

Wie beeinflussen Umwelterfahrungen unser Genom?

Regulation auf molekularer Ebene durch epigenetische Prozesse

Weigl, A., Bryce, M.¹, Meilinger, D.¹, Fischer, K.¹, Aufleger, M.²

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Biozentrum Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, 82152 Planegg-Martinsried, Ludwig-Maximilians-Universität München; ²Didaktik der Biologie, Winzererstr. 45/II, 80797 München; Städtisches Käthe-Kollwitz-Gymnasium München, Nibelungenstraße 51, 80639 München

Kontakt: bryce@bio.lmu.de

Abstract

Differenzierte Zelllinien, Organismen in verschiedenen Metamorphose-Stadien, Bienenköniginnen und -Arbeiterinnen – bei all diesen Beispielen ist die Basenabfolge der DNA jeweils (größtenteils) identisch, die Phänotypen zeigen jedoch extreme Abweichungen untereinander. Im letzten Beispiel ist der Effekt sogar von Umwelteinflüssen induziert. Versucht man diese Phänomene zu erklären, stößt man schnell an die Grenzen klassischer molekulargenetischer Konzepte. Denn die Organisation des Genoms, die Regulation der Transkription, die variable Anpassung auf Umweltreize bis hin zur Vererbung solcher Anpassungen werden *epigenetisch* vermittelt. Aufgrund der rasanten Entwicklung dieses Forschungsgebiets ist es meist schwer die Übersicht über “die Epigenetik” zu wahren. Dieser Beitrag stellt die wichtigsten fachlichen Grundlagen der molekularen Mechanismen zusammen, skizziert einen Unterrichtsvorschlag im Flipped-Classroom-Format und stellt eine Vielzahl von Arbeitsmaterial zur Verfügung.

Schlagerworte: Epigenetik, Genetik, Flipped-Classroom, digitale Medien, DNA-Methylierung, Non-Coding-RNA, Histone, Genexpression. Umwelteinflüsse und Vererbung

1 Einführung in die Grundlagen epigenetischer Prozesse

Im Zuge des Human Genome Projekts, in dem die DNA-Sequenz des Menschen entschlüsselt wurde, rückten Phänomene in den Fokus, die mit bisherigen Vorstellungen nicht erklärt werden konnten. So wurde z.B. ersichtlich, dass nur ein geringer Teil des Erbguts tatsächlich für Gene codiert und sich das Genom verschiedener Personen nur geringfügig unterscheidet. Um diese neuen Phänomene zu erklären, muss man sich Mechanismen bewusstmachen, die die Genexpression eines Organismus steuern. Schlussendlich ist es für den Phänotyp nicht entscheidend, welche Gene potenziell vorliegen, sondern tatsächlich abgerufen werden. Mit den zugrundeliegenden, molekularen Mechanismen befasst sich das Forschungsgebiet der Epigenetik. Epigenetische Mechanismen beschreiben „alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderung der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz selbst kodiert sind“ (Gerda Egger *et al.*, 2004, S. 457).

1.1 Epigenetische Prozesse

Historisch gesehen ist Epigenetik ein Sammelbegriff für Phänomene, die sich mit Prozessen innerhalb der Zelle beschäftigen die über das klassische Verständnis der Genetik hinausgehen. Wichtige epigenetische Prozesse werden hier vorgestellt, darunter fallen:

- DNA-Methylierung
- Histonmodifikationen
- Non-Coding-RNA (ncRNA)

Zu den einzelnen Prozessen sind auch Flipped-Classroom-Einheiten als Arbeitsmaterialien vorhanden. Einen Überblick über die Thematik gibt der Lehrfilm "Epigenetik":

https://www.biologie.uni-muenchen.de/studium/lehrerbildung_lm/ideenfinder/flipped-class-room-epigenetik/epigenetik-gesamtfilm/index.html.

1.1.1 Die DNA-Methylierung

Bereits 1948 konnte Rollin D. Hotchkiss bei der Papierchromatographischen-Auftrennung von Erbgut feststellen, dass neben den bekannten vier Basen eine weitere Base in geringen Mengen auftritt. Er nannte sie „Epi-Cytosin“. Heute wissen wir, dass das 5C-Atom von Cytosin durch DNA-Methyltransferasen (DNMTs) methyliert werden kann (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Es entsteht 5-Methylcytosin (5mC). Bei diesem Vorgang wird die Basenabfolge nicht verändert, es handelt sich somit nicht um eine Mutation.

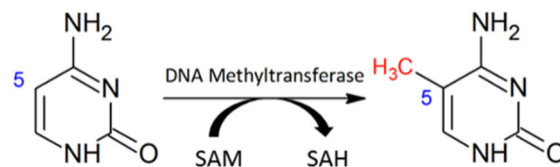


Abb. 1: Methylierung von Cytosin: DNA-Methyltransferasen oxidieren das 5C-Atom von Cytosin und fügen eine Methylgruppe an. S-Adenosilmethionin (SAM) fungiert als Methylgruppen-Donator.

Eine Neu-Methylierung erfolgt durch die DNMTs 3a und 3b (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.a**). Bei der Replikation wird die Methylierung nicht von der DNA-Polymerase aufrechterhalten (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.b**). Die Erhaltungsmethylierung erfolgt durch DNMT 1 (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.c**). Da nur Cytosin methyliert vorliegt und das paarende Guanin am Partnerstrang keine epigenetische Information beinhaltet, würde die Information nach der Trennung der Partnerstränge verloren gehen. Damit nach der Replikation ein identisches Methylierungsmuster an beiden Tochtersträngen vorliegt werden DNA-Abschnitte methyliert, bei denen sich Cytosin und Guanin mehrfach hintereinander abwechseln („CpG-Stellen“). So weisen beide Tochterstränge nach erfolgreicher Replikation die gleiche Hemimethylierung auf, die durch DNMT 1 auf die Partnerstränge übertragen wird. Im Falle einer Inaktivierung von DNMT 1 folgt nach weiteren Replikationen eine passive Demethylierung durch „Ausdünnen“ des Methylierungsmusters über mehrere Replikationen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden**

werden.d). TET-Enzyme wiederum können CpG-Stellen aktiv demethylieren (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.e**).

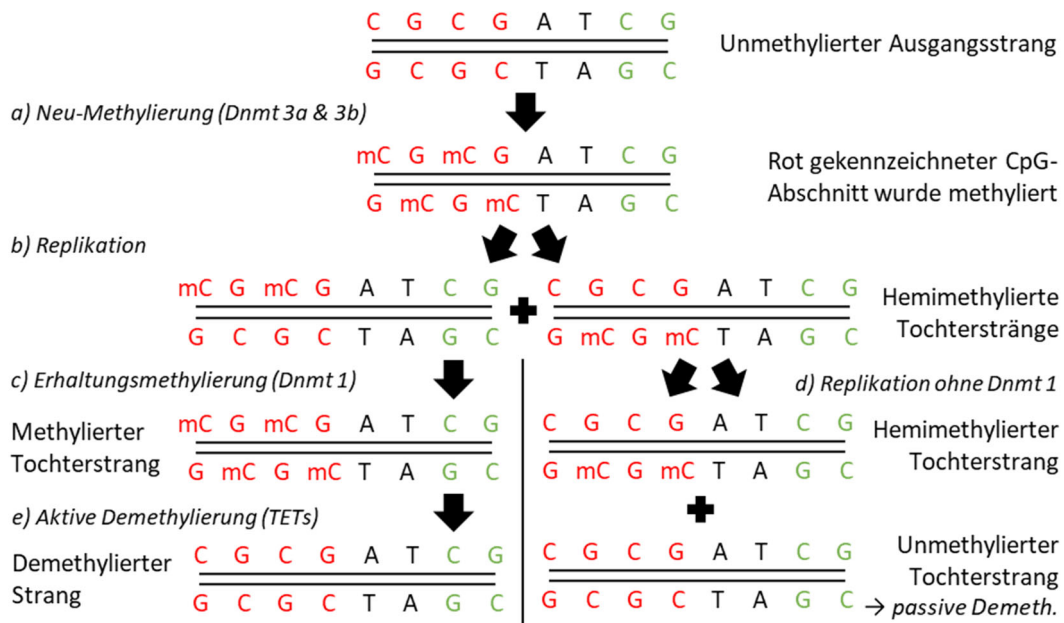


Abb. 2: Etablierung eines Methylierungsmusters, Erhaltungsmethylierung, sowie passive und aktive Demethylierung an einem DNA-Doppelstrang.

Generell kann man feststellen, dass methylierte DNA-Abschnitte nicht exprimiert werden. Dies ist zusätzlich durch eine Heterochromatisierung (verdichtetes Chromatin) bedingt, die durch Wechselwirkungen mit Histon-Modifikationen oder Suppressorproteinen zustande kommt.

Phänotypisch beobachtbare Auswirkungen einer DNA-Methylierung beruhen in der Regel nicht auf der Modifikation eines DNA-Abschnittes, sondern vielmehr auf der genomweiten Etablierung eines spezifischen Methylierungsmusters des jeweiligen Zelltyps. So können sich genetisch identische Stammzellen zu unterschiedlichen Zelllinien ausdifferenzieren. Dabei ändert sich die Basenabfolge nicht, lediglich das *Epigenom* der Zellen unterscheidet sich.

Ein anschauliches Beispiel für die Effekte der DNA-Methylierung liefert die Agouti-Maus (siehe Flipped-Classroom-Einheit, 2. Stunde). Wenn schwangere Mäuse mit einem fehlerhaften Allel unterschiedliche Mengen an Methylgruppen-liefernder Nahrung erhalten, bilden die Nachkommen unterschiedliche Fellfarben aus und neigen mehr oder weniger zu Fettleibigkeit. Dies beruht darauf, dass durch die Methylgruppen das betroffene Allel bereits im Mutterleib deaktiviert wird. Der gleiche Effekt kann beim Menschen beobachtet werden. Durch eine methylgruppenarme Ernährung während der Schwangerschaft sind die Neugeborenen anfälliger für Krankheitsbilder wie den offenen Rücken. Aus diesem Grund werden in manchen Ländern Methylgruppen-Lieferanten, wie z.B. Folsäure und Vitamin B12 in Grundnahrungsmittel wie Mehl zugegeben.

1.1.2 Der Histon-Code

Histone werden in der Schulbiologie oftmals als „Kabeltrommeln“ dargestellt, um die sich der DNA-Strang wickelt. Sie haben jedoch wesentlich weitreichendere und komplexere Funktionen. Histone sind

Oktamere, die aus verschiedenen Grundeinheiten aufgebaut sein können. Diese können weiterhin durch verschiedene Varianten ersetzt werden. Zudem enthalten sie die sogenannten Histonschwänze (Tails), Aminosäureketten, die den Histon-Proteinen angehängt sind. Diese Ketten sind divers modifizierbar, sie können u.a. methyliert, acetyliert, oder phosphoryliert werden. Jede mögliche Kombination aus Grundeinheit- und Tail-Modifikationen kann unterschiedliche Auswirkungen auf das Genom haben. Durch die unglaubliche Bandbreite an Möglichkeiten spricht man vom „Histon-Code“.

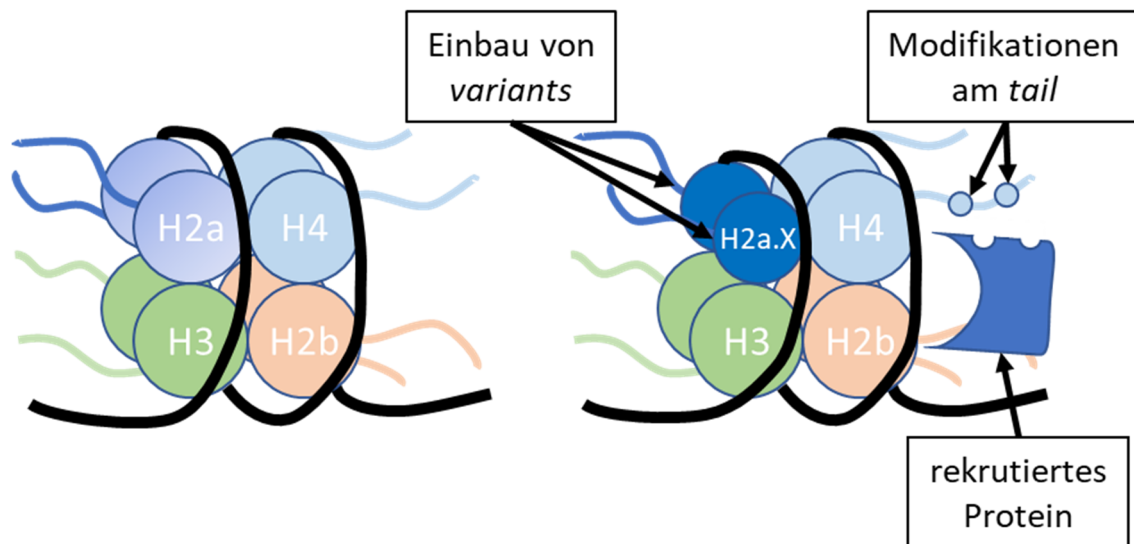


Abb. 3: Links: „Standard“-Histonoktamer aus je zwei H2a-, H2b-, H3- und H4-Histonen mit unmodifizierten Tails
Rechts: Der Einbau eines Histon-Variants (H2a.X) ändert die Form und damit die Umwicklung mit DNA, Modifikationen am Tail von H4 rekrutieren ein weiteres Protein, das diverse Funktionen haben könnte.

Neben der grundlegenden Organisation des Genoms im Zellkern regulieren Histon-Modifikationen (im Zusammenspiel mit DNA-Methylierung) ebenfalls die Eu- bzw. Heterochromatisierung der DNA. Eng verpacktes Heterochromatin kann nicht abgelesen werden, offenes Euchromatin (aufgelockertes Chromatingerüst) hingegen ist für die RNA-Polymerase leicht zugänglich. Dadurch ergibt sich eine weitere Ebene der Transkriptions- und Genexpressionskontrolle. Histonmodifikationen sind, wie alle epigenetischen Prozesse, prinzipiell reversibel, somit kann auf wechselnde Umweltbedingungen mit einer variablen Genexpression geantwortet werden.

Die Bedeutung von Histonen und deren Modifikationen wird bei der Tumorentstehung deutlich (siehe Flipped-Callsroom-Einheit, 3. Stunde). Häufig tritt in Tumoren eine globale Hypoacetylierung auf, wodurch Tumor-Suppressorgene deaktiviert werden. Onkogene sind oftmals lokal hyperacetyliert und somit aktiviert. Es gibt Therapieansätze, die an dieser Stelle greifen. Durch die Gabe von Medikamenten, die die Deacetylierung verhindern (also passiv eine Acetylierung der Histon-Tails bewirken), sollen die Tumor-Suppressorgene reaktiviert werden, um die Apoptose der Tumorzellen herbeizuführen.

1.1.3 Non-Coding-RNA (ncRNA)

Als Non-Coding-RNA (ncRNA) wird RNA bezeichnet, die nicht in Proteine translatiert wird. Diese kann regulatorische Funktionen bei der Genexpression ausüben, z.B. die Heterochromatisierung oder die Vermittlung von DNA-Methylierung und Histonmodifikationen an bestimmte DNA-Abschnitte. Diese

Mechanismen fungieren meist im Zusammenspiel mit weiteren Proteinkomplexen und Modifikationen (siehe Abb. 4).

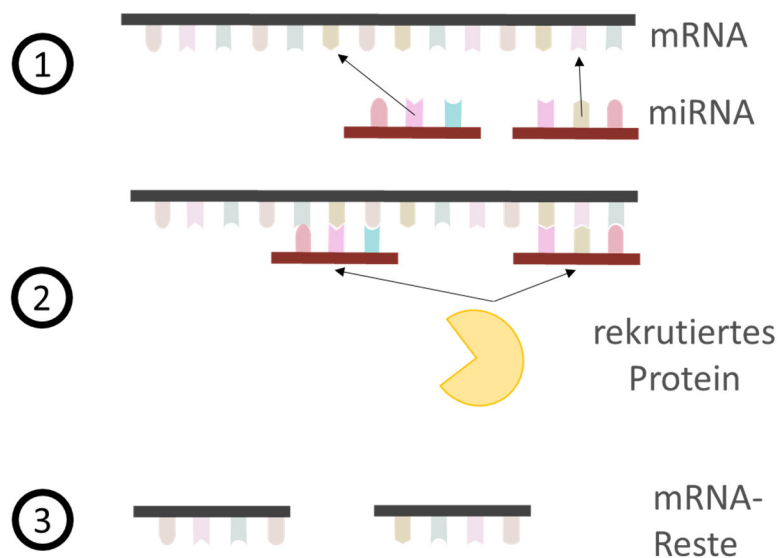


Abb. 4: Beispielhafter Ablauf einer RNA-Interferenz durch ncRNA: 1) Komplementäre microRNA-Stücke (miRNA) binden an mRNA, die Genexpression ist zunächst blockiert; 2) Die miRNA-Stücke rekrutieren Proteine, die die mRNA in Stücke schneiden; 3) Die restliche mRNA, sowie die gepaarten Stücke aus miRNA und mRNA können abgebaut werden.

Zur Veranschaulichung wird der Mechanismus einer beispielhaften RNA-Interferenz beschrieben: Ein bestimmter DNA-Abschnitt wird zur mRNA transkribiert und durch ein Enzym in kleinere mRNA-Stücke gespalten. Diese werden in einen spezifischen Proteinkomplex integriert. Dieser Komplex kann nun bestimmte mRNA-Abschnitte durch eine komplementäre Basenpaarung binden und Enzymaktivität zerschneiden. Somit wird die Translation dieser mRNA unterdrückt.

Die X-Inaktivierung ist ein bedeutsamer Mechanismus, der durch ncRNA reguliert wird. Lange ncRNA-Stücke starten den X-Inaktivierungsprozess, der anschließend durch DNA-Methylierung und Histonmodifikationen weiter gefestigt wird. Außerdem bietet die RNA-Interferenz eine schnelle Möglichkeit der Unterdrückung von viralem Erbgut (siehe Flipped-Classroom-Einheit, Stunde 4).

1.2 Vererbung epigenetischer Muster

Bei der Vererbung epigenetischer Muster müssen zwei Teilbereiche getrennt voneinander betrachtet werden. Zum einen die Weitergabe der Modifikationen im Organismus bei der Zellteilung. Dies hat besonders Auswirkungen auf die Individualentwicklung. Zum anderen können sich epigenetische Informationen in den Gameten manifestieren und über mehrere Generationen vererbt werden. Dies verdient besondere Aufmerksamkeit, wenn die epigenetischen Merkmale aufgrund von Umwelteinflüssen aufgebaut wurden.

1.2.1 Individualentwicklung

Die Etablierung und Löschung epigenetischer Muster, insbesondere des Methylierungsstatus der DNA, folgt während der Individualentwicklung einem genauen Plan (Abb. 5).

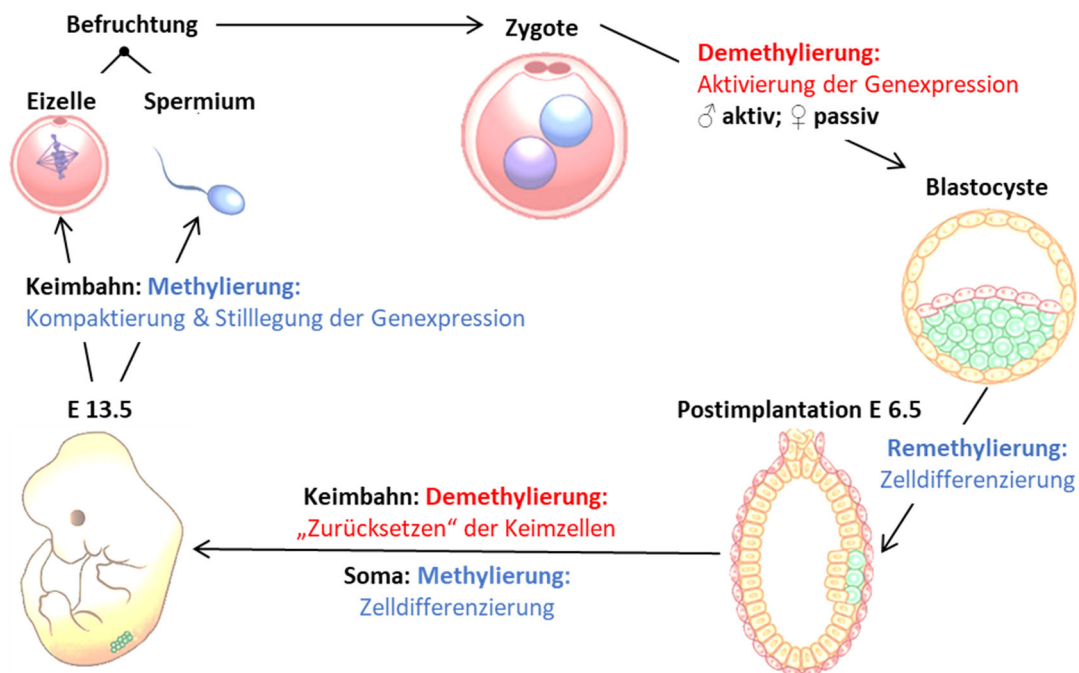


Abb. 5: Modifikation des Methylierungsmusters der DNA während der Individualentwicklung; E 6.5 bzw. E 13.5 bezeichnen das Alter des Embryos in Tagen.

Die Genexpression von Keimzellen ist durch eine starke Methylierung unterdrückt. Nach der Befruchtung muss dementsprechend die Genaktivität durch Demethylierung reaktiviert werden (siehe Abb. 5). Das väterliche Genom wird aktiv, das weibliche passiv demethyliert. Bereits vor der Implantation der Blastozyste in die Gebärmutter beginnt eine Remethylierung, die eine Ausbildung verschiedener Zelllinien ermöglicht. Im Soma setzt sich dieser Prozess bei der weiteren Entwicklung fort und gewährleistet die weitere Zelldifferenzierung. Die Zellen der Keimbahn wiederum verlieren ihr Methylierungsmuster, um die Keimzellen „zurückzusetzen“, bevor der nächste Entwicklungszyklus durchlaufen wird.

1.2.2 Transgenerational

Einige Gene sind von der Demethylierung im Zygoten-Stadium ausgeschlossen. Sie können geschlechtsspezifisch Merkmale der Eltern auf die Kinder übertragen und werden geprägte Gene (engl.: *imprinted*) genannt. Dies ermöglicht einen Informationstransfer, ohne dass sich die Basenabfolge der DNA ändern muss. Wird ein mütterliches Allel durch ein vererbtes Methylierungsmuster stillgelegt, spricht man von maternaler Prägung, bei paternaler Prägung ist das väterliche Allel unterdrückt. Paternale und maternale Prägung ergänzen sich häufig gegenseitig, fehlerhafte Ausprägungen können Krankheiten oder ein erhöhtes Risiko für Krebs zur Folge haben. Eine bekannte Erkrankung, die auf Imprinting-Fehlern beruht ist das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS; siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht Prägung an der Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) –Region

	Mütterliches Allel	Väterliches Allel	Folge
Gesundes Imprinting	Wachstumsfaktor (WF) stillgelegt; ZR aktiv	Zellzyklus-Regulator (ZR) stillgelegt; WF aktiv	Ausgeglichene Expression der Gegenspieler, gesunder Hormonlevel
Fehlerhaftes Imprinting bei BWS	ZR stillgelegt; WF aktiv	ZR stillgelegt; WF aktiv	Erhöhte Produktion von Wachstumshormonen, kaum Expression des Gegenspielers

Die BWS-Region trägt sowohl Gene für einen Wachstumsfaktor (WF) als auch dessen Gegenspieler, einen Zellzyklus-Regulator (ZR). Im gesunden Organismus ist im mütterlichen Allel der Wachstumsfaktor stillgelegt und der Zellzyklus-Regulator aktiv. Im väterlichen paternalen Allel sind Stilllegung und Aktivierung genau andersherum.

Bei Personen mit dem BWS findet man auf beiden Allelen das väterliche epigenetische Muster, somit werden verstärkt Wachstumshormone synthetisiert und umso weniger Regulatoren. Dadurch zeigen die Patienten unter anderem ein verstärktes embryonales Wachstum, überdurchschnittliche Körpergröße, sowie vergrößerte innere Organe (Choufani *et al.* 2010).

1.3 Gen-Umwelt-Interaktion

Epigenetische Muster können nicht nur über mehrere Generationen vererbt werden, sie können ebenfalls von Umweltfaktoren beeinflusst werden. Deutlich wird dies bei dem Eingangsbeispiel der Honigbienen, die mit Gelee Royal eine Bienenkönigin züchten. Es sind jedoch auch umweltinduzierte Effekte beschrieben, die zudem transgenerational vererbt werden. In der Forschung gibt es anschauliche Beispiele.

In der „Överkalix-Studie“ (Kaati *et al.* 2002) wurde festgestellt, dass die Enkel von Männern, die in der *slow growth period* (SGP; Entwicklungsphase vor der Pubertät) Hunger leiden mussten, eine geringere Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes zeigen. Bei einer übermäßigen Ernährung stieg das Risiko dafür erheblich (siehe auch Unterrichtsmaterial Punkt 2).

Ähnliche Ergebnisse erzielte die *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*. Diese zeigte, dass Söhne von Vätern, die in der SGP zu rauchen begannen, einen erhöhten BMI im Vergleich zu Söhnen hatten, deren Väter erst später damit anfangen (Pembrey *et al.* 2006).

Es wird vermutet, dass diese Phänomene durch paternale Prägung bedingt sind. Umweltinduzierte, transgenerational vererbte Effekte widersprechen zunächst der „klassischen“ Schulgenetik und stellen unser darwinistisches Weltbild in Frage. Andererseits ist es durchaus einleuchtend, dass das Genom nicht vollkommen von der Umwelt abgekapselt ist und gewisse Einflüsse auch Auswirkungen auf unsere Nachfahren haben. Die biologischen Mechanismen dieser Phänomene finden sich in der Epigenetik.

Hierbei sind jedoch noch viele Zusammenhänge und Abläufe ungeklärt, insbesondere da die epigenetische Regulation der Genexpression auf unglaublich vielen Wechselwirkungen beruht, die nicht so linear wie die „klassische“ Proteinbiosynthese verlaufen.

2 Epigenetik im Unterricht

Epigenetische Phänomene und die dahinterstehenden (epigenetischen) Mechanismen sind so vielfältig, dass es oft schwerfällt, das Gebiet für den Unterricht zu strukturieren und aufzubereiten.

Der vorliegende Unterrichtsvorschlag orientiert sich an dem Flipped-Classroom-Konzept, in dem fachliche Grundlagen in der häuslichen Vorbereitung, anhand von Erklärvideos und Internetrecherchen mit Hilfe von strukturierenden Leitfragen erarbeitet werden. Im Klassenverband arbeiten die Schülerinnen und Schüler dann idealerweise im Gruppen an weiterführenden Aufgaben, besprechen die Aufgaben und Fragen im Plenum und erweitern so kollaborativ ihre Kenntnisse und Fähigkeiten.

Im folgenden Kapitel wird die Relevanz der Epigenetik im Unterricht anhand der Vorstellung einer wissenschaftlichen Studie als Einstieg in das Thema Epigenetik dargestellt. Mehrere Flipped-Classroom-Einheiten dienen dazu einzelne Prozesse in der Epigenetik näher kennenzulernen. Zu diesen Einheiten gehören Informationsmaterialien und Lernvideos, die die Unterrichtsgestaltung mit digitalen Inhalten anreichern und die Erarbeitung anhand von verschiedenen Aufgaben ermöglichen.

Lehrplanbezug

Der Fokus in diesem Beitrag für die Einbindung der Epigenetik in den Schulunterricht liegt klar in der Oberstufe, insbesondere im Kapitel Molekulargenetik bei der Proteinbiosynthese, der Transkriptionsregulation, sowie bei der Ausbildung von Krebs. In der Zytogenetik kann die X-Inaktivierung durch epigenetische Mechanismen erklärt werden. Weiterhin können die klassischen Erbgänge erweitert werden, indem transgenerationale Effekte und Imprinting angesprochen werden. Zuletzt können Therapiemöglichkeiten aufgezeigt werden, die auf epigenetischen Effekten beruhen. In der Medizin werden bereits Histontail-modifizierende Medikamente gegen Krebs eingesetzt, sowie eine Hepatitis-B-Therapie angewandt, die auf RNA-Interferenz basiert. Das Thema „Regulation der Genaktivität“ beinhaltet DNA-Methylierung und Inaktivierung des X-Chromosoms. Aber auch bereits in der Mittelstufe kann das Thema aufgegriffen werden, wie das Beispiel „Vielsafttrank“ eine abgewandelte Unterrichtsstunde des Staatsministeriums für Schulqualität und Bildungsforschung, dass sehr flexibel in den normalen Genetik-Unterricht eingebaut werden kann, zeigt (siehe Punkt 2.3. Arbeitsmaterialien „Vielsaft-Trank“).

Aufgrund der Aktualität und der damit einhergehenden wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Relevanz sollte die Epigenetik Erwähnung im Unterricht finden. Für die Schülerinnen und Schüler ergibt sich aus der Tatsache, dass Umwelteinflüsse und somit ihr alltägliches Verhalten, insbesondere in der Ernährung, Einflüsse auf ihr Erbgut haben eine persönliche Relevanz des Themas. Dies wird in der „Överkalix-Studie (Kaati *et al.* 2002) deutlich, dass sich als Einstieg in das Thema anbietet.

2.1 Unterrichtseinstieg mit einer wissenschaftlichen Studie

Die „Överkalix-Studie“ (Kaati *et al.* 2002) nutzte die besondere Chance, dass in einem abgeschieden Dorf und einer vorhandenen langen Datenerhebung der Ernte, die Möglichkeit bestand, Effekte von Ernährung auf die Entwicklung der Menschen zu analysieren. Överkalix ist eine kleine, abgelegene Ortschaft in Schweden. Im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert gab es kaum Zu- oder Abwanderung in der Bevölkerung, auch Handel mit Orten, die nicht direkt in der Region liegen, war kaum vorhanden. Dieser unscheinbare Ort erregte Ende des 20. Jhd. große Aufregung. Eine Forschergruppe erstellte eine Studie über den Zusammenhang der Ernährung der dortigen Menschen vor ungefähr hundert

Jahren und der Anfälligkeit für Herz- Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes bei den Nachfolge-Generationen. Als Datengrundlage dienten historische Berichte und die gut geführten Gemeindebücher. Aus den Ernteerfolgen konnte direkt auf die jeweilige Ernährung geschlossen werden.

—> Am Ende des Einstiegs sollte die Fokusfrage “Wie beeinflusst die Umwelt unsere Gene?” im Raum stehen.

Das beigelegte Aufgabenblatt „Die Överkalix-Studie“ stellt einen wissenschaftlich und persönlich besonders relevanten Kontext in Form epigenetischer Forschungsergebnisse, ausführlich da. Das Informationsmaterial enthält kein epigenetisches Wissen an sich, der Kompetenzbereich Fachwissen wird lediglich tangiert. Stattdessen haben die Aufgaben einen sehr starken Bezug zum Kompetenzbereich Erkenntnisgewinnung. Die Ziele und Rahmenbedingungen der Studie werden knapp dargestellt. Das überraschende, für die Schülerinnen und Schüler kontraintuitive Ergebnis der Studie, stellt ein wissenschaftliches Problem dar und erzeugt einen kognitiven Konflikt. Das Arbeiten mit wissenschaftlichen - Daten ist eine der Hauptaufgaben der Schülerinnen und Schüler bei der Lösung des Aufgabenblattes. Die Schülerinnen und Schüler müssen fachliche und gesellschaftliche Aspekte miteinander verbinden. Dadurch dass der herausgefundene Effekt nur bei Jugendlichen im Alter kurz vor der Pubertät zu erkennen war, hat eine besondere Relevanz für Schülerinnen und Schüler, da sie selbst diese Entwicklungsphase erst kürzlich hinter sich gelassen haben. Außerdem bietet sich eine Diskussion über Grenzen naturwissenschaftlicher Forschung und ethnisch-gesellschaftliche Aspekte an.

2.2 Inhalte der Flipped-Classroom-Einheiten

Das beigelegte Arbeitsheft der Flipped-Classroom-Einheiten ist in verschiedene Stunden gegliedert. Die Stunden selbst beginnen mit der häuslichen Vorbereitung und Recherche, die entsprechenden Aufgaben müssen also vor jeder Biologie-Stunde erledigt werden. Im Schulunterricht folgt dann jeweils der 2. Teil der Aufgaben. Diese werden in Kleingruppen bearbeitet, sodass die Schülerinnen und Schüler das Zuhause erarbeitete Wissen kumulieren können. Die Einheit beginnt mit einer Einführung in die Epigenetik, die für jede Schülerin und jeden Schüler relevant ist und auch durch Klassenunterricht ersetzt werden kann. Die folgenden Einheiten stehen für sich allein und können frei kombiniert werden. So kann durch die Einteilung in Expertengruppen mit anschließender Präsentation vor der Klasse Zeit gespart, oder das Themengebiet ausführlich und stringent durchlaufen werden. Zudem sind weitere Anregungen für besonders interessante Kontexte, die für Vorträge genutzt werden können, gegeben. In folgender Tabelle finden Sie eine Übersicht der vorhandenen Einheiten.

Tabelle 2: Übersicht über das Unterrichtsmaterial “Arbeitsheft-Epigenetik”

Stunde	Fachinhalte
1: Die Regulation der Genexpression	Übersicht Proteinbiosynthese, Notwendigkeit der Regulation Definition <i>Epigenetik</i> , Abgrenzung von der Genetik, Überblick der molekularen Mechanismen Ansatzpunkte epigenetischer Mechanismen
2: Die DNA-Methylierung	Bildung von Methylcytosin Auswirkungen von DNA-Methylierung am Beispiel der Agouti-Maus

3: Modifikationen an Histonen	Erklärung nahrungsinduzierter Effekte durch Methylierung
	Klassische Funktionen der Histone
	Funktionsweise und Folgen von Histonmodifikationen- und <i>-variants</i> auf molekularer Ebene Effekte auf den Körper am Beispiel der Entstehung und Therapie von Krebs
4: Die RNA-Interferenz	Entwicklungszyklus von Viren, Kontext <i>Corona</i>
	Molekularer Mechanismus der RNA-Interferenz
	Nutzen der RNA-Interferenz zur Stilllegung von viralem Erbgut

Themenvorschläge für Vertiefung, z.B. als Referat

- X-Inaktivierung
- Umwelteinflüsse versus Erbgut
- Zusammenspiel von Genen und Psyche
- Einfluss von Erfahrungen auf die Persönlichkeit
- Transgenerationale Vererbung epigenetischer Effekte
- Elterliche Prägung

(Literaturvorschläge: Unterricht Biologie, Epigenetik (2014): Friedrich Verlag, Nr. 400/2014, http://www.biologie.lmu.de/studium/lehrerbildung_lmu/ideenfinder/flipped-class-room-epigenetik/index.html)

Die Leitfrage "Wie beeinflusst die Umwelt unsere Gene?" wird durch verschiedene Fachinhalte beantwortet.

Arbeitsmaterialien für die Mittelstufe

Im Skript des ISB zur Genetik der Jahrgangsstufe 9 wird ein sehr anschaulicher Vergleich der Proteinbiosynthese mit dem Nachbau eines Besens in der Welt von Harry Potter vorgeschlagen (unter https://www.isb.bayern.de/download/15405/genetik_und_gentechnik.pdf; S. 33).

Dieser Vergleich ist leicht umgewandelt sehr passend auf die Epigenetik übertragbar. Zur besseren Umsetzung ist der Kontext auf das Brauen eines Zaubertrankes abgeändert und einige Aufgaben ergänzt (siehe Arbeitsmaterial „Vielsaft-Trank“).

Der Kern des Vergleiches besteht darin, dass Harry Potter ein Rezept (=DNA) für einen Zaubertrank (=Protein) in der Bibliothek (=Zellkern) abschreiben muss (=mRNA), um diesen zu brauen (=PBS).

Dabei sind jedoch nicht nur die Zutaten (=Aminosäuren) entscheidend, sondern auch die Menge und der zeitliche Ablauf der Vermengung (=epigenetische Steuerung).

Die Schülerinnen und Schüler können so die einzelnen Schritte der Proteinbiosynthese miteinander verknüpfen und zudem leicht erkennen, dass genauso wichtig wie die Basenabfolge selbst ist, wie oft welche Basen abgerufen werden.

3 Schlusswort

Die Methode Flipped-Classroom (Werner, J. *et al.* 2018), erfährt gerade in der jetzigen *Home Office School* Zeit starke Beliebtheit. Sie ermöglicht den Schülerinnen und Schülern eigenständig, in seinem eigenen Tempo und Zeiteinteilung, das zu vor von der Lehrkraft konzipierte Unterrichtsmaterial, zu erarbeiten. In Videokonferenzen mit der Klasse ist dann mehr Zeit auf Fragen und Probleme mit dem Stoff einzugehen. Die hier erstellten Flipped-Classroom-Einheiten helfen bei der Vermittlung des aktuellen Forschungsthema Epigentik.

Das diesem Artikel zugrundeliegende Vorhaben wurde im Rahmen der gemeinsamen „Qualitätsinitiative Lehrerbildung“ von Bund und Ländern mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 01JA1810 gefördert.

4 Literaturverzeichnis

Choufani, S., Shuman, Ch., Weksberg, R. (2010): Beckwith–Wiedemann Syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 154C:343–354.

Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., Jones, P.A. (2004): Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429, 457-463.

Kaati, G., Bygren, L. O., Edvinsson, S. (2002): Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents and grandparents slow growth period. *European journal of human genetics*, *EJHG*10 (11), S. 682–688. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200859.

Pembrey, M. E., Bygren, L. O., Kaati, G., Edvinsson, S., Northstone, K., Sjöström, M. & Golding, J. (2005): Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European Journal of Human Genetics*, 14 (2), 159–166.

Werner, J., Ebel, Ch., Spannagel Ch., Bayer, S. (Hrsg.) (2018): *Flipped Classroom – Zeit für deinen Unterricht Praxisbeispiele, Erfahrungen und Handlungsempfehlungen*, Verlag Bertelsmann Stiftung, Gütersloh.

https://www.biologie.uni-muenchen.de/studium/lehrerbildung_lmu/ideenfinder/flipped-class-room-epigenetik/epigenetik-gesamtfilm/index.html

https://www.isb.bayern.de/download/15405/genetik_und_gentechnik.pdf; S. 33.

Unterrichtsmaterial – Arbeitsheft Epigentik (Flipped-Class-Room-Einheit):

Dolinoy, D. C. (2008): The agouti mouse model. An epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutrition Reviews* 66, 7-11.

Fletcher, H. & Hickey, I. (2013). *Genetik für Biologen, Biochemiker, Pharmazeuten und Mediziner*. Weinheim: Wiley-VCH-Verlag.

Jaenisch, R., Bird, A. (2003): Epigenetic Regulation of Gene Expression: How the Genome Integrates Intrinsic and Environmental Signals. *Review Nat Genet.* Mar;33 Suppl:245-54. doi: 10.1038/ng1089.

Jirtle, R.L. & Skinner, M.K. (2007): Environmental epigenomics and disease susceptibility *Nat Rev Genet.* Apr; 8(4): 253–262. doi: 10.1038/nrg2045

Autor*innen

Weigl Arthur, Bryce Martina¹, Meilinger Daniela.¹, Fischer Katharina.¹, Aufleger Monika²