

Carla Lilly Magdalena Geiger  
Dr. med.

## **DNA methylation of exercise-responsive genes and PGC1 $\alpha$ splice variant expression differs between trained and untrained men**

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktormutter: Prof. Dr. Karen Steindorf

Regelmäßige Bewegung hat viele positive Effekte auf unseren Körper: Sie stärkt das Herz-Kreislauf-System, verbessert den Stoffwechsel und erhält die Gesundheit der Muskeln. Doch wie passt sich unser Körper dem Sport an? Eine wichtige Rolle spielt dabei die Aktivität verschiedener Gene. Epigenetische Veränderungen beeinflussen die Aktivität von Genen, ohne die Erbinformation selbst zu verändern. Ein wichtiger Mechanismus hierbei ist die DNA-Methylierung. Dabei heften sich kleine chemische Gruppen an die DNA und beeinflussen, ob ein Gen aktiv oder inaktiv ist. Wie verändert Langzeittraining die DNA-Methylierung in der Muskulatur? Und verändert sich die DNA-Methylierung 'trainingsrelevanter' Gene nach einem einzelnen Training? Die Datenlage zeigt, dass Lebensstilfaktoren wie Bewegung die DNA-Methylierung beeinflussen können.

Um dies genauer zu erforschen, wurde in der vorliegenden Arbeit das DNA-Methylierungsmuster im Oberschenkelmuskel (*Musculus vastus lateralis*) von acht Ausdauersportlern, acht Kraftsportlern und acht untrainierten Personen vor und nach einem einmaligen Training verglichen. Die Ausdauersportler hatten über 15 Jahre lang regelmäßig Sportarten wie Laufen oder Radfahren betrieben, während die Kraftsportler seit Jahren Krafttraining absolvierten. Die dritte Gruppe bestand aus untrainierten Männern, die körperlich nicht regelmäßig aktiv waren. Alle Probanden absolvierten eine Trainingseinheit – entweder ein 30-minütiges Radfahren oder ein intensives Beintraining an der Kraftmaschine. Um die Veränderungen in den Muskeln zu messen, wurden vor, direkt nach und drei Stunden nach dem Training Muskelproben entnommen. Das Methylierungsmuster selektierter 'trainingsrelevanter' Gene wurde analysiert und mit der Genaktivität der entsprechenden Gene assoziiert. Zusätzlich wurde der Methylierungsgrad mit der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität, der Beinstärke und dem Anteil von verschiedenen Muskelfasern der Probanden korreliert.

Die Ergebnisse zeigen, dass langjähriges Training Spuren im Erbgut der Muskelzellen zu hinterlassen scheint. In den Muskeln der Ausdauersportler waren Gene, die für die langsamen Muskelfasern charakteristisch sind, weniger stark methyliert. Diese Fasern, die auch als Typ-I-Fasern bezeichnet werden, sind besonders ausdauernd und verbrauchen bei langen Belastungen effizient Energie. Die geringere Methylierung dieser Gene war mit erhöhter Genaktivität und einem erhöhten Vorkommen der Typ-I-Fasern bei Ausdauertrainierten assoziiert. Besonders auffällig waren auch die Unterschiede bei Genen, die als Transkriptionsfaktoren die Aktivität anderer Gene beeinflussen. Regulatorische Regionen von *FOXO3*, *CREB5* und *PGC1 $\alpha$* , die unter anderem wichtige Gene im Muskelstoffwechsel und zellulären Gleichgewicht steuern, waren bei den Ausdauersportlern stärker methyliert im Vergleich zu den anderen Gruppen. Interessanterweise reagierte der Genausdruck der

entsprechenden Gene weniger stark auf ein einzelnes Training bei den Ausdauersportlern. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ein verändertes Methylierungsmuster durch langjährigen Ausdauersport die Genantwort bei erneuter Belastung beeinflussen könnte. Es scheint also, als hätten trainierte Muskeln ein ‘Gedächtnis’, das sie gezielter auf körperliche Anstrengungen reagieren lässt. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien vermutet. Auch die DNA-Methylierung von Genen, die Muskelwachstum und Muskelreparatur regulieren, unterschied sich zwischen Ausdauersportlern, Kraftsportlern und untrainierten Probanden. Die einzelnen Trainingseinheiten – sowohl das Ausdauertraining als auch das Krafttraining – führten zu nur minimalen kurzfristigen Veränderungen in der DNA-Methylierung der untersuchten Gene. Es muss hierbei berücksichtigt werden, dass die vorliegende Arbeit nur gezielt bestimmte Gene untersuchte. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die DNA-Methylierung anderer Genregionen vorübergehend änderte und kurzfristige Methylierungsveränderungen einen potenziell wichtigen Mechanismus in der molekularen Belastungsantwort darstellen.

Insgesamt liefert die Arbeit wichtige Beobachtungen darüber, wie langjährige Bewegung die DNA in unseren Muskelzellen beeinflussen könnte. Diese Erkenntnisse sind nicht nur für Sportler spannend, sondern haben auch Bedeutung für die Medizin. Ein besseres Verständnis davon, wie epigenetische Prozesse die Muskelfunktion beeinflussen, könnte dabei helfen, gezielte Therapien zu entwickeln. So ließen sich möglicherweise Erkrankungen wie Muskelschwund und der Erhalt der Muskelgesundheit bei Bewegungseinschränkungen besser behandeln, indem die molekularen Effekte von Training nachgeahmt werden. Langfristig könnte dies dazu beitragen, die Muskelfunktion zum Beispiel im Alter zu erhalten und die Lebensqualität zu verbessern. Training wirkt bis tief in unsere Gene, und DNA- Methylierung ist ein potenzieller Mechanismus, mit dem sich Muskelzellen Belastung ‘merken’ können.