

Dicht verschnürtes X-Chromosom

Wissenschaftlerteam aus Rotterdam und Gießen entschlüsselt den ersten Schritt der Inaktivierung des X-Chromosoms - Entstehung des Barr-Chromatinkörpers in weiblichen Zellen

Frauen besitzen bekanntermaßen zwei X-Chromosomen, Männer nur eines. Um sicherzustellen, dass die DNA trotzdem korrekt und bei beiden Geschlechtern gleich abgelesen wird, wird eines der beiden X-Chromosomen der Frau automatisch inaktiviert. Dieser Mechanismus, bei dem das X-Chromosom so dicht „verschnürt“ wird, bis ein sogenannter Barr-Chromatinkörper (oder Barr-Körperchen) entsteht, wurde 1949 durch Murray Barr entdeckt. Die X-Inaktivierung wird dabei durch die RNA Xist initiiert; zudem sind weitere Enzyme beteiligt, um das Chromatin dichter zu verpacken und letztendlich die Genexpression weitgehend abzuschalten. In einer aktuellen Studie, die jetzt in der Zeitschrift „Nature Communication“ veröffentlicht wurde, hat ein Forscherteam aus Gießen und Rotterdam den ersten Schritt der X-Inaktivierung entschlüsselt.

Die Forscherinnen und Forscher nahmen dazu das Protein SPEN/SHARP genauer unter die Lupe. SPEN/SHARP bindet direkt an die RNA Xist und ermöglicht somit die Inaktivierung des Chromosoms. Dieser Mechanismus findet nur auf einem X-Chromosom in weiblichen Zellen statt. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Tilman Borggreffe (Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU)) hatte ursprünglich SPEN/SHARP schon vor mehreren Jahren als Unterdrücker der Genexpression charakterisiert.

Auch in dieser aktuellen Studie zeigt sich, dass SPEN/SHARP auf dem X-Chromosom eine ausgeprägt unterdrückende Funktion innehat. Mittels der Genschere CRISPR-Cas9 wurde das Gen für SPEN/SHARP entfernt und gezeigt, dass so die Inaktivierung des X-Chromosoms komplett ausbleibt. Mit der Kombination von molekularbiologischen, biochemischen und zellbiologischen Methoden entdeckten die Forscherinnen und Forscher anschliessend, dass in dem Prozess eine Xist-SPEN/SHARP-„Wolke“ entsteht, die sich mit der Zeit über das ganze X-Chromosom ausbreitet.

Die Zusammenarbeit zwischen dem Gribnau-Labor aus Rotterdam und der Arbeitsgruppe von Prof. Borggreffe ist ein Teil des Sonderforschungsbereichs/Transregio 81 (Chromatin-Veränderungen in Differenzierung und Malignität), das aus mehreren Forschergruppen in Gießen, Marburg, Bad Nauheim und Rotterdam besteht. Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Originalpublikation:

Robert-Finestra T, Tan BF, Mira-Bontenbal H, Timmers E, Gontan C, Merzouk S, Giaimo BD, Dossin F, van IJcken WFJ, Martens JWM, Borggreffe T, Heard E, Gribnau J. Nat Commun. (2021);12(1):7000. doi: 10.1038/s41467-021-27294-5.

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-27294-5>

Giaimo BD, Robert-Finestra T, Oswald F, Gribnau J, Borggreffe T. Chromatin Regulator SPEN/SHARP in X Inactivation and Disease. Cancers (2021);13(7):1665. doi: 10.3390/cancers13071665.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916248/>