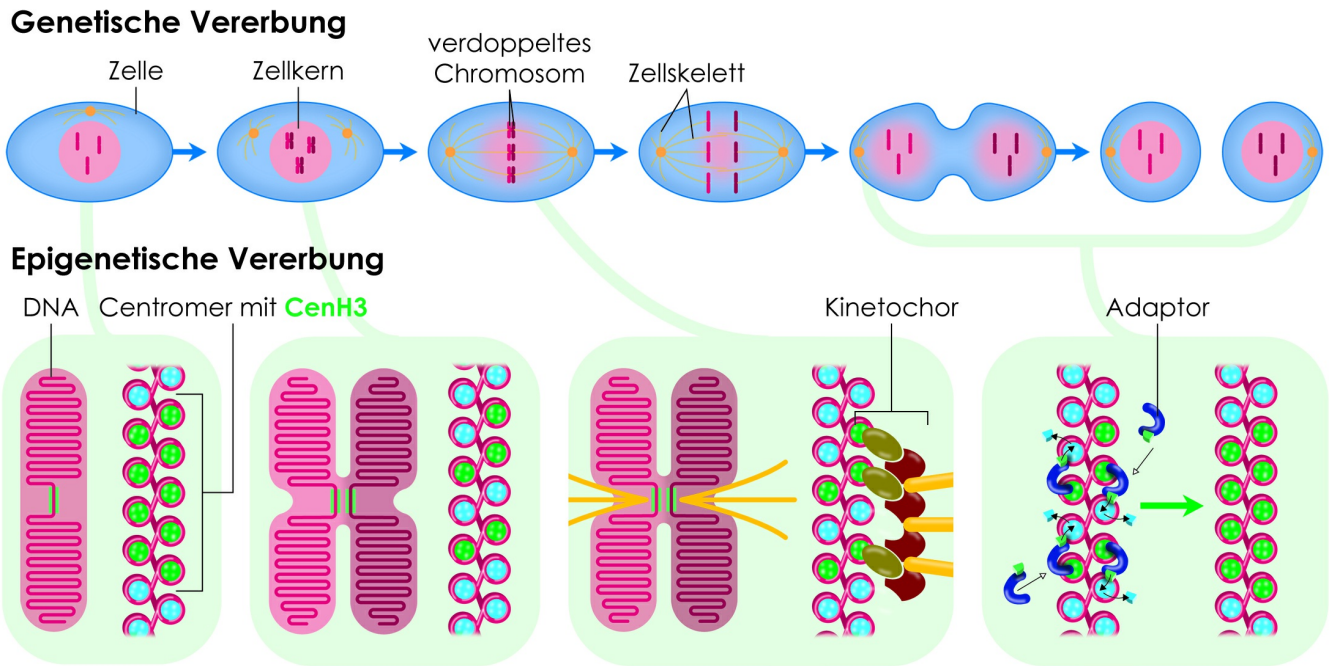


## Patrick Heun: Die Ordnung rund um das DNA-Knäuel

**Der Zellkern ist keine Spaghettischüssel. Wie seine räumliche Organisation zustande kommt und die Struktur von Chromosomen von Zellteilung zu Zellteilung vererbt wird, untersucht Dr. Patrick Heun mit seiner Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg. Jüngst wiesen die Forscher in einem methodisch äußerst eleganten Streich nach, dass für die Bildung der sogenannten Zentromere - oft gut erkennbar in der Mitte der Chromosomen - ein einziges Molekül ausreicht, das Histon CenH3. Dieser molekulare Ordnungshüter ist Teil des sogenannten epigenetischen Gedächtnisses einer Zelle und scheint auch die räumlichen Verhältnisse im Zellkern zu beeinflussen.**

Die menschliche DNA liegt im Zellkern in Form eines zwei Meter langen, auf 23 verwickelte Einzelfäden aufgeteilten Superknäuels vor. Aber dieses Chaos ist geordneter, als der erste Blick durch ein Elektronenmikroskop suggeriert. Das wird zum Beispiel während einer Zellteilung klar: Die vorher verdoppelten Chromosomen kondensieren zu stummeligen X-Strukturen, ordnen sich in einer Ebene an und werden von beiden Seiten der Zelle durch ein Geflecht aus sogenannten Mikrotubuli auseinandergezogen. Sie werden in zwei identische Teile aufgetrennt und auf die zwei Zellpole verteilt, um später das Erbgut von zwei Tochterzellen zu bilden. Die Sollbruchstelle eines jeden Chromosoms befindet sich am sogenannten Zentromer, also der Einschnürung des X. Dieser Bereich der DNA ist beladen mit Histonmolekülen mit dem Namen CenH3. Sie bilden eine Andockstelle für andere Proteine, die eine Art Superkomplex an der Einschnürung des Chromosoms aufbauen, das sogenannte Kinetochor, an dem die Mikrotubuli ansetzen. „Die 23 Chromosomenpaare werden nur gleichmäßig auf die zwei Tochterzellen verteilt, wenn es an jedem Chromosom ein Zentromer gibt“, sagt Dr. Patrick Heun vom Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg. „Es ist daher von entscheidender Bedeutung, zu verstehen, wie diese Struktur im Chromosom etabliert wird.“



Zellteilung (oben) und die epigenetische Vererbung der Zentromere  
 © Art for Science/MPG

## Eine zusätzliche Form von Gedächtnis

Heun interessiert sich seit Jahren für die Frage nach den Mechanismen hinter der Organisation unseres Erbguts. Denn die DNA in unseren Zellen liegt verpackt vor, als sogenanntes Chromatin. Dieses Chromatin reguliert die Proteinproduktion in der Zelle, es bestimmt, welche Bereiche lockerer eingepackt werden und damit den Enzymen der Transkription zugänglich sind. Es kann auch bestimmte Bereiche der DNA durch eine enge Verpackung stumm schalten, über Generationen hinweg. Dieses sogenannte epigenetische Gedächtnis sorgt zum Beispiel dafür, dass Mäusemütter ihren Jungen unterschiedliche Fellfarben vererben, je nachdem welche Nahrung sie zu sich genommen haben. Die Umwelt kann auf bestimmte Vererbungsphänomene über eine Interaktion mit dem Chromatin Einfluss nehmen. Die Sequenz der DNA (also die Genetik) spielt für diese Form der Vererbung keine Rolle.

Das Chromatin wird unter anderem durch sogenannte Histone gebildet. Das sind Proteine, welche die DNA zu der erwähnten dichten Struktur verpacken. Und genau ein solches Histonmolekül spielt auch bei der Bildung des Zentromers eine Rolle. „Schon vor Jahren ist in der Fruchtfliege *Drosophila* gezeigt worden, dass sich ohne das Histon CID keine Zentromere ausbilden“, sagt Heun. CID ist die Fliegenvariante von CenH3. Während seiner Postdoc-Zeit in Berkeley konnte Heun künstliche Kinetochore (also jene Andockstellen für die Mikrotubuli, die sich während der Zellteilung an den Zentromeren bilden) in anderen Bereichen eines Fliegen-Chromosoms herstellen, wenn er durch genetische Manipulation die Konzentration des Histons CID im Zellkern erhöhte. Nach seiner Rückkehr aus den USA etablierte der Forscher, der seine Karriere am Modellorganismus Bäckerhefe begonnen hatte, eine in dem Einzeller gelernte Methode, mit der er plötzlich das Histon CID auch ganz gezielt an bestimmte Stellen im Chromosom der Fruchtfliege dirigieren konnte. Zu diesem Zweck führte er die Sequenz für eine bekannte DNA-Bindestelle (das sogenannte lac-Operon) in die DNA von Fliegenzellen ein und koppelte das Histon CID mit einem Protein, das diese DNA-Sequenz spezifisch erkennen und binden kann.

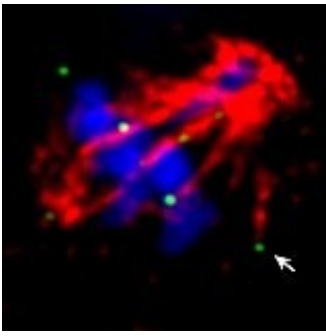


Dr. Patrick Heun vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg  
© MPG

## Künstliche Mikrochromosomen

Mit dieser synthetischen Methode konnte der Forscher mit seinem neuen Team am MPI in Freiburg beweisen, dass man Kinetochore an den gewünschten Stellen im Chromosom entstehen lassen kann. Aber Kinetochor ist nicht gleich Zentromer. Ersteres zerfällt nach jeder Zellteilung, während letzteres über Zellgenerationen hinweg aufrechterhalten wird. Und weil die Zellen der Freiburger nie lange genug lebten, um ihr Erbgut an Enkel und Urenkel zu vererben, war die experimentelle Unterscheidung zwischen den beiden Strukturen nicht möglich. „Trotz unserer Ergebnisse gelang es uns damals nicht, zweifelsfrei zu beweisen, dass das Protein CID allein ausreichend ist, damit an einer bestimmten Stelle im Chromosom der Fruchtfliege ein echtes Zentromer entsteht“, sagt Heun. Das Problem war: Chromosomen werden während der Zellteilung zerrissen, wenn sie mehr als ein Zentromer aufweisen. Der Durchbruch gelang erst vor einigen Monaten.

In einer Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum in München bauten die Forscher künstliche DNA-Ringe (sogenannte Plasmide), die sie je an einer bestimmten Stelle mit der Zielstruktur (lac-Operon) für CID ausstatteten. Sie führten die Plasmide in ihre Zellen ein und sorgten dafür, dass



Gezeigt ist eine Zelle in der Mitose. Die Chromosomen sind in der Metaphasen-Platte angeordnet. Rechts unten sieht man einen einzelnen grünen Punkt (Pfeil), der einem Plasmid entspricht, auf dem mit Hilfe von CenH3 ein Zentromer induziert wurde. Dieses Plasmid ist nun in der Lage, die Mikrotubuli der mitotischen Spindel zu binden. Grün = CenH3 = Zentromere, Rot = Mikrotubuli, Blau = DNA.

© Dr. Patrick Heun/MPG

sich künstlich in die Zellen eingeführtes CID an den Zielstrukturen in den Plasmiden anlagert. An solchen Stellen entstanden plötzlich echte Zentromere: Die Plasmide verhielten sich wie kleine Chromosomen und wurden von Zellgeneration zu Zellgeneration weiter vererbt. Sie waren über eine Vielzahl von Zellteilungen hinweg stabil. Das künstlich eingeführte CID rekrutierte offenbar auch natürliches CID aus der Zelle, sodass sich beim Verdoppeln der künstlichen Mikrochromosomen die dabei halbierte Menge des Moleküls an den Zentromeren „auffüllte“. „Diese Selbstrekrutierung von CID an die Zentromer-Struktur ist eine der Voraussetzungen für die epigenetische Vererbung“, sagt Heun.

### Ein heller Streif am Horizont

Der Beweis war erbracht, dass CID allein ausreicht, um echte Zentromere zu erzeugen. Trotz allem aber sind natürliche Zentromere in lebenden Zellen wesentlich stabiler als die künstlichen. Weitere Forschung im Heun-Labor soll in Zukunft aufdecken helfen, welche zusätzlichen Mechanismen diese Stabilität über Hunderte von Generationen hinweg sicher stellen können. Aber aus einem praktischen Blickwinkel ist die Forschung schon jetzt zukunftsweisend. Denn seit Jahren zerbrechen sich Forscher den Kopf über der Frage, wie man therapeutische Gene (etwa gegen Krebs) in eine Zelle einbringen kann, sodass sie dort über Zellteilungen hinweg aktiv sein können. Die von Heun und seinen Kollegen erzeugten künstlichen Mikrochromosomen könnten als Vehikel dienen, solche Gene über längere Zeit in der Zelle zu halten. Noch ist freilich eine gentherapeutische Nutzung der Grundlagenforschung nur als ein heller Streif am Horizont zu erkennen. „Wir sind noch weit entfernt von einer klinischen Nutzung“, sagt Heun. „Wir wollen das Konstrukt jetzt erstmal auf menschliche Zellkulturen übertragen und schauen, wie es sich dort verhält.“

Außerdem verfolgt die Gruppe Fragestellungen, die mit der übergeordneten räumlichen Ordnung im Zellkern zu tun haben. Die Forscher haben zum Beispiel festgestellt, dass CenH3/CID etwas mit der bevorzugten Position der Zentromere in der Nähe der sogenannten Nukleoli zu tun hat, also jener im Lichtmikroskop gut sichtbaren Orte im Zellkern, an denen die Proteinbiosynthesemaschinerie der Ribosomen entsteht. Im Zellkern scheint alles in einem geordneten Zusammenhang zu stehen. Diesen Zusammenhang wollen Heun und Co auch in Zukunft, soweit es ihnen möglich ist, enthüllen helfen.

Für das Forschungsprojekt unter dem Titel „Dissection of centromeric chromatin and components: A biosynthetic approach“ hat der Freiburger Forscher 2012 einen mit 1,75 Millionen Euro dotierten ERC Starting Grant erhalten.

---

## Fachbeitrag

19.12.2011

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Dr. Patrick Heun ?

Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik

Stübweg 51?

79108 Freiburg?

Tel.: 0761/ 5108 - 717?

E-Mail: heun(at)immunbio.mpg.deOriginalpublikation in Science:

Drosophila CENH3 Is Sufficient for Centromere Formation.

Mendiburo, M.J., Padeken, J., Fülöp, S., Schepers, A., and Heun, P. (2011)

Science 334, 686-690

▶ [Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik](#)

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz