

Epigenetische Reprogrammierung während der frühen Embryonalentwicklung beim Rind

Christine Wrenzycki

*Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Rinder,
Reproduktionsmedizinische Einheit der Kliniken, Hannover*

Unter dem Begriff Epigenetik werden alle Veränderungen im Genom zusammengefaßt, denen keine Veränderung der DNA-Sequenz selbst zugrunde liegt. Bei Säugetieren spielen die DNA-Methylierung und die Modifikationen der Histone eine zentrale Rolle in der Epigenetik; sie sind an wichtigen Entwicklungsvorgängen, wie dem genomischen Imprinting und der X-Chromosom-Inaktivierung wesentlich beteiligt. Die DNA-Methylierung ist beim Imprinting sowohl für das Abschalten als auch die Aktivierung spezifischer Gene verantwortlich. Auch die X-Chromosom-Inaktivierung wird durch die Methylierung der DNA wesentlich beeinflusst, einerseits durch die Regulation des Xist- (X-Chromosom spezifisches Transkript, wird nur vom inaktiven X-Chromosom transkribiert) Gens, andererseits durch die Beteiligung an der Aufrechterhaltung des inaktiven Status. Nicht so einheitlich in den Auswirkungen auf die Genexpression sind die unterschiedlichen Histonmodifikationen. Im Allgemeinen ist eine Acetylierung mit einer Aktivierung der Transkription verbunden, während von den spezifischen Positionen der Methylierung eine Aktivierung oder eine Repression der Transkription abhängig ist.

Für eine reguläre präimplantatorische Embryonalentwicklung ist die genau abgestimmte Expression entwicklungsrelevanter Gene vom maternalen und/oder embryonalen Genom erforderlich. Während die frühe Entwicklungsphase von Genprodukten abhängig ist, die bereits während der Oogenese synthetisiert wurden (maternal), sind die späteren Stadien auf embryonale Genprodukte angewiesen. Die Aktivierung des embryonalen Genoms erfolgt in 2 Schritten, der ersten frühen und der folgenden Hauptaktivierung. Beim Rind findet der Übergang der Kontrolle vom maternalen zum embryonalen Genom (maternal-embryonic transition, MET) im 8-16-Zellstadium statt.

Das DNA-Methylierungsmuster des gesamten Genoms wird in zwei Entwicklungsphasen rückprogrammiert. Die erste Phase findet in den Keimzellen beider Geschlechter statt und führt zu einer raschen Demethylierung des gesamten Genoms, bevor die De novo-Methylierung in den männlichen und weiblichen Keimzellen einsetzt. Die zweite Welle der Demethylierung/Methylierung wird nach der Befruchtung beobachtet. Zunächst erfolgt die schnelle aktive Demethylierung des väterlichen Genoms direkt nach der Befruchtung, während das mütterliche Genom einer passiven Demethylierung während der sich anschließenden Teilungen unterliegt. Einige dauerhaft elterlich geprägte (imprinted) Gene sind hiervon ausgenommen. Sie behalten ihre keimbahnspezifischen Methylierungsmuster bei. Die De novo-Methylierung beginnt beim Rinderembryo im 8-16-Zellstadium. Die Blastozyste, die aus den Zellen der inneren Zellmasse (ICM) und des Trophektoderms (TE) besteht, ist durch eine Hypermethylierung der ICM und Hypomethylierung des TE charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass geklonte Blastozysten in allen Zellen eine Hypermethylierung aufweisen. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die relativen Transkript- und Proteinmengen der verschiedenen DNA-Methyltransferasen (DNMT) in bovinen Blastozysten aus In vitro Produktion (IVP) und/oder nach somatischem Kerntransfer (sNT) durch die Manipulationsmethoden unterschiedlich stark beeinflusst werden.