



Falsch gefischt

Trial-and-Error-Prinzip wichtige Ursache für Unfruchtbarkeit bei Frauen?

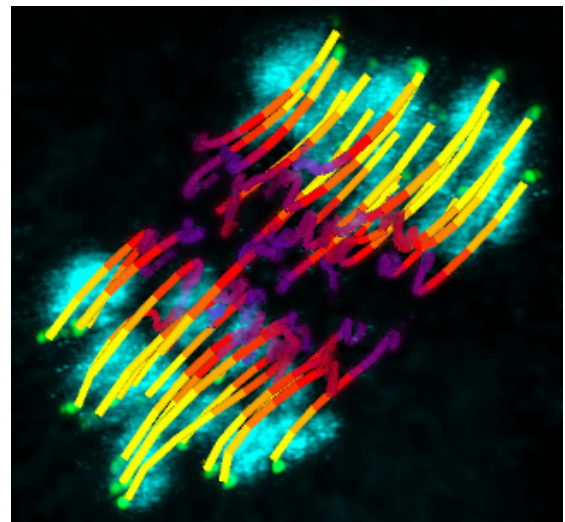
Heidelberg, 19 August 2011 – Ein wesentlicher Schritt bei der Bildung einer Eizelle ist die Trennung der Chromosomenpaare. Unglücklicherweise arbeitet die dafür zuständige zelluläre Maschinerie jedoch beim „Herausfischen“ der aufzuteilenden Chromosomen aus dem Zellinneren bisweilen äußerst unpräzise. Dies jedenfalls haben Wissenschaftler am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg, Deutschland, in einer Studie herausgefunden, die heute online im Fachmagazin *Cell* veröffentlicht wurde. Das dabei unerwartet häufig auftretende Prinzip von Trial-and-Error könnte erklären, warum eine fehlerhafte Anzahl von Chromosomen in der Eizelle die häufigste Ursache für Fehlgeburten und schwerwiegende erblich bedingte Krankheiten ist. Dazu zählen u.a. Trisomien, wie z.B. das Down-Syndrom. Dieser Defekt ist damit auch eine wichtige Ursache weiblicher Unfruchtbarkeit.

In unseren Zellen befinden sich stets zwei Kopien eines jeden Chromosoms, wobei eine Kopie von der Mutter und eine vom Vater stammt. Eine Oozyte – d.h. eine Zelle, die zu einer Eizelle heranreift – muss sich im Laufe des Reifungsprozesses von der Hälfte ihrer Chromosomen trennen und behält von jedem Chromosom entweder die mütterliche oder die väterliche Kopie. Bei der Trennung spielen die faserartigen Mikrotubuli eine wichtige Rolle, die sich wie eine Angelschnur bei den Chromosomen einhaken und diese zu den jeweils gegenüberliegenden Polen der Zelle ziehen. Die Wissenschaftler am EMBL entdeckten nun, dass sich die Mikrotubuli beim Angeln jedoch weitaus ungeschickter anstellen als bisher angenommen. Oft muss ein irrtümlich geangeltes Chromosom sogar wieder freigesetzt werden.

“Wir konnten direkt beobachten, dass sie mehrere Versuche benötigten, bis sie richtig eingehakt waren” so Jan Ellenberg, der Leiter der Studie am EMBL. “Insgesamt wurden 90% aller Chromosomen zunächst falsch festgeheftet, so dass der intrazelluläre Korrekturmechanismus auf Hochtouren arbeitete.”

Das Problem bei der Oozyte ist, dass sich zwei Angelschnüre – ausgehend jeweils von den gegenüberliegenden Seiten einer Zelle – sowohl an den von der Mutter als auch an den vom Vater stammenden Chromosomensatz desselben Chromosoms anheften müssen. Jeder dieser Chromosomen besitzt eine Proteinstruktur, die als Kinetochor bezeichnet wird. Sie haben eine ähnliche Funktion wie der Magnet am Fisch des bekannten Angelspiels, d.h. sie ermöglichen es den Mikrotubuli sich festzuheften. Den Wissenschaftlern am EMBL ist es nun als ersten gelungen, die Bewegungen aller Kinetochore in den Eizellen von Mäusen über einen Zeitraum von 8 Stunden hinweg während der ersten Zellteilung im Mikroskop zu verfolgen. Mauseizellen sind denen des Menschen sehr ähnlich und eignen sich daher sehr gut als Forschungsmodell.

“Erstmals konnten wir über eine längere Zeit besonders hochauflösende Bilder aufnehmen,” erläutert Tomoya Kitajima, der die Forschungsexperimente durchführte. “Dies gelang mit Hilfe eines von uns speziell entwickelten Mikroskops, das die Chromosomen in der Zelle zunächst selbstständig lokalisiert, dann nur die betreffende



© EMBL / T.Kitajima

Die farbigen Linien (von violett bis gelb) zeichnen die Bewegungen der Kinetochore nach (grüne Punkte), während die Mikrotubuli sich zur Trennung der Chromosomen (blaugrün) bei ihnen einhaken.

Region beleuchtet und abbildet und so die Zelle nicht mehr schädigt als unbedingt nötig”.

Die Zeitraffer-Videos von Ellenberg und Kitajima zeigen außerdem deutlich, wie die Mikrotubuli beim Angeln „schummeln“ – ähnlich wie Kinder beim Spiel, die ihre magnetische Angel dazu benutzen den Fisch an eine günstige Stelle zu ziehen, von wo aus er leichter zu erreichen ist. So interagieren auch die Mikrotubuli in den frühen Phasen der Zellteilung mit den Chromosomenarmen, noch bevor sie sich an den Kinetochore festhaken, und manövrieren sie in eine spezielle Position, so dass sie sich wie ein Gürtel um das Zentrum der Mikrotubulispindel legen.

Allerdings reicht auch dieser am EMBL erstmals entdeckte Chromosomengürtel allein nicht aus, damit die Chromosomen sofort richtig herausgefischt werden. Die Wissenschaftler stellten vielmehr fest, dass die Anheftung an die Kinetochore bei dieser besonderen Form der Zellteilung, der Meiose, sehr viel fehleranfälliger ist als bei der Mitose, der einfacheren Zellteilung, mit der sich unsere Körperzellen teilen. Dies liegt vermutlich daran, dass der Vorläufer der Eizelle eine außergewöhnlich große Zelle ist und die Mikrotubuli bei der Meiose von ungefähr 80 verschiedenen Stellen innerhalb der Zelle ausgehen. Bei der Mitose hingegen finden sich lediglich die zwei Ausgangspunkte.

Zusammenfassend sagte Ellenberg: “Unsere Ergebnisse liefern eine schlüssige Erklärung für die enorme Fehlerquote bei der Bildung der Eizelle. Und sie bilden eine solide Grundlage für die weitere Erforschung der altersbedingten Unfruchtbarkeit bei Frauen, denn es ist mehr als wahrscheinlich, dass ein Bestandteil des zellulären Korrekturmechanismus dabei eine wichtige Rolle spielt”. ●

Quelle

Kitajima, T.S., Ohsugi, M. & Ellenberg, J. Complete kinetochore tracking reveals error-prone homologous chromosome biorientation in mammalian oocytes. *Cell*, 19 August 2011.

Kontakt:

Lena Raditsch, Head of Communications, EMBL Heidelberg, Germany, Tel: +49 6221 387 8125, www.embl.org, lena.raditsch@embl.de

Über EMBL

Das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) ist ein Grundlagenforschungsinstitut, das sich über öffentliche Forschungsgelder aus 20 Mitgliedstaaten und Australien als assoziiertem Mitglied finanziert (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz und Spanien). Etwa 85 unabhängige Forschungsgruppen arbeiten am EMBL zu Themen des gesamten Spektrums der Molekularbiologie. Das Institut ist in fünf Einheiten gegliedert: das Hauptlaboratorium in Heidelberg (900 Mitarbeiter) sowie Außenstellen in Hinxton (Europäisches Bioinformatik-Institut) (400 Mitarbeiter), Grenoble (70 Mitarbeiter), Hamburg (100 Mitarbeiter) und Monterotondo bei Rom (65 Mitarbeiter). Die Kernaufgaben des EMBL sind: molekularbiologische Grundlagenforschung; Ausbildung von Studenten, Wissenschaftlern und Gastwissenschaftlern; Serviceleistungen für Wissenschaftler in den Mitgliedstaaten; Entwicklung neuer Instrumente und Methoden für die Biowissenschaften sowie aktiver Technologietransfer. Im internationalen Doktorandenprogramm des EMBL forschen rund 190 Studenten. Darüber hinaus fördert das Institut den Austausch mit der Öffentlichkeit durch Vortragsreihen, Besucherprogramme und aktive Wissenschaftskommunikation.

Policy regarding use

EMBL press and picture releases, including photographs, graphics and videos, are copyrighted by EMBL. They may be freely reprinted and distributed for non-commercial use via print, broadcast and electronic media, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the EMBL web site: www.embl.org