

# From Genes to Behavior

## Erblichkeit von psychologischen Traits und psychischen Krankheiten

- Sowohl psychologische Traits als auch psychische Krankheiten sind zum Teil erblich
- Untersuchung durch Familienstudien/Zwillingsstudien: Erblichkeit wird ermittelt durch Unterschied zwischen den Intraklassenkorrelationen (Korrelationen der Merkmale zwischen den Zwillingeschwistern) von Monozygotischen und Dizygotischen Zwillingen → ein großer Unterschied spricht für eine größere Erblichkeit
- untersuchte behaviorale und kognitive Merkmale sind z.B.: Extraversion, Neurotizismus, Intelligenz
- psychische Krankheiten mit relativ hoher Erblichkeit sind z.B.: Schizophrenie, Bipolare Störung, Autismus-Spektrum-Störung

## Was Gene können und was nicht

- in der Öffentlichkeit werden häufig falsche Aussagen über Gene gemacht:
  - o es stimmt nicht, dass ein Gen für ein bestimmtes Verhalten kodiert
- Gene fungieren nicht einzeln, sondern stehen in einem Netzwerk; sowohl untereinander als auch in Wechselwirkung mit der Umwelt. Verhalten kann also nicht auf einzelne Gene zurückgeführt werden
  - o Ein Genotyp beeinflusst mehrere Phänotyp (Verhaltensausprägung) = Pleiotropy
  - o Ein Phänotyp wird von mehreren Genotypen beeinflusst = Polygenicity
    - Beleg: Studie mit Mäusen zeigt, dass nur ein geringer Anteil der Varianz in einem bestimmten Verhalten durch Gene erklärt werden kann
  - o → Phänotyp und Genotyp stehen in einem komplexen Netzwerk
  - o → es gibt also keinen genetischen Determinismus zwischen Genen und Verhalten, sondern nur eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass bei bestimmten Genen ein bestimmtes Verhalten auftritt

## von Genen zum Verhalten

Pathway: Der Weg von Genen zu Verhalten erfolgt über 5 Schritte, die immer komplexer werden

- Genom:
  - o besteht aus der DNA, welche sich u.a. aus den vier Basen (Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin) zusammensetzt
  - o befindet sich im Zellkern jeder Zelle
- Transkriptom:
  - o Bestimmte Gene/DNA-Abschnitte werden im Zellkern in RNA transkribiert und als mRNA aus dem Zellkern ins Cytoplasma transportiert, wo sie als Bauplan für die Bildung bestimmter Proteine dient
- Proteom:

- Alle Proteine zusammen bilden das Proteom
- Die verfügbaren Proteinen werden zur Zelldifferenzierung genutzt und beeinflussen die Struktur und Funktion unseres Gehirns
- Neurom: Alle Nervenzellen zusammen bilden das Neurom und somit die Struktur und Funktion des Gehirns
- Phänom: Gezeigtes Verhalten (durch die Studien z.B. mit Pheneas Gage konnte gezeigt werden, dass alle mentalen Prozesse vom Gehirn gesteuert werden)
- Fazit: Gene und ihre Proteinprodukte sind wichtige Determinanten für Die Struktur und Funktion des Gehirns
  - Gene kodieren nicht für das Verhalten sondern für Proteine (über die RNA=das Transkriptom)
  - Genexpression im Gehirn ist wichtig für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regulation von neuronalen Schaltkreisen
  - Für die Ausdifferenzierung einer einzelnen Nervenzelle werden viele Genprodukte/Proteine benötigt; für die Ausbildung eines neuronalen Schaltkreises noch viel mehr

#### Wie kann unser Genom unser Verhalten beeinflussen?

- Jeder Zellkern beinhaltet Chromosomen, jedes Chromosom enthält verschiedene Gene
- Im Zellkern jeder Zelle befindet sich die komplette DNA, angeordnet in 23 Chromosomenpaaren (= 46). Jedes Chromosom besteht aus zwei Chromatiden, wovon eines von der Mutter und eines vom Vater kommt. Auf beiden zusammengehörigen Chromatiden sitzen jeweils die gleichen Gene, deren Zustandsform sich unterscheiden kann und als Allel bezeichnet wird.
  - Heterozygoter Genotyp: die Zustandsform eines Gens ist für beide Chromatiden unterschiedlich (Allel 1 und Allel 2)
  - Homozygoter Genotyp: die Zustandsform eines Gens ist für beide Chromatiden gleich (zweimal Allel 1)

#### Single-nucleotide-Polymorphismus

- Polymorphismus: das Auftreten mehrerer [Genvarianten](#) innerhalb einer [Population](#). Die verschiedenen Varianten eines bestimmten Gens am gleichen Genort sind die Allele
- Beim Single-Nucleotide-Polymorphismus unterscheiden sich die Gene nur in einer einzelnen Base der DNA-Sequenz, was zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen und damit auch das gebildete Protein beeinflussen kann, oder auch nicht
  - Proteinsynthese: Proteine sind Aminosäureketten. Jeweils eine Aminosäure wird durch eine Sequenz von drei Basen kodiert (=Codon). Eine Aminosäure kann dabei durch mehrere Codons kodiert werden.
  - synonymous polymorphism: trotz der veränderten Base im Codon wird die gleiche Aminosäure gebildet
  - non-synonymous polymorphism: durch die veränderte Base im Codon wird eine andere Aminosäure gebildet

## Modulation der Genexpression

- vor jedem kodierenden Gen befindet sich eine sog. „regulatory region“, die aus einem Enhancer und einem Promoter besteht
  - o an den Enhancer können bestimmte regulatorische Proteine andocken und dadurch den Promoter aktivieren
  - o durch die Aktivierung des Promoters beginnt die RNA-Polymerase die DNA zu transkribieren, wodurch das Protein gebildet werden kann
  - o die Anzahl der Regulatorproteine bestimmt wie häufig das Gen abgelesen wird
  - o je nach Allelausprägung sind mehr oder weniger Regulatorproteine vorhanden; bestimmte Allelausprägungen werden somit häufiger, andere weniger häufig abgelesen

## Umwelteffekte auf das Neurom (Gehirn)

### London Taxi Driver experiment

- Vergleich des Hippocampus-Volumens von Taxifahrern und KG
- Annahme: Taxifahrer müssen sich viele räumliche Informationen (Adresse, Straßen, Orte) merken; es ist naheliegend, dass Areale, die für die räumliche Verarbeitung zuständig sind (posteriorer Hippocampus) im Ggs. zur KG verändert sind
- Ergebnis:
  - o das Volumen des posterioren Hippocampus ist bei den Taxifahrern signifikant größer als bei der KG, der anteriore ist dafür signifikant kleiner
  - o das Volumen des posterioren Hippocampus korreliert positiv mit der Dauer der Tätigkeit (das Volumen des anterioren Hippocampus korreliert negativ mit der Dauer der Tätigkeit)

### Musiker-Studie

- Vergleich von Berufs- und Amateurmusikern und Nicht-Musikern
- Berufsmusiker zeigen in für Musik relevanten Hirnregionen (motorische, auditorische und visuell-räumliche Regionen) das größte Volumen, die Amateure weniger und die Nicht-Musiker am wenigsten
- Frage: Sind die Volumenunterschiede durch die Tätigkeit verursacht oder sind die Unterschiede von vorneherein genetisch bestimmt und die Ursache dafür, dass man Musiker wird?

### Ursachen für strukturelle Unterschiede im Hirn

- Hinweise sprechen dafür, dass das Hirnvolumen (sowohl das ganze als auch einzelne Areale) zu einem moderaten Ausmaß erblich bedingt ist
- Es gibt aber auch Hinweise dafür, dass sich das Gehirn durch Erfahrung strukturell verändert
  - o Veränderung der Hirnaktivität durch Pharma- und Psychotherapie: Untersuchung der Wirkung einer Pharma- und Psychotherapie auf die Symptome und die Hirnaktivität (regional cerebral blood flow; rCBF) bei sozialer Phobie
    - PET scans vor und nach 9 Wochen Therapie während einer public speaking task
    - Ergebnis: Therapie führt zu einer Symptomreduktion und einem reduzierten rCBF in Hirnarealen, die mit sozialer Phobie assoziiert sind

## Epigenetik

### kurzfristige Modifikation der Genexpression

- Umwelt und Proteom (über Transkriptionsfaktoren) nehmen Einfluss auf das Transkriptom
  - o Z.B. kann Cortisol, das bei Stress freigesetzt wird, als Transkriptionsfaktor an der regulatory region (Enhancer) wirken und dort den Transkriptionsprozess in Gang setzen
- Beispiel zirkadianer Rhythmus: die Transkription bestimmter Proteine steuert sich selbst, sodass sie in einem bestimmten Rhythmus abwechselnd produziert und nicht produziert werden (z.B. im zirkadianen Rhythmus)
  - o Abends kommt es zur Genexpression des Clock-Gens (es wird zu RNA transkribiert und außerhalb des Zellkerns zu einem Protein übersetzt)
  - o Außerhalb des Zellkerns kommt es so zu einer Anhäufung mehrerer dieser Proteine, wodurch einige wieder in den Zellkern zurückkehren
  - o Diese blockieren hier die weitere Transkription
  - o Die Inhibition der Transkription hält solange an, bis sowohl die RNA als auch das Protein abgebaut ist
  - o Dann startet der Rhythmus von neuem

### Langfristige Modifikation der Genexpression: Epigenetik

#### *Epigenetik generell*

- Epigenetik erklärt, wieso nicht die gesamte genetische Information der DNA exprimiert wird, sondern nur bestimmte Abschnitte (Gene) – so erklärt sie, wie sich verschiedene Zelltypen bilden können
- das Verhalten und die Umwelt haben Einfluss auf das Epigenom, welches zwischen Genom und Transkriptom vermittelt und die RNA-Transkription mitsteuert
- Definition Epigenom: erbliche Änderungen in der Genexpression, die nicht durch Veränderungen der entsprechenden DNA verursacht werden → Modifikation in der Aktivierung bestimmter Gene, aber nicht der DNA-Struktur an sich
- Die meisten epigenetischen Veränderungen finden nur im Laufe eines menschlichen Lebenszyklus statt, manche werden aber auch von Generation zu Generation vererbt
- Metapher: Waddington's epigenetic landscape
  - o Zu sehen sind Hügel und Täler, durch die ein Ball rollt. Der Ball repräsentiert den Verlauf der Entwicklung einer Zelle. Auf dem gedanklich höchsten Punkt des Plateaus ist die befruchtete Eizelle, die Zygote anzunehmen. Der Ball folgt vorhandenen Entwicklungspfaden (Kanalisation). Wegen der Talwände zwischen den einzelnen Pfaden kann der Verlauf nicht ohne weiteres geändert werden (Pufferung). Jedoch kann eine Induktion von außen stark genug sein, um eine Talwand in der epigenetischen Landschaft zu überwinden. Der Ball gelangt dann in ein benachbartes Tal, bzw. die Entwicklung wird anders kanalisiert.
- Mechanismus: Gen-Promoter können z.B. durch Methylierung bestimmter DNA-Abschnitte abgeschaltet werden (transcriptional silencing), sodass diese Gene nicht mehr abgelesen werden

### *Epigenetisch beeinflusste Phänomene*

- X-Chromosom-Inaktivierung in females
  - o um dafür auszugleichen, dass females durch ihre zwei X-Chromosome insgesamt mehr Gene zur Verfügung hätten als males mit nur einem X und einem kleineren Y-Chromosom, wird bei females eins der beiden X-Chromosome inaktiviert (transcriptional silencing; via epigenetische Prozesse wie DNA-Methylierung)
  - o dieser Vorgang findet sehr früh in der Entwicklung statt und welches X-Chromosom in einer Zelle jeweils inaktiviert wird, ist zufällig. So kann es durch Zellteilung dazu kommen, dass in bestimmten Bereichen des Körpers das eine X-Chromosom aktiv ist, in anderen Bereichen das andere. Liegen bestimmte Merkmale auf dem X-Chromosom in zwei Allelen vor, bildet der Organismus dann in einigen Bereichen die eine Ausprägung, in anderen die andere Ausprägung aus
  - o → Beispiel hierfür ist das Schildplattenmuster der weiblichen Tortoiseshell cat (manche X-Chromosome kodieren für rotes Fell, manche für schwarzes – das Ergebnis ist ein geschecktes Fellmuster)
- Parental Imprinting / Genomische Prägung
  - o = das Phänomen, dass die Expression von Genen davon abhängen kann, von welchem individuellen Elternteil das Allel stammt (während normalerweise jeweils das mütterliche als auch das väterliche Allel expressiert wird). Ein gewisses Allel (Genvariante) kommt dabei nur dann zur Expression, wenn es, je nach Fall, entweder vom weiblichen (maternalen) oder vom männlichen (paternalen) Elternteil kommt → parent-of-origin specific gene expression
  - o Beispiele:
    - Angelman-Syndrom (mütterlicher Genabschnitt auf Chromosom 15 nicht funktionsfähig und bestimmtes Gen auf väterlichem Chromosom durch Imprinting stillgelegt)
    - Prader-Willi-Syndrom (väterlicher Genabschnitt auf Chromosom 15 nicht funktionsfähig und bestimmtes Gen auf mütterlichem Chromosom durch Imprinting stillgelegt)

### *Epigenetische Veränderungen über die Lebensdauer*

- Epigenetische Unterschiede bei monozygoten Zwillingen
  - o Während sich die epigenetischen Marker (z.B. Methylierung) im Kleinkindalter bei eineiigen Zwillingen noch nicht unterscheiden, wurden bei 50-Jährigen signifikante Unterschiede in den epigenetischen Markern gefunden
    - Schlussfolgerung: das Epigenom kann durch Umwelteinflüsse verändert werden
- Epigenetische Veränderungen durch Psychotherapie
  - o Studie: Vgl. der Methylierung eines mit Panikstörung assoziierten Gens (MAOA) bei Patienten mit Panikstörung und gesunder KG; Untersuchung der Auswirkung von CBT (6 Wochen) auf die Methylierung bei den Patienten
  - o Ergebnis: Patienten haben vor der Therapie weniger Methylierung auf dem Gen (Hypomethylierung) als KG; Methylierungs-Änderung ist bei Respondern nach CBT signifikant höher als bei Non-Respondern (nur bei denen, bei denen die Therapie gewirkt hat, zeigte sich auch eine erhöhte Methylierung)

- → MAOA Hypomethylierung (weniger Methylierung) scheint ein Risikofaktor für eine Panikstörung zu sein, ist aber durch CBT reversibel (wenn auf die Therapie angesprochen wird)

### Trans- vs. multigenerationale Vererbung

- Multigenerationale Umweltbeeinflussung (bei exposure):
  - wenn Ratten einem Umwelteinfluss ausgesetzt ist, sind auch ihre Keimzellen diesem ausgesetzt – mögliche epigenetische Veränderungen können demnach auch die Keimzellen und somit die erste Folgegeneration (Kinder) betreffen.
  - Bei schwangeren Ratten werden sogar die Keimzellen des bereits existierenden Fötus mitbetroffen, somit können die epigenetischen Veränderungen bis in die zweite Generation reichen
- Transgenerationale Vererbung: beschreibt eine epigenetische Veränderung in Generationen, die nicht direkt den Umwelteinflüssen ausgesetzt waren (bei schwangeren Ratten ab der dritten Generation, bei Nicht-Schwangeren bzw. Männlichen ab der zweiten Generation). Die epigenetischen Veränderungen müssen weiter vererbt worden sein.
- Praktische Implikation:
  - Stress hat einen bleibenden Einfluss auf das Gehirn und das Verhalten von Mensch und Tier; diese Effekte können schon in der Schwangerschaft einsetzen und vermutlich auch über die gesamte Lebensspanne und über die dritte Generation hinaus wirken

### Gen-Umwelt-Interaktionen

- Adoptionsstudie mit Mäusen
  - Der Nachwuchs zweier Mäusearten (fürsorglich und nicht fürsorglich) wird in ihrer Stressreaktion verglichen
    - Der Nachwuchs von fürsorglichen Müttern zeigt eine geringere Stressreaktion (behavioral und physiologisch); außerdem werden ihre Stresshormonrezeptoren durch epigenetische Mechanismen stillgelegt
    - Der Nachwuchs von nicht-fürsorglichen Müttern zeigt dagegen eine hohe Stressreaktion (behavioral und physiologisch);
  - Cross-fostering: der Nachwuchs wurde von der jeweils anderen Mäuseart adoptiert
    - Die genetisch ängstlichen aber bei fürsorglichen Müttern aufwachsenden Mäusebabys zeigen jetzt auch eine geringere Stressreaktion (behavioral und physiologisch); außerdem werden auch ihre Stresshormonrezeptoren durch epigenetische Mechanismen stillgelegt → das spricht dafür, dass das fürsorgliche Verhalten der Mütter epigenetische Veränderungen hervorgerufen hat (Gen-Umwelt-Interaktion)
    - Die genetisch angstlosen aber bei nicht-fürsorglichen Müttern aufwachsenden Mäusebabys zeigen nach wie vor eine geringere Stressreaktion (behavioral und physiologisch); das spricht dafür, dass die bestehende epigenetische Mechanismen nicht durch das Pflegeverhalten der Mütter beeinflusst wird (hier keine Gen-Umwelt-Interaktion)

- Studie von Caspi 2003 (konnte nicht repliziert werden)
  - o Die Auswirkung umweltbezogener Risikofaktoren wird durch die genetische Ausstattung eines Individuums beeinflusst
    - Je nachdem, welche Allelkombination bei den Probanden vorkam, stellten stressige Lebensereignisse einen mehr oder weniger starken Prädiktor für depressive Symptomatik dar → Gen-Umwelt-Interaktion
  - Umwelt und Anlage können nicht so gut getrennt werden wie vorher angenommen!
  - o Evokative Gen-Umwelt-Korrelation: mein Verhalten (genetisch geprägt) ruft eine bestimmte Umweltreaktion hervor
  - o Aktive Gen-Umwelt-Korrelation: genetische Eigenschaften führen zu einer Präferenz für bestimmte Umwelten (z.B. sensation-seeking)
  - o Gen-Umwelt-Interaktion: unterschiedliche Gene führen zu einer unterschiedlichen Reaktion auf den gleichen Umwelteinfluss

#### Grenzen der Erbllichkeitsforschung und aktuelle Trends

- Durch genetische Studien kann nur ein kleiner Teil der in Zwillingsstudien gefundenen Erbllichkeit (von Eigenschaften und psych. Störungen) nachgewiesen/erklärt werden
- GWAS (Genome-Wide-Association-studies)
  - o Die meisten der menschlichen Genvariationen sind Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs)
  - o GWAS-Studien korrelieren alle bekannten SNPs mit dem Vorkommen von Krankheiten → Manhattan-Plots zeigen die Assoziation einzelner SNPs auf den unterschiedlichen Chromosomen mit dem interessierenden Phänotypen
- Research Domain Criteria (RDoc, von NIMH)
  - o Hintergrund: hohe genetische Überschneidungen verschiedener psychischer Störungen (z.B. Schizophrenie und bipolare St.) → ist die Klassifikation überhaupt sinnvoll?
  - o RDoc ist ein Projekt, welches ein biologisch validierten Rahmen für das Verständnis psychischer Störungen schaffen will. Dabei soll die klassische Klassifikation nach Diagnosekriterien durch einen symptomorientierten Ansatz abgelöst werden.