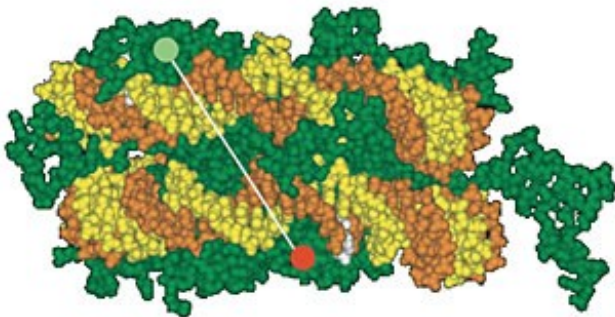


Einzelne Moleküle im Laserfokus: Wie das Erbgut abgewickelt wird

Die Erbsubstanz liegt in den Zellen nicht in freier Form vor, sondern ist an große Eiweißkomplexe gebunden und dicht aufgewickelt. Um Gene, die auch bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen können, zu aktivieren, muss das Erbgut erst freigelegt und für andere Zellbestandteile zugänglich werden. Mit der Einzelmolekülspektroskopie, einem neuen Verfahren der Biophysik, konnten Wissenschaftler aus der Abteilung Biophysik der Makromoleküle des Deutschen Krebsforschungszentrums diese Mechanismen nun erstmals direkt beobachten und Zwischenstufen auf dem Weg zur freien Erbsubstanz charakterisieren. Ihre Ergebnisse haben sie kürzlich in den Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) veröffentlicht.

Jede Zelle des Körpers enthält im Zellkern DNA, die Erbsubstanz. Diese liegt unter normalen Umständen nicht in freier Form als langes, fadenförmiges Molekül vor, sondern dicht gepackt. Dabei wird die DNA um Eiweißkomplexe, die so genannten Histone, herumgewickelt, so dass eine Struktur entsteht, die an eine Perlenkette erinnert. Die kleinste Einheit der so gepackten DNA - eine Perle der Kette - bezeichnen Wissenschaftler als Nukleosom, ein Nukleosom besteht aus acht Histonen und der daran gebundenen DNA.



Der Doppelstrang der DNA (gelb und orange) windet sich um einen aus acht Untereinheiten bestehenden Histon-Komplex (grün)
© DKFZ

Damit grundlegende Prozesse wie die Verdopplung des Erbguts bei der Zellteilung oder das Übersetzen der genetischen Information in Eiweiße ohne Probleme ablaufen können, muss

gewährleistet sein, dass die entsprechenden Enzyme freien Zugang zur Erbinformation haben. Daher ist es notwendig, dass die Erbsubstanz aus ihrer kompakten Form auch wieder in eine besser zugängliche Form überführt werden kann. Dabei steuert die Zelle die Bindung der DNA an die Histone durch chemische Veränderungen der Histone. Somit beeinflussen diese Veränderungen sowohl die Struktur des Erbguts als auch die Funktion der Zelle. Da auch das Aktivieren oder Stilllegen von Genen bzw. Krebsgenen vom Grad der Verpackung abhängt, sind diese chemischen Veränderungen vermutlich beim Übergang einer normalen Zelle in eine Krebszelle von zentraler Bedeutung.

Bei der Aktivierung eines Gens wird die Erbsubstanz von den Histonen "abgewickelt" und die Eiweißkomplexe können in kleinere Untereinheiten zerfallen, das Nukleosom öffnet sich. Beim umgekehrten Vorgang, wenn sich das Nukleosom wieder schließt, setzen sich die einzelnen Untereinheiten der Histoneiweiße zusammen und die Erbsubstanz wickelt sich um den Histon-Eiweißkomplex.

Erst in neuerer Zeit wurde es möglich, Vorgänge wie diese an einzelnen Eiweiß- und DNA-Molekülen direkt zu untersuchen. Bei der Einzelmolekülspektroskopie, einem modernen Analyseverfahren, werden die Moleküle im tausendstel Millimeter feinen Fokus eines Laserstrahls eins nach dem anderen 'gezählt' und charakterisiert. Sie ermöglicht es, die verschiedenen Zustände von Biomolekülen sowohl im isolierten Zustand im Reagenzglas als auch in der lebenden Zelle zu analysieren. Damit lassen sich biologische Prozesse Schritt für Schritt direkt beobachten.

Wissenschaftler um Prof. Jörg Langowski aus der Abteilung Biophysik der Makromoleküle am Deutschen Krebsforschungszentrum haben mithilfe der Einzelmolekülspektroskopie den Mechanismus beobachtet, der zum Entpacken der DNA und somit zur Aktivierung eines Gens führt. Dabei zeigten sie, dass sich die Erbsubstanz schrittweise vom Eiweißkomplex löst und die Eiweißkomplexe langsam zerfallen. Es gelang ihnen, verschiedene Zwischenstufen beim Auseinanderfallen der Histon-Eiweiße zu charakterisieren, so dass sie diese Prozesse detailliert beschreiben konnten. Die Zwischenstufen, die bei der Öffnung des Nukleosoms entstehen, konnten sie direkt nachweisen. Diese Erkenntnisse sind wichtig, um zu verstehen, wie Gene durch Veränderungen an den Histonen an- und abgeschaltet werden und könnten bei der Beantwortung der Frage helfen, wie Krebsgene aktiviert werden. Hier bietet sich auch ein Ansatzpunkt für die Entwicklung von Krebsmedikamenten, von denen sich einige bereits in der klinischen Erprobung befinden.

Literaturhinweis:

A. Gansen, A. Valeri, F. Hauger, S. Felekyan, S. Kalinin, K. Tóth, J. Langowski, C. Seidel: Nucleosome disassembly intermediates characterized by single-molecule FRET. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106(36), 15308-15313

Pressemitteilung

13.11.2009

Quelle: PM 05.11.09

dkfz.