

Gianmatteo Vit

Dr. med.

## **The Role of Human *Slfn5* and its *Xenopus Laevis* Ortholog in Mitotic Cell Cycle Progression and Oocyte Meiotic Resumption**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Professor Dr. med. Alwin Krämer

Der G2/M-Übergang des Zellzyklus spielt eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung der Zelle, ob die Mitose begonnen werden kann oder nicht, und wird durch evolutionär konservierte Proteine reguliert. Unter diesen zählt die Proteinphosphatase 2A (PP2A), welche für die Dephosphorylierung einer Vielzahl von Substraten verantwortlich ist und der Aktivität von Cyclin B-cdc2 entgegenwirkt, wodurch der richtige Zeitpunkt des Eintritts und des Austritts in und von der Mitose moduliert wird. Eine Herunterregulierung von PP2A führt zum G2-Stillstand.

*Schlafen* Gene gehören zu einer konservierten Genfamilie, die an der Zellproliferation und Zelldifferenzierung beteiligt ist. In der vorliegenden Arbeit wurde SLFN5 als Downstream-Effektor von PP2A bei der Regulation des G2/M-Übergangs identifiziert. PP2A reguliert die SLFN5-Stabilität und verhindert dessen Abbau, indem sie minimale CDK Konsensussequenzen von SLFN5 dephosphoryliert. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der Funktionsverlust von SLFN5 das Fortschreiten des Zellzyklus am G2/M-Übergang irreversibel verhindert und zur Apoptose führt. Bemerkenswerterweise kann der G2-Stillstand als Folge der PP2A-Hemmung durch eine Phospho-Null-Mutantenvariante von SLFN5 aufgehoben werden, die nicht auf der PP2A-Aktivität angewiesen ist, um ihre Stabilität aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus haben wir das *Xenopus laevis* Ortholog vom menschlichem SLFN5 (Xe-SLFN) charakterisiert und gezeigt, dass die SLFN5-Proteinfunktion während der Evolution erhalten geblieben ist. Xe-SLFN konnte den Funktionsverlust von SLFN5 und PP2A in einem menschlichen Zelllinienmodell beheben. Unter Verwendung von *Xenopus*-Eizellen und frühen Embryonen zeigten wir ferner, dass Xe-SLFN von den Anfangsstadien der Eizellenreifung an exprimiert wird und eine Rolle bei der meiotischen Wiederaufnahme von G2-arretierten Eizellen und beim Fortschreiten des embryonalen Zellzyklus spielt. Die Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit liefern erste

Einblicke in die evolutionär konservierte Funktion von SLFN5 als Regulator des G2/M-Übergangs des Zellzyklus in nichtredundanter Weise.