VRG14-001 - Chromosome Biology

Zusammenfassung

Die DNA jedes Organismus ist in einzelne Einheiten unterteilt, die Chromosomen genannt werden. Während der Zellteilung muss jede der Tochterzellen die korrekte und gleiche Anzahl an Chromosomen erhalten. Tochterzellen haben jedoch manchmal die falsche Anzahl an Chromosomen, ein Zustand, der als Aneuploidie bezeichnet wird. Im Allgemeinen ist Aneuploidie schädlich und oft tödlich für die Zelle. In der menschlichen Entwicklung kann sie zu Fehlgeburten oder genetischen Störungen wie dem Down- Syndrom führen. Paradoxerweise weisen die meisten Krebszellen Aneuploidie auf und überleben oder profitieren sogar davon.

Krebszellen enthalten häufig die falsche Anzahl an Chromosomen, weil sie bei der Aufteilung der Chromosomen an die Tochterzellen oft Fehler machen. Solche Fehler werden als Chromosomenmissegregation bezeichnet. Missegregation der Chromosomen und die daraus resultierende Aneuploidie wären normalerweise sehr schlecht für Zellen. Wir wollten daher herausfinden, wie sich Zellen entwickeln könnten, um mit der Chromosomenfehlverteilung zu überleben.

Wir haben zunächst ein System zur Untersuchung aneuploider Zellen mit einem einfachen Zelltyp – Hefe – entwickelt. Einige Hefearten haben eine ähnliche Anzahl von Chromosomen wie Menschen und eignen sich daher gut zur Untersuchung von Aneuploidie. Wir begannen mit Zellen, die aufgrund häufiger Chromosomenfehlverteilungen stark beeinträchtigt waren. Dann ließen wir sie im Labor über hunderte von Generationen lang wachsen, um zu sehen, wie sie sich im Laufe der Zeit verändern würden. Das schnelle Wachstum der Hefe ermöglichte es uns, solche evolutionären Experimente in nur wenigen Wochen durchzuführen. Als nächstes sequenzierten wir das gesamte Genom der Hefe, um festzustellen, welche Veränderungen an ihrer DNA und ihren Chromosomen aufgetreten waren. Wir fanden heraus, dass es bestimmte Chromosomen gab, die sehr häufig in zusätzlichen Kopien vorhanden waren. Die Aneuploidie dieser Chromosomen verringerte die Anzahl der Chromosomenfehlverteilungen, was darauf hindeutet, dass die Aneuploidie selbst zum Anpassungsprozess beiträgt.

Als nächstes wollten wir feststellen, ob in menschlichen Zellen ähnliche Dinge passieren. Mithilfe unseres Wissens über Hefe führten wir Anpassungsexperimente mit menschlichen Zellen durch, um zu ermitteln, ob diese nach einer Erhöhung der Chromosomenfehlverteilungsrate mit der Zeit ebenfalls bestimmte Chromosomen gewinnen oder verlieren. Tatsächlich wurden in nahezu jeder angepassten Zellpopulation bestimmte Chromosomen gewonnen oder verloren. Erstaunlicherweise waren die Chromosomen, die am häufigsten gewonnen wurden auch jene die in Krebszellen am häufigsten aneuploid sind! Wir konnten daher erstmals Aneuploidiemuster rekapitulieren, die zuvor in Krebszellen identifiziert wurden. Darüber hinaus konnten wir einzelne Gene auf zwei der häufig aneuploiden Chromosomen identifizieren , die zu ihrer Selektion beitrugen.

Wir glauben, dass diese Art von Experimenten in Zukunft weiterhin Einblicke in die Auswirkungen der Aneuploidie auf Zellen liefern werden, und wir hoffen, dass diese Erkenntnisse die Grundlage für zukünftige Krebsbehandlungen bilden werden, die auf den in einzelnen Tumoren vorhandenen spezifischen aneuploiden Chromosomen basieren.

Wissenschaftliche Disziplinen:

Cell biology (50%) | Genetics (30%) | Biochemistry (20%)

Keywords:
Chromosomes, Kinetochore, Genomic Instability

VRG leader:	Christopher Campbell
Institution:	University of Vienna
Proponent:	Graham Warren
Institution:	University of Vienna

Status: Abgeschlossen (01.05.2015 - 30.04.2023)
GrantID: 10.47379/VRG14001

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/vrg/VRG14-001/