

GENDERGAP – AUCH IM GENOM

44

Die Geschlechtschromosomen sind zwischen Männern und Frauen ungleich verteilt. Doch der Natur gelingt es, diesen genetischen Gendergap auszubalancieren. Welche ausgeklügelten epigenetischen Mechanismen dahinterstecken, erforscht Asifa Akhtar, Direktorin am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, mit ihrem Team. Als Vizepräsidentin der Max-Planck-Gesellschaft für die Biologisch-Medizinische Sektion setzt sie sich auch dafür ein, den Gendergap im Wissenschaftsbetrieb zu verringern.

TEXT: STEFANIE REINBERGER

Asifa Akhtar verspätet sich ein wenig. Denn obwohl wir am frühen Vormittag verabredet sind, hat sie vorher bereits ein Meeting. Und das hat ein wenig länger gedauert als geplant. Sie erscheint mit der Kaffeetasse in der Hand. „Mein erster Kaffee heute – die Tage sind total verrückt in diesen Zeiten“, sagt sie. Die Pandemie macht Dienstreisen kaum noch möglich, Meetings laufen größtenteils digital ab. „Dadurch geht es meist Schlag auf Schlag – von einer Besprechung in die nächste, ohne große Pausen dazwischen“, sagt sie. „Das ist anstrengend, aber sehr effizient.“ Auch im Anschluss an unser Gespräch wird sie direkt zum

nächsten Termin eilen. Die 50-Jährige ist Direktorin am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg. Sie untersucht dort jene Mechanismen, die bewirken, dass Genmaterial so in den Chromosomen verpackt wird, dass es sinnvoll abgelesen werden kann – die Voraussetzung dafür, dass die jeweilige Zelle die gewünschten Eigenschaften annimmt und die ihr zugeordneten Aufgaben im Körper erfüllt. Akhtars Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem X-Chromosom.

Für ihre Forschung wurde Asifa Akhtar bereits mehrfach ausgezeichnet. Erst jüngst erhielt sie den Leibniz-Preis, den wichtigsten deutschen Forschungsförderpreis: „Es ist sehr befriedigend zu sehen, dass die eigene Arbeit nicht nur wahrgenommen, sondern auch auf diesem hohen Niveau anerkannt wird. Besonders meine Mitarbeitenden waren völlig aus dem Häuschen; ich bin extrem stolz auf deren Leistungen“, betont die Wissenschaftlerin.

Seit 2020 ist sie Vizepräsidentin der Max-Planck-Gesellschaft für die Biologisch-Medizinische Sektion – als erste aus dem Ausland stammende Frau und zudem als jüngste. Das hat auch in ihrem Heimatland Pakistan viel Aufmerksamkeit erregt, und es gingen etliche Presseanfragen ein. Akhtar ist darüber hinaus aber auch Ehefrau und Mutter von zwei Kindern, einem Sohn und einer Tochter. Sie hat derzeit also viel um die Ohren – Anstrengung allerdings merkt man ihr nicht an. Im Gegenteil, sie wirkt frisch, als sie mit der Kaffeetasse in der Hand zum Gespräch erscheint, ihr Lächeln ist echt – entspannt und zugewandt. Es scheint ihr

→

BESUCH BEI

ASIFA
AKHTAR



FOTO: MARCUS ROCKOFF

45

Asifa Akhtar kam im Jahr 2009 als Forschungsgruppenleiterin an das Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg. 2013 wurde sie im Rahmen eines Tenure Track zur Direktorin am Institut berufen.



FOTO: MARCUS ROCKOFF

Als Vizepräsidentin will Asifa Akhtar junge Forschende bei ihrer Karriere unterstützen – insbesondere junge Frauen: „Es liegt an uns, Bedingungen zu schaffen, dass eine wissenschaftliche Karriere für Frauen auch mit Kindern möglich ist“, sagt sie.

leichtzufallen, von einem Termin zum nächsten und von einer Aufgabe zur anderen zu springen und sich dabei auch noch auf ihr Gegenüber und seine Anliegen einzustellen. Fast spielerisch wechselt sie im Gespräch zwischen wissenschaftlichen Inhalten, persönlichen Themen und Gender-Fragen, die ihr ebenfalls am Herzen liegen.

die Sprache zu sprechen, „war das in der Anfangszeit ziemlich entmutigend“, wie sie erzählt. Nach ihrer Postdoc-Zeit wollte sie das Land eigentlich wieder verlassen. „Aber Deutschland war sehr gut darin, mich bei jedem Schritt meiner Karriere zu halten. Und was kann man sich Besseres vorstellen, als an ein Max-Planck-Institut zu wechseln?“ Erst

„Die unterschiedlichen Länder und Kulturen, die ich kennenlernen durfte, haben mich vor allem gelehrt, offen und tolerant zu sein gegenüber anderen.“

Vielleicht hat diese ungeheure Flexibilität etwas mit ihrer eigenen Biografie zu tun. Asifa Akhtar wurde 1971 in Karatschi in Pakistan geboren. Ihre Kindheit und Jugend waren jedoch international geprägt: Von Karatschi ging es für einige Jahre nach Abu Dhabi, später zurück nach Pakistan. Im Alter von 15 Jahren zog sie dann mit der Familie nach Paris. „Meine Schule war in einer Seitenstraße der Champs-Élysées“, sagt die Wissenschaftlerin. „Das müssen Sie sich mal vorstellen: von Karatschi an die Champs-Élysées – das war überwältigend.“ Nach ihrem Schulabschluss Anfang der 1990er-Jahre wechselte sie erneut das Land – diesmal ohne die Familie. Sie ging nach London, um am University College London Biologie zu studieren.

„Die unterschiedlichen Länder und Kulturen, die ich kennenlernen durfte, haben mich vor allem gelehrt, offen und tolerant zu sein gegenüber anderen“, sagt Akhtar. „Und flexibel zu bleiben, um mich auf meine neue Umgebung einzustellen.“ Was sie in Deutschland besonders überrascht hat: dass Menschen sich nach Fahrplänen richten und sich kurz vor der planmäßigen Abfahrt an der Bushaltestelle einfinden. Busse, die einigermaßen pünktlich fahren – das kannte sie bis dahin noch nicht. „Überhaupt erlebe ich Deutschland als sehr sauber und ordentlich. Das hat es mir leicht gemacht, mich hier einzuleben.“ Trotzdem: Als sie 1997 als Postdoktorandin nach Deutschland, genauer gesagt: an das European Molecular Biology Laboratory (EMBL) nach Heidelberg kam, ohne

als Forschungsgruppenleiterin, seit 2013 als Direktorin am Institut. Auch in ihrer Forschung geht es um Anpassung und Interaktion. Alle Organismen, aber auch einzelne Zellen reagieren auf ihre Umwelt. Und obwohl alle Zellen im Körper genau die gleiche Erbinformation besitzen, entwickeln sie höchst unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen, „je nachdem, wo sie ihren Platz finden, in welchem Gewebe und in welchen Organen“, erklärt Akhtar. Der Schlüssel zu diesem Phänomen ist die Epigenetik, also die Regulations-ebene jenseits der Gene.

Verschiedene Mechanismen entscheiden nämlich darüber, welche Gene aus- und welche angeschaltet werden und in welchem Maß. „Stellen Sie sich die DNA wie eine festgeschriebene Gebrauchsanweisung für eine komplizierte Maschine vor. Nicht jede Seite der Anleitung ist nötig, um das Gerät zum Laufen zu bringen. Epigenetik funktioniert wie ein Textmarker: Mit ihr werden wichtige Stellen markiert“, erklärt Akhtar. Die hervorgehobenen Informationen sind dann aktiv. Sie werden abgelesen und in Proteine übersetzt. Andere Stellen werden quasi unkenntlich gemacht oder „stummschaltet“, wie die Forschenden sagen. Beeinflusst wird das Ganze durch molekulare Faktoren, etwa Entwicklungssignale und Wachstumsfaktoren. Aber auch Stress und der Lebensstil des Einzelnen – Sport, Ernährung, Rauchen – hinterlassen Markierungen im Genom und werden teilweise sogar an die Nachkommen vererbt.

→

Die Freiburger Max-Planck-Direktorin interessiert sich insbesondere dafür, wie das auf der Ebene kompletter Chromosomen abläuft. Welche molekularbiologischen Mechanismen stecken dahinter, dass große Bereiche auf Chromosomen stillgelegt und andere aktiv sind? Im Zentrum ihrer Arbeit steht dabei das X-Chromosom, eines von zwei Geschlechtschromosomen beim Menschen. Während Männer über ein X- und ein Y-Chromosom verfügen, haben Frauen zwei X-Chromosomen. Damit Frauen nun aber nicht die doppelte Dosis aller im X-Chromosom verschlüsselten Proteine haben, muss dieses Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern ausbalanciert werden.

„Eine Überdosierung aktiver Gene hat schwerwiegende Konsequenzen für die Zelle und den Organismus“, sagt Akhtar. Das kennt man etwa von Trisomien (ein Chromosom tritt dreifach auf) oder von Erkrankungen, bei denen bestimmte Abschnitte des Genoms vervielfältigt sind, sowie von Krebskrankungen, bei denen ungleich verteilte Chromosomen eine Rolle spielen können. „Es muss also eine Dosiskompensation stattfinden“, betont die Molekularbiologin. Bei Menschen und anderen Säugetieren geschieht dies, indem bei den weiblichen Vertretern ein X-Chromosom stillge-

eigentlich noch immer so, auch wenn heute ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Labor die praktische Arbeit machen. „Falls sich das jemals ändern sollte, höre ich mit der Wissenschaft auf.“

Es gibt eine ganze Reihe von Faktoren, die bei *Drosophila*-Männchen dafür sorgen, dass das Chromatin des einzelnen X-Chromosoms genauso aktiv ist wie zwei X-Chromosomen bei weiblichen Artgenossen. „Wir haben den Nachweis erbracht, dass ein Enzym namens MOF dabei entscheidend ist“, so Akhtar. Es versieht die Histone, jene Proteinspulen, auf denen der DNA-Faden aufgewickelt ist, mit chemischen Modifikationen, sogenannten Acetylresten, und bewirkt dadurch, dass diese Bereiche besser abgelesen werden können. Typisch für die Dosiskompensation bei *Drosophila* ist, dass ein bestimmtes Histon mit dem Kürzel H4 hyperacetyliert, also mit besonders vielen dieser Anhängsel versehen ist.

„Wir sind dann der Frage nachgegangen, welche Rolle MOF bei Säugetieren spielt, wo die Dosiskompensation dem umgekehrten Prinzip folgt“, erzählt die Wissenschaftlerin. Und dabei wartete eine riesige Überraschung auf die Forschenden. Sie fanden MOF bei Mäusen nämlich nicht nur im Zell-

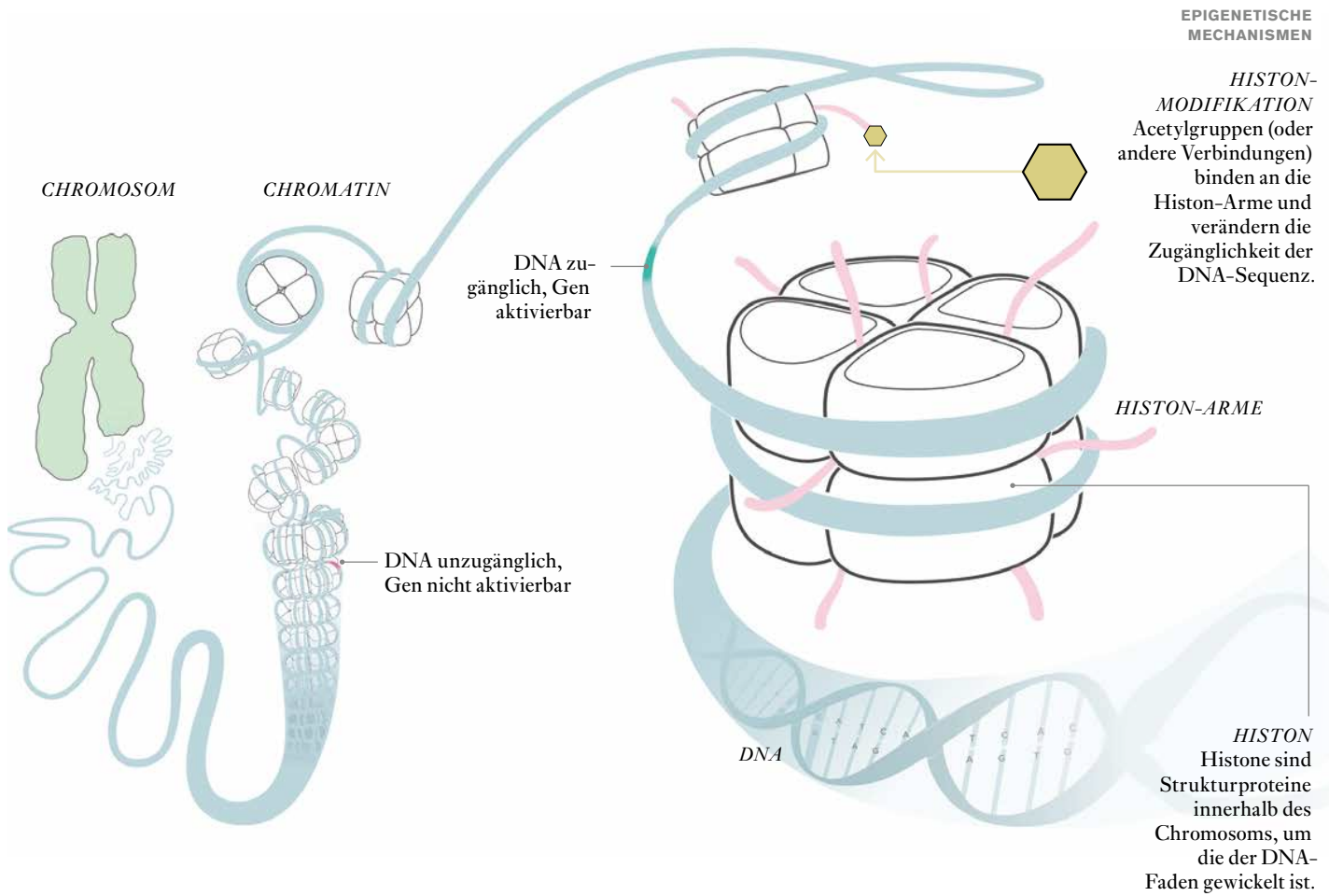
„Ich glaube, die Faszination für dieses Forschungsfeld wird mich nie verlassen.“

legt wird. Bei der Taufliege *Drosophila* dagegen – Akhtars bevorzugtem Forschungsobjekt – verdoppelt das einzelne X-Chromosom der Männchen seine Aktivität.

Mit dem X-Chromosom und dem Phänomen der Dosiskompensation beschäftigt sich die Wissenschaftlerin bereits seit ihrer Doktorarbeit. „Ich glaube, die Faszination für dieses Forschungsfeld wird mich nie verlassen.“ Ihr Motor, der sie antreibt, ist die Neugier, gepaart mit der Aufregung, die es für sie bedeutet, wenn Experimente laufen, die möglicherweise neue, ungeahnte Erkenntnisse bringen: „Man weiß vorher nie, was herauskommt. Als ich selbst noch im Labor stand, konnte ich nachts oft nicht schlafen, so aufgeregt habe ich dem Ergebnis entgegengefiebert“, sagt Akhtar. Das sei

kern, sondern auch in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zellen. Das Besondere: Mitochondrien sind die einzigen Zellorganellen jenseits des Zellkerns, die über eigenes Erbmateriale verfügen. „Und tatsächlich ist MOF auch in den Mitochondrien an der Regulation der Genaktivität beteiligt, genau wie im Zellkern“, erklärt Akhtar. Demnach gibt es eine direkte Verbindung zwischen dem Stoffwechsel und der Genregulation. „Möglicherweise finden wir hier die Erklärung, wie beispielsweise Ernährung die Epigenetik und damit die Genaktivität beeinflussen kann. Oder wie sich Stress auswirkt.“

Es ist reine Grundlagenforschung, die Asifa Akhtar mit ihrem Team leistet – ganz wie es dem Auftrag der Max-Planck-Gesellschaft entspricht. Wer



EPIGENETISCHE MECHANISMEN

HISTON-MODIFIKATION

Acetylgruppen (oder andere Verbindungen) binden an die Histon-Arme und verändern die Zugänglichkeit der DNA-Sequenz.

HISTON-ARME

DNA

HISTON Histone sind Strukturproteine innerhalb des Chromosoms, um die der DNA-Faden gewickelt ist.

GRAFIK: GCO NACH EINER VORLAGE DES MPI FÜR IMMUNBIOLOGIE UND EPIGENETIK

grundlegende biologische Mechanismen erforscht, noch dazu vorwiegend an Tauflieden, muss mit der Frage rechnen, welchen Beitrag diese Arbeit zum Wohle der Gesellschaft zu leisten vermag. „Um Krankheiten zu verstehen, ist Grundlagenforschung absolut essenziell. Wenn wir nicht wissen, wie unser gesunder Körper funktioniert, werden wir erst recht nicht wissen, was bei einer Erkrankung falsch läuft“, betont Akhtar. Oder wie es der Physiker Max Planck, der Namensgeber der Gesellschaft, einst auf den Punkt brachte: „Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen.“ Den Beweis dafür hat Asifa Akhtar für ihre epigenetische Forschung längst erbracht: Gemeinsam mit ihrem Team und französischen Kollegen von der

Universität Dijon ist es ihr 2018 gelungen, die molekularbiologische Ursache für eine seltene Erkrankung zu entschlüsseln. Bei den betroffenen Kindern ist die geistige Entwicklung stark verzögert. Sie haben unter anderem Probleme beim Essen und mit der Körperspannung, ihr Gang ist oft instabil, und ihre sprachlichen Fähigkeiten gering oder gar nicht vorhanden. Warum das so ist, konnte bis vor Kurzem niemand sagen. Mit modernen Hochdurchsatzmethoden fahndete das französische Team gezielt nach Veränderungen im Erbgut der Betroffenen – und entdeckte dabei eine Mutation im sogenannten MSL3-Gen. „MSL3, das wussten wir zu diesem Zeitpunkt bereits, wirkt wie eine Art Lautstärkeregel: Es ist in der Lage,



ein Gen präzise im benötigten Maß zu aktivieren“, erklärt Akhtar. Das mangelhaft agierende MSL3 beeinträchtigt auch das Enzym MOF in seiner Arbeit, fanden die Forschenden heraus. In der Folge können bestimmte Gene nur ungenügend mit Acetylresten versehen und dadurch nicht ausreichend abgelesen werden. Die gesamte Entwicklung gerät aus dem Gleichgewicht. Es ist wie bei einem Orchester, das eine Sonate verpatzt, weil die Flöte ihren Einsatz verschlafen hat und in der Folge alle anderen Instrumente aus dem Takt geraten.

Die gute Nachricht: Epigenetische Fehlregulationen lassen sich rückgängig machen – zumindest theoretisch. „Es gibt ein Medikament, das derzeit in der Krebstherapie eingesetzt wird. Es greift an genau dieser Stelle an“, berichtet Akhtar. In der Kulturschale ist es gelungen, den schädlichen Effekt des mutierten MSL3 durch den Wirkstoff auszugleichen. Der Weg von der Petrischale bis hin zur Anwendung ist natürlich noch weit. Aber es besteht Hoffnung, die kleinen Patienten eines Tages gezielt behandeln zu können.

musste in jeder Phase meiner Karriere hart arbeiten – das bekommt man nicht geschenkt“, betont sie. Dass ihr dabei auch noch der Spagat zwischen Familie und Wissenschaft gelungen ist, habe sie unter anderem einer guten Kinderbetreuung zu verdanken – angegliedert an die Forschungseinrichtungen, in denen sie gearbeitet hat. Einen großen Anteil habe aber auch ihr Ehemann, für den Gleichberechtigung kein Fremdwort ist. „Ein gut organisierter Alltag und ein verständnisvoller Partner sind enorm wichtig“, betont Akhtar.

Als Vizepräsidentin will Asifa Akhtar junge Forschende bei ihrer Karriere unterstützen – insbesondere junge Frauen. Sie will einen Beitrag leisten, um den Gendergap in der Wissenschaft zu schließen. „Die Natur hat es so vorgesehen, dass Frauen diejenigen sind, die Kinder bekommen und zunächst einmal ernähren“, sagt Akhtar. „Aber es liegt an uns, Bedingungen zu schaffen, dass eine wissenschaftliche Karriere trotzdem möglich ist.“ Dabei denkt sie nicht nur an eine entsprechende Infrastruktur und flexible Arbeitszei-

„Wenn beide Eltern Karriere machen wollen, muss es selbstverständlich sein, dass sie sich auch die Arbeit zu Hause teilen.“

Basilicata-Akhtar-Syndrom heißt die seltene Erkrankung heute, nach den beiden Freiburger Wissenschaftlerinnen, die den Mechanismus hauptverantwortlich aufgeklärt haben. Dass einmal eine Krankheit ihren Namen tragen könnte, hätte sich Asifa Akhtar als Kind wohl kaum vorstellen können. „Ich habe mir als junges Mädchen keine wissenschaftliche Karriere erträumt“, sagt sie. „Denn in Pakistan hatte ich dafür gar keine Vorbilder.“ Erst nach ihrem Studium, das sie mit einem Bachelor of Science abschloss, habe sie sich für eine Doktorarbeit entschieden: „Um zu erfahren, wie Wissenschaft funktioniert.“ Das brachte den Stein ins Rollen.

Ihre wissenschaftliche Bilderbuch-Karriere hat sie aber nicht allein ihrem Talent und ihrer Neugier zu verdanken. Dazu gehören auch eine große Portion Durchhaltevermögen und viel Einsatz. „Ich

ten. „Gleichberechtigung muss zu Hause beginnen“, sagt sie. „Wenn beide Eltern Karriere machen wollen, muss es selbstverständlich sein, dass sie sich auch die Arbeit zu Hause teilen.“ Und natürlich sei die Gesellschaft gefragt. Solange Frauen als Rabenmütter bezeichnet würden, wenn sie ihre Kinder früh in eine Betreuungseinrichtung geben, sei es kein Wunder, wenn sich viele nicht trauen, ihre Karriere voranzutreiben. „An dieser Stelle muss noch viel passieren“, fordert die Wissenschaftlerin.

Asifa Akhtars Forschung zeigt, dass die Natur es geschafft hat, Ungleichverteilungen zwischen den Geschlechtern mit ausgeklügelten Mechanismen zu kompensieren. Um Gleichberechtigung von Männern und Frauen auch in der Gesellschaft zu erreichen, müssen wir Menschen jedoch noch etwas tun.





Sunrise reloaded

Mit Sami Solankis ballongetragenem Observatorium SUNRISE werden im Sommer 2022 erneut die Magnetfelder der Sonne beobachtet.

51

Die Max-Planck-Förderstiftung unterstützt seit über zehn Jahren die Max-Planck-Gesellschaft, indem sie an den mehr als 80 Instituten gezielt innovative und zukunftsweisende Spitzenforschung fördert und so Durchbrüche in der Wissenschaft ermöglicht. Im weltweiten Wettbewerb der Wissenschaften können Sie als privater Förderer einen entscheidenden Unterschied machen und Freiräume schaffen. Gehen Sie mit uns diesen Weg!

Die Stiftung fördert das Max-Planck-Institut für Sonnensystemforschung und unterstützt den dritten Flug des größten und auflösungsstärksten Sonnenteleskops, das je den Erdboden verlassen hat. Nur so kann besser erforscht werden, welchen Einfluss die Sonne auf das System Erde hat.

ANZEIGE

Max-Planck-Förderstiftung
Deutsche Bank
IBAN DE46 7007 0010 0195 3306 00

www.maxplanckfoundation.org



MAX PLANCK
Förderstiftung