

Thema 6

# Epigenetik

13a

Henning Hardell

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Was ist Epigenetik?

- Die Entdeckung der Gene (Grundlagen der Genetik)
- Die DNA
- Die DNA Methylierung
- Modifikation von Histonen
- Studien und Forschung
- Medizinische Bedeutung der Epigenetik

Abschließendes Fazit

- Quellenangaben

## Vorwort

Die Epigenetik befasst sich mit der veränderbaren Genetik. Lange nahmen Wissenschaftler an das unser Gene unveränderbar seien, ein Trugschluss. Entgegen aller Theorien erkannt man das sich die Gene eines Menschen sich während des Lebens verändern. Dies war ein Durchbruch der Wissenschaft und der Genetik. Da die Epigenetik allerdings erst Mitte der neunziger Jahre entdeckt worden ist, ist sie bis heute nicht komplett erforscht.

Da die Epigenetik ein Komplexes Themengebiet ist, möchte ich nicht die DNA sowie die Genetik in ihrem ursprünglichen Sinnen unbeachtet lassen. Die Funktionsweise der Epigenetik möchte ich in dieser Hausarbeit in den Fokus ziehen. Dabei werde ich mich jedoch fast ausschließlich auf den chemischen Teil beziehen.

An verschiedenen Studien werde ich die Wirkung der Epigenetik veranschaulichen. Was für eine Bedeutung der zweite Weltkrieg und dessen Auswirkung in Holland für die Epigenetik hatte, werde ich auch darlegen. In dem Kapitel Forschung und Studien werde ich die Frage klären was für eine Rolle eineiige Zwillinge in der Erforschung der Vererbbarkeit der Epigenetik spielen.

## Die Entdeckung der Gene (der Genetik)

Bereits schon im 19. Jahrhundert wurde das Interesse im Menschen nach Genetik geweckt. Zu den Pionieren der Genetik zählt auch der Augustinermönch Gregor Mendel (1822-1884), der seiner Vermutung nachging, dass nicht direkt beobachtbare, unteilbare biologische Anlagen (Gene) die Vererbung von Merkmalen steuern. Mit seiner Vermutung, die er später auch an Versuchen mit Nutzpflanzen durchführte und bewies, erzeugte er einen revolutionären Bruch in der Genetik. Anhänger der Pangenese, wozu Tier- und Nutzpflanzenzüchter und auch Charles Darwin gehörten, glaubten, dass sich mütterliche sowie väterliche Gene in einer nicht näher bestimmten Weise untrennbar im Nachwuchs mischten. Gregor Mendel entkräftete diese Theorie im Klostergarten des Brünner Klosters. Seine revolutionären Ergebnisse wurden zunächst ein halbes Jahrhundert vergessen und ignoriert. Die Wiederentdeckung dieser Ergebnisse läutete eine neue Ära der Genetik ein. Gregor Mendel betrieb ganz genaue Züchtungsstudien, für diese langwierigen Unterfangen entschied er sich die Erbse (*Pisum sativum*). Die Besonderheit oder die besonderen Eigenschaften dieser Pflanz ist, dass sie sich selbst bestäuben kann und sich mit einem anderen Individuum kreuzen kann. Mendel wählte für seine Studien sieben Merkmale, die er anhand der Erbse untersuchen wollte, die Färbung der Kelchblätter, die Form der reifen Hülsen, die Farbe der unreifen Hülsen, die Stellung der Blüten, die Gestalt der reifen Samen, die Färbung des reifen Samensinneren und die Länge des Stiels. Um einen Vergleich zu ziehen, besorgte sich Mendel sieben reine gezogene Pflanzen (Linie). Wichtig war, dass diese Linien keine Variation der Merkmale aufwiesen. Mendel wählte für das Merkmal der Blütenfarbe zwei prägnante Farben: Weiß und Lila. In seinen ersten Experimenten verglich er die reine Linie (zwei Lila-Pflanzen bestäuben sich) mit der unreinen Linie (eine Weiße- und eine Lilapflanze bestäuben sich), das Ergebnis war, dass bei beiden Züchtungen Pflanzen mit Lilafarbenen Blättern entstanden. Die Pflanzen, die sich im ersten Experiment bestäubten, nannte Mendel Parentalältern oder Parentalgeneration.

(abgekürzt „P“). Alle Nachkommen dieser Parentalgeneration nannte Mendel F1 Generation. Somit entkräftete Mendel die erste Theorie der hervorgegangenen Pangenese. Nach deren Theorie hätte es eine Vermischung in der F1 Generation von weißen wie violetten Pflanzen geben müssen. Als nächstes führte Mendel eine Selbstbestäubung einiger violetten Pflanzen aus der F1 Generation durch. In der daraus erfolgenden F2 Generation fanden sich erstmals Weiß- und Lilafarbende Pflanzen wieder. Bei der Auszählung der F2 Generation entdeckte Mendel ein 3 zu 1 Verhältnis der beiden Farben (auf drei Lilafarbenden eine Weiße). Aus dieser Erkenntnis bildete er die Theorie und Gesetzmäßigkeit der dominanten und rezessiven Merkmal oder Gene. Die Lilafarbende Farbe beschrieb er als dominant weil sie in der F1 Generation vorkam, und die weiße Farbe als rezessiv da diese erst wieder in der F2 Generation auftrat.

Diese Erkenntnisse ist die Basis der Vererbungslehre oder der Genetik. Ein halbes Jahrhundert wurden die Ergebnisse der Studie die Georg Mendel durchführte, vergessen. Erst Anfang des 20 Jahrhunderts bekam die Theorie Mendels hohe Anerkennung. Die Theorie die er hatte wurde erneut aufgegriffen und neu belegt. Seine Ergebnisse und die daraus resultierenden Erkenntnisse schufen die Grundlage unserer heutigen Genetik.

Im Kapitel „Studien und Forschungen“ werde ich die Bedeutung seiner Ergebnisse veranschaulichen und sie auf die Epigenetik beziehen.

## Die DNA

In ihrer Funktion kann man sich die DNA wie ein Bauplan für den menschlichen Körper vorstellen. Mit vollem Namen heißt sie Desoxyribonukleinsäure. In der DNA wird ein sogenannter genetischer Code gespeichert, der die Bildung von Proteinen bestimmt. Dieser genetische Code ist individuell. Nun zur genauen Erläuterung. Die DNA befindet sich in jeder Zelle des menschlichen Körpers und sitzt auf den Chromosomen. Die DNA ist ein langes Kettenmolekül, welches aus vielen Bausteinen oder Nucleotiden besteht. Die DNA ist ein Polymer. Ein Nucleotide besteht wiederum aus drei Bauteilen: Phosphorsäure oder Phosphat, Zucker und Nucleobasen oder Basen. Der Zucker und das Phosphat sind bei jedem Nucleotide gleich, sie bilden das Phosphatrückgrat des Moleküls. Die Desoxyribonukleinsäure ist in Form einer Doppelhelix aufgebaut. Ein Nucleotide befindet sich zwischen den beiden Spiralen, welche auch das Rückgrat der DNA sind. Der Nucleotide bekommt seine Individualität durch die Anordnung der Nucleobasen. Es gibt vier solcher Basen: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die Anordnung der Basen in einem Nucleotide ist der sogenannte genetische Code.

Ein Beispiel:

CATG

GATC

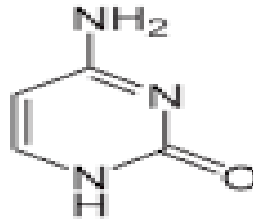
TAGC

CTGA etc.

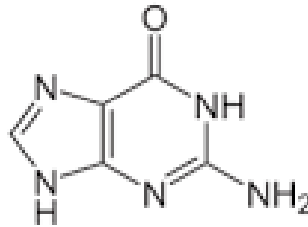
Heutzutage können Computer diesen Code entziffern und die oben genannte Buchstabenreihe erscheinen lassen. Damit dieser genetische Code vom Körper abgelesen werden kann, werden Enzyme über die DNA versendet, die den Code entschlüsseln und diesen zur Bildung von neuen Proteinen nutzen.

Summen und Strukturformeln der verschiedenen Basen:

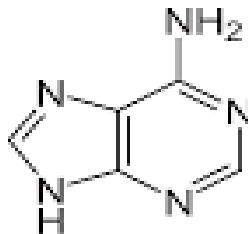
Cytosin:  $C_4H_5N_3O$



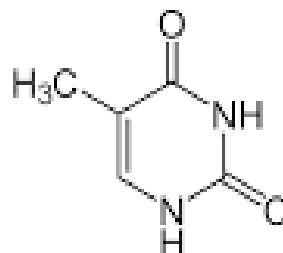
Guanin:  $C_5H_5N_5O$



Adenin:  $C_5H_5N_5$



Thymin:  $C_5H_6N_2O_2$



## Die DNA Methylierung

Die DNA Methylierung ist der wichtigste epigenetische Prozess, der im Körper stattfindet.

Bei der DNA Methylierung handelt es sich um eine chemische Abänderung der Grundbausteine. In einer sogenannten Methyltransferase werden durch Enzyme Methylgruppen an Grundbausteine gebunden. Die DNA Methylierung ist die wichtigste epigenetische Abänderung im Körper. Da bei der Methylierung einer Base, die Base vollständig erhalten bleibt spricht man nicht von einer Mutation, wie sie bspw. bei Tumoren auftritt. Die Methylierung tritt immer dann auf wenn eine Methylierte Zelle sich teilt. Die nun neue Zelle ist noch nicht Methyliert und Methyliert nur kurze Zeit später. Ich möchte infolge dessen nun die Methylierung von Cytosinbasen betrachten. Im Menschen wirkt die Methylierung von Cytosinbasen erst dann wenn die Cytosinbase in Verbindung mit einer Guaninbase steht, in so einem Fall spricht man von CG Paaren, solche Paare treten als Dinukleotide auf. Das Enzym DNMT 3 methyliert jedes Cytosin in einer solchen Bindung. An solchen <sup>me</sup>CG Paaren (wobei das <sup>me</sup> für metyliert steht) sammeln sich nun weitere Proteine, dies führt schließlich zu einer Ablagerung von Proteinen. Die Ablagerungen bewirkt dass ein Gen inaktiviert wird. Kurz gesagt ist die Methylierung wie ein an/aus Schalter für Gene. Inaktivierte Gene sind für Enzyme nicht mehr lesbar. Nach der Methylierung findet eine Desaminierung statt. In der Desaminierung spaltet sich eine Aminogruppe vom Cytosin ab so dass eine neue Base entsteht bspw. Thymin. Anschließend kann eine Reparatur der DNA erfolgen. Ein neues Paar ist nun entstanden Thymin-Guanin Paar(TG Paar). Eine nicht methylierte Base wird nach der Abspaltung der Aminogruppe Uracil genannt. Uracil ist kein Baustein der DNA und wird anschließend ausgeschieden.

CG Dinukleotide treten häufig in den Bereichen der Zellsteuerung auf. Solche Gebiete werden Promotorregionen genannt. Diese hohe aufkommen der CG Paare, bezeichnet man auch mit einer CPG Insel (Cytosin Phosphat Guanin Insel. Wird nun in einer Promotor Region vermehrt CG Paar methyliert und



zu einem TG Paar desaminiert, kann die Funktion der Zelle verändern, behindern werden oder verloren gehen.

Summen und Strukturformel einer Methylgruppe:

Eine Methylgruppe sowie eine Aminogruppe, stehen immer in Verbindung mit einem Rest (R).

Methylgruppe:  $R-CH_3$

Aminogruppe:  $R-NH_2$

Im Folgenden möchte ich durch eine Reaktionsgleichung die Metylierung  
Desaminierung eines CG Paares darstellen.

Reaktionsgleichung:

Es wird nur die Methylierung und Desaminierung des Cytosins betrachtet.

Cytosin =  $C_4H_5N_3O$

Methylierung:  $C_4H_5N_3O + CH_3 = C_5H_8N_3O$

Als nächster Schritt kann die Desaminierung erfolgen.

Desaminierung :  $C_5H_8N_3O - NH_2 = C_5H_5N_2O$

$C_5H_5N_2O$  = Thymin

Aus dem Ergebnis Thymin wird in Verbindung mit Guanin nun ein TG Paar.

Dies erklärt auch ein geringes Aufkommen von <sup>me</sup>CG Paaren in den Promotorregionen der Zelle.

## Modifikation von Histonen

Zunächst möchte ich die Histone erklären. Histone kommen im Zellkern von Eukaryoten vor. Eukaryoten sind alle Lebewesen die in jeder Zelle einen Zellkern besitzen. Histone sind basische Proteine, sie gelten als „Verpackung“ der DNA. Histone weisen einen globulären Aufbau auf. Das bedeutet dass sie ein kugelförmiges Zentrum haben von dem sich Seitenarme ausstrecken. Die Seitenarme haben die Eigenschaft dass sie flexibel und endig sind, das heißt sie sind beweglich haben ein Ende. Die Seitenarme besitzen unter anderem viele basische oder positiv geladene Aminosäuren. Die DNA die sich um das Zentrum wickelt ist negativ geladen, eine Anziehung besteht. Die Aminosäuren sind ein Bestandteil des Chromatins. Das Chromatin ist eine Verbindung aus speziellen Proteinen davon etwa die Hälfte sind Histone (in denen Aminosäuren enthalten sind) und der DNA, zusammengesetzt erstellen sie das Material des Chromosoms. Eine Modifikation der Histone kann auf vielen Wegen erfolgen beispielsweise durch Methylierung Phosphorylierung und Acetylierung. Wie ich zu Beginn der Hausarbeit erläutert habe befindet sich die Epigenetik gerade in einem Erforschungsstadium, weshalb sich die Entdeckung der Modifikation von Histonen in Verbindung mit der epigenetischen Veränderung, in einer hitzigen Debatte befindet. Eine logische Hypothese der epigenetischen Veränderungen durch Modifikation von Histonen möchte ich noch erwähnen. Die Hypothese nennt sich „*Histon- Code- Hypothese*“. Die Hypothese besagt, dass eine Modifikation von Histonen bspw. durch Acetylierung eine Strukturveränderung des Chromatins verursacht, und eine Veränderung von Biologischen Prozessen bewirkt. Bewiesen ist dies allerdings noch nicht. Erst in den kommenden Jahren wird es möglich sein konkrete Aussagen zu machen.

## Studien und Forschung

In verschiedenen Forschungen wird die Vererbbarkeit der Epigenetik untersucht. Interessant für die Forschung sind eineiige Zwillinge. Sie besitzen exakt das gleiche Erbgut der Mutter. In unterschiedlichen Lebensabschnitten der Zwillinge wird das Erbgut beider Geschwister genau abgeglichen und untersucht. Nach der ursprünglichen Vererbungstheorie müssen sich beide Geschwister gleich entwickeln. Nach Untersuchungen fand man heraus dass die DNA der Geschwister bis zu einem unterschiedlichen Alter der untersuchten Zwillingspaare gleich war. Ab einem bestimmten Zeitpunkt änderte sich allerdings die DNA und beide Geschwister der verschiedenen Zwillingspaare entwickelten sich unterschiedlich. Ein Nachweis der Existenz der Epigenetik war also erbracht, da die Zwillinge sich nicht bis zu ihrem Lebensende komplett gleich entwickelten. Nun zur Vererbbarkeit der Epigenetik. Da so eine Forschung eine Langzeitunternehmen ist kann man noch nicht mit Gewissheit sagen das Epigenetik vererbbar ist. Studien aus Holland gaben eine erste Richtung vor und stellten die Möglichkeit auf das Epigenetik vererbbar ist. Versuche an Ratten zeigten ähnliche Muster. Ich möchte nun zwei Studien darlegen. Die Studie aus Holland befasst sich mit der Enkelgeneration der Kriegsgeneration. Zuerst die Vorgeschichte, in den vierziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts überfielen die Deutsch Wehrmacht Holland. Eine knappe Essensration ließ viele Bürger verhungern. Frauen die in dieser Zeit schwanger waren erlitten eine Hungersnot. Es war nicht abzusehen welche Schäden die ungeborenen Kinder bekommen oder haben würden. Die Körper der betroffenen Frauen waren einem enormen Stress über einen längeren Zeitraum ausgesetzt, deshalb vermutetet man epigenetische Veränderung am Erbgut der Frauen. Wenn nun Epigenetik, also die Inaktivierung von Genen durch methylierung, Vererbbar ist müssen die Kindergeneration und die Enkelgeneration Beeinträchtigungen verursacht durch die Hungersnot haben. Tatsächlich stellte man fest dass die Nachkommen überwiegend Diabetes hatten oder Fettleibig waren. Diese Stresssituation in der die Schwangeren waren versuchte man an Ratten nachzuahmen. Nach einem ähnlichen Muster wurde ein Versuch aufgebaut. Von einer Rattenmutter entnahm man kurz nach der Geburt einige Jungen. Diese Rattenjungen zog man unter enormen Stressbedingungen auf. Stress bedeutet: unter lauten Bedingungen mit einer Nahrungsknappheit. Sie hatten keinen

Zugang zu ihrer Mutter und wurden per Hand aufgezogen. Die Rattenjungen, die bei der Mutter waren, wuchsen unter harmonischen Bedingungen auf. Nach einiger Zeit setzte man aus beiden Gruppen verschiedene Jungen in ein kreuzartiges Gänge System. Die Kreuzung des Kreuzes war erleuchtet während die Enden und ein Teil der Gänge im Dunkeln lagen. Es stellt sich heraus dass die Jungen, die unter Harmonischen und natürlichen Bedingungen aufwuchsen sich schneller in die dunkelnden Ecken des Systems vorwagten. Die unter Stress aufgezogenen Jungen hielten sich im vermeintlich sicheren und helleren Teil auf und wagen sich nur zögerlich in die dunkelnden Teile. Auch die Nachkommen dieser beiden Gruppen wiesen ähnliche Merkmale auf.

## Medizinische Bedeutung

Die Erkenntnisse der Epigenetik oder viel mehr die DNA Methylierung macht man sich in der Medizin zu nutzen. Bestimmte Erkennungsmuster von methylierten Genen kann man auch in Tumorzellen entdecken. Tumore entstehen z.B. durch eine zu starke Methylierung der Gene in der Zelle. Gesunde methylierte Zelle sehen in ihrer Struktur anders aus als kranke Tumorzellen. Durch die Muster der methylierten Zellen kann man z.B. Tumore erkennen. Desweiteren kann an dem Grad der Methylierung in einer Zelle Vererbte Krankheiten diagnostiziert werden.

## Abschließendes Fazit

Ich finde die Epigenetik relativ interessant und werde mich in Zukunft auch mit ihr beschäftigen. Bevor ich mit der Hausarbeit angefangen habe, hatte ich noch nie etwas von der Epigenetik gehört. Ich finde es interessant in welche Richtung die Forschung verlaufen. Mir hat die Hausarbeit Spaß gemacht, weil mich das Thema während der Arbeit immer mehr zusprach und interessant wurde. Ich habe allerdings noch nicht die komplette Epigenetik durchdrungen. Da die Epigenetik ein recht neues Forschungsgebiet ist fand ich zB. in der Stadtbücherei fast keine Bücher. Die Informationen allgemein zu diesem Thema waren schwer zugänglich.

Ca. 2250 Worte

## Quellenangaben

<https://de.wikipedia.org/wiki/DNA-Methylierung>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Desoxyribonukleins%C3%A4ure>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Histonmodifikation>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Nukleinbasen>

## Dokumentationen

<https://www.youtube.com/watch?v=WjppTrcqIS0>

<https://www.youtube.com/watch?v=J7dYVPurU00>

<https://www.youtube.com/watch?v=bpJSliqjtIM>