DNA-Lassowurf schaltet Gene aus

DNA-Lassowurf schaltet Gene aus
Alle Zellen des menschlichen Körpers enthalten die gleiche genetische Information, die in der DNA-Sequenz gespeichert ist. Wie ist es aber möglich, dass sich verschiedene Körperzellen so stark in Aufbau und Funktion unterscheiden? Zwar enthält das Erbgut die vollständige Bauanleitung für alle Zellen, darüber hinaus wird aber in jeder einzelnen Zelle entschieden, welches der vielen verschiedenen Programme tatsächlich ausgeführt wird. Diese Auswahl basiert auf Veränderungen der DNA oder der Histon-Proteine, die das Genom strukturieren, mittels Anheftung kleiner chemischer Gruppen (z.B. durch Methylierung). Diese Modifikationen ändern nicht die DNA-Sequenz, sondern beeinflussen die Aktivität der Gene. Deshalb spricht man auch von epi-genetischen Signalen - abgeleitet von dem altgriechischen Wort für "darauf" oder "zusätzlich".
"Die Forschung auf dem Gebiet der Epigenetik hat unser Wissen über das Auslesen der DNA-Information grundlegend verändert", sagt Dr. Karsten Rippe vom Deutschen Krebsforschungszentrum, der epigenetische Prozesse mit seinem Team genauer untersucht. "Einerseits können epigenetische Signale schnell durch Enzyme verändert werden, um die Zellfunktionen zu regulieren. Andererseits können epigenetische Muster aber auch während der Zellteilung erhalten und in die nächste Generation weitervererbt werden."
Wie sich herausstellte, erweist sich die Entschlüsselung des "epigenetischen Codes" als eine echte Herausforderung: Hunderte Proteine arbeiten in der Zelle in großen Netzwerken zusammen, um die ca. 140 bis heute bekannten chemischen Modifikationen der Histon-Proteine und der DNA zu etablieren, zu entfernen oder auszulesen. Um zu entschlüsseln, wie die epigenetische Regulation in einem speziellen Teil des Genoms arbeitet, wählten die Forscher und ihre Kollegen am DKFZ und an der LMU München einen integrativen Ansatz, der die Verknüpfung der beteiligten Faktoren berücksichtigt. So erstellten sie eine vollständige Analyse eines epigenetischen Netzwerks, das bestimmte DNA-Sequenzen durch Histon- und DNA-Methylierung ausschaltet. Unkontrollierte Aktivierung dieser Bereiche würde andernfalls das gesamte Genom destabilisieren und somit z. B. die Krebsentwicklung begünstigen.
Basierend auf der Kartierung verschiedener epigenetische Signale sowie der Analyse der Interaktionen einer Reihe von Proteinen mit dem Genom entwickelte das Team ein mathematisches Modell zur epigenetischen Regulation der Genexpression. "Den Mechanismus zur Gen-Abschaltung, den wir gefunden haben, kann man mit einem Lassowurf vergleichen", beschreibt Katharina Müller-Ott, die Erstautorin der Studie, das Modell: "Das Enzym, das die DNA abschaltet, wird durch verschiedene Faktoren an bestimmten Stellen im Genom fixiert. Da sich die DNA bewegen und Schleifen bilden kann, stoßen diese fixierten Enzyme mit benachbarten Bereichen des Genoms zusammen, modifizieren diese mit Methyl-Gruppen, und schalten so die entsprechenden Bereiche aus."
Die quantitative Beschreibung dieser Prozesse erlaubt es den Forschern nun, Prognosen über die Reaktion der Zelle auf verschiedene äußere Einflüsse zu treffen, die zum Beispiel Veränderungen der Proteinmenge oder der Enzymaktivität bewirken. Die Wissenschaftler in den Forschungsgruppen von Karsten Rippe und Thomas Höfer am DKFZ sind zur Zeit dabei, ihr Modell weiterzuentwickeln, um die Fehlregulation epigenetischer Signalwege bei Leukämie-Erkrankungen zu verstehen. Durch eine genomweite Analyse der epigenetischen Signale in Verbindung mit mathematischen Modellen entwickeln sie Methoden, um das Verhalten von Tumorzellen von Patienten mit Blutkrebs zu modellieren. Darüber hinaus wollen die Forscher herausfinden, wie Medikamente das epigenetische Programm der Zelle beeinflussen und wie man mit Hilfe der Untersuchung epigenetischer Signale den Behandlungserfolg vorhersagen kann.
Die Arbeiten wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.
Müller-Ott, K., Erdel, F., Matveeva, A., Hahn, M., Mallm, J.-P., Rademacher, A., Bauer, C., Zhang, Q., Kaltofen, S., Schotta, G., Höfer, T.
 Rippe, K. (2014). Specificity, propagation and memory of pericentric heterochromatin. Mol. Syst. Biol. 2014, DOI: 10.15252/msb.20145377.
Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Telefon: +49 6221 42 2854
Telefax: +49 6221 42 2968
URL: http://www.dkfz.de
<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=574029" width="1" height="1">

Pressekontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

dkfz.de

Firmenkontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

dkfz.de

Weitere Informationen finden sich auf unserer Homepage