



13.05.2022

Pressemitteilung: Struktur eines Schlüsselproteins für die Zellteilung gibt Forschenden Rätsel auf

Max Planck Forschende liefern einen ersten 3D-Schnappschuss des CCAN-Proteinkomplexes und werfen grundlegende Fragen zur Herstellung künstlicher Chromosomen auf

An der menschlichen Zellteilung sind Hunderte von Proteinen beteiligt. Mit Kenntnis der 3D-Struktur dieser Proteine können wir verstehen, wie unser genetisches Material dupliziert und über Generationen hinweg weitergegeben wird. Die Forschungsgruppen um Andrea Musacchio und Stefan Raunser am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund konnten nun die erste detaillierte Struktur eines Schlüsselproteinkomplexes für die menschliche Zellteilung, auch CCAN genannt, aufdecken. Mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie zeigen die Forschenden wichtige Merkmale der 16 Komponenten des Komplexes und stellen bisherige Annahmen darüber in Frage, wie der Komplex das Zentromer, eine Schlüsselstelle im Chromosom für die Zellteilung, erkennen kann.

Im Zentrum der Zellteilung

Das Zentromer ist eine Einschnürung im Chromosom, die aus DNA und Proteinen besteht. Vor allem aber ist das Zentromer die Andockstelle für das Kinetochor, eine Maschinerie aus etwa 100 Proteinen, die bei der Zellteilung die Trennung zweier identischer Chromosomen und deren Weitergabe an die Tochterzellen steuert. Vorherige Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass das Kinetochor über den CCAN-Komplex an das Zentromer andockt: CCAN interagiert dabei mit dem Zentromerprotein A, das Schlüsselprotein des Zentromers. CCAN ist auch dafür verantwortlich, das Zentromerprotein A nach der Zellteilung wieder zu regenerieren. Die Einzelheiten der Interaktion zwischen CCAN und dem Zentromerprotein A sind jedoch noch nicht bekannt. "Wenn wir verstehen, wie CCAN das Zentromer erkennt und es bindet, könnten wir möglicherweise ein Zentromer von Grund auf neu bauen", sagt Musacchio. Das Zentromer stellt eine große Hürde für synthetische Biologen dar, die künstliche Chromosomen entwickeln wollen, um fehlende Funktionen wiederherzustellen oder neue Funktionen in Zellen einzuführen.

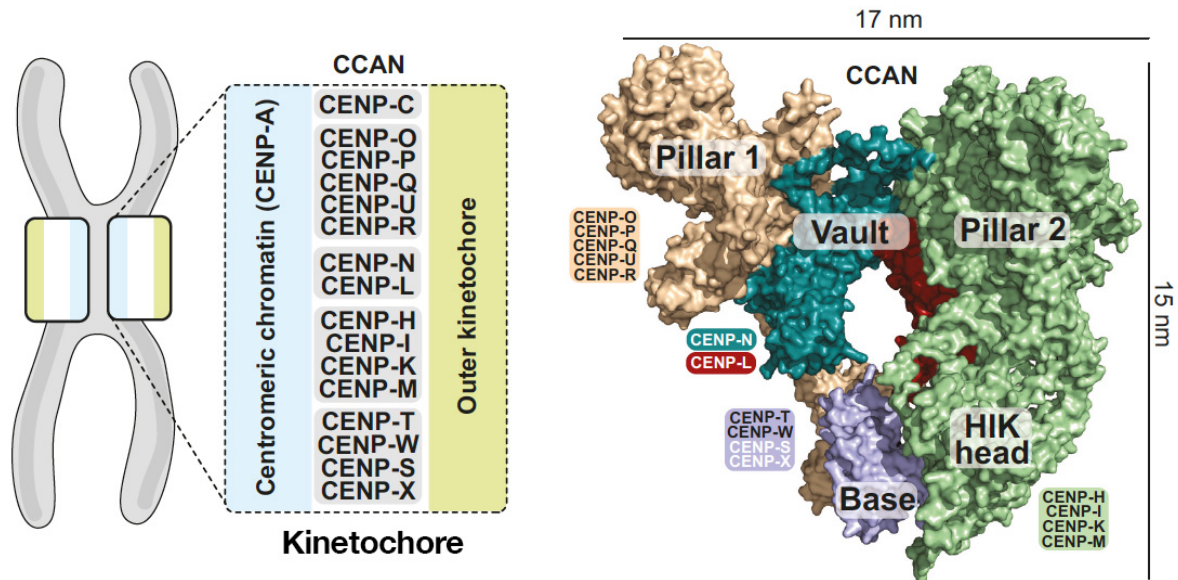
Ungelöste Fragen im Zellkern

Forschende entdeckten den CCAN-Komplex vor über 15 Jahren. „Der Aufbau einer Produktionsstraße zur Synthese aller Proteine *in vitro* war jedoch ein großes Hindernis“, sagt Musacchio. Nachdem er eine erste Rekonstitution des menschlichen CCAN-Komplexes *in vitro* erreicht hatte, schloss er sich mit Stefan Raunser, ebenfalls am MPI Dortmund, zusammen, der den gesamten CCAN-Proteinkomplex mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie untersucht hat.

In der neuen Publikation konnten die beiden MPI-Gruppen die strukturellen Details des menschlichen CCAN-Komplexes bestimmen und seine einzigartigen Eigenschaften und die Auswirkungen auf die Interaktion mit dem Zentromerprotein A aufzeigen. "Entgegen den Erwartungen erkennt diese Struktur das Zentromerprotein A nicht direkt in der Standardkonfiguration", sagt Musacchio. Das Zentromerprotein A ist üblicherweise mit der DNA und anderen Proteinen als Nukleosom verpackt, der Standardeinheit des genetischen Materials. Die Autoren vermuten nun, dass das Zentromerprotein A in einer anderen Konfiguration in das Zentromer eingebettet sein könnte, die die entscheidende Interaktion mit CCAN möglicherweise erleichtert. Als nächstes planen sie die Bedingungen zu ermitteln, die zu dieser neuen Konfiguration führen könnten, und ihre Hypothese zu beweisen.



Bild: Organisation des menschlichen CCAN. Links: Schema der Kinetochor-Organisation mit den CCAN-Subkomplexen, die an das Zentromerprotein A (CENP-A) binden. Rechts: Modell der Oberfläche der 16 Komponenten des CCAN, die in verschiedenen Subkomplexen organisiert sind.



Originalpublikation:

Pesenti ME, Raisch T, Conti D, Walstein K, Hoffmann I, Vogt D, Prumbaum D, Vetter IR, Raunser S, Musacchio A. Structure of the human inner kinetochore CCAN complex and its significance for human centromere organization. Mol Cell. 2022 May 6;S1097-2765(22)00390-2. doi: [10.1016/j.molcel.2022.04.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.027)

Kontakt:

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. Andrea Musacchio
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Mechanistische Zellbiologie
Tel.: +49 231 133 2101
E-Mail: andrea.musacchio@mpi-dortmund.mpg.de

Pressearbeit:
Johann Jarzombek
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Tel.: +49 231 133 2522
E-Mail: Johann.Jarzombek@mpi-dortmund.mpg.de