

Zusammenfassung

Die fehlerlose Vervielfältigung der DNA ist entscheidend für den Erhalt der genomischen Stabilität und das Überleben der Zellen. Der Ausgangspunkt der DNA Replikation ist charakterisiert durch die Bindung des Prä-Replikationskomplexes (prä-RK) an Replikationsursprünge. Die Lizenzierung des prä-RK erfolgt durch das Binden des Lizenzierungsfaktors CDT-1. Dies leitet die anschließende Rekrutierung weiterer Replikationsfaktoren ein, u.a. CDC-45 und GINS, um ein aktives Replisom zu bilden und damit DNA Synthese zu ermöglichen. Um das Wiederauslösen des prä-RKs und damit die Re-Initiierung der DNA Replikation innerhalb eines Zellzyklus zu verhindern, werden zentrale Replikationsfaktoren zum Abbau ausgewählt. Neueste Ergebnisse identifizierten die ausschlaggebende Beteiligung der AAA ATPase CDC-48 (auch bekannt als p97 in Vertebraten) in der Regulation der DNA Replikation. Studien in *C. elegans* enthüllten die essentielle Funktion eines Komplexes bestehend aus CDC-48 und seinen Substrat-rekrutierenden Cofaktoren UFD-1 und NPL-4 für die zielgerichtete Auswahl und Mobilisierung der DNA Replikationsfaktoren CDT-1 und CDC-45/GINS vom Chromatin. In *C. elegans* Embryonen, denen ein funktionsfähiger CDC-48^{UFD-1/NPL-4} Komplex fehlt, sind CDT-1 und CDC-45/GINS fehlreguliert und dauerhaft mit dem Chromatin assoziiert. Dies führt zu schwerwiegendem Replikationsstress und letztendlich zu embryonaler Letalität.

Allerdings ist die detaillierte Funktion von CDC-48 und insbesondere seiner Cofaktoren während der DNA Replikation noch ungeklärt. Diese Arbeit zielt auf die Aufklärung der Funktion des CDC-48 Cofaktors UFD-1 während der DNA Replikationsprozesse ab. Zusätzlich beschreibt diese Arbeit die bisher nicht identifizierten Aufgaben des CDC-48 Cofaktors UBXN-3 für die Regulation des DNA Lizenzierungsfaktors CDT-1. Es zeigt sich, dass die Depletion eines funktionsfähigen CDC-48^{UBXN-3} Komplexes bei *C. elegans* Embryonen zur Stabilisierung von CDT-1 auf mitotischem Chromatin führt. Zusammen mit dem Auffinden einer direkten Interaktion von UBXN-3 mit CDT-1 deutet dies auf eine UBXN-3 abhängige Rekrutierung von CDC-48 zum Chromatin hin, die für den Erhalt genomischer Stabilität notwendig ist. Zudem zeigten Würmer ohne *ubxn-3* nach Behandlung mit Hydroxyurea eine verkürzte Lebenserwartung, wodurch eine mögliche Verbindung zwischen DNA Replikationsstress und beeinträchtigter Lebensdauer entsteht.