

Fettleibigkeit – Umweltfaktoren und/oder genetische Steuerung

Genom Struktur, mutationsbedingte Variation und Steuerungsfunktion des Proteins –2/-3 (hUCP2/hUCP3) beim Menschen]

Zusammenfassung

Bei der Analyse von raumzeitlichen Wirkungsfaktoren, epidemiologischen Phänomenen oder der raumrelevanten Bioindikation (Biomonitoring) ist es von entscheidender Bedeutung exogene Faktoren (u. a. Umweltfaktoren, Stressoren) von endogenen Faktoren, insbesondere der auf genetische Variabilität rückführbaren physiologischen Variationsbreite von Reaktionen und/oder Phänotypen zu unterscheiden. Anpassungen an sehr schnelle Umweltveränderungen können in einem Fall innerhalb der ökologischen Valenz einer Spezies, in anderen Fällen durch Selektion geeigneter Alleltypen erfolgen. Im Rahmen des B7-Projektes des Sonderforschungsbereiches „Umwelt und Region“ untersuchen deshalb Arbeitsgruppen der Biogeographie der Universität Trier sehr unterschiedliche Tier- und Pflanzengruppen unter unterschiedlichen Raumbedingungen (u. a. *Vitis vinifera*, *Fagus sylvatica*, *Picea abies*, *Arabidopsis thaliana*, *Arion rufus*, *Caenorhabditis elegans*, *Lacerta muralis*, *Apodemus spec.*) und auch – in enger Zusammenarbeit mit der Medizin und Biologischen Psychologie – Reaktionen und Merkmalsausprägungen beim Menschen. Dabei spielt das Chromosom 11 des Menschen eine besondere Rolle.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich dabei insbesondere auf Fettleibigkeit beim Menschen, deren genetische Bedingtheit zahlreiche Wissenschaftler im Augenblick besonders beschäftigt. Übergewicht und Fettleibigkeit werden heute als Zivilisationskrankheiten verstanden. Die Begründung für ihr Zustandekommen wurden in der Vergangenheit primär in

„Verhaltensweisen“ gedeutet. Unterschiedliche Beobachtungen und Untersuchungen indizieren jedoch, dass Fettleibigkeit durch andere Faktoren determiniert wird. Die Analyse einzelner Familiengeschichten belegt allerdings, dass Fettleibigkeit primär genetisch bestimmt sein kann. So wurde z.B. bei adoptierten Kindern festgestellt, dass diese viel stärker ihren biologischen Eltern als ihren Adoptiveltern im Körpergewicht ähneln. In diesen Fällen scheinen die familiären Bedingungen viel weniger prägend zu sein als die genetische Herkunft. Genetische Analysen haben gezeigt, dass die genetisch kontrollierten Hormone (Leptin, Leptin-Rezeptoren, Melanin u.a.) den Energiehaushalt und dessen Effizienz steuern. Allerdings war bisher wenig über die molekulare Basis dieser Steuerungsvorgänge bekannt. Durch das Verständnis der sogenannten UCP (Uncoupling Proteine), und das belegt auch die vorliegende Dissertation, können wir den wirklichen Gründen der Fettleibigkeit näherkommen. Damit besitzen wir erstmals eine Möglichkeit auch Fettleibigkeit wirklich zu heilen.

Für die Biogeographie und Epidemiologie ist jedoch zunächst die Aufklärung der molekulargenetischen Zusammenhänge zwingend erforderlich.

UCP's gehören zur Gruppe mitochondrialer Botenstoffe die wesentlich am Aufbau elektrochemischer Gradienten beteiligt sind, die das Zusammenwirken von Adenosin-diphosphat und Adenosin-triphosphat bestimmen. Deshalb wirken sie auf den Energie- Metabolismus und die Thermogenese. Deren Deregulation beeinflusst Körperfunktionsstörungen. Im Genom des Menschen liegen UCP2 und UCP3 auf dem Chromosom 11 (11q13). Hier setzt die vorliegende Analyse an, die zu einer Aufklärung der Struktur und genetischen Variation der UCP2 und UCP3 Gene führt und insbesondere deren Funktionen aufklärt.

Dazu war eine Aufklärung der strukturellen Organisation der UCP2 und UCP3 Gene (durch molekulares Cloning) notwendig, die Festlegung der Sequenzen und deren „graphische“

Darstellung. Eingesetzt wurden dazu zunächst die RACE (Rapid Amplification cDNA Ends) und die RT-PCR-Methode (Reverse transcription – Polymerase Chain Reaction). Eine Polymorphismus-Analyse und die Bestimmung funktionaler Einheiten wurde im wesentlichen über PCR-Screening vorgenommen. Um die Steuerungsfaktoren näher zu verstehen wurde das pCAT-3 „reporter gene system“ und CAT ELISA für die Protein – Bestimmung verwandt.

Die Untersuchungen an 172 Kindern, deren Genom analysiert wurden (Bezirk Trier) belegen, dass deren hUCP2 Gen einen Polymorphismus in den Exonen 4 (Substitution von Alanin durch Valin) und 8 aufweist. Wesentlich ist dabei , dass eine stramme Korrelation zwischen Genotyp und Fettleibigkeit (via Bestimmung des Body Mass Index = BMI) nicht nachgewiesen werden kann.

Bedeutungsvoll scheinen dagegen die Zusammenhänge zwischen Promoter-Funktion und hUCP2/hUCP3 zu sein. „The regulation of human UCP2 gene expression involves complex interactions among positive and negative regulatory elements distributed over a minimum of 3.3 kb of the promoter region.“ Durch Aufklärung dieses Regulations-Mechanismus gelingt es die Bedeutung des hUCP3 deutlich sichtbar zu machen und am Muskel von Mus musculus (Zelllinie C₂C₁₂) auch zu überprüfen. Danach ist die Fettleibigkeit das Ergebnis nicht eines einfachen „Genfaktors“, sondern eines Bündels miteinander verknüpfter geregelter Promotoren.