Position des Zellkerns wirkt sich auf Epigenetik und damit Genaktivität und Zellfunktion aus

Je nachdem, ob sich der Zellkern einer epithelialen Zelle gerade auf der äußeren oder inneren Seite des Gewebes befindet, ist das Erbgut stärker oder schwächer acetyliert – Gene können also besser oder schlechter abgelesen werden. Dies zeigen Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) erstmals an der Entwicklung des Drosophila-Flügels. Die Ergebnisse wurden nun in der Fachzeitschrift Nature veröffentlicht.

Die Histon-Acetylierung ist ein wichtiger epigenetischer Mechanismus. Werden Acetylgruppen an das DNA-Bindeprotein Histon angeheftet, so ist das Erbmaterial weniger verdichtet und kann daher leichter abgelesen werden. Die Histon-Acetylierung beeinflusst daher, welche Gene aktiv sind und damit auch die Zellfunktion und das Zellschicksal. Eine ordnungsgemäße Acetylierung des Histons ist für eine normale Gewebeentwicklung erforderlich, und eine gestörte Histon-Acetylierung wird mit Krebs in Verbindung gebracht.

Die korrekte Histon-Acetylierung hängt von einigen Faktoren ab. Phillip Willnow und Aurelio Teleman vom DKFZ zeigen nun am sich entwickelnden Flügel der Fruchtfliege Drosophila: Auch die Position des Zellkerns in epithelialen Zellen beeinflusst den epigenetischen Status und damit die Eigenschaften der Zellen. Als Epithelien bezeichnet man das Grenzgewebe, das die inneren und äußeren Oberflächen des Körpers auskleiden und abgrenzen. Epithelzellen haben daher zwei Seiten: die nach außen und die zum Gewebe weisende.

Willnow und Teleman untersuchten die Zellkerne in der so genannten „Imaginalscheibe", dem Entwicklungszentrum des entstehenden Drosophila-Flügels. Sie weisen immer dann hohe Histon-Acetylierung auf, wenn sie in der Nähe der Außenseite positioniert sind. Diese Oberflächen-Kerne enthalten dann auch große Mengen des Enzyms Acetyl-CoA-Synthase, das für die Histon-Acetylierung erforderlich ist.

Als Kohlenstoffquelle für die Histon-Acetylierung dient die Fettsäure-β-Oxidation, die im Außenbereich der Imaginalscheibe verstärkt ist. Wird dieser Fettsäure-Abbau blockiert, so schwächt sich die Histon-Acetylierung in der Umgebung von solchen Genen ab, die an der Flügelentwicklung beteiligt sind.

„Der Stoffwechsel im sich entwickelnden Drosophila-Flügel ist nicht homogen. Im äußeren Bereich, in der Nähe der blutähnlichen Hämolymphe, werden Fettsäuren abgebaut. Die Zelle nutzt das dabei entstehende Acetyl CoA, um Histone zu acetylieren", fasst Studienleiter Teleman zusammen und ergänzt: „Wir wollen nun untersuchen, ob ähnliche Phänomene in anderen Organismen oder in Tumoren auftreten, die eine unregelmäßige Gewebestruktur und eine abnorme Histon-Acetylierung aufweisen."

Sehr viele der häufigen Krebsarten, etwa Brustkrebs, Darmkrebs und viele Formen von Lungenkrebs entstehen aus epithelialen Geweben.

Publikation:

Willnow, Phillip et al. "Nuclear position and local Acetyl-CoA production regulate chromatin state." Nature (2024), DOI: 10.1038/s41586-024-07471-4

Pressemitteilung

13.06.2024
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen