



Pressemitteilung, 05. Oktober 2016

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

fax: +49 89 8578-2943

menzfeld@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

DNA-Replikation – Mach mal 'ne Pause

Bevor sich eine Zelle teilt, muss sie zunächst ein richtiges Großprojekt bewältigen: Das komplette Erbgut wird verdoppelt, damit nach der Zellteilung beide Tochterzellen mit jeweils einer Kopie ausgestattet sind. Da Fehler bei dieser DNA-Replikation den Zelltod bedeuten können, wird der Vorgang besonders streng kontrolliert. Die Zelle teilt ihn in zwei Phasen auf. Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried zeigen nun im Fachjournal *Cell Reports*, dass diese beiden Phasen strikt durch Pausen voneinander getrennt sind und so Fehler bei der DNA-Verdopplung verhindert werden.

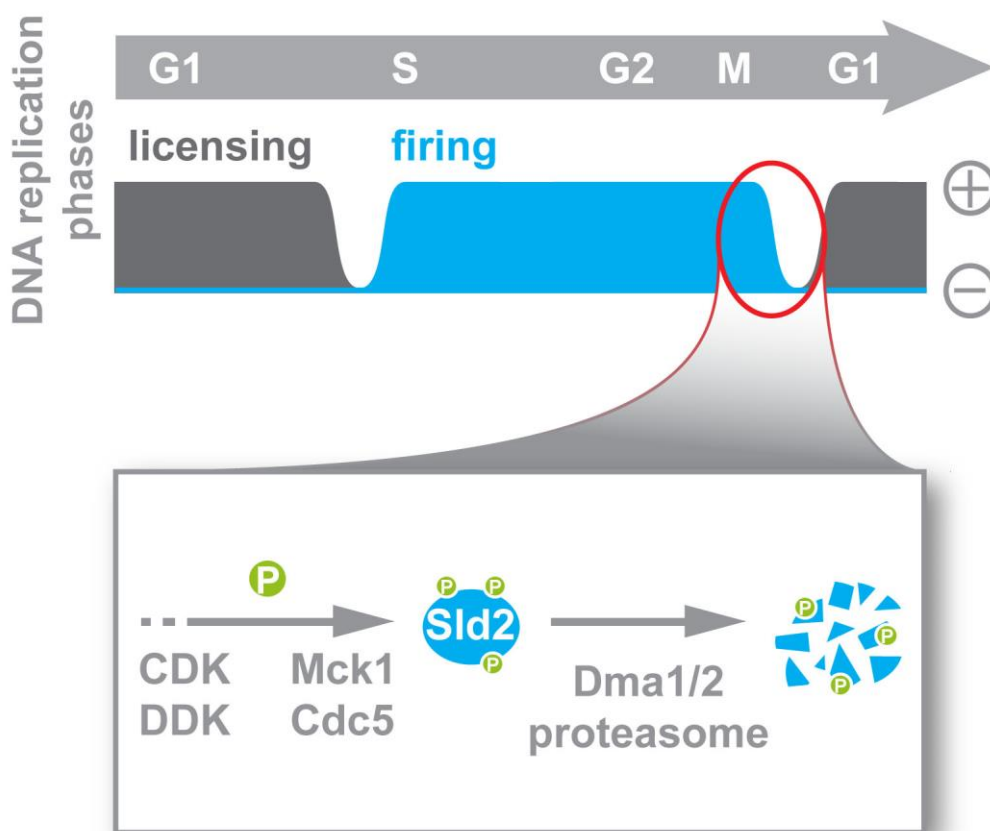
Elbphilharmonie, Berliner Flughafen, Stuttgart 21 - Großprojekte sind häufig anfällig für Fehler und diese sind meist sehr kostspielig. Das Großprojekt der Zelle ist die DNA-Replikation, also die komplette Verdopplung des genetischen Materials. Hierbei können Fehler, wie die mehrfache Kopie eines DNA-Abschnitts, die Struktur der Chromosomen ändern. Dies kann zum Zelltod oder, im Fall von Vielzellern wie dem Menschen, zur Entstehung von Krebs führen. Die Zelle erhöht ihre Erfolgsquote bei diesem Großprojekt, durch eine Teilung der DNA Replikation in eine Planungsphase, dem „Licensing“ und eine Durchführungsphase, dem „Firing“. Beide Phasen folgen aufeinander. Boris Pfander, Leiter der Gruppe „DNA-Replikation und Genom-Integrität“, und sein Team zeigen, dass die Bäckerhefe *S.cerevisiae* diese beiden Phasen mit Hilfe des Proteins Sld2 zeitlich voneinander trennt. „Entscheidend für den Erfolg des Projektes DNA-Verdopplung ist einerseits, dass die Projektplanung abgeschlossen ist, bevor der Bau beginnt, aber auch, dass keine neuen Pläne gemacht werden, solange noch gebaut wird,“ erklärt Pfander.

Das Team aus Martinsried zeigt, dass die Zelle am Übergang von der Durchführungs- in die nächste Planungsphase zunächst alle Baumaschinen (firing factors) abschaltet, zuallererst das Baumaschinen-Protein Sld2. Den korrekten Zeitpunkt für das Ausschalten von Sld2 bestimmen vier verschiedene Kinase-Enzyme namens CDK, DDK, Mck1 und Cdc5, die Sld2 mit Phosphat-Molekülen markieren. Wenn alle vier Enzyme Sld2 phosphoryliert haben, werden die Enzyme Dma1 und Dma2 aktiv, die Sld2 schließlich ausschalten.





Wird Sld2 nicht rechtzeitig ausgeschaltet, büßt die Zelle einen Teil ihrer kostbaren Pausenzeit ein. Unter diesen Umständen kann sie die DNA zwar immer noch verlässlich verdoppeln, aber ihr unterlaufen sporadische Fehler. Also ist auch für Zellen nicht nur das Einlegen von Pausen, sondern auch deren Länge entscheidend. „Wir wollen jetzt nach ähnlich wichtigen Pausen in anderen Vielzellern suchen“, so Pfander. „Die Trennung zwischen der Firing- und Licensing-Phase wirkt genomischen Defekten entgegen. Insbesondere können wir uns vorstellen, dass Krebszellen keine ausreichenden Pausen machen, und unsere Forschung helfen wird, die Entstehung von Krebs besser zu verstehen.“



Bildunterschrift:

Sld2 trennt zwei Phasen (*Licensing* und *Firing*) der DNA-Replikation voneinander und ist somit ein wichtiger Kontrollfaktor. Erst wenn die Enzyme Dma1 und Dma2 Sld2 ausschalten, beginnt die Zelle eine erneute DNA-Verdopplung. Ohne diese Pause ist die DNA anfälliger für Fehler.



Originalpublikation:

K.-U. Reuswig, F. Zimmermann, L. Galanti and B. Pfander: Robust replication control is generated by temporal gaps between licensing and firing phases and depends on degradation of firing factor Sld2. *Cell Reports*, Oktober 2016
DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.013

Kontakt:

Dr. Boris Pfander
DNA-Replikation und Genom-Integrität
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: bpfander@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/pfander

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

