

Wien, 23. September 2004

Fortpflanzung:

Ringmolekül sichert stabile Weitergabe der Erbinformation

Forscher im Labor des britischen Zellbiologen Kim Nasmyth am Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien haben einen möglichen Grund für die starke Zunahme der Gefahr von Fehlgeburten bei Frauen mit fortschreitendem Alter gefunden. Ein ringförmiges Molekül, das über Jahrzehnte stabil bleiben muss, spielt dabei eine entscheidende Rolle.

Der Biochemiker Christian Häring und seine Kollegen beschreiben in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Molecular Cell* (24.9.2004) die Details: vor der Teilung einer Zelle werden in einem als Replikation bezeichneten Prozeß zwei identische Kopien von jedem Chromosom hergestellt. Die als Kohäsion bezeichnete Verbindung zwischen diesen Schwesterchromatiden stellt sicher, daß bei der folgenden Zellteilung jede Tochterzelle genau eine Kopie eines jeden Chromosoms erhält. Fehler bei dieser Chromosomenaufteilung führen zu Zellen mit fehlenden oder überzähligen Chromosomen, was schwerwiegende Folgen haben kann. So findet sich etwa eine abnormale Chromosomenanzahl häufig bei Krebszellen. Das Down-Syndrom geht gleichfalls auf eine zusätzliche Kopie eines Chromosoms (Trisomie) zurück.

Wenn sich ein weiblicher Organismus entwickelt, reifen die Keimzellen in zwei Phasen heran. Noch vor der Geburt durchlaufen vermutlich alle Eizellen des embryonalen Körpers den Chromosomen-Replikationsprozeß, verharren jedoch daraufhin in einem Stadium vor der Zellteilung. Erst mit Erreichen der Geschlechtsreife verläßt pro Zyklus jeweils eine Eizelle dieses Stadium, teilt sich und wird schließlich zur reifen Eizelle. Zwischen der Chromosomen-Replikation und der ersten Teilung liegen somit viele Jahre bzw. Jahrzehnte. Fehler während dieser Zellteilungen sind die häufigste Ursache für Fehlgeburten und nehmen ab Ende dreißig mit zunehmendem Alter der Mutter exponentiell zu. Die Gründe für die vermehrten Fehler mit höherem Alter sind weitgehend unbekannt.

Die IMP-Forscher konnten bereits mit ihrer Arbeit an Hefezellen zeigen, daß ein aus vier Untereinheiten bestehender Eiweißkomplex die Schwesterchromatiden vor der Zellteilung zusammenhält. Dieser Eiweißkomplex bildet eine ringförmige Struktur, die die Schwesterchromatiden vermutlich richtiggehend umschließt. Der Ring wird erst dann geöffnet, wenn die korrekte Aufteilung der Chromatiden in die Tochterzellen gewährleistet ist. Dies geschieht durch ein Enzym namens Separase, das wie eine molekulare Schere wirkt.

Die Wissenschaftler fanden nun, daß die Verbindungen der Untereinheiten, die diesen Ring bilden, sehr stabil sind. Sie fallen auch während langer Zeiträume nicht auseinander. In Zusammenarbeit mit Kollegen in Cambridge, England, konnten die



Strukturmodell des Kohäsins-Komplexes. Ein Ring hält das Schwesterchromatidenpaar (angedeutet durch die DNA Doppelhelix) zusammen.

Grafik: IMP/Häring (2004)

Für weitere Illustrationen kontaktieren Sie bitte Christian Häring.

Kontakt:

Dr. Christian Häring
+43 1 79730-426
haering@imp.univie.ac.at

Dr. Heidemarie Hurlt
+43 664 8247910
hurlt@imp.univie.ac.at

Links:

IMP Website
<http://www.imp.univie.ac.at/>

Arbeitsgruppe Kim Nasmyth
http://www.imp.univie.ac.at/nasmyth/nas_hp.html

Forscher sogar eine dieser Verbindungen in atomarer Auflösung sichtbar machen. Gleichzeitig wiesen sie nach, daß es nicht möglich ist, die Verbindung zwischen den Schwesterchromatiden nach Vollendung des Replikations-Prozesses neu zu bilden. Die während der Replikation hergestellte Kohäsion muß also bis zur folgenden Zellteilung halten.

Falls dies auch auf Eizellen zutrifft, dann muß die noch vor der Geburt hergestellte Kohäsion jahrzehntelang halten, ohne die Möglichkeit, später erneuert oder repariert zu werden. In dieser Schwachstelle könnte ein Grund für die starke Zunahme an Fehlern bei der Eizellreifung mit fortschreitendem Alter der Mutter liegen. Die Forscher wollen nun den molekularen Mechanismus des Eiweißkomplexes, der für die Kohäsion verantwortlich ist, weiter entschlüsseln.

Das IMP betreibt in Wien Grundlagenforschung für den internationalen Firmenverband Boehringer Ingelheim. Seit 1988 bildet es den Kern des heutigen Campus Vienna Biocenter. Mit über 200 Mitarbeitern aus 28 Nationen widmet sich das IMP der Aufklärung von molekularen Vorgängen bei der Entwicklung von Organismen und der Entstehung von Krankheiten.

Policy regarding use:

IMP press releases may be freely reprinted and distributed via print and electronic media. Text, photographs and graphics are copyrighted by the IMP. They may be freely reprinted and distributed in conjunction with this new story, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the IMP web site: www.imp.univie.ac.at