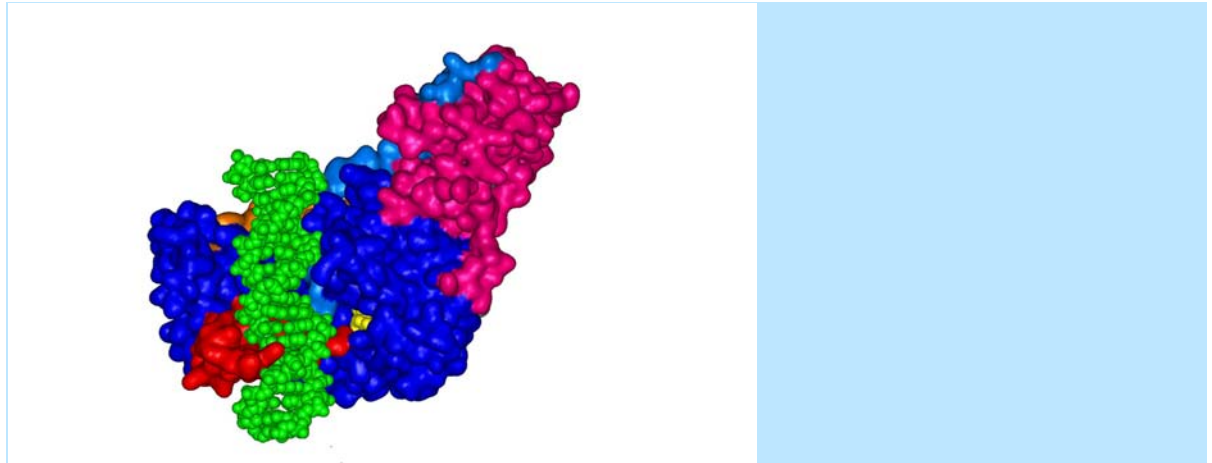


Thema 3: Methylierungsenzyme arbeiten anders als gedacht Kopiermaschinerie von Genschaltern aufgeklärt



Das Methylierungsenzym Dnmt1 mit seinen unterschiedlich gefärbten Domänen bindet an die DNA (grün).
(Foto: Universität Stuttgart)

Mehr als 200 verschiedene Zelltypen befinden sich im menschlichen Körper. Sie alle enthalten die gleiche genetische Information, gespeichert in Form der DNA. Doch kleine chemische Anhängsel an den DNA-Bausteinen, sogenannte Methylgruppen, machen den Unterschied aus, ob aus einer Zelle eine Haut- oder Gehirnzelle wird. Forscher am Institut für Biochemie der Universität Stuttgart haben experimentell untersucht wie das Methylierungsmuster an die Tochterzellen weitervererbt wird und dabei eine frühere Theorie widerlegt *).

Die Methylierung der DNA regelt, welche Gene in Leber-, Hirnzelle oder anderen Zelltypen abgelesen werden. Diese sogenannte epigenetische Information steuert auch, in welche Zelltypen sich eine befruchtete Eizelle differenziert. Das molekulare Prägungsmuster muss korrekt an Tochterzellen weitergegeben werden. Gelegentlich kommt es hierbei zu Fehlern, die das Verhalten der Zelle verändern und zu Krankheiten führen. Geht beispielsweise die epigenetische Abschaltung von wachstumsfördernden Genen verloren, so könnten diese verstärkt abgelesen werden und zu Zellwucherungen führen. Bei einer Reihe von Genen wird nur die väterliche Kopie abgelesen, weil die von der Mutter vererbte Kopie durch Methylgruppen stillgelegt ist, oder umgekehrt. Auch diese Imprinting genannte Prägung kann schief laufen und ist als Ursache für einige Krankheiten bekannt.

Damit die epigenetische Information an die Tochterzellen weitergegeben werden kann, kopiert ein Enzym namens Dnmt1 nach der Verdoppelung der doppelsträngigen DNA die Methylgruppen von dem Elternstrang auf den neu gebildeten Tochterstrang. Die Aufgabe des Enzyms liegt darin, die Methylierungsstellen im DNA-Elternstrang zu erkennen und an den entsprechenden Stellen den Tochterstrang ebenfalls zu methylieren.

Im vergangenen Jahr haben US-Forscher erstmals die Struktur von Dnmt1 aufgedeckt und daraufhin einen Vorschlag gemacht, wie der Kopierprozess der DNA-Methylierung abläuft. Kern dieses Modells ist es, dass ein Teil des Enzyms, die sogenannte CXXC-Domäne, nicht methylierte Stellen des DNA-Elternstranges bindet. Die Forscher vermuteten, dass die CXXC-Domäne des Enzyms als Filter fungiert, der nicht zu methylierende DNA von dem methylierenden Enzymteil, der katalytischen Domäne, fernhalten soll.

Wissenschaftler vom Lehrstuhl Biochemie der Universität Stuttgart konnten nun experimentell zeigen, dass es diesen postulierten Filtervorgang nicht gibt. Das Enzym methylierte die DNA spezifisch, auch wenn die Stuttgarter Forscher die CXXC Domäne zuvor ausgeschaltet hatten. Stattdessen verringerte sich die Spezifität, wenn sie die katalytische Domäne von Dnmt1 veränderten. Die katalytische Domäne des Enzyms selbst kann also zwischen methylierten und unmethylierten Stellen im DNA-Elternstrang unterscheiden, folgern die Wissenschaftler. „Wir waren völlig überrascht, das auf der Enzymstruktur aufbauende Modell nicht bestätigen zu können“, sagt Prof. Albert Jeltsch. Eine Erklärung könnte sein, dass die US-Amerikaner mit einer verkürzten Form der Dnmt1 arbeiteten, während Jeltsch und sein Team das vollständige Enzym für ihre Arbeiten verwendeten. Durch das immer bessere Verständnis des Methylierungsvorgangs könnten zukünftig Krankheiten aufgrund von Methylierungsfehlern verringert werden.

*) Bashtrykov P. et al.: Specificity of Dnmt1 for methylation of hemimethylated CpG sites resides in its catalytic domain. Chemistry and Biology 2012, 19(5): 572-578.



> **Ansprechpartner: Prof. Albert Jeltsch, Institut für Biochemie, Tel. 0711/685-64390,**
e-mail: albert.jeltsch@ibc.uni-stuttgart.de

> **Abteilung Hochschulkommunikation, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart, Tel. 0711/685-82297, -82176, -82122, -82155,**
Fax 0711/685-82188, e-mail: hkom@uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/hkom

> **Text und Bild unter www.uni-stuttgart.de/hkom/presseservice/mediendienst/13/tm3.html**