Epigenetik

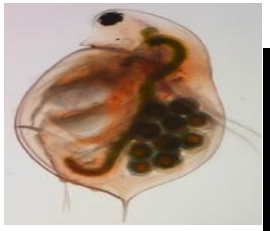
Unsere Anpassung an die Umwelt

Barbara Steinhilber Therapie . Training . Supervision

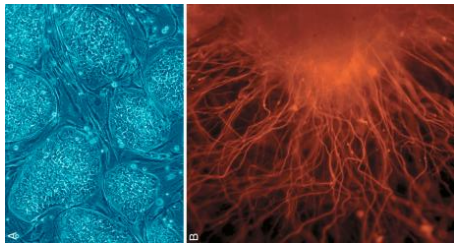
Unsere Anpassung an die Umwelt

Fragen der

Biologen: wie verändern Organismen ihre Gestalt während ihres Lebens und bleibt diese erhalten?

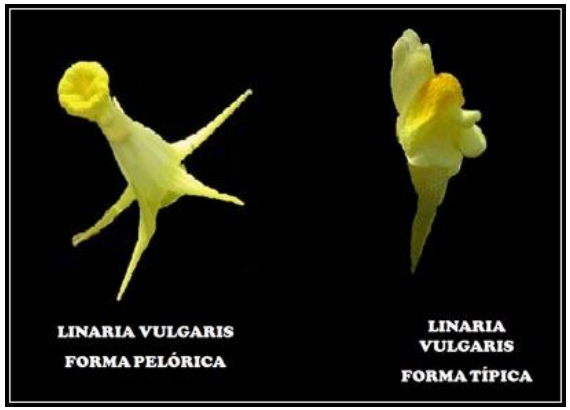


Der **Mediziner**: alle Zellen eines Organismus besitzen denselben genetischen Code, was entscheidet über Differenzierung?



Psychotherapeuten:
wie werden
(Stress-) erfahrungen gespeichert
und können sie überschrieben werden?

Peloria- das Rätsel von 1742 und ihr Gen LCYC



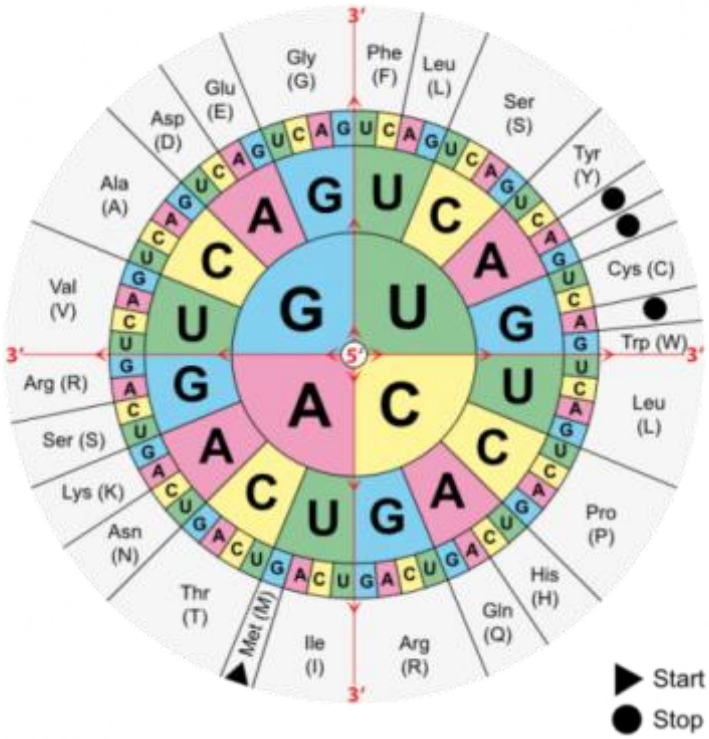
Human Genome Organisation (HUGO) verkündigte am 12. Februar 2001 die Entschlüsselung des menschlichen Genoms mit 3 Milliarden Buchstaben.

- „Dies ist ein unvorstellbar langer „Text“, der etwa 3.000 Bücher füllen würde, jedes Buch mit 1.000 Seiten à 1.000 Buchstaben. Es hat sich gezeigt, dass dieser „Text“ bei allen Menschen zu 99,9 Prozent identisch ist. Die Forscher konnten daraus auch ablesen, wie viele Gene der Mensch ungefähr hat. Hier wartete eine Überraschung auf die Wissenschaftler: Es stellte sich heraus, dass der Mensch etwa 20.000 bis 25.000 Gene besitzt, nur doppelt so viel wie z.B. eine Fliege! Bis dahin hatten die Wissenschaftler mit wesentlich mehr Genen im menschlichen Erbgut gerechnet.

  Programm der Medizinischen Genomforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

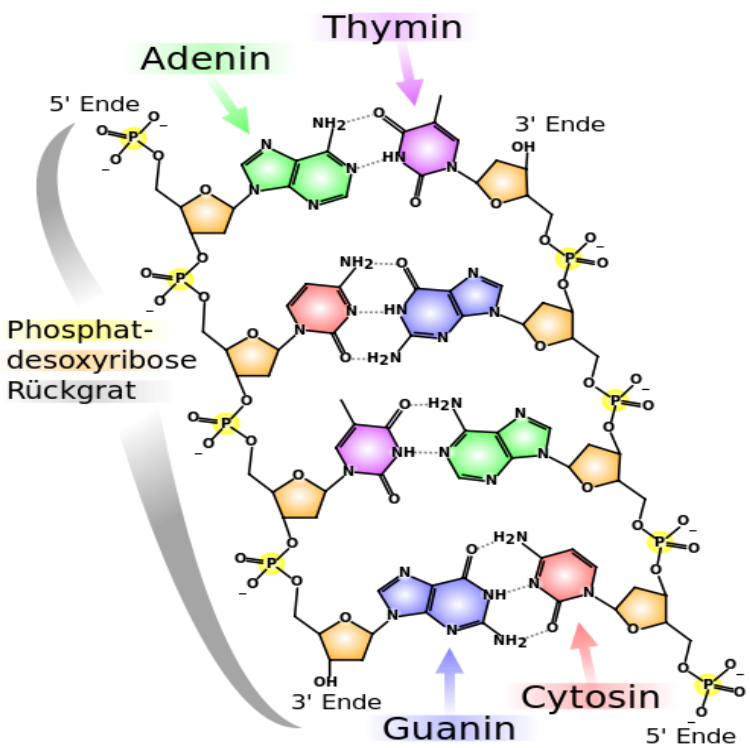
Die genetische Code-Sonne

Die Codierung von Proteinen: jeweils 3 der 4 Basen (GCAC) codieren eine Aminosäure (äußerster Ring).



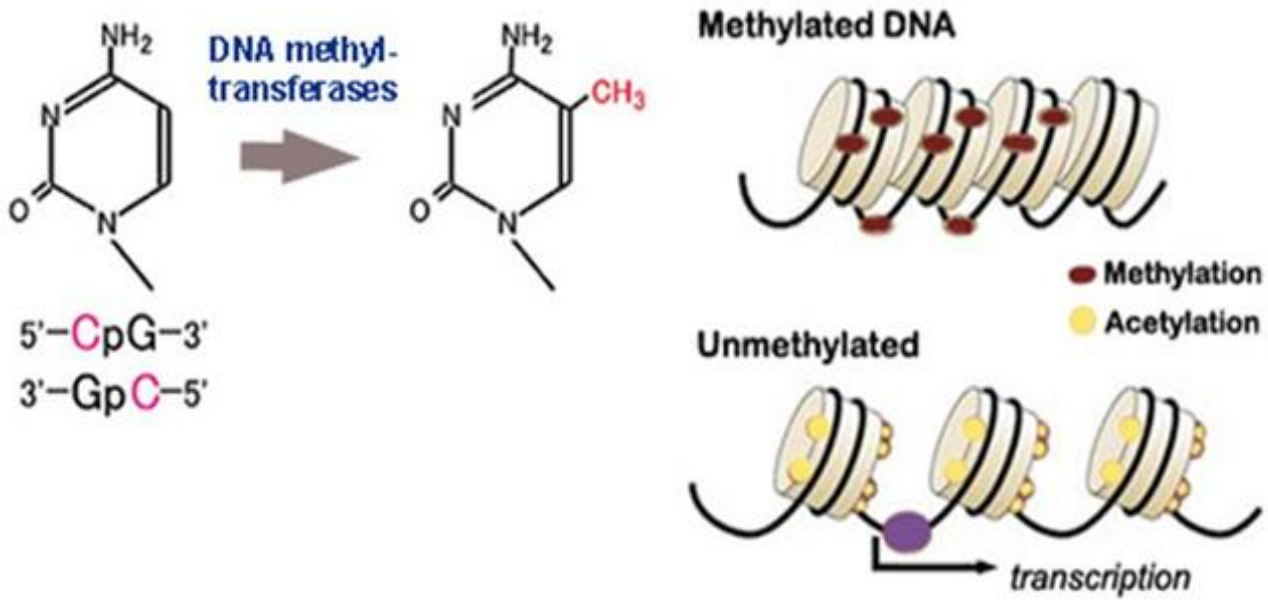
Inzwischen wissen wir, dass nur 1,06 % der Gene proteincodierend sind, d.h. die Ein-Gen-ein Enzym-Hypothese gilt in dieser vereinfachten Form nicht mehr. 40% der Gene können sich bis zu 16 mal verdoppeln, 45 % unseres Genoms bestehen aus mobilen Elementen,

1. Epigenetische Wirkung: DNA-Methylierung



Das Grundgerüst der DNA, bestehend aus einem Phosphat-Desoxyribose-Rückgrat wird im Zentrum von sich komplementär ergänzenden Basen (Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin) zusammengehalten. Jeweils 3 dieser Basen ergeben ein Triplett.
Methylierung heißt, an das 5‘ Ende des Cytosins wird durch die Methyltransferase eine Methylgruppe angeheftet und damit die Ablesbarkeit blockiert.

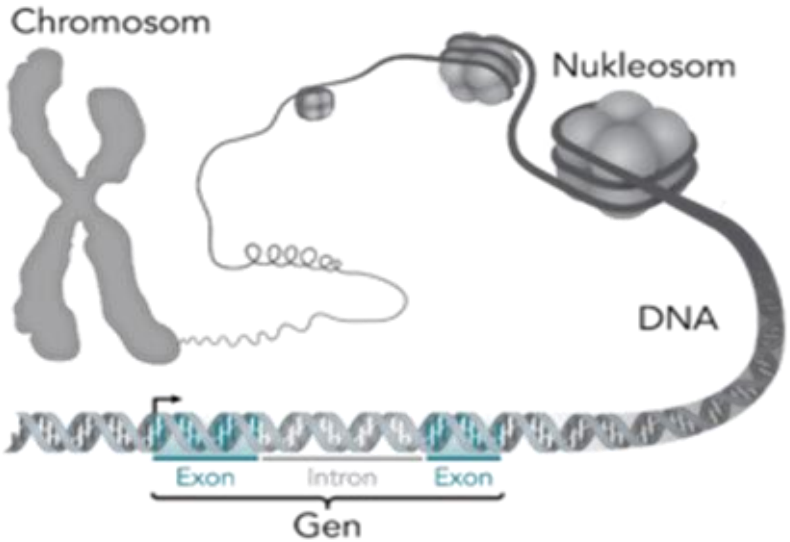
Methylierung



Durch Methylierung verändert sich die Verpackungsdichte der Dann und damit deren Ablesbarkeit (Transkription).

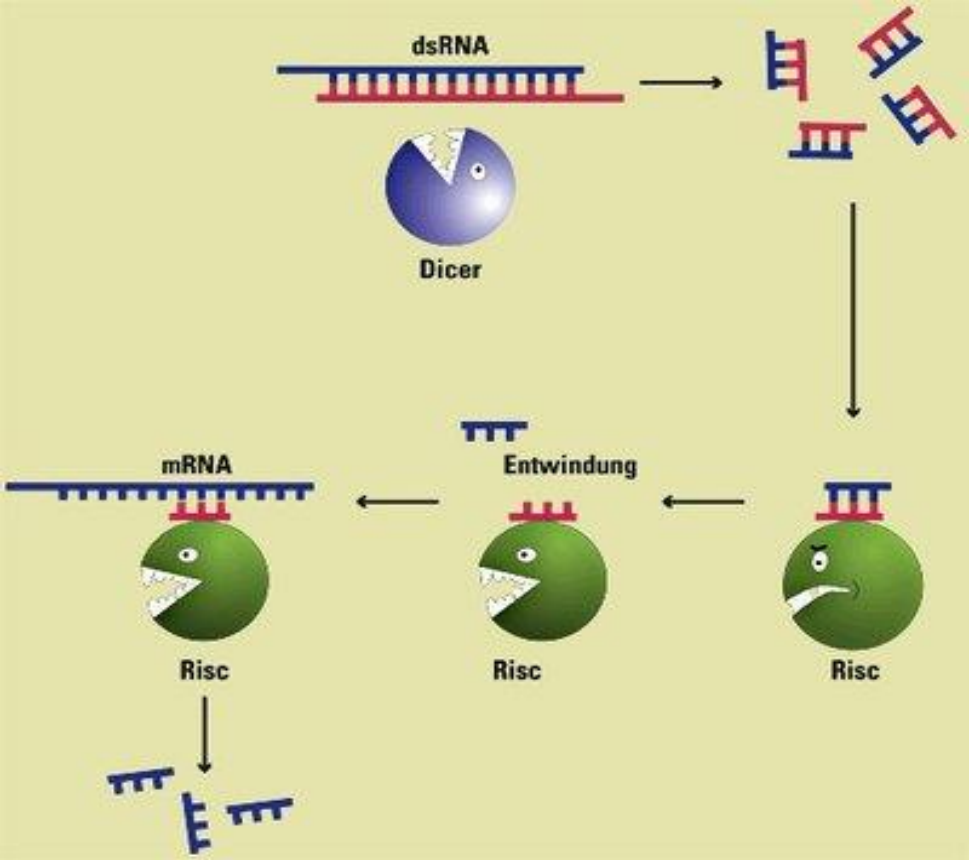
Der DNA-Faden wickelt sich um Nukleosomen, die aus mehreren Proteinen, den Histonen bestehen.

2. Epigenetische Wirkung: Änderung der Histonstruktur



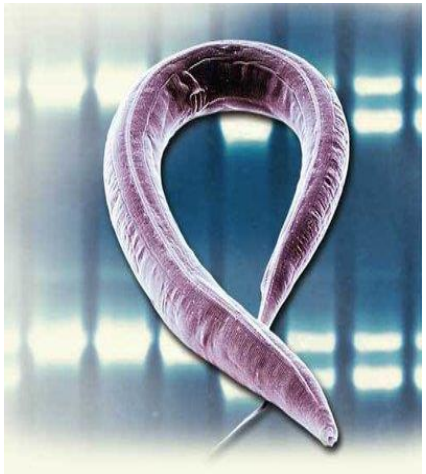
Histone sind Proteine aus denen sich die Nukleosomen zusammensetzen. Sie dienen wie Spulen zur Aufwicklung der DNA. 8 Histone und die dazugehörige DNA bilden ein Nukleosom. Modifizierung der Histone führt zur Öffnung oder Verdichtung des Chromatins, damit zur veränderten Ablesbarkeit.

3. Epigenetische Wirkung: die RNA-Interferenz



Gene silencing oder RNA-Interferenz (RNAI)
RNA-Interferenz: Das Enzym Dicer zerlegt die doppelsträngige RNA in kleinere Schnipsel. Diese werden vom Enzymkomplex RISC gebunden und zu Einzelsträngen entwunden. Der Einzelstrang bindet dann an die passende mRNA-Sequenz, die schließlich abgebaut wird. © Max-Planck-Gesellschaft

Der Fadenwurm (Caenorhabditis elegans) und die RNA-Interferenz



Er besteht aus 959 Zellen und besitzt 19.000 Gene. Für über 60 Prozent der heute bekannten menschlichen Krankheitsgene sind homologe Gene im Genom von *C. elegans* bekannt. So wurden praktisch alle in den vergangenen Jahren gefundenen Gene, für die ein ursächlicher Zusammenhang zur Alzheimer-Krankheit besteht, zunächst beim Fadenwurm identifiziert. Menschliche Genvarianten sind noch heute, 200 Millionen Jahre nach der evolutionären Trennung, im Genom von C.elegans aktiv, d.h. die Genfunktion ist konserviert.

Pressemitteilung des Nobelkommittees des Karolinska-Insitutes

- **RNA interference – a defense against viruses :** RNA interference is important in the defense against viruses, particularly in lower organisms. Many viruses have a genetic code that contains double-stranded RNA. When such a virus infects a cell, it injects its RNA molecule, which immediately binds to Dicer. The RISC complex is activated, viral RNA is degraded, and the cell survives the infection. In addition to this defense, higher organisms such as man have developed an efficient immune defense involving antibodies, killer cells, and interferons.
- **RNA interference – a defense against jumping genes:** Jumping genes, also known as transposons, are DNA sequences that can move around in the genome. They are present in all organisms and can cause damage if they end up in the wrong place. Many transposons operate by copying their DNA to RNA, which is then reverse-transcribed back to DNA and inserted at another site in the genome. Part of this RNA molecule is often double-stranded and can be targeted by RNA interference. In this way, RNA interference protects the genome against transposons.

Pressemitteilung des Nobelkommittees des Karolinska-Institutes 2006

RNA interference regulates gene expression: RNA interference is used to regulate gene expression in the cells of humans as well as worms. Hundreds of genes in our genome encode small RNA molecules called microRNAs. They contain pieces of the code of other genes. Such a microRNA molecule can form a double-stranded structure and activate the RNA interference machinery to block protein synthesis. The expression of that particular gene is silenced. We now understand that genetic regulation by microRNAs plays an important role in the development of the organism and the control of cellular functions.

Transgenerational Inheritance of an Acquired Small RNA-Based Antiviral Response in *C. elegans*

Oded Rechavi, Gregory Minevich, Oliver Hobert Cell 2011

…..Induced expression of the Flock House virus in the soma of *C. elegans* results in the RNAi-dependent production of virus-derived, small-interfering RNAs (viRNAs), which in turn silence the viral genome. We show here that the viRNA-mediated viral silencing effect is transmitted in a non-Mendelian manner to many ensuing generations. We show that the viral silencing agents, viRNAs, are transgenerationally transmitted in a template-independent manner and work in *trans* to silence viral genomes present in animals that are deficient in producing their own viRNAs. These results provide evidence for the transgenerational inheritance of an acquired trait, induced by the exposure of animals to a specific, biologically relevant physiological challenge. The ability to inherit such extragenic information may provide adaptive benefits to an animal.

Die Innere Uhr – Nobelpreis 2017

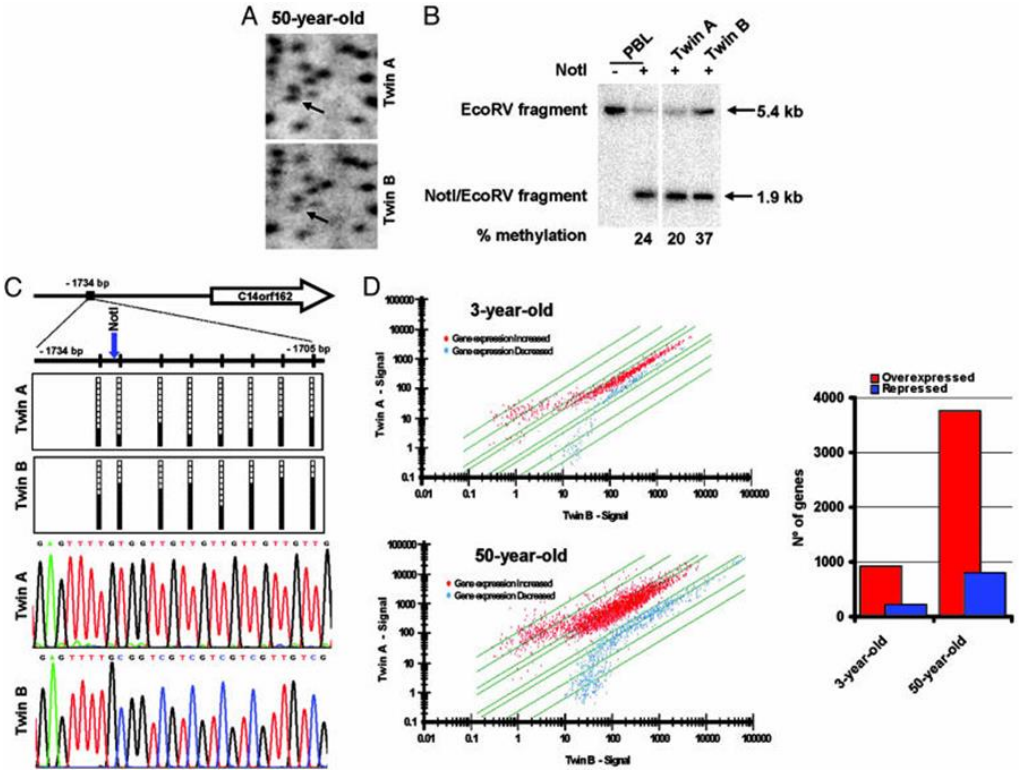
<u>Drosophila melanogaster</u> (Fruchtfliege)

Der Nobelpreis 2017 ging an 3 Wissenschaftler, die die Zusammenhänge der circadianen Rhythmik in Organismen beschreiben konnten.

"Ich freue mich sehr für die Fruchtfliege", (Nobelpreisträger Michael Rosbash)

Schon seit 1971 ist das Gen *period* bekannt, das für die Tag-Nacht Steuerung zuständig ist, fällt es aus, wird der Organismus arrhytmisch. In den folgenden Jahren wurden weitere Gene identifiziert, die am Zusammenspiel von Tag-Nacht-Rhythmen maßgeblich beteiligt sind. Zu ihnen gehören in der Taufliege die Gene „*timeless*“, außerdem „*clock*“ und „*cycle*“. Zwei dieser Gene bilden ein funktionelles Paar, das entweder tagsüber oder nachts aktiviert wird und dabei die Aktivität des anderen unterdrückt. Das von Young entdeckte *timeless* bildet demnach mit *period* ein nachtaktives Paar, das nachts die Funktion von *cycle* und *clock* hemmt. Tagsüber ist es genau umgekehrt. Diese Mechanismen sogenannte "Transcription-Translation Feedback Loop", kurz TTL genannt greifen wie Zahnräder einer Uhr ineinander. Er lässt sich durchweg im gesamten Tierreich finden. Auch der Mensch besitzt solche Gene, die zwar teilweise anders heißen als in der Taufliege, aber auf sehr ähnliche Weise funktionieren.

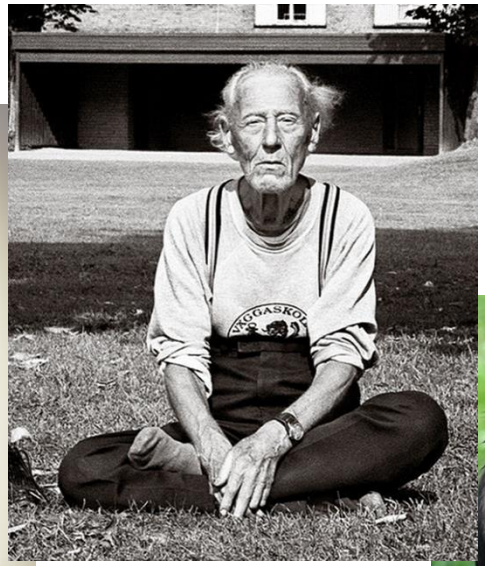
Monozygote Zwillinge – Methylierung und Histonmodifikation Fraga et al 2005



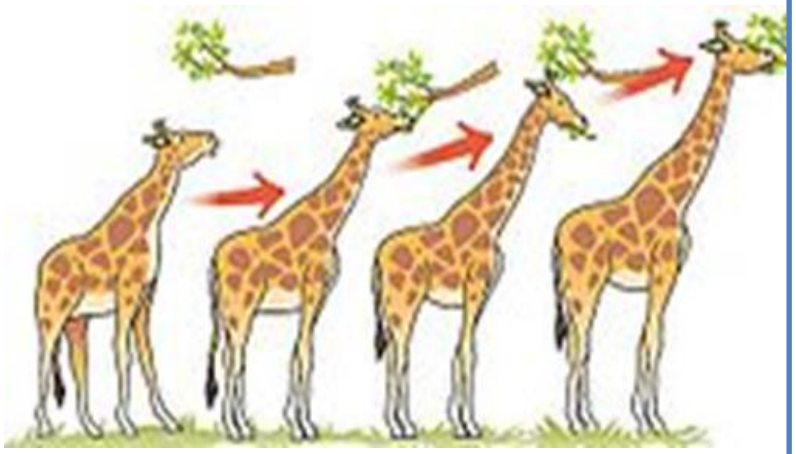
High and Low Licking Mothers – Michael Meany

- Entscheidender ist die Häufigkeit mütterlicher Zuwendung, eher als deren Dauer. Die Nachkommen der HL-Mütter sind weniger schreckhaft, besser an neue Situationen angepasst und zeigen ein höheres Explorationsverhalten, sie können auch in einer neuen Umgebung schneller Futter aufnehmen. Dass hier epigenetische Prozesse zugrunde liegen ist vielfach nachgewiesen .Die Korrelation zwischen der Häufigkeit der mütterlichen Zuwendung und der reduzierten Cortisolantwort auf Stress war signifikant. Weiterhin zeigt sich eine geringere Anzahl von CRH Rezeptoren im Locus coeruleus sowie eine erhöhte Anzahl von GABA-Rezeptoren in Kernen der Amygdala und des Locus coeruleus, d.h. eine Wirkung auf die Stressreaktion des autonomen Nervensystems. Untersuchungen mit „cross-fostering“ bei der die Kinder epigenetisch stressprogrammierter Mütter nicht gestressten Müttern anvertraut wurden und umgekehrt zeigen die Reversibilität der Programmierung, zumindest bei jungen Rattenkindern. D.h. entscheidend für die Programmierung Stressreaktion war die mütterliche Zuwendung der ersten Wochen und nicht die Abstammung. Diese epigenetische „Programierung“ begünstigen Risikofaktoren für erhöhtes Bauchfett, Bluthochdruck, Insulinintoleranz mit der Begünstigung von Diabetes, Herzkreislauferkrankungen, Depressionen und Suchtverhalten. Dauerhaft erhöhte Spiegel von Stresshormonen wirken sich auch neurobiologisch im Verhalten aus mit erhöhter Wachsamkeit und Angst und der Vermeidung neuer Erfahrungen.

Epigenetische Wirkung durch Wiederholung entspannender Erfahrungen?



Jean Baptiste de Lamarck 1744 - 1829



Der Evolutionsbiologe ging davon aus, dass sich die Organismen durch Anpassung an ihre Lebensumfeld und Bedingungen anpassen und auch körperlich verändern. Eines seiner Beispiele war die Entstehung des Giraffenhalses, der immer länger wurde um Nahrung aus immer größerer Höhe zu erreichen. Und diese Anpassung werde vererbt. Seine Veröffentlichungen zu Beginn des 19. Jahrhunderts führten zu weitreichend anderen Vorstellungen über die Entstehung der Arten als der Darwinismus. Die Gene waren zu dieser Zeit noch nicht entdeckt.