

Daniel Finke  
Dr. med.

## **Identifizierung neuer genomischer und nicht-genomischer Zielstrukturen der Klasse IIa Histondeacetylase 4**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Die Rolle von Histondeacetylasen im Rahmen von Herzerkrankungen, insbesondere die von Histondeacetylase 4, wurde bisher hauptsächlich über eine Regulation des kardialen Transkriptionsfaktors *myocyte enhancer factor 2* beschrieben. Hierbei ist eine direkte Interaktion mit Proteinkinasen wie der Proteinkinase A oder der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II entscheidend. Der Einfluss der Histondeacetylase 4 auf Histonmodifikationen war bisher lediglich an bestimmten kardialen Zielstrukturen wie den Promoter-Regionen des atrialen natriuretischen Peptids und des natriuretischen Peptids Typ B bekannt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den globalen Einfluss der Histondeacetylase 4 anhand der transkriptionell aktivierenden und reprimierenden Histonmodifikationen Histon 3 Lysin 4 Trimethylierung, Histon 3 Lysin 9 Acetylierung, Histon 3 Lysin 9 Dimethylierung, Histon 3 Lysin 27 Trimethylierung und Histon 3 Lysin 27 Acetylierung.

In Mäusen mit einer Kardiomyozyten-spezifischen Deletion der Histondeacetylase 4 besteht eine generelle Verschiebung der Histonmodifikationen hin zu einer epigenetischen Aktivierung. Dabei zeigten die einzelnen untersuchten Histonmodifikationen spezifische Zielregionen, wobei die identifizierten Signalwege eine größere Schnittmenge aufwiesen. Bei der Betrachtung von Transkriptionsfaktor-Motiven sticht *myocyte enhancer factor 2*, vor allem in hyperacetylierten Regionen, als meistvertretenes Motiv hervor. Der Promoter von *ADP-Ribosylhydrolase like 1*, eine an Lysin 9 hyperacetylierte Region und zugleich *myocyte enhancer factor 2*-Bindungsstelle, konnte durch die Histondeacetylase 4 in seiner Aktivität gehemmt werden.

Darüber hinaus zeigen sich Motive von Transkriptionsfaktoren wie *MAD Homolog 4* und *Forkhead box protein H1*, die im *transforming growth factor beta* Signalweg vertreten sind. In den angereicherten Signalwegen sind vor allem Proteinkinasen involviert, die potentiell die genannten Transkriptionsfaktoren in ihrer Aktivität beeinflussen. Somit scheint die Histondeacetylase 4 einen epigenetischen Einfluss auf mehreren Ebenen der Signaltransduktionskaskaden zu haben.

Über die Modifikation Histon 3 Lysin 27 Acetylierung konnten Histondeacetylase 4-abhängige kardiale Super-Enhancer wie das Aktin-bindende LIMP-Protein 1

sowie aktive Enhancer mit einer hohen Anreicherung an Histon 3 Lysin 27 Acetylierung und einer niedrigen Anreicherung an Histon 3 Lysin 27 Trimethylierung ermittelt werden.

Die Änderungen des Histoncodes hatten unter basalen Bedingungen keine transkriptionelle Konsequenz. Betrachtet man hingegen das Expressionslevel der Histondeacetylase 4-defizienten Tiere nach physiologischer Belastung, können in den Histonmodifikationen unter basalen Bedingungen bereits akzentuierte Anreicherungen in den hochregulierten Genen nachgewiesen werden. Insbesondere die Histon 3 Lysin 9 Dimethylierung zeigte ausschließlich in Histondeacetylase 4-defizienten Tieren ein epigenetisches Gedächtnis.

In einem nächsten Schritt wurde eine gesamtproteomische Analyse der Histondeacetylase 4-Bindungspartner und der Deacetylase-Ziele durchgeführt. Führender Interaktionspartner ist ein Lysinrest an Histon 4. In weiterführenden Analysen konnte die Acetylierung von Histon 4 Lysin 12 mit der Expression der Histondeacetylase 4 korreliert werden. Darüber hinaus wurden bisher unbekannte Interaktionspartner wie die Succinyl-CoA Ligase und die Acyl-CoA Dehydrogenase identifiziert. Die beiden Enzyme regulieren den Citratzyklus, beziehungsweise die  $\beta$ -Oxidation. Es ist demnach möglich, dass die Histondeacetylase 4 auch über die chemische Modifikation von metabolischen Nicht-Histonen den kardialen Metabolismus reguliert. Weiterführende Arbeiten sind notwendig, um die hier aufgeworfenen Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren, Signalwegen und Zielregionen genauer zu charakterisieren.