

Pressemitteilung**Universität Bayreuth****Christian Wißler**

18.02.2013

<http://idw-online.de/de/news519531>Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Chemie, Medizin
überregional**Wie "molekulare Karabiner" die Zellteilung beim Menschen regulieren****Bayreuther Genetiker präsentieren neue Forschungsergebnisse zur Funktionsweise von Kohäsin im renommierten Journal der European Molecular Biology Organisation (EMBO).**

Das Erbmaterialeiner Zelle zu gleichen Teilen auf die zwei neu entstehenden Tochterzellen zu übertragen, ist die Hauptaufgabe der Zellteilung (Mitose). Damit diese Aufgabe gelingt, muss – noch bevor die Zellteilung einsetzt – jedes Chromosom verdoppelt werden. Zunächst besteht jedes Chromosom aus einem DNA-Faden, einem Chromatid. Hiervon entsteht im Vorgang der Replikation eine Kopie, so dass pro Chromosom zwei gleiche DNA-Fäden – die so genannten Schwester-Chromatiden – existieren. Wie aber ist gewährleistet, dass jede Tochterzelle bei der Zellteilung genau einen der beiden DNA-Fäden erhält und dadurch in genetischer Hinsicht nicht schlechter ausgestattet ist als die Ausgangszelle? Über neue Forschungsergebnisse, die zur Aufklärung dieser grundlegenden Frage beitragen, berichten Johannes Buheitel M.Sc. und Prof. Dr. Olaf Stemmann vom Lehrstuhl Genetik der Universität Bayreuth in der Online-Ausgabe des EMBO Journals.

Kohäsinringe schützen vor Chromosomenverlust

Ein molekularer Komplex, der von der Forschung als Kohäsin bezeichnet wird, hat eine Schlüsselfunktion bei der Zellteilung. Kohäsin besteht im Wesentlichen aus drei lang gestreckten Proteinen: Scc1, Smc1 und Smc3. Diese Proteine sind an ihren Längsenden durch molekulare Wechselwirkungen aneinandergeschlossen und bilden dadurch eine ringförmige Struktur, die mit einem Karabiner vergleichbar ist. Diese Kohäsinringe umschließen die beiden gleichen DNA-Fäden eines jeden Chromosoms und halten sie zusammen. Mit diesem Kunstgriff ist gesichert, dass die Zelle "weiß", bei welchen DNA-Fäden es sich um zusammengehörige Schwester-Chromatiden handelt, die auf die entstehenden Tochterzellen verteilt werden müssen.

Damit sich nun aber die Schwester-Chromatiden voneinander trennen und das Erbmateriale der neu entstehenden Tochterzellen bilden können, müssen sie aus der Umklammerung durch die Kohäsinringe herausgelöst werden. Dies geschieht in zwei Phasen: Bereits zu Beginn der Zellteilung – während der Prophase – werden die meisten Kohäsinringe von den Chromosomen entfernt. Die wenigen verbleibenden Kohäsinringe halten die beiden DNA-Fäden ungefähr in der Mitte zusammen, bis sie im weiteren Verlauf der Zellteilung schließlich zerstört werden. Dann entfernen sich die Chromatiden immer weiter in entgegengesetzte Richtungen, bis die Zellteilung mit der Herausbildung zweier selbständiger Tochterzellen abgeschlossen ist.

Auffällig ist, dass diejenigen Kohäsinringe, die während der Prophase von den Chromosomen entfernt werden, dabei nicht zerstört werden. Die einzige dafür infrage kommende Erklärung ist, dass sich die Kohäsinringe wie Karabinerhaken öffnen; und zwar dort, wo zwei der drei Proteine Scc1, Smc1 und Smc3 ineinander greifen. Die Bayreuther Forscher haben in ihrer im EMBO Journal veröffentlichten Studie nachweisen können, wo genau sich die Kohäsinringe in der Prophase öffnen: nämlich immer nur an der Verbindungsstelle von Scc1 und Smc3.

Neue Erkenntnisse zur "Choreographie" der Zellteilung

Diese Ergebnisse sind umso interessanter, als Stemmann und Buheitel zugleich eine weitere Frage bezüglich der Zellteilung beim Menschen beantworten konnten. Aus Versuchen mit Bäckerhefe war bereits bekannt, wie die Chromosomen dieser Mikroorganismen in die Kohäsinsringe hinein gelangen. Auch hier öffnen sich die Kohäsinsringe, um die Chromosomen aufzunehmen, die zu diesem Zeitpunkt noch aus einem einzigen DNA-Faden bestehen. Allerdings findet diese Öffnung immer nur an der Verbindungsstelle von SMC1 und SMC3 statt. Den Bayreuther Wissenschaftlern ist jetzt der Nachweis gelungen, dass sich die Kohäsinsringe in menschlichen Zellen genauso verhalten.

"Unsere Forschungsarbeiten belegen, dass es sich bei der Zellteilung um einen hochgradig regulierten Vorgang handelt", erklärt Stemmann. "Um die Chromosomen in die ringförmigen Proteinstrukturen einzufädeln und nach der Verdoppelung der DNA-Fäden sicherzustellen, dass die Schwester-Chromatiden zunächst beisammen bleiben, öffnet und schließt sich das Kohäsinsring an der gleichen Stelle. Um aber die Chromatiden herauszulassen, öffnet sich das Kohäsinsring hingegen an einer anderen Stelle. Wir haben es sozusagen mit zwei separaten, nur für kurze Zeit geöffneten Einbahnstraßen zu tun, die gewährleisten, dass beide Vorgänge räumlich klar getrennt und dadurch leichter regulierbar sind." Die Tatsache, dass die in Experimenten mit Bäckerhefe ermittelten Abläufe sich bei der Teilung menschlicher Zellen wiederfinden, ist ein Beleg dafür, wie bedeutsam diese Mechanismen für die fehler- und störungsfreie Entwicklung höherer Organismen sind.

Ein Fortschritt für das Verständnis Kohäsins-assoziierter Krankheiten

Es sind heute zwei Krankheiten bekannt, die direkt auf Defekte in der Regulation von Kohäsins zurückzuführen sind: das Roberts-Syndrom und das Cornelia-de-Lange-Syndrom. Diese angeborenen Defekte äußern sich in teilweise schweren Missbildungen und geistiger Behinderung; häufig führen sie zu einem früheren Tod der Patienten. Die Bayreuther Wissenschaftler hoffen, mit ihren Forschungsarbeiten die Mechanismen der Kohäsins-Regulation-Mechanismen weiter aufzuklären zu können. "Auf diese Weise wird es uns möglicherweise gelingen, Angriffspunkte für neue Therapien zu entwickeln, die einen fehlerfreien Ablauf der Kohäsins-Regulation unterstützen", meint Johannes Buheitel M.Sc., der zurzeit am Lehrstuhl für Genetik an seiner Promotion arbeitet. Er ist Mitglied des Doktorandenkollegs "Lead Structures of Cell Function" im Elitenetzwerk Bayern.

Perspektiven für die weitere Forschung

Kohäsins ist am Lebenszyklus einer Zelle in vieler Hinsicht beteiligt. Über die im aktuellen EMBO Journal veröffentlichten Erkenntnisse hinaus übernimmt Kohäsins noch weitere Funktionen, wie etwa bei der DNA-Verdoppelung und der Kontrolle von Genen. Es wird häufig vermutet, dass auch hierbei ein gezieltes Öffnen und Schließen des Ringes erforderlich ist, um einen störungsfreien Ablauf zellulärer Prozesse zu gewährleisten. Die Forscher um Prof. Dr. Olaf Stemmann wollen künftig diese weiteren Kohäsins-Funktionen genauer untersuchen – mit dem Ziel, zu einem umfassenden Verständnis dieses für menschliche Zellen lebenswichtigen Proteinkomplexes vorzudringen.

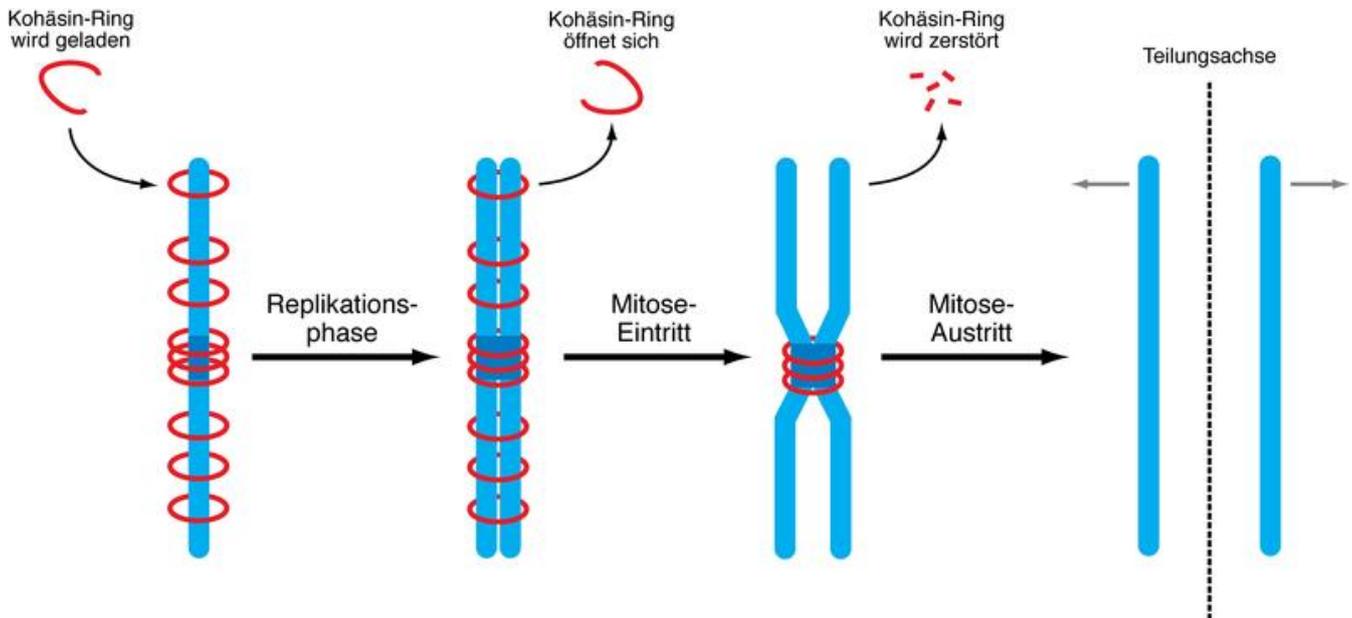
Veröffentlichung:

Johannes Buheitel and Olaf Stemmann,
Prophase pathway-dependent removal of cohesion from human chromosomes requires opening of the SMC3–SCC1 gate,
The EMBO Journal advance online publication 29 January 2013;
DOI:10.1038/emboj.2013.7

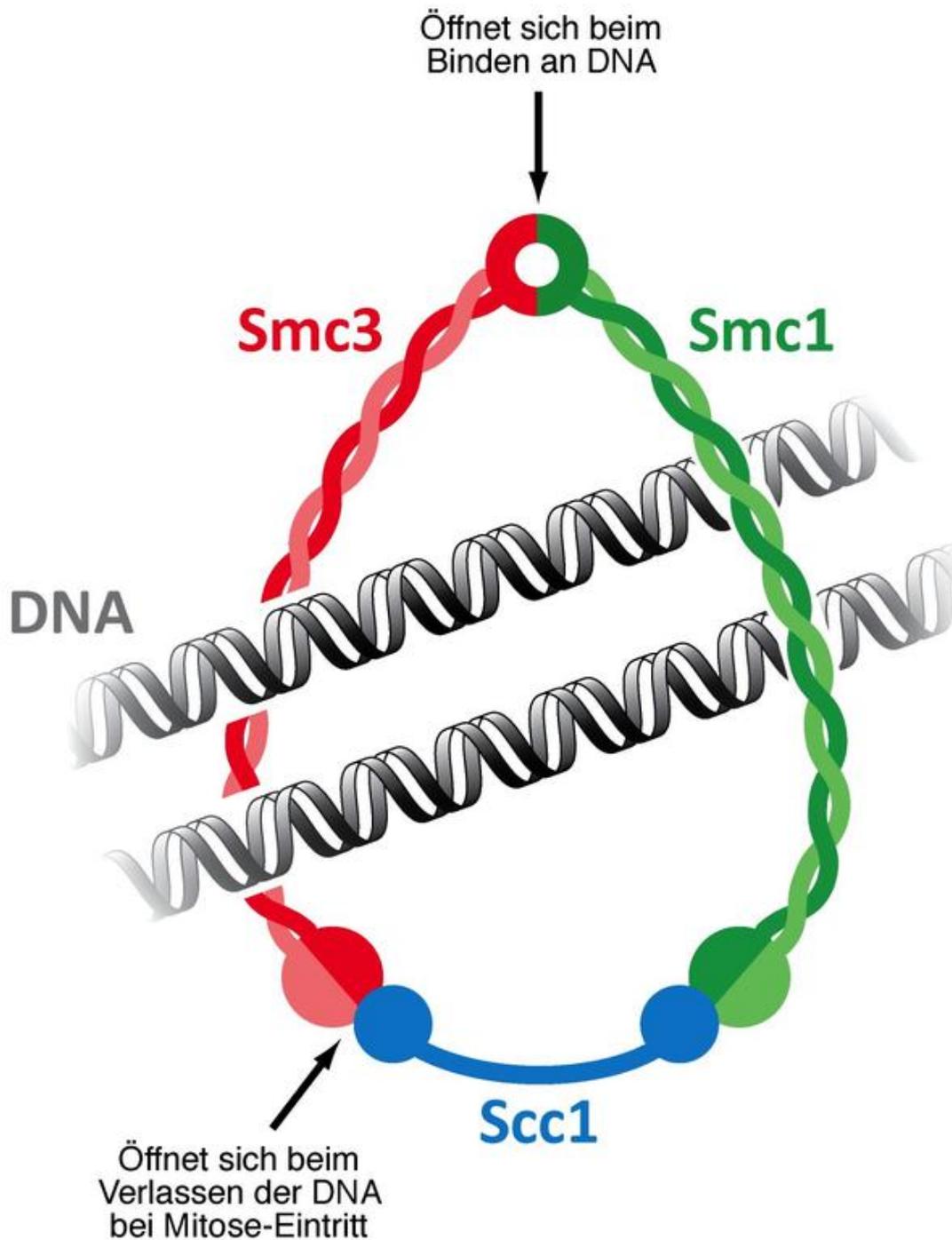
Ansprechpartner:

Prof. Dr. Olaf Stemmann
Lehrstuhl für Genetik

Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
Tel.: +49 (0)921 55 2702
E-Mail: olaf.stemmann@uni-bayreuth.de



Die Grafik zeigt die zentrale Bedeutung von Kohäsins für die stabile Weitergabe unserer Erbanlagen. Vor Beginn der Zellteilung (Mitose) wird das Erbmateriale, das in Chromosomen organisiert ist, im Vorgang der Replikation verdoppelt. Die vorher aus nur einem DNA-Faden bestehenden Chromosomen werden dadurch zu sogenannten Zwei-Chromatid-Chromosomen. Die beiden gleichen DNA-Fäden – die sogenannten Schwester-Chromatiden (blau) – werden dank ringförmiger Kohäsins-Komplexe (rot) miteinander verpaart. Beim Eintritt in die Mitose öffnen sich die meisten Kohäsinsringe und werden dadurch entfernt. Das wenige verbleibende Kohäsins wird schließlich zerstört, um jedes Chromosom in seine beiden identischen Hälften zu trennen und die Zellteilung abzuschließen. Grafik: Lehrstuhl für Genetik, Universität Bayreuth; mit Quellennachweis zur Veröffentlichung frei.



Kohäsion hält die beiden Schwester-Chromatiden eines jeden Chromosoms ringförmig umschlossen. Die jetzt veröffentlichten Befunde zeigen, dass ein Kohäsionring wie ein "molekularer Karabiner" fungiert: Er öffnet sich an unterschiedlichen Stellen, um DNA einzufädeln (d.h. an DNA zu binden) oder herauszulassen.

Grafik: Lehrstuhl für Genetik, Universität Bayreuth; mit Quellennachweis zur Veröffentlichung frei.