



Sperrfrist: 6. April 2017, 18:00 Uhr CEST (12:00 pm ET)

06 April 2017

Zellkern-Architektur entsteht beim Erwachen des Genoms

Max-Planck Wissenschaftler enträtseln wann in der Entwicklung die 3D-Organisation des Genoms im Zellkern entsteht. Ihre Ergebnisse, publiziert in *Cell*, zeigen, dass das Genom seine richtige Form annimmt wenn die Transkription zum ersten Mal in der Zygote angeschaltet wird. Transkription *per se* ist für diesen Prozess aber nicht nötig.

Wenn man die DNA-Moleküle einer einzelnen Zelle unseres Körpers an einander legen würde, bekäme man einen Faden von ungefähr 2 Metern. Erstaunlicherweise sind Zellen jedoch in der Lage, dieses genetische Material in ihren Zellkern von nur einigen Mikrometern zu falten und kompaktieren. Die Anordnung und Kompaktierung des Genoms im Zellkern muss dabei aber so geschehen, dass Zellen dennoch einen vernünftigen Zugang zur genetischen Information haben, um zum Beispiel Botschafter-RNA für bestimmte Proteine zu produzieren oder um das genetische Material vor der Zellteilung zu kopieren. Wenn Mutation auftreten, die die räumliche Organisation des Genoms durcheinander bringen, können Krankheiten wie Krebs entstehen.

Wissenschaftler sind schon lange daran interessiert, die räumliche Organisation des Genoms im Zellkern zu untersuchen und verwenden meistens mikroskopische Techniken. Neueste Fortschritte in genomischen Techniken, mit denen man die 3D-Organisation des Genoms untersuchen kann, haben zu einer höheren Auflösung geführt. Allerdings ist immer noch unklar, wann in der Entwicklung das Genom seine 3D-Organisation erlangt. Jetzt haben Wissenschaftler der Forschungsgruppe ‚Regulatory Genomics‘ am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster mithilfe genomischer Techniken und junger Embryos von Fruchtfliegen zeigen können, dass die 3D-Organisation des Genoms entsteht, wenn der frühe Embryo sein eigenes genetisches Programm einschaltet (*Cell* 169, 216-228, 06. April 2017).

Ein geläufiges Bild des genetischen Materials einer Zelle ist das von stabförmigen Strukturen der mitotischen Chromosomen. Diese liegen jedoch nur vor, wenn Zellen sich teilen. Die restliche Zeit befindet sich das genetische Material ausgebreitet im Zellkern in Form von Chromatin-Fasern – DNA-Moleküle die dicht um Histon-Proteine gewickelt sind – welche hingegen nicht so dicht komprimiert sind wie mitotische Chromosomen.

„Man könnte das genetische Material als einen Teller Spaghetti betrachten, auf dem jede einzelne Pasta ein DNA-Molekül in jedem Chromosom darstellt“, sagt Juanma Vaquerizas, Leiter der Studie und Max Planck Forschungsgruppenleiter der Gruppe ‚Regulatory Genomics‘ am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin. „Eine grundlegende Frage in der Wissenschaft war ob die einzelnen Spaghetti sich willkürlich mit anderen vermischen oder ob sie einen definierten Platz auf dem Teller einnehmen.“

Mittels mikroskopischer Methoden hatten Wissenschaftler zuvor herausgefunden, dass das Chromatin im Zellkern nicht zufällig positioniert ist und neuere Methoden, mit denen die Chromatin-Architektur gemessen werden kann, haben feinere Strukturen – sogenannte TADs („topologically associated domains“) – aufgedeckt, die basale funktionale Einheiten bilden, die die 3D-Organisation des Genoms bestimmen. Allerdings blieb es rätselhaft warum diese TAD-Organisation bei verschiedenen Zelltypen eines Organismus oder in konservierten DNA-Regionen zwischen Tierarten sehr ähnlich ist, obwohl in unterschiedlichen Zelltypen verschiedene Teile des Genoms aktiviert werden. Dies veranlasste Clemens Hug und Juanma Vaquerizas dazu, zu untersuchen wann während der Entwicklung die Chromatin-Architektur etabliert wird.

Das Forscherteam entschied sich für die frühe Entwicklung von Fruchtfliegen als Modell für ihre Experimente. „Eine erstaunliche Eigenschaft von der Fruchtfliegenentwicklung ist, dass nach der Befruchtung sich die Kerne

dreizehn Mal alle 10-15 Minuten synchron teilen, ohne dass es eine Genaktivierung gibt“, sagt Vaquerizas. Die Eizelle enthält alle mRNA-Moleküle und Proteine, die für die Differenzierung und Entwicklung während der ersten Kernteilungen nötig sind. Dann, bei Kernteilung 14 – nur 2,5 Stunden nach der Befruchtung – wird das embryonale Genom aktiviert. „In Fruchtfliegen können wir also die frühe Chromatin-Organisation sehr genau und mit einer hohen zeitlichen Auflösung untersuchen“, sagt Vaquerizas.

Die Entscheidung für die Fruchtfliege mit ihrer besonderen zeitlich verlaufenden Entwicklung erwies sich als erfolgsentscheidend für das Experiment, weil die Wissenschaftler so die 3D-Genomorganisation in Kernen untersuchen konnten, in denen noch keine Transkription stattfindet. So konnten sie die Genomorganisation von Effekten der Transkription entkoppeln.

Durch die Verwendung von hochmodernen genomischen Analysen konnten die Wissenschaftler die Chromatin-Organisation mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung untersuchen. Clemens Hug, Doktorand und Erstautor der Studie, erklärt die Methode: „Die sogenannte *in situ* Hi-C Methode ermöglicht es uns, jene Abschnitte der DNA, die im dreidimensionalen Raum des Kerns mit einander interagieren, mit hoher Präzision zu identifizieren und den Grad deren Interaktionen im gesamten Genom zu bestimmen. Wir können also die 3D-Organisation des Chromatins an einem bestimmten Zeitpunkt erfassen und Änderungen in der Organisation über verschiedene Entwicklungsstadien enthüllen.“ Erstaunlicherweise fand das Team heraus, dass das Genom in frühen Entwicklungsstadien keine festgelegte Chromatin-Organisation aufweist und dass sich eine geordnete 3D-Architektur erst in späteren Stadien zunehmend entwickelt.

„Wir konnten beobachten, dass TAD-Grenzen – die bestimmte, funktionelle Chromatin-Einheiten definieren – entstehen, wenn die ersten zygotischen Genen abgelesen werden. Die Anzahl der TAD-Grenzen erreicht ein Maximum, wenn das komplette zygotische Genom aktiviert wurde“, sagt Hug. „Diese Grenzen sind von Haushaltsgenen besetzt, die kontinuierlich in allen Zelltypen abgelesen werden. Sobald sie etabliert sind, werden die Grenzen während der gesamten Entwicklung beibehalten.“ Dies ist ein wichtiges Erkenntnis, denn es liefert eine Erklärung für die Frage, warum die TAD-Organisation von Genomen bei verschiedenen Zelltypen und bei evolutionär konservierten Regionen bei verschiedenen Tierarten ähnlich ist.

Darüber hinaus konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die TAD-Grenzen unabhängig von der Transkription etabliert werden, obwohl die Etablierung der TAD-Grenzen mit aktiven DNA-Regionen verbunden ist. „Das ist interessant, denn es impliziert dass die Transkriptions-Maschinerie oder -Mechanismen bei der Etablierung von TAD-Grenzen eine Rolle spielt“, sagt Hug. Die Wissenschaftler haben gesehen, dass Zelda, einer der ersten Transkriptionsfaktoren, die das Chromatin für die Transkriptions-Maschinerie öffnet, notwendig ist, um manche TAD-Grenzen zu etablieren. „Wir denken daher, dass Zelda und vielleicht auch andere Proteine mit einer ähnlichen Funktion, zusammen mit RNA Pol II, die TAD-Grenzen erstellen und somit für die 3D-Chromatin-Architektur verantwortlich sind“, sagt Hug.

Wenn die Proteine, die die TAD-Grenzen festlegen – und somit entscheidend für die Chromatin-Architektur verantwortlich sind – in ihrer Funktion gestört sind, kann dies zu bestimmten Entwicklungserkrankungen und Krebs führen“, sagt Vaquerizas. „Unsere neuen Erkenntnisse zu der Art wie die 3D-Chromatin-Architektur etabliert und aufrecht erhalten wird, wird daher für weitere Studien zur Auswirkung von Genexpression in der Entwicklung und bei Krankheiten von großer Bedeutung sein.“

Originalveröffentlichung:

Clemens B. Hug, Alexis G. Grimaldi, Kai Kruse and Juan M. Vaquerizas. Chromatin architecture emerges during zygotic genome activation independent of transcription. **Cell 169: 216-228, April 6th, 2017 DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.024**

Zusammenfassung:

- Die 3D Organisation von Chromatin hat sich als eine entscheidende Eigenschaft der Genregulation herausgestellt. Das Timing und die Mechanismen der Bildung dieser Konformation blieb jedoch unklar.
- Hug et al. benutzen Hi-C, um die Chromatin-Konformation in der frühen *Drosophila*-Entwicklung zu untersuchen und finden heraus, dass Chromatin-Architektur sich während der transkriptionalen Aktivierung des zygotischen Genoms etabliert.
- Interessanterweise konzentriert sich die Chromatin-Architektur um transkriptional aktive DNA-Bereiche, obwohl sie unabhängig von Transkription ist, was darauf deutet dass Genaktivitäts-bezogene Mechanismen, nicht aber Transkription per se, in diesem Prozess involviert sind.
- Zum Schluss identifizieren Hug et al. einen Faktor – Zelda – der für die korrekte Etablierung von 3D Chromatin-Topologie eine wichtige Rolle spielt.

Kontakt:

Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Dr. Juan M. Vaquerizas, Max-Planck Gruppenleiter

Tel: +49 251 70365-580

E-Mail: jmv@mpi-muenster.mpg.de

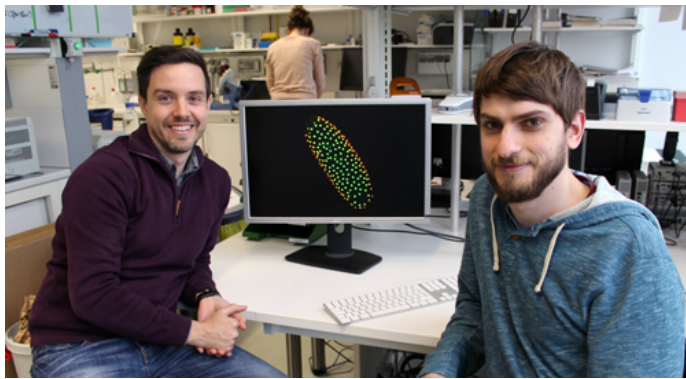
Dr. Jeanine Müller-Keuker, PR-Referentin

Tel: +49 251 70365-325

E-Mail: presse@mpi-muenster.mpg.de

Pressefotos

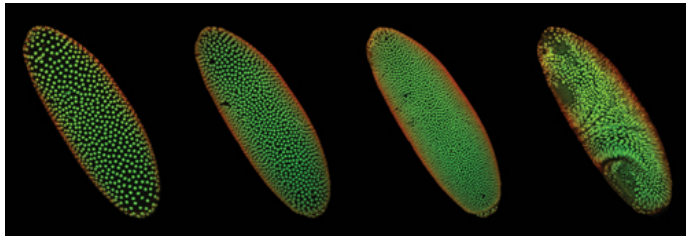
Fotos zur Pressemitteilung werden Ihnen zur Verfügung gestellt. Bitte beachten Sie die Nutzungsbedingungen, die Ihnen beim Versand des Bildmaterials mitgeteilt werden.



Juanma Vaquerizas (links) and Clemens Hug

[mpimuenster_vaquerizas_hug.jpg](#)

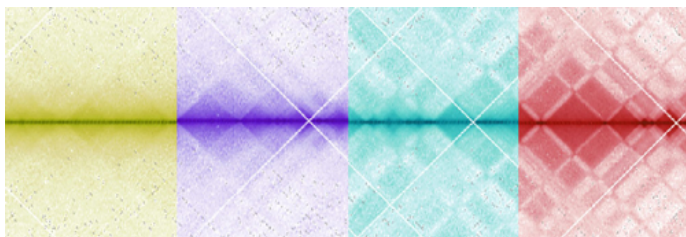
Credit: Vaquerizas Lab / Noelia Diaz



Embryos der Fruchtfliege in verschiedenen Kernstadien

[mpimuenster_four-embryos.jpg](#)

Credit: Vaquerizas Lab / Clemens Hug und Alexis Grimaldi



Chromatin-Karten der verschiedenen Entwicklungsstadien

[mpimuenster_contact-maps.jpg](#)

Credit: Vaquerizas Lab / Clemens Hug