

DIDAKTIK DER BIOLOGIE
LMU MÜNCHEN
FAKULTÄT FÜR BIOLOGIE

Lehrerhandreichung zur Epigenetik

Langfassung

Weigl Arthur

Einführung

Die vorliegende Lehrerhandreichung soll eine fundierte fachliche Grundlage über die Epigenetik liefern. Sie richtet sich insbesondere an Lehrerinnen und Lehrer, die das Thema in ihrem Biologieunterricht aufgrund der wissenschaftlichen Aktualität einbauen wollen.

Diese Langfassung der Lehrerhandreichung zur Epigenetik liegt ergänzend zur kurzen Fassung vor. Sie hat den Anspruch, molekulare Mechanismen auf einer tieferen Ebene zu erklären, sowie die dargestellten Kontexte genauer zu betrachten und deren epigenetische Grundlagen zu erläutern.

Die Kapitelüberschriften- und Nummerierungen werden in beiden Versionen analog geführt, um eine entsprechende Übersicht zu gewähren und das Nachlesen spezifischer Stellen zu erleichtern. Die vorliegende Version enthält darüber hinaus weitere Unterkapitel, welche spezifische Sachverhalte detailgetreuer erläutern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Definition „Epigenetik“	4
3	Epigenetische Mechanismen	5
3.1	DNA-Methylierung	7
3.1.1	Etablierung von Methylcytosin	7
3.1.2	Erhaltung der Methylierung bei der Replikation.....	8
3.1.3	Demethylierung	8
3.1.4	Effekte der DNA-Methylierung	9
3.1.5	DNA-Methylierung am Beispiel der Agouti-Maus:.....	10
3.2	Der Histon-Code	13
3.2.1	Histonmodifikationen	14
3.2.2	Histone-variants	15
3.3	Non-coding RNA	16
3.3.1	RNA-Interferenz.....	17
3.3.1.1	miRNA	18

3.3.1.2	siRNA.....	18
4	Vererbung epigenetischer Muster	19
4.1	(De-)Methylierung während der Entwicklung	19
4.2	Imprinting (Prägung).....	21
4.2.1	Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom: Eine Imprinting-Erkrankung	22
4.2.2	Parental-Conflict-Hypothese	22
4.3	X-Inaktivierung	23
5	Gen-Umwelt-Interaktion	25
5.1	Transgenerational vererbte, nahrungsinduzierte Effekte: Die Överkalix-Studie.	25
5.2	Einfluss von Erfahrungen auf die Persönlichkeit: „Licking and grooming“	27
5.3	Zusammenspiel von Genen und Psyche: Posttraumatische Belastungsstörung... ..	28
5.4	Nature vs. Nurture	28

1 Einleitung

Seit der Evolutionstheorie von Darwin und Wallace steht die Genetik im besonderen Fokus der Wissenschaft. Die Aufklärung der DNA-Struktur von Watson, Crick und Wilkins Mitte des 20. Jahrhunderts lies Wissenschaftler die Hypothese formulieren, dass alle Informationen eines Organismus auf dem DNA-Strang gespeichert seien und durch die Expression der Gene der Bau des jeweiligen Organismus bestimmt wird.

Diese Hypothese alleine kann jedoch nicht alle molekularen Mechanismen und die daraus resultierenden Phänomene erklären: Eineiige Zwillinge mit identischer DNA bilden phänotypische Unterschiede. Stammzellen differenzieren sich innerhalb eines Organismus in verschiedene Zelltypen. Insekten durchlaufen eine Metamorphose, in der sie ihren kompletten Organismus umbauen und Zellen mit neuartigen Aufgaben gebildet werden, obwohl sich an der Basenabfolge im DNA-Strang nichts ändert.

Die Beispiele lassen die Grenzen der klassischen Genetik erkennen. Um die Phänomene zu erklären, müssen an der DNA und dem Chromatin Mechanismen wirken, die die Genexpression regulieren. Diese Mechanismen werden der Epigenetik zugeordnet, die das Forschungsgebiet der Genetik ergänzt.

Der Abruf und die Stilllegung von Genen werden epigenetisch gesteuert. Die Besonderheit der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen liegt darin, dass sie nicht in einer Änderung der Basenabfolge verankert sind, sondern am DNA-Strang, beziehungsweise (bzw.) der RNA, ansetzen. Epigenetische Veränderungen sind reversibel und können durch Umweltfaktoren beeinflusst werden. Durch sie kann ein Organismus auf externe Lebenseinflüsse, wie Ernährung, Lebensweise und Erfahrungen, reagieren und sich anpassen.

Epigenetische Mechanismen haben Auswirkungen auf die Morphologie und den Stoffwechsel, infolgedessen auch auf das Verhalten. Sie steuern die Zelldifferenzierung und ermöglichen ein gesundes Wachstum. Evolutionshistorisch gesehen sind sie ein wichtiger Teil der Krankheitsabwehr, vor allem gegen Viren und molekulare Parasiten. Durch fehlerhafte Bildungen können sie jedoch auch Tumore und andere Krankheitsbilder hervorrufen. In der Medizin versucht man neue Therapiemethoden auf der Ebene der Epigenetik zu entwickeln.

Obwohl die Mechanismen „über“ der Basenabfolge greifen, sind sie zu einem gewissen Grad vererbbar. Somit erhält die in Verruf geratene Evolutionstheorie von Lamarck eine neue Bedeutung, was weitreichende Konsequenzen auf unseren Lebensstil hat.

Zu Beginn der Arbeit wird die Epigenetik als Forschungsgebiet von der Genetik abgegrenzt und allgemein definiert. Anschließend werden die wichtigsten molekularbiologischen Mechanismen vorgestellt und durch Beispiele ergänzt. Kapitel 4 widmet sich mit der Vererbung ebener Mechanismen, sowohl innerhalb eines Individuums, als auch an die Nachkommen. Zuletzt wird die besondere Bedeutung der Epigenetik hinsichtlich der Interaktion von Gen und Umwelt dargestellt.

2 Definition „Epigenetik“

Um über das Gebiet der Epigenetik zu sprechen, muss dieses zunächst definiert werden und von der Genetik im klassischen Sinn abgegrenzt werden.

„Epigenetik“ bedeutet „außerhalb der konventionellen Genetik“. Es gibt verschiedene Definitionen, zum Beispiel (z.B.) wird der Begriff verwendet um...

„stabile **Veränderungen in der Regulation der Genexpression** zu beschreiben, die während der Entwicklung und Zellproliferation entstehen und festgeschrieben werden“ (Jaenisch & Bird, 2003; aus Graw, 2010, S.599).

„**Veränderungen der genetischen Expression** zu beschreiben, die zu einem gewissen Grad erblich sind, bei denen es sich aber nicht um Veränderungen der DNA-Sequenz handelt. Sie sind dauerhafter als die normale Genregulation durch Repressoren“ (Fletcher & Hickey, 2013, S. 55).

„alle meiotisch und mitotisch vererbaren **Veränderung der Genexpression**, die nicht in der DNA-Sequenz selbst codiert sind [zu beschreiben]“ (Gerda Egger et al., 2004, S. 457).

Allen Definitionen ist gemeinsam, dass die Veränderungen **nicht den genetischen Code selbst betreffen**. Dies ist der entscheidende Unterschied zur Genetik, die als materielle Grundlage die Basenabfolge der DNA sieht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass epigenetische Mechanismen prinzipiell die Genexpression regulieren.

3 Epigenetische Mechanismen

Um die möglichen Angriffspunkte der Epigenetik zu erkennen, muss man sich zuerst die zugrunde liegenden genetischen Abläufe vergegenwärtigen.

Das zentrale Dogma der Molekulargenetik (Abb. 1) beschreibt den Mechanismus der Speicherung von Erbinformation auf der DNA, hin zu der Synthese bestimmter Proteine.

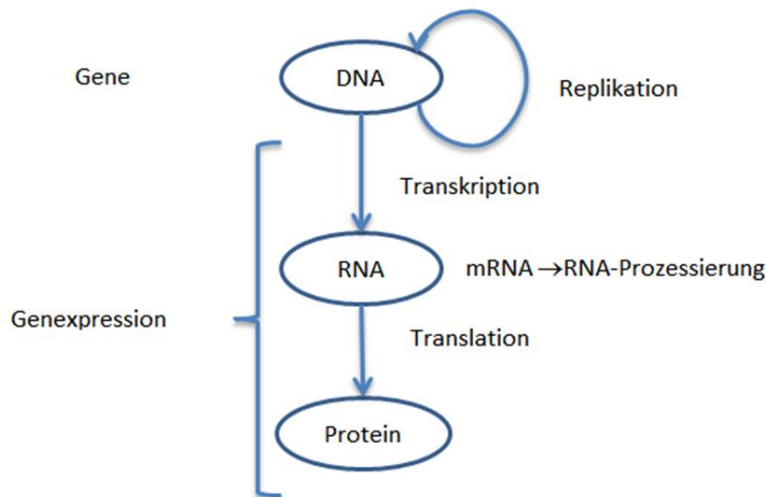


Abb. 1: Das zentrale Dogma der Molekulargenetik: Der DNA-Strang wird bei einer Zellteilung repliziert, um in beiden Tochterzellen identisch vorzuliegen. Zur Proteinbiosynthese wird DNA zuerst zu RNA transkribiert und anschließend, nach entsprechender Prozessierung, in Aminosäuren und somit Proteine translatiert.

An Abb. 1 kann man nun die verschiedenen Ebenen, an denen epigenetische Regulierung auftritt, abgrenzen:

An den Basen der DNA kann **(De-) Methylierung am Cytosin** stattfinden. Der Methylierungsstatus der DNA hat in Kombination mit diversen Transkriptionsfaktoren, Proteinen etc. Auswirkungen auf die transkriptionelle Aktivität, meist wird die Expression methylierter DNA unterdrückt (siehe Kap. 3.1).

Die Art des vorliegenden Chromatins wird durch **Modifikationen an den Histonen**, unter anderem (u.a.) Acetylierung, Phosphorylierung, Methylierung und Ubiquitylierung, bestimmt. Dieser komplexe Mechanismus wird „*Histon-Code*“ genannt, er kann verschiedenste Auswirkungen auf die Gen-Aktivität haben (siehe Kap. 3.2). Histonmodifikationen stehen häufig in Wechselwirkung mit DNA-Methylierung.

Ergänzend zu der DNA-Methylierung und den Histon-Modifikationen werden die Effekte von **nicht-codierenden RNA-Molekülen** (*non-coding RNA, ncRNA*) zur Epigenetik gezählt. Diese Moleküle wechselwirken mit den genannten Modifikationen. Da die Forschung über ncRNA

noch auf einem sehr frühen Stadium ist und viele Mechanismen unklar sind, werden die bekannten Molekülgruppen nur kurz vorgestellt (Kapitel 3.3).

Um sich besser in der Fülle der beteiligten Enzyme, Cofaktoren, Modifizierungen etc. zurechtzufinden werden die Begriffe *writer*, *reader*, und *eraser* unterschieden. *Writer* etablieren epigenetische Marker („schreiben“), welche *reader* wiederum ablesen, wodurch sich die spezifische Wirkung auf den Organismus entfalten kann. Das Löschen der epigenetischen Modifikationen wird durch *eraser* veranlasst.

3.1 DNA-Methylierung

3.1.1 Etablierung von Methylcytosin

DNA-Methylierung ist der epigenetische Mechanismus, der direkt am DNA-Strang ansetzt. Das ^5C -Atom von Cytosin wird durch DNA-Methyltransferasen (Dnmts) methyliert (Abb. 2). Es entsteht 5-Methylcytosin (5mC).

Dnmts sind den *writern* zuzuordnen. Die Modifikation ist postreplikativ und abzugrenzen von einer Mutation, da die Basenabfolge nicht verändert wird.

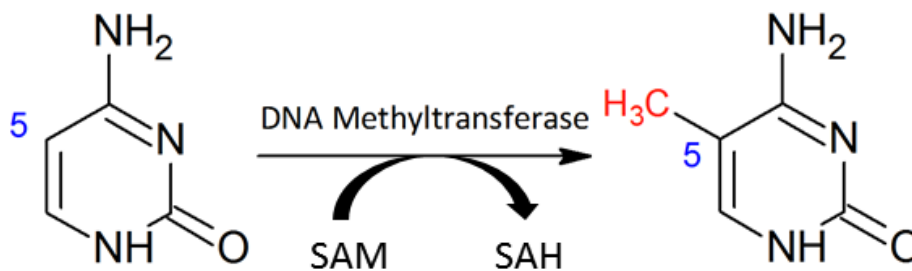


Abb. 2: Methylierung von Cytosin zu 5-Methylcytosin: DNA-Methyltransferasen oxidieren das ^5C -Atom von Cytosin und fügen eine Methylgruppe an. S-Adenosilmethionin (SAM) fungiert als Methyl-donor.

Methylierung tritt an **CpG-Stellen** auf, das heißt Abschnitte, bei denen Cytosin auf Guanin folgt. Die Notwendigkeit dieser Abfolge liegt in der Vererbung des Methylierungsmusters (siehe 3.1.2). Man schreibt CpG (**Cytosin-phosphatidyl-Guanin**), um die Sequenz von einer C-G-Basenpaarung im DNA-Doppelstrang unterscheiden zu können.

CpG-Stellen, die hoch-methyliert sind, sind z.B. Satelliten-DNA, repetitive Sequenzen (inklusive Transposons), nicht-repetitive Sequenzen zwischen Genen, sowie Exons.

CpG-Inseln sind CpG-Sequenzen, die sich häufig in den 5'-Regionen und in Promotoren von Genen finden. Sie bestehen aus 0,5 kb - 2 kb einer C-G-Basenfolge. Ungefähr 60 % der menschlichen Gene besitzen Promotoren mit CpG-Inseln. CpG-Inseln liegen oft nicht-methyliert vor, um die Aktivität von Haushaltsgenen zu gewährleisten.

Methylierung an einer neuen Stelle wird durch die *de novo* Dnmts, Dnmt3A und Dnmt3B, impliziert. Diese unterscheiden sich durch die jeweiligen Ziel-Stellen im Genom und der Aktivitätsphase während der Entwicklung.

3.1.2 Erhaltung der Methylierung bei der Replikation

Nach einer Replikation liegt aufgrund des semikonservativen Mechanismus an beiden Doppelsträngen ein hemimethyliertes Muster vor, das heißt jeweils ein Strang im Doppelstrang ist methyliert, der andere nicht-methyliert. Durch die palindrome Basenfolge in CpG-Abschnitten, also dem Abwechseln von C-G bzw. G-C auf den Einzelsträngen, kann die sogenannte *maintenance* (Erhaltungs-) Methyltransferase **Dnmt1**, leicht den voll-methylierten Zustand wiederherstellen (Abb. 3).

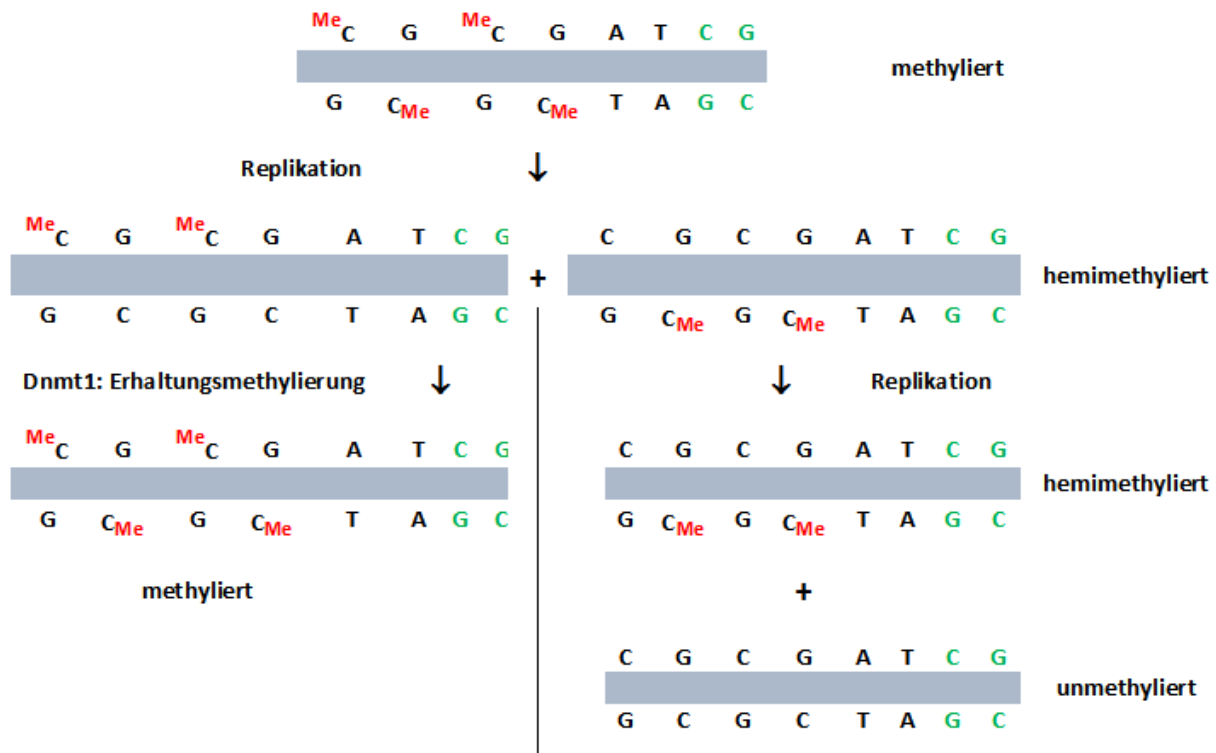


Abb. 3: Erhaltungsmethylierung:

Links: Erhaltung des Methylierungsmusters bei der Replikation durch Dnmt1
 Rechts: Demethylierung durch Fehlen von Dnmt1, es bildet sich ein unmethylierter Strang.
 Die grün dargestellten CpGs werden durch Dnmt1 nicht *de novo* methyliert.

3.1.3 Demethylierung

Die Methylierung von Cytosin ist reversibel und lässt sich durch eine Demethylierung wieder aufheben. Man differenziert zwischen einem aktiven und einem passiven Mechanismus:

Man spricht von **passiver Demethylierung**, wenn ein hemimethylierter DNA-Abschnitt bei Ausbleiben von Dnmt1-Aktivität repliziert wird. Dabei kann Dnmt1, oder der entsprechende DNA-Abschnitt, blockiert sein. Zudem kann Dnmt1 in das Cytoplasma verschoben werden, wodurch keine Enzymatische Aktivität am DNA-Strang erfolgen kann.

Aktive Demethylierung wird von *erasern*, unter anderem von Enzymen aus der TET-Familie, bewirkt. Diese oxidieren 5mC über 5-Hydroxymethylcytosin (5hmC), 5-Formylcytosin (5fC)

bis zu 5-Carboxycytosin (5caC). Die beiden letzteren Cytosin-Abkömmlinge können dann über einen Reparaturmechanismus ausgeschnitten und gegen Cytosin ausgetauscht werden.

Außerdem erkennen einige Proteine, die an 5mC binden, 5hmC nicht. Dazu gehört auch Dnmt1, was wiederum zu passiver Demethylierung führt.

3.1.4 Effekte der DNA-Methylierung

Prinzipiell sind Gene mit methylierten Promotoren und werden nicht exprimiert. Die mechanistischen Ursachen sind vielfältig.

Methylierung führt zu einer kompakteren Verpackung der DNA. Durch eine wechselseitige Kombination mit den Histonmodifikationen wird eine **Heterochromatisierung** verursacht. Heterochromatin ist im Vergleich zum locker gewickelten Euchromatin nur schwer für Enzyme zugänglich und kann nicht abgelesen werden.

Außerdem können an methylierte Promotoren spezifische Supressorproteine binden und somit die Sequenz für Transkriptionsenzyme blockieren. Das folgende Gen kann ebenfalls nicht abgelesen werden.

Die Stilllegung von Genen wird im Allgemeinen als „*silencing*“ bezeichnet.

Das An- und Ausschalten von Genen hat verschiedenste Auswirkungen auf den Mechanismus. Beispielsweise wird dadurch die Zelldifferenzierung gesteuert. Alle Körperzellen enthalten die gleiche DNA-Sequenz. Durch charakteristische Methylierungsmuster werden nur spezifische Gene exprimiert. Die synthetisierten Aminosäuren und folglich Proteine führen zum gewebespezifischem Aufbau und den funktionellen Unterschieden der verschiedenen Zelltypen.

Die Gruppe der Dnmts gilt als evolutionär konserviert. Der evolutionsbiologische Ursprung der DNA-Methylierung liegt wahrscheinlich in der Stilllegung von Transposons. Es wurde experimentell gezeigt, dass Mäuse ohne Dnmts letal sind, was mit einer Überexpression verschiedenster Gene, einer erhöhten Mutationsrate durch Transposonaktivität und fehlerhafter Entwicklung erklärt werden kann.

3.1.5 DNA-Methylierung am Beispiel der Agouti-Maus:

Die Auswirkungen von DNA-Methylierung und deren Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren, hier die Ernährung, lassen sich musterbildlich an der Agouti-Maus zeigen.

Das Agouti-Gen reguliert die Fellfarbe von vielen Säugetieren. Die Transkription von Allel *a* hat die Bildung von schwarzem Eumelanin, die von Allel *A* eine Bildung von gelbem Phaeomelanin zur Folge. Im Wildtyp bildet sich durch einen speziellen Haarwachstumszyklus ein gelbes Band in den sonst schwarzen Haaren, was die charakteristische braune Agouti-Farbe hervorruft.

Alternativ dazu können Mäuse das *viable-yellow*-Allel (A^{vy}) tragen. Die Fellfarbe dieser Tiere variiert, sogar innerhalb eines Wurfes, zwischen agoutifarben, über gescheckt, bis hinzu komplett gelb (Abb. 4).



Abb. 4: A^{vy} Mäuse (verändert nach Jirtle & Skinner, 2007): Mäuse mit dem Genotyp A^{vy} / a . Das Allel *a* ist mutiert und wird nicht exprimiert. Von links nach rechts nimmt die Methylierung und folglich die Stilllegung des A^{vy} -Allels zu. Ganz rechts befindet sich eine Maus mit Pseudoagouti-Färbung. Diese Maus ist wesentlich dünner als die gelben A^{vy} -Mäuse.

Diesem Vererbungsmuster liegt ein epigenetischer Mechanismus zugrunde. Innerhalb des A^{vy} -Allels befindet sich eine Retrotransposon-Sequenz, der sogenannte IAP (*intracisternal A particle*) (Abb. 5).

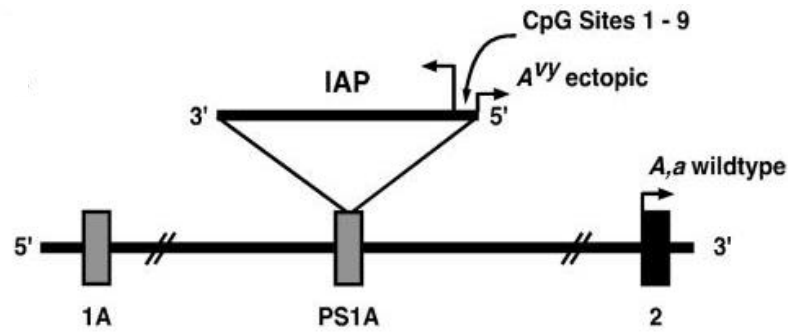


Abb. 5: A^{vy} -Genotyp (Dolinoy, 2008): Der Promotor 1A reguliert die Transkription von A und a. Durch das eingeschobene Retrotransposon IAP kann der Wildtyp nicht transkribiert werden, stattdessen wird A^{vy} ektopisch exprimiert. Der IAP enthält CpG-Stellen. Liegen diese methyliert vor, wird seine Transkription unterdrückt.

Der aktive IAP bewirkt eine fehlerhafte Expression des Agouti-Gens in allen Körperzellen, statt nur den Haarfollikeln. Dadurch färben sich die Fellhaare komplett gelb. Die Überexpression zieht weitere negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Mäuse nach sich: Helle Agouti-Mäuse neigen zu Adipositas, Trägheit und Anfälligkeit für Tumore, ihre Lebenserwartung ist wesentlich verkürzt.

Durch eine ausreichende Methylierung des IAP kann dieser stillgelegt werden, A^{vy} -Mäuse können somit einen gesunden Phänotyp mit Agouti-Fell bilden. Man spricht von Pseudoagouti-Mäusen, da sie genetisch das A^{vy} -Allel tragen, phänotypisch jedoch die Agouti-Färbung aufweisen (Abb. 5 und Abb. 6).

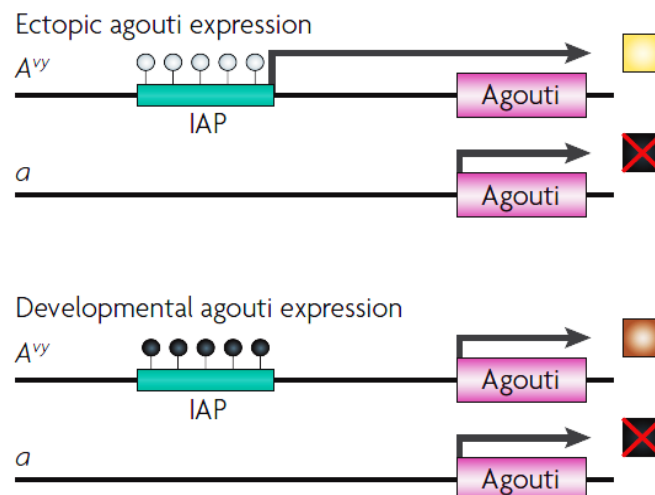


Abb. 6: Expression des Agouti-Gens (Jirtle & Skinner, 2007): Das Agouti-Gen in Allel a ist mutiert und kann nicht transkribiert werden. Oben: Der demethylierte (weiße Kugeln) IAP ist aktiv und bewirkt eine ektopische Genexpression. Die gelbe Box steht für den krankheitsanfälligen, hellen Phänotyp. Unten: Der methylierte (graue Kugeln) IAP ist inaktiv, das Gen wird unter den normalen Entwicklungskontrollen exprimiert, es kommt zum braunen Pseudoagouti-Phänotyp.

Die große Bedeutung der Epigenetik zeigt sich nun dadurch, dass der Methylierungsgrad des Transposons und somit der Phänotyp gezielt durch externe Stimuli beeinflusst werden kann.

Gibt man weiblichen Mäusen vor und während der Schwangerschaft Nahrungsergänzungsmittel, die Methylgruppen enthalten, wird der Promotor im Embryo zunehmend methyliert und somit stummgeschaltet (Abb. 6). Dafür kann beispielsweise Folsäure, Vitamin B12, Cholinchlorid und Betanin genutzt werden. Die heterozygoten Mäuse bildeten trotz Vorhandenseins des A^{vy} -Gens vermehrt eine braune Fellfarbe aus. Den Müttern der Mäuse in Abb. 5 wurden dementsprechend von links nach rechts zunehmend Methylgruppenlieferanten verabreicht.

3.2 Der Histon-Code

Die DNA einer menschlichen Zelle wäre entspiralisiert in der doppelhelicalen Form knapp einen Meter lang. Um in den ca. 5 – 16 µm durchmessenden Zellkern zu passen, muss sie stark komprimiert werden. Diese Verdichtung wird durch Histon-Proteine reguliert.

Wie bereits beschrieben liegt der DNA-Strang aufgewickelt im Zellkern als offenes Eu- oder verdichtetes Heterochromatin vor. Die Grundeinheit dieser stark spiralisierten Struktur sind die Nucleosomen. Diese bestehen aus 145-147 Basenpaaren DNA, die um ein Histon-Oktamer gewickelt sind und durch das linker-Histon H1 abgeschlossen werden (Abb. 7).

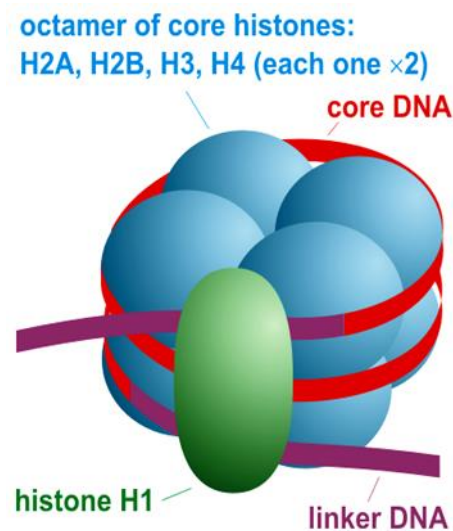


Abb. 7: Aufbau eines Nucleosoms (Stryer, 1995): Das Nucleosom beinhaltet ein Histon-Oktamer aus je zwei der Histonproteine H2A, H2B, H3 und H4, sowie die umgewickelte DNA. Es wird durch H1 abgeschlossen.

Ein eukaryotisches Histon-Oktamer enthält jeweils zwei der Histon-Proteine H2A, H2B, H3 und H4. Das Nucleosom wird durch das Linker-Histon H1 abgeschlossen. Diese Histone werden in ihrer Grundform als kanonische Histone bezeichnet. Zudem liegen sie in verschiedenen Varianten (*Histone variants*) vor, die spezifische Funktionen erfüllen. Histon-Proteine sind, ebenso wie die Dnmts, evolutionär konserviert

Im DNA-Strang sind identische Sequenzen mit Histon-Genen mehrfach in Clustern vorhanden. Dies begünstigt eine schnelle Genexpression, um nach einer Zellteilung genügend Proteine für die neu-synthetisierte DNA bereitzustellen.

Die Histone sind jedoch nicht nur für die Verpackung und Organisation der DNA in den Zellkern vorhanden, sie üben durch epigenetische Modifikationen regulatorische Funktionen der Transkription aus.

3.2.1 Histonmodifikationen

Jedem Histon-Protein ist eine Kette aus Aminotermini, der sogenannte **Histonschwanz** (*tail*), angelagert. Diese können durch **zahlreiche posttranslationale Modifikationen** verändert werden. Folgende Modifikationen der Histon-Schwänze sind die gängigsten:

- Methylierung
- Acetylierung
- Phosphorylierung
- Ubiquitinylierung

Die Etablierung der Moleküle erfolgt durch *writer*, eine Acetylierung etwa wird durch *Histon-Acetyl-Transferasen* (HATs) angebracht.

Die Modifikationen beeinflussen die Lesbarkeit des Chromatins direkt, oder durch Wechselwirkung mit weiteren Nicht-Histon-Proteinen. Meist stehen die Histon-Modifikationen in Kombination mit der DNA-Methylierung. Eine Acetylierung neutralisiert beispielsweise die positiven Ladungen der Histone, wodurch eine geringere Bindungsaffinität an das negative Rückgrat der DNA diese entspannt (Abb. 8).

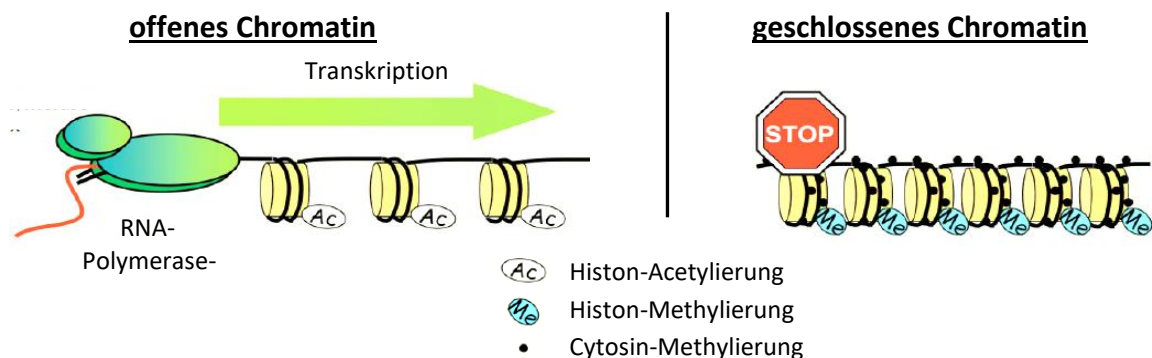


Abb. 8: Genregulation durch Histonmodifikation (verändert nach Paulsen, 2007): Oben: Die DNA liegt unmethyliert vor, das Histon H3 ist acetyliert. Die resultierende lockere Bindung („Euchromatin“) erlaubt der RNA-Polymerase die DNA zu transkribieren. Unten: Methylierte DNA und ein methyliertes Histon H3 bedingen eine dichtere Verpackung der DNA („Heterochromatin“), diese kann nicht abgelesen werden.

Die Modifikationen erfolgen meist an äußeren N-terminalen Bereichen der Histon-Schwänze. Jeder Histon-Schwanz kann mehrere Modifikationen aufnehmen. Histon-Modifikationen sind **reversibel** und können durch eine variable Regulation der Genexpression die Zelle an veränderte Umweltbedingungen anpassen.

3.2.2 Histone-variants

Als Histone-variants werden Histone bezeichnet, die von kanonischen Histonen abstammen, sich in Aufbau und Funktionalität jedoch von diesen unterscheiden. Histone-variants werden auf individuellen Genen codiert, sie liegen nur an einzelnen Stellen im Genom vor. Ihre Expression ist nicht an die Replikation gebunden.

Die kanonischen Histone H3, H2A und H2B sind in diversen Varianten vorhanden. Vom Histon H4 sind keine Varianten bekannt. H2B-variants liegen spezifisch in den Testikeln vor.

Histone-variants üben Einfluss auf die Nucleosomen-Stabilität, generieren Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren und rekrutieren *reader*, bzw. *writer*. Zudem hat ihr Vorhandensein Auswirkungen auf die globale Chromatin-Struktur. Ihre Funktionalität ist äußerst divers, sie zeigt sich unter anderem in der Genregulation, der Chromosomen-Segregation, der Centromer-Funktion, im Alterungsprozess und bei DNA-Reparatur-Mechanismen.

Ein Beispiel für die Funktion von Histone-variants kann man in Pflanzen beobachten. Die Histon-Variante H2A.Z dient als „Thermostat“, die den Pflanzen anzeigt, wann der Blühprozess beginnen soll. Liegt das Histon im Genom vor, werden verschiedene Gene, die für die Blüte nötig sind, unterdrückt. H2A.Z ist jedoch Temperatursensitiv. Sobald eine ausreichend hohe Umgebungstemperatur vorliegt zerfällt es. Die für die Induktion des Blühprozesses nötigen Gene werden dann aktiviert.

Zusammenfassend handelt es sich bei Histon-vermittelten Mechanismen um komplexe Wechselwirkungen, die die Genexpression regulieren, die DNA verpacken und organisieren und das Chromatin stabilisieren. Da noch nicht alle Wechselwirkungen zwischen Histonen, DNA, Methylierung und anderen Proteinen geklärt sind, spricht man auch vom „**Histon-Code**“.

Schematisch könnte der Gesamtmechanismus einer Transkriptionsregulation folgendermaßen ablaufen:

Ein Protein erkennt eine spezifische DNA-Sequenz, eventuell ist ein bestimmtes Methylierungsmuster notwendig, und bindet an diese. Das Protein rekrutiert ein *writer*-Enzym, welches das anliegende Histon modifiziert. Das modifizierte Histon wiederum kann, wie oben beschrieben, die DNA etwas entspannen, oder *reader*-Proteine rekrutieren, um eine Hetero- oder Euchromatisierung zu veranlassen. Durch die Veränderung der Chromatinstruktur wird die Transkription der DNA-Sequenz ermöglicht oder unterdrückt.

3.3 Non-coding RNA

Als ncRNA wird RNA bezeichnet, die nicht in Proteine translatiert wird. Diese kann regulatorische Funktionen bei der Genexpression ausüben. Allgemein kann ncRNA Heterochromatisierung, Histonmodifikation, *targeting* von DNA-Methylierung und *gene silencing* bewirken.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Gruppen der ncRNA-Moleküle gegeben werden. Man unterscheidet grob zwischen langen und kurzen RNA-Molekülen.

- **long non-coding RNA** (lncRNA): länger als 200 Basenpaare (bp)

Regulieren die **Chromatinstruktur** und die **Transkription**, indem sie Komplexe mit Chromosomen-modifizierenden Proteinen bilden. Anschließend vermitteln sie die Bindung des Komplexes an spezifische Stellen im Genom. Die katalytische Aktivität beeinflusst den epigenetischen Status (siehe X-Inaktivierung).

- **short non-coding RNA** (sncRNA): kürzer als 30 bp

- **piwi-interacting RNA** (piRNA):

Legt Transposons still, besonders nach der Aktivierung dieser durch globale Demethylierung. Aus Transposon-Sequenzen wird piRNA transkribiert, welche PIWI-Proteine rekrutiert, mit denen sie einen Komplex bilden. Der Komplex bindet an die zugrunde liegende Transposon-Sequenz und veranlasst dessen Methylierung.

- **micro-RNA** (miRNA):

Sorgt für post-translationales *gene silencing* (PTGS). Bildet Proteinkomplexe und degradiert bzw. blockiert mRNA (kein epigenetischer Mechanismus an sich!). Anschließend können die Komplexe weitere regulatorische Aktivität ausüben, indem DNA-Methylierung und Histonmodifikationen vermittelt werden.

- **small interfering RNA** (siRNA):

Analog zu miRNA, beide unterscheiden sich in den Vorläufermolekülen, der exakten Funktionalität, sowie den Einsatzgebieten.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Hauptmechanismen epigenetischer Regulation DNA-Methylierung und Histonmodifikationen sind. Einige Effekte nicht-codierender RNA werden zur Epigenetik gezählt, da sie regulatorische Funktionen bei der Ausbildung der genannten Mechanismen erfüllen.

3.3.1 RNA-Interferenz

Ein weiterer Mechanismus, der häufig im Zuge der Epigenetik genannt wird, ist die **RNA-Interferenz (RNAi)**.

Das grundlegende Prinzip der RNA-Interferenz ist die Basenpaarung von mRNA (sense-RNA) mit komplementären RNA-Molekülen (antisense-RNA). Durch das Abfangen von mRNA wird die Translation blockiert, zudem können weitere Proteine die mRNA zersetzen (Abb. 9).

Es ist zu beachten, dass RNA-Interferenz strenggenommen kein epigenetischer Mechanismus ist!

Die Epigenetik greift allgemein auf dem Level der Transkriptionskontrolle, RNAi wirkt an bereits transkribierter mRNA. Da RNAi jedoch wie epigenetische Mechanismen die Genexpression reguliert, wird sie häufig mit dem Themengebiet der Epigenetik vermittelt. Bestärkt wird dies darin, dass die wirkenden Moleküle, non-coding RNAs, auch epigenetische Funktionen erfüllen.

Evolutionär ist er zur Genregulation und der Abwehr von parasitären Sequenzen gebildet worden. Diese von Viren stammenden Sequenzen stellen ca. 45 % des menschlichen Genoms dar. Eine besondere Gefahr geht von (Retro-)Transposons aus, schädliche Sequenzen, die sich im Genom vermehren und die Fähigkeit haben, auf dem DNA-Strang zu „springen“. Dadurch können sie vitale Gene unterbrechen, was Fehlfunktionen oder den Tod der Zelle bewirkt.

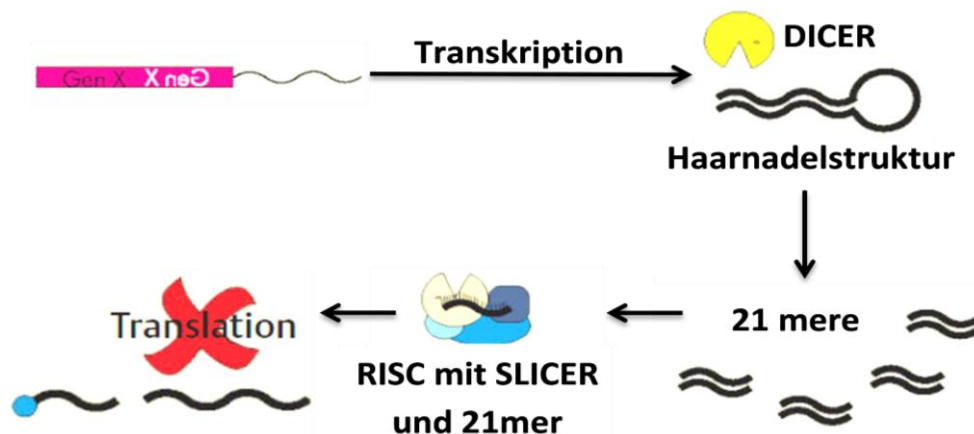


Abb. 9: Mechanismus der RNA-Interferenz (verändert nach Kuhlmann & Nellen, 2004): Ein Gen mit Selbstkomplementarität bildet nach der Transkription eine Haarnadelstruktur, die RNA liegt doppelsträngig vor. Ein DICER zerschneidet diese in 21-mer (je nach Herkunft siRNA oder miRNA, siehe unten). Die RNA wird in den RISC-Komplex (*RNAi-induzierter Silencing-Komplex*) integriert. Sie erkennt die komplementäre mRNA, welcher durch SLICER-Aktivität geschnitten wird. Die Translation der mRNA wird unterdrückt.

Man unterscheidet zwischen RNA-Molekülen unterschiedlicher Herkunft, die dieses Prinzip anwenden: „*small interfering RNAs*“ (siRNA) und „*microRNAs*“ (miRNA).

3.3.1.1 miRNA

Die Vorläufermoleküle der miRNA sind im Genom codierte, durch RNA-Pol. II transkribierte RNA-Moleküle mit Haarnadelstruktur. Die ursprünglichen RNA-Moleküle werden in mehreren Schritten von Dicer-Enzymen geschnitten. Es entsteht die 19-23 Nukleotid lange, doppelsträngige miRNA, deren Basen nur teilweise gepaart sind.

An die miRNA lagern sich mehrere Proteine, der miRISC-Komplex (RNA-induzierter Silencing-Komplex) entsteht. Einer der ursprünglichen miRNA-Stränge wird dabei abgebaut. Der RISC-Komplex enthält sogenannte Argonaut-Proteine. Sie vermitteln die Bindung des antisense-RNA Abschnitts an die entsprechende mRNA. Die Basenpaarung von miRNA zu mRNA ist fehlerhaft.

Meist inhibitiert miRNA die Translation. Bei hoher Komplementarität der Stränge kann die mRNA durch Aktivität von *Slicer*-Proteinen gespalten werden. Darauf folgend kann der miRISC-Komplex erneut an mRNA binden.

Die Hauptaufgabe von miRNAs ist die Regulation von Genen, die für Entwicklungs- und Differenzierungsprozesse zuständig sind. Zusätzlich werden Funktionen in der Reaktion auf Umweltreize vermutet.

3.3.1.2 siRNA

siRNA unterscheidet sich im Wesentlichen von miRNA durch ihren Ursprung. Ihre Vorläufermoleküle sind lange, doppelsträngige RNAs, die ebenfalls von Dicer zu 20-25 Nukleotiden langen Molekülen geschnitten werden. SiRNAs können im Genom codiert sein, oder von außen, z.B. durch Viren, in die Zelle eingebracht werden.

Die reife siRNA bildet mit Proteinen, u.a. aus der Argonaut-Familie, den siRISC-Komplex. Ein siRISC-Komplex bindet, im Gegensatz zu miRNA, fehlerlos über die aktive siRNA an die entsprechende mRNA und bewirkt durch Endonuklease-Aktivität der Argonaut Proteine deren Degradation. Dadurch kann Virus-RNA unschädlich gemacht werden.

Durch die vollständige Basenpaarung und dem folgenden Abbau der mRNA stellen siRNAs häufig Transposons und Viren ruhig, können aber auch regulatorische Funktionen bei der Genexpression ausüben.

4 Vererbung epigenetischer Muster

DNA-Methylierung wird bei der Zellteilung stabil weitergegeben, kann bei sich ändernden Umweltfaktoren jedoch angepasst werden. Bei der Individualentwicklung eines Organismus muss die Etablierung und Löschung der Methylierung nach einem genauen Plan erfolgen, um eine gesunde Entwicklung zu gewährleisten.

Einige Gene können ihre epigenetische Information an die nächste Generation weitergeben. Werden erworbene Eigenschaften epigenetisch vererbt, spricht man vom *Transgenerationseffekt*. Zudem unterliegen einige Gene geschlechtsspezifischer, elterlicher Prägung, auch *Imprinting* genannt.

4.1 (De-)Methylierung während der Entwicklung

Im Kapitel 3.1 wurde unter anderem der Mechanismus der Vererbung von DNA-Methylierung an Tochterzellen beschrieben. Während der Entwicklung und des Wachstums eines Organismus durchläuft die Ausbildung von Methylgruppen ein charakteristisches Muster. Abb. 10 stellt dieses zyklisch dar:

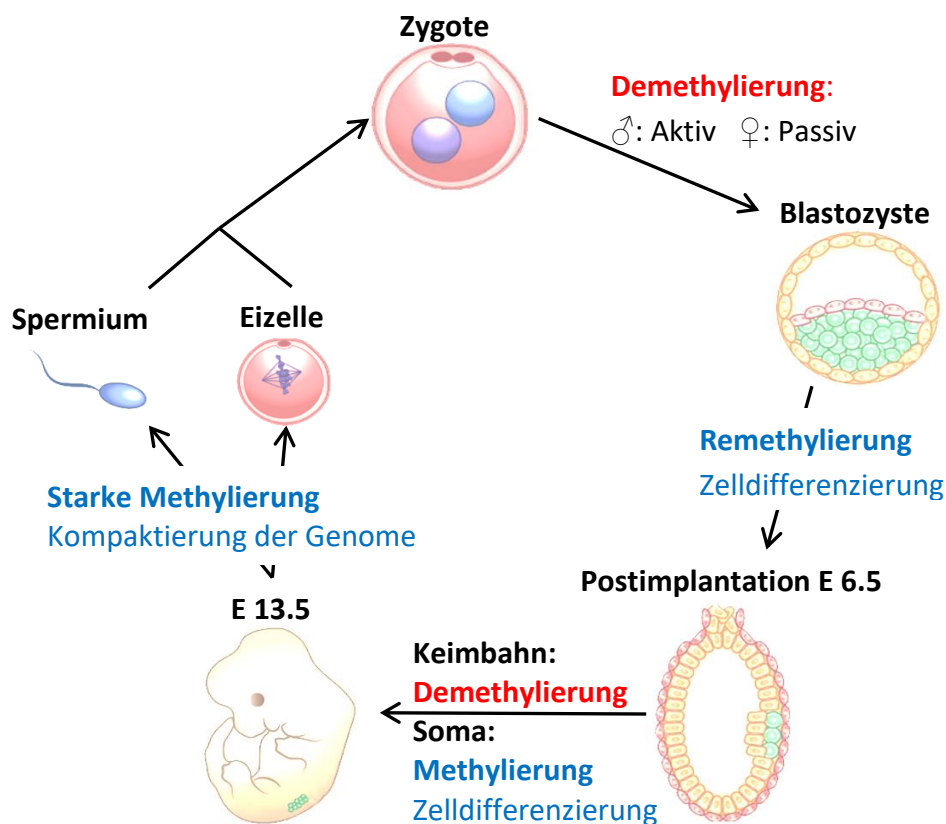


Abb. 10: Epigenetische Reprogrammierung während der Säugetierentwicklung (verändert nach Bultmann, 2016; Meilinger, 2016): E 6.5 bzw. E 13.5 bezeichnen das Alter des Embryos in Tagen.

Der genauere Vorgang und die Funktion der Methylierungsniveaus lässt sich folgendermaßen aufschlüsseln (Nummerierung Abb. 11 entsprechend):

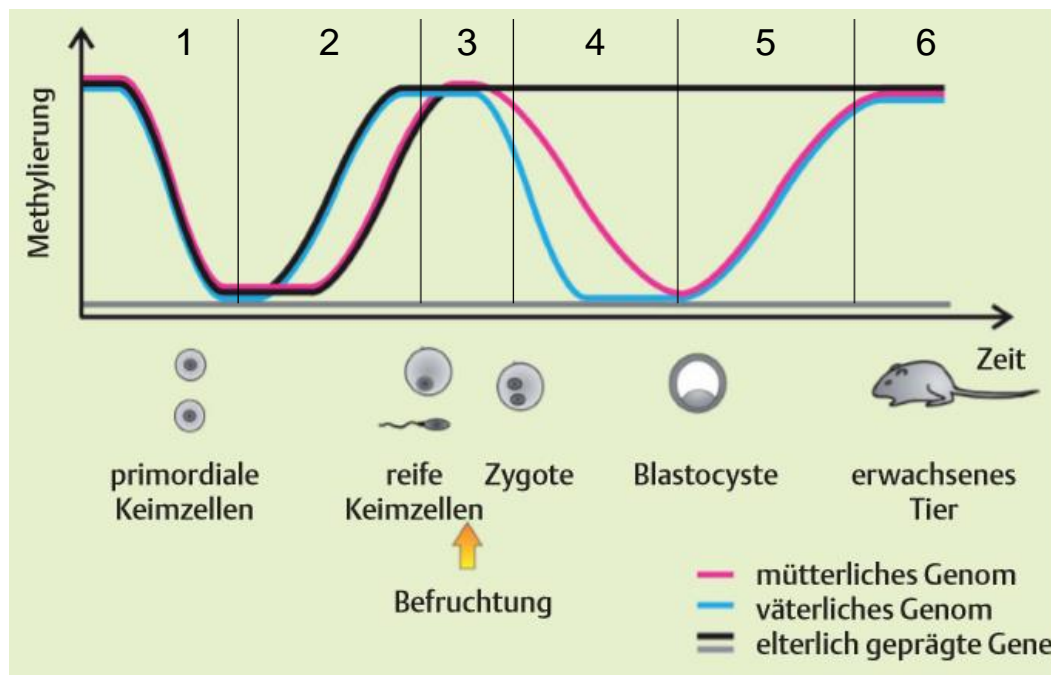


Abb. 11: Methylierungs und Demethylierungsprozesse während der Entwicklung (verändert nach Paulsen, 2007): In den primordialen Keimzellen findet zuerst globale Demethylierung (1) und darauf folgend Remethylierung (2) statt. Nach der Befruchtung (3) wird das Genom erneut demethyliert (4) um anschließend das Methylierungsmuster neu aufzubauen (5 bis 6). Davon ausgeschlossen sind geprägte Gene. Liegen diese demethyliert vor (grau) wird keine neue Methylierung angebracht. Methylierte geprägte Gene (schwarz) konservieren das elterliche Methylierungsmuster im Nachkommen.

- 1) Primordiale Keimzellen werden in einem frühen Entwicklungsstadium, etwa 6-7 Tage nach der Implantation der Zygote, global demethyliert. Allelspezifisches, (groß-) elterliches Imprinting wird gelöscht. Die Demethylierung an geprägten Genen erfolgt aktiv, im restlichen Genom passiv (der Mechanismus des Imprintings wird im folgenden Kapitel erläutert). Globale Demethylierung erfüllt den Zweck die Keimzellen „zurückzusetzen“, bevor sie auf den folgenden Entwicklungszyklus neu ausgerichtet werden. Davon abzugrenzen sind die somatischen Zellen, welche ein stabiles Methylierungsmuster tragen, das sich im Verlauf der weiteren Entwicklung zunehmend spezifiziert.

Ein problematischer Nebeneffekt der Demethylierung ist die damit einhergehende Reaktivierung von Viren-DNA, bzw. Transposons. Deren Aktivität wird durch den sogenannten *PIWI-piRNA-pathway* unterdrückt. Der Vorgang lässt sich so zusammenfassen, dass aktive Transposons piRNA transkribieren, an die sich PIWI-Proteine binden. Die gebildeten Protein-Komplexe veranlassen DNA-Methylierung an den ursprünglichen Transposon-Sequenzen und schalten sie somit stumm.

- 2) Anschließend durchlaufen die primordialen Keimzellen eine genomweite Remethylierung. Diese aktiviert Gensequenzen, die für die Keimzellbildung zuständig sind. Geprägte Gene werden an ihrem sogenannten *Imprinting-Center* geschlechterspezifisch methyliert. Die Markierung ist also entweder an sich entwickelnden Ei- oder Spermienzellen vorhanden.
- 3) Die Genexpression reifer Keimzellen ist zunächst stillgelegt. Entscheidend bei diesem Schritt ist die maximale Kompaktierung des Genoms. In Spermien muss dieses in einen relativ kleinen Kopf passen, um eine schnelle Fortbewegung zu ermöglichen. Dazu werden Histone durch *Protamine* ersetzt, welche einen höheren Grad an Kompaktierung ermöglichen.
- 4) Nach der Befruchtung findet globale Demethylierung statt, um die Genexpression zu reaktivieren und Entwicklungsprogramme zu starten. Die haploiden elterlichen Genome sind dabei noch in den Pronuclei getrennt. Das väterliche Genom (blau) wird aktiv demethyliert, das mütterliche (rot) passiv.
- 5) Vor der Implantation werden beide Genome genomweit de-novo remethyliert. Die Zelltyp-spezifischen Entwicklungssequenzen werden eingeläutet.
- 6) Sobald das entsprechende Methylierungsniveau erreicht ist, wird es durch Dnmt1-Aktivität auf einem konstanten Level gehalten.

Anschließend beginnt der Zyklus erneut mit der Demethylierung der primordialen Keimzellen kurz nach der Implantation. Es ist zu beachten, dass das Methylierungsniveau der Somazellen stabil ist, bzw. sich im Laufe des Lebens weiter differenziert. Die gezeigten (De-)Methylierungsprozesse beziehen sich auf die Keimbahn.

Bei geprägten Genen findet keine Demethylierung in der Zygote statt. Die elterliche Methylierung wird an die Nachfolgeneration vererbt.

4.2 Imprinting (Prägung)

Durch Methylierung kann ein Allel geschlechtsspezifisch unterdrückt werden. Stammt das Methylierungsmuster vom mütterlichen Genom und legt das mütterliche Allel still, handelt es sich um **maternales Imprinting**. Beim **paternalen Imprinting** ist das väterliche Allel unterdrückt.

Im menschlichen Genom unterliegen ca. 100-200 Gene Imprinting. Sowohl fehlendes Imprinting, was zu einer Überexpression von Genprodukten führen kann, als auch fehlerhaft

eingebaute Prägung, die benötigte Gene blockiert, kann weitreichende negative Folgen für den Organismus haben. Diverse Krankheiten wie Krebs können daraus resultieren.

4.2.1 Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom: Eine Imprinting-Erkrankung

Ein Beispiel einer typischen Imprinting-Erkrankung ist das **Beckwith-Wiedemann-Syndrom** (BWS). Die BWS-Region trägt sowohl das *Igf2*-Gen, einem insulinartigen Wachstumsfaktor, als auch das *Cdkn1c*-Gen, einen wachstumshemmenden Zellzyklus-Regulator, der als Antagonist zu *Igf2* wirkt. In einem gesunden Organismus ist im mütterlichen Allel das *Igf2*-Gen durch Methylierung blockiert, *Cdkn1c* wird exprimiert. Das väterliche Allel hingegen liest hauptsächlich *Igf2* ab und unterdrückt *Cdkn1c*.

Bei Personen mit BWS findet sich auf beiden Allelen das väterliche epigenetische Muster, *Igf2* wird doppelt transkribiert, der Gegenspieler *Cdkn1c* stillgelegt. Die erhöhte Ausschüttung des Wachstumsfaktors führt bei BWS-Patienten zu diversen angeborenen Fehlbildungssyndromen. Charakteristisch sind verstärktes embryonales Wachstum, eine überdurchschnittliche Körpergröße, sowie vergrößerte innere Organe und Zunge. Auch eine vergrößerte Plazenta lässt sich während der Schwangerschaft beobachten. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko an einem Tumor, häufig am Wilms-Tumor, zu erkranken.

Das Prader-Willi-Syndrom und das Angelman-Syndrom stellen weitere Beispiele für Imprinting-Erkrankungen dar. Sie beruhen auf unterschiedlichen Fehlern der genomischen Prägung der gleichen Sequenz auf Chromosom 15. Für genauere Informationen zu diesen beiden Erkrankungen verweise ich auf die Lehrpräsentation zum Thema „Vererbung“.

4.2.2 Parental-Conflict-Hypothesis

Die Ausbildung und Aufrechterhaltung eines korrekten Imprinting-Musters ist mit einem erheblichen Aufwand für den Organismus verbunden. Mit der „**Parental-Conflict-Hypothesis**“ (Moore 1991) (auch „*Kinship theory*“) lässt sich der evolutionäre Nutzen erklären. Sie beschreibt einen „Kampf der Geschlechter“ zwischen dem väterlichen und mütterlichen Genom im Embryo, um die Verteilung der knappen Ressourcen. Dieser Kampf ist nur bei Plazentatieren und Samenpflanzen möglich, da durch die akute Nährstoffverbindung zwischen Embryo und Mutter beide Generationen direkt beeinflusst sind. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass Imprinting bisher nur in ebensolchen Lebewesen beobachtet wurde.

Der Hypothese zufolge ist das paternale Genom darauf ausgerichtet, möglichst nur einen Nachkommen optimal mit Ressourcen zu versorgen. Das maternale Genom hingegen strebt nach einer ausgeglichenen Versorgung der Mutter und mehrerer Embryonen, mit Ausblick auf

weiteren Nachwuchs. Diese Hypothese deckt sich mit den Genen in der BWS-Region, der Wachstumsfaktor *Ilgf2* wird vom väterlichen Allel exprimiert, dessen Gegenpart *Cdkn1c* vom mütterlichen.

Indizien für die Parental-Conflict-Hypothesis lassen sich nicht nur im Metabolismus von Mutter und Embryo finden, sondern auch im Verhalten dieser. Verhaltensweisen im adulten Organismus, die von geprägten Genen beeinflusst werden, sind z.B. mütterliche Fürsorge, Milchabgabe und generell das soziale Verhalten. Im Neugeborenen werden unter anderem das Saugen, die Kommunikation und das Aktivitätsniveau angepasst.

4.3 X-Inaktivierung

Ein für die gesunde Entwicklung von Säugetieren essentieller, epigenetisch vermittelter Mechanismus, ist die X-Inaktivierung.

Weibliche Säugetiere besitzen zwei X-Chromosomen, von denen eines größtenteils inaktiv als Barr-Körperchen vorliegt. Dadurch soll Überexpression vermieden werden. Der Mechanismus der X-Inaktivierung erfolgt nach der Lyon-Hypothese (1961) zufällig. Er beginnt beim Embryo im 16-Zellstadium. Durch die weitere Teilung der Stammzellen bildet sich ein Mosaik aus Zellen mit inaktivem väterlichem, bzw. mütterlichem X-Chromosom.

Die Inaktivierung wird durch nicht-codierende RNA veranlasst. Die sogenannte *Xist*-RNA (*X inactive specific transcript*) zählt zu der Gruppe der lncRNAs und kann den epigenetischen Status des X-Chromosoms regulieren.

Zunächst liegt das *Xist*-Gen methyliert, also inaktiv vor. Ist ein Y-Chromosom vorhanden bleibt es methyliert und inaktiv, das einzelne X-Chromosom bleibt aktiv.

Beim Vorhandensein eines weiteren X-Chromosoms wird das *Xist*-Gen transkribiert und somit die *Xist*-RNA gebildet. Sie hängt sich an das Chromosom und veranlasst eine Heterochromatisierung. Diese erfolgt durch DNA-Methylierung und spezifische Histonmodifikationen. Das zweite X-Chromosom schützt sich davor, indem es eine passende *antisense*-RNA, welche die *Xist*-RNA abfängt, bildet. Dies verhindert die Inaktivierung beider X-Chromosomen.

Prinzipiell sind epigenetische Veränderungen reversibel, in diesem Fall können die einzelnen Zellen jedoch nicht spontan das Chromosom reaktivieren.

Der Mechanismus beruht also auf einem Zusammenspiel von ncRNA, DNA-Methylierung und Histonmodifikationen.

Die Auswirkung der X-Inaktivierung und das zugrundeliegende Zellmosaik können besonders gut bei sogenannten Glückskatzen (Abb. 12), die schwarz, orange und weiß sind, beobachtet werden.



Abb. 12: Glückskatze mit dreifarbigem Fell¹: Die Katze besitzt die Fellfarben orange und schwarz, deren Gene auf dem X-Chromosom vererbt werden. Durch die X-Inaktivierung entsteht ein Zellmosaik, weshalb beide Farben vorliegen. Dazu kommt weiße Färbung, die Autosomal durch ein „white spotting“ Allel verursacht wird.

Die Allele für schwarzes bzw. oranges Fell liegen auf dem X-Chromosom. Ein Autosomales „white spotting“ Allel kann weißes Fell hervorrufen. Besitzt nun eine weibliche Katze die Allele für schwarzes und oranges Fell auf beiden X-Chromosomen, bildet sich aufgrund der zufälligen X-Inaktivierung in der Summe ein dreifarbiges Fellmosaik.

Das Phänomen tritt somit natürlicherweise nur bei weiblichen Katzen auf, es wurde jedoch ebenfalls bei Katern mit Klinefelter-Syndrom (Chromosomensatz X, X, Y) beobachtet.

¹ Abbildung aus: http://d1mqhbbkq1b1r.cloudfront.net/2014/08/13/2496199_preview.jpg?1407933790

5 Gen-Umwelt-Interaktion

Wie bereits bei der Prägung angesprochen können epigenetische Veränderungen der DNA in einigen Fällen vererbt werden. Da diese zum Teil aus Umwelteinflüssen resultieren, siehe die Agouti-Maus, erhält die in Verruf geratene Evolutionstheorie von Lamarck neue Bedeutung.

Im folgenden Abschnitt sollen Umweltfaktoren, die epigenetische Abläufe beeinflussen und teilweise erblich sind, dargestellt werden.

Es ist anzumerken, dass die genauen Mechanismen der transgenerationalen Vererbung epigenetischer Muster, trotz intensiver Forschung, nicht genau geklärt sind. Dementsprechend werden die Beispiele auf einer phänotypischen Ebene betrachtet.

5.1 Transgenerational vererbte, nahrungsinduzierte Effekte:

Die Överkalix-Studie

Im Jahre 2002 wurde der Zusammenhang der Ernährung von Eltern und Großeltern in deren slow growth period (SGP) und der Sterberate ihrer Kinder und Enkel durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes untersucht (Kaati et al., 2002). Die SGP beschreibt die Entwicklungsphase eines Menschen vor der Pubertät, in der das Wachstum stagniert. Bei Jungen ist diese typischerweise im Alter von neun bis zwölf, bei Mädchen von acht bis zehn Jahren.

Als Untersuchungsobjekt diente die Bevölkerung der Kleinstadt Överkalix in Schweden. Durch gut geführte Gemeinderegister und historische Datensätze konnte vom Ernteerfolg auf die Ernährung der Probanden geschlossen werden. Es wurden Personen der Jahrgänge 1890, 1905 und 1920, sowie deren Kinder und Enkel untersucht.

Allgemein ging man bis zu der Studie davon aus, dass Umwelteinflüsse, die Eltern und Großeltern vor der Zeugung der Nachkommen wiederfahren, nicht auf die Lebenserwartung der Kinder auswirken. Die Ergebnisse der Studie zeigten jedoch ein anderes Bild.

Es stellte sich heraus, dass die Enkel von Großvätern, denen in der SGP wenig Nahrung zur Verfügung stand, eine geringere Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten. Bei guten Ernten und Nahrungsüberschuss, also übermäßiger Ernährung der Großväter, litten die Enkel vermehrt an diesen Krankheiten.

Ähnlich verhält es sich mit Diabetes. Bei üppiger Ernährung der Großväter in der SGP stieg das Diabetes-Risiko der Enkel väterlicherseits auf das bis zu vierfache.

Da nur die väterliche Vererbungslinie der männlichen Nachkommen betroffen ist, muss es sich um einen „nahrungsinduzierten, durch Spermien weitergegebenen Effekt“ (Pembrey et al., 2005) handeln.

Analoge Effekte wurden bei den Enkelinnen der Großmütter väterlicherseits festgestellt. Die Ernährung der Eltern der Probanden während der SGP führt zu keinem Effekt, es wird also eine Generation übersprungen.

Das ungewöhnliche Vererbungsmuster beruht auf der Weitergabe der Y-Chromosomen durch Großvater und Vater, bzw. die Weitergabe der X-Chromosomen der Großmütter an die Väter, welche folglich ihr einziges, betroffenes X-Chromosom erneut an die Enkelinnen vererben (nicht an die Enkelsöhne).

Die Ergebnisse müssen auf epigenetischen Veränderungen beruhen. Nahrungsinduzierte Mutationen des DNA Strangs würden sich durch die Weismann-Barriere nicht in der Keimbahn etablieren. Der genaue Mechanismus konnte jedoch noch nicht geklärt werden.

Die negativen Folgen übermäßiger Ernährung in der SGP beruhen auf der epigenetischen Aktivierung von Genen, die an Nahrungsüberschuss angepasst sind und in den Folgegenerationen Diabetes und weitere Krankheiten hervorrufen.

Entgegengesetzt dazu bedingt eine gute Ernährung der Großmütter während deren ersten drei Lebensjahren einen positiven Effekt für die Enkelkinder. Bei diesen Probanden konnten sich die epigenetischen Markierungen auf den unentwickelten Keimzellen gesund entwickeln, wodurch gesundes Wachstum ermöglicht wurde.

Zur Överkalix-Studie ähnliche Ergebnisse erzielte die *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC). Diese zeigte, dass Söhne von Vätern, die in der SGL zu rauchen begannen, einen erhöhten BMI im Vergleich zu Söhnen hatten, deren Väter erst später zu rauchen begannen (Pembrey et al., 2005).

5.2 Einfluss von Erfahrungen auf die Persönlichkeit:

„Licking and grooming“

Im Verhalten von Laborratten können zwei prinzipielle Verhaltensmuster beobachtet werden. Es gibt Tiere, die „aggressiv, ängstlich, reizbar, ungesellig und hypernervös“ sind. Dahingegen ist die zweite Gruppe „mutig, kuschelbereit, freundlich und auch lernfähig“ (Spork, 2014, S. 97).

In mehreren „licking and grooming“-Studien (lecken und pflegen) wurde ersichtlich, dass die beiden Stereotypen durch das Brutpflegeverhalten ihrer Mütter in den ersten acht Tagen nach der Geburt bestimmt wird. Je fürsorglicher diese ihre Kinder ablecken und deren Fell pflegen, desto wahrscheinlicher zeigen diese das mutige Verhaltensmuster. Werden die Neugeborenen jedoch vernachlässigt verhalten sie sich ängstlich.

Die Rolle einer genetischen Komponente kann bei dem Phänomen ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse lassen sich durch Austausch der Jungtiere reproduzieren.

Das Pflegeverhalten der Mütter hat Einfluss auf den epigenetischen Code der Jungen. Werden sie von *non-licking-mothers* aufgezogen wird ein Gen für einen Cortisol-Rezeptor durch Cytosin-Methylierung und Histonmodifikation unterdrückt. Die Tiere bilden weniger dieser Rezeptoren im Hippocampus aus. Geraten sie in Stresssituationen wird übermäßig viel Cortisol ausgeschüttet, um den Rezeptormangel zu kompensieren. Auch bei der Regulation anderer Hormone, z.B. den „Kuschelhormonen“ Vasopressin und Oxytocin, wurden vergleichbare Befunde gefunden.

Der erhöhte Stresshormonspiegel im Blut hat die beschriebenen Verhaltensänderungen zur Folge. Aus evolutionärer Sichtweise werden die Tiere dadurch auf schlechte Umweltbedingungen eingestellt.

5.3 Zusammenspiel von Genen und Psyche:

Posttraumatische Belastungsstörung

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) ist eine psychische Erkrankung, die Personen traumatisierende Erlebnisse wiedererleben lässt und zu den schlimmsten Formen von Stress gehört. Zugrunde liegen kann das Erleben oder Miterleben von traumatischen Ereignissen.

Dazu gehören beispielsweise Krieg, körperliche Gewalt und sexueller Missbrauch, vor allem in der Jugend. Aber auch schwere Krankheiten, Unfälle oder Naturkatastrophen können als Auslöser wirken.

Ob sich eine PTBS entwickelt hängt stark von individuellen Faktoren ab. Neben einer psychischen Komponente, besonders der Fähigkeit zur Stressbewältigung, sind genetische Anlagen und epigenetische Effekte beteiligt.

Im gesunden Organismus wird in einer Stresssituation das Stresshormon Cortisol ausgeschüttet. Neben einer Erhöhung des Kohlenhydratstoffwechsels zur Bereitstellung von Energie reguliert es die Stresshormone Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Adrenocorticotropem-Hormon (ACTH).

Bei PTBS Patienten ist die Regulation des Cortisolspiegels gestört. Es kann eine zu hohe, oder eine zu niedrige Ausschüttung vorliegen.

Der Cortisolspiegel wird durch eine zellinterne Feedbackschleife reguliert. Damit Cortisol wirksam ist, muss es an den Glukortikoid-Rezeptor (GR) im Gehirn binden. Das Hilfsprotein FKBP5 spielt in der Feedbackschleife eine entscheidende Rolle. Es senkt die Bindungsaffinität von Cortisol an GR und verhindert dadurch die Senkung der Stresshormone.

Im FKBP5-Gen finden sich sogenannte „Risikoallele“. Deren Promotoren liegen methyliert und somit die Gene unterdrückt vor. Ein traumatisches Erlebnis kann eine Demethylierung bedingen, was eine erhöhte Ausschüttung von FKBP5 zur Folge hat.

Resultierend daraus ist das Cortisol weniger wirksam, was ein Teilgrund für eine PTBS sein kann.

Zusammenfassend wirkt sich der aus persönlichen Erfahrungen eingeleitete, epigenetische, Prozess auf den Stoffwechsel und induziert weitreichende Folgen an der Psycho der Personen.

5.4 Nature vs. Nurture

Die Entschlüsselung des Gencodes durch Watson und Crick hat die Debatte über Nature vs. Nurture, zu Deutsch etwa Anlage gegen Umwelt, entfacht. Es wird in Frage gestellt, inwieweit

ein Organismus selbst bestimmt ist, bzw. durch seine Gene Phänotyp und Verhalten prädestiniert sind. Im Zuge des *Human-Genome-Projects* waren einige Wissenschaftler sogar Vertreter eines genetischen Determinismus, laut dem der Phänotyp und die Entwicklung eines Organismus vollständig durch seine DNA vorgegeben werden.

Durch die Erkenntnisse der Epigenetik wurde dieser Diskussion ein neuer Aspekt hinzugefügt. Die Beispiele haben gezeigt, dass Umwelteinflüsse den Abruf der Gene steuern können, und die Auswirkungen sogar zum Teil vererbbar sind.

Man kann die Epigenetik somit als Brücke zwischen Genotyp und Phänotyp sehen.

Der Einfluss der Epigenetik lässt sich im Bild der epigenetischen Landschaft (Waddington, 1957) darstellen (Abb. 13).

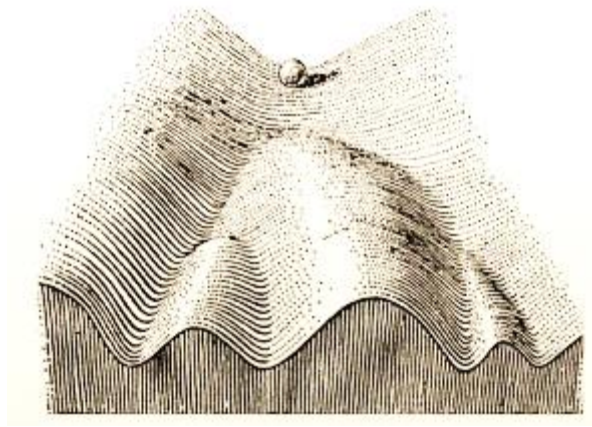


Abb. 13: Epigenetische Landschaft (Waddington, 1957): Die Murmel repräsentiert die sich entwickelnde Zelle, die epigenetische Programme in Form von Tälern durchläuft. Umwelteinflüsse können sie in andere Täler werfen und somit verändern.

Für Waddington verläuft die Entwicklung der Zelle wie das Rollen der Kugel durch eine Berglandschaft in verschiedene Täler. Die Täler stehen für unterschiedliche epigenetische Programme, die diverse Zelltypen, z.B. Nerven-, Haut- oder Leberzellen, hervorrufen. Zu Beginn sind die Täler noch höher als später, da sie die allgemeine Ausrichtung der Zelldifferenzierung veranlassen. Durch Umwelteinflüsse kann die Murmel in ein anderes Tal springen, was den Wechsel in ein anderes epigenetisches Programm veranschaulicht. Folglich sind die Entwicklungsmöglichkeiten, hier die Berglandschaft, durch die Gene bereits gegeben, welche Gene aber abgerufen werden und für die Zukunft der Zelle entscheidend sind, hängt von Umwelteinflüssen und folglich der Epigenetik ab.

Das Bild lässt sich von dem Schicksal einzelner Zellen auf den Gesamtorganismus extrapolieren. Demnach bieten uns unsere Gene diverse Entwicklungsmöglichkeiten. Durch

unsere Lebensweise können wir den Verlauf der Entwicklung aber beeinflussen. Im zunehmenden Alter wird es immer schwieriger den Organismus umzustellen, in Waddingtons epigenetischer Landschaft müssten mehrere und höhere Täler überwunden werden. Analog dazu müsste der lebende Organismus viele epigenetische Muster in verschiedensten Zellen ändern.