende der LMU entschlüsseln Reparaturmechanismus bei der Transkription der Erbinformation.

Das Cockayne-Syndrom gehört zu den autosomal-rezessiv vererbaren schweren Erkrankungen, bei denen Mechanismen der DNA-Reparatur gestört sind. Betroffene haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Sie leiden an Gesichtsfehlbildungen, Wachstumsstörungen, neurologischen, kognitiven und sensorischen Einschränkungen, Fehlbildungen von Knochen, Gelenken und Muskulatur sowie Nierenproblemen und an vorzeitiger Alterung. Gemeinsam mit Xeroderma pigmentosum (XP) gehört das Cockayne-Syndrom (CS) zu den Erkrankungen, bei denen Elemente der Nukleotidexzisionsreparatur (NER) gestört sind. Ziel dieses Reparaturmechanismus ist es, Schäden an der DNA zu beheben, die durch verschiedene Ursachen wie UV-Licht, Chemikalien oder andere Umweltfaktoren entstehen.

Forschende aus der Gruppe des Biochemikers Professor Julian Stingeles vom Genzentrum der LMU haben jetzt Details zur Rolle der beim Cockayne-Syndrom betroffenen Gene CSA und CSB herausgefunden. Diese codieren für zwei Enzyme, die im Zusammenhang mit der DNA-Reparatur stehen. Die Ergebnisse der Arbeit sind im Fachmagazin *Nature Cell Biology* erschienen. „Unsere Daten weisen auf eine neue, bisher unbekannte Funktion dieser beiden Gene beziehungsweise ihrer Genprodukte bei der Reparatur von kovalenten DNA-Protein-Bindungen im Zuge der Transkription hin“, berichtet Stingeles. Hierbei handelt es sich um zelltoxisch wirkende, biologisch unerwünschte Bindungen von Proteinen an die DNA.

Ein Hindernis für die Transkription

In Zusammenarbeit mit Forschenden der Universität Cambridge konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zeigen, dass DNA-Protein-Bindungen ein physisches Hindernis für die Fortsetzung der Transkription darstellen. Der Stopp der Transkription bringt CS-Proteine zu den Blockadestellen. „Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass CSB und CSA anschließend die transkriptionsgekoppelte Reparatur der toxischen DNA-Protein-Bindungen einleiten“, sagt Stingeles. „Diese bisher unerkannte zelluläre Funktion der CS-Proteine führt zur Markierung des DNA-Schadens – und damit dessen enzymatischem Abbau.“

Die Studie ergab auch, dass diese neue Funktion der CS-Proteine unabhängig von der Funktion der bekannten klassischen TC-NER (transcription-coupled nucleotide excision repair)-Enzyme ist, die unter anderem bei der Reparatur von DNA-Schäden durch UV-Licht zum Einsatz kommen – und deren Fehlen zu Xeroderma pigmentosum führt. „Die Tatsache, dass CS-Proteine zusätzliche Funktionen haben, ist bemerkenswert. Sie könnte dazu beitragen, die pathologischen Unterschiede zwischen Xeroderma pigmentosum und dem Cockayne-Syndrom zu erklären“, sagt Stingeles. So sei CS, verglichen mit XP, eine schwerere und facettenreichere Krankheit mit komplexen und unvollständig verstandenen Ursachen. Im nächsten Schritt will Stingeles Forschungsgruppe den genauen Ablauf der durch CS-Proteine vermittelten Reparatur entschlüsseln.

Originalpublikation:

Christopher J. Carnie et al.: Transcription-coupled repair of DNA-protein crosslinks depends on CSA and CSB. *Nature Cell Biology* 2024
<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01391-1>