

DNA-Reparatur - Gefährliche Verklebungen

Verklebungen von Proteinen mit DNA gehören zu den gefährlichsten DNA-Schäden. LMU-Wissenschaftler haben aufgeklärt, wie ein Reparaturenzym diese Defekte erkennt und sicherstellt, dass nur fehlerhafte Stellen repariert werden.

Schäden am Erbmolekül DNA können für die Zelle und den ganzen Organismus schwerwiegende Folgen haben. Deshalb sind die effiziente Identifizierung und Reparatur solcher Schäden für den Organismus lebenswichtig. Besonders gefährliche DNA-Schädigungen sind sogenannte DNA-Protein-Crosslinks, die entstehen, wenn Proteine mit der DNA verkleben. Ein bestimmtes Enzym – die Protease SPRTN – schützt davor, indem es das verklebte Protein wieder abschneidet. Wie die Zelle allerdings sicherstellt, dass nur verklebte Proteine entfernt werden und alle anderen unversehrt bleiben, war bisher unklar. Ein Team um Professor Julian Stingele vom Genzentrum der LMU hat nun in Kooperation mit Professor Michael Sattler (Helmholtz Zentrum München und Technische Universität München) gezeigt, dass das Enzym dafür ein modulares Erkennungssystem nutzt, das nur in relevanten Szenarien aktiviert wird. Über ihre Ergebnisse berichten die Wissenschaftler im Fachmagazin *Molecular Cell*.

DNA-Protein-Crosslinks (DPCs) können durch verschiedene reaktive Stoffwechselprodukte und Chemotherapeutika hervorgerufen werden. Sie sind hoch toxisch, weil sie die Prozessierung der DNA – und damit unter anderem die Zellteilung – blockieren. Ihre Reparatur durch SPRTN ist für die Lebensfähigkeit der Zellen und die Unterdrückung von Tumoren essenziell: Patienten, bei denen Mutationen die Aktivität des Enzyms reduzieren, leiden beispielsweise unter Leberkrebs in sehr jungen Jahren und vorzeitigem Altern. „Dabei hat SPRTN eine sehr herausfordernde Aufgabe, weil DPCs je nach beteiligtem Protein und verklebter DNA-Stelle unterschiedlich sein können. Es muss also viele verschiedene Strukturen als fehlerhaft identifizieren“, sagt Hannah Reinking, Erstautorin der Studie. „Wir haben uns gefragt, welche Eigenschaften ein DPC haben muss, um erkannt und geschnitten zu werden.“

Diese Fragen konnten die Wissenschaftler nun mithilfe von Modellsubstraten beantworten, bei denen sie Proteine an definierten Stellen mit im Reagenzglas generierten DNA-Strukturen verklebten. Dabei fanden sie, dass SPRTN bestimmte Strukturen erkennt, die häufig in der direkten Nähe von DPCs existieren. Mithilfe von Kernspinresonanzspektroskopie deckten die Forscher auf, dass SPRTN zwei Erkennungsdomänen besitzt, von denen eine an doppelsträngige, die andere aber an einzelsträngige DNA bindet. „Es ist also ein modulares Erkennungssystem: Erst wenn beide Domänen gebunden sind, wird das Enzym aktiv – und DNA, die sowohl doppelsträngige als auch einzelsträngige Regionen hat, findet sich oft in der Nähe von Crosslinks“, sagt Stingele.

Diese Ergebnisse sind auch medizinisch relevant: Viele Chemotherapeutika wirken, indem sie Crosslinks hervorrufen. Da sich Tumorzellen sehr häufig teilen, sind sie für diese Schäden besonders anfällig. DNA-Reparaturenzyme wie SPRTN sind deshalb vielversprechende Ziele für neue Therapeutika in der personalisierten Krebstherapie. Nach Ansicht der Wissenschaftler könnten Wirkstoffe, die SPRTN hemmen, möglicherweise eingesetzt werden, um Chemotherapien effektiver zu machen. „Unsere Arbeit erlaubt nun die Konzeptualisierung solcher neuen therapeutischer Strategien“, sagt Stingele.

Publikation:

DNA Structure-Specific Cleavage of DNA-Protein Crosslinks by the SPRTN Protease

Hannah K. Reinking, Hyun-Seo Kang, Maximilian J. Götz, Hao-Yi Li, Anja Kieser, Shubo Zhao, Aleida C. Acampora, Pedro Weickert, Evelyn Fessler, Lucas T. Jae, Michael Sattler, and Julian Stingele
Molecular Cell 2020

[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(20\)30546-3](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(20)30546-3)