

## Humangenetik heute – Möglichkeiten und Grenzen

### Teil 3: Epigenetische Einflüsse von der Wiege bis zur Bahre

Prof. Dr. Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, 3010 Bern

Genetische Information ist nicht nur in der Sequenz der nukleären und mitochondrialen DNA gespeichert. Bei manchen Genen spielt die elterliche Herkunft eine massgebende Rolle, weil nur das mütterliche bzw. das väterliche Gen aktiv ist und abgelesen werden kann, obwohl beide Exemplare in ihrer Sequenz identisch sind. Alle Zellkerne eines Organismus enthalten die gleiche genetische Information und doch besteht dieser Organismus aus verschiedenen Organen und Zellverbänden, welche unterschiedlichste Funktionen wahrnehmen. Welche Gene wann und wo aktiviert bzw. inaktiviert werden, d.h. die **Genregulation**, wird durch Veränderungen an der DNA (aber nicht in ihrer Sequenz) und des Chromatins bestimmt und mit dem Begriff **Epigenetik** bezeichnet. Während unseres Lebens ermöglichen epigenetische Veränderungen den Zellen, auf Umweltveränderungen und Einflüsse zu reagieren, ohne dass die DNA selber geändert werden muss.

**Bekannte epigenetische Mechanismen** sind die DNA-Methylierung (Abb. 1), die Histon-Modifikation (Abb.2) und die RNA Interferenz (Abb. 3).

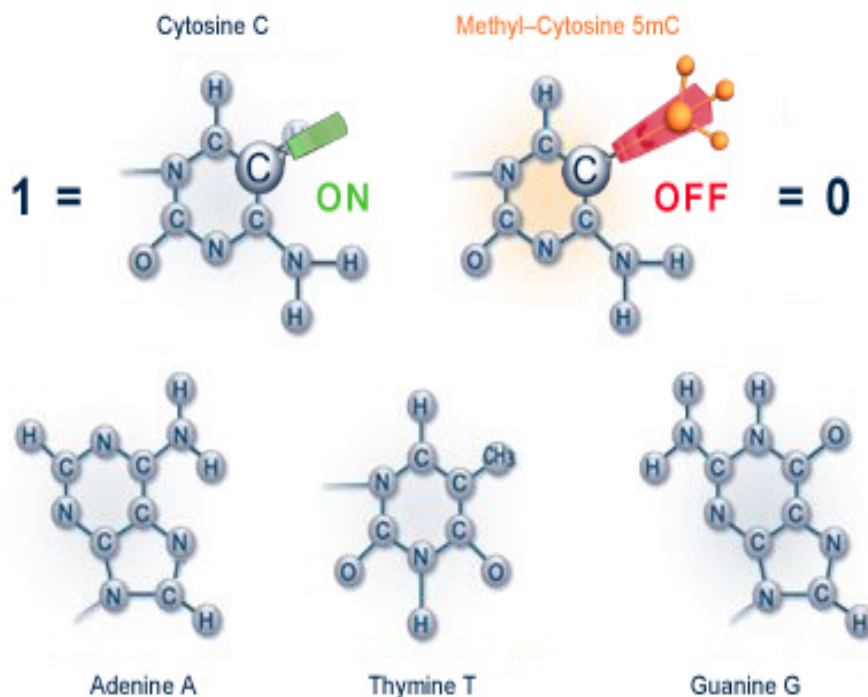


Abb. 1

Die differenzielle Methylierung von genomischer DNA ist ein zentraler Mechanismus in der Steuerung der Gen-Expression. Dabei werden Cytosine in CpG-Dinukleotiden methyliert und als Folge davon können Proteine, welche für die Transkription notwendig sind, nicht mehr an diese DNA binden. Viele Gene haben im 5'UTR (untranslatierte Region) vor dem Startcodon eine hohe Anzahl an CpG-Dinukleotiden (sog. *CpG islands*), deren Methylierung dazu führt, dass dieses Gen nicht mehr transkribiert und damit inaktiviert wird.

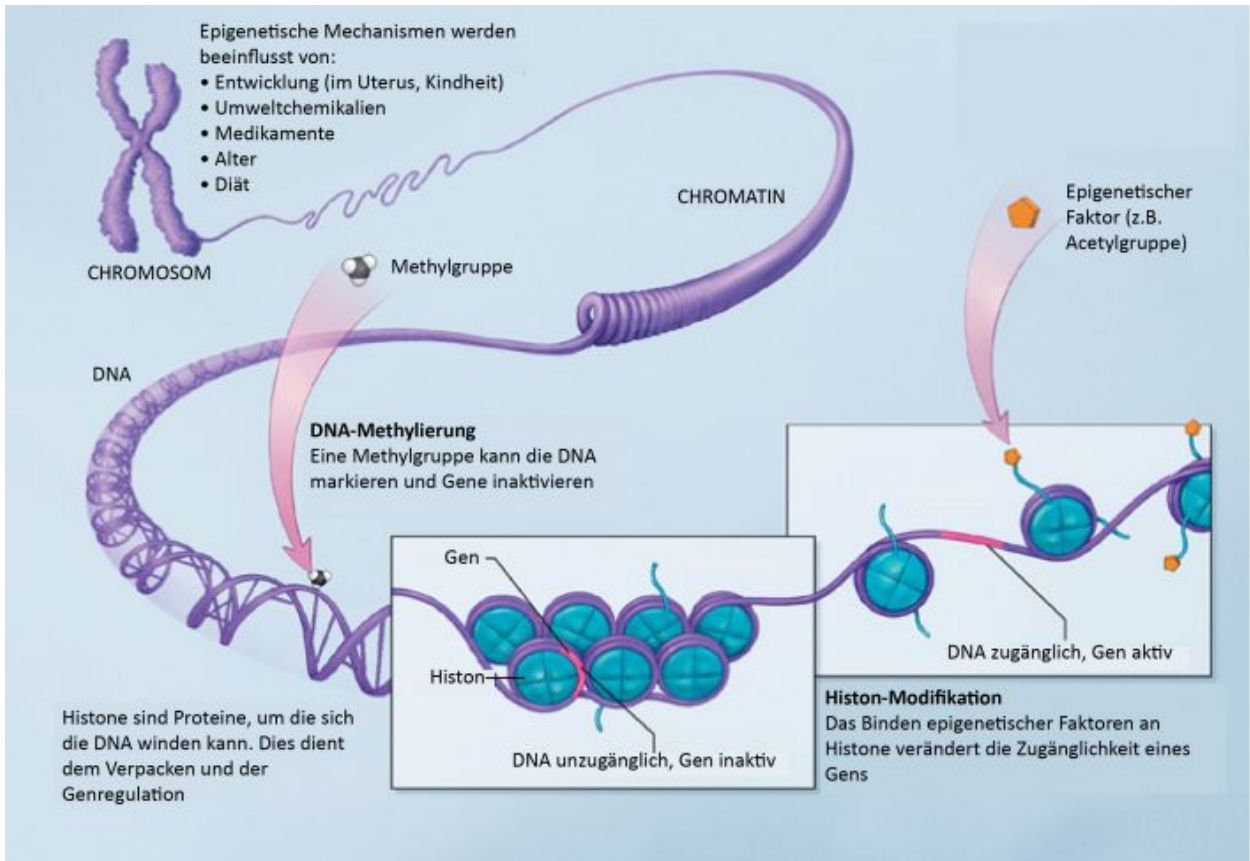


Abb. 2

Die Ablesbarkeit von Genen hängt wesentlich von der Verpackungsdichte des Chromatins (DNA-Histonprotein-Komplex) ab. Soll ein Gen abgelesen werden, muss das Chromatin gelockert, die DNA zuerst "entpackt" werden. Dazu können z.B. Acetylgruppen an diejenigen Histone gebunden werden, um die der gewünschte DNA-Abschnitt gewickelt ist. Das Anheften der Acetylgruppe hebt die positive Ladung der Histone auf, so dass sich diese von der negativ geladenen DNA lösen und das entsprechende Gen zugänglich wird für die Transkription. Andere Möglichkeiten der Histonmodifikation sind Phosphorylierung, Methylierung und Ubiquitylierung.

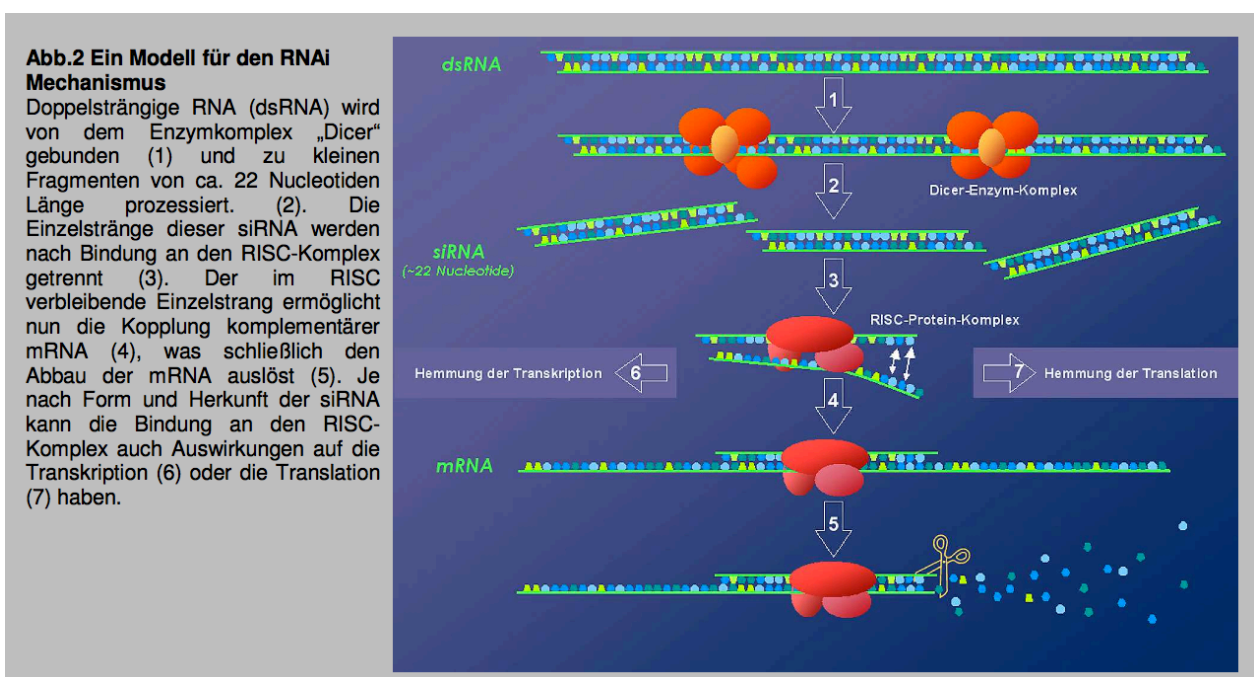


Abb. 3

Die RNA-Interferenz beruht auf einer Wechselwirkung kurzer Stücke von Ribonukleinsäure (RNA) mit der Erbinformation-übertragenden mRNA unter Beteiligung mehrerer Enzymkomplexe. Als Folge wird die mRNA in mehrere Bruchstücke gespalten und die zu übertragende Information wird zerstört oder eine Translation in ein Protein verhindert.

### **Genomische Prägung (*Imprinting*)**

Bezeichnet einen epigenetischen Prozess, durch welchen bestimmte Gene in der Keimbahn spezifisch geprägt (*imprinted*), d.h. inaktiviert werden. Das hat zur Folge, dass in den somatischen Zellen der Nachkommen entweder nur das väterliche bzw. nur das mütterliche Allel dieser dem *Imprinting* unterworfenen Gene aktiv ist. In den primordialen Keimzellen wird das Prägungsmuster gelöscht und anschliessend wieder neu hergestellt, wobei alle Spermien ein männliches und alle Eizellen ein weibliches *Imprinting* erhalten. Nach der Befruchtung ist damit ein ausgeglichenes und korrektes Prägungsmuster des gesamten Genoms der Zygote vorhanden.

Das genomische *Imprinting* dient der Kontrolle der intrauterinen Embryonalentwicklung, wobei das Prägungsmuster von Gewebe zu Gewebe variiert und sich im Laufe der Entwicklung ändern kann. Bei normaler Vererbung von beiden Eltern sind die *Imprinting*-Effekte balanciert und das foetale Wachstum ist normal. **Paternal aktive** Gene spielen vor allem bei der **Plazenta-, maternal exprimierte** Gene bei der **Embryonalentwicklung** eine Rolle. Im menschlichen Genom sind schätzungsweise 150-200 Gene dem genomischen *Imprinting* unterworfen.

Mikrodeletionen, uniparentale Disomie (UPD) oder Punktmutationen in einem dem *Imprinting* unterworfenen Gen führen zu bestimmten Krankheitsbildern.

Beispiele:

- Prader-Willi Syndrom
- Angelman Syndrom
- Silver-Russell Syndrom
- Beckwith-Wiedemann Syndrom

### **Altern und Epi-Genetik**

Genau genommen beginnt das Altern bereits bei der Geburt, wirkliche zelluläre Alterungsprozesse beginnen ab dem jungen Erwachsenenalter. Molekulare Ursachen auf DNA-Ebene sind eine **Anhäufung von somatischen Mutationen**, insbesondere in der mt-DNA (-> Beeinträchtigung der Energieproduktion), und eine fortschreitende chromosomale Instabilität vor allem aufgrund einer zunehmenden **Verkürzung der Telomere** (Verlust von ca. 50 Nukleotiden pro Chromosomenende und Zellteilung).

Mit zunehmendem Alter wird aber auch eine steigende Anzahl von Genen durch Methylierung inaktiviert, während wenige andere demethyliert und damit aktiv werden. Es gibt eine erwiesene Korrelation zwischen dem Methylierungsstatus bestimmter *CpG islands* und dem Alter, und es ist bis zu einem gewissen Grade sogar möglich aufgrund des Methylierungsmusters den Alterungsprozess eines Individuums vorherzusagen.

### **Bedeutung epigenetischer Mechanismen**

Epigenetik als dynamisches System ist Grundlage der Evolution und ermöglicht eine Wechselwirkung zwischen genetischer Disposition und Umwelt Einflüssen.

Epigenetische Mechanismen sind für die **differenzielle Regulation von Genen** verantwortlich und können **geschlechtsspezifisch** wirken (*Imprinting*)

Methylierungsmuster können sowohl an **nachfolgende Generationen** weitergegeben (Transgenerationeneffekt) wie auch durch **exogene Faktoren** (Ernährung, Verhalten) beeinflusst werden.