

# Zusammenfassung

Die genetische Information von Organismen ist kontinuierlich genotoxischem Stress ausgesetzt. Differenzierte Reparatur- und Signalmechanismen haben sich etabliert um die Genomintegrität zu bewahren. Die gefährlichste Art eines DNA Schadens ist der Doppelstrangbruch, der, wenn er nicht prozessiert wird, genomische Instabilität bedingen kann, ein Hauptmerkmal von Krebs. Daher muss die Reparatur von Doppelstrangbrüchen genauestens mit der DNA-Schadensantwort abgestimmt werden, welche den apoptotischen Zelltod von geschädigten Zellen einleitet. Schadenserkenkung, Reparatur und Signalweiterleitung am Doppelstrangbruch werden durch zahlreiche Ubiquitinierungsprozesse an Zielproteinen reguliert. Die räumliche und zeitliche Kalibrierung der DNA Reparatur und der Apoptoseantwort ist jedoch nur unzulänglich beschrieben. Diese Arbeit beschreibt die E4 Ubiquitin Ligase UFD-2 als einen Vermittler zwischen DNA Reparatur und Apoptoseantwort. Im Verlauf der homologen Rekombination an Doppelstrangbrüchen bilden sich im Nukleolus UFD-2 Foci, die zudem prozessierende Faktoren wie die Ubiquitin-selektive Segregase CDC-48, das deubiquitinierende Enzym ATX-3 sowie das Proteasome beinhalten. UFD-2 Foci können erst aufgelöst werden, nachdem die Holliday-Strukturen in Reparaturintermediaten durch die spezifische Proteine einschließlich GEN-1, MUS-81 oder XPF-1 entfernt wurden. Wenn UFD-2 fehlt, werden RAD-51 markierte Doppelstrangbrüche nur mit einer Zeitverzögerung abgebaut, was auf eine leistungsschwache Reparatur hindeutet. Wie auch die Deletion von *ufd-2* und die Inaktivierung der E4 Ubiquitin Ligase, führt vermehrte RAD-51-Bindung an die DNA zu einem Defekt in der DNA schadensinduzierten Apoptose. Die Bildung der UFD-2 Foci ist von dem pro-apoptotischen *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) p53 Homolog CEP-1 abhängig, was auf eine komplexe Abstimmung zwischen Doppelstrangbruchprozessierung und der Apoptose-Signalantwort hindeutet. Diese Arbeit etabliert somit eine zentrale Funktion der E4 Ubiquitin Ligase UFD-2 in der Koordinierung von dem DNA Reparaturprozess und der apoptotischen Antwort, welche eine originalgetreue Reparatur des Schadens ermöglicht.