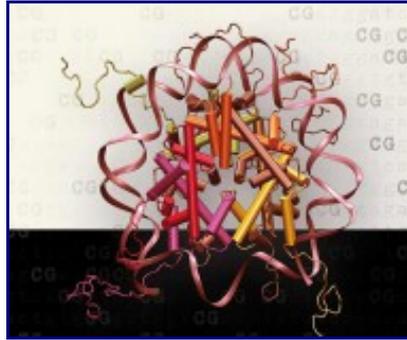
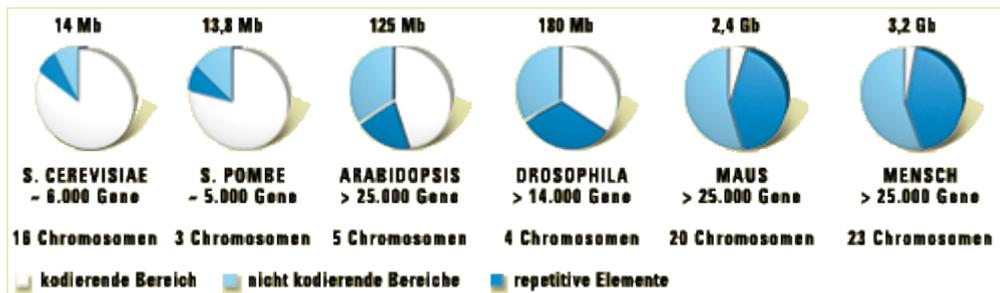


## Vererbung ist mehr als die Summe der Gene



Ein Nucleosomen-Spindel bestehend aus acht Histon-Proteinen im Zentrum, um die sich zwei DNA-Schleifen winden.

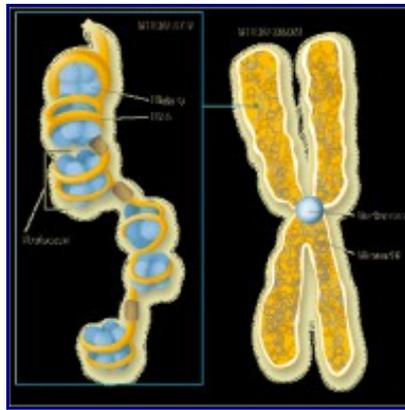


Die Tortendiagramme zeigen die Genomorganisation in verschiedenen Organismen.

„Weniger Gene als bislang angenommen“ – so lautete im Februar 2001 die Schlagzeile eines Nachrichtenmagazins, nachdem Wissenschaftler die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms verkündet hatten. Der Artikel enthüllte, dass „entgegen den bisherigen Annahmen das menschliche Genom nicht aus 60.000 bis 100.000 Genen besteht, sondern lediglich etwa doppelt so viele Gene aufweist wie das Genom der kleinen Fruchtfliege *Drosophila*“. 13.000 Gene haben die Wissenschaftler bei *Drosophila* gezählt, etwa 25.000 sind es beim Menschen – und übrigens auch bei der Maus.

Während sich die Zahl der Gene bei der Entwicklung von einfachen hin zu komplexen Organismen offenbar nur moderat erhöht hat (schon Einzeller wie die Hefe besitzen zwischen 5000 und 6000 Gene), ist die Genomgröße gleich um das 300fache angewachsen! Unglaubliche drei Milliarden Buchstaben (die Nucleotidbasen) umfasst das menschliche Genom, ein zwei Meter langer Faden aus Desoxyribonukleinsäure (DNA). Um diese Buchstabenfolge abzuspeichern, benötigt man einen USB-Stick mit 1,5 Gigabyte Speicherkapazität. Doch nur ganze vier Prozent dieses DNA-Fadens kodieren für Proteine. 52 Prozent der menschlichen DNA bestehen aus sogenannten nicht-kodierenden Regionen – vor einigen Jahren noch abfällig als Schrott-DNA bezeichnet –, weitere 44 Prozent aus sogenannten repetitiven Elementen (sich wiederholende Buchstabenfolgen). Ein Großteil dieser Sequenzabschnitte sind genetische Eindringlinge: Gene bzw. Genfragmente, die von Viren stammen und sich im Laufe der Evolution in unser Genom eingeschlichen haben. Darüber hinaus haben die Wissenschaftler in den vergangenen Jahren festgestellt, dass manche DNA-Abschnitte auch für kleine RNA-Moleküle kodieren, die regulatorische Aufgaben in der Zelle übernehmen.

Damit hatte keiner gerechnet: Mehr als vier Jahrzehnte lang galten Protein-kodierende Gene als die eigentlichen Bewahrer der genetischen Information. Nicht umsonst wurde das Genom als „Buch des Lebens“ bezeichnet, geschrieben mit einem Alphabet aus vier Buchstaben – den vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Gene waren Schicksal: Sie sollten Aussehen, Persönlichkeit und Krankheitsrisiken bestimmen. Doch offenbar können die Kapitel im "Buch des Lebens" unterschiedlich interpretiert werden, sind die in der DNA gespeicherten Informationen keine 1:1 Blaupause für den Organismus. Vielmehr bedarf es kleiner chemischer Markierungen, um bestimmte genetische Abschnitte – quasi wie mit einem "bookmark" – als lesenswert zu markieren, durch Verweise auf weiter entfernt liegende Abschnitte in neue Zusammenhänge zu bringen oder dem Zugriff der Übersetzungsmaschinerie durch eine Art "Passwort-Schutz" zu entziehen.



Die Kondensation der DNA beinhaltet eine dramatische Umstrukturierung des zwei Meter langen DNA-Fadens zu einem 1,5 Mikrometer im Durchmesser umfassenden Chromosom.

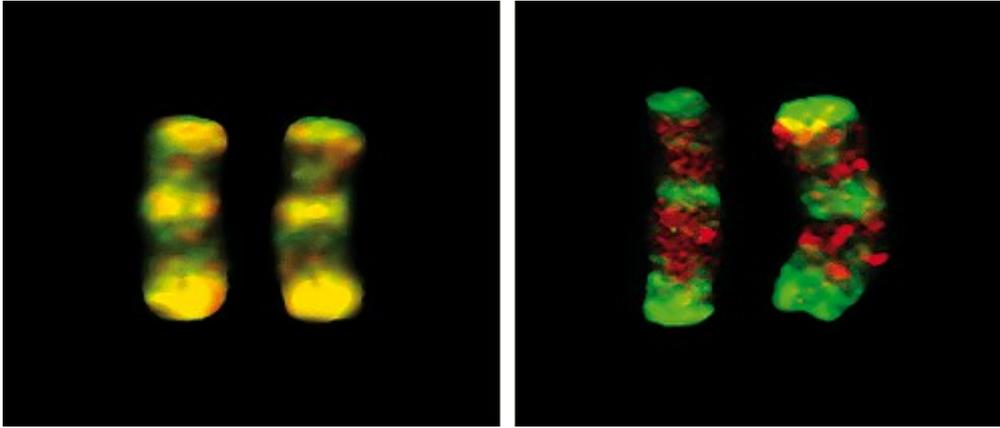
### Wie die DNA verpackt wird

Das Ganze darf man wohl als Informationsmanagement bezeichnen. Angesichts der ungeheuren Größe und Komplexität des Genoms höherer Organismen eine absolute Notwendigkeit – aber auch Grundlage für Weiterentwicklung: Schließlich müssen bei höher entwickelten Organismen zig verschiedene Zelltypen koordiniert und aufrechterhalten werden. Derzeit arbeiten die Forscher intensiv daran, die biochemischen Grundlagen dieser **epigenetischen Steuerung** zu enthüllen. Einer der Regelvorgänge, so hat sich herausgestellt, setzt am "Verpackungsmaterial" der DNA an. Nur durch geschickte Verpackung ist es überhaupt möglich, den zwei Meter langen DNA-Faden im Zellkern unterzubringen. Dazu wird der Faden wie bei einer Spule um Millionen von Proteinen, die **Histone**, herumgewickelt und diese dann perlschnurartig aneinander gereiht. So wird die DNA 10.000fach komprimiert. Die "Perlen", **Nucleosomen** genannt, bestehen jeweils aus einem Komplex von acht Histonproteinen und einem 147 Basenpaare langen doppelsträngigen DNA-Stück. Aufgrund ihrer grundlegenden Funktion beim Packen der DNA gehören Histone zu den am stärksten konservierten Proteinen überhaupt, d.h. sie sind über weite Strecken der Evolution nahezu unverändert geblieben: So unterscheidet sich das Histonprotein H4 von Erbse und Kuh in nur zwei der 102 Aminosäure-Positionen.

Die eingangs erwähnten, kleinen chemischen Markierungen sitzen an Proteinschwänzen der Histone und ragen aus den "Nucleosom-Spulen" heraus. Sie kontrollieren zahlreiche Eigenschaften des **Chromatins**, jenes DNA-Protein-Komplexes, aus dem die Chromosomen bestehen. Damit Enzyme die Erbgut-Informationen lesen und abschreiben können, muss die betreffende DNA-Region für sie zugänglich sein. Zugang finden sie jedoch nur, wenn die Erbsubstanz – beispielsweise durch Acetylierung dieser Histonschwänze – in lockerer Form als sogenanntes **Euchromatin** vorliegt. Die zusätzlich angehängten Acetylgruppen heben nämlich die positiven Ladungen der Histonschwänze auf. So können die negativ geladenen DNA-Moleküle nicht mehr hinreichend neutralisiert werden; es kommt zu einer Destabilisierung der Chromatinstruktur. Auch eine Phosphorylierung der Histonschwänze verändert durch zusätzliche negative Ladungen den Packungszustand des Chromatins und erleichtert das Ablesen bestimmter DNA-Regionen.

Durch Reduktion der Acetylgruppen oder auch eine Methylierung der Histone nimmt dagegen die Packungsdichte des Chromatins zu. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine DNA-Sequenz abgelesen wird und so ihre Funktion ausüben kann. Die Forscher bezeichnen solche Bereiche als **Heterochromatin**. In einer typischen Säugerzelle liegen etwa zehn Prozent des Genoms dauerhaft als Heterochromatin vor (konstitutives Heterochromatin). Besonders konzentriert findet es sich im Bereich der Telomere (die "Schutzkappen" an den Chromosomenenden) und der Centromere, wo es eine wichtige Rolle bei der Trennung der Chromosomen während der Zellteilung spielt. Indem die Zelle bestimmte genetische Abschnitte in Heterochromatin verpackt, kann sie diese "stilllegen" und somit ihr Genom beispielsweise gegen die Übernahme durch "parasitäre" mobile Elemente (sogenannte **Transposons**) schützen. Sie kann aber auch gerade nicht benötigte Gene, die in anderen Zelltypen durchaus aktiv sein können, auf diese Weise epigenetisch ausschalten.

## Ein Code jenseits der DNA



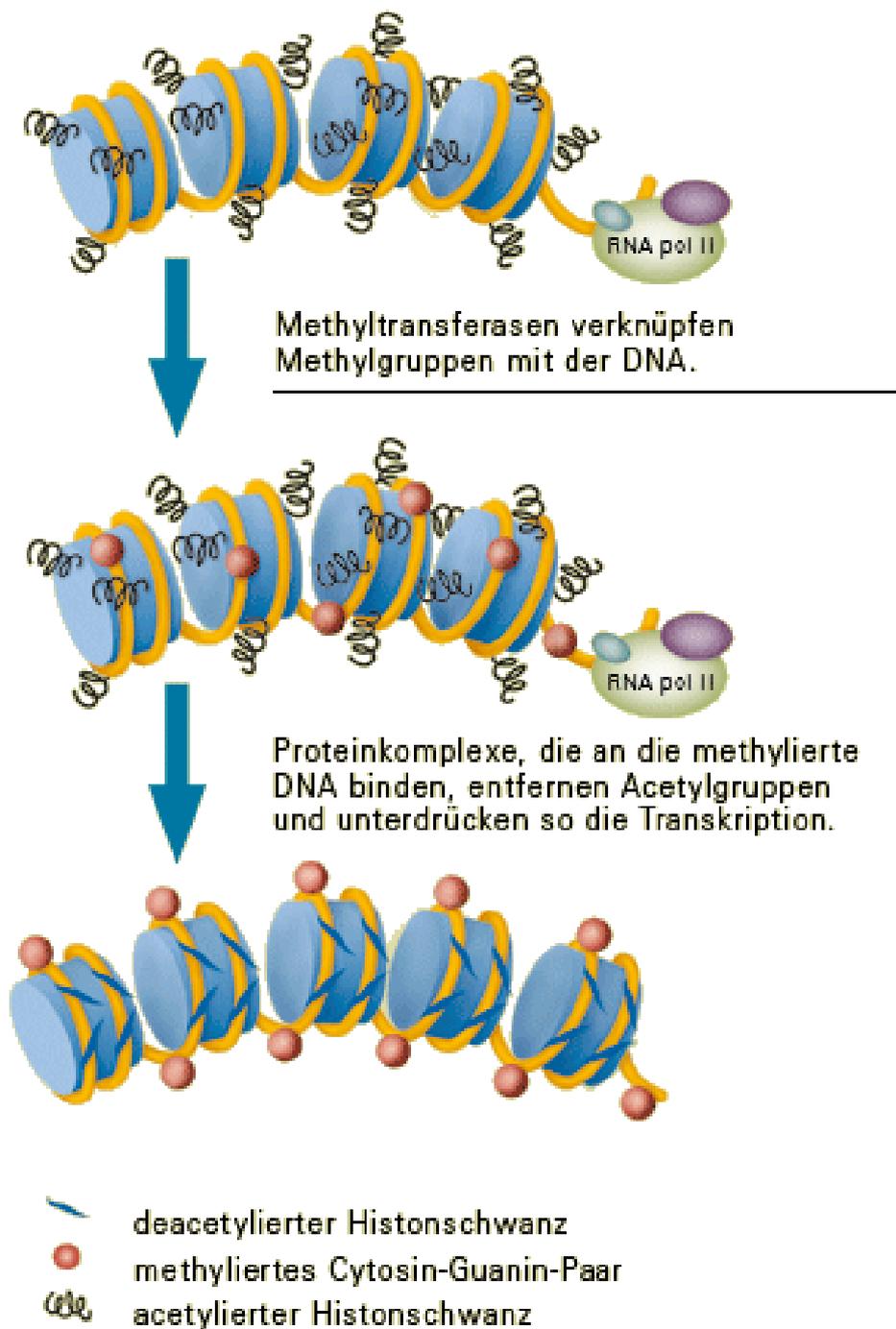
Das Methylierungsmuster von Chromosom 12 sieht bei dreijährigen Zwillingen (links) noch fast gleich aus, wie man an der gelben Färbung erkennen kann.

Bei einem 50-jährigen Zwillingpaar (rechts) treten dagegen deutliche Änderungen auf.

Das Repertoire an Möglichkeiten ist groß, um Histone zu verändern. Richtig wirksam werden sie offenbar aber erst in Kombination. Das haben Wissenschaftler um Silke Sperling vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin festgestellt. Sie untersuchten die Kombinationsmöglichkeiten vier verschiedener Histonmodifikationen an bestimmten Positionen im Genom von Herz- und Skelettmuskelzellen: „Und was wir herausgefunden haben, ist, dass die Kombination von Veränderungen darüber entscheidet, wann und wie stark ein Gen abgelesen wird“, sagt die Molekularbiologin. Tatsächlich war der Einfluss bestimmter Kombinationen auf die Transkriptionsrate eines Gens höher als die Summe der Effekte jeder einzelnen Veränderung. Die chemischen Markierungen auf der "Histon-Verpackung" sind also möglicherweise eine Art Code, der kontextabhängig ausgelesen wird und die Umsetzung der Erbinformation steuert. Auf diese Weise wird letztlich der genetische "Basiscode" erweitert, die Vielfalt der Expressionsmuster nimmt zu.

Da sich epigenetische Signaturen viel leichter ändern lassen als die zugrunde liegende DNA-Sequenz, eröffnet sich damit ein Weg, um auf Umweltänderungen und -einflüsse zu reagieren. Dass die Umwelt ebenfalls epigenetische Veränderungen anregen kann, wissen die Forscher aus verschiedenen Studien. Und deshalb unterscheiden sich Menschen auch häufig in den Mustern der Genaktivität und damit eben in ihren Eigenschaften, selbst wenn sie über exakt die gleichen Gene verfügen, wie beispielsweise eineiige Zwillinge. Zwillingstudien bieten Forschern die einmalige Gelegenheit, einer heiß diskutierten Frage nachzugehen: Wer hat mehr Einfluss? Gene oder Umwelt? Vermutlich ist es wie so oft im Leben – die Welt ist eben nicht schwarz oder weiß, sondern präsentiert sich in verschiedenen Grautönen, soll heißen: Gene und Umwelt wirken zusammen.

Wissenschaftler vom Nationalen Spanischen Krebszentrum in Madrid haben das DNA-Methylierungsmuster eineiiger Zwillinge im Alter zwischen drei und 74 Jahren untersucht. Die Methylierung von Cytosin-Bausteinen der DNA scheint bei Wirbeltieren ein wichtiger epigenetischer Mechanismus zur Unterscheidung von aktiven und inaktiven Genen zu sein. Ist die DNA methyliert, so ermöglicht das die Bindung bestimmter Proteine, die durch eine weitere Änderung der Chromatinstruktur die entsprechenden Gene komplett ausschalten (*Silencing*). In der Studie der spanischen Forscher zeigte etwa ein Drittel der untersuchten Zwillingspärchen deutliche Unterschiede in ihrem DNA-Methylierungsmuster, die mit verschiedenen Umwelteinflüssen (Ernährung, körperliche Aktivität etc.) korrelierten. Während bei den Jüngsten die Gene noch nahezu gleich "tickten", nahmen die Differenzen mit steigendem Lebensalter immer mehr zu: Bei älteren Zwillingen traten die epigenetischen Unterschiede fast viermal so häufig auf. Als besonders eigen erwiesen sich jene Pärchen, die schon früh getrennte Wege gegangen waren.



Eine Methylgruppe besteht aus einem Kohlenstoffatom mit drei Wasserstoffatomen ( $\text{CH}_3$ ). Über den vierten freien „Bindungsarm“ des Kohlenstoffs wird sie an der DNA verankert, und zwar vorzugsweise an den Cytosin-Basen (unten).

Die DNA-Methylierung ist ein epigenetischer Mechanismus, um die Transkription zu unterdrücken (Silencing).

### Landkarten für das Erbgut

In allererster Linie ist die DNA-Methylierung allerdings wieder ein Schutzmechanismus des Genoms, weil auf diese Weise genetische Eindringlinge "stumm geschaltet" werden können. Zerstört man die Methylierung experimentell, beispielsweise in embryonalen Stammzellen durch Ausschalten eines spezifischen Enzyms, so werden zahlreiche invasive Elemente wieder aktiviert und die Mutationsrate der Zellen schnell nach oben. Solche Experimente werfen die Frage auf, ob epigenetische Änderungen möglicherweise das genetische Chaos beschleunigen, ja vielleicht sogar in Gang setzen, das mit Krebserkrankungen einhergeht.

Tumorzellen tragen nämlich oft zu wenige Methylgruppen am Genom insgesamt, an bestimmten Stellen jedoch wiederum zu viele. Gene für wichtige Reparaturenzyme oder Schutzmechanismen werden so epigenetisch ausgeschaltet. Möglicherweise ergeben sich daraus aber auch Chancen für neue Ansätze in der Krebstherapie. Während Zellen ihre DNA mit hohem Aufwand vor Mutationen schützen, werden epigenetische Markierungen

nämlich ständig neu gesetzt oder entfernt. Im Prinzip ließen sich daher Medikamente entwickeln, die ganze Gruppen von Genen über epigenetische Effekte wieder an- oder abschalten.

Dazu benötigen die Forscher jedoch eine "epigenetische Landkarte" des menschlichen Erbguts. Wissenschaftler um Christoph Bock vom Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken haben deshalb eine Software entwickelt, mit der sie die Verteilung der Methylgruppen im Erbgut von Zellen vorhersagen können. Dabei hilft ihnen die Tatsache, dass bei Wirbeltieren die DNA-Methylierung auf Cytosin-Bausteine in Bereichen mit einem deutlich erhöhten Anteil von Cytosin-Guanin-Sequenzen beschränkt ist. Diese sind sehr ungleich im Genom verteilt: Sie konzentrieren sich mit einer im Vergleich zum Durchschnitt 10 bis 20fach höheren Dichte in bestimmten Abschnitten von 1000 bis 2000 Nucleotiden Länge, den sogenannte CpG-Inseln. Mehr als drei Viertel aller menschlichen Gene haben CpG-Inseln in ihren Startbereichen. Eine Veränderung innerhalb dieser Inseln kann dazu führen, dass das zugehörige Gen nicht mehr abgelesen wird. Durch den Vergleich der DNA-Methylierungsmuster von gesunden Zellen mit denen von Krebszellen, wollen die Max-Planck-Informatiker jene Muster identifizieren, die für Krebszellen typisch sind. Damit könnten sie nicht nur Mediziner bei der Diagnose unterstützen, sondern möglicherweise auch neue Angriffsstellen für Medikamente entdecken.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der DNA-Methylierung ist, dass sie während der DNA-Replikation, d.h. bei der Verdoppelung der Chromosomen in der teilungsbereiten Zelle, originalgetreu kopiert werden kann. Epigenetische Informationen können also von einer Zellgeneration an die nächste weitergegeben werden. Und was bedeutet das? In einem Beitrag des BBC-Fernsehens hieß es dazu: „Im Herzen dieses neuen Forschungsfeldes steckt eine einfache, aber umstrittene Idee – dass Gene nämlich ein "Gedächtnis" haben. Dass das Leben deiner Großeltern – die Luft, die sie geatmet habe, das Essen, das sie gegessen haben – dich direkt beeinflusst, und zwar noch Jahrzehnte später, obwohl du selber diese Dinge nie erfahren hast.“ Das ist wirklich ein Paradigmenwechsel!

*BIOMAX Ausgabe 23, Herbst 2008; Autorin: Christina Beck*