

Frankfurt am Main, den 14. März 2020

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises 2020 an Dr. Judith Reichmann

Komplizierte Choreografie am Lebensanfang

Lebewesen sollten am Lebensanfang die richtige Zahl an Chromosomen und nur einen Zellkern erhalten. Trotzdem passieren dabei immer wieder Fehler. Eine Rolle spielen offensichtlich ein Protein, das die Chromosomen in den Geschlechtszellen zusammenhält, und eine doppelte Spindel bei der ersten Zellteilung nach der Befruchtung. Judith Reichmann vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg hat herausgefunden, wie deren Versagen bei Mäusen zu Fehlern bei der Chromosomenzahl und der Zuteilung des Zellkerns führen.

Bevor neues Leben entsteht, müssen Geschlechtszellen mit einem einfachen Chromosomensatz gebildet werden. Sonst würde sich die Chromosomenzahl mit jeder Generation verdoppeln, was mit dem Leben nicht vereinbar wäre. Reduziert wird der doppelte Chromosomensatz durch die sogenannte Meiose oder Reduktionsteilung.

Bei humanen Eizellen beginnt die Meiose während der Embryonalentwicklung im Mutterleib und wird vier Tage nach der Geburt gestoppt. Wieder aufgenommen und vollendet wird sie erst bei einem späteren Eisprung nach der Pubertät. In den Eierstöcken der Frauen lagern also Hunderttausende Eizellen, deren Meiose unterbrochen wurde und die diesen Zustand jahrzehntelang stabilisieren müssen. Erschwerend kommt hinzu, dass dieser Stopp genau an dem Punkt einsetzt, an dem sich die Chromosomen gepaart haben und Chromosomenabschnitte ausgetauscht werden. Dieser Austausch führt zu einer Mischung des Erbguts und ist neben der Halbierung des Chromosomensatzes eine der wichtigsten Aufgaben der Meiose. Je länger dieser Zustand währt – je älter also die Eizellen und damit auch die Frauen sind –, desto eher driften die Chromosomen auseinander, weil die stabilisierenden Proteine ihren Dienst versagen. In der Folge kommt es zu Fehlern bei der Reduktionsteilung. Deshalb steigt mit dem Alter der

Frauen das Risiko für Schwangerschaften mit einer irregulären Anzahl an Chromosomen, wie es beim Down-Syndrom der Fall ist.

Da Mäuse eine robuste Fortpflanzung haben und die Meiose auch monatelang unterbrechen, hat Judith Reichmann untersucht, wie diese Tiere das Problem lösen, in der Hoffnung daraus etwas über die menschliche Fortpflanzung lernen zu können. Sie konnte zeigen, dass Mäuse ein Protein mit dem Namen Tex19.1 bilden, das die Paarung der Chromosomen indirekt stabilisiert, bis die Meiose beendet ist. Fehlt dieses Protein in der Eizelle, gibt es unter der Nachkommenschaft viele Embryonen, die zu viele oder zu wenige Chromosomen haben. Tex19.1 sorgt also dafür, dass die Nachkommen trotz der langen Unterbrechung der Meiose die korrekte Zahl an Chromosomen erhalten.

Das Protein kann allerdings noch mehr. Es gehört auch zu einem System, das die genetische Stabilität der Spermien garantiert, die mit dem Eintritt der Geschlechtsreife aus den entsprechenden Stammzellen hervorgehen. Bei der Bildung der Spermien werden epigenetische Markierungen entfernt, damit das Genom wieder totipotent ist. Dies hat allerdings zur Folge, dass das Erbgut in dieser Situation schutzlos ist und durch im Genom vorhandene Retrotransposons verändert werden kann. Retrotransposons sind mobile Relikte früherer Virusinfektionen, die normalerweise epigenetisch so gut verpackt sind, dass sie sich nicht wahllos im Genom verteilen können. Wenn diese Verpackung allerdings während der Meiose aufgeschnürt wird, kann das sehr wohl passieren. Tex19.1 sorgt dann dafür, dass dies nicht geschieht und dass das Spermien-Genom während der Meiose stabil bleibt. Eine ähnliche Aufgabe übernimmt das Protein auch in der Plazenta.

Zwei Spindeln statt einer

Die Nachwuchspreisträgerin interessiert sich zudem dafür, was bei den ersten Zellteilungen der Mäuse-Embryonen geschieht. Dabei hat sie eine erstaunliche Entdeckung gemacht. Sie konnte zeigen, dass sich der väterliche und mütterliche Chromosomensatz nicht bereits in der befruchteten Eizelle mischen, sondern erst im Zwei-Zell-Embryo. Beide Chromosomensätze bleiben also nach der Befruchtung und während der ersten Zellteilung noch getrennt.

Der Grund dafür ist, dass die beiden Chromosomensätze nach dem Auflösen des väterlichen und mütterlichen Vorkerns von der befruchteten Eizelle in zwei getrennte Spindeln eingebunden werden, nicht wie bisher vermutet in eine. Normalerweise werden die Chromosomen bei der Zellteilung über eine einzige Spindel aus Röhren und Fäden in der Mitte der Zelle angeordnet und zu den Polen gezogen, woraufhin sich die Zelle dann in zwei Tochterzellen teilt. In der befruchteten Eizelle der Maus werden die väterlichen und mütterlichen Chromosomen getrennt voneinander und über zwei Spindeln in der Mitte der Zelle angeordnet und dann auf die Pole verteilt. Auch im Zellkern des Zwei-Zell-Embryos bleiben die beiden Chromosomensätze zunächst noch in unterschiedlichen Hemisphären, bevor sie sich dann mit jeder weiteren Teilung mehr und mehr durchmischen. In menschlichen Eizellen scheinen die Chromosomensätze auch getrennt zu bleiben. Aber ob dies auch an der Bildung zweier Spindelapparate liegt oder einem anderen Mechanismus, ist derzeit noch offen.

Reichmanns Ergebnisse sind in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Sie liefern eine mögliche Erklärung dafür, warum die Chromosomensätze nach der ersten Teilung noch in verschiedenen Hemisphären angeordnet sind. Man hatte lange vermutet, dass dies etwas mit der weiteren Entwicklung des Embryos zu tun hat. Dies ist offensichtlich nicht der Fall, weil die Anordnung

einzig und allein auf die beiden Spindeln zurückgeht. Falls sich beim Menschen auch zwei getrennte Spindeln in der befruchteten Eizelle bilden, können Reichmanns Befunde erklären, warum so viele menschliche Embryonen im Zwei-Zell-Stadium zwei haploide Zellkerne haben statt eines diploiden Zellkerns. Wenn die Chromosomensätze in den beiden Spindeln nicht exakt nebeneinander liegen, werden die Chromosomen nicht auf geradem Wege zu den Polen gezogen, sondern schräg. Das führt zu einer wachsenden Distanz zwischen den beiden Chromosomensätzen, die dann im Zwei-Zell-Embryo nicht mehr zueinander finden und zwei haploide Zellkerne bilden, statt eines diploiden Zellkerns.

Frage an das Embryonenschutzgesetz

Bemerkenswert sind Reichmanns Ergebnisse auch im Hinblick auf das deutsche Embryonenschutzgesetz. Falls der väterliche und mütterliche Chromosomensatz beim Menschen auch erst im Zwei-Zell-Embryo verschmelzen, müsste eigentlich noch einmal über das Embryonenschutzgesetzes diskutiert werden, denn für dieses Gesetz beginnt menschliches Leben mit der Verschmelzung von mütterlichem und väterlichem Erbgut. Das ist aber bisher in der befruchteten Eizelle verortet worden, nicht im Zwei-Zell-Embryo. Reichmanns Forschung hat damit auch in dieser Hinsicht einige Fragen aufgeworfen.

Sichtbar gemacht hat Reichmann die beiden Spindeln mit der sogenannten Lichtblattmikroskopie, die von Jan Ellenberg und Lars Hufnagel am EMBL weiterentwickelt worden ist. Die Nachwuchspreisträgerin hat das Verfahren an die Untersuchung von Mäuse-Embryonen angepasst. Die herkömmliche Mikroskopie war dafür nicht geeignet, weil Embryonen sehr lichtempfindlich sind und nicht dauernd beleuchtet werden dürfen. Das würde ihrer Entwicklung schaden. Der Vorteil der Lichtblattmikroskopie besteht darin, dass immer nur die Ebene beleuchtet wird, die gerade beobachtet wird, und nicht der Rest des Embryos. Das erspart ihm einen Großteil der damit verbundenen Lichtschäden. Nur so waren diese Untersuchungen überhaupt möglich. Als nächstes will Reichmann herausfinden, was in den weiteren Zellteilungen des frühen Maus-Embryos geschieht. Sehr viel weniger Fehler treten erst ab dem 8- und dem 16-Zell-Stadium auf. Bis dahin sind die Zellteilungen noch störungsanfällig.

Weitere Informationen

Alle Unterlagen der Pressemappe sowie Fotos von Frau Dr. Reichmann sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Der Abdruck ist kostenfrei. Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationsliste erhalten Sie bei Dr. Hildegard Kaulen, Telefon: +49 (0) 6122/52718, E-Mail: h.k@kaulen-wissenschaft.de