

Identification of DNA Damage Response and Repair Factors in *Caenorhabditis elegans*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln



vorgelegt von

Vipin Babu

aus Kerala, Indien

Köln, May 2015

Summary

The faithful maintenance of the genetic material, DNA, which is constantly under threat from a variety of damaging agents is essential for the survival of any organism. Ultra-violet light (UV), one of the major components of sunlight that reaches the earth's surface, is responsible for a variety of adverse effects including skin cancer. The decline in the atmospheric ozone has particularly enhanced the biological threat posed by this harmful radiation, making the understanding of molecular mechanisms involved in the response to UV-induced DNA damage and repair of the damage essential. The current study investigated the factors involved in nucleotide excision repair (NER), the major pathway that repairs UV-induced DNA damage, in the nematode model *C. elegans*.

Based on bioinformatic analyses, *C. elegans* homologs for two key NER genes, *CSA* and *UVSSA*, were identified. Moreover, a mutant strain for the replication factor, *rfc-1*, which is UV-hypersensitive was isolated using a forward genetic screen and characterised, providing *in vivo* evidence for the involvement of this factor in DNA repair. Additionally, this study has identified the involvement of chromatin

SUMMARY

remodelling and transcription elongation factors in response to UV-induced DNA damage, using quantitative proteomics. Taken together, the current study has contributed to the better understanding of DNA damage response and repair processes in the nematode model.

Zusammenfassung

Das genetische Erbgut, die DNA, ist ständig einer Vielzahl schädlicher Einflüsse ausgesetzt und seine zuverlässige Instandhaltung ist daher essentiell für das Überleben eines jeden Organismus. Ultraviolette (UV) Strahlung bildet eine der Hauptkomponenten des Sonnenlichts, welche die Erdoberfläche erreichen und ist verantwortlich für eine Vielzahl negativer Auswirkungen, einschließlich Hautkrebs. Besonders der fortwährende Abbau der atmosphärischen Ozonschicht hat die biologische Bedrohung dieser schädigenden Strahlen signifikant erhöht. Daher ist das Verständnis um molekulare Mechanismen, welche auf UV-induzierte DNA-Schäden reagieren und diese reparieren, von zunehmender Bedeutung. In der vorliegenden Studie wurden molekulare Faktoren des Nukleotidexzisionsreparaturmechanismus (NER), der UV-induzierte DNA-Schäden erkennt und repariert, im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* untersucht.

Basierend auf bioinformatischen Analysen wurden *C. elegans* Homologe der zentralen NER-Gene *CSA* und *UVSSA* identifiziert und analysiert. In einem genetischen Screen wurde eine UV-sensitive *C. elegans* Mutante für den Replikationsfaktor *rfc-1* isoliert und dessen

Rolle als DNA-Reparaturfaktor über *in vivo* Studien charakterisiert. Zusätzlich wurde in dieser Studie mittels quantitativer Proteomik-analyse die Beteiligung verschiedener Chromatinremodellierungs- und Transkriptions-Elongations-Faktoren an der Reaktion auf UV-induzierte DNA-Schäden nachgewiesen. Die Erkenntnisse der vorliegenden Studien tragen entscheidend zu einem verbesserten Verständnis der molekularen Mechanismen zur DNA-Schadensregulierung im Modellorganismus *C. elegans* bei.