

Entschlüsselung der Sprache epigenetischer Modifikationen

Epigenetische Veränderungen führen dazu, dass Gene in Zellen falsch abgelesen werden. Sie spielen daher eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Krebs oder Stoffwechselkrankheiten, liegen aber auch altersbedingten Erkrankungen oder einer verminderten Anpassungsfähigkeit zugrunde. Eine nun in der Fachzeitschrift „Nature“ erschienene wegweisende Studie von Wissenschaftler:innen von Helmholtz Munich liefert jetzt wichtige neue Erkenntnisse darüber, wie komplexe epigenetische Modifikationsmuster unsere Gene regulieren. Diese Studie ebnet den Weg für neue Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten, die auf Fehlern bei epigenetischen Vorgängen beruhen.

Das ungelöste Rätsel der epigenetischen Komplexität

Unser Körper besteht aus Hunderten verschiedener Zelltypen, jeder mit seiner einzigartigen Form und Funktion. Die Information zur Bildung eines Organismus ist in unserer DNA gespeichert. Obwohl alle unsere Zellen die exakt gleiche DNA besitzen, lesen sie diese nicht in gleicher Weise ab. Woher weiß daher beispielsweise eine Leber- oder eine Gehirnzelle, welche Anweisungen sie zu befolgen hat? Dazu verwenden unsere Zellen kleine chemische Markierungen, sogenannte epigenetische Modifikationen, die ihnen wie kleine Fähnchen anzeigen, welche Teile der DNA sie verwenden und welche sie ignorieren sollen.

Auf den ersten Blick scheint dies einfach, in Wirklichkeit ist diese „epigenetische Regulation“ aber sehr viel komplexer: Es gibt sehr viele verschiedene Modifikationen, und diese können entweder direkt an unserer DNA oder aber an sogenannten Histonproteinen angebracht werden. „Histone sind kleine Proteine, um die unsere DNA gewickelt ist und die so der Verpackung des Erbguts dienen“, erklärt der Studienleiter Dr. Till Bartke, stellvertretender Direktor des Instituts für Funktionelle Epigenetik (IFE) bei Helmholtz Munich. „Je nachdem, wie die Histone oder die DNA chemisch verändert sind, können sie unterschiedlich auf die DNA einwirken und dadurch die Genaktivität steuern.“ Zusammen bilden epigenetische Modifikationen den sogenannten epigenetischen Code, der es unseren Zellen ermöglicht, Gene entsprechend ihrer spezifischen Bedürfnisse ein- oder auszuschalten. Wie diese epigenetischen Modifikationen zusammenspielen, war aber bisher ein großes Rätsel.

„Herauszufinden, wie dieser epigenetische Code funktioniert, ist das große Ziel der Forschung am Institut für Funktionelle Epigenetik“, so Institutsdirektor Prof. Robert Schneider. „Mit dieser bahnbrechenden Studie aus unserem Institut haben wir einen großen Durchbruch für unser Verständnis der komplexen Interaktionen zwischen der DNA und epigenetischen Mechanismen erzielt.“

Den epigenetischen Code im Reagenzglas knacken

Um den epigenetischen Code zu entschlüsseln, haben Till Bartke und seine Co-Autoren einen kreativen Ansatz entwickelt. Die Forscher:innen bauten hierfür eine große Anzahl epigenetischer Modifikationen im Reagenzglas nach und führten damit unter Verwendung neuester Methoden Experimente durch, die es ihnen erlaubten zu untersuchen, wie die Modifikationen mit den Proteinen in unseren Zellen interagieren.

„Epigenetische Modifikationen wirken normalerweise im Zusammenspiel mit sogenannten epigenetischen Leserproteinen, die die Modifikationen erkennen können und so nachgelagerte Vorgänge bewirken“, erklärt Dr. Andrey Tvardovskiy, Postdoktorand und einer der Erstautoren der Studie. „Herauszufinden, wie epigenetische Leserproteine komplexe Modifikationsmuster interpretieren, ist daher der Schlüssel zum Verständnis der Funktionsweise unseres Genoms, und wie Fehler hierbei zu Krankheiten führen.“ Die Forschenden konnten zum ersten Mal sehen, wie unterschiedliche Kombinationen von Modifikationen in unseren Zellen von epigenetischen Proteinen ausgelesen und interpretiert werden.

Entschlüsselung der Sprache der Epigenetik per Computer

Mit neu entwickelten KI-Methoden machten sich die Wissenschaftler:innen außerdem daran, die Sprache der epigenetischen Modifikationen zu entschlüsseln. Hierbei fanden sie heraus, dass einige Bestandteile des epigenetischen Codes einen großen Einfluss auf Leserproteine haben, insbesondere in Abschnitten der DNA, die Gene aktivieren, während andere nur einen geringeren Einfluss ausüben. All diese Informationen erlaubten es ihnen, mehrere grundlegende Regeln zu ermitteln, wie das Erbgut in unseren Zellen organisiert und kontrolliert wird. Diese Erkenntnisse sind für viele Wissenschaftler:innen unterschiedlicher Fachgebiete von großer Bedeutung und werden, so hoffen die Forscher am IFE, die Grundlage für weitere zukünftige Forschungsaktivitäten bilden. Um ihre Resultate auf breiter Ebene verfügbar zu machen, hat die Forschungsgruppe eine Website namens „Modification Atlas of Regulation by Chromatin States“ (<https://marcs.helmholtz-munich.de>) erstellt, die einen intuitiven und interaktiven Zugang zu den Studienergebnissen ermöglicht.

Epigenetik verstehen, um Krankheiten zu heilen

„Da epigenetische Modifikationen bei allem, was in unserem Körper vor sich geht, eine wichtige Rolle spielen, vom Wachstum über das Lernen bis hin zu einem gesunden Leben, laufen die Dinge aus dem Ruder, wenn die Modifikationen sich an der falschen Stelle befinden oder falsch abgelesen werden. Oft entstehen dadurch Krankheiten wie Krebs, Entwicklungsstörungen oder geistige Behinderungen“, erklärt Till Bartke. „Aber epigenetische Veränderungen häufen sich im Laufe des Lebens an und können durch die Umwelt, unsere Ernährung oder unseren Lebensstil beeinflusst werden – dies kann dann z.B. zur Ausbildung von Diabetes beitragen oder auch zu altersbedingten Krankheiten.“ Das bessere Verständnis der Funktionsweise epigenetischer Modifikationen und wie diese bei Krankheiten außer Kontrolle geraten, spornt die Forscher:innen am IFE an, neue Behandlungsmethoden für diese Krankheiten zu entwickeln und so zu einer Anpassung an eine Umwelt im Wandel beizutragen.

Originalpublikation:

Lukauskas, Tvardovskiy, Nguyen et al., (2024): Decoding Chromatin States by Proteomic Profiling of Nucleosome Readers. Nature. DOI: 10.1038/s41586-024-07141-5.