

## Abstract

Although the understanding of the plant cell cycle and its regulators has tremendously increased over the last years, still little is known about the connection between proliferation and differentiation. Similarly, cell-cycle modulation under stress conditions, i.e. upon DNA damage, is not well understood, especially as known pathways from animals and yeast are apparently not conserved in plants. The first half of this study shows that asymmetric cell divisions, which produce daughter cells with different cellular fates, depend on the activity level of the cyclin-dependent kinase CDKA;1, a core cell-cycle regulator. Low kinase levels are sufficient for symmetric, but high levels are required for asymmetric divisions in the root of *Arabidopsis thaliana*. The function of CDKA;1 in asymmetric cell divisions operates through a transcriptional control system mediated by the CDKA;1 target RETINOBLASTOMA-RELATED 1 (RBR1), the plant homologue of the animal tumor suppressor gene Retinoblastoma. RBR1 does not only control cell-cycle genes but also genes required for asymmetric divisions and cell-fate acquisition. Thus, the CDKA;1/RBR1 module directly links cell proliferation with differentiation. The identified mechanism is not restricted to the root meristem, but is also active in formative cell divisions in the stomatal lineage, and hence, represents a general control mechanism for asymmetric cell divisions in *Arabidopsis*. The second half of the study concentrates on cell-cycle regulation following DNA damage, focusing on B1-type cyclins (CYCB1s), which have been proposed to be decisive under stress conditions, especially during DNA damage, due to the previous observation of an upregulation following DNA stress treatment. It is revealed that *cycb1* mutants are not sensitive to the genotoxins hydroxyurea and bleomycin but are hypersensitive to the DNA crosslinking agent cisplatin. Since damage caused by this compound is exclusively repaired by homologous recombination, it is suggested that CYCB1s and CDKB1s as their Cdk partners, are involved in this repair pathway. Consistently, CYCB1;1 is upregulated after cisplatin treatment. Next, the role of the *Arabidopsis* WEE1 kinase under DNA damage conditions is investigated. Evidence for the existence of a novel DNA repair pathway is obtained in which WEE1 might inhibit CDKDs (Cdk-activating kinases) that would subsequently result in reduced CDKA;1 activity, and thus, cell-cycle arrest upon DNA damage.

## Kurzzusammenfassung

Obwohl das Verständnis des pflanzlichen Zellzyklus und seiner Regulatoren in den letzten Jahren stark zugenommen hat, ist noch immer wenig bekannt über das Zusammenspiel von Zellteilung und Differenzierung, ebenso über die Modulation des Zellzyklus nach DNA-Schäden, da bekannte Signalwege aus tierischen Systemen und Hefe in Pflanzen nicht konserviert sind. Der erste Teil dieser Arbeit zeigt, dass asymmetrische Zellteilungen, d.h. die Produktion von Tochterzellen mit unterschiedlichen zellulären Schicksalen, vom Aktivitätslevel der Cyclin-abhängigen Kinase, CDKA;1, die als zentraler Motor des Zellzyklus gilt, abhängen. Niedrige Aktivitätslevel sind ausreichend für symmetrische, wohingegen hohe Aktivität für asymmetrische Zellteilungen im Wurzelmeristem von *Arabidopsis thaliana* benötigt werden. Die Funktion von CDKA;1 bei asymmetrischen Zellteilungen wird durch ein transkriptionelles Kontrollsystem vermittelt, welches abhängig ist von dem CDKA;1-Substrat RBR1, dem pflanzliche Homolog des tierischen Tumorsuppressor-Gens Retinoblastoma. RBR1 kontrolliert nicht nur Zellzyklus-Gene, sondern auch solche, die verantwortlich für asymmetrische Zellteilungen und Zellschicksalbestimmung sind. Das bedeutet, dass dieses durch Phosphorylierung gesteuert CDKA;1/RBR1-Modul Zellproliferation direkt mit Differenzierungsprozessen verlinkt. Der hier identifizierte Mechanismus ist nicht auf das Wurzelmeristem beschränkt, sondern funktioniert ebenso bei der Entwicklung von Stomata und präsentiert daher einen generellen Kontrollmechanismus für asymmetrischen Zellteilungen in *Arabidopsis*. Der zweite Teil der vorgelegten Arbeit fokussiert auf der Regulation des Zellzyklus nach DNA-Schäden durch die Familie der B1-Typ-Cycline (CYCB1s), für die, auf Grund einer zuvor beobachteten transkriptionellen Hochregulierung nach Stressbehandlung, eine wichtige Rolle unter Stressbedingungen vermutet wird. Es wird gezeigt, dass *cycb1*-Mutanten nicht sensitiv gegenüber den Genotoxinen Hydroxyharnstoff und Bleomycin sind, aber hypersensitiv nach Behandlung mit dem DNA-Crosslinker Cisplatin. Da durch Cisplatin verursachte Schäden ausschließlich durch homologe Rekombination repariert werden können, wird vorgeschlagen, dass B1-Typ-Cycline gemeinsam mit den pflanzenspezifischen B-Typ-CDKs in diesen Reparaturmechanismus involviert sind. Konsequenterweise ist CYCB1;1 nach Cisplatin-Behandlung transkriptionell hochreguliert. Des Weiteren wird die Rolle der WEE1-Kinase in *Arabidopsis* unter DNA-Stressbedingungen untersucht. Es wurde

Evidenz für die Existenz eines neuen DNA-Reparaturweges erlangt, in dem WEE1 CDKDs (CDK-aktivierende Kinasen) inhibiert. Dies würde folglich in reduzierter CDKA;1-Kinaseaktivität resultieren und einem Zellzyklus-Stop nach DNA Schäden.