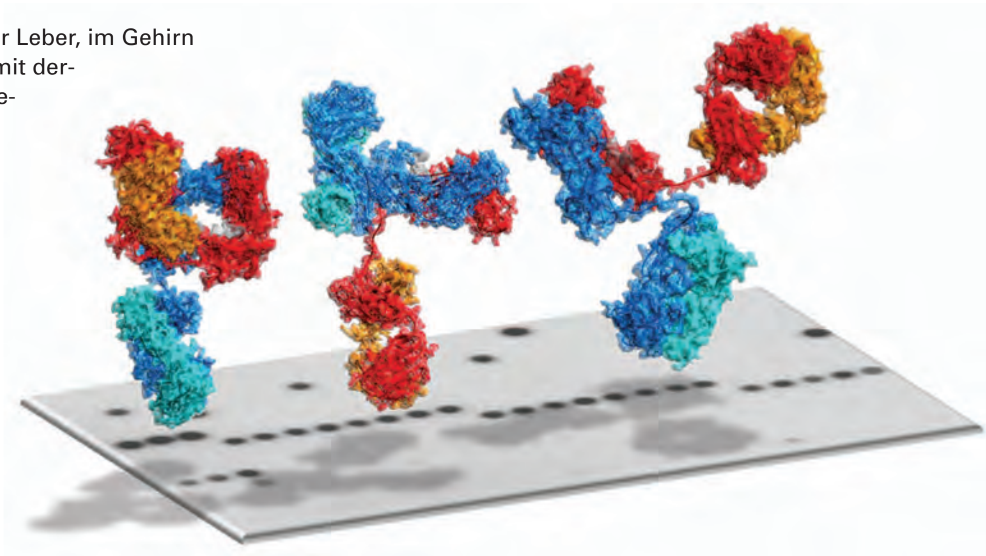
NEUES FORSCHUNGSGEBIET EPIGENETIK AN DER UNI >

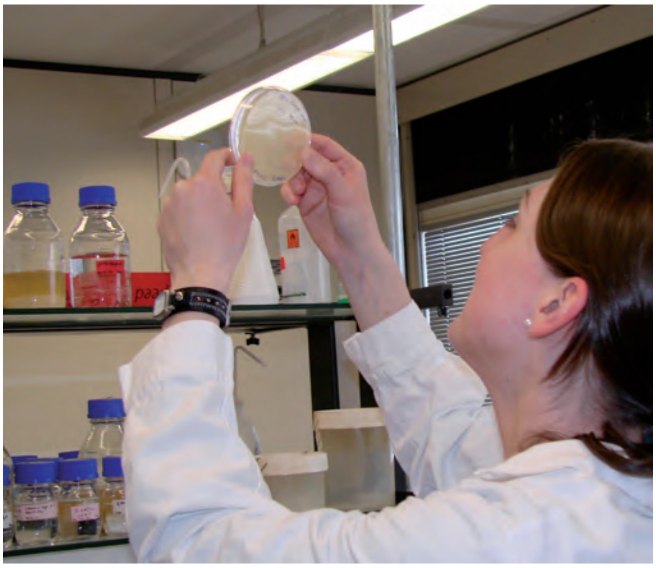
Gene sind nicht unser Schicksal

Der Mensch ist mehr als die Summe seiner Gene, äußere Einflüsse wie übermäßiger Stress, Ernährung oder Drogen können ihnen ein Leben lang ihren chemischen Stempel aufdrücken und sie so wandeln. Mit Prof. Albert Jeltsch hat die Universität Stuttgart seit Dezember 2011 nicht nur einen neuen Lehrstuhlinhaber für die Biochemie gewonnen, der Biochemiker brachte auch eine Forschergruppe mit. Sie beschäftigen sich mit dem hochaktuellen Forschungsgebiet der Epigenetik.

Jede Körperzelle in uns, egal ob in der Leber, im Gehirn oder im Muskel ist in ihrem Zellkern mit derselben genetischen Information ausgestattet. Dennoch erfüllen verschiedene Zellen völlig unterschiedliche Aufgaben und produzieren zelltypspezifische Eiweiße. Der Unterschied: es sind jeweils nur die leber-, gehirn- beziehungsweise muskelspezifischen Gene eingeschaltet und alle anderen abgeschaltet. Dies geschieht bereits in der frühembryonalen Entwicklung: Der wichtigste Mechanismus ist das Anhängen von Methylgruppen an bestimmte Cytosin-Bausteine der Erbsubstanz DNA oder an die DNA-“Verpackungsproteine“, die Histone. Die Methylgruppen versperren den Enzymen, welche den genetischen Code ablesen, um ihn später in Eiweiße zu übersetzen, den Weg – die Gene sind stillgelegt. Diese sogenannte epigenetische Prägung erklärt auch, warum genetisch identische eineiige Zwillinge sich in Aussehen und Verhalten unterscheiden können. Ein ganzes Leben lang ermöglichen es die epigenetischen Veränderungen den Zellen, auf äußere Einflüsse zu reagieren, ohne die DNA selbst zu ändern. Andererseits können Prägungsfehler zu Krankheiten wie zum Beispiel Krebs führen, indem tumorunterdrückende Gene durch Methylierung ausgeschaltet oder tumorfördernde Gene durch zu geringe Methylierung aktiviert werden. Auch bei der Gewinnung von Stammzellen aus ausdifferenzierten Körperzellen bereitet den Forschern derzeit noch das Methylierungsmuster Probleme, welches entsprechend verändert werden muss.



Modell der Interaktion von Antikörpern mit Histone Arrays, mit denen man die Qualität von Antikörpern testen kann, die kommerziell als Forschungsreagenzien angeboten werden. (Fotos: Institut)



Suche nach Bakterien, die genetisch veränderte Enzyme herstellen.

Das Anhängen der Methylgruppen übernehmen sogenannte Methyltransferasen. Und genau die sind das „Steckenpferd“ von Albert Jeltsch, der zuvor als Professor an der Jakobs Universität Bremen tätig war. So untersucht der Biochemiker mit seinem Team beispielsweise die Familie der DNMT-Methyltransferasen, die in Bakterienzellen ebenso anzutreffen sind wie in denen des Menschen. Die Forscher wollen unter anderem verstehen, wie diese Enzyme erkennen, welche Stellen der DNA sie methylieren müssen, um ein bestimmtes Gen stillzulegen, und wie die Methylierungsaktivität beeinflusst und reguliert wird. Die Erkenntnisse aus dieser Grundlagenforschung konnten die Forscher um Jeltsch in einem aktuellen Projekt bereits nutzen, um eine Methyltransferase mit einem sogenannten Zinkfingerprotein zu fusionieren, das die Methyltransferase gezielt zu krebsfördernden Genen dirigiert, um diese auszuschalten. Außerdem wurden Fusionsproteine mit höherer Methylierungsaktivität geschaffen. Durch Proteindesign sollen auch künstliche epigenetische Systeme geschaffen werden, um in Bakterien Gene spezifisch zu regulieren. In diesem Bereich stößt die Epigenetik an ein ebenfalls noch neues Forschungsgebiet: die Synthetische Biologie, von der Jeltsch sagt, dass sie „die technisch-methodische Klammer“ seiner Arbeit sei. Seine Interesse gelte nämlich sowohl der Herstellung neuartiger oder verbesserter Proteine und Enyzme mittels Proteindesign als auch deren Regulation mit artifiziellen Regulationssystemen.

Bis vor wenigen Jahren fanden epigenetische Phänomene keine oder nur geringe Beachtung unter den Forschern, mittlerweile hat sich die Epigenetik zu einem wichtigen Forschungsgebiet entwickelt. „In der Hefe, Fruchtfliege und dem Fadenwurm, den frühen ´Haustieren´ der Genetiker, findet keine oder nur sehr wenig DNA-Methylierung statt“, erklärt Jeltsch, warum diese Forschungsrichtung nicht schon früher auf dem „Bildschirm“ der Forscher auftauchte. Vieles ist noch ungeklärt und wird derzeit intensiv erforscht, so auch, warum Histon-Methyltransferasen auch Nicht-Histon-Eiweiße methylieren. Um herauszufinden, welche biologische Funktion diese Methylierungen in der Zelle haben, will Jeltschs Arbeitsgruppe, alle Zellproteine herausfischen, die methyliert werden, und untersuchen mit welchen anderen Proteine diese methylierten Nicht-Histone interagieren. „An der Universität Stuttgart finde ich hervorragende Arbeitsbedingungen, um meine Forschungsarbeit auf diesem Gebiet fortführen zu können“, sagt Jeltsch, der sich neben der Epigenetik und den Methyltransferasen auch noch für andere biologische Systeme interessiert, beispielsweise die mittlerweile patentierte Wasserstofferzeugung in Algen. *hb*

KONTAKT

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

KURZ BERICHTET

Hoffnung bei Autoimmunerkrankungen

Menschen, die an rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder multipler Sklerose leiden, können möglicherweise bald aufatmen. Denn ein neues Medikament mit dem Namen Atrosab könnte bei diesen Leiden bessere Heilungsergebnisse erzielen und sollte gleichzeitig verträglicher als bisherige Präparate sein. Der in Atrosab enthaltene Wirkstoff, ein Anti-TNFR1-Antikörper, wurde am Institut für Zellbiologie und Immunologie (IZI) der Universität Stuttgart entwickelt und in seinen Wirkmechanismen aufgeklärt. Im Rahmen eines Gemeinschaftsprojekts mit dem IZI wird Atrosab jetzt durch die Jülicher Firma Baliopharm präklinisch und klinisch getestet. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert die Untersuchungen mit 1,3 Millionen Euro, rund 600.000 Euro fließen davon an das IZI.

Basierend auf Tierstudien konnte bereits nachgewiesen werden, dass Atrosab die Immunantwort des Körpers auf Infektionen nicht blockiert und daher im Vergleich zu bisherigen Medikamenten eine höhere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen aufweist. Sollten die klinischen Tests dies bestätigen, wartet ein enormer Markt: Alleine in Deutschland leiden 400.000 Menschen an Gelenkrheuma und 300.000 an der Darmkrankheit Morbus Crohn. Die Zahl der Patienten mit einer Schuppenflechte geht in die zwei Millionen. Auch ihnen könnte geholfen werden. *amg*

KONTAKT

Prof. Klaus Pfizenmaier
Institut für Zellbiologie und Immunologie
Tel. 0711/685-66986
e-mail: klaus.pfizenmaier@izi.uni-stuttgart.de

KURZ BERICHTET

Forschungscluster „Elektromobilität Süd-West“ gegründet

Der Cluster „Elektromobilität Süd-West“ gehört zu den fünf Siegern des 3. Spitzencluster-Wettbewerbs des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Das Ministerium hatte die Gewinner am 19. Januar 2012 bekannt gegeben. Im Cluster Elektromobilität Süd-West arbeiten Hochschul- und Forschungsinstitute mit führenden Fahrzeugherstellern, Zulieferern, Energieversorgern, IKT-Unternehmen und Maschinenbauern zusammen. Von der Universität Stuttgart sind das Institut für Verbrennungsmotoren und Kraftfahrwesen (IVK) und das Institut für Elektrische Energiewandlung, aber auch die mit der Uni eng verbundene Einrichtungen FKFS (Forschungsinstitut für Kraftfahrwesen und Fahrzeugmotoren) und ASCS (Automotive Simulation Center Stuttgart) an dem Cluster beteiligt. Das Cluster erhält vom BMBF über fünf Jahre bis zu 40 Millionen Euro für Forschungsprojekte, in denen die Entwicklung großserienfähiger Elektrofahrzeuge, deren Produktion, Ladetechnologien und IT-Lösungen vorangebracht werden sollen. Die Universität Stuttgart ist schwerpunktmäßig in den Bereichen induktives und damit berührungsloses Laden von Elektroautos und integriertes Thermomanagement beteiligt. Beim letzteren geht es darum, die Wärmeströmung im Fahrzeug sinnvoll zu lenken und zu steuern, um etwa im Winter die entstehende Wärme von Fahrzeugkomponenten zum Beheizen des Autos nutzen zu können. *uk*