

Pressemitteilung

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

Dr. Martin Ballaschk

03.05.2021

<http://idw-online.de/de/news767992>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional



Frühe Geschlechtsunterschiede – X-chromosomaler Einfluss lässt weibliche Embryonen langsamer wachsen

Ein Berliner Forschungsteam hat auf dem X-Chromosom Gene gefunden, die Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Embryonalentwicklung erklären. Die Erkenntnisse sind möglicherweise relevant für eine geschlechtersensible Medizin und Stammzelltherapie.

Der „kleine Unterschied“ ist im frühen Embryo winzig und mit bloßem Auge nicht zu erkennen. Die befruchtete Eizelle hat sich gerade erst ein paar Mal geteilt und in eine Kugel aus Stammzellen verwandelt. Und doch werden schon jetzt die Weichen für die Unterschiede zwischen den biologischen Geschlechtern gestellt.

Anders als der männliche legt der weibliche Embryo bei Mäusen in der frühen Entwicklung eine Pause ein. „Warum sich weibliche Säugetiere etwas langsamer entwickeln, ist unklar und Gegenstand von Diskussionen und Vermutungen“, sagt Edda G. Schulz, Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin. „Es liegt aber auf der Hand, dass Gene auf dem X-Chromosom und ihre Dosierung für die Entwicklungsverzögerung verantwortlich sind. Wir wollten herausfinden, um welche Gene es sich dabei genau handelt.“

Zusammen mit ihrem Team begab sich Schulz auf die Suche nach den Faktoren, die für die verzögerte Entwicklung von weiblichen Zellen verantwortlich sind. „Wir haben die Gene auf dem X-Chromosom einem systematischen Screening unterzogen“, sagt Oriana Genolet, Doktorandin in Schulz' Team und Erstautorin der Studie, die kürzlich im Fachjournal *Genome Biology* erschien. Gefunden haben sie dabei zwei Gene mit den Namen *Dusp9* und *Klhl13*, die Proteine kodieren, die den MAPK-Signalweg steuern. Über diesen zellulären Kommunikationskanal entscheidet die Zelle, ob sie weiter wächst und sich spezialisiert – oder in ihrem Stammzellzustand verharrt.

Für ihre Untersuchungen nutzten die Forscherinnen das CRISPR-Cas9-System, mit dem sich sehr genaue Schnitte im Genom vornehmen lassen. „In kultivierten Zellen deaktivierten wir zunächst fast tausend Gene auf dem X-Chromosom – in jeder Zelle durfte aber nur ein einziges Gen mutieren“, sagt Genolet. „Anschließend konnten wir jene Zellen anreichern, die eine veränderte Aktivität des MAPK-Signalwegs aufwiesen, und die Gene identifizieren, die in ihnen mutiert waren.“ *Dusp9* und *Klhl13* hatten in diesem Versuch den mit Abstand größten Einfluss auf die Stammzell-Eigenschaften der Zelle.

Dass die Gene für die beiden Proteine auf dem X-Chromosom liegen, macht sie besonders interessant. Die Zellen von männlichen Säugetieren besitzen in der Regel jeweils ein X- und ein Y-Chromosom, weibliche dagegen zwei X-Chromosomen – sie benötigen allerdings nur eines. Einige Zeit nach der Befruchtung schalten die Zellen eines weiblichen Embryos daher das überzählige X-Chromosom ab, erklärt Schulz: „Während der ersten Tage der Entwicklung bekommen weibliche Zellen von den X-chromosomalen Genen sozusagen die doppelte Dosis. Das macht dieses Stadium für die Erforschung von Gen-Dosis-Effekten so spannend.“

Tatsächlich konnten die Forschenden die Entwicklungsverzögerung umgehen, indem sie die neu gefundenen Gene auf einem der beiden weiblichen X-Chromosomen deaktivierten. „Mit der einfachen Dosis der Proteine verhalten sich frühe embryonale Stammzellen von weiblichen Mäusen so wie männliche, also fast als wenn es gar kein zweites X-Chromosom gäbe“, sagt Schulz. Umgekehrt ließen sich männliche Zellen auch verweiblichen, wenn sie eine doppelte Portion der Proteine bekamen.

„Wir haben nicht nur zentrale Regulatoren für die frühe Sexualdifferenzierung in embryonalen Stammzellen gefunden“, sagt Genolet. „Wir konnten auch zeigen, wie ein zusätzliches Chromosom den Zellzustand global beeinflussen kann. Ähnliche Dosisseffekte von Chromosomen sehen wir zum Beispiel bei Trisomien.“

Wie Schulz erklärt, lassen sich aus den Befunden an Mäusestammzellen auch Schlüsse für Krankheiten bei Menschen ziehen. „Männer und Frauen sind für bestimmte Krebsarten unterschiedlich anfällig und dies muss nicht immer am Einfluss der Hormone liegen“, sagt die Gruppenleiterin. „Bei Krebs sind häufig Teile des MAPK-Signalwegs mutiert und funktionieren nicht mehr korrekt. Möglicherweise spielen geschlechtsspezifische Dosisseffekte hier eine Rolle, wenn das inaktive X-Chromosom in den Krebszellen wieder eingeschaltet wird.“

Auch für die Stammzelltherapie hätten die Ergebnisse Folgen, denn bei der Kultivierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) von Menschen gehe die Inaktivierung des X-Chromosoms manchmal verloren, mit unklaren Konsequenzen. Schließlich befinden sich auf dem Chromosom ganze fünf Prozent der bekannten menschlichen Gene, die für die Fortpflanzung, Entwicklung des Gehirns und kognitive Prozesse wie Wahrnehmung und Lernen verantwortlich sind – und diese müssen wohldosiert sein.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

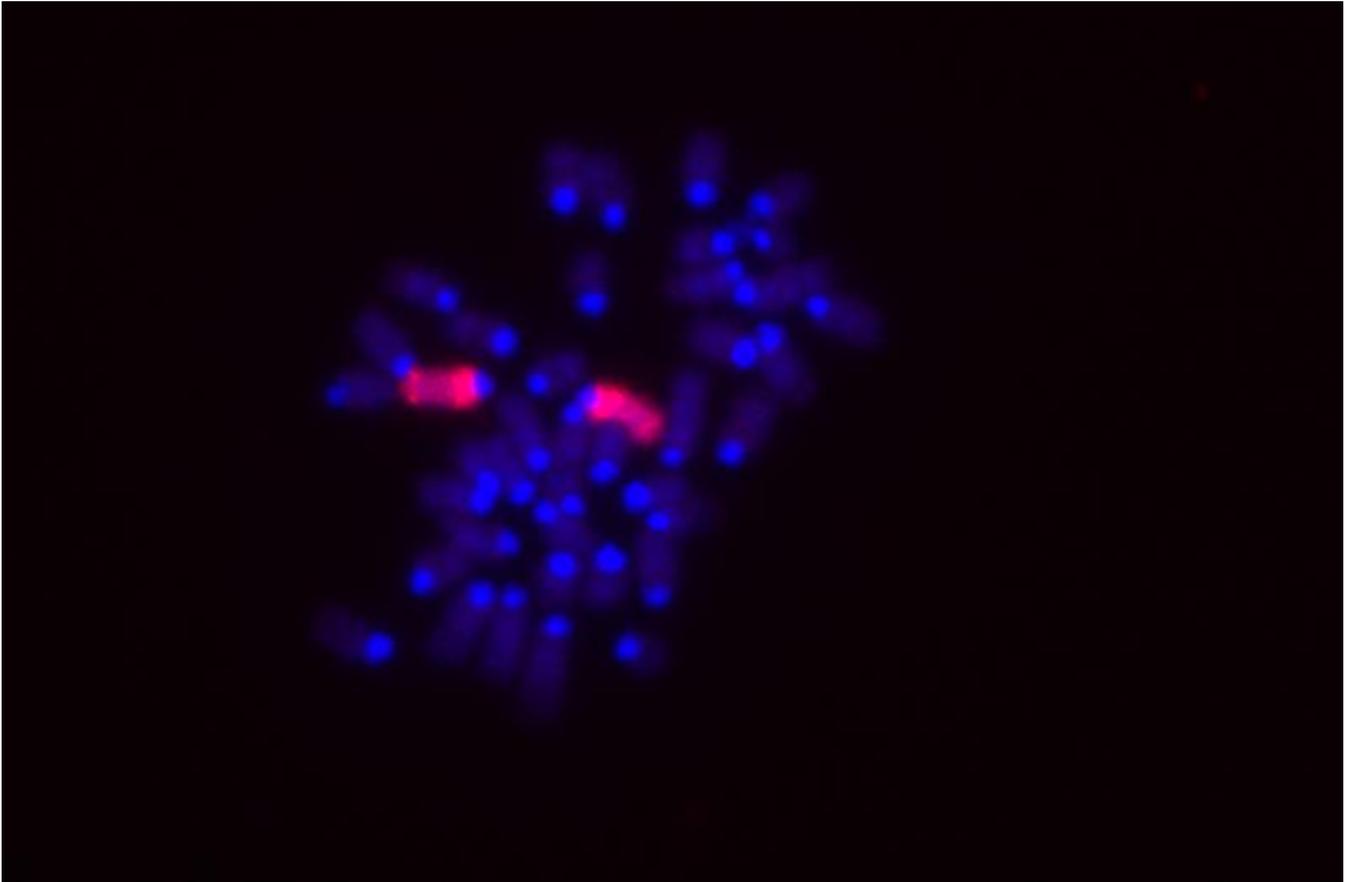
Dr. Edda Schulz
Leiterin Lise-Meitner-Forschungsgruppe
+49 30 8413-1226
Edda.Schulz@molgen.mpg.de
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Oriana Genolet
Wissenschaftlerin
+49 30 8413-1683
genolet@molgen.mpg.de
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Originalpublikation:

Genolet O, Monaco AA, Dunkel I, Boettcher M, Schulz EG.
Identification of X-chromosomal genes that drive sex differences in embryonic stem cells through a hierarchical CRISPR screening approach. *Genome Biol.* 2021 Apr 16;22(1):110.
<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-021-02321-2>

URL zur Pressemitteilung: <https://www.molgen.mpg.de/4389269/> – Online-Version dieser Pressemitteilung



Dies sind die Chromosomen aus einer weiblichen Mauszelle (blau gefärbt), in der die X-Chromosomen zusätzlich rot gefärbt sind
Edda Schulz
MPI f. mol. Genetik