

## Epigenetik – auch Gene haben ein Gedächtnis

Die Epigenetik befasst sich mit Mechanismen, die die Genaktivität regulieren und nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz beruhen. Mikronährstoffe, wie zum Beispiel Vitamine, Spurenelemente oder spezielle Fettsäuren können mit Hilfe dieser Mechanismen die Gen Expression beeinflussen.

Zu den wesentlichen epigenetischen Modifikationen zählen DNA-Methylierung, Histon-Modifikationen, sowie RNA-Interferenzen.

**D**ie Epigenetik ist das Fachgebiet der Biologie, das sich mit Faktoren beschäftigt, die die Aktivität von Genen zeitweilig festlegen. Zudem beinhaltet es die Fragestellung, ob diese Festlegungen an folgende Generationen vererbt werden. Sie stellt ein Bindeglied zwischen Umwelteinflüssen und Genen dar. Diese recht komplexe Thematik kann mit Hilfe der folgenden Beispiele veranschaulicht werden: Forscher fanden heraus, dass Personen, deren Vorfahren Nahrung im

Überfluss hatten, mit zunehmendem Alter dazu neigen, an Diabetes zu erkranken. Ein weiteres Beispiel sind eineiige Zwillinge. Untersuchungen haben gezeigt, dass Zwillinge aufgrund verschiedener Lebensweise unterschiedlich anfällig für bestimmte Krankheiten sind und das, obwohl sie die gleichen genetischen Grundvoraussetzungen besitzen.<sup>4,7</sup>

Die Stammzellen eines mehrzelligen Organismus sind alle genetisch identisch. Trotzdem können sie aufgrund von unterschiedlicher Genaktivität zu verschiedenen Zell- und Gewebetypen differenzieren. Sie weisen zwar, genetisch gesehen, die gleiche DNA-Sequenz auf, aber nicht alle Gene sind in jeder Zelle aktiv. So werden in einer Muskelzelle andere Gene exprimiert, als in einer Haut-, Herz-, oder Leberzelle.<sup>5</sup>

Wie aber kommt es dazu, dass je nach Zelltyp unterschiedliche Gene an bzw. abgeschaltet sind, obwohl doch die genetischen Voraussetzungen identisch sind? An diesem Punkt kommt die Epigenetik ins Spiel. Sie beschäftigt sich mit den Mechanismen, die die Genaktivität in der Zelle steuern. Das Ein- bzw. Abschalten der Genabschnitte erfolgt zum Beispiel mit Hilfe von DNA-Methylierung. Hierbei docken Methylgruppen (Me) mit Hilfe von speziellen Enzymen, den Methyl-



transferasen, an die DNA-Doppelhelix an und verhindern so die Translation der nachfolgenden Gensequenz, was zu einer Abschaltung des Gens führt (Abb.1).<sup>4,6,7</sup>

Als Methylgruppen-Donatoren können zum Beispiel Folsäure, Methionin, Cholin, Riboflavin, Pyridoxin und Vita-

### Ein Gen – zwei Vererbungsmöglichkeiten

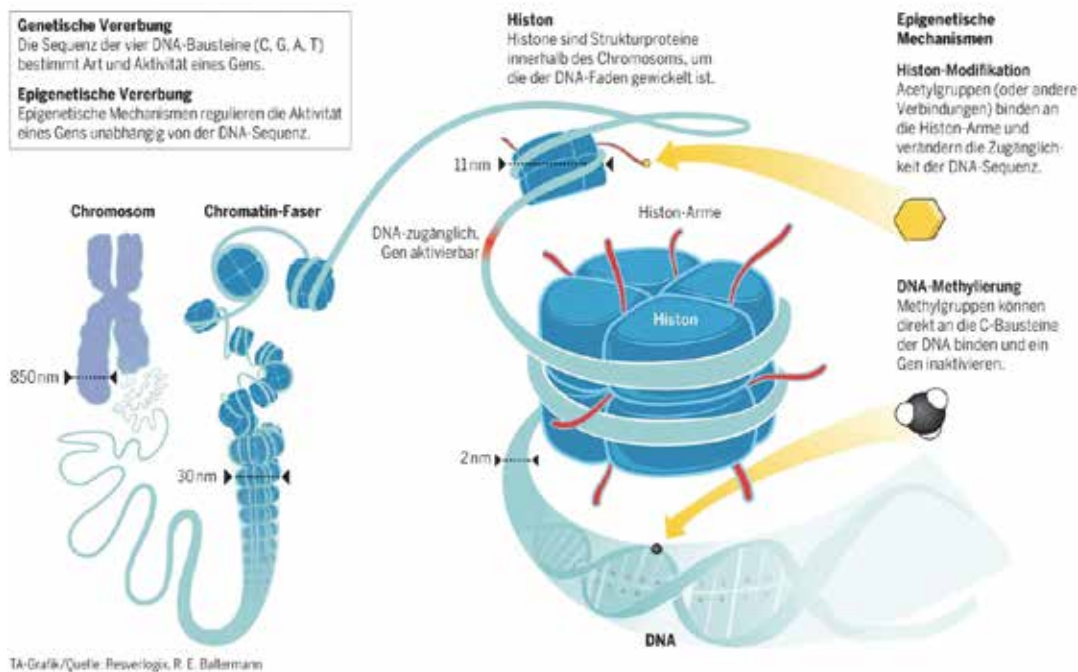


Abb. 1: Epigenetische Modifikation sind an der Regulation der Gen Expression beteiligt. Durch Methylierung von Cytosin Resten der DNA-Doppelhelix kann es zur Abschaltung bestimmter Gensequenzen kommen. Arginin und Lysin Reste der Histone können auf verschiedene Weise modifiziert werden (Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung, Ubiquinyierung)<sup>1</sup>

min B12 dienen. Kommt es durch ungesunde Ernährung zu einem Mangel an diesen Substanzen, kann eine DNA-Hypomethylierung die Folge sein, wodurch unter Umständen das Risiko auf bestimmte Krankheiten, wie Krebs, ansteigt. 8 Studien an Tieren haben gezeigt, dass eine schlechte Versorgung der Mutter mit Folsäure bzw. Vitamin B12 zu Verringerung der Methylierung von DNA-Abschnitten im Hippocampus der Neugeborenen beiträgt und damit die Gedächtnisleistung beeinflusst. Eine pränatale Supplementierung mit Docosahexaensäure bei Tieren mit Vitamin B12 Mangel konnte die Hypomethylierung bei den Neugeborenen kompensieren.<sup>9</sup>

Eine weitere wichtige Rolle spielen Histon-Modifikationen. Der DNA-Doppelstrang liegt mit Hilfe von Histonkomplexen in dicht gepackter Form vor. Um die Gene aktivieren zu können, muss das Erbgut zunächst wieder entpackt werden. Dies geschieht mit Hilfe von Acetylgruppen (Ac), welche den DNA-Strang auflockern und somit die Gene an dieser Stelle lesbar machen (Abb.1).<sup>4,6,7</sup>

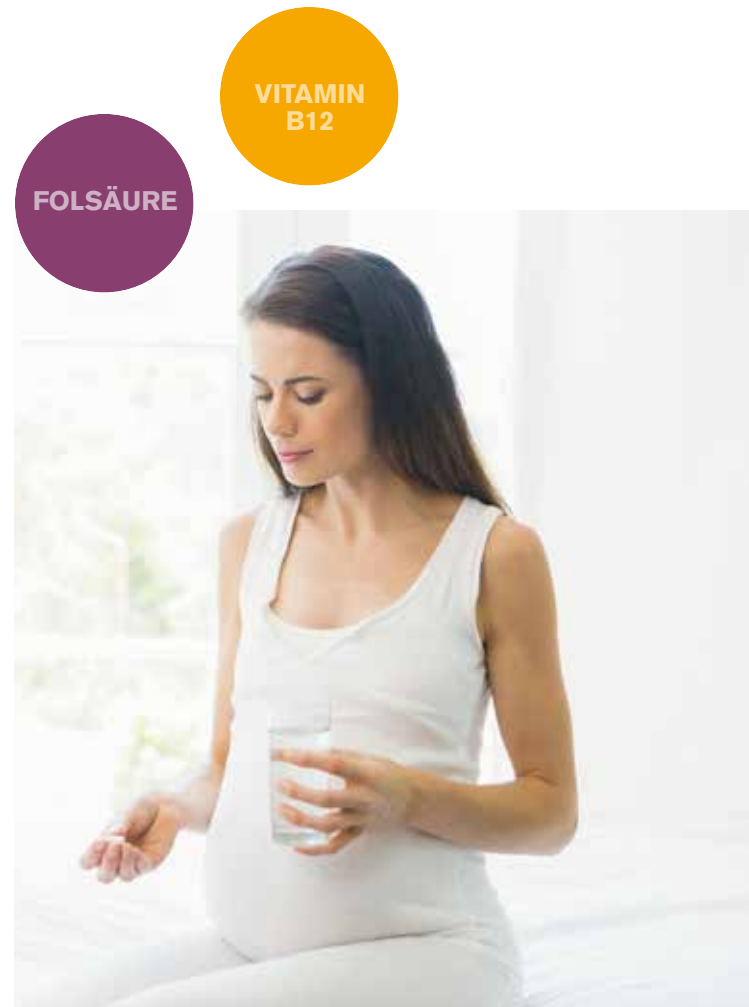
In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bestimmte Histone durch die Bindung des Vitamins Biotin spezifisch verändert werden. Man kann also davon ausgehen, dass ein Biotin Mangel die Gen Regulation und Stabilität des Genoms negativ beeinflussen kann.<sup>8</sup>

Neben den bereits erwähnten Modifikationen spielt auch die RNA-Interferenz (RNAi) bei der Abschaltung von Genen eine wichtige Rolle. Sie dient vorwiegend zur Abwehr fremder RNA, zum Beispiel von Viren. RNAi wird ausgelöst durch doppelsträngige RNA. Diese wird zunächst enzymatisch in kleinere Abschnitte zerlegt. Einzelstränge dieser kurzen RNA Fragmente können dann an komplementäre mRNA (messenger RNA) binden und diese blockieren. Dadurch wird eine Translation verhindert. Bei diesem Vorgang spricht man auch von post-transcriptional gene silencing.<sup>4,6,7</sup>

Einerseits sind epigenetische Modifikationen notwendig für eine normale Entwicklung und Gesundheit, andererseits können sie auch Auslöser für verschiedene Krankheiten sein. Jegliche Störung in einem der drei

beschriebenen Mechanismen kann zu abnormer Genaktivität oder Abschaltung der Gene führen. Daraus können Krankheiten wie Krebs, Fragile X Syndrom oder Prader-Willi Syndrom resultieren.<sup>4</sup>

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die epigenetischen Modifikationen aber auch einen Ansatzpunkt für die Behandlung vielzähliger Krankheiten liefern. Im Gegensatz zu DNA-Mutationen sind epigenetische Modifikationen reversibel. Hauptansatzpunkt hierfür sind DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen.<sup>4</sup>



Krankheit	Symptom	Ursache
Fragile X Syndrom	kognitive Behinderung, Chromosom Instabilität	Verlängerung oder/und Methylierung des CGG Triplets des Gens FMR1
Prader-Willi Syndrom	kognitive Behinderung, Fettleibigkeit	väterliche Kopie eines oder mehrerer prägenden Gene des Chromosomenabschnitts 15q11-13 werden nicht exprimiert, mütterliche Kopie ist abgeschaltet
Leukämie	Gestörte Hämatopoese	Chromosomale Translokation

Abbildung 2: modifiziert nach 2



**Anna Schwarz**  
Master of Science Biologie  
Produktmanagement  
Plantafood Medical GmbH

Mit Hilfe von DNA-Methyltransferase-Inhibitoren, wie 5-Aza-Cytidin oder 5-Aza-2'-Desoxycytidin, können stillgelegte Gene wieder reaktiviert werden. Stoffe, die gezielt bei Histon-Modifikationen ansetzen, sind sogenannte Histon Deacetylase Inhibitoren. Sie entfernen die an der DNA gebundenen Acetylgruppen, wodurch sich das Erbgut verdichtet und die Transkription gestoppt wird (Abb.3).<sup>4</sup>

Die Epigenetik bietet einen sehr vielversprechenden Ansatzpunkt in der Therapie von Krankheiten. Es muss jedoch gewährleistet sein, dass epigenetische Therapien selektiv auf entartete Zellen wirken. Ansonsten können aus normal arbeitenden Zellen Krebszellen entstehen und so das hervorrufen, was man eigentlich bekämpfen möchte.<sup>4</sup>

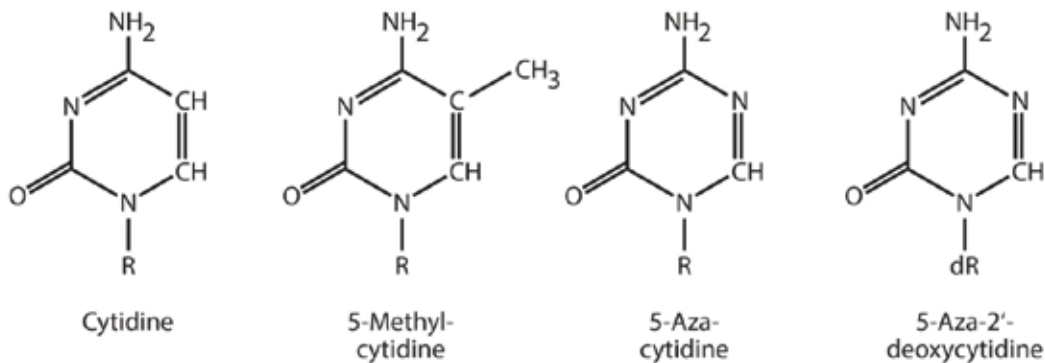
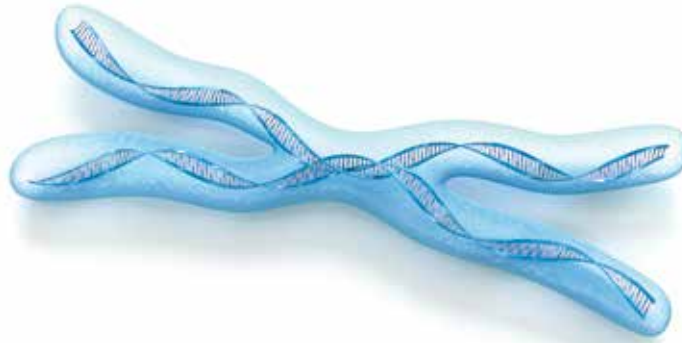


Abb. 3: Struktur von Cytidin, 5-Methyl-Cytidin und der Histon Deacetylase Inhibitoren 5-Aza-Cytidin und 5-Aza-2'-Desoxycytidin modifiziert nach <sup>3</sup>

**Quellen**

- <sup>1</sup> <http://www.tagesanzeiger.ch/wissen/natur/Der-zweite-Code/story/21670270>
- <sup>2</sup> Egger, G., et al.: „Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy“, Nature 429, 457–463 (2004) doi: 10.1038/nature02625
- <sup>3</sup> [http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v2/n12s/fig\\_tab/ncponc0351\\_F1.html](http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v2/n12s/fig_tab/ncponc0351_F1.html)
- <sup>4</sup> <http://www.nature.com/scitable/topicpage/epigenetic-influences-and-disease-895#>
- <sup>5</sup> Bundesministerium für Bildung und Forschung
- <sup>6</sup> Max Planck Gesellschaft: <http://www.mpg.de/342582/forschungsSchwerpunkt1>
- <sup>7</sup> [http://www.planet-wissen.de/natur\\_technik/forschungszweige/epigenetik/](http://www.planet-wissen.de/natur_technik/forschungszweige/epigenetik/)
- <sup>8</sup> <http://www.diagnostisches-centrum.de/index.php/dcms-stoffwechsel-profil-die-mikronaehrstoffanalyse-fuer-den-stoffwechsel/187-archiv/archiv-diabetes-melliuts/525-mikronaehrstoffe-und-epigenetik.html>
- <sup>9</sup> Hans Konrad Biesalski: Mikronährstoffe als Motor der Evolution; Springer Spektrum, ISBN 978-3-642-55396-7