

## Notsignal im Zellkern - neuartiger Mechanismus der Zellzykluskontrolle

### **Ein RNA-Bindeprotein in neu entdeckten Zellkernkörperchen verhindert Zellteilung und wacht über Genomstabilität**

Biochemiker der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg haben einen unerwarteten Mechanismus entdeckt, der dazu beiträgt, dass Zellteilung nur dann stattfinden kann, wenn die Erbsubstanz (DNA) im Zellkern sich vollständig verdoppelt hat. Das Forscherteam um Professor Dr. Georg Stoecklin stieß auf ein RNA-Bindeprotein namens TIAR, dessen Abwesenheit zur Störung der Zellteilung und zu schweren Schäden in Chromosomen führt.

Für das Funktionieren und die Gesundheit unseres Körpers ist es wichtig, dass das Genom bei der Zellteilung ohne Fehler auf die beiden Tochterzellen übertragen wird. Um dies sicherzustellen, haben Zellen Kontrollpunkte (engl. checkpoints) in ihren Zellzyklus eingebaut. Von besonderer Wichtigkeit ist der G2/M Kontrollpunkt, der dafür sorgt, dass die Verdoppelung der DNA (DNA-Replikation) abgeschlossen ist, bevor die Zellen von der G2-Phase in die Mitose, also die eigentliche Zellteilung, eintreten.

Zusammen mit Forschern am Spanish National Cancer Research Centre (CNIO) in Madrid und am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg konnten Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg zeigen, dass das RNA-Bindeprotein TIAR die Zellteilung verhindert, solange die DNA-Replikation im Zellkern nicht abgeschlossen ist. Insbesondere bewirkt TIAR eine Hemmung der Zellzykluskinase CDK1, eines Signalproteins, das für die Zellteilung von zentraler Bedeutung ist.

Bei ihren Untersuchungen entdeckten die Forscher eine neuartige Struktur im Zellkern, sogenannte G2/M Transition Granules. Dabei handelt es sich um besondere Zellkernkörperchen, die am Übergang von der G2-Phase in die Mitose gebildet werden. Die Wissenschaftler erkannten, dass die Zellkernkörperchen immer dann stark zunehmen, wenn Probleme bei der DNA-Replikation auftreten und Zellteilung verhindert werden muss. Die Forscher konnten zeigen, dass TIAR sich in den Zellkernkörperchen zusammen mit der Zellzykluskinase CDK1 anreichert und eine hemmende Wirkung auf CDK1 ausübt.

Warum aber übernimmt gerade ein RNA-Bindeprotein eine solche Funktion in der Zellzykluskontrolle? Hinweise auf eine Antwort fanden die Forscher in der Zusammensetzung der Zellkernkörperchen, die neben Komponenten der DNA-Replikationsmaschinerie auch eine RNA-Polymerase enthalten. Dieser Umstand legt die Vermutung nahe, dass Schwierigkeiten in der DNA-Replikation zur lokalen Synthese von RNA als eine Art „Notsignal“ und zur Bildung der Zellkernkörperchen führen. Das RNA-Bindeprotein erkennt dieses Notsignal und verhindert durch seinen hemmenden Einfluss auf CDK1 den Eintritt in die Zellteilung.

Mit ihrer Arbeit leisten die Wissenschaftler um Professor Stoecklin einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Zellzykluskontrolle, die dafür sorgt, dass das Genom in unseren Zellen stabil bleibt und Schäden in der DNA nicht fortgepflanzt werden. Bisher war vor allem bekannt, dass die ATR-Kinase bei Problemen während der DNA-Replikation den Übergang von der G2-Phase in die Mitose

verhindert. Mit der Entdeckung der Zellkernkörperchen und der Rolle von TIAR fügen sie dem bisher bekannten ATR-Signalweg einen neuartigen Mechanismus hinzu, der den G2/M-Kontrollpunkt mit aktiviert.

Da die Zellzykluskontrolle eine besondere Bedeutung für die Entstehung von Krebs hat, wird sich das Forscherteam um Professor Stoecklin nun darauf konzentrieren, die Rolle von TIAR in der Entstehung von Krebs zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Menge an TIAR in Tumorzellen darüber entscheiden könnte, ob eine Krebsbehandlung mit ATR-Hemmern, die derzeit experimentell erprobt wird, wirksam ist. Die Zukunft wird zeigen, ob die Entschlüsselung zellulärer Notsignale zu einer besseren Behandlung von Krebs beitragen kann.

### **Der Mechanismus in der Grafik**

Störungen der DNA-Replikation führen zum Stillstand des Zellzyklus vor der eigentlichen Zellteilung. Dabei bilden sich als eine Art „Notsignal“ besondere Zellkernkörperchen, in denen sich das RNA-Bindeprotein TIAR zusammen mit der Zellzykluskinase CDK1 anreichert. TIAR bewirkt eine Hemmung von CDK1, trägt damit bei zur Zellzykluskontrolle und verhindert die fehlerhafte Weitergabe des Genoms an die Tochterzellen.

### **Publikation**

*TIAR marks nuclear G2/M transition granules and restricts CDK1 activity under replication stress*  
V. Lafarga, H.-M. Sung, K. Haneke, L. Roessig, A.-L. Pauleau, M. Bruer, S. Rodriguez-Acebes, A.J. Lopez-Contreras, O.J. Gruss, S. Erhardt, J. Mendez, O. Fernandez-Capetillo, and G. Stoecklin  
EMBO Reports,  
DOI: 10.15252/embr.201846224