

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.

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 Nucleosoms 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.

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

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren. Über 2.000 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, davon 850 Wissenschaftler, erforschen die Mechanismen der Krebsentstehung und arbeiten an der Erfassung von Krebsrisikofaktoren. Sie liefern die Grundlagen für die Entwicklung neuer Ansätze in der Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Daneben klären die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Krebsinformationsdienstes (KID) Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltsmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de