

## Auf verschlungenen Wegen zur Genaktivität

**Kleine chemische Änderungen an der DNA, die Methylgruppen, können darüber entscheiden, ob ein Gen abgelesen wird oder nicht. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten nun, auf welche Weise die Methylmarkierungen die Genaktivität regulieren können: Sie beeinflussen, wo sich die DNA um ihre Verpackungsproteine schlingt und dabei die so genannten Nukleosomen formt. Die Entfernung der Methylgruppen macht diese Spulen instabil und gibt bislang unzugängliche DNA-Bereiche zur Bindung von Enzymen frei, die die Genaktivität ankurbeln.**

Zellen kontrollieren sehr genau, welche ihrer Gene zu einem gegebenen Zeitpunkt aktiv sind und abgelesen werden können. Entscheidend ist dies beispielsweise, wenn eine Stammzelle zur spezialisierten Gewebezelle ausreift und dabei ganz andere zelluläre Programme abrufen muss. Eine Vielzahl sogenannter epigenetischer Mechanismen ist an dieser Regulation beteiligt. Ein besonders wichtiges epigenetisches Signal ist die Methylierung der DNA: Einzelne Methylgruppen am DNA-Baustein Cytosin beeinflussen, ob die Information eines Gens abgelesen werden kann.

„Zahlreiche Studien zeigen dramatische Unterschiede im DNA-Methylierungsmuster zwischen verschiedenen Zellen“, sagt Dr. Karsten Rippe vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Bislang war aber nicht bekannt, auf welche Weise die Änderungen der DNA-Methylierung bewirken, dass ein Gen abgelesen wird oder eben nicht.“

Der Genomforscher aus dem DKFZ vermutete, dass die Methylierung sich auf die Verpackung der DNA auswirken könnte: Der meterlange DNA-Faden liegt nicht als chaotisches Knäuel im Zellkern, sondern als komplex gewickelte Struktur vor. Die Spulen, um die der DNA-Faden zunächst geschlungen ist, bestehen aus einem Komplex mehrerer Proteine. Die gewickelten Spulen werden als Nukleosomen bezeichnet, die durch den DNA „Faden“ zu einer Kette verknüpft sind.

Dort, wo die DNA zu Nukleosomen aufgespult ist, ist sie oft unzugänglich für die Enzyme, die das Erbgut lesen und aktivieren. Deshalb müssen die Bindungsstellen dieser „Genschalter“ auf dem Fadenabschnitt zwischen den Nukleosomen liegen, um ein Gen anschalten zu können.

Rippes Team entdeckte nun, dass die Position der Spulen abhängig von der Methylierung der DNA ist. Die Forscher verglichen stärker oder schwächer methylierte DNA in embryonalen Stammzellen und in den daraus hervorgehenden ausgereiften Zellen. Änderte sich im Zuge dieser Entwicklung das Methylierungsmuster der DNA, so änderte dies gleichzeitig die Positionen der Nukleosomen an bestimmten Stellen des Genoms. Dort, wo die Zellen die DNA-Methylierung durch Hydroxymethylierung ersetzt hatten, waren die Nukleosomen instabil und konnten durch das DNA-bindende Protein CTCF verdrängt werden. Auf stabil methylierter DNA dagegen saßen die Nukleosomen fest und CTCF kam nicht zum Zuge.

CTCF ist dafür bekannt, dass es die räumliche Faltung des DNA-Fadens begünstigt und so die dreidimensionale Anordnung des Erbmoeküls im Zellkern steuert. Dadurch separiert es aktive DNA-Bereiche von solchen, die nicht abgelesen werden und reguliert die Genaktivität. Vladimir Teif, der Erstautor der Arbeit, interpretiert seine Ergebnisse: „Die Methylierung

gewinnt durch dieses Zusammenspiel einen viel größeren Aktionsradius: Es können großräumige Veränderung der dreidimensionalen Organisation der DNA in einem Bereich von bis zu 100.000 DNA-Bausteinen entstehen.“

Auch zwischen Krebszellen und gesunden Zellen bestehen erhebliche Unterschiede in der DNA-Methylierung und damit in der Aktivität der Gene. Die Forscher um Karsten Rippe prüfen in ihrer Arbeit nun bei Leukämie-Patienten, ob sie in den Blutkrebs-Zellen eine tumortypische Verschiebung der Nukleosomen-Anordnung entdecken können.

Die Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im ERASysBioPlus Programm gefördert.

Teif V.B., Beshnova D.A., Vainshtein Y., Marth C., Mallm J.P., Höfer T. and Rippe K. Nucleosome repositioning links DNA (de)methylation and differential CTCF binding during stem cell development. *Genome Res.* 24, 1285-1295. DOI: 10.1101/gr.164418.11

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.

**Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42-2854  
F: +49 6221 42-2968  
E-Mail: [S.Seltmann@dkfz.de](mailto:S.Seltmann@dkfz.de)

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
E-Mail: [S.Kohlstaedt@dkfz.de](mailto:S.Kohlstaedt@dkfz.de)

E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)

[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)