



# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

**Auszug aus:**

*Epigenetik – Die Software unserer Gene*

Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](http://School-Scout.de)



## II/B.2.15

### Genetik

# Epigenetik – Die Software unserer Gene

Ein Beitrag von Sophie Nisius und Monika Pohlmann  
Mit Illustrationen von Hans Schumacher



© RAABE 2019

© Lonely/ iStock/ Getty Images Plus

Die Epigenetik zeigt sich als ein aktuelles, vielversprechendes Forschungsgebiet im Aufschwung. Sie stellt heraus, dass unser Erbgut als determinierte Hardware auch eine epigenetische Software hat, innerhalb der wir selbst Einfluss darauf haben, welche Gene aktiv sind. Mit diesem Beitrag erhalten Ihre Schüler einen Einblick anhand eines Beispiels in den Vorgang der epigenetischen Regulierung des Zellstoffwechsels und bereiten sich somit optimal auf die Abiturprüfung vor.

---

#### KOMPETENZPROFIL

<b>Klassenstufe:</b>	Sek II
<b>Dauer:</b>	7 Unterrichtsstunden (Minimalplan: 5)
<b>Kompetenzen:</b>	1. Selbstständiges Ableiten und analysieren naturwissenschaftlicher Probleme und Fragestellungen unter Verwendung der Fachsprache; 2. Hypothesengeleitetes Ermitteln, Prüfen, Analysieren und argumentatives Erörtern; 3. Modellierung und Erörterung von Modellen zur epigenetischen Regulation des Zellstoffwechsels; 4. Präsentation des erarbeiteten Inhalts; 5. Reflexion der strategischen Arbeits- und Denkweisen sowie der Modellkompetenz
<b>Thematische Bereiche:</b>	Epigenetik, Genetik, Molekularbiologie

---

## Fachwissenschaftliche Orientierung

### Epigenetische Steuerung

Wie wird in verschiedenen Zelltypen das Aktivitätsmuster der Gene molekular gesteuert?

Die Verpackungsform der DNA ist das **Chromatin**. Es besteht aus **Nukleosomen**. Ein Nukleosom stellt eine Einheit aus einem **DNA-Abschnitt** und einem **Histon-Oktamer** dar. Das Oktamer besteht wiederum aus vier verschiedenen **Histonen**, H2A, H2B, H3 und H4, die jeweils doppelt vorkommen. Um einen solchen Proteinkomplex winden sich 146 oder 147 Basenpaare der DNA. Durch die Aufwicklung der DNA um den Histon-Komplex verkürzt sich deren Länge von 68 nm auf 10 nm, also um fast ein Siebtel. Auf diese Weise kann die fadenförmige DNA, die sich aus Millionen von Basenpaaren zusammensetzt, platzsparend im Zellkern angeordnet werden.

Die dichte Verpackung der DNA, die im **Heterochromatin** vorliegt, geht mit einer reduzierten Genexpression, oder sogar mit einer Inaktivierung der Genexpression einher, da die Unzugänglichkeit der stark aufgewickelten DNA eine Interaktion mit Transkriptionsfaktoren und weiteren Molekülen der Transkriptionsmaschinerie erschwert.

Ist die DNA, wie im **Euchromatin**, locker aufgewickelt, resultiert daraus eine bessere Zugänglichkeit für die molekulare Steuerung und damit eine höhere Genexpression. Der Kondensierungsgrad der DNA wird durch reversible, chemische Modifizierung der Histone bestimmt.

Histone sind kleine, basische, positiv geladene **Zellkernproteine**, die aus einem globulären Zentrum und einem flexiblen, endständigen Molekülarml, engl. *histone tail*, bestehen, der räumlich aus dem Nukleosom herausragt. Diese „**Histon-Schwänze**“ der acht Histone eines Nukleosoms enden, wie alle Proteine von Eukaryoten, mit einer freien Aminogruppe ( $-NH_2$ ), dem N-Terminus. Die N-terminalen Aminosäuren in Histon-Schwänzen sind oft Lysin und Arginin. Da die basischen Proteinenden räumlich aus dem Nukleosom herausragen, stehen sie für Interaktionen mit anderen Molekülen zur Verfügung. Charakteristisch für Histon-Schwänze sind damit basische, also **positiv geladene Aminosäuren**. Die DNA hingegen ist negativ geladen, so dass eine **elektrostatische Anziehung** besteht.

Bei **epigenetischer Regulation** werden die Histon-Schwänze modifiziert, indem Methyl- oder Acetyl-Gruppen angefügt oder abgespalten werden. Derartige chemische Reaktionen werden als **Methylierung** oder **Acetylierung**, beziehungsweise als **Demethylierung** und **Deacetylierung** bezeichnet. Methyl- und Acetyl-Gruppen können als chemische Marker für die Genregulation verstanden werden. Acetyl-Gruppen führen z. B. eine Veränderung der elektrischen Ladungsverhältnisse herbei:

**Deacetylierte Histon-Schwänze** mit z. B. N-terminalem Lysin als basische Aminosäure sind positiv geladen. Dies erhöht die Affinität des Histonendes für das negativ geladene Phosphatrückgrat der DNA. Durch die dadurch erfolgende Blockierung der DNA für Transkriptionsfaktoren wird die **DNA-Transkription herunterreguliert**.

Eine enzymatisch katalysierte Acetylierung führt dagegen zu einer Neutralisierung der positiven Ladung und entsprechend zu einer deutlichen Lockerung der Aufwicklung der DNA im Nukleosom. Dabei überträgt das Enzym **Histon-Acetyltransferase** (HAT) eine Acetyl-Gruppe vom Cofaktor Acetyl-CoA auf die Aminosäure am N-terminalen Ende des Histon-Schwanzes. Das Enzym Histon-Acetyltransferase katalysiert so die Übertragung negativ geladener **Acetylgruppen** auf die **Histone**. Dadurch stoßen sich diese Moleküle stärker von der ebenfalls negativ geladenen DNA ab und die DNA-Struktur wird aufgelockert. Als Folge finden Transkriptionsfaktoren Zugang zur DNA und **Gene** können **abgelesen** werden.

Ein solcher Prozess ist mithilfe des Enzyms **Histon-Deacetylase** (HDAC) auch umkehrbar. Histon-Deacetylase kommt in allen Eukaryoten und damit auch beim Menschen in allen Gewebetypen

vor. Die enzymatisch katalysierte Deacetylierung von z. B. Lysin führt zu einer Interaktion der nun positiv geladenen Aminogruppe mit dem negativ geladenen Phosphatrückgrat der DNA und damit zu einer **Verdichtung** der **Chromatinstruktur**. Das dichte Chromatin verhindert den Zugang von Transkriptionsfaktoren zur DNA, mit der Folge der **Stummschaltung** von Genen.

Die Raumstruktur von HDAC ist durch einen engen Bindungskanal charakterisiert, an dessen Ende sich ein katalytisches Zink-Atom befindet. Während der Katalyse bindet eine Acetyl-Gruppe an diesen Bindungskanal und wird abgespalten, wodurch **Acetat**, als im Zellplasma gelöstes Salz der Essigsäure, entsteht. Enzymatisch katalysiertes Binden und Abspalten von Acetyl-Gruppen bewirken die epigenetische Regulierung durch Aktivieren bzw. Inaktivieren von Genen, die durch den jeweiligen Kondensationsgrad der DNA für die Transkription zugänglich oder unzugänglich werden. Als Folge steht der Zellstoffwechsel unter epigenetischer Kontrolle.

### **Gen-Silencing: Der Arzneistoff Vorinostat als HDAC-Inhibitor in der Krebstherapie**

Ein epigenetischer Schlüsselmechanismus ist die transkriptionelle Gen-Stillegung, durch die Modifikation von Histonen. Forscher machen sich den molekularen Prozess zunutze, um die Transkription von Genen, die an der Tumorentstehung beteiligt sind, zu beeinflussen.

Eine Fehlregulierung des epigenetischen Acetylierungsmusters und des entsprechenden Zellstoffwechsels kann **Krankheiten**, wie z. B. das kutane T-Zell-Lymphom (CTCL) auslösen. Diese sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Expression des Enzyms HDAC, wodurch das Gleichgewicht zwischen Acetylierung und Deacetylierung gestört wird. **Vorinostat**, als Wirkstoff des Medikaments Zolinza, ist ein **HDAC-Inhibitor**. Seit 2006 ist dieser Wirkstoff als Arznei in den USA zugelassen. Vorinostat kann dort aber erst dann bei progressiven, persistenten und rezidivierenden Krebserkrankungen eingesetzt werden, wenn zwei erfolglose systemische Therapien vorangingen. In Europa ist der medizinische Einsatz von Vorinostat durch die *European Medicines Agency* (EMA) noch verboten.

Der Wirkstoff zeigt eine dreigliedrige Molekülstruktur: Sie besteht aus einer **lipophilen Gruppe**, die mit dem Eingangsbereich des Bindungskanals des Enzyms HDAC chemisch interagiert, aus einer **Linker-Region**, die im Bindungskanal wirkt und einem **Zinkbinder**. Vorinostat konkurriert in seiner Funktion als HDAC-Inhibitor mit Acetyl-Gruppen. Besetzt Vorinostat den Bindungskanal und bindet an das Zink-Atom, so blockiert es die enzymatische Aktivität von HDAC im Sinne einer kompetitiven Hemmung.

Bis heute sind weder die spezifischen stoffwechselphysiologischen Veränderungen für das kutane T-Zell-Lymphom hinreichend bekannt, noch die exakte Wirkungsweise von Vorinostat. Eine Veränderung des Acetylierungsmusters von Histonen zeigt auch Wirkung auf die Aktivität von Nicht-Histon-Proteinen, wie z. B. **Transkriptionsfaktoren** oder **Proteine des Zellstoffwechsels**. Die Inhibition des Enzyms HDAC erhöht die gewünschte Genexpression nicht in allen Fällen, da die bei Inaktivierung von HDAC steigende Acetylierung der Histone gleichermaßen die Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA verhindern kann. Krankheitssymptome des kutanen T-Zell-Lymphoms sind **Ekzeme**, **Plaques** und **Tumoren in der Haut**. Dies ist dadurch bedingt, dass sich maligne T-Zellen unkontrolliert teilen und **keiner Apoptose** unterliegen, wodurch sich die Krankheit auch in weitere Organe ausbreiten kann. Man nimmt an, dass die maligne Zelle den apoptotischen Signalweg nicht vollführt, da sie in **Homöostase** zwischen der Expression von pro-apoptotischen und pro-survival-Genen steht. Spezifisch für das kutane T-Zell-Lymphom ist das **pro-Apoptose-Gen bax** und das **pro-survival-Gen bcl-2**. Beide Gene codieren für Proteine, die sich in und außerhalb der mitochondrialen Membran befinden können und die zur **BCL-2-Familie** gehören. Diese Protein-Familie wird unterteilt in **protectors**, zu denen das BCL-2-Protein und das codierende bcl-2-Gen zählt, sowie in **killers**, zu denen das BAX-Protein mit dem codierenden bax-Gen gehört. Das **Protein**

**BCL-2** kontrolliert die Permeabilität der mitochondrialen Membran. Es kann das Austreten von Cytochrom c, das in den Mitochondrien eine entscheidende Rolle als Elektronencarrier spielt, aus dem Mitochondrium verhindern. Anschließende Reaktionen, die eine Apoptose auslösen würden, können daraufhin nicht stattfinden. Das **bax-Gen** codiert hingegen das pro-apoptotische **Protein BAX**, welches die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien bewirkt. Dadurch wird die Aktivierung von Enzymen, den Caspasen, initiiert, die schließlich die **Apoptose** einleiten.

Neben diesen für die Krankheit typischen Veränderungen im Zellstoffwechsel, zeichnet sich im Zusammenhang mit dem kutanen T-Zell-Lymphom die epigenetische Regulierung des **Proteins P21** als bedeutsam ab. Das Protein P21 wirkt normalerweise als **Tumorsuppressor**. Es verhindert das Tumorwachstum, indem es an die Cyclin-abhängigen **Kinasen CDK1 und CDK2** bindet und diese inhibiert. In Folge können diese Kinasen das **Retinoblastom-Protein (RB)**, nicht mehr phosphorylieren und es damit nicht mehr inhibieren. Das Retinoblastom-Protein wird aktiv und hält den Zellzyklus am **Checkpoint zwischen G1 und S-Phase** an, sodass sich die betroffene Zelle nicht weiter unkontrolliert teilen und eine DNA-Reparatur, ggf. eine Apoptose erfolgen kann. Das Protein P21 ist als Tumorsuppressor in multiplen Stoffwechselwegen der Zelle wirksam.

Die Biosynthese des Proteins P21 wird durch Histonmodifikationen reguliert. Im Rahmen der Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms mit **Vorinostat** konnte beobachtet werden, dass das Enzym **Histon-Deacetylase** durch die Arznei **inhibiert** wird. Eine gesteigerte Acetylierung der Histon-Schwänze, eine **erhöhte Expression** des **Genes p21** sowie Biosynthese des Proteins P21 sind die Folgen.

## Didaktisch-methodische Orientierung

Die Integration aktueller Ergebnisse aus **epigenetischer Forschung** und **Krebstherapie** ermöglicht den Genetik-Unterricht aktuell, anregend und lebensnah zu gestalten. Der prozesshafte Charakter der epigenetischen Regulation des Zellstoffwechsels eignet sich besonders zum Einüben von vernetztem und **lösungsorientiertem Denken**. Zudem kann sowohl die Anwendung bekannter Konzepte, z. B. zum Gen- oder Histon-Begriff erprobt werden, als auch neue Fachkonzepte damit verknüpft und kooperativ erschlossen werden. Diese Einheit bietet weiterhin die Möglichkeit genetisches **Grundlagenwissen** der Schülerinnen und Schüler\*, z. B. über Genregulation oder Proteinbiosynthese, zu **reaktivieren**. Zudem lassen sich themenübergreifende naturwissenschaftliche Vorstellungen, z. B. zum Immunsystem oder zum apoptotischen Signalweg, festigen und erweitern. Die Vermittlung aktuellen Wissens über epigenetische Regulation am Beispiel eines ungeklärten Patientenfalles birgt die didaktische Option **problemlösungsorientiert** den Weg naturwissenschaftlicher Erkenntnisgewinnung zu gehen. Methodisch wird dies durch passende Gestaltung des Unterrichtsmaterials, z. B. durch ein **Mystery**, unterstützt. Weiterhin lässt sich die Erarbeitung durch Hilfefkarten **binnendifferenzieren**. Unterrichtsmaterial und Aufgaben beziehen sich auf eine relativ unbekannte genetisch bedingte Erkrankung und bereiten an diesem neuen, lebensweltlichen Kontext gezielt auf das **Zentralabitur** im Fach Biologie vor.

Bei **zeitlicher Limitierung** oder einer Verwendung im **Grundkurs** ist eine **Kürzung** der **Einführung** und **Vertiefungsphase** möglich. Die Inhalte der Reflexionsphasen M 7 und M 13 können als **schriftliche Hausaufgaben** ausgelagert werden. Somit verkürzt sich die Einheit auf 5 Stunden.

\* Im weiteren Verlauf wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur „Schüler“ verwendet.

## Auf einen Blick

---

### 1./2.Stunde

<b>Inhalt</b>	<b>Einstieg: Entdeckung der Problemstellung</b> Ankommen im Lernkontext und situative Einbettung der Lernaufgabe anhand eines Blog-Beitrags, der durch den geschilderten Krankheitsfall ein medizinisches Problem und naturwissenschaftliche Fragen aufwirft, die im Plenum erarbeitet und fixiert werden.
<b>M 1</b>	<b>Ratlose Ärzte – ein seltener Krebs!</b>
<b>Inhalt</b>	<b>Vorstellungen entwickeln, Hypothesen formulieren</b> Die Schüler formulieren im Rahmen einer kognitiv aktivierenden Leitfrage, unter Einbezug ihres Vorwissens, Hypothesen. Diese werden im Plenum gesammelt, hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt (Kriterium: Begründbarkeit) und schriftlich fixiert.
<b>M 2</b>	<b>Dem Rätsel auf der Spur – ein Mystery</b>
<b>Inhalt</b>	<b>Methode „Mystery“ – Informationen auswerten und Lernprodukt herstellen</b> Die Schüler erstellen zur Enträtselung der Bedeutung des Leitsatzes des Mystery unter Zugriff auf angebotene Elemente unterschiedliche Legebilder, die verschiedene Lösungswege aufzeigen. Die Elemente werden dabei von den Schülern selbstständig aus dem Pool der Mystery-Karten gewählt. <b>Lernprodukt diskutieren</b> Die verschiedenen Legebilder werden als Lernprodukte zur Problemlösung im Plenum verglichen und diskursiv ausgewertet, z. B. unter Einsatz der Methode „Galeriegang“. <b>Lernzugewinn definieren</b> Der Lernzugewinn wird unter Rückbezug auf die Leitfrage und die Hypothesen (M 2) definiert.
<b>M 3</b>	<b>Mystery</b>
<b>M 4</b>	<b>Mystery – Informationskarten</b>
<b>M 5</b>	<b>Mystery – Hilfekarten</b>
<b>M 6</b>	<b>Glossar</b>
<b>Benötigt</b>	<input type="checkbox"/> Schere <input type="checkbox"/> verschiedenfarbige Stifte <input type="checkbox"/> Plakate

---

### 3./4. Stunde

<b>Inhalt</b>	<b>Lösungsweg reflektieren</b> Leitfragengestützte Reflexion des methodischen Vorgehens innerhalb einer jeden Schülergruppe anhand von M 7. Austausch dazu im Plenum mit allen anderen Gruppen, z. B. unter Einsatz der Methode „Kugellager“.
---------------	--



# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

**Auszug aus:**

*Epigenetik – Die Software unserer Gene*

Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](http://School-Scout.de)

