

Epigenetik

Übersicht

1. Definitionen
 - 1.1 Verhaltensgenetik und ihre Teilbereiche
 - 1.2 Was ist Epigenetik?
2. Epigenetische Mechanismen
 - 2.1 Methylierung
 - 2.2 Histonmodifizierung
3. Alterung ist ein epigenetisches Phänomen
4. CRIPSR

1. Definitionen

1.1 Verhaltensgenetik und ihre Teilbereiche

Definition Verhaltensgenetik

Die Verhaltensgenetik wendet Methoden und Erkenntnisse der Genetik auf die Erforschung von Verhalten an. Sie steht somit am Schnittpunkt von Biologie und Verhaltenswissenschaften

Es wird unterschieden zwischen **quantitativ-genetischen Ansätzen**, welche die Bedeutung von genetischen und Umweltfaktoren für individuelle Unterschiede in psychischen Merkmalen untersuchen, und **molekulargenetischen Ansätzen**. Hier wird versucht, spezifische Gene zu identifizieren, die Verhaltensunterschiede beeinflussen

Zur Verhaltensgenetik gehören

- Zwillingsstudien (bspw. Vergleich von monozygoten und dizygoten Zwillingen)
- Adoptionsstudien (bspw. Zwillinge oder sonst Geschwister, die kurz nach Geburt voneinander getrennt wurden)
- Kandidatengene (Identifizierung von Genen, die mit Vulnerabilität assoziiert sind)
- Polymorphismus-Studien (bspw. Allele, die in unterschiedlichen Häufigkeiten vorkommen oder SNP's)
- Knock-out-Experimente (Gen, das ausgeschaltet wird; aus ethischen Gründen nicht im Humanbereich möglich!)
- Messung von Genexpression in experimentellen Settings
- Erhebung von Methylierung etc. (Forschungsbereich der Epigenetik)

1.2 Was ist Epigenetik?

Bereits Sigmund Freud beschrieb den Einfluss von traumatischen Erlebnissen auf die Entwicklung von Angsterkrankungen



Dies wurde durch die Epidemiologie bestätigt



Die molekularen Abläufe, durch die Ereignisse tiefe Spuren in unseren Gehirnzellen und deren Genen hinterlassen, sind aber eines der ungelösten Rätsel der modernen Medizin geblieben

Der Bauplan von Lebewesen ist fix (circa 23.000 Gene auf den Chromosomen). In jeder Zelle des menschlichen Körpers stecken genau dieselben Gene, unverändert von der menschlichen Zeugung bis zu dessen Tod

Dennoch können sich Körperzellen ganz unterschiedlich ausprägen: Nervenzellen, Muskelzellen und Hautzellen. Sie unterscheiden sich massiv in Form und Funktion

Wenn aus Stammzellen differenzierte Zellen entstehen oder am Anfang einer Krebserkrankung eine Zelle zu einer Tumorzelle entartet, dann sind dies Beispiele dafür, dass sich Zellen trotz des gleichen genetischen Codes unterschiedlich entwickeln können

Möglich ist diese Flexibilität, weil die Gene im Zellkern an- und abgeschaltet werden können. Genetisch identische Zellen können sich in ihrem Gen-Aktivitätsmuster, d.h. in ihren sogenannten **epigenetischen Eigenschaften**, unterscheiden

D.h. die Genexpression wird durch verschiedene Verstärkungs- oder Abschwächungsvorgänge beeinflusst. Diese Funktionalität der Gene wird als Epigenetik bezeichnet

Es gibt also epigenetische Veränderungen von Genen, ohne dass die DNA-Sequenz verändert wird. An den circa 30 Mio. Basenpaaren des menschlichen Genoms sollen in den nächsten Jahren alle funktionellen DNA-Elemente erfasst werden (Encyclopedia of DNA Elements (ENDOCE))

Definition

Epigenetik umschreibt Mechanismen und Konsequenzen vererbbarer Chromosomen-Modifikationen, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz beruhen

Als einer der Ersten erkannte der schwedische Botaniker Carl von Linné auf diesem Phänomen beruhende Abweichungen. In den 1740er-Jahren erhielt er eine Pflanzenprobe, die dem Echten Leinkraut (*Linaria vulgaris*) sehr ähnlich sah, doch völlig andere Blüten aufwies. Linné war schockiert – stellte das Exemplar doch seine Theorie infrage, der zufolge sich Pflanzenarten anhand ihrer Blüten kategorisieren lassen. "Dies ist sicherlich nicht weniger bemerkenswert", schrieb er, "als wenn eine Kuh ein Kalb mit einem Wolfskopf gebiert." Er nannte die Pflanze Peloria, nach dem griechischen Wort für "Monster"

In den 1990er-Jahren fand der Pflanzenbiologe Enrico Coen heraus, dass Methylgruppen in einem am Blütenbau beteiligten Gen der Monsterpflanzen ihr Unwesen treiben. Dabei wird dieses Gen namens *Lcyc* völlig ausgeschaltet

Das Team um Coen belegte zudem, dass dieses Methylmarkermuster über die Samen auch an folgende Generationen weitergegeben wird

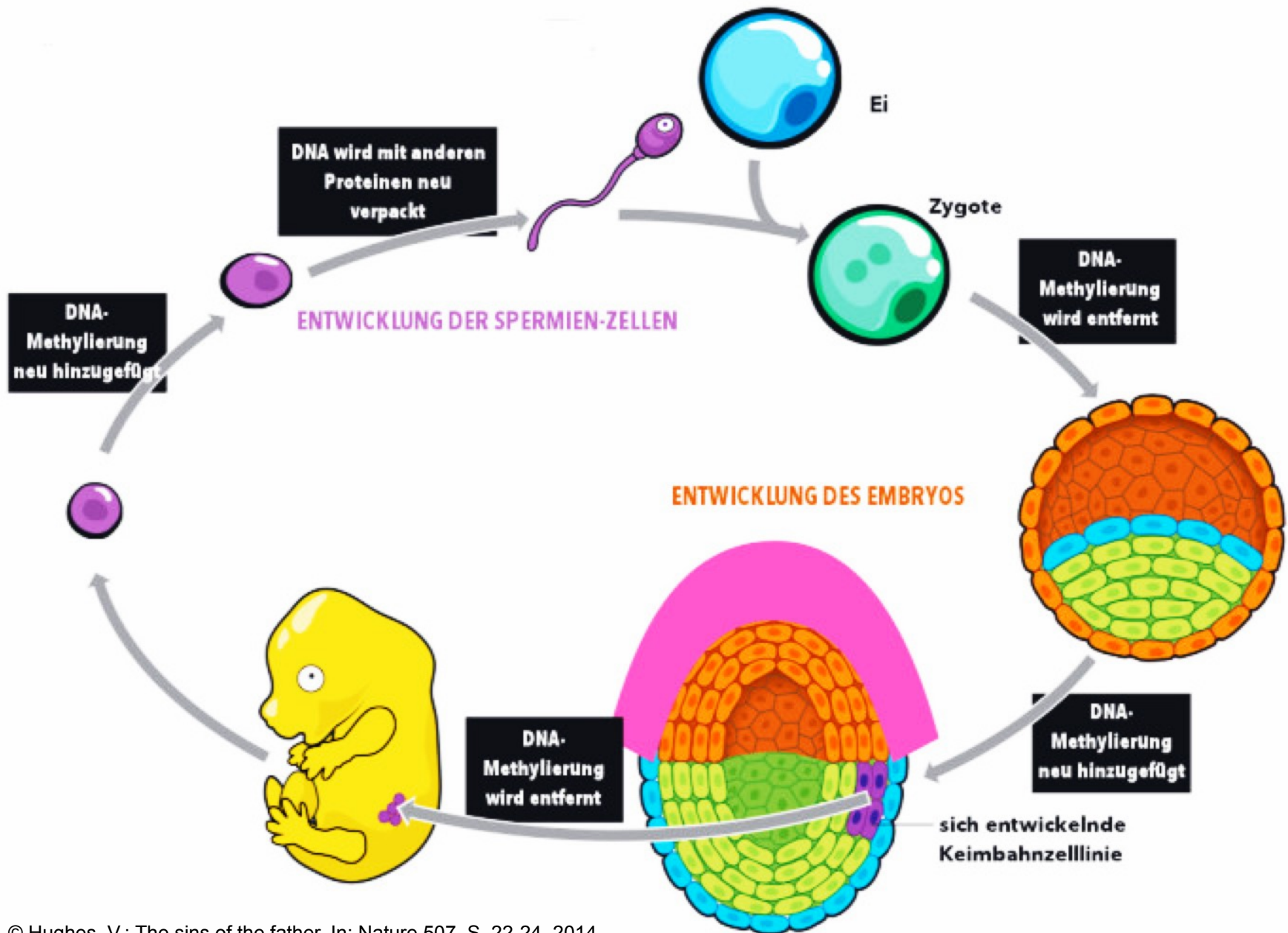


Live specimen of *Peloria*



Normal *Linaria* (toadflax)

Das Mysterium der transgenerationalen Epigenetik



2.2 Mechanismen der Epigenetik

Es werden fortlaufend neue epigenetische Mechanismen entdeckt (bereits im Jahr 2007 wurden 20 verschiedene Mechanismen beschrieben)

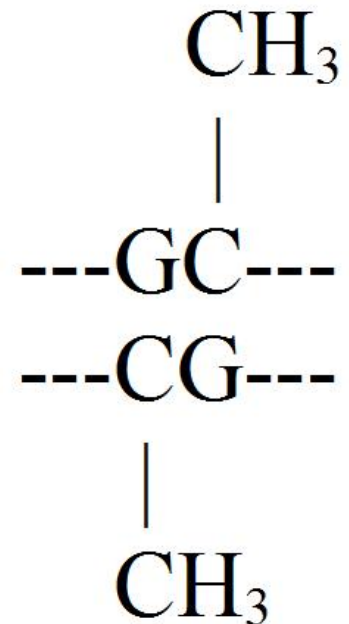
Die **DNA Methylierung** ist die bekannteste epigenetische Veränderung und spielt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Genexpression und der Architektur des Zellkerns

Ein zweiter epigenetischer Mechanismus ist die **Histon-Modifikation**. Eine wichtige Funktion der Histon-Modifikation ist die Herstellung verschiedener Chromatin „Umgebungen“. Ausserdem regulieren Interaktionen zwischen Histon-Modifikationen und DNA unterschiedliche biologische Prozesse, wie z.B. Genexpression, Genom-Stabilität etc.

Weiter sind **micro-RNAs** an der epigenetischen Regulation beteiligt. Micro-RNAs verhindern, dass abgelesene Gene in Proteine übersetzt werden. Dieses Feld der Epigenetik ist jedoch noch Teil intensiver Forschung

DNA Methylierung

Bei der DNA Methylierung wird die Erbsubstanz in der Zelle modifiziert. Dies geschieht durch das Hinzufügen einer Methylgruppe an ein Nukleotid durch Methyltransferase (ein Enzym). Beim Menschen findet man die DNA-Methylierung vor allem an Cytosinbasen. Dieser Prozess kann beispielsweise dazu führen, dass ein gewisses Gen stillgelegt wird. Das Methylierungsmuster wird bei der Zellteilung übernommen und gelangt dadurch in die entstehenden Tochterzellen

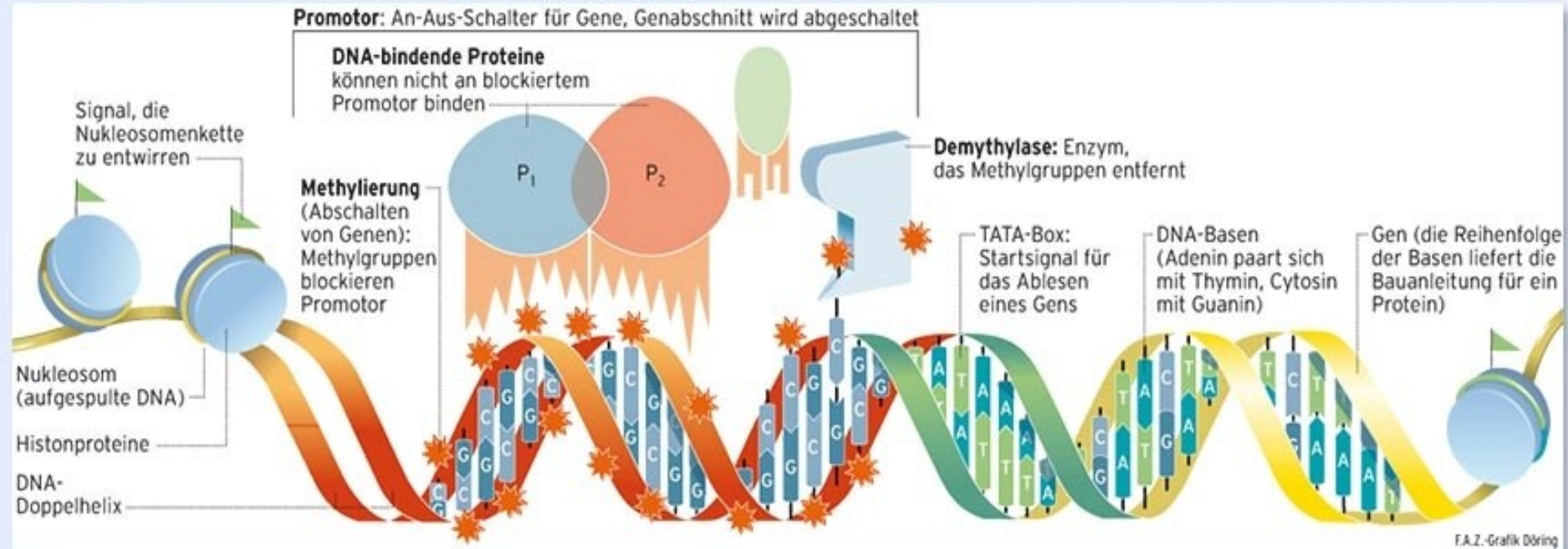


<https://www.youtube.com/watch?v=ah2oHgQvj3A>

https://www.youtube.com/watch?v=Wh58sioL_YQ

<https://www.youtube.com/watch?v=EyWXbNqaCo4>

Der epigenetische Mechanismus (am Beispiel der (De)Methylierung)

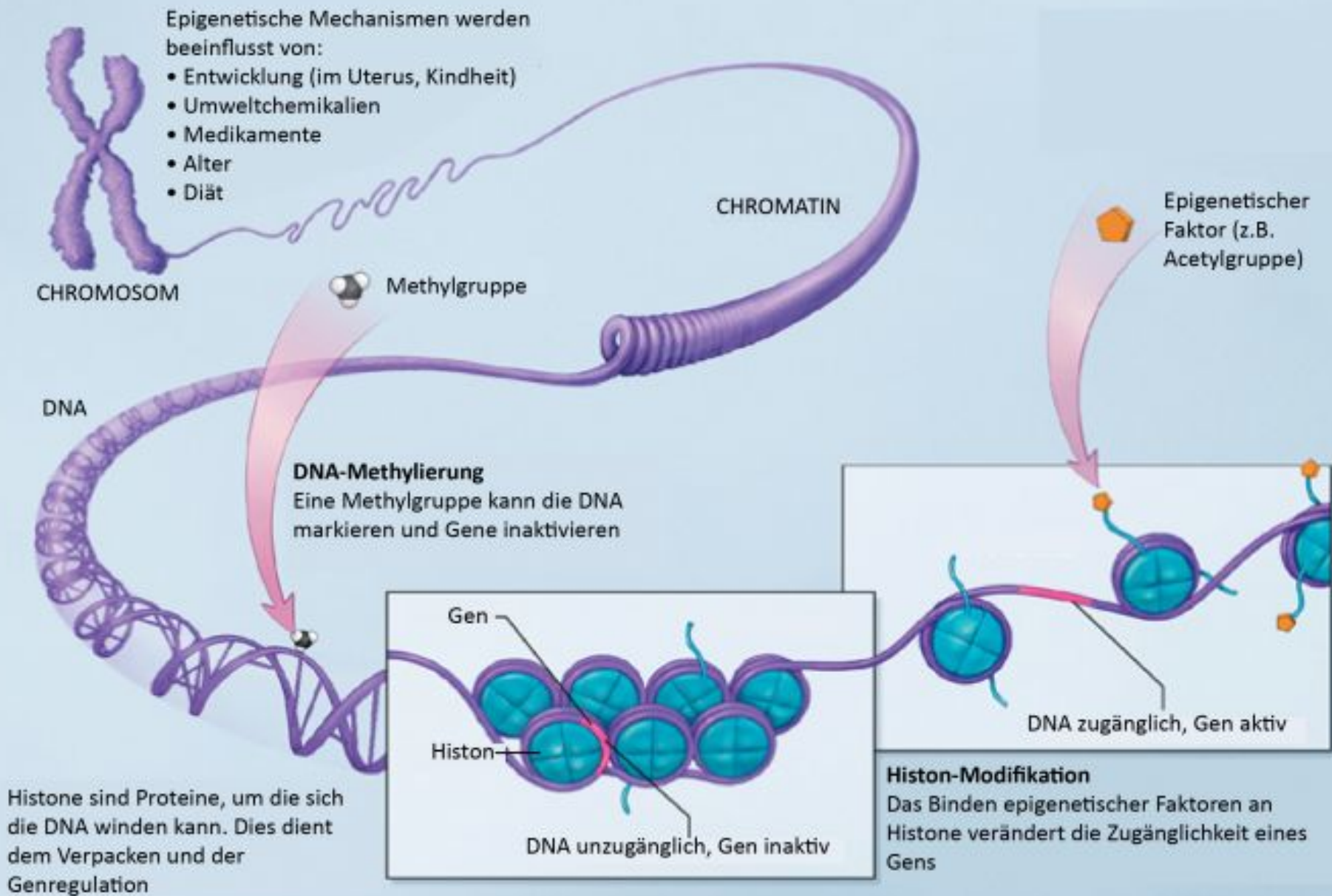


Histonveränderung (Histone Modification)

Da DNA stark negativ geladen ist und sich somit einzelne Stränge gegenseitig abstossen würden, ist die DNA um positiv geladene Histone gewickelt

Das Chromatin (eben dieser DNA-Protein-Komplex) kann durch gewisse Vorgänge modifiziert werden, so dass bei der Transkription bestimmte Gene transkribiert werden oder eben nicht

Die Histone werden modifiziert in dem z.B. Acetyl-, Methyl- oder Phosphatgruppen angehängt werden. Diese Modifikationen können z.B. dazu führen dass der gesamte DNA-Histonkomplex destabilisiert wird (Acetylierung)



Die Messung epigenetischer Parameter erfolgt unter anderem mittels Speichelproben. Dazu gibt es spezielle Sammelgefäße, die so aufbereitet sind, dass der Speichel für die Messung stabil gehalten wird, bei Raumtemperatur aufbewahrt werden kann und z.B. via Post verschickt werden kann



3. Alterung ist ein epigenetisches Phänomen

Epigenetische Veränderung von Zellen

- Sie arbeiten weniger gut
- Häufigerer Zelltod
- Entartung (Karzinomgefahr)
- Förderung entzündlicher Prozesse

Epigenetisch aktive Enzyme, die solche Prozesse rückgängig machen oder verhindern können (z.B. Sirtuine) gelten als mögliche Angriffspunkte für potenzielle „Verjüngungspillen“

Der Histon-Code alternder Zellen wird immer lückenhafter, weil Histon-Proteine verloren gehen sowie insgesamt die Bindung zwischen DNA und Histonen immer unorganisierter wird. Dadurch werden zunehmend Gene oder Genbruchstücke fehlerhaft abgelesen

In Hefezellen wurde nachgewiesen, dass an der Histon/DNA Verbindungsqualität die Methylierung des H3-Histons an einer bestimmten Stelle (*H3K36*) maßgeblich beteiligt ist

Je seltener diese Markierung in einer Zelle auftritt, desto älter ist sie. Durch die Blockade eines Enzyms, das Methylgruppen von dieser Histonstelle entfernt, die epigenetischen Junghalte-Markierungen also auslöscht, konnte die Zellalterung deutlich gebremst werden. Entsprechend behandelte Hefezellen lebten um 30 Prozent länger als andere Zellen

<http://www.peter-spork.de/86-0-Newsletter-Epigenetik.html>

Mehrere gut verständlich geschriebene Newsletter zum Thema Epigenetik



RIDING THE CRISPR WAVE

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CRISPR/Cas-System ist eine biochemisches Verfahren, um DNA gezielt zu schneiden und zu verändern (Genome Editing)

CRISPR/Cas-System basiert auf einem Mechanismus, mit dem sich Bakterien wie bei einem Immunsystem vor schädlichen Viren schützen

Bei einer Infektion spalten die Cas-Proteine die DNA der eingedrungenen Viren in kleine Fragmente auf. Diese werden dann in den CRISPR-Abschnitt eingefügt. Das sind Abschnitte im Bakterien-Erbgut, welche aus kurzen, sich wiederholenden DNA-Sequenzen (*Repeats*) bestehen

Bei einem erneuten Virenbefall werden diese CRISPR-Abschnitte in RNA umgeschrieben. Die RNA „prüft“ die Viren-DNA. Stimmt diese mit dem gespeicherten Abschnitt überein, wird sie durch die Cas-Proteine zerschnitten

Dieses System („programmierbare Genschere“) funktioniert nicht nur in Bakterien, sondern bei allen Organismen

Jeder DNA-Strang kann an einer ganz bestimmten Stelle durchtrennt werden

Bei der anschliessenden Reparatur können einzelne DNA-Bausteine ausgeschnitten, ausgetauscht oder neu eingefügt werden

CRISPR/Cas ist also ein Instrument, das punktuelle Veränderungen der DNA (Genome Editing) ermöglicht

Drei Schritte

1. Finden

Der CRISPR-Abschnitt erkennt mit Hilfe der darin integrierten RNA (*Guide RNA*) das jeweilige Ziel, eine bestimmte Sequenz in dem umzuschreibenden Gen

2. Schneiden

Das an den CRISPR-Abschnitt gekoppelte Cas9-Protein schneidet den DNA-Doppelstrang genau an der gewünschten Zielsequenz (Abb. oben). Beide Elemente - CRISPR und Cas9 - werden synthetisch hergestellt und anschließend in eine Zelle eingeführt

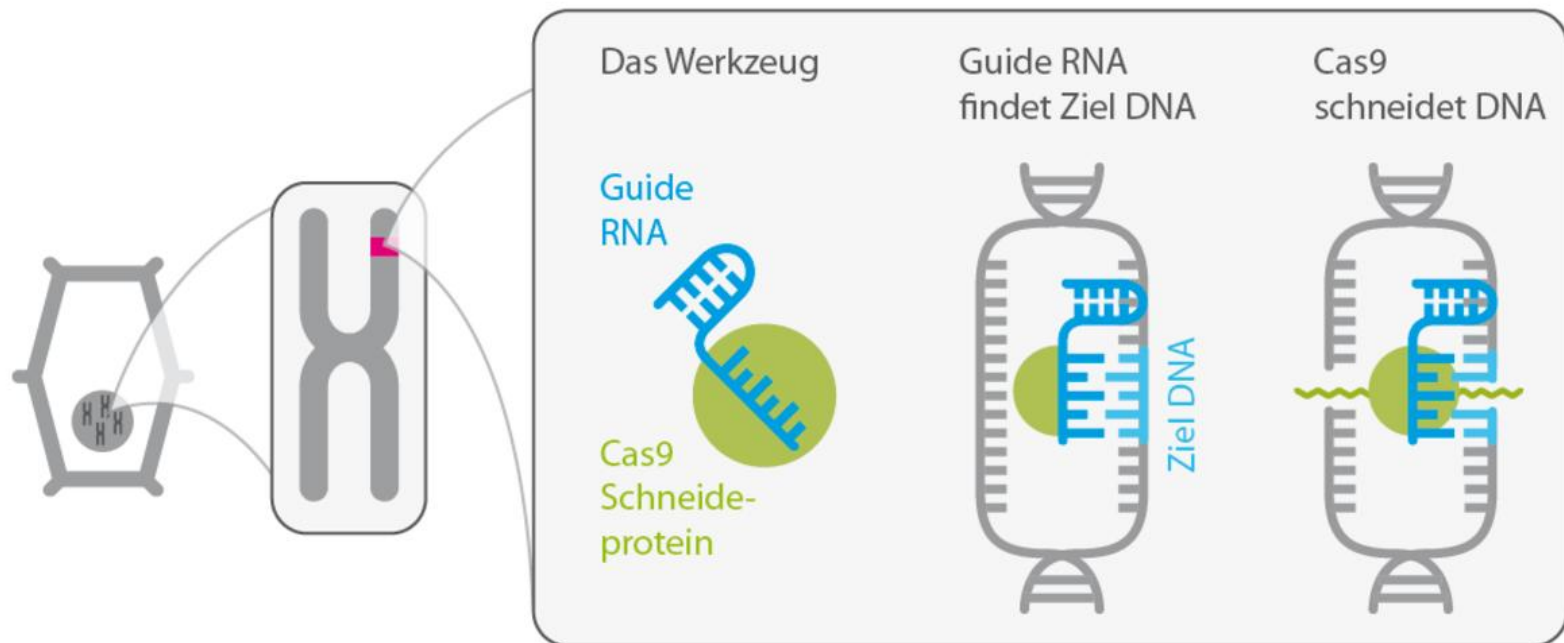
3. Reparieren

Die zelleigenen Reparatursysteme fügen nun den durchtrennten DNA-Strang wieder zusammen. Je nachdem, wie das geschieht, können einzelne DNA-Bausteine entfernt oder modifiziert werden. Möglich ist auch, kurze DNA-Sequenzen neu einzubauen

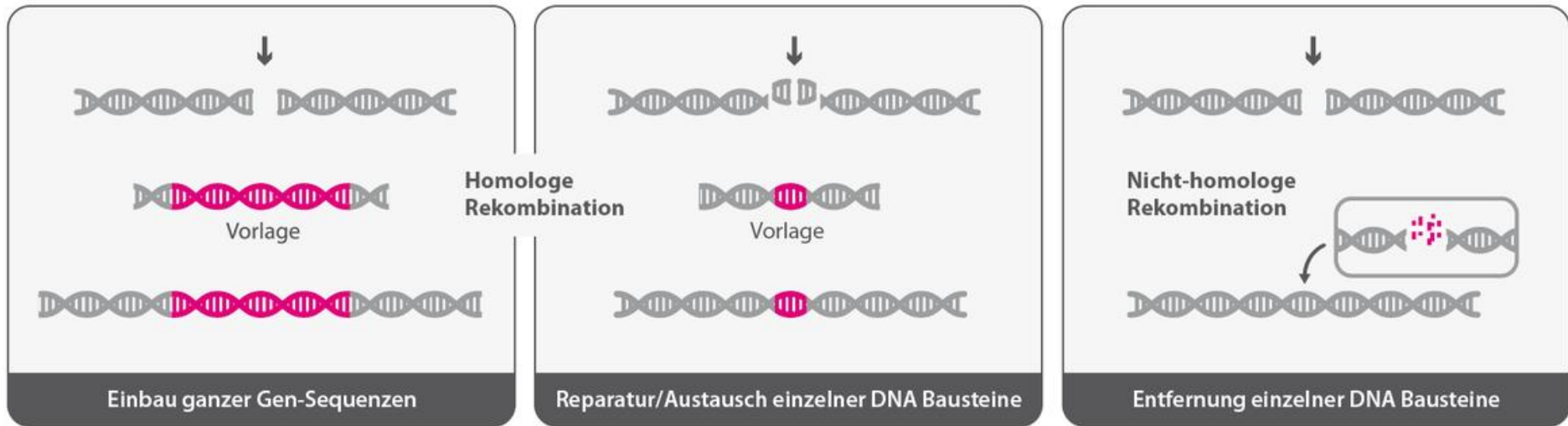
Finden und Schneiden

Zuerst muss im Genom z.B. einer Pflanze (mit Milliarden von Basenpaaren) genau die Stelle gefunden und angesteuert werden, bei der eine Änderung durchgeführt werden soll

Dazu werden im Labor „Sonden“ konstruiert, die genau zu der jeweiligen Ziel-Sequenz passen. Dies können Zinkfinger-Nukleasen, Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALENs), Meganukleasen oder beim CRISPR/Cas-System RNA-Abschnitte sein

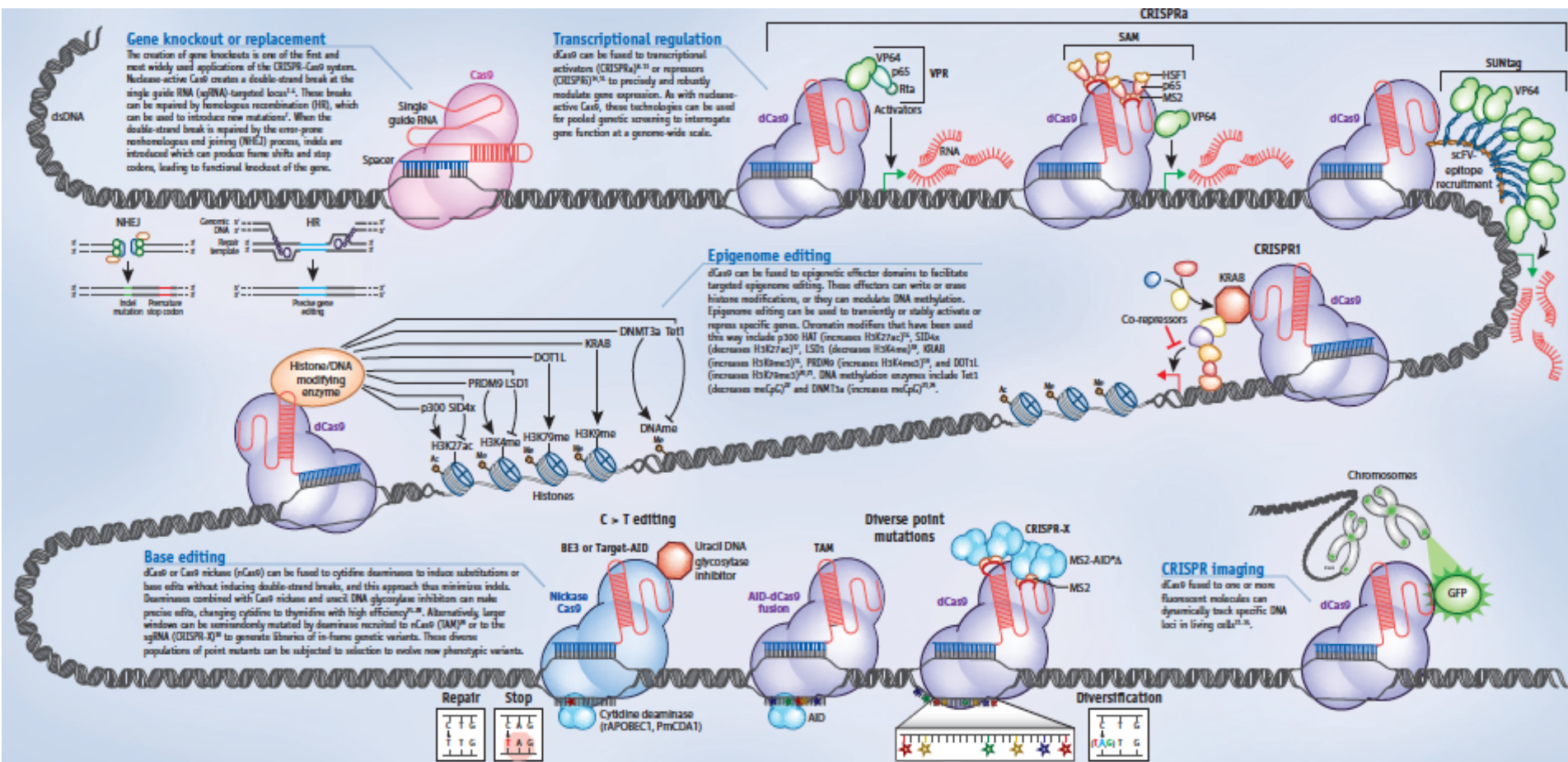


Reparieren





Die Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten von CRISPR



[p53 inhibits CRISPR–Cas9 engineering in human pluripotent stem cells pp939 - 946](#)

Robert J. Ihry, Kathleen A. Worringer, Max R. Salick, Elizabeth Frias, Daniel Ho *et al.*
doi:10.1038/s41591-018-0050-6

CRISPR–Cas9-induced DNA damage triggers p53 to limit the efficiency of gene editing in human pluripotent cells.

[DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression pp947 - 953](#)

Ana Janic, Liz J. Valente, Matthew J. Wakefield, Leon Di Stefano, Liz Milla *et al.*
doi:10.1038/s41591-018-0043-5

In vivo shRNA screens in sensitized genetic backgrounds identify p53-activated target genes involved in DNA repair that enable its tumor suppressor function.

Take Home Message Epigenetik

- Epigenetik umschreibt Mechanismen und Konsequenzen vererbbarer Chromosomen-Modifikationen, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz beruhen
- Epigenetische Mechanismen sind z.B. DNA-Methylierung, Histon-Modifikationen, micro RNAs
- CRISPR/Cas-System ist eine biochemisches Verfahren, um DNA gezielt zu schneiden und zu verändern