



Laura Schöckel, Erstautorin des Beitrags in „Nature Cell Biology“, in einem Labor des Lehrstuhls für Genetik, Universität Bayreuth.

Neue Erkenntnisse in der Genetik

Unterschiedliche Zellteilungsprozesse, aufeinander abgestimmt durch Verwendung von Kohäsin

Die Lebenszyklen menschlicher Zellen gliedern sich in komplexe biochemische Prozesse. Wie diese Prozesse aufeinander abgestimmt werden, ist noch in vieler Hinsicht rätselhaft. Ein Forschungsteam an der Universität Bayreuth hat jetzt mehr Licht in dieses Dunkel bringen können und präsentiert im Wissenschaftsmagazin „Nature Cell Biology“ eine überraschende Erkenntnis. Menschliche Zellen verwenden den gleichen Proteinkomplex (Kohäsin) in unterschiedlichen Prozessen der Zellteilung: nämlich nicht nur im Chromosomenzyklus, sondern auch – wie erstmals nachgewiesen werden konnte – im Zentrosomenzyklus. Die neuen Forschungsergebnisse können ein besseres Verständnis der Tumorentstehung fördern.

Wie die Bayreuther Wissenschaftler herausgefunden haben, ist das aus dem Chromosomenzyklus bekannte Kohäsin auch im Innern der Zentrosomen enthalten. Hier hält es

deren Bausteine, die Zentriolen, zusammen. Das Enzym Separase, das die Chromosomen während der Zellteilung vom Kohäsin befreit, entfernt das Kohäsin auch von den Zentriolen. Der Zentrosomenzyklus ist daher auf den Chromosomenzyklus sinnvoll abgestimmt.

Der Chromosomenzyklus

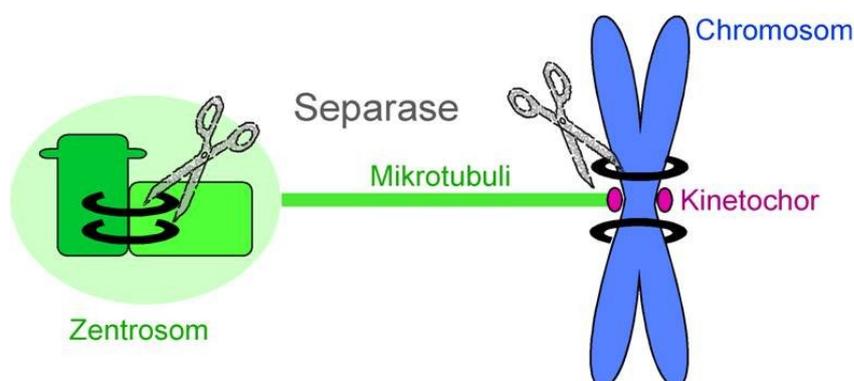
Die Erbinformation des Menschen ist in Form von DNS auf den Chromosomen gespeichert. Bevor die Zelle sich teilt, damit zwei Tochterzellen entstehen, wird die Erbinformation verdoppelt. Infolge dieser Verdoppelung hat jedes Chromosom zwei gleiche DNS-Fäden. Diese verteilen sich auf zwei Molekülkomplexe, die in der Forschung als Schwesterchromatiden bezeichnet werden. Sie lagern sich eng aneinander, zusammengehalten durch Kohäsin. Hierbei handelt es sich um einen Molekülkomplex, der aus mehreren Proteinen besteht und die beiden DNS-Fäden der Schwesterchromatiden ringförmig umschließt.

Während der Zellteilung müssen die jeweiligen Schwesterchromatiden auf die beiden Tochterzellen aufgeteilt werden. Hierzu ist eine Entfernung des Kohäsin-Komplexes notwendig. Dieser Prozess wird durch ein Enzym namens Separase vermittelt. Sobald die Separase aktiviert ist, zerschneidet sie die Kohäsinringe.

Der Zentrosomenzyklus

Der Transport der Schwesterchromatiden wird von zwei Zellorganellen organisiert, den sogenannten Zentrosomen. Von ihnen strahlen viele winzige röhrenartige Fasern aus, die sich miteinander und mit den Chromosomen verbinden. Dadurch entsteht eine bipolare Struktur, der sogenannte Spindelapparat. Die Zentrosomen nehmen die beiden Pole des Spindelapparats ein, während die zu trennenden Chromosomen in dessen Mitte angeordnet werden.

Sobald die Kohäsinringe zerschnitten sind, können sich die Schwesterchromatiden mit Hilfe des Spindelapparats zu entgegengesetzten Polen der Zelle bewegen. Schließlich schnürt sich die Zelle in der Mitte durch, so dass zwei Tochterzellen entstehen. Dabei erhält jede Tochterzelle unter normalen Bedingungen eines der beiden Zentrosomen sowie einen Chromosomensatz, der zunächst nur aus einzelnen DNS-Fäden besteht. Damit sich bei der nächsten Zellteilung wieder eine bipolare Spindel bilden kann, muss



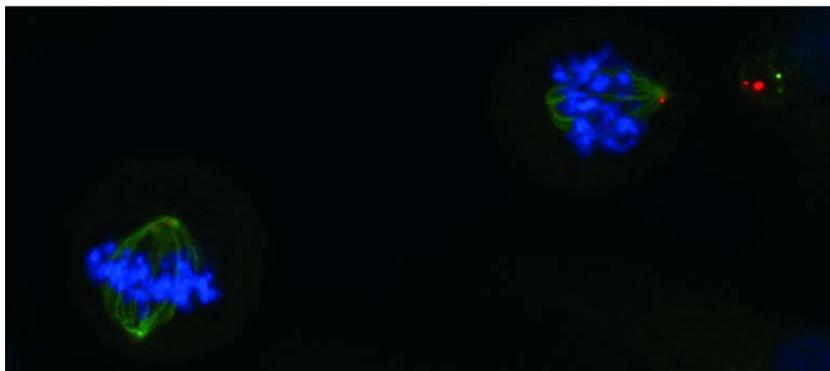
Bei der Zellteilung befindet sich an den beiden entgegengesetzten Polen des Spindelapparats jeweils ein Zentrosom; in der Mitte sind die Chromosomen, bestehend aus zwei Schwesterchromatiden, angeordnet. Von beiden Zentrosomen gehen röhrenförmige Fasern (Mikrotubuli) aus. Sie docken an den Schwesterchromatiden an, um diese auseinander zu ziehen. Die Stellen, an denen sie sich 'einhaken', heißen Kinetochoren.

Die Grafik zeigt links eines der beiden Zentrosomen und die davon ausgehenden Fasern. Bayreuther Wissenschaftler haben jetzt entdeckt, dass die beiden Zentriolen im Innern des Zentrosoms durch Kohäsine zusammengehalten werden – genauso wie die Schwesterchromatiden. Das Enzym Separase wirkt in beiden Fällen als Schere, indem es Kohäsine zerschneidet.

das Zentrosom – ähnlich den Chromosomen – verdoppelt werden. Dabei ist es erforderlich, dass der Chromosomenzyklus und der Zentrosomenzyklus sinnvoll aufeinander abgestimmt werden.

Die Choreographie beider Zyklen

Wie gelingt es gesunden Zellen, diese Aufgabe zu meistern? Einer Antwort auf diese Frage sind Bayreuther Wissenschaftler um Prof. Dr. Olaf Stemmann (Lehrstuhl für Genetik) jetzt einen wichtigen Schritt nähergekommen. Sie konnten dabei insbesondere an zwei Forschungsergebnisse amerikanischer Kollegen anknüpfen. Im Innern eines Zentrosoms befinden sich zwei zylinderförmige Strukturen, die sogenannten Zentriolen; vor der Zellteilung stehen sie in engem Kontakt rechtwinklig aufeinander. Forscher an der Universität Stanford hatten zunächst herausgefunden, dass sich das Zentrosom nur verdoppeln kann, wenn diese strenge Anordnung der Zentriolen gelockert wird. An dieser Lockerung ist, wie dieselbe Arbeitsgruppe später berichtete, Separase beteiligt. Welches Protein dabei von Separase geschnitten wird, blieb jedoch offen.



Immunfluoreszenz-Aufnahme während der Mitose (Zellteilung). Die Zentrosomen – sie werden als Pole bezeichnet – sind rot; die von ihnen ausstrahlenden röhrenförmigen Fasern (Mikrotubuli) sind grün; die DNS in der Mitte ist blau.

Das Forscherteam in Bayreuth, dem auch die Doktorandin Laura Schöckel angehörte, machte nun eine überraschende Entdeckung: Die aus der Chromosomenforschung bekannten Kohäsinsringe halten auch die Zentriolen eng zusammen. Sie stellen das gesuchte Zielsubstrat der Separase dar. Menschliche Zellen verwenden also den gleichen Proteinkomplex (Kohäsin), um einerseits Schwesterchromatiden und andererseits Zentriolen paarweise zusammenzuschließen. Zudem verwenden sie das gleiche Enzym (Separase), um Kohäsin von beiden Strukturen zu entfernen. So werden zwei unterschiedliche Prozesse, die Trennung der Schwesterchromatiden und die Vorbereitung der Zentrosomenverdopplung, zeitlich koordiniert. Chromosomen- und Zentrosomenzyklus werden sinnvoll aufeinander abgestimmt.

Besseres Verständnis der Tumorentstehung möglich

Vieles spricht derzeit dafür, dass Fehlsteuerungen im Zentrosomenzyklus die Tumorbildung fördern können. „Eine gesunde Entwicklung von Zellen ist wesentlich darauf angewiesen, dass die Erbinformationen bei der Zellteilung korrekt und vollständig an die beiden Tochterzellen weitergegeben werden“, erläutert Laura Schöckel. „US-Forscher vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston haben kürzlich nachgewiesen, dass dieser Vorgang erheblich gestört wird, wenn durch Fehlsteuerungen nicht nur zwei, sondern drei oder mehr Zentrosomen auf die beiden Schwesterchromatiden einwirken.“

Je besser diese Prozesse auf der Ebene der Grundlagenforschung verstanden werden, desto besser sind auch die Aussichten, der Krebsentstehung gezielt entgegenwirken zu

können. Daher förderten die Deutsche Krebshilfe und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) verschiedene Aspekte der Forschungsarbeiten, deren Ergebnisse jetzt in „Nature Cell Biology“ veröffentlicht sind.

Spannende Fragen für die weitere Forschung

Die in Bayreuth erzielten Forschungsergebnisse werfen weitere faszinierende Fragen auf. „Zahlreiche Faktoren, die für das Laden von Kohäsin auf Chromosomen benötigt werden, sind bereits identifiziert worden. Dagegen wissen wir überhaupt nicht, wie Kohäsin an das Zentrosom gelangt“, erklärt Prof. Dr. Olaf Stemmann. „Darüber hinaus ist unklar, ob es auch am Zentrosom als Ring wirkt. Was hält Kohäsin möglicherweise umschlungen?“ Diesen offenen Fragen will das Bayreuther Forschungsteam in seinen weiteren Arbeiten nachgehen.

Veröffentlichung:

Laura Schöckel, Martin Möckel, Bernd Mayer, Dominik Boos and Olaf Stemmann, Cleavage of cohesin rings coordinates the separation of centrioles and chromatids.

In: Nature Cell Biology (2011), Volume 13, pp 966–972.

Published online: 10 July 2011

DOI-Bookmark (Link): [10.1038/ncb2280](https://doi.org/10.1038/ncb2280)

Ansprechpartner für weitere Informationen:

Prof. Dr. Olaf Stemmann

Universität Bayreuth

D-95440 Bayreuth

Tel.: +49 (0)921 / 55-2701 und -2702

E-Mail: olaf.stemmann@uni-bayreuth.de

Laura Schöckel

Universität Bayreuth

D-95440 Bayreuth

Tel.: +49 (0)921 / 55-2709

E-Mail: laura.schoeckel@uni-bayreuth.de

Blick in die Forschung



UNIVERSITÄT
BAYREUTH

2011 – Nr. 28 // 10. August 2011

Mitteilungen der Universität Bayreuth

www.uni-bayreuth.de/blick-in-die-forschung

Forschungsergebnisse • Kompetenzen • Graduiertenausbildung • Technologietransfer

Text und Redaktion:

Christian Wißler mit Olaf Stemmann und Laura Schöckel

Foto S.1:

Forschungsmarketing Universität Bayreuth; zur Veröffentlichung frei.

Abbildungen S.3 und S.4:

Lehrstuhl für Genetik, Universität Bayreuth; zur Veröffentlichung frei.

Foto und Abbildungen in höherer Auflösung zum Download:

www.uni-bayreuth.de/blick-in-die-forschung/28-2011-Bilder/