Biologie Jahrgangsstufe 12 im LehrplanPLUS

I Genetik und Gentechnik

2 Regulation der Genaktivität

Thomas Nickl, Dezember 2022, überarbeitet im Oktober 2024 und August 2025, Okt. 2026

Bitte lesen Sie meine allgemeinen Anmerkungen zur Jahrgangsstufe 12 [docx] [pdf] zu den Aspekten: Situation in der 12. Jahrgangsstufe Biologie, Kompetenzen, Berufsbilder und Medien.

Allgemeine Vorbemerkungen zum Lernbereich 2.2

Zeitplan

I Genetik und Gentechnik

2 Regulation der Genaktivität
- 2.1 Regulation der Genaktivität bei Eukaryoten
  - 2.1.1 Problemstellung
  - 2.1.2 Funktionsbereiche der DNA
  - 2.1.3 Transkriptionsfaktoren (TF)
  - 2.1.4 Regulierende DNA-Abschnitte (Enhancer, Silencer)
- 2.2 Epigenetik
  - 2.2.1 Begriff: Epigenetik
  - 2.2.2 DNA-Methylierung
  - 2.2.3 Inaktivierung des X-Chromosoms
  - *2.2.4 RNA-Interferenz (nur eA)*
  - *2.2.5 Histonmodifikation (nur eA)*
- 2.3 Stammzellen
  - 2.3.1 Begriffsklärung
  - 2.3.2 Embryonale Stammzellen
  - 2.3.3 Adulte Stammzellen
  - 2.3.4 Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)
  - 2.3.5 Stammzellen in der Forschung
  - 2.3.6 Adulte Stammzellen in der Medizin
  - 2.3.7 Ethische Diskussion

Allgemeine Vorbemerkungen zum Lernbereich 2.2

***Betrachtungs-Ebenen**: Die Abschnitte 2.1 und 2.2 in meinem Didaktikskript betreffen die submikroskopische Ebene (Teilchenebene), der Abschnitt 2.3 die mikroskopische Ebene. Das sollte deutlich gemacht werden, z. B. indem die Schüler diese Einordnung vornehmen (ggf. Ikons zur Visualisierung).*

Arbeitsblatt mit den Ikons der drei Betrachtungsebenen [docx] [pdf]
Ikons der drei Betrachtungsebenen: makroskopisch [jpg]; mikroskopisch [jpg]; submikroskopisch [jpg]

Die Lerninhalte zur Regulation der Genaktivität und zur Epigenetik sind neu im Lehrplan und nur den jüngeren Lehrkräften aus dem Studium bekannt. Ich habe versucht, mich anhand verschiedener seriöser Quellen einzuarbeiten, eine adäquate Auswahl an Fachbegriffen und Vorgängen zu treffen und die Lerninhalte zu strukturieren.

Das Operon-Modell nach Jacob und Monod, das im Lehrplan des G8 verlangt wurde, entfällt beim LehrplanPLUS.

Wie bei allen Lernbereichen der Molukulargenetik besteht auch hier die Gefahr der Überfrachtung mit zu vielen Fachbegriffen und zu vielen Details. Nicht das Faktenwissen der Schüler ist entscheidend, sondern was sie mit ihrem Fachwissen anfangen können. Biologie soll nicht „Lernfach" sein, sondern „Verstehfach"! An manchen Stellen habe ich versucht, die wesentlichen Lerninhalte eines Teilabschnitts in einem Textkasten zusammenzufassen.

vgl. **Unterricht Biologie kompakt 414** (April 2016): Genregulation bei Eukaryoten

Zeitplan

Der LehrplanPLUS sieht für den Lernbereich 2.2 „Regulation der Genaktivität" im grundlegenden Anforderungsniveau (gA) ca. 6 und im erweiterten Anforderungsniveau (eA) ca. 8 Unterrichtsstunden vor (alle Lehrplan-Formulierungen für das gA finden sich auch beim eA). Das bedeutet nicht unbedingt, dass in diesem Lernbereich für die dem eA vorbehaltenen Aspekte zwei Unterrichtsstunden anzusetzen wären, sondern dass beim eA insgesamt etwas mehr Zeit für Kompetenztraining bzw. schülerzentrierte Unterrichtsformen bleibt.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vorschlag für einen Zeitplan des Lernbereichs 2.2, getrennt nach gA und eA:

Nummer	Abschnitte	Stunden gA	Stunden eA
2.1	Regulation der Genaktivität bei Eukaryoten	2	2
2.2	Epigenetik *	2	4
2.3	Stammzellen	2	2
	Summe	**6**	**8**

**) Einige Teile in diesem Abschnitt betreffen nur das eA.*

2 Regulation der Genaktivität

2.1 Regulation der Genaktivität bei Eukaryoten (ca. 2 Stunden)

Inhalte zu den Kompetenzen	***Kompetenzerwartungen:* Die Sch. ...**
Regulation der Genaktivität bei Eukaryoten (Transkriptionsfaktoren, Enhancer, Silencer)	beschreiben mögliche Mechanismen zur Regulation der Genaktivität, um zu erklären, warum trotz gleicher genetischer Ausstattung von Zellen diese unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können und so eine flexible Anpassung an Umweltbedingungen sowie eine Entwicklung und Spezialisierung in lebendigen Systemen möglich ist.
Vorwissen: ***Jgst. 9 Biologie****, Lernbereich 3.2: Organisation und Vervielfältigung genetischer Information (Autosomen, Gonosomen, homologe Chromosomen)* ***Jgst. 12 Biologie****, Lernbereich 3.1: Proteinbiosynthese*	

Die Schüler sollen in diesem Abschnitt zwei unterschiedliche Regulatoren für die Transkription kennenlernen: regulierende Proteine (= Transkriptionsfaktoren) und regulierende DNA-Abschnitte. Dazu gibt es z. B. bei wikipedia oder dem Spektrum Lexikon der Biologie ziemlich detaillierte Darstellungen, die zu ausführlich sind, um als Quellen für Schüler geeignet zu sein. Ich habe versucht, obligate Lerninhalte herauszustellen, ergänzt von fakultativen Lerninhalten (v. a. in besonders interessierten Kursen bzw. zur ***Begabtenförderung****).*

Auf folgende Fachbegriffe (und deren Zusammenhänge) würde ich im Schulunterricht verzichten:

- Initiations-, Elongations-, Terminations-Phase bei der Transkription *(Ich würde dafür deutsche Begriffe verwenden: Start, Kettenverlängerung, Abbruch; allerdings werden die Fremdwörter im Buchner-Buch verwendet.)*
- cis- und trans-Faktoren (bzw. -Elemente) bei der Regulierung der Transkription
- Bezeichnungen spezieller Moleküle (wird an den entsprechenden Stellen erwähnt)
- Das Operon-Modell wird im LehrplanPLUS nicht erwähnt und stellt damit keinen Lerninhalt dar.

In manchen Darstellungen ist der Abbau von mRNA bzw. Proteinen als Regulations-Mechanismus berücksichtigt. Dieser Aspekt ist im LehrplanPLUS nicht vorgesehen, kann also auch weggelassen werden.

(Erklärvideo „Genregulation“ (4:45)
https://studyflix.de/biologie/genregulation-2647
Für den Unterricht nicht geeignet, weil dieses Video das Operon-Modell darstellt, das im LehrplanPLUS nicht vorgesehen ist.)

(Erklärvideo „Genexpression“ (4:42)
https://studyflix.de/biologie/genexpression-2646
Einsatz: Für den Unterricht kaum geeignet, wohl aber zum Selbstlernen für die Schüler, z. B. zur Wiederholung vor einer Klausur.
Inhalt: Übersicht über alle wesentlichen Details der Proteinbiosynthese bei Eukaryoten sowie über die Genregulation. Unterschiede zwischen Eu- und Prokaryoten.)

Erklärvideo: **„Genregulation bei Eukaryoten“** von simple biology (5:41)
https://www.youtube.com/watch?v=BYnuLtoxRbM
Einsatz: mit den unten genannten Einschränkungen für Unterricht und Selbstlernen bedingt geeignet
Inhalt: Einstieg über verschiedene Zelltypen
prä-transkriptionale Regulation: Methylierung von Cytosin (missverstehbar visualisiert, da die Methylgruppe an der Stelle der Wasserstoff-Brücken aufscheint und somit suggeriert, dass die Basenpaarung gestört wäre); Methylierung von Histonen führt zur Zusammenballung, Acetylierung und Phosphorylierung zum Lockern der DNA; ab 2:30 Zusammenfassung
ab 3:10 transkriptionale Regulation mit Enhancern und Silencern, an welche Transkriptionsfaktoren andocken, Kontakt zur Polymerase durch Schleifenbildung; gut visualisiert (nur die Enhancer und Silencer sitzen in der Visualisierung viel zu nah an der RNA-Polymerase)
ab 4:37 post-transkriptionale Regulation durch alternatives Spleißen und RNA-Interferenz (nicht gezeigt, nur darauf verwiesen)
ab 4:50 Zusammenfassung in übersichtlicher Darstellung

In **Unterricht Biologie kompakt 414** (April 2016) findet sich auf Seite 18 eine schöne Abbildung zu Transkriptionsfaktoren und regulierenden DNA-Abschnitten.

In Biosphäre 12, Cornelsen-Verlag, ist auf Seite 44 eine Übersicht der Regulations-Mechanismen zu finden (beachten, was davon vom LehrplanPLUS verlangt wird!).

2.1.1 Problemstellung und Regulationsebenen

Impuls: Milch enthält besondere Proteine, darunter Lactalbumin. Haben auch Männer das Gen für Lactalbumin? Wenn ja, warum produzieren Männer dieses Protein nicht? Und Frauen auch nur dann, wenn sie stillen?

Alle Zellen eines Organismus besitzen die gleiche genetische Ausstattung. Aber in jedem Zelltyp wird eine andere Auswahl an Proteinen hergestellt.

Beispiele:

- Enzyme zur Herstellung von Milcheiweiß (z. B. das Protein Lactalbumin) werden nur in bestimmten Zellen der Brustdrüsen gebildet (und zwar nur beim weiblichen Geschlecht und nur zur Stillzeit).
- Das Protein Keratin (Hornstoff) wird nur von Hautzellen gebildet und stellt die Hauptsubstanz von Fingernägeln, Haaren, Federn, Krallen usw. dar.
- Das Protein Hämoglobin wird nur in roten Blutzellen gebildet, nicht aber in weißen Blutzellen, obwohl beide Zelltypen aus den gleichen Vorläuferzellen im Knochenmark entstehen. *(Dieses Beispiel ist insofern etwas problematisch, als reife Rote Blutzellen keinen Zellkern besitzen und im Endzustand folglich keine Proteinsynthese mehr durchführen. Die Bildung von Hämoglobin findet in den frühen Stadien der Zelldifferenzierung statt.)*

Fragestellung: Wie wird sichergestellt, dass nur diejenigen Strukturgene transkribiert werden, deren Genprodukte in der jeweiligen Zelle benötigt werden?

Ebenen der Regulation:

- Ebene der DNA: dicht gewickelte Bereiche (stark kondensierte Bereiche) werden nicht transkribiert
- Ebene der Transkription: Transkriptionsfaktoren, fördernde bzw. hemmende Einflüsse
- Ebene der mRNA: Prozessierung, Abbau (bei Bakterien durchschnittlich nach 1 min)
- Ebene des Genprodukts (meist Protein): nachträgliche Modifizierung, Abbau

Wichtiger Hinweis: Die Steuerung der Transkription ist komplex und vielfältig und muss deshalb für den Unterricht didaktisch reduziert werden. Insbesondere darf nicht alles zum Lernstoff gemacht werden, was in den Lernmaterialien auftaucht. Die Schüler sollen lernen, mit neuen Sachverhalten anhand von Materialien umzugehen, sie müssen aber nicht jedes Detail daraus auswendig reproduzieren können. Unbedingt kommunizieren, welche Aspekte Lerninhalte darstellen und welche nicht!

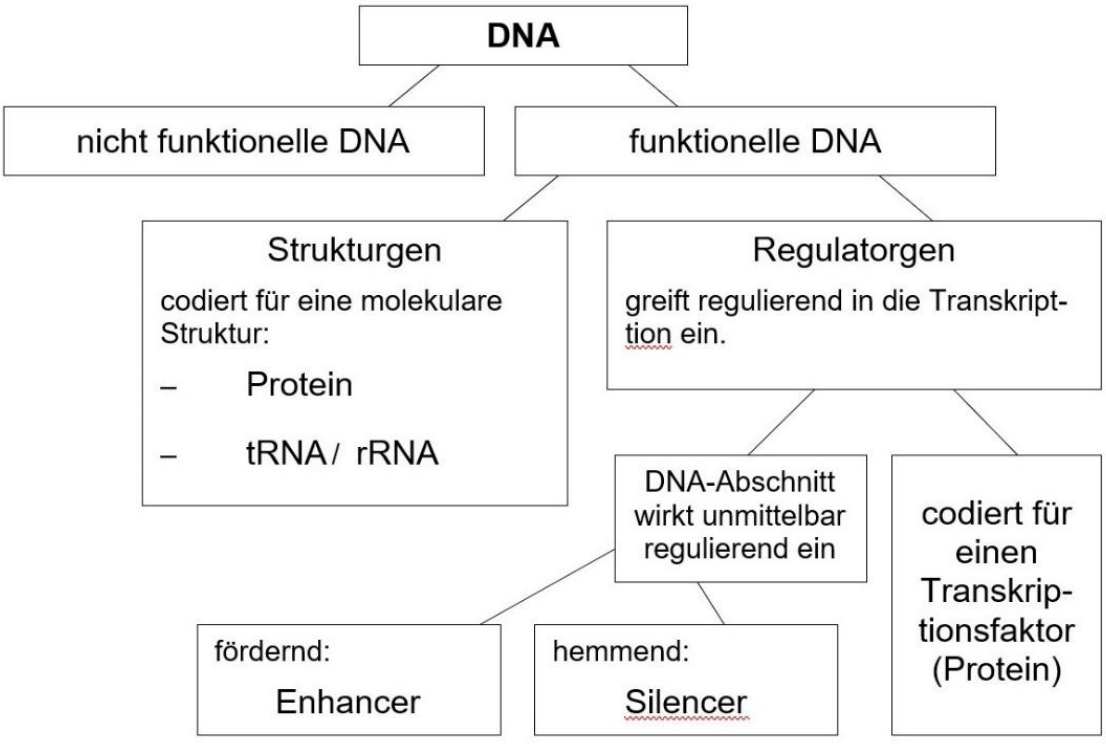
2.1.2 Funktionsbereiche der DNA

Es ist sinnvoll, zunächst die unterschiedlichen Funktionen von DNA-Abschnitten zu betrachten und diese zu benennen, bevor die Regulation im Detail thematisiert wird. Die Zahlenangaben dienen lediglich der Veranschaulichung und stellen keine Lerninhalte dar.

Die DNA im Zellkern einer einzigen menschlichen Zelle besitzt eine Gesamtlänge von etwa 2 Metern. Das entspricht etwa 3 Milliarden Basenpaaren. Der weitaus größte Teil davon wird als nicht funktionell betrachtet, das bedeutet, dass Änderungen in der Basensequenz solcher Bereiche keine schädlichen Folgen zeigen. Nur 8,2 Prozent der DNA gelten als funktionell.

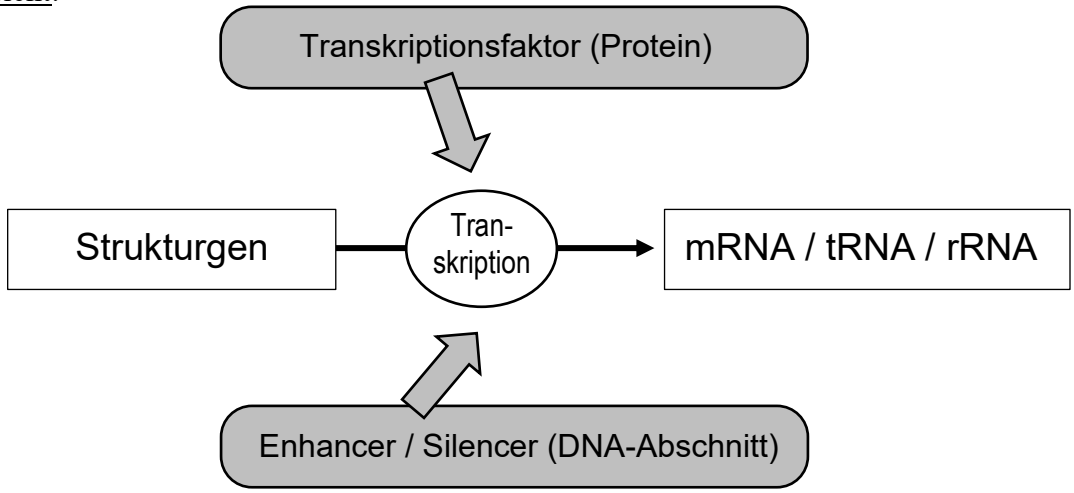
Lediglich etwa 1 Prozent der menschlichen DNA besteht aus Strukturgenen, die für Proteine oder RNAs codieren. Die übrige funktionelle DNA dient der Regulation der Protein- und RNA-Synthese. Regulatorgene codieren für regulierende Proteine *(regulierende RNA-Typen werden im Schulunterricht nicht erwähnt!)* bzw. sie werden direkt als DNA-Abschnitt aktiv (Enhancer und Silencer). Die Literaturangaben zur Anzahl der menschlichen Strukturgene schwanken zwischen 20.000 und 25.000.

Zur Erarbeitung und Sicherung kann ein Arbeitsblatt dienen:
Arbeitsblatt *Funktionsbereiche der DNA* [docx] [pdf]



Schema aus dem Arbeitsblatt

Übersicht:



2.1.3 Transkriptionsfaktoren (TF)

Erklärvideo „Transkriptionsfaktoren“ (4:32)
https://studyflix.de/biologie/transkriptionsfaktoren-2563
Behandelt die meisten der hier verwendeten Begriffe, aber auch weitere, die hier keinen Lerninhalt darstellen. Auch die in den Abschnitten 2.1.3 und 2.1.4 thematisierten Zusammenhänge werden gezeigt. (Im Video wird unterschieden zwischen allgemeinen und speziellen Transkriptionsfaktoren, wobei letzteren auch die regulierenden DNA-Abschnitte (Enhancer und Silencer) zugeordnet werden, was der von mir entworfenen Systematik widerspricht. In anderen Quellen wird der Begriff Transkriptionsfaktoren aber ausschließlich den Proteinen zugeordnet, nicht den DNA-Abschnitten.)

Wiederholung von Fachbegriffen:
das Chromatid, das Chromosom (1- bzw. 2-chromatidig), das Histon
vgl. Aufgabe 3, Arbeitsblatt *Funktionsbereiche der DNA* [docx] [pdf]

Ein Transkriptionsfaktor (TF) ist ein Protein, das regulierend in die Transkription eingreift. Das Gen mit dem Code (ein Regulatorgen) für einen Transkriptionsfaktor kann, muss aber nicht auf dem selben Chromosom liegen wie das Strukturgen, für dessen Regulierung es zuständig ist. *(Nicht in den Schulunterricht gehören die Bezeichnungen cis bzw. trans für die Bezeichnung der Lokalisierung dieser Strukturgene.)*

Information für die Lehrkraft (geht über die Lerninhalte hinaus):
Die RNA-Polymerase ist nicht fähig, eigenständig an der Promotor-Region anzudocken. Sie benötigt dafür eine Art „Landeplattform“ aus **allgemeinen Transkriptionsfaktoren**, die auf dem Promotor sitzt. Einer dieser Transkriptionsfaktoren ist das sogenannte TATA-Bindeprotein, das an die Nukleotid-Sequenz TATA innerhalb des Promotors bindet (diese 1978 entdeckte Startsequenz wird als „TATA-Box“ bezeichnet). Daran binden weitere Transkriptionsfaktor-Moleküle (mit den Bezeichnungen A, B, E, F und H), bis die „Plattform“ aus etwa einem guten halben Dutzend Transkriptionsfaktor-Molekülen fertig gestellt ist. Daran bindet die RNA-Polymerase (sie selbst wird nicht als Transkriptionsfaktor bezeichnet). Alles zusammen bildet den **Transkriptions-Komplex**. Er kann nun grundsätzlich mit der Transkription beginnen, aber nur mit relativ geringer Effektivität, wenn nicht noch weitere Faktoren dazu kommen: die Enhancer und Silencer (regulierende DNA-Abschnitte, 2.1.4) die über **spezifische Transkriptionsfaktoren** an den Transkriptions-Komplex andocken und dessen Tätigkeit stark beeinflussen.

Zu viele Einzelheiten verwässern das mentale Bild bei den Kursteilnehmern. Es muss deshalb sorgfältig überlegt werden, welche Aspekte im Unterricht vorgestellt werden sollen und was davon dann zum Lerninhalt erhoben wird. Dazu folgende Vorschläge:

Minimalversion:
(in Abstimmung mit dem Multiplikatoren-Team auf der Tagung „Fachlichkeit und Führung" 17.-19.1.2024 in Dillingen:)

> Die RNA-Polymerase kann alleine nicht an die Promotor-Region andocken. Dafür benötigt sie eine „Landeplattform", die aus mehreren speziellen Proteinen aufgebaut ist, die man als Transkriptionsfaktoren (TF) bezeichnet. Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerase bilden zusammen den Transkriptionskomplex.

Fakultatives Zusatzwissen (zur freien Auswahl, je nach Wissbegierigkeit des Kurses bzw. zur **Begabtenförderung**):

- Bestimmte Transkriptionsfaktoren sorgen dafür, dass der DNA-Histon-Komplex aufgelockert wird, so dass die Komponenten des Transkriptions-Komplexes leichter an den Promotor andocken können. *(Mechanismen wie z. B. die Acetylierung von Aminosäureresten von Histonen würden an dieser Stelle zu weit führen; sie werden später behandelt.)*
- Die Transkriptionsfaktoren, welche die „Landeplattform" für die RNA-Polymerase bilden, heißen allgemeine Transkriptionsfaktoren.

Die nachfolgend aufgeführten spezifischen Transkriptionsfaktoren können auch erst unter 2.1.4 genannt werden, stellen aber keine obligaten Lerninhalte dar.

- Spezifische Transkriptionsfaktoren dienen der Beschleunigung oder Hemmung der Transkription, indem sie die Verbindung zwischen regulierenden DNA-Abschnitten (s. u.) und der RNA-Polymerase herstellen.
- Spezifische Transkriptionsfaktoren konkret: Aktivatorproteine docken an je einen Enhancer (s. u.) an, Repressorproteine docken an je einen Silencer (s. u.) an; sie sind jeweils über weitere Proteine (Coaktivatoren) mit der RNA-Polymerase verbunden.
- Aktivierung von spezifischen Transkriptionsfaktoren: Rezeptoren der Zellen empfangen spezifische Signale, die über eine lange Signalübermittlungskette weitergegeben werden. Am Ende steht ein Enzym (eine Proteinkinase), das die Übertragung eines Phosphatrestes auf den Transkriptionsfaktor katalysiert und ihn dadurch aktiviert.

2.1.4 Regulierende DNA-Abschnitte

Information für die Lehrkraft (geht über die Lerninhalte hinaus):

Regulierende DNA-Abschnitte (Enhancer und Silencer) sind typisch für Eukaryoten (nicht bei Prokaryoten, gelegentlich aber bei Viren). Sie sind erfahrungsgemäß immer Bestandteile des selben DNA-Moleküls, das auch das zu transkribierende Strukturgen enthält. Silencer liegen meist nahe am Promotor, während Enhancer (etwa 800 Basenpaare lang) oft weit von diesem entfernt liegen (oft Tausende, bisweilen bis zu einer Million Basenpaare). Die räumliche Nähe des Enhancers zur Promotor-Region wird erreicht, indem die DNA eine Schleifen-Struktur (auch: Schlaufe; *loop*) ausbildet (vgl. Abbildung auf Seite 9 oben).

Ein **Enhancer** ist ein regulierender DNA-Abschnitt, der die Transkription fördert. Ein **Silencer** ist ein regulierender DNA-Abschnitt, der die Transkription hemmt, also die entgegengesetzte Wirkung eines Enhancers hat. Die Verbindung zwischen Enhancer bzw. Silencer und dem Transkriptions-Komplex erfolgt über sog. **spezifische Transkriptionsfaktoren**: An die DNA-

Sequenz eines Enhancers bindet ein **Aktivatorprotein**, an die eines Silencers bindet ein **Repressorprotein**. Am Transkriptions-Komplex sitzen **Coaktivatoren** genannte Proteine, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an Aktivator- bzw. Repressorproteine binden können, wodurch sich die Struktur des Transkriptions-Komplex so verändert, dass die Transkription beschleunigt bzw. gehemmt wird. Ein Transkriptions-Komplex kann zu mehreren spezifischen Transkriptionsfaktoren Konktakt aufnehmen; dadurch kann die Transkription in unterschiedlichen Geschwindigkeiten ablaufen (vgl. Abb. B3, Seite 59, im Buchner-Buch).

Minimalversion:

(in Abstimmung mit dem Multiplikatoren-Team auf der Tagung „Fachlichkeit und Führung" 17.-19.1.2024 in Dillingen:)

Enhancer und Silencer sind regulierende DNA-Abschnitte, die die Transkription fördern bzw. hemmen, wenn sie über bestimmte Transkriptionsfaktoren (Proteine) an den Transkriptions-Komplex gebunden werden. Durch Schleifen-Bildung der DNA gelangen sie in die unmittelbare Nähe des Transkriptions-Komplexes.

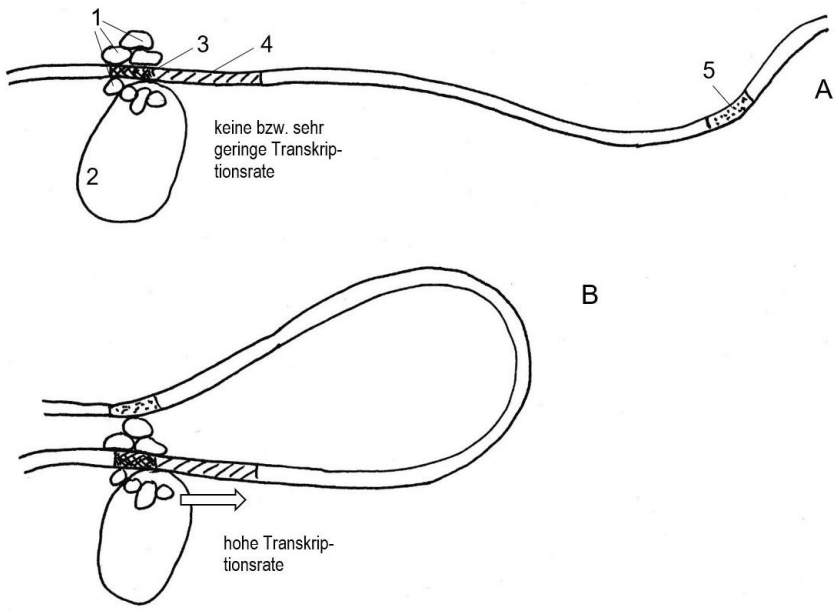
Ausformuliert:
Bei vielen Strukturgenen kann der Transkriptions-Komplex aus „Landeplattform" und RNA-Polymerase zwar an der Promotor-Region andocken, aber die Transkription verläuft trotzdem nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß. Die Transkriptions-Geschwindigkeit wird deutlich gesteigert, wenn ein Enhancer (fördernder DNA-Abschnitt) aufgrund einer Schleifen-Bildung in unmittelbare Nähe des Transkriptions-Komplexes zu liegen kommt und über vermittelnde Proteine an ihn gebunden wird. Docken weitere Enhancer an, steigt die Transkriptions-Geschwindigkeit entsprechend.
Umgekehrt wird die Transkription umso stärker gehemmt, je mehr Silencer (hemmender DNA-Abschnitt) an den Transkriptions-Prozess gebunden sind.

Fakultatives Zusatzwissen (zur freien Auswahl, je nach Wissbegierigkeit des Kurses bzw. zur **Begabtenförderung**):

- Die Proteine, über welche Enhancer bzw. Silencer an den Transkriptions-Komplex gebunden sind, nennt man spezifische Transkriptionsfaktoren.
- ggf. Schlüssel-Schloss-Prinzip bei der Bindung dieser Proteine
- *Auf die Begriffe Aktivator- bzw. Repressorprotein sowie Coaktivator würde ich in diesem Zusammenhang verzichten.*

Rückbezug auf die Einstiegsfragestellung:
Wenn ein Strukturgen (z. B. das für Lactalbumin in bestimmten Zellen der Milchdrüse) transkribiert werden soll, dann müssen alle dafür notwendigen Transkriptionsfaktoren in der Zelle vorhanden sein. Fehlt z. B. der Transkriptionsfaktor, der für die Bindung eines wesentlichen Enhancers zuständig ist, findet die Transkription und damit die Synthese von Lactalbumin nicht statt. Dass alle anderen Zelltypen kein Lactalbumin produzieren, liegt daran, dass ihnen (mindestens) ein bestimmter Transkriptionsfaktor fehlt (das Gen dafür haben aber alle Zellen!).

„Mehr als 90 Prozent der bisher identifizierten Risikovarianten [für Krebs und Herzleiden] liegen in nicht proteincodierenden Teilen des Genoms – häufig in Enhancer-Regionen."
Quelle: Ran Elkon (Tel Aviv), Reuven Agami (Netherlands Cancer Institute): Backup schützt vor schädlichen Mutationen. In Spektrum der Wissenschaft 1.2023, S. 29



1: Transkriptionsfaktoren
2: RNA-Polymerase
3: Promotor
4: Strukturgen
5: Enhancer

Arbeitsblatt *Genregulation* [docx] [pdf]
Anhand dieser Abbildungen können die Schüler die Funktion des Enhancers selbst erarbeiten und formulieren.
Abbildung [jpg]

Hinweis: Die Darstellung ist sehr stark vereinfacht, indem lediglich ein einziger Enhancer berücksichtigt wird. Bei vielen Genen hängt die Regulation aber von mehreren Enhancern ab (z. B. gibt es beim MYC-Gen, das bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielt, sieben Enhancer, die sich auf zwei Cluster verteilen. Vermutlich wird zu einem bestimmten Zeitpunkt nur ein einziger Enhancer gebunden, aber im raschen Wechsel zwischen Enhancern des einen und des anderen Clusters.) Zudem fehlen auf der Darstellung die Silencer.
Quelle: Ran Elkon (Tel Aviv), Reuven Agami (Netherlands Cancer Institute): Backup schützt vor schädlichen Mutationen. In Spektrum der Wissenschaft 1.2023, S. 28f

Diese stark vereinfachte Darstellung auf meinem Arbeitsblatt eignet sich gut zum Einstieg. Danach sollten die Schüler sich mit Darstellungen auseinander setzen, die mehr als einen Enhancer sowie Silencer enthalten. Im Buchner-Buch finden sich auf Seite 59 Darstellungen, die erheblich mehr regulierende Elemente enthalten als meine Abbildung, die aber dennoch sehr übersichtlich gestaltet sind. Darauf ist zu sehen, dass an die Enhancer-Region ein Proteinmolekül (Aktivator) andockt, das eine Erkennungsstelle für ein weiteres Protein (Coaktivator) auf dem Transkriptionskomplex hat; entsprechend vermittelt ein anderes Protein (Repressor) die Verbindung zwischen Silencer-Region und einem anderen Coaktivator. Das ist zwar anschaulich dargestellt und kann deshalb von den Kursteilnehmern verbalisiert werden, muss aber in dieser Detailliertheit nicht zum Lerninhalt erhoben werden. Die TATA-Box würde ich aus dem Unterricht heraus halten.

Nicht codierende RNA kann man mit ncRNA abkürzen, aber ich warne vor der Verwendung allzu vieler Abkürzungen, weil dann am Ende alles nur noch durcheinander gebracht wird. Ich würde darauf verzichten.

Hintergrundwissen: Die Verbindung von Enhancer und DNA bzw. Transkriptionsfaktor wird von sogenannten biomolekularen Kondensaten (Lagorjargon: „Blobs“) bewerkstelligt, die aus einem Knäuel von Polypeptiden und RNA bestehen, ungeordnet sind und wie ein sehr starker Klebstoff wirken. [Philip Ball: Unterschätzte Dirigenten. In Spektrum der Wissenschaft 9.25, S. 12-19]

Folgende Vertiefungen eignen sich ggf. zur Begabtenförderung:

Vertiefung 1: Menschwerdung durch Verzicht auf bestimmte Enhancer

Im Lauf der Entwicklung zum Menschen gingen einige Enhancer verloren (in deren Genbereich fand jeweils eine Deletion statt, also eine Entfernung von Nukleotiden). Einer dieser Enhancer aktiviert bei anderen Menschenaffen ein Gen, dessen Produkt im Laufe der Gehirnentwicklung dafür sorgt, dass zuvor gebildete überschüssige Neuronen wieder vernichtet werden. Es wird vermutet, dass das Fehlen dieses Enhancers für die ungewöhnliche Größe des menschlichen Gehirn verantwortlich ist (Alex Pollen). Ein anderer Enhancer steuert bei anderen Menschenaffen ein Gen, dessen Produkt das Skelettwachstum begünstigt. Sein Fehlen könnte dafür verantwortlich sein, dass die Zehen beim Menschen (v. a. die zweite bis fünfte) so kurz sind. [P. Reno: Per DNA-Verlust zum Menschen? In Spektrum der Wissenschaft, Heft 2.2018, Seite 30-35]

Vertiefung 2: neue Flossengestalt durch andere Faltungsstruktur der DNA

Eine **TAD** (topologisch assoziierte Domäne; *topologically associating domain*) ist eine Region der DNA, die mit sich selbst interagiert und dadurch bestimmte dreidimensionale Faltungen der DNA erzeugt. Diese 3D-Strukturen entscheiden darüber, ob Strukturgene transcribiert werden oder nicht. Fehlerhafte TAD-Faltung kann zu Krankheiten wie Darmkrebs führen. Die TAD-Mechanismen sind bislang noch nicht gut verstanden.
Man schätzt, dass etwa 40 Prozent der TAD-Regionen in allen Wirbeltieren konserviert sind, d. h. sie sind in mehreren 100 Millionen Jahren gleich geblieben, während sich die übrigen 60 Prozent im Lauf der Evolution verändert haben.
Rochen gehören zu den Knorpelfischen, die den Urfischen vor über 450 Millionen Jahren wohl am ähnlichsten sind. Auch Haie sind Knorpelfische mit kurzen, starren Brustflossen, während sich die Brustflossen der Rochen fast über die gesamte Körperlänge ausdehnen, sehr breit sind und wellenförmige Bewegungen durchführen. Ein Forscherteam des Max-Delbrück-Centers in Sevilla berichtete 2023 darüber, dass bei Rochen (den ursprünglichsten heute noch lebenden Wirbeltieren) die Packung der DNA (also TADs) von bestimmten Struktur- wie auch Regulator-Genen dafür verantwortlich ist, dass die Tiere keine üblichen Flossen (wie bei den Haien, ihren nächsten Verwandten) ausbilden, sondern flügelartige Lappen.

[nach F. Marlétaz et al.: The little skale genome and the evolutionary emergence of wing-like fins. In Nature 2023; berichtet im biuz newsletter]

Konkretes Beispiel:
Polydactylie bedeutet, dass ein Mensch oder ein anderes Tier mehr Finger bzw. Zehen hat als üblich (Polydactylie ist ein beliebtes Beispiel in der klassischen Humangenetik). Damit sich beim Embryo die richtige Anzahl von Finger und Zehen entwickelt, ist unter anderem ein Protein mit dem Namen Sonic Hedgehog (Shh) nötig. Damit das Shh-Gen aktiv wird, ist ein Enhancer namens ZRS (Zone of Polarizing Activity Regulatory Sequence) nötig. ZRS ist ein DNA-Abschnitt, der etwa 1 Million Basen vom Shh-Gen entfernt liegt. Sobald während der Embryonalentwicklung bestimmte Transkriptionsfaktoren (Proteine) an ZRS binden, bildet die DNA eine Schleife, so dass der Enhancer ZRS direkt an den Promotor des Shh-Gens gebracht wird. Dies löst eine intensive Transkription des Shh-Gens aus, das dafür sorgt, dass z. B. beim Menschen jeweils 5 Finger bzw. Zehen gebildet werden.

2.2 Epigenetik (gA: ca. 2 Stunden, eA: ca. 4 Stunden)

Inhalte zu den Kompetenzen	***Kompetenzerwartungen:* Die Sch. ...**
Epigenetik: DNA-Methylierung, Inaktivierung des X-Chromosoms, RNA-Interferenz, Histonmodifikation *	beschreiben mögliche Mechanismen zur Regulation der Genaktivität, um zu erklären, warum trotz gleicher genetischer Ausstattung von Zellen diese unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können und so eine flexible Anpassung an Umweltbedingungen sowie eine Entwicklung und Spezialisierung in lebendigen Systemen möglich ist.
Vorwissen: ***Jgst. 9 Biologie**, Lernbereich 3.2: Organisation und Vervielfältigung genetischer Information (Autosomen, Gonosomen, homologe Chromosomen)* ***Jgst. 12 Biologie**, Lernbereich 3.1: Proteinbiosynthese*	

**) nur eA*

Erklärvideo „Methylierung“ (4:42)
https://studyflix.de/biologie/methylierung-2554
Besser geeignet als das Video „Epigenetik“, weil es deutlich mehr Lehrplanbezug hat.
Inhalt: DNA-Methylierung (an Cytosin); Histon-Methylierung*; Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms (ab 3:10); Methylierung von Fremd-DNA** und von fehlerhaften Stellen der Eigen-DNA bei Prokaryoten.
* Histon-Methylierung ist kein Thema im gA-Kurs, im eA-Kurs allenfalls fakultativer Lerninhalt im Abschnitt 2.2.5.
** Methylierung von Fremd-DNA kann im Kurs mit erweitertem Anforderungsniveau betrachtet werden, ist aber fakultativ. Prokaryoten sind im LehrplanPLUS an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

(Erklärvideo „Epigenetik“ (4:57)
https://studyflix.de/biologie/epigenetik-2666
Kann ganz anregend für den Einstieg sein, enthält aber mehr Information, als für diesen Abschnitt nötig ist. Zu enge Definition: Epigenetik als chemische Veränderung (Methylierung, Acetylierung), die zum Stummschalten von Genen führt. Einflussfaktoren auf das Epigenom (z. B. Gelée royale bei Honigbienen; Traumata). Unterscheidung von epigenetischer Vererbung und epigenetischer Prägung. Ggf. überflüssige Begriffe: Chromatin, Euchromatin, Heterochromatin)

Arbeitsblatt *Epigenetik* [docx] [pdf]

Hinweis: Es ist bei diesem Abschnitt besonders darauf zu achten, dass die Schüler einfache und dadurch klare und nachhaltige Vorstellungen wesentlicher Aspekte der Epigenetik bekommen anstatt in einer Fülle von Einzelfakten und Fachbegriffen zu ertrinken. Verzichten Sie also auf Ausnahmen, Ausblicke, Spezialformen, Verhältnisse bei Nicht-Eukaryoten. Im Fokus der Betrachtungen sollten Säugetiere stehen, v a. der Mensch. Andere Organismengruppen sollten – wenn überhaupt – nur ausnahmsweise berücksichtigt werden, eigentlich nur, wenn der Vergleich der besseren Verständlichkeit dient.

2.2.1 Begriff: Epigenetik

Der Begriff Epigenetik ist noch nicht einheitlich definiert. Die Schüler sind kaum in der Lage, aus unterschiedlichen Quellen eine Begriffsdefinition zu erarbeiten. Die hier wiedergegebene Erklärung des Begriffs Epigenetik erfolgt nach Angaben des Epigenetikers Prof. Dr. Stefan H. Stricker, LMU / Helmholtz Zentrum München.

epi, altgriechisch: dazu, außerdem

Das äußere Erscheinungsbild (der Phänotyp) eines Lebewesens wird in großem Ausmaß von dessen genetischer Information bestimmt, die durch die Basensequenz der DNA festgelegt ist. Zusätzlich wirken weitere Faktoren auf die Gestaltbildung ein, die durch epigenetische Mechanismen wirksam werden.

Der Begriff Epigenetik bezieht sich nur auf Eukaryoten.

Information für die Lehrkraft:
Das Chromatin (im Wesentlichen der DNA-Histon-Komplex, an dem aber auch weitere Proteine und RNA-Moleküle beteiligt sind) weist unterschiedliche Formen epigenetischer Modifikationen auf:

- DNA-Modifikationen (6 Typen, von denen die DNA-Methylierung die bekannteste ist), wobei die Basensequenz unverändert bleibt
- Modifikationen an Histonen (mindestens 12 Typen)
- Form und Grad der Aufwicklung der DNA auf die Histone (u. a. Eu- und Heterochromatin)
- Faltung der DNA in größere Schleifen (*loops*) mit unterschiedlichen Kontaktpunkten

Den letzten Punkt würde ich aus dem Unterricht herauslassen. Wichtig sind die ersten beiden Punkte, denn die stehen auch im LehrplanPLUS. Punkt 3 ergibt sich aus den beiden ersten Punkten.

Frühere Ansätze, mit denen abgeschätzt wurde, wieviel Prozent eines Phänotyps genetisch und wieviel durch äußere Einflüsse bedingt ist, halte ich für wenig aussagekräftig, zumal sie die Mechanismen der Interaktion zwischen genetischen und epigenetischen Faktoren nicht berücksichtigen.

Als Einstieg in das Thema Epigenetik sollte das Phänomen anhand von Beispielen vorgestellt werden, bei denen bei identischem Genom unterschiedliche Phänotypen gebildet werden:

Beispiele epigenetischer Auswirkungen:

- Bei der Honigbiene sind die Männchen (Drohnen) haploid, die Weibchen diploid. Aus einer diploiden Eizelle entsteht meistens eine Arbeiterin (kleiner, unfruchtbar). Wenn eine diploide Larve aber mit *Gelée royale* gefüttert wird (einem besonderen Futtersaft, der von Arbeiterinnen erzeugt wird), dann entwickelt sie sich auch bei identischer Erbinformation zur Königin (größer, fruchtbar).
- Eineiige Zwillinge besitzen identische Erbinformation und sehen sich deshalb sehr ähnlich. Dennoch unterscheiden sich ihre Phänotypen in Details. Dies liegt an epigenetischen Faktoren. (Während eineiige Zwillinge im Alter von drei Jahren auch epigenetisch noch sehr ähnlich sind, unterscheiden sie sich in späteren Lebensphasen in epigenetischer Hinsicht umso stärker voneinander, je unterschiedlicher ihre Lebensumstände waren.)
- Zelldifferenzierung: Alle Zellen eines Individuums besitzen identische Erbinformation. Dennoch entwickeln sich die verschiedenen Zelltypen sehr unterschiedlich: von der Stammzelle z. B. zur Nervenzelle, Muskelzelle, Drüsenzelle usw.

Epigenetik: Der biologische Fachbereich Epigenetik untersucht phänotypische Unterschiede, denen keine Unterschiede der Basensequenz der DNA zugrunde liegen und die bei der Zellteilung an die Tochterzellen weiter gegeben werden. Bestimmte Modifikationen an der DNA bzw. an den Histonen wirken sich auf die Genexpression und damit auf die Zelldifferenzierung aus. Epigenetische Regulierung ist längerfristig wirksam.

Obwohl oft unklar ist, welcher molekulare Mechanismus den epigenetischen Unterschieden zugrunde liegt, sind schon einige epigenetische Modifikationen bekannt, die unter gewissen Voraussetzungen die Aktivität von Genen beeinflussen können. Diese sind Kandidaten für die Schnittstelle zwischen Umwelteinflüssen und Genregulation.

Epigenetische Faktoren können also bestimmen, ob ein Gen transkribiert bzw. ob dessen mRNA translatiert werden kann oder nicht, sie können aber auch alternatives Spleißen beeinflussen.

Manche Autoren beziehen in die Definition der Epigenetik noch mit ein, dass epigenetische Faktoren in die nächste Generation vererbt werden. Diese Definition ist aber zu eng, da bestimmte epigenetische Faktoren wohl nicht an die Nachkommen vererbbar sind. Vielmehr sollte – außerhalb der Definition – ergänzt werden:

In bestimmten Fällen können epigenetische Faktoren auf die nächste Generation vererbt werden.

Andererseits lehne ich eine zu weite Definition von Epigenetik ab, die auch extrakaryotische Information einbezieht – wie das z. B. in der Definition im Spektrum Lexikon der Biologie steht. Denn dann müsste u. a. auch die DNA der Mitochondrien als epigenetischer Faktor gezählt werden.

Hinweis: Die Tatsache, dass epigenetische Faktoren vererbbar sein können, bedeutet nicht, dass Lamarck mit seiner Vererbung erworbener Eigenschaften recht und Darwin unrecht gehabt hätte. Epigenetische Markierungen scheinen, wenn überhaupt, nur sehr wenige Generationen zu überdauern und sind damit als Evolutionsfaktor praktisch nicht relevant. (Das Thema Evolution folgt auf das Thema Genetik in der 12. Jahrgangsstufe.)

2.2.2 DNA-Methylierung

Die Darstellung zur DNA-Methylierung in Unterricht Biologie kompakt 414 (April 2016) „Genregulation bei Eukaryoten" auf Seite 14-17 geht weit über die Anforderungen des LehrplanPLUS hinaus!

Auf der DNA können epigenetische Markierungen angebracht sein. Die wohl wichtigste Art der DNA-Markierung ist die sogenannte DNA-Methylierung. Dabei wird durch Katalyse des Enzyms DNA-Methyl-Transferase am 5. Kohlenstoffatom der Kernbase Cytosin ein Wasserstoff-Atom durch eine Methylgruppe ($-CH_3$) ausgetauscht. Das Produkt heißt 5-Methyl-Cytosin (Symbol: mC). Weil dadurch der Informationsgehalt der Kernbase nicht verändert wird (auch 5-Methyl-Cytosin paart mit Guanin), handelt es sich bei der Methylierung nicht um eine Mutation.

Die Methylierung kann durch das Enzym DNA-Demethylase rückgängig gemacht werden.

Hinweis: Die Begriffe Transferase (Enzym, das eine chemische Gruppe überträgt) und Demethylase (Enzym, das eine Methylgruppe entfernt) sollten explizit angesprochen und gesichert werden. Grundsätze zur Nomenklatur von Enzymen sollen bereits bekannt sein (Suffix -ase; Substrat bzw. Wirkung als Namensbestandteil). Der LehrplanPLUS sieht allerdings die Nomenklatur von Enzymen nicht vor.

Arbeitsblatt *Epigenetik* [docx] [pdf]
In Aufgabe 1 sollen die Schüler zunächst Vorwissen wiederholen und dann die chemischen Veränderungen bei der Methylierung von Cytosin beschreiben und beurteilen. *Die folgende Darstellung entspricht dem Arbeitsblatt; sie ist stöchiometrisch nicht vollständig (das braucht nicht ausgeglichen zu werden, aber es ist sinnvoll, wenn es angesprochen wird).*

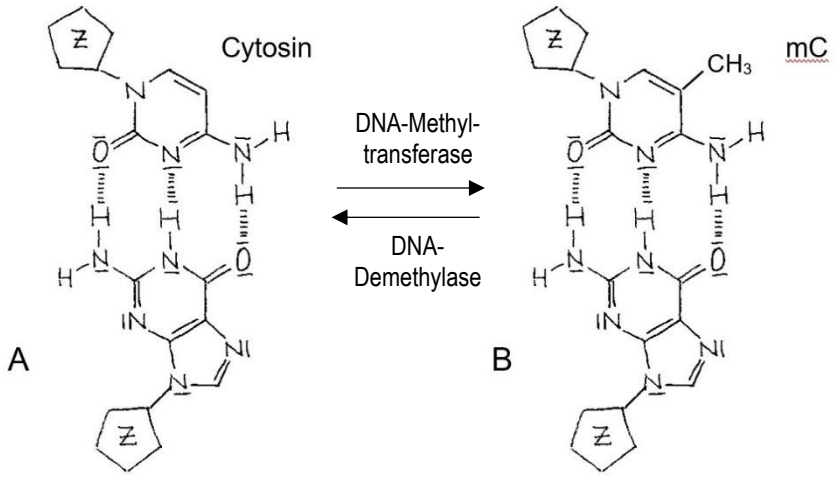


Abbildung (wie auf dem Arbeitsblatt ohne Pfeile und Enzymnamen) [jpg]

Hinweis: Dieses Beispiel sollte für den Unterricht genügen. Methylierungen an weiteren Kernbasen (bei niederen Eukaryoten an Adenin zu N6-Methyl-Adenin bzw. bei Prokaryoten) sollten unerwähnt bleiben, um das mentale Bild in den Schülerköpfen nicht zu gefährden.

Fakultativ, v. a. für eA-Kurse bzw. zur **Begabtenförderung** auch in gA-Kursen:

In der Regel werden bei Säugetieren wie dem Menschen nur Cytosin-Basen methyliert, auf die eine Guanin-Base folgt. Man nennt solche Stellen CpG-Stellen (Cytosin-Phosphat-Guanin). Diese CpG-Stellen treten gehäuft an den Promotoren von Strukturgenen auf *(sie bilden dort regelrechte CpG-Inseln)*.
Die Begriffe CpG-Stellen und -Inseln werden vom LehrplanPLUS nicht genannt, sollten also weggelassen werden und stellen keinen Lerninhalt dar.

Funktionelle Bedeutung der DNA-Methylierung:
Hinweis: ggf. eine Auswahl treffen, wichtig ist vor allem die Regulation der Gen-Aktivität

a) Regulation der Gen-Aktivität (Promotor-Inaktivierung):

Wenn Cytosin-Basen in Promotoren methyliert sind, dann lagern sich dort bestimmte Proteine an (hemmende Transkriptions-Faktoren), die eine Verdichtung des DNA-Histon-Komplexes (des Chromatins) bewirken. Dadurch kann sich an dieser Stelle der Proteinkomplex für die Transkription nicht aufbauen: Methylierung an einem Promotor führt zur Inaktivierung des zugehörigen Gens.

Eine Häufung von methylierten Cytosin-Basen beobachtet man bei Genen, deren Genprodukt im betrachteten Zelltyp nicht vorkommt. Umgekehrt sind aktiv transkribierte Gene erheblich weniger methyliert als inaktive Gene.
Innerhalb der Entwicklung von einer Stammzelle zur adulten Zelle ändert sich das Muster der DNA-Methylierung je nachdem, welche Genprodukte gerade benötigt werden und welche nicht.
Vgl. Aufgabe 2 auf dem Arbeitsblatt *Epigenetik* [docx] [pdf]

b) DNA-Reparatur:

Hinweis: Der genaue Mechanismus der Basen-Exzisions-Reparatur ist Lerninhalt im eA-Kurs im Lernbereich 3 „Vervielfältigung genetischer Information" unter 3.1.4 „DNA-Reparatur", im gA-Kurs ist dies kein Lerninhalt. Die DNA-Reparatur wird in beiden Kursformen im Lernbereich „Neukombination und Veränderung genetischer Information" unter 4.3.4 „Bedeutung von Reparaturenzymen" erneut aufgegriffen.

Bevor es zur Replikation* kommt, sind auf beiden DNA-Einzelsträngen etwa 1-5 Prozent der Cytosin-Basen methyliert. Bei der Replikation werden beide Einzelstränge voneinander getrennt; dann wird durch die Aktivität der DNA-Polymerase jeweils ein neuer Einzelstrang gebildet, der zunächst noch keine Methylierungen enthält. Dabei kommt es immer wieder zu fehlerhaften Basenpaarungen. An solchen Stellen hat die Doppelhelix einen größeren Durchmesser (Ausbuchtung), weil die Basen keine engen Wasserstoffbrücken ausbilden können. Ein Reparatur-Enzym fährt die neuen DNA-Doppelstränge ab und stoppt an diesen Stellen. Der neu gebildete DNA-Einzelstrang (mit dem Replikationsfehler) ist daran zu erkennen, dass er nicht methyliert ist. Der Bereich um den Fehler wird aus dem neu synthetisierten Einzelstrang großzügig ausgeschnitten, entfernt und erneut repliziert. Ein neu gebildeter DNA-Strang wird kurze Zeit später ebenfalls methyliert, so dass dann nicht mehr zwischen altem und neuem Strang unterschieden werden kann. Das Reparatur-Enzym hat also nicht viel Zeit.
Der Vorgang sollte als bewegte Animation gezeigt werden bzw. fertigen die Schüler dazu Skizzen an.
* Replikation war Lerninhalt in der 9. Klasse Biologie und ist den Kursteilnehmern vielleicht nicht mehr gegenwärtig. Also: Kenntnisstand evaluieren und ggf. kurz wiederholen.

c) Medizinische Bedeutung:

Fehlerhafte DNA-Methylierungen werden bei der Zellteilung meist an die Tochterzellen weitergegeben, so dass auch sie an bestimmten Stellen zu hoch oder zu niedrig methyliert sind, d. h. bestimmte Genprodukte zu wenig oder zu viel produziert werden. Das kann eine Ursache für Krankheiten sein. Beispielsweise zeigen Tumorzellen ein Methylierungs-Muster, das sich stark von dem gesunder Zellen des gleichen Zelltyps unterscheiden.

Die folgenden beiden Beispiele sind fakultativ und allenfalls für den eA-Kurs sinnvoll:

d) Genetische Prägung (Imprinting):

Wenn eine hohe Methylierung eines bestimmten Gens bei der Bildung der Keimzellen beibehalten wird, dann ist dieses Gen auch in der Zygote und den daraus entstehenden Zellen des Kindes inaktiv. Auf dem homologen Chromosom ist das Gen in der Regel aktiv. Dann wird nur die mütterliche bzw. die väterliche Gen-Variante realisiert, aber nicht beide. (Untersucht z. B. an der Acker-Schmalwand *Arabidopsis thaliana*, einem intensiv untersuchten Kreuzblütler).
Beim Menschen ist genetische Prägung bei etwa 100 Genen bekannt.

e) Abwehr von Fremd-DNA:

Viren-DNA, die in Bakterien eindringt, ist in der Regel nicht methyliert. Aus dem Bakterium *Diplococcus pneumoniae* wurde ein Restriktions-Enzym (Restriktion = Spaltung von DNA) isoliert, das nicht-methylierte DNA-Doppelstränge zerschneidet, in diesem Fall die Virus-DNA. Dadurch wird das Bakterium vor dem Befall mit dem Virus geschützt.

Hinweis: Die Zusammenhänge zwischen Methylierungsmuster und Expression sind noch nicht ausreichend erforscht. Ein anderes Methylierungsmuster muss nicht unbedingt zu einem anderen Expressionsmuster führen. Außerdem lässt sich allein aus einer Korrelation noch keine Kausalität herleiten.

Hinweis: Auswirkungen der DNA-Methylierung können inzwischen gezielt untersucht werden, denn Cas9 kann als Transporter für Proteine eingesetzt werden, die punktgenau bestimmte Kernbasen methylieren können.

Epigenetisches Alter (vom LehrplanPLUS nicht verlangt): Das Methylierungsmuster der DNA korreliert eng mit dem Lebensalter eines Menschen. Anhand des Methylierungsmusters einer DNA-Probe lässt sich ziemlich gut feststellen, wie alt diese Person etwa ist. Das heißt aber nicht unbedingt, dass dieses Methylierungsmuster die Ursache für altersbedingte Schäden wäre.

Methylierung bei Traumatisierung (kein Lerninhalt): Tobias Hecker und sein Team von der Universität Zürich verglichen 2016 traumatisierte Kinder (körperliche und seelische Gewalt) mit Kindern, die nur von wenig Misshandlungen berichteten. Dabei zeigte sich, dass die Methylierung des Gens für das Protein Proopiomelanocortin bei traumatisierten Kindern von dem bei der Kontrollgruppe abwich. Dieses Protein ist der Vorläufer verschiedener Hormone, unter anderem für das Stresshormon Adrenocorticotropin. [nach Anne Kratzer: Hitlers Pädagogen. In Spektrum Geschichte 6.2023, Spektrum der Wissenschaft Verlag, S. 33]

2.2.3 Inaktivierung des X-Chromosoms

Problemstellung: Frauen besitzen in jeder Zelle zwei X-Chromosomen, Männer dagegen ein X- und ein Y-Chromosom. Die Männer beweisen also, dass es genügt, wenn von jedem X-chromosomalen Gen nur 1 Exemplar vorliegt. Dagegen könnte der doppelte X-chromosomale Genbestand bei Frauen (zumindest in bestimmten Zelltypen) Probleme bereiten, wenn er dazu führen würde, dass eine zu große Menge an Genprodukten hergestellt würde. Dieses Problem erkannte als erste die englische Genetikerin Mary Frances Lyon im Jahr 1961 und stellte die Hypothese auf, dass in Zellen mit zwei X-Chromosomen eines im inaktiven Zustand vorliegen sollte. In der Tat liegt bei Säugetieren in vielen weiblichen Zellen eines der X-Chromosomen auch während der Interphase in stark kondensiertem Zustand vor. Man nennt es Barr-Körperchen nach dem kanadischen Medizinforscher Murray Barr, der es 1949 das erste Mal beschrieb. (Nur bei diesem einen X-Chromosom ist der DNA-Histon-Komplex stark verdichtet. Ggf. verwenden Sie hierfür den Begriff Heterochromatin.)

Die starke Kondensation des inaktivierten X-Chromosoms wird unter anderem auf einen sehr hohen Methylierungs-Grad der DNA zurückgeführt. Im Gegensatz zur regulatorischen DNA-Methylierung wird die X-chromosomale Methylierung in Körperzellen nicht rückgängig gemacht. Die Inaktivierung wird an alle Tochterzellen vererbt. Nur bei der Bildung von Keimzellen wird diese starke Methylierung des X-Chromosoms wieder aufgehoben.

Welches der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird, hängt bei Mensch und Maus (und vermutlich bei allen Säugetieren) vom Zufall ab.

Zellen von XY-Männern besitzen keine Barr-Körperchen. Barr-Körperchen dienen deshalb in der Sportmedizin dem Nachweis des weiblichen Geschlechts, auch bei tendenziell maskulinem Phänotyp.

ggf. im eA-Kurs zusätzlich: Es gibt auch entsprechende Modifikationen der Histone, die eine maximale Verdichtung des X-Chromosoms bewirken. Entscheidend für die Stilllegung des X-Chromosoms ist eine über 200 Nukleotide lange, vom Gen XIST codierte RNA, die sich um das Chromosoms herumwickelt.

Gute Abbildung zur Inaktivierung des X-Chromosoms in Biosphäre 12, Cornelsen-Verlag, auf Seite 47.

Beispiel: Schildpatt-Muster bei weiblichen Hauskatzen
Diese Katzen haben einen weißen Bauch *(das unterliegt einer eigenen Regulierung, die hier nicht besprochen werden soll),* der übrige Körper ist von unregelmäßigen rötlichen bzw. schwarzen Fellbereichen bedeckt. Die rötliche bzw. schwarze Fellfärbung beruht auf zwei Varianten des selben Gens auf dem X-Chromosom. In den rötlichen Hautbereichen ist das X-Chromosomen mit der für die schwarze Färbung zuständigen Variante inaktiviert und umgekehrt. In der frühen Embryonal-Entwicklung wird in den Hautzellen mal das eine, mal das andere X-Chromosom inaktiviert. Diese zufällige Auswahl wird dann in allen Tochterzellen beibehalten. Man nennt so eine Erscheinung ein genetisches Mosaik.
In Japan galten Schildpatt-Katzen als Glücksbringer.

Hinweis: An dieser Stelle ist es sinnvoll, die einzelnen genannten Objekte der jeweiligen ***Betrachtungsebene*** *zuordnen zu lassen, z. B.:*
Fellfärbung: makroskopisch
X-Chromosom: mikroskopisch
Gen für Fellfärbung, methylierte Cytosin-Base: submikroskopisch (Teilchenebene)

Weitere Vertiefung halte ich nicht für angebracht (z. B. XIST-RNA).

2.2.4 RNA-Interferenz (nur eA)

Sie können die Abschnitte 1.7 (Antisense-RNA) und 2.2.4 problemlos zusammenfassen. Antisense-RNA (aRNA) ist eine kurze RNA (also eine molekulare Struktur), die komplementär zu einem Ausschnitt auf der zu blockierenden mRNA ist. RNA-Interferenz ist der Vorgang dieser Blockierung. (Vgl. die Anmerkung am Anfang von Abschnitt 1.7)

In den Kompetenzerwartungen des LehrplanPLUS steht, worauf es ankommt: fertige mRNA wird nicht translatiert, weil sie durch eine aRNA blockiert wird. Als Fachbegriffe in diesem Zusammenhang nennt der LehrplanPLUS lediglich: Antisense-RNA und RNA-Interferenz. Mehr nicht.

Dieser Vorgang wird abgekürzt: RNAi (auch: post-transkriptionelles Gen-Silencing; dieser alternative Begriff kann diskutiert werden, bildet aber auf keinen Fall einen Lerninhalt)

Der im wikipedia-Artikel „RNA-Interferenz“ empfohlene Film von Spektrum der Wissenschaft „Gene zum Schweigen gebracht“ erscheint für die Schüler ziemlich verwirrend, weil in der Animation eine übergroße Vielzahl an Objekten agiert, die nicht benannt werden, und der Text nicht immer zum Bild passt.
Mit einer Ausnahme (s. u.) finde ich sämtliche **Erklärvideos** zur RNA-Interferenz auf youtube (Stand: 31.12.2022) für den Unterricht nicht tauglich, weil sie entweder verwirrend, missverständlich oder ohne jeden Zugewinn sind. Eine anschauliche Animation der Vorgänge habe ich dort nirgends gesehen. Die Ausnahmen:

Erklärvideo (1:19): **„Kreidezeit 02 – RNA-Interferenz“**
https://www.youtube.com/watch?v=hOlH4wf7jYI
von Nikolaus Machuy (MPI für Infektionsbiologie): kurze Erklärung mit Tafelbild, warum die RNA-Interferenz für die zellbiologische Forschung so interessant ist, sowie das Grundprinzip des Mechanismus.

Erklärvideo „RNA-Interferenz“ (4:38)
https://studyflix.de/biologie/rna-interferenz-2557
Im Unterricht gut einsetzbar bis 1:37. In diesem ersten Abschnitt wird die RNA-Interferenz in den Gesamtablauf der Proteinbiosynthese eingeordnet und danach ihr Zweck erklärt: Schutz vor eingedrungener Virus-RNA bzw. Genregulation im Anschluss an die Transkription. Der Mechanismus wird nicht dargestellt.
(Die Darstellung des Ablaufs der RNA-Interferenz geht weit über den Anspruch der Schule hinaus (mit siRNA, miRNA und RISC-Komplex), die Anwendung in der Forschung wird dagegen nur sehr oberflächlich angerissen.)

Die Kursteilnehmer sollen anschließend in eigenen Worten den Filminhalt formulieren und ggf. den Vorgang anhand einer Serie von Skizzen darstellen, die etwas detaillierter ausfallen als im Film, z. B. wie nebenstehend.

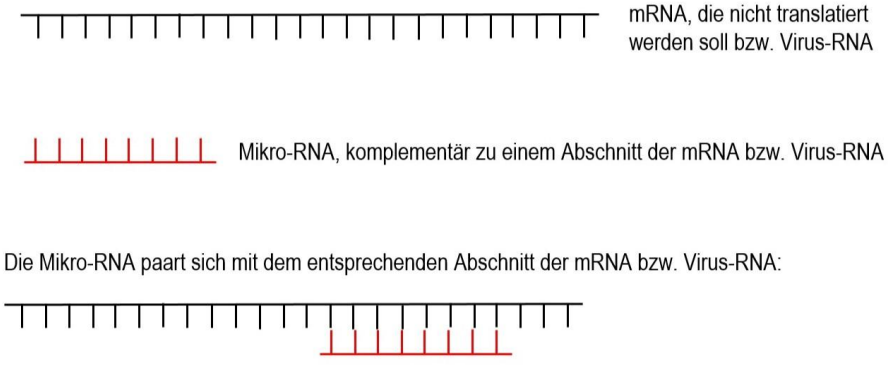


Abbildung [docx] [pdf] [jpg]

Ergänzung durch die Lehrkraft: Die RNAs werden nach kurzer Zeit von Enzymen der Zelle zerstört.
Vorschlag für den Lerninhalt:

> Die RNA-Interferenz ist ein weiterer Mechanismus zur Verhinderung der Translation.
> Dadurch kann sich die Zelle vor eingedrungener Virus-RNA schützen oder die Aktivität eigener Gene regulieren.
> Es werden RNA-Stücke erzeugt, die komplementär zu einem Abschnitt auf einer mRNA sind, die nicht translatiert werden soll: Antisense-RNA (aRNA).
> Diese kurzen RNA-Stücke paaren sich mit dem entsprechenden Abschnitt auf der mRNA.
> Dadurch wird verhindert, dass die Translation im Ribosom vollständig stattfinden kann, die nur mit einsträngiger RNA abläuft.
> Die somit untaugliche RNA wird relativ bald abgebaut.
> Zweck: Abfedern zufälliger Schwankungen bei der Genexpression; Inaktivierung unerwünschter RNA

Antisense-RNA (aRNA) kann unterschiedlich lang sein. Sehr kurze RNA-Stücke heißen allgemein Mikro-RNA (miRNA); dieser Begriff steht nicht im LehrplanPLUS und stellt deshalb keinen Lerninhalt dar.

Es gibt unterschiedliche Mechanismen mit aRNA. Im Unterricht würde ich ausschließlich die Blockade bei der Translation thematisieren (zweisträngige RNA passt nicht ins Ribosom). Daneben wird mRNA, die mit aRNA gepaart ist, von der Zelle als irregulär erkannt und durch

den RISC-Komplex schnell zerkleinert. RISC (RNA-induced silencing complex) ist ein Komplex aus siRNA (small interfering RNA) bzw. miRNA (micro RNA) und Proteinanteilen, welche die Ziel-RNA enzymatisch zerstören. Allerdings kann es sinnvoll sein, wenn die Kursteilnehmer in der Lernphase mit ihnen unbekannten und etwas sperrigen Akronymen (und deren Worterklärungen) konfrontiert werden, weil solche auch in Abituraufgaben vorkommen können. Ausdrücke wie Dicer oder RISC stellen dabei keine Lerninhalte dar, sondern dienen ausschließlich der Einübung geistiger Fertigkeiten. (Vgl. z. B. Abbildung B2, S. 76 im Buchnerbuch)

Beim Menschen gibt es schätzungsweise um die 1000 verschiedene miRNA-Typen, welche die Aktivität von etwa 30 Prozent der menschlichen Gene kontrollieren. Die RNA-Interferenz hat somit eine ähnliche Bedeutung wie die Transkriptionsfaktoren. Das betrifft auch zahlreiche Funktionen des Immunsystems. Durch RNA-Interferenz werden gezielt bestimmte mRNA-Moleküle inaktiviert, so dass ihr Genprodukt nicht hergestellt wird. Die miRNAs sind meist 21-23 Nukleotide lang.

Anfang Oktober 2024 wurde den US-amerikanischen Wissenschaftlern Victor Ambros und Gary Ruvkun der Nobelpreis für Medizin verliehen. Sie hatten die Mikro-RNA entdeckt und ihre Bedeutung erforscht.
Vgl.: Kleine RNA mit großer Wirkung. In Spektrum der Wissenschaft, 12|2024, Seite 30-33. *Dieser Artikel enthält anschauliche Darstellungen z. B. von der Paarung der mikroRNA mit der mRNA.*
Vgl. auch Annette Hille-Rehfeld: Die Regulation der Genaktivität durch microRNA. In Biologie in unserer Zeit 4|2024, Seite 325 f *(mit der gleichen Abbildung zur RNA-RNA-Paarung)*

2006 erhielten die US-Wissenschaftler Andrew Z. Fire und Craig C. Mello den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für ihre Erforschung des Mechanismus der RNA-Interferenz.

In der Forschung wird RNA-Interferenz gezielt zur Herstellung von Knockout-Organismen eingesetzt. In der Medizin sind bereits die ersten Medikamente zugelassen (wenn auch nicht in Deutschland), die auf RNA-Interferenz beruhen.

Auf weitere Details der RNA-Interferenz (wie ursprüngliche Doppelsträngigkeit der miRNA, siRNA, Dicer, Argonautenprotein usw.) würde ich im Unterricht verzichten, denn es kommt nur auf das Grundprinzip an, für das neben der vom LehrplanPLUS verlangten Regulationsfunktion immerhin noch die Virenabwehr genannt ist.

Vorkommen der RNA-Interferenz (fakultativ):

- RNA-Interferenz ist nachgewiesen in allen eukaryotischen Reichen (deshalb dürfte die RNA-Interferenz ein erdgeschichtlich sehr alter Mechanismus sein; dafür spricht auch, dass die Proteine des Enzymkomplexes hochkonservativ sind, d. h. sie haben eine extrem kleine Mutationsrate).
- RNA-Interferenz ist bei Pflanzen sehr wichtig bei der Abwehr von fremder RNA (v. a. von Virus-RNA).
- Bei Prokaryoten existiert mit dem CRISPR/Cas9-System ein Abwehrmechanismus, der große Ähnlichkeiten mit der RNA-Interferenz hat. (Das CRISPR/Cas9-System wird thematisiert im Abschnitt 4.4.4 des Lernbereichs 4 Neukombination und Veränderung genetischer Information.)

Anwendung: Am LOEWE-Zentrum für Translationale Biodiversitätsgenomik in Frankfurt am Main (TBG) arbeitet man 2023 an der Bekämpfung der eingewanderten Asiatischen Tigermücke (*Aedes albopictus*), die Krankheitserreger wie das Ebola- oder das West-Nil-Virus über-

trägt. In einem ersten Schritt wird das Vorkommen dieser Mücke überprüft, indem Gewässerproben auf Mücken-DNA untersucht werden (die Mückenlarven entwickeln sich in Stillgewässern, auch in sehr kleinen wie wassergefüllten Eimern oder Schalen). In einem zweiten Schritt wird den Larven Nahrung angeboten, die doppelsträngige Interferenz-RNA enthält. Diese gelangt über den Darm in Zellen der Larven und schaltet dort einige überlebenswichtige Gene aus. Das Gemisch aus Nahrungsstoffen und Interferenz-RNA wird per Spray ausgebracht.
[nach einem Kurzbericht in Biologie in unserer Zeit 3|2023, S. 208 f.]

2023 erteilte die US-amerikanische Umweltbehörde EPA eine befristete Versuchsgenehmigung zum Ausbringen von Calantha™, dessen Wirkstoff Ledprona eine doppelsträngige RNA ist, die als Antisense-RNA in Kartoffelkäfern wirkt. Dadurch wird die Synthese des Proteins PSMB5 blockiert, das für den Abbau beschädigter oder fehlgefalteter Proteine in der Zelle benötigt wird. Deshalb häufen sich nach Aufnahame von Ledprona in die Zellen dort toxische Proteine an. Calantha™ wird auf die Kartoffelpflanzen aufgesprüht und ist sehr effektiv. Die doppelsträngige RNA Ledprona wird auf der Pflanzenoberfläche, im Boden wie im Wasser in wenigen Tagen abgebaut.
[A. Koch, A. Schmidt, V.P.S. Amineni, G. Krczal: RNAi-Biopestizid in den USA: Zieht Europa nach? In Biologie in unserer Zeit 3|2026, S. 233 ff. In dem ausführlichen Artikel werden u. a. die Stationen des Genehmigungsverfahrens in den USA dargestellt sowie Hinweise auf die Bedingungen für eine Genehmigung in Europa.]

Eine Liste von Medikamenten, die auf aRNA beruhen, finden Sie bei Wikipedia unter dem Stichwort „RNAi-Therapeutikum“.

Unterschätzte RNA
Zusätzliche Information für die Lehrkraft, nicht für den Unterricht gedacht:
Die Rolle der RNA wurde lange Zeit unterschätzt, dabei zeichnet sich jetzt ab, dass vieles von dem, was man als nutzlose „Chunk-DNA“ eingeschätzt hat, vermutlich lebenswichtige RNAs codiert. Etwa 1-2 % der menschlichen DNA dienen als Strukturgene für Proteine; das sind ungefähr 20.000 Gene. Allerdings werden von 3/4 der DNA RNA-Kopien erstellt (das ist seit 2012 bekannt, als die Ergebnisse des sog. ENCODE-Projekts veröffentlicht wurden). Diese Studie schätzt die Zahl der nicht-codierenden RNAs (ncRNA) auf 37.600; andere Autoren nennen Zahlen zwischen 18.000 und fast 96.000. Die ncRNAs dienen wohl der Genregulation und zwar nicht nur dem An- und Abschalten, sondern auch der Feinregulierung. Deshalb spielen sie auch eine Rolle bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs.
Bereits in den 1980er-Jahren wurde vom späteren Nobelpreisträger Victor Ambros die erste Mikro-RNA (miRNA) entdeckt, die nur 22 Nukleotide lang ist und beim Fadenwurm Caenorhabditis elegans *eine entscheidende Rolle bei der Ontogenese spielt (wenn sie defekt ist, wiederholen sich Entwicklungsschritte, die eigentlich schon abgeschlossen sind). Sie wird vom Gen lin-4 codiert und wirkt von sich aus (sie codiert also kein regulatives Protein) und kommt in auch in vielen anderen Organismen vor, u. a. in Wirbeltieren. Derzeit (2025) sind etwa 2000 unterschiedliche Mikro-RNAs identifiziert, von denen viele die Translation unterbinden. Einige wenige antisense-Oligonukleotide sind derzeit als Medikamente zugelassen (und zwar gegen Amyloidose und Duchenne Muskeldystrophie).*
In den 1990er-Jahren wurde entdeckt, dass die Inaktivierung des X-Chromosoms durch eine vom Gen XIST codierte, über 200 Nukleotide lange ncRNA (long ncRNA = lncRNA) bewirkt wird, die sich um eines der beiden Exemplare wickelt und es damit der Transkription entzieht.
[Philip Ball: Die RNA-Revolution. In Spektrum der Wissenschaft 3.2025, Seite 36-43]

2.2.5 Histonmodifikation (nur eA)

Ich habe in diesem Abschnitt die biochemischen Aspekte anhand von Formeln dargestellt. Sie sollten nur in einem Kurs verwendet werden, dessen Teilnehmer gute chemische Vorkenntnisse

aufweisen und Interesse an Biochemie haben. Das Acetyl-CoenzymA (Ac-CoA) kann in diesem Zusammenhang eingeführt werden, weil es in Jahrgangsstufe 13 ggf. beim Acetylcholin (Neurobiologie) und beim abbauenden Stoffwechsel wieder auftaucht. Man kann auf die Formeln auch ganz verzichten.

Im Erklärvideo von simple biology wird zwar dargestellt, dass Acetylierung und Phosphorylierung von Histonen zu einer lockeren Wicklung der DNA und damit erhöhter Transkription führe, während Methylierung eine enge Wicklung und damit erniedrigte Transkription bewirke. Ganz so einfach scheint es aber nicht zu sein (vgl. Tabelle im wikipedia-Artikel „Histonmodifikation").

Die Darstellung zu Histon-Modifikationen in Unterricht Biologie kompakt 414 (April 2016) „Genregulation bei Eukaryoten" auf Seite 11 geht weit über die Anforderungen des LehrplanPLUS hinaus!

Histone (das Histon) sind spulenförmige Proteinkomplexe, um welche die DNA gewickelt ist. *(Den Begriff Nukleosom halte ich für verzichtbar.)*

Histonmodifikationen sind chemische Veränderungen an Histon-Komplexen. Von der Modifikation der Histone hängt ab, wie locker bzw. wie dicht die Packung des DNA-Histon-Komplexes (des Chromatins) ist. Ist diese Packung dicht, kann sich der Proteinkomplex für die Transkription nicht an die DNA anlagern und das jeweilige Gen ist stumm geschaltet, und umgekehrt. Histonmodifikationen dienen also der Regulation der Genaktivität (im Vorfeld der Transkription). Den umfassenden und sehr differenzierten Einfluss der Histone auf die Transkription bezeichnet man deshalb auch als „Histon-Code". *(Evtl. führen Sie die Begriffe Heterochromatin für die dicht gepackten und Euchromatin für die locker gepackten Abschnitte der DNA ein.)*

Es genügt, wenn nur eine Möglichkeit der Modifikation angesprochen wird, z. B. die Acetylierung von Lysin-Resten in Histonen. Dabei fügt das Enzym Histon-Acetyl-Transferase eine Acetylgruppe ($H_3C–CO–$) an die endständige Aminogruppe des Aminosäurerestes von Lysin an. Dieser Vorgang ist reversibel: Mit Hilfe des Enzyms Histon-Deacetylase kann die Acetylgruppe wieder entfernt werden.

Die Lage des acetylierten Lysinrests im Histonmolekül sowie die Nachbarschaft weiterer Modifikationen legt fest, ob die Acetylierung eine Verdichtung oder eine Lockerung der DNA-Wicklung bewirkt.

Ggf. wird angesprochen, dass auch andere Gruppen an Histone gebunden werden können wie Methylgruppen bzw. Phosphatgruppen. Auch bei ihnen hängt die Wirkung vom Gesamtkontext ab. *(Im Buchnerbuch ist in Abbildung B3, Seite 63, nur dargestellt, dass Histon-Acetylierung zur Lockerung und Histon-Methylierung zur Verdichtung des DNA-Histon-Komplexes führt. Aber ganz so einfach sind die Verhältnisse nicht, denn ob die Acetylierung bzw. Methylierung eine Verdichtung oder Lockerung bewirkt, hängt noch von weiteren Faktoren ab. Ich würde hier keine Regel ableiten, wie sie in B3 suggeriert wird.)*

Fakultativ: Besprechung biochemischer Aspekte mit Formeln

Hinweise: Die unterschiedlichen Varianten von Acetyl-Transferase und Deacetylase fallen der didaktischen Reduktion zum Opfer. Allerdings würde ich an dieser Stelle (wenn der Kurs mitzieht) die chemischen Vorgänge der Acetyl-Bildung und der Acetylierung anhand von Strukturformeln darstellen, die allerdings sorgfältig und einfühlsam interpretiert werden müssen. Dabei

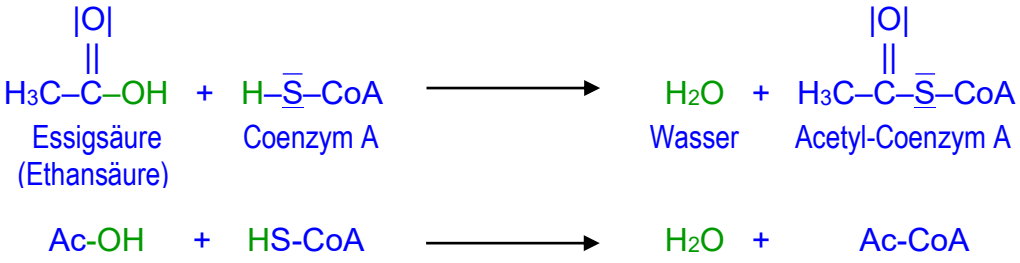
geht es aber nur um Edukte und Produkte, nicht um Zwischenschritte oder gar Reaktionsmechanismen. Zugleich wird Vorwissen zu Aminosäuren und Proteinen wiederholt und angewandt.

Die Acetylgruppe:

Essigsäure spielt im Stoffwechsel eine zentrale Rolle (*acetum*, lateinisch: Essig). Für eine Übertragung auf ein anderes Molekül wird die Essigsäure an das sogenannte Coenzym A gebunden. Dabei verbindet sich die OH-Gruppe* aus der Carboxygruppe mit einem Wasserstoffatom aus der Thiol-Gruppe des Coenzym A zu einem Wasser-Molekül. Damit ist die Acetylgruppe an das Coenzym A gebunden. Diese Bindung erfolgt über ein Schwefelatom des Coenzyms A. Ein Coenzym ist ein Molekül, das obligat an einer enzymatisch katalysierten Reaktion beteiligt und nicht dauerhaft an das Enzym gebunden ist.

* Ich lehne es ab, diese spezielle OH-Gruppe als Hydroxygruppe zu bezeichnen, weil sie Bestandteil einer Carboxygruppe ist und somit völlig andere Eigenschaften hat als eine isolierte Hydroxygruppe.

Bildung von Acetyl-Coenzym A:



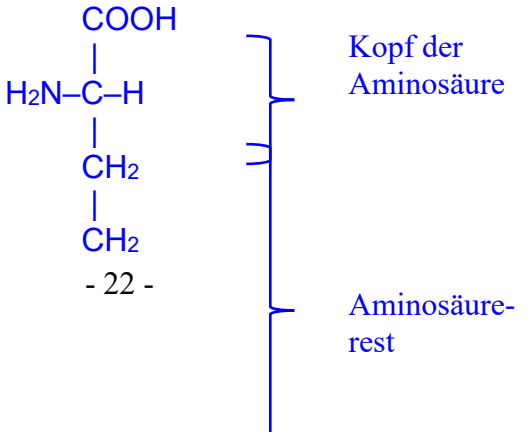
Die Acetylgruppe wird abgekürzt durch Ac, das Coenzym A durch HS-CoA. Das mit einer Acetylgruppe beladene Coenzym A heißt Acetyl-CoA oder aktivierte Essigsäure.

Abbildung Acetyl-CoA [jpg]

Hinweise: Achten Sie darauf, dass alle freien Elektronenpaare geschrieben werden. Damit die Atom-Umlagerungen besser zu sehen sind, würde ich – wie dargestellt – die nur wenig vereinfachten Strukturformeln verwenden, nicht die stark vereinfachten, bei denen die Kohlenstoff-Atome durch Enden und Ecken dargestellt sind und die Wasserstoff-Atome nicht geschrieben werden. In der unteren Zeile ist die selbe Reaktion dargestellt, aber in symbolischer Schreibweise.

Lysin:

Wie alle Aminocarbonsäuren trägt das zweite Kohlenstoff-Atom (das α-Atom) von Lysin eine Carboxy- (COOH-) und eine Aminogruppe (H_2N-). Die Kettenlänge beträgt insgesamt 6 Kohlenstoff-Atome, von denen das letzte (C6 bzw. ε-Atom; fakultative Bezeichnung) eine weitere Aminogruppe trägt. Die Kursteilnehmer können die in der Formel dargestellten funktionellen Gruppen sowie die Länge des Moleküls aufgrund ihres Vorwissens beschreiben.



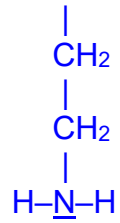


Abbildung Lysin Formel [jpg]

Hinweis: Hier und in der folgenden Abbildung ist nicht berücksichtigt, dass die Aminogruppe meist in protonierter Form, also mit positiver Ladung vorliegt.

Vorgang der Histon-Acetylierung:
Mit Hilfe des Enzyms Histon-Acetyl-Transferase wird ein Wasserstoff-Atom der endständigen Aminogruppe eines Lysin-Restes ausgetauscht durch eine Acetylgruppe, die von Acetyl-CoA geliefert wird. (Die andere Aminogruppe und die Carboxygruppe sind über Peptid-Bindungen mit den benachbarten Aminosäuren verbunden.) *Der Name des Enzyms stellt keinen Lerninhalt dar. Die Kursteilnehmer betrachten die folgende Abbildung und verbalisieren den dort vorgestellten Vorgang.*

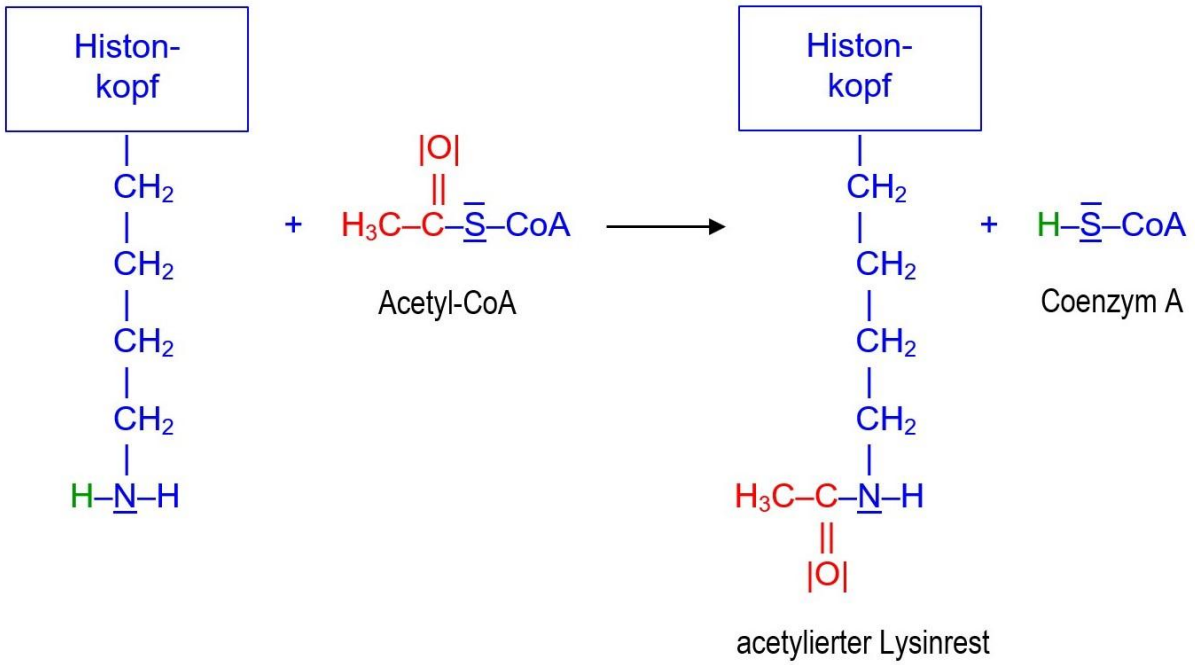
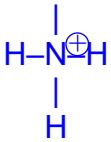


Abbildung Lysin Acetylierung [jpg]
Graphik: Lysin allein und Acetylierung zum Bearbeiten [docx]

Wirkung (nur **Begabtenförderung**):

Im Protein liegt die endständige Aminogruppe des Lysin-Restes in protonierter Form vor und trägt deshalb eine positive Ladung:



Wenn eines der Wasserstoff-Atome dieser Gruppe durch einen Acetylrest ersetzt ist, kann sich dort kein Proton (Wasserstoff-Ion) mehr anlagern. Deshalb ist die acetylierte Aminogruppe elektrisch neutral.

Die positive Ladung der protonierten Aminogruppe steht in elektrostatischer Wechselwirkung mit der negativen Ladung der Phosphatreste der DNA (Ionenbindung). Dies hat zur Folge, dass

sich bestimmte Regionen des DNA-Histon-Komplexes verdichten. Damit wird eine Bindung zwischen Transkriptionsfaktoren und DNA erschwert und dadurch die Transkription behindert (ggf. Fachbegriff Heterochromatin).

Die acetylierte Aminogruppe ist nicht geladen, die oben genannte elektrostatische Wechselwirkung entfällt. Dies hat zur Folge, dass sich der DNA-Histon-Komplex lockert, damit den Zutritt von Transkriptionsfaktoren erleichtert und dadurch die Transkription fördert (ggf. Fachbegriff Euchromatin).

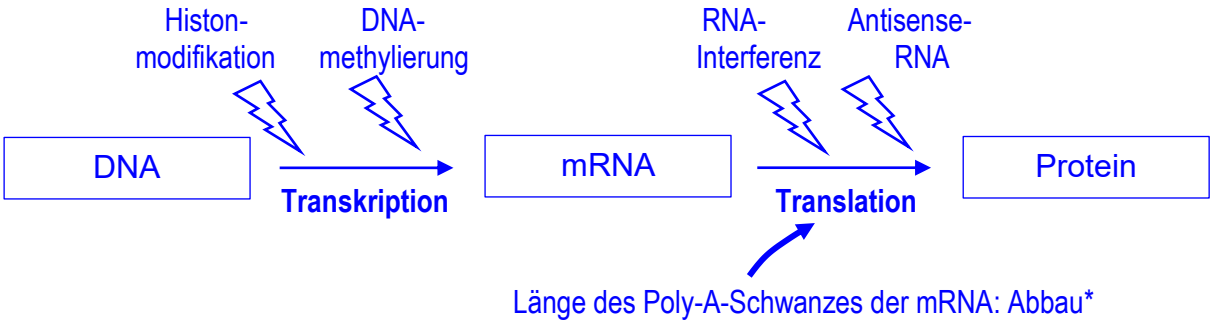
Methylierung (nur **Begabtenförderung**):

Das Enzym Histon-Methyl-Transferase kann Methylgruppen (H_3C–) auf die Aminosäurereste von Lysin bzw. Arginin übertragen, wobei Lysin bis zu drei, Arginin bis zu zwei Methylreste erhalten kann. Ob die Wirkung der Histon-Methylierung die Transkription fördert oder hemmt, hängt von der Lage der Aminosäure innerhalb des Histonproteins ab. Histon-Demethylasen machen den Vorgang rückgängig, indem sie Methylgruppen abspalten.

Hinweise: Die Phosphorylierung von Histonen sowie den Begriff Histon-Code würde ich auf aus dem Unterricht heraus lassen.

Deaktivierte X-Chromosomen (nur Information für die Lehrkraft):
In Barr-Körperchen, also stark kondensierten und damit deaktivierten X-Chromosomen, liegen bestimmte Histone methyliert und andere Histone deacetyliert vor.

Es ist sinnvoll, an dieser Stelle zusammenfassend die wichtigsten Mechanismen der Epigenetik innerhalb der Proteinbiosynthese zu verorten, auch Mechanismen aus Abschnitt 1. Dabei sollte noch einmal die Grundfrage aufgegriffen werden: Warum sind Zellen trotz identischer genetischer Ausstattung so unterschiedlich? Die Blitz-Symbole bedeuten: Hemmung.



** 2024 wurde entdeckt, dass mRNA in Bakterien (konkret: Salmonella enterica) schneller abgebaut wird als bislang vermutet und zwar nach durchschnittlich 1 Minute.*

2.3 Stammzellen (ca. 2 Stunden)

Inhalte zu den Kompetenzen	***Kompetenzerwartungen:* Die Sch. ...**
embryonale und adulte Stammzellen als noch undifferenzierte Zellen	beurteilen die Bedeutung von Stammzellen für die Forschung und für medizinische Anwendungen und bewerten deren Einsatz aus ethischer Sicht.
Vorwissen: *(Stammzellen waren zwar im G8 Thema in der 9. Jgst., aber nicht mehr im LehrplanPLUS.)*	

Der wikipedia-Eintrag wie auch der Artikel im Spektrum Lexikon der Biologie zu Stammzellen sind zu komplex und wissenschaftssprachlich zu hoch, um als Quellentexte für Schülerrecherchen dienen zu können. Schülerzentriertes Arbeiten bietet sich an dieser Stelle zwar an, benötigt aber Texte auf altersgemäßem Niveau (z. B. Schulbücher).
Die reinen Fakten zu Stammzellen sollten rasch abgehandelt werden (ca. 1 Stunde), damit genug Zeit für Recherchen und Diskussion bei der Bewertung bleibt (vgl. Kompetenzerwartungen).

2.3.1 Begriffsklärung

Die öffentliche Diskussion um mögliche medizinische Anwendungsbereiche für Stammzellen weckt bei den einen große Hoffnungen, stößt aber bei anderen auf kompromisslose Ablehnung, so dass der Begriff „Stammzelle“ nicht immer neutral im biologischen Sinn verwendet wird, sondern durchaus ideologisch negativ besetzt sein kann. Dem muss der Biologie-Unterricht sachliche Information entgegen setzen, damit eine ethische Diskussion sachlich geführt werden kann.

Ausdifferenzierte Zellen wie Blut-, Muskel-, Nerven- oder Drüsenzellen können sich unter normalen Umständen weder teilen, noch in andere Zelltypen umwandeln. Stammzellen sind als undifferenzierte Zellen dagegen zur Zellteilung fähig, wobei die eine Tochterzelle in der Regel weiterhin Stammzelle bleibt, während sich die andere ausdifferenziert.

Nach der Entwicklungsphase des Organismus unterscheidet man embryonale und adulte Stammzellen (Gewebestammzellen), welche unterschiedliche Eigenschaften besitzen.

Die Einteilung der Stammzellen in totipotent (Zellen bis zum 8-Zell-Stadium), pluripotent (embryonale Stammzellen aus dem Bläschenkeim) und multipotent (Gewebestammzellen) halte ich – zumindest als obligate Lerninhalte – für überflüssig. Das Multiplikatorenteam vom Januar 2024 in Dillingen empfiehlt allerdings die obligate Verwendung der Begriffe pluripotent und multipotent.

2.3.2 Embryonale Stammzellen

Abkürzung: ES-Zellen
Sie stammen aus einem sehr frühen embryonalen Stadium:
Die befruchtete Eizelle (die Zygote) teilt sich, so dass ein Keim aus zwei identischen Zellen entsteht. Weitere Zellteilungen führen zum 4-, 8-, 16-Zell-Stadium usw. Nach weiteren Teilungen liegen die Zellen in einem Haufen aufeinander, der an eine Maulbeere erinnert und deshalb Maulbeer-Stadium (die Morula) genannt wird. Nach 3-4 Tagen ist nach weiteren Zellteilungen daraus der Bläschenkeim (die Blastozyste) entstanden, bei dem die Zellen eine Kugeloberfläche bilden, an deren Innenseite an einer Stelle ein Zellhaufen klebt (der Embryoblast). Dieser Zellhaufen enthält die embryonalen Stammzellen.

Diese Stadien sollten in Projektion bzw. durch Modelle dargestellt werden. Die Bezeichnungen der Stadien stellen keinen Lerninhalt dar. Die Begegnung mit ihnen ist an dieser Stelle aber sinnvoll, weil die Ontogenese im LehrplanPLUS nirgends explizit berücksichtigt wird. Auf die Einteilung der Keimblätter (Ekto-, Meso- und Entoderm) würde ich allerdings verzichten.

Eigenschaften embryonaler Stammzellen:

- Sie teilen sich rasch und häufig.
- Sie sind unbegrenzt teilungsfähig.

- Sie können sich zu jedem Zelltyp des Organismus differenzieren. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Pluripotenz (Adjektiv: pluripotent; *plus*, lateinisch: mehr; *potentia*, lateinisch: Vermögen, Kraft). *Der Begriff Pluripotenz muss keinen Lerninhalt darstellen.*
- Embryonale Stammzellen kommen natürlicherweise nur im frühen Embryo vor.

Der Mensch besitzt über 300 verschiedene Zelltypen, darunter auch die Keimzellen (Ei- und Spermienzelle), die letztlich alle auf seine embryonale Stammzellen zurückgehen.

2.3.3 Adulte Stammzellen

Auch im erwachsenen (adulten) Körper sind Stammzellen für den Ersatz zerstörter oder gealterter Zellen bzw. für das Wachstum von Organen (z. B. Muskeln) zuständig. Die neuen Zellen gehen im herangewachsenen Körper aus adulten Stammzellen hervor. Bisher wurden beim Menschen in 20 verschiedenen Geweben adulte Stammzellen entdeckt.

Eigenschaften adulter Stammzellen:

- Sie teilen sich nicht mehr so oft wie embryonale Stammzellen.
- Aus ihren Tochterzellen entstehen nur wenige Zelltypen. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Multipotenz (Adjektiv: multipotent; *multus*, lateinisch: viel). *Der Begriff Multipotenz muss keinen Lerninhalt darstellen.*
- Sie befinden sich in dem Organ, dessen Zelltypen sie erzeugen können.

Beispiele:

- Knochenmark: Etwa ab dem vierten Embryonalmonat bilden adulte Stammzellen des Knochenmarks rote sowie die unterschiedlichen Typen der weißen Blutzellen.
- Haut: Die adulten Stammzellen der Haut (epidermale Stammzellen) sitzen in deren innerster Schicht (der Basalschicht). Sie produzieren neue Epidermis-Zellen. Die alten Epidermis-Zellen an der Hautoberfläche fallen ab, die neuen folgen von innen her nach.
- Gehirn: Aus adulten Stammzellen im Gehirn (neuronale Stammzellen) bilden sich verschiedene Typen von Nervenzellen sowie sogenannten Gliazellen, die zwischen den Nervenzellen sitzen. *Das ist eine relativ neue Erkenntnis, früher ging man davon aus, dass beim Erwachsenen keine neuen Nervenzellen entstehen würden.*

Induzierte Stammzellen (nur zur **Begabtenförderung**):
2007 wurden in differenzierte menschliche Hautzellen die Gene für vier Transkriptionsfaktoren eingebracht. Daraufhin dedifferenzierten diese Zellen und erlangten einen Status ähnlich wie pluripotente embryonale Stammzellen. [aus Stryer: Biochemie]

2.3.4 Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)

Induzierte pluri- bzw. multipotente Stammzellen gehen durch bestimmte Manipulationen aus differenzierten Zellen hervor und könnten die ethische Debatte weitgehend überflüssig machen. Es ist allerdings noch nicht so weit, dass wir beispielsweise individuelle Knochenmarks-Stammzellen aus Hautzellen eines Patienten herstellen könnten.
Im LehrplanPLUS tauchen induzierte Stammzellen nicht auf und sollten nach meinem Dafürhalten von der Lehrkraft auch nicht in die Diskussion eingebracht werden. Diesem Standpunkt widersprechen allerdings andere Stimmen, die argumentieren, die Schüler stoßen in der Recherche ohnehin auf induzierte pluripotente Stammzellen (iPS), bei denen zudem die gesellschaftlich-ethische Bewertung besonders wichtig ist. Ich nehme sie also mit auf.

Durch bestimmte Manipulationen gelingt es, ausdifferenzierte Gewebszellen (auch vom Menschen) in induzierte pluripotente Stammzellen umzuwandeln:

- induziert: hervorgerufen durch künstliche Eingriffe
- pluriopotent: Sie können zu fast allen Körperzellen differenzieren.
- Stammzellen: Sie sind teilungsfähig, wenn auch schlechter als embryonale Stammzellen.

Wenn sie denn einmal einsatzfähig und zugelassen sein sollten, verspricht man sich, mit ihnen Gewebeschäden (z. B. nach einem Herzinfarkt) oder bei Verletzung von Nervenzellen heilen zu können.

2.3.5 Stammzellen in der Forschung

Hinweis: In den Abschnitten 2.3.4 und 2.3.5 habe ich versucht, aus den meist unübersichtlichen Quelltexten einige wesentliche Beispiele herauszukristallisieren. Aus diesen Zusammenstellungen wählen Sie für den Unterricht einige aus. Auch hierbei gilt: Weniger ist Mehr!

Knockout-Mäuse:
In der Stammzellen-Forschung bilden Labormäuse das wichtigste Modell für Säugetiere. Knockout-Mäuse werden u. a. dadurch hergestellt, dass aus dem Bläschenkeim (Blastozyste) embryonale Stammzellen entnommen werden, in denen anschließend bestimmte Gene ausgeschaltet werden. Die auf diese Weise gentechnisch veränderten Stammzellen werden dann in frühe Mäuseembryonen eingeführt. Auf ähnliche Weise werden auch „Knockin"-Mäuse hergestellt, bei denen ansonsten stillgelegte Gene aktiviert sind. Durch beide Methoden lässt sich untersuchen, welche Aufgaben einzelne Proteine im Körper haben.

Stammzellen-Forschung:
Ein anderer Forschungszweig der Stammzellen-Forschung versucht, aus embryonalen bzw. adulten Stammzellen verschiedene differenzierte Zelltypen herzustellen. Damit wird angestrebt, letztendlich menschliches Gewebe als Ersatzmaterial zu gewinnen.
Embryonale Stammzellen werden aus dem Bläschenkeim (Blastozyste) von 3-4 Tage alten menschlichen Embryonen gewonnen, die dabei zerstört werden. Diese Methode ist beim Menschen in Deutschland nach dem Embryonenschutzgesetz verboten. Allerdings dürfen im Ausland erzeugte embryonale Stammzellen unter Auflagen importiert werden (Stammzellgesetz vom Juli 2002); so müssen sie vor dem 1. Mai 2007 gewonnen worden sein (Beschluss des Bundestags vom 11.4.2008).
Die ethische Diskussion über Stammzellen-Forschung ist im Abschnitt 2.3.6 vorgesehen.

Pharmazie:
Neue pharmazeutische Wirkstoffe müssen vor ihrer Zulassung ausführlich getestet werden. In Zukunft könnten dabei Zellhaufen oder Organoide (kleiner und viel einfacher gebaut als das eigentliche Organ), die aus menschlichen Stammzellen gewonnen werden, als Testgewebe dienen, bevor Tests an kompletten Organismen vorgenommen werden. Damit könnten Tierversuche stark eingeschränkt werden.

2.3.6 Adulte Stammzellen in der Medizin

Im Mittelpunkt steht die Gewinnung von Ersatzmaterial bei Organschädigungen. Bis jetzt werden dafür adulte Stammzellen aus dem entsprechenden Organ des Patienten selbst gewonnen, weil dann keine Abstoßungsreaktionen des Immunsystems zu erwarten sind:

- Blutzellen (bei Leukämie, also Mangel an roten Blutzellen; bei der Therapie von Lymphknoten-Tumoren, s. u.): Entnahme von Stammzellen aus dem Knochenmark durch Punktion des Beckenknochens unter Vollnarkose (bei der Punktion wird der Knochen mit einer Nadel durchstochen und ein Teil des Knochenmarks herausgesaugt); stationär. Alternative: Aus dem Knochenmark treten neben den reifen Blutzellen auch wenige Blutstammzellen aus, die dann im Blut schwimmen. Um sie zu gewinnen, erhält der Patient zunächst ein Wachstumshormon, das die Bildung dieser Zellen beschleunigt; dann wird ihm über einen Venenkatheter Blut abgenommen, das Blut filtriert (dabei werden die Blutstammzellen abgetrennt und entnommen) und über einen zweiten Katheter wieder zurückgeführt. *Hinweise: Eigentlich werden sogenannte Progenitorzellen gewonnen, die das Entwicklungsstadium nach den eigentlichen Stammzellen darstellen. Den Begriff würde ich aber nicht einführen. Die Gewinnung aus dem Blut heißt Stammzell-Apherese und wird bevorzugt, weil sie nicht invasiv ist. Der Begriff Punktion kann eingeführt werden.*
- Behandlung von Lymphknoten-Tumoren: Bei der Chemotherapie von Tumoren werden bevorzugt Zellen getötet, die schnell wachsen, wie Tumorzellen, aber auch Stammzellen. Deshalb werden zunächst Blutstammzellen des Patienten gewonnen, bevor die Chemotherapie einsetzt. Nach deren Abschluss werden dem Patienten die Blutstammzellen wieder injiziert und sorgen für die Produktion roter und weißer Blutzellen. Diese Methode wird seit mehreren Jahrzehnten praktiziert.
- Blutgefäße / Herz: Die innere Lage der Blutgefäße heißt Endothel. Endothel-Vorläuferzellen schwimmen im Blut und können daraus gewonnen werden (s. o.). Derzeit wird untersucht, inwiefern sie bei Herz- und Gefäßerkrankungen zur Erneuerung des Gewebes beitragen können.
- Vorsorge: Bereits bei der Geburt eines Kindes können dessen Blutstammzellen aus dem Blut in der Nabelschnur und in der Plazenta (Mutterkuchen) gewonnen und für spätere Anwendungen vorsorglich aufbewahrt werden.
- Hautzellen (z. B. nach schweren Verbrennungen): Entnahme von epidermalen Stammzellen (Hautstammzellen) aus der Unterhaut durch Biopsie mit örtlicher Betäubung, ambulant. Bei der Biopsie wird ein kleines Stück Unterhautgewebe mit einer Kanüle entnommen. Daraus werden die Hautstammzellen isoliert und ein Teil von ihnen aufbewahrt, um für spätere Anwendungen zur Verfügung zu stehen.

Für die Zukunft erhofft man sich, geschädigte Organe mit Hilfe von adulten Stammzellen zu reparieren bzw. aus ihnen Teile von Organen herzustellen und sie dem Patienten einzusetzen (z. B. Hautstücke, auch wenn diese keine Schweißdrüsen, Sinneszellen, Talgdrüsen oder Haarfollikel usw. enthalten). Es wird auch versucht, bereits differenzierte Zellen so umzuprogrammieren, dass sie die Eigenschaften embryonaler Stammzellen erhalten (induzierte pluripotente Stammzellen). Es ist im Tierversuch bereits gelungen, daraus Herzmuskel- bzw. Nervenzellen zu gewinnen. Ebenso hofft man, bei degenerativen Erkrankungen (wie der Parkinsonschen Krankheit), Diabetes oder bestimmten Formen von Krebs durch Stammzelltherapie defekte Zellen durch gesunde zu ersetzen.

vgl. „Menschliche Embryonen als Ersatzteillager?“ von der Bundeszentrale für politische Bildung [pdf]

2.3.7 Ethische Diskussion

Der ethischen Diskussion über den Einsatz von Stammzellen sollte viel Zeit eingeräumt werden, am besten eine ganze Unterrichtsstunde. Voraussetzung dafür sind die entsprechenden bio-

logischen Vorkenntnisse. Sachinformation und ethische Diskussion nebeneinander statt nacheinander durchzuführen, halte ich für problematisch. Ebenso sollte man sich auf ein Hauptthema konzentrieren (wie im Anschluss dargestellt). Diese Diskussion muss im Biologie-Unterricht geführt werden, weil Lehrkräfte anderer Fächer die dafür nötige Sachkenntnis in der Regel nicht besitzen.

Bewertung:

Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen:
Ein wesentlicher Gesichtspunkt der ethischen Diskussion im Rahmen der Verwendung von menschlichen embryonalen Stammzellen betrifft deren Gewinnung: Bei künstlicher Befruchtung (in-vitro-Fertilisation) werden mehrere Eizellen mit Spermienzellen außerhalb des Körpers befruchtet. Nur wenige der daraus entstehenden Keime werden der künftigen Mutter eingesetzt, die überzähligen werden normalerweise tiefgefroren. Aus solchen überzähligen Keimen wurden in der Vergangenheit 3-4 Tage nach der Befruchtung aus dem Keimbläschen (Blastozyste) die embryonalen Stammzellen isoliert, wobei der Keim zerstört wurde.

Der zentrale Begriff für eine ethische Bewertung dieses Vorgangs ist die Würde des Menschen. Sie ist durch die „Allgemeine Erklärung der Menschenrechte“ geschützt, die am 10. Dezember 1948 durch die UN-Generalversammlung verkündet wurde. In Deutschland ist die Menschenwürde durch das Grundgesetz geschützt. Auf die Stammzellen-Forschung angewendet, läuft dies auf die Frage hinaus: Besitzt ein 4 Tage alter menschlicher Keim bereits die Menschenwürde oder nicht? Dazu existieren unterschiedliche Standpunkte:

a) Gegner der Stammzellforschung argumentieren, dass die Zellen, die aus einer befruchteten Eizelle hervorgehen, von Anfang an dem Würdeschutz unterliegen und deshalb eine Zerstörung des Keims zur Gewinnung von Stammzellen nicht zulässig ist. Ihre Argumentation wird mit dem Akronym SKIP bezeichnet (ein Akronym ist ein Kunstwort aus mehreren Anfangsbuchstaben):

S = Spezies-Argument: Alle Angehörigen der Spezies (Art) Homo sapiens besitzen den Würdeschutz. Auch Embryonen gehören dieser Spezies an und müssen deshalb geschützt werden.

K = Kontinuitäts-Argument: Die Entwicklung von der Zygote über den Embryo und den Fetus zum Säugling usw. verläuft kontinuierlich. Auch alle kleinen Entwicklungsschritte in den ersten Tagen des Keimes verlaufen kontinuierlich. Kein einziger dieser Schritte bildet eine objektive Grenze, ab der der Embryo als schutzbedürftig gelten würde. Deshalb gilt der Schutz von Anfang an.

I = Identitäts-Argument: Der Embryo und die Person, die sich aus ihm entwickeln kann, sind identisch. Wenn die Person Würdeschutz genießt, dann auch der Embryo.

P = Potentialitäts-Argument: Embryonen besitzen Würde, weil sie das Potential (die Möglichkeit) besitzen, sich zu einer Person zu entwickeln.

Dazu passt die ethische Regel: „Behandle andere so, wie du selbst behandelt werden willst.“ bzw. im Speziellen: „Wir würden uns nicht wünschen, abgetrieben worden zu sein. Deshalb sollten wir dies auch anderen nicht zufügen.“

Diese Formulierungen sind gegenüber dem wikipedia-Artikel „SKIP-Argumentation“ bereits stark vereinfacht. Sie werden die Schüler trotzdem herausfordern.

b) Befürworter der Stammzellenforschung argumentieren dagegen mit dem hohen Wert menschlicher embryonaler Stammzellen für die (künftige) Heilung schwerer Krankheiten durch

Ersatz defekter oder fehlender Zellen (z. B. Gehirnzellen bei Parkinson-Krankheit, Nervenzellen des Rückenmarks bei Querschnittlähmung oder Zellen der Bauchspeicheldrüse bei Diabetes). Nachdem ein Schwangerschaftsabbruch in Deutschland innerhalb der ersten 12 Wochen vom Gesetz her möglich ist, gilt dies auch für 4 Tage alte Embryonen. Der ethische Nutzen sei höher zu bewerten, auch wenn der medizinische Einsatz noch auf sich warten lässt (entsprechende Forschungsergebnisse gibt es erst bei Nagetieren (Mäusen), nicht aber bei größeren Säugetieren).

Eine Möglichkeit, diesen ethischen Konflikt zu umgehen, könnte darin bestehen, menschliche embryonale Stammzellen aus unbefruchteten Eizellen zu gewinnen, die ohnehin anfallen, wenn Eizellen für künstliche Befruchtung entnommen werden. Durch bestimmte Maßnahmen könnten diese haploiden Zellen veranlasst werden, ihren Chromosomen-Bestand zu verdoppeln und sich dann zu teilen.

(Religiöse Standpunkte werden im wikipedia-Artikel „Stammzelle“ dargestellt. Ich habe sie hier herausgelassen, weil sich die Religionsgemeinschaften ohnehin der SKIP-Argumente bedienen und zusätzliche theologische Argumentationen, z. B. über die Seele, den Rahmen sprengen würden.)

Beispielaufgabe zum bioethischen Bewertungsprozess
zum Thema „Stammzellen“: im Mebis-Raum *(Man hat mir gesagt, da sei etwas zu finden. Ich selbst habe keinen Mebis-Zugang.)*
„Wenn die Leber versagt – Lebensrettung durch Stammzellen“ unter dem Link:
https://www.zellux.net/m.php?sid=159