Epigenetik

Sekundarstufe II





Inhalt und Einsatz im Unterricht

"Epigenetik"

(Biologie Sek. II)

Dieses Film-Lernpaket behandelt das Unterrichtsthema "Epigenetik" für die Sekundarstufe II. – Der Film "Genom, Epigenom und Proteom" ist auch für gute Lerngruppen der 9. Klasse geeignet.

Im Hauptmenü finden Sie insgesamt 4 Filme:

Genom, Epigenom & Proteom	9:20 min
Gen-Inaktivierung durch DNA-Methylierung	10:40 min
Gen-Aktivierung durch Histon-Acetylierung	6:50 min
RNA-Inaktivierung durch mi- & siRNAs	8:30 min

(+ Grafikmenü mit 8 Farbgrafiken)

Die Filme erklären mithilfe aufwändiger und impressiver 3D-Computeranimationen beispielhaft den aktuellen Forschungsstand in der Epigenetik. Der erste Film führt in die Thematik der Epigenetik ein und erklärt wiederholend die bereits bekannten Begriffe "Phänotyp" und "Genom". Weitere Begriffe wie Phänom, Epigenom und Proteom werden eingeführt. Im Überblick werden die epigenetischen "Instrumente" eingeführt: Methylierung, Acetylierung und RNA-Interferenz.

Der zweite Film schildert detailliert die DNA-(De-)Methylierung unter diversen Aspekten und bringt u.a. als Beispiel die Erfahrungsvererbung bei "Acetophenon-Mäusen". – Im dritten Film werden die Histon-Acetylierung detailliert und die Histon-Methylierung beiläufig erklärt. – Der vierte Film zeigt die Entstehung und Funktion verschiedener mikro-RNAs und erläutert die Begriffe "gene silencing" und "RNA-Interferenz" (RNAi) ausführlich.

Alle Informationen sind nach aktuellen, wissenschaftlichen Erkenntnissen aufbereitet. Die Inhalte der Filme sind stets altersstufen- und lehrplangerecht aufbereitet. Die vier Filme bieten Querbezüge, bauen aber inhaltlich nicht streng aufeinander auf. Der erste Film empfiehlt sich für den thematischen Einstieg, die 3 Detailfilme können in beliebiger Reihenfolge eingesetzt werden.

Didaktischer Hinweis: DNAs, RNAs, Enzyme etc. sind im Interesse der Übersichtlichkeit stark stilisiert dargestellt.

Ergänzend zu den o.g. 4 Filmen stehen Ihnen zur Verfügung:

- **8 Farbgrafiken**, die das Unterrichtsgespräch illustrieren (in den Grafik-Menüs)
- 10 ausdruckbare PDF-Arbeitsblätter, jeweils in Schüler- und Lehrerfassung

Im GIDA-Testcenter (auf www.gida.de) finden Sie auch zu diesem Film-Lernpaket interaktive und selbstauswertende Tests zur Bearbeitung am PC. Diese Tests können Sie online bearbeiten oder auch lokal auf Ihren Rechner downloaden, abspeichern und offline bearbeiten, ausdrucken etc.

Begleitmaterial (PDF) auf DVD

Über den "Windows-Explorer" Ihres Windows-Betriebssystems können Sie die Dateistruktur einsehen. Sie finden dort u.a. den Ordner "DVD-ROM". In diesem Ordner befindet sich u.a. die Datei

index.html

Wenn Sie diese Datei doppelklicken, öffnet Ihr Standard-Browser mit einem Menü, das Ihnen noch einmal alle Filme und auch das gesamte Begleitmaterial zur Auswahl anbietet (PDF-Dateien von Arbeitsblättern, Grafiken und Begleitheft, Internetlink zum GIDA-TEST-CENTER etc.).

Durch einfaches Anklicken der gewünschten Begleitmaterial-Datei öffnet sich automatisch der Adobe Reader mit dem entsprechenden Inhalt (sofern Sie den Adobe Reader auf Ihrem Rechner installiert haben).

Die Arbeitsblätter ermöglichen Lernerfolgskontrollen bezüglich der Kerninhalte der Filme. Einige Arbeitsblätter sind am PC elektronisch ausfüllbar, soweit die Arbeitsblattstruktur und die Aufgabenstellung dies erlauben. Über die Druckfunktion des Adobe Reader können Sie auch einzelne oder alle Arbeitsblätter für Ihren Unterricht vervielfältigen.

Fachberatung bei der inhaltlichen Konzeption und Gestaltung:

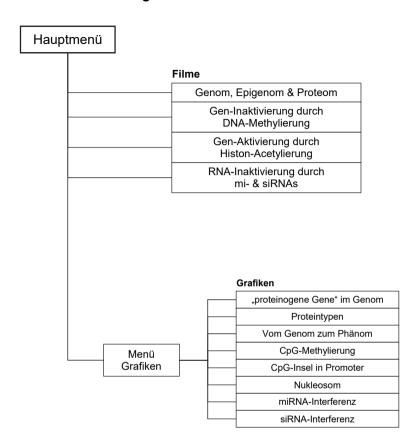
Frau Erika Doenhardt-Klein, Oberstudienrätin (Biologie, Chemie und Physik, Lehrbefähigung Sek.I + II)

Unser Dank für die Unterstützung unserer Produktion geht an:

POND5

Inhaltsverzeichnis	Seite:
Inhalt – Strukturdiagramm	4
Die Filme	
Genom, Epigenom & Proteom Gen-Inaktivierung durch DNA-Methylierung Gen-Aktivierung durch Histon-Acetylierung	5 8 11
RNA-Inaktivierung durch mi- & siRNAs	13

Inhalt - Strukturdiagramm



Genom, Epigenom & Proteom

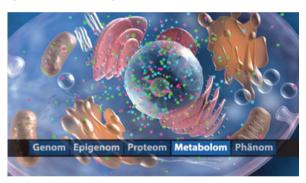
Laufzeit: 9:20 min, 2017

Lernziele:

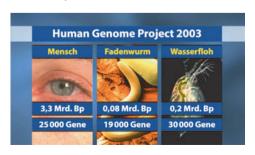
- Die Begriffe Phänom, Genom, Epigenom, Proteom, Metabolom im Zusammenhang einordnen können;
- Die epigenetischen Instrumente "Methylierung", "Acetylierung" und "RNA-Interferenz" kennenlernen;
- Verschiedene microRNA-Typen und ihre Funktionen kennenlernen.

Inhalt:

Der Film rekapituliert zunächst Inhalte aus unserer Genetik-Reihe: Die Begriffe "Phänotyp" und "Genom" werden im Filmverlauf unter neuen Aspekten erweitert um die Begriffe "Phänom", "Epigenom", "Proteom" und "Metabolom".



Dann greift der Film noch einmal eine erstaunliche Erkenntnis des "Human Genom Projects" aus dem Jahr 2003 auf: Die menschliche DNA besitzt zwar 3,3



Milliarden Basenpaare. Aber es gibt nur etwa 25.000 Gene, die als Vorlage zur Proteinbiosynthese an den Ribosomen dienen.

Es wird die Frage aufgeworfen, welche RNA-Typen von den "übrigen" 98% der DNA transkribieren werden und welche Funktion sie erfüllen Im weiteren Verlauf schildert der Film die Entdeckung variabler Markierungsmuster ("Methylierungen") an vielen Genbereichen der DNA und zeigt, wie die Transkription einzelner Gene dadurch regelrecht an- und abgeschaltet werden kann. Die Wissenschaft ist einem zweiten Code des Lebens auf die Spur gekommen: Dem sogenannten "epigenetischen Code" (griechisch: epi = darüber, dazu).

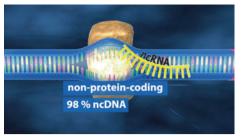


Weitere Erbgut-Markierungen finden sich an den Nukleosomen des Chromatinfadens: Die Genaktivierung durch Acetylierung der Histonfortsätze wird ausführlich geschildert – ebenso die Geninaktivierung durch Histonmethylierung.

Der Film entwickelt diese Erbgut-Markierungen weiter zum Begriff "Epigenom". Durch Stress (z.B. Hunger, Angst) kann eine "Modifikation" des Epigenoms ausgelöst werden – und damit eine Veränderung von Stoffwechselabläufen in einzelnen Zelltypen oder dem gesamten Organismus.



Ergänzend prägt der Film die Begriffe "Proteom" und "Metabolom".



Im letzten Abschnitt widmet sich der Film den übrigen 98% der DNA, der sogenannten ncDNA – non-(protein)-coding-DNA. Sie liefern keine direkte Vorlage für die Proteinproduktion (mRNAs), sondern transkribieren sogenannte non-(protein)-coding-RNAs.

Solche ncRNAs wirken an Stoffwechselaktivitäten mit – als Transporteure, Regulatoren und Instrumente der körpereigenen Gefahrenabwehr. Der Film erwähnt einige bereits bekannte ncRNA-Typen (rRNAs und tRNAs). Dann werden miRNA und siRNA als "neue" ncRNA-Typen vorgestellt und ihre Funktion kurz erläutert. Für weitere Details wird auf den vierten Film verwiesen.



Als Fazit hält der Film fest, dass der traditionelle Genbegriff in der Wissenschaft heute neu definiert wird: Ein Gen ist demnach ein "DNA-Abschnitt, dessen Transkription als Endprodukt entweder ein Protein oder eine funktionsspezifische RNA erzeugt".



Gen-Inaktivierung durch DNA-Methylierung

Laufzeit: 10:40 min, 2017

Lernziele:

- Den Vorgang der "DNA-Methylierung" verstehen und erklären können;
- Den "Acetophenon-Mäuse-Versuch" der Genetiker Brian Dias und Kerry Ressler kennenlernen;
- Beispiele der "Methylierungs-Modifikation" im realen Leben kennenlernen.

Inhalt:

Dieser Film behandelt ausführlich die "DNA-Methylierung" als eine Methode der epigenetischen Genregulation. Mittels 3D-Animation "fährt" der Film in die DNA-Struktur hinein, bis an die Molekülstrukturen des Cytosins, der Phosphatgruppe und des Guanins. Dieses Di-Nukleotid wird chemisch mit Cytosin-phosphatidyl-Guanin (CpG) benannt. An solchen CpG-Orten kann eine Methylierung der DNA erfolgen.



Der Film zeigt, wie Enzyme vom Typ DNA-Methyltransferase (DNMT) Methylgruppen auf die Cytosin-Basen übertragen. Einzelne Methylgruppen stoppen eine transkribierende RNA-Polymerase, u.a. weil sie verhindern, dass sich der DNA-Doppelstrang zur Ablesung öffnet. Die Veränderung des Cytosins durch die angehängte Methylgruppe ist reversibel. Sie wird daher nicht als Mutation, sondern als "Modifikation" bezeichnet. Das Enzym DNA-Demethylase (DDM) entfernt Methylgruppen und sorgt dafür, dass ein DNA-Abschnitt wieder transkribiert werden kann. Die CpGs fungieren also (mithilfe von DNMT und DDM) als "Transkriptionsschalter".

Im weiteren Verlauf erklärt der Film den Begriff "CpG-Inseln" und zeigt, dass es zwei Arten von Genen gibt: Ständig abgelesene Gene ("Haushaltsgene") und Gene, die nach Bedarf an- und abgeschaltet werden.



Das DNA-Methylierungsmuster einer Zelle wird bei der DNA-Replikation während der Zellteilung (Mitose) auf die Tochterzellen übertragen. Der Film stellt dann die Frage, ob die Erfahrungen eines Individuums auch vererbt werden können?

Der Versuch der US-amerikanischen Genetiker Brian Dias und Kerry Ressler mit Labormäusen veranschaulicht diese Hypothese: Man ließ die Mäuse Acetophenon riechen, einen angenehm süßlichen Duft. Gleichzeitig versetzte man ihnen leichte, schmerzhafte Stromschläge. Nach kurzer Lernphase ergriffen die Mäuse bei Wahrnehmung von Acetophenon ängstlich die Flucht. Erstaunlich: Ihre Kinder zeigten das gleiche Verhalten, sobald sie Acetophenon rochen.



Der Film schildert dann die Ergebnisse der gentechnischen Untersuchung der Tiere: Durch Demethylierung eines Gens bildeten sich viele Acetophenon-Rezeptoren und ein vergrößerter Glomerulus – "Acetophenon-Konditionierung".

Dann die Erklärung: Die DNA-Methylierungen von Mutter und Vater werden während der Keimzellenbildung fast vollständig gelöscht. Aber auf rund 100 grundlegenden Genen in den haploiden Ei- und Samenzellen bleiben die Methylierungen erhalten - auch nach der Befruchtung. In diesem Zusammenhang wird auch der Begriff "genomische Prägung" erklärt.



Der Film zeigt zwei Beispiele der sogenannten "Neu-Methylierung" in Leberzellen und in den Zellen der Augenlinsen. Während der embryonalen Zelldifferenzierung schaltet die Neu-Methylierung der DNA bestimmte Gene ab, deren Produkte in der spezifischen Zelle nicht benötigt werden.

Ein weiterführendes Beispiel zeigt die statistisch ermittelte Wahrscheinlichkeit, dass getrennt voneinander aufwachsende, eineilige Zwillinge bestimmte Krankheiten entwickeln oder gesund bleiben. Ergebnis: Ihre ursprünglich identischen DNA-Methylierungsmuster entwickeln sich unter verschiedenen Umwelteinflüssen immer weiter auseinander. Es wird deshalb immer wahrscheinlicher, dass sie sich auch gesundheitlich unterschiedlich entwickeln.



Abschließend erklärt der Film, dass sich Methylierungsmuster im menschlichen Organismus im Laufe des Lebens langsam, aber mit großer Regelmäßigkeit ändern. Die vom Humangenetiker und Biostatistiker Steve Horvath entwickelte Idee einer epigenetischen Lebensuhr wird kurz vorgestellt. Horvath bestimmt das Alter einer Person anhand ihres Methylierungsmusters bis auf wenige Monate genau.

Schlussbemerkung: Darwins alter Konkurrent Lamarck hatte mit seiner Hypothese vielleicht nicht völlig Unrecht: "Lebewesen verändern ihren Phänotyp aufgrund von Umwelteinflüssen, Erfahrungen und erworbenen Fähigkeiten."

Gen-Aktivierung durch Histon-Acetylierung

Laufzeit: 6:50 min, 2017

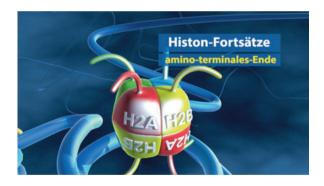
Lernziele:

- Den Vorgang der "Histon-Acetylierung" verstehen und erklären können;
- Die gegenläufige Wirkung von Methylierung an Histonfortsätzen erkennen.

Inhalt:

In diesem Film rückt die Beschreibung der Acetylierung in den Fokus. Sie findet an den Histonen der Nukleosomen statt.

Es folgt eine detaillierte Beschreibung des Aufbaus eines Nukleosoms: Es besteht aus 8 Histon-Proteinen und dem DNA-Strang, der mit 146 Nukleotiden knapp zweimal um die Histone geschlungen ist. Die 8 Histonfortsätze sind potenzielle Andockstellen für die Acetylgruppen.



Anschließend geht der Film auf die Wirkung einer solchen Histonacetylierung näher ein und erklärt vorab, dass die enge Wicklung der DNA um die 8 Histone durch die Ladungsunterschiede zwischen Lysin-Aminosäureresten (positiv) am Histonfortsatz und der DNA (negativ) zustande kommt.

Im Folgenden beschreibt der Film, dass das Enzym Histon-Acetyltransferase (HAT), für die Anlagerung von Acetylgruppen an einen oder mehrere Histonfortsätze sorgt. Das Lysin gibt dabei das angelagerte Proton ab und verliert somit seine positive Ladung.



Die 3D-Animation veranschaulicht, dass die gegenseitige Anziehung zwischen Histonen und DNA verloren geht und sich die DNA-Wicklung lockert. Dadurch öffnet sich das Nukleosom, eine RNA-Polymerase kann andocken und eine mRNA transkribieren. Das Gen auf diesem DNA-Abschnitt ist aktiviert

Der Film zeigt, dass auch die Acetylierung reversibel ist. Das Enzym Histondeacetylase (HDAC) kann die Acetylgruppen wieder von den Lysin-Bausteinen lösen. Durch erneute Protonenanlagerung wird die DNA-Wicklung wieder enger und das Gen ist epigenetisch deaktiviert



Desweiteren zeigt der Film, dass Histonfortsätze auch methyliert bzw. demethyliert werden können. Mitwirkende Enzyme sind hier HMT (Histon-Methyltransferase) und HDM (Histon-Demethylase). Bei dem Zusammenspiel der verschiedenen, chemischen Markierungen ergeben sich spezifische und sehr komplexe, epigenetische Muster auf den Histonen.



Abschließend stellt der Film die Begriffe "Hetero-Chromatin" und "Eu-Chromatin" kurz vor und schafft eine Überleitung zum Thema des nächsten Films: Der Gen-Inaktivierung durch mi- und siRNAs.

RNA-Inaktivierung durch mi- & siRNAs

Laufzeit: 8:30 min, 2017

Lernziele:

- Entstehung und Funktion verschiedener mikro-RNAs kennenlernen;
- "Gene silencing" und "RNA-Interferenz" (RNAi) prinzipiell verstehen;
- Die unterschiedliche Wirkung von mi- und siRNAs erkennen.

Inhalt:

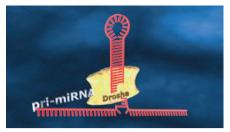
Zu Beginn konstatiert der Film noch einmal, dass große Bereiche des menschlichen Genoms u.a. etwa 1300 mikro-RNAs codieren. Es folgt eine detaillierte Schilderung der Entstehung und Funktion von mi- und siRNAs.

Der Film stellt die beiden Biochemiker und Nobelpreisträger Craig Mello und Andrew Fire vor. Sie entdeckten ein Verfahren, mit dem man gezielt einzelne Gene stumm schalten kann ("gene silencing"): Ihrem Studienobjekt, dem Fadenwurm "Caenorhabditis elegans", schleusten sie über die Nahrung mithilfe gentechnisch veränderter E-Coli-Bakterien doppelsträngige mikro-RNAs ein.



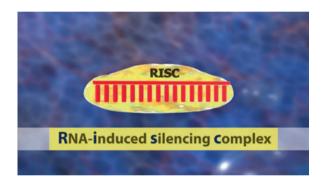
Die 3D-Animation zeigt den DNA-Bereich eines protein-codierenden Gens: Eine Polymerase dockt dort am Promotor an und transkribiert eine mRNA, die nun (theoretisch) für die Protein-Translation bereit steht. Gleichzeitig wird an anderer Stelle auf der DNA ein Gen aktiv, das für die Produktion einer mikro-RNA codiert. Dieser Vorgang läuft in mehreren Schritten ab:

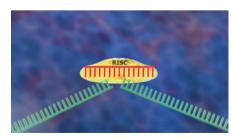
Eine mehrere hundert Basen lange pri-miRNA wird vom Gen transkribiert und formiert sich in einer außergewöhnlichen Sekundärstruktur. Der RNA-Strang legt sich zur Schleife und bildet komplementäre Bereiche aus.



Ein Enzym mit der Bezeichnung "Drosha" lagert sich an und beschneidet die pri-miRNA zur prä-miRNA (wegen ihrer speziellen Form auch "Haarnadel-Komplex" genannt). Im nächsten Schritt trennt ein Enzym namens Dicer den Haarnadelkopf ab – fertig ist die doppelsträngige miRNA.

Dann lagert sich diese miRNA mit speziellen (Argonauten-) Proteinen zu einem sogenannten "RNA-induced silencing complex" (prä-RISC) zusammen. Die miRNA spaltet dann einen Einzelstrang ab. Es entsteht der RISC-Komplex mit einem miRNA-Einzelstrang, dem sogenannten Leitstrang.



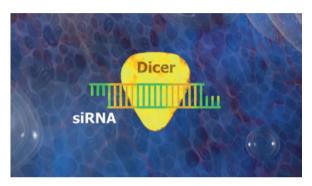


Der RISC-Komplex kann sich mit diesem Leitstrang basen-komplementär an die anfänglich gebildete, zelleigene mRNA anlagern, sie zerschneiden oder zumindest an der Translation hindern. Das ist die RNA-Interferenz, die ein Gen abschaltet (engl. "gene silencing").

Die "siRNA" (small interfering RNA) wird nun ebenfalls kurz erläutert: Sie funktioniert ganz ähnlich wie die miRNA, mit dem Unterschied, dass sie nicht zelleigene mRNA, sondern eingedrungene, zellfremde RNA an der Translation hindert.

Zu diesem Zweck wird eine siRNA direkt von der Fremd-RNA abgelesen und zum Doppelstrang dupliziert. Dieser wird dann vom Dicer-Enzym in kleine Stücke geschnitten, die mit Argonauten-Proteinen RISC-Komplexe bildet.

Ein solcher si-RISC-Komplex bindet basenkomplementär an die ursprüngliche "Kopiervorlage Fremd-RNA" und unterbindet ihre Translation.



Abschließend erklärt der Film, dass es sich bei den Genen, die zur Herstellung von mi- und siRNAs transkribiert werden, um evolutionsgeschichtlich sehr alte Gene handelt. Man findet sie in Bakterien, Tieren und Menschen. Der Anteil von mikro-RNA-codierenden Genen im Genom nimmt bei höher entwickelten Tieren stark zu, was ihnen offensichtlich einen evolutionären Vorteil verschafft hat.



Der Film schließt mit der Zusammenfassung: Das mikro-RNA-System ist gemeinsam mit der (DNA-) Methylierung und der Histonacetylierung Teil des epigenetischen Codes.



GIDA Gesellschaft für Information und Darstellung mbH Feld 25 51519 Odenthal

Tel. +49-(0) 2174-7846-0 Fax +49-(0) 2174-7846-25 info@gida.de www.gida.de

