

## **Dreidimensionale "Landkarte" zeigt Genomstruktur von Stammzellen** **Neue Methode verbindet bildgebende Verfahren mit Berechnungsmodellen**

Wien, am 13. März 2017

**Damit die rund zwei Meter lange DNA in einem einzigen Zellkern Platz finden kann, muss sie sich falten. Dieser Aufwand kann nur in mehreren Etappen – von der Doppelhelix zu ganzen Chromosomen – bewerkstelligt werden. Aus dem Faltungsprozess ergeben sich unterschiedliche dreidimensionale Strukturen des Genoms, die miteinander interagieren und so zelluläre Prozesse beeinflussen. Erstmals gelang es ForscherInnen um Martin Leeb von den Max F. Perutz Laboratories (MFPL) der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien gemeinsam mit der Universität Cambridge, die 3D-Strukturen des Genoms von Säugetieren in einzelnen Zellen zu klären. Die Resultate wurden in der renommierten Fachzeitschrift "Nature" veröffentlicht.**

Jede Zelle im menschlichen Körper beinhaltet rund sechs Milliarden Basenpaare – jene Bausteine, die die Doppelhelix der DNA bilden. Demgegenüber steht der rund 0,005-0,016 Millimeter große Zellkern. Um in den Zellkern zu passen, muss sich die zwei Meter lange DNA um Proteinkomplexe, die sogenannten Histone, wickeln. Über weitere komplexe Verpackungsschritte, in denen die DNA unterschiedlichste 3D-Strukturen bildet, werden schlussendlich die Chromosomen gebildet.

Bislang beschrieben ForscherInnen die Architektur des Zellkerns durch mikroskopische Methoden einerseits und moderne biochemische Methoden andererseits. Sie unterteilten das Genom in zwei Bereiche: A (relativ aktiv) und B (relativ inaktiv). Auf noch kleinerer Ebene identifizierten sie "Genom-Nachbarschaften" und DNA-Schleifen. "Solche strukturellen Elemente des Genoms im Inneren des Zellkerns ähneln einer dreidimensionalen Landkarte", erklärt Stammzellbiologe Martin Leeb. WissenschaftlerInnen können so die einzelnen regulatorischen DNA-Abschnitte und ihre Interaktionen miteinander untersuchen und Rückschlüsse auf die Aktivität von Genen, bedingt mitunter durch ihre Lokalisation im Zellkern, ziehen.

In ihrer aktuellen Publikation beschreiben Martin Leeb, Gruppenleiter an den MFPL, mit KollegInnen der Universität Cambridge nun vollständige dreidimensionale Genomstrukturen von einzelnen, haploiden embryonalen Mausstammzellen. Haploide Stammzellen enthalten jedes Chromosom nur in einfacher, statt in der – für die meisten Säugerzellen normalen – doppelten Ausführung. So konnte das Team sicherstellen, dass die Interaktionen der einzelnen Abschnitte der Chromosomen, die sie untersuchten, tatsächlich auf dem gleichen Chromosom stattfinden und nicht etwa Strukturen mit dem Schwesterchromosom gebildet werden. "Mit den haploiden Stammzellen wollten wir ein vereinfachtes genetisches Modellsystem erzeugen, hauptsächlich für genetische Screens. Es freut uns, dass dieses einfache System auch bei der Klärung der Genomstruktur eine entscheidende Rolle spielt", sagt Martin Leeb, als Co-Autor der Studie federführend in der Entwicklung der haploiden Stammzelltechnologie.

Im ersten Schritt ermöglichten moderne bildgebende Methoden die Aufnahme von einzelnen Stammzellen, danach konnte das Team der Universität Cambridge die Genomstruktur derselben Zelle aufklären. In der Folge haben die WissenschaftlerInnen die Genomstruktur im Zellkern wie eine Schablone über das Bild gelegt – eine revolutionäre Methode. "Die Möglichkeit, hochauflösende Mikroskopie-Bilder und berechnete Genomstrukturen sozusagen übereinanderzulegen erlaubt es nicht nur, die Genom-Modelle zu validieren, sondern auch zum Beispiel Zellstatus und Genomstruktur gleichzeitig zu analysieren. Durch die Einzellzellauflösung können wir feststellen, ob es zwischen einem bestimmten Zellverhalten und der Genomstruktur einen Zusammenhang gibt", erklärt Martin Leeb.

Die Stammzellidentität wird durch ein bestimmtes Set an Genen, die so genannten Pluripotenzgene, festgelegt. Im Laufe ihres Lebens erhält die Stammzelle Signale von außen, die ihre Differenzierung in eine Zelle eines bestimmten Typs, wie zum Beispiel Hautzellen oder Nervenzellen, vorantreiben. Dieser sehr komplexe Differenzierungsprozess wird, neben Änderungen im Netzwerk der Pluripotenzgene, mitunter auch durch massive Änderungen der dreidimensionalen Struktur des Genoms reguliert. Die Strukturen der 3D-Landkarte der Stammzelle werden also sprichwörtlich umgebaut, um sie für ihr zukünftiges Zellschicksal vorzubereiten.

"Wir haben jetzt die Möglichkeit, die Veränderung von Genomstrukturen in dynamischen Systemen wie der Stammzellendifferenzierung auf Einzelzellniveau zu untersuchen", so Martin Leeb. Dies könnte zu einem besseren Verständnis der molekularen Prozesse beitragen, die die koordinierte und exakte Regulation von Differenzierungsprozessen in Stammzellen steuern.

#### **Publikation in Nature:**

Tim J. Stevens, David Lando, Srinjan Basu, Liam P. Atkinson, Yang Cao, Steven F. Lee, Martin Leeb, Kai J. Wohlfahrt, Wayne Boucher, Aoife O'Shaughnessy-Kirwan, Julie Cramard, Andre J. Faure, Meryem Ralser, Enrique Blanco, Lluís Morey, Miriam Sansó, Matthieu G. S. Palayret, Ben Lehner, Luciano Di Croce, Anton Wutz, Brian Hendrich, Dave Klenerman and Ernest D. Laue. **3D structure of individual mammalian genomes studied by single cell Hi-C.** Nature, DOI: 10.1038/nature21429

#### **Wissenschaftlicher Kontakt**

Mag. Dr. Martin Leeb  
Department für Mikrobiologie, Immunbiologie und Genetik  
Max F. Perutz Laboratories  
Universität Wien  
1030 Wien, Dr.-Bohr-Gasse 9  
T +43-1-4277-746 44  
M +43-664-602 77-746 44  
martin.leebe@univie.ac.at

#### **Rückfragehinweise**

Caterina Purini, MSc  
Max F. Perutz Laboratories  
Communications  
Vienna Biocenter  
1030 Wien, Dr.-Bohr-Gasse 9  
T +43-1-4277-240 14  
M +43-664-602 77-24014  
[caterina.purini@mfpl.ac.at](mailto:caterina.purini@mfpl.ac.at)

#### **Max F. Perutz Laboratories (MFPL)**

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in

The Max F. Perutz Laboratories are a joint venture of

# PRESSEINFORMATION



durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.