

12. Februar 2020

Epigenetik: Muster der Vererbung

Ein internationales Team um den LMU-Molekularbiologen Axel Imhof hat die Etablierung genetischer Markierungen nach der Zellteilung modelliert. Die Erkenntnisse erlauben erstmals einen tieferen Einblick in der Vererbung epigenetischer Histon-Modifikationen.

Der genetische Code ist nicht alles. In jeder Zelle gibt es auch eine Art Schaltplan, der festlegt, wann und wie genetische Bausteine in einer Zelle genutzt werden. Diese Genexpressionsmuster führen zum Beispiel dazu, dass eine Nervenzelle eine Nervenzelle und eine Muskelzelle eine Muskelzelle bleibt. Forscher nennen dieses Phänomen, dass unterschiedliche Zellen trotz identischer genetischer Information verschiedene Funktionen übernehmen, „Epigenetik“. Bislang wird die Vererbung epigenetischer Schaltpläne im Gegensatz zur Weitergabe genetischer Information während der Zellteilung nur sehr schlecht verstanden. Ein Team um den Molekularbiologen Axel Imhof vom Biomedizinischen Centrum der LMU hat nun gemeinsam mit Arbeitsgruppen aus Dänemark und dem Helmholtz Zentrum München die Etablierung genetischer Markierungen nach der Zellteilung modelliert. Die Erkenntnisse erlauben erstmals einen tieferen Einblick in der Vererbung epigenetischer Histon-Modifikationen.

Methylierungen am Histon H3

Der Aktivitätszustand eines Gens wird zu einem großen Teil durch die Verpackung der DNA im Chromatin bestimmt, einem Komplex aus DNA und umgebenden Proteinen, vorwiegend Histonen. Modifikationen von Histonen modulieren die Zugänglichkeit der DNA im Chromatin, entscheiden also, ob spezialisierte Proteine, die an die DNA binden können, leichter oder schwerer durch die Verpackung dringen. Um die zelluläre Identität aufrechtzuerhalten, ist es daher wichtig, dass bestimmte Chromatinzustände während der Zellvermehrung erhalten bleiben.

Imhofs Gruppe hat sich in der aktuellen Arbeit gezielt das Verhalten von 2 unterschiedlich wirksamen Methylierungen am Histon H3 angeschaut, genannt K27me und K36me. K27me befindet sich häufig in inaktiven Gen-Regionen während K36me oft in aktiven Bereichen des Genoms zu finden ist. Bei einer Methylierung wird eine Methylgruppe (CH₃) von einem Molekül auf ein anderes übertragen, dadurch verändert sich die Verpackung des Chromatins.

Modifikation bei der Zellteilung

Die zentrale Frage der Forscher war nun, was mit diesen Modifikationen bei der Zellteilung passiert. Prinzipiell verdoppelt eine Zelle dabei ihre DNA. Um diese auch verpacken zu können, müssen neue Histone gebildet werden. Diese tragen jedoch noch keine Modifikation. Entscheidend für den Erhalt der epigenetischen Information sind also Mechanismen, die die neuen Histone das alte Modifikationsmuster annehmen lassen.

Die Arbeit war auch experimentell überaus anspruchsvoll. Die Forscher markierten neugebildete Histone mit Hilfe schwerer, nicht radioaktiver Moleküle und konnten sie so mit Hilfe hochauflösender Massenspektrometer von den alten Histonen unterscheiden. So ließen sich bei der Zellteilung 2 aufeinander folgende Generationen von Histonmolekülen markieren.

Unterschiedliche Bereiche mit definierten Methylierungszuständen

Die beobachtete Bildung der verschiedenen Muster war äußerst komplex. Um diese zu verstehen, formulierten die Forscher zunächst 2 Modelle zur Vererbung epigenetischer Histon-Modifikationen und verwendeten

anschließend ein Computer-basiertes Modellierungsverfahren, um die dynamische Bildung der experimentell beobachteten Modifikationsmuster zu erklären. Theoretisch können sich nämlich am Histon H3 an den Positionen K27 und K36 aufgrund von Mono-, Di- und Trimethylierung insgesamt 16 verschiedene Isoformen des H3-Moleküls ergeben. „Wir konnten zeigen, dass sich die Bildung der beiden antagonistisch wirkenden Modifikationen K27me und K36me in Zellen gegenseitig beeinflussen“, sagt Imhof. „Die tatsächlich beobachteten spezifischen Muster scheinen sich dadurch zu ergeben, dass es im Genom unterschiedliche Bereiche mit definierten Methylierungszuständen gibt, sogenannte Domänen.“ Überaus überraschend war zudem, dass die Forscher bei sich schnell teilenden Zellen wie den embryonalen Stammzellen keine signifikante Demethylierung beobachten konnten. Die genauen Vorgänge wollen die Forscher nun genauer untersuchen und molekular beschreiben.

Epidrugs

Die Wissenschaftler hoffen, künftig auch schneller Störungen im epigenetischen Zustand von Zellen erkennen zu können. Bei Tumoren etwa sind offenbar einzelne Enzyme mutiert, die bei der epigenetischen Vererbung eine Rolle spielen. Die für die Zellteilung verantwortlichen Gene sind dort dann wieder aktiv. „Derzeit wird intensiv an der Entwicklung von Epidrugs geforscht, die die Aktivität dieser Enzyme modulieren können“, sagt Imhof.

Quelle: Ludwig-Maximilians-Universität München