

X-Inaktivierung

Ein für die gesunde Entwicklung von Säugetieren essenzieller, epigenetisch vermittelter Mechanismus, ist die X-Inaktivierung: Weibliche Säugetiere besitzen zwei X-Chromosomen, von denen eines größtenteils inaktiv als Barr-Körperchen vorliegt. Dadurch soll übermäßige Genexpression vermieden werden.

Da ein X-Chromosom vom Vater kommt und eines von der Mutter unterscheidet sich die Genexpression je nachdem, welches Chromosom stillgelegt ist. Der Mechanismus der X-Inaktivierung erfolgt jedoch nach der Lyon-Hypothese (1961) zufällig. Er beginnt beim Embryo im 16-Zellstadium. Durch die weitere Teilung der Stammzellen bildet sich ein Mosaik aus Zellen mit inaktivem väterlichem, bzw. mütterlichem X-Chromosom.

Die Inaktivierung wird durch nicht-codierende RNA veranlasst. Die sogenannte *Xist*-RNA (*X inactive specific transcript*) zählt zu der Gruppe der lncRNAs und kann den epigenetischen Status des X-Chromosoms regulieren.

Zunächst liegt das *Xist*-Gen methyliert, also inaktiv vor. Ist ein Y-Chromosom vorhanden bleibt es methyliert und inaktiv, das einzelne X-Chromosom bleibt aktiv. Beim Vorhandensein eines weiteren X-Chromosoms wird das *Xist*-Gen transkribiert und somit die *Xist*-RNA gebildet. Sie hängt sich an das Chromosom und veranlasst eine Heterochromatisierung. Diese erfolgt durch DNA-Methylierung und spezifische Histonmodifikationen. Das zweite X-Chromosom schützt sich davor, indem es eine passende *antisense*-RNA, welche die *Xist*-RNA abfängt, bildet. Dies verhindert die Inaktivierung beider X-Chromosomen.

Prinzipiell sind epigenetische Veränderungen reversibel, in diesem Fall können die einzelnen Zellen jedoch nicht spontan das Chromosom reaktivieren. Der Mechanismus beruht also auf einem Zusammenspiel von nicht-codierender RNA, DNA-Methylierung und Histonmodifikationen.

Die Auswirkung der X-Inaktivierung und das zugrundeliegende Zellmosaik können besonders gut bei sogenannten Glückskatzen (Abb), die schwarz, orange und weiß sind, beobachtet werden.



Abb.: Glückskatze mit dreifarbigem Fell¹: Die Katze besitzt die Fellfarben orange und schwarz, deren Gene auf dem X-Chromosom vererbt werden. Durch die X-Inaktivierung entsteht ein Zellmosaik, weshalb beide Farben vorliegen. Dazu kommt weiße Färbung, die Autosomal durch ein „white spotting“ Allel verursacht wird.

Die Allele für schwarzes bzw. oranges Fell liegen auf dem X-Chromosom. Ein autosomales (also nicht auf den Geschlechtschromosomen liegendes) „white spotting“ Allel kann weißes Fell hervorrufen. Besitzt nun eine weibliche Katze die Allele für schwarzes und oranges Fell auf beiden X-Chromosomen, bildet sich aufgrund der zufälligen X-Inaktivierung in der Summe ein dreifarbiges Fellmosaik.

Das Phänomen tritt somit natürlicherweise nur bei weiblichen Katzen auf, es wurde jedoch ebenfalls bei Katern mit Klinefelter-Syndrom (Chromosomensatz X, X, Y) beobachtet.

Umwelteinflüsse vs. Erbgut

Die Entschlüsselung des Gencodes durch Watson und Crick hat die Debatte über Nature vs. Nurture, zu Deutsch etwa Anlage gegen Umwelt, entfacht. Es wird in Frage gestellt, inwieweit ein Organismus selbst bestimmt ist, bzw. durch seine Gene Phänotyp und Verhalten prädestiniert sind. Im Zuge des *Human-Genome-Projects* waren einige Wissenschaftler sogar Vertreter eines genetischen Determinismus, laut dem der Phänotyp und die Entwicklung eines Organismus vollständig durch seine DNA vorgegeben werden. Andere haben dies jedoch bezweifelt, da auf die Umwelt einen Einfluss haben muss. Die molekularbiologischen Prozesse dazu waren aber noch nicht erforscht.

Durch die Erkenntnisse der Epigenetik wurde dieser Diskussion ein neuer Aspekt hinzugefügt. Die Beispiele haben gezeigt, dass Umwelteinflüsse den Abruf der Gene steuern können, und die Auswirkungen sogar zum Teil vererbbar sind.

Man kann die Epigenetik somit als Brücke zwischen Genotyp und Phänotyp sehen.

Der Einfluss der Epigenetik lässt sich im Bild der epigenetischen Landschaft (Waddington, 1957) darstellen (Abb.).

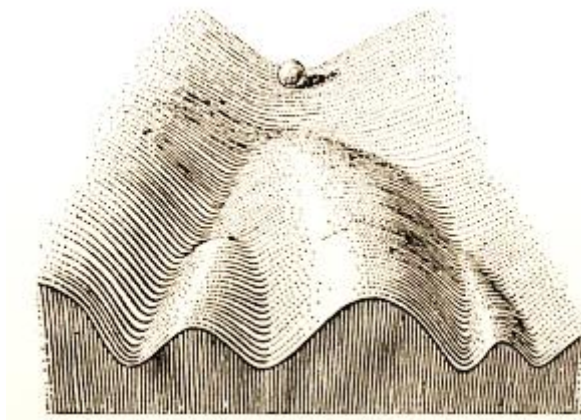


Abb.: Epigenetische Landschaft (Waddington, 1957): Die Murmel repräsentiert die sich entwickelnde Zelle, die epigenetische Programme in Form von Tälern durchläuft. Umwelteinflüsse können sie in andere Täler werfen und somit verändern.

Für Waddington verläuft die Entwicklung der Zelle wie das Rollen der Kugel durch eine Berglandschaft in verschiedene Täler. Die Täler stehen für unterschiedliche epigenetische Programme, die diverse Zelltypen, z.B. Nerven-, Haut- oder Leberzellen, hervorrufen. Zu Beginn sind die Täler noch höher als später, da sie die allgemeine Ausrichtung der Zelldifferenzierung veranlassen. Durch Umwelteinflüsse kann die Murmel in ein anderes Tal springen, was den Wechsel in ein anderes epigenetisches Programm veranschaulicht. Folglich sind die Entwicklungsmöglichkeiten, hier die Berglandschaft, durch die Gene bereits gegeben, welche Gene aber abgerufen werden und für die Zukunft der Zelle entscheidend sind, hängt von Umwelteinflüssen und folglich der Epigenetik ab.

Das Bild lässt sich von dem Schicksal einzelner Zellen auf den Gesamtorganismus extrapolieren. Demnach bieten uns unsere Gene diverse Entwicklungsmöglichkeiten. Durch unsere Lebensweise können wir den Verlauf der Entwicklung aber beeinflussen. Im zunehmenden Alter wird es immer schwieriger den Organismus umzustellen, in Waddingtons epigenetischer Landschaft müssten mehrere und höhere Täler überwunden werden. Analog dazu müsste der lebende Organismus viele epigenetische Muster in verschiedensten Zellen ändern.

Literatur:

Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes*. London: George Allen & Unwin.

Zusammenspiel von Genen und Psyche

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) ist eine psychische Erkrankung, die Personen traumatisierende Erlebnisse wiedererleben lässt und zu den schlimmsten Formen von Stress gehört. Zugrunde liegen kann das Erleben oder Miterleben von traumatischen Ereignissen.

Dazu gehören beispielsweise Krieg, körperliche Gewalt und sexueller Missbrauch, vor allem in der Jugend. Aber auch schwere Krankheiten, Unfälle oder Naturkatastrophen können als Auslöser wirken.

Ob sich eine PTBS entwickelt hängt stark von individuellen Faktoren ab. Neben einer psychischen Komponente, besonders der Fähigkeit zur Stressbewältigung, sind genetische Anlagen und epigenetische Effekte beteiligt.

Im gesunden Organismus wird in einer Stresssituation das Stresshormon Cortisol ausgeschüttet. Neben einer Erhöhung des Kohlenhydratstoffwechsels zur Bereitstellung von Energie reguliert es die Stresshormone Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Adrenocorticotropem-Hormon (ACTH).

Bei PTBS Patienten ist die Regulation des Cortisolspiegels gestört. Es kann eine zu hohe, oder eine zu niedrige Ausschüttung vorliegen.

Der Cortisolspiegel wird durch eine zellinterne Feedbackschleife reguliert. Damit Cortisol wirksam ist, muss es an den Glukortikoid-Rezeptor (GR) im Gehirn binden. Das Hilfsprotein FKBP5 spielt in der Feedbackschleife eine entscheidende Rolle. Es senkt die Bindungsaffinität von Cortisol an GR und verhindert dadurch die Senkung der Stresshormone.

Im FKBP5-Gen finden sich sogenannte „Risikoallele“. Deren Promotoren liegen methyliert und somit die Gene unterdrückt vor. Ein traumatisches Erlebnis kann eine Demethylierung bedingen, was eine erhöhte Ausschüttung von FKBP5 zur Folge hat.

Resultierend daraus ist das Cortisol weniger wirksam, was ein Teilgrund für eine PTBS sein kann.

Zusammenfassend wirkt sich der aus persönlichen Erfahrungen eingeleitete, epigenetische, Prozess auf den Stoffwechsel und induziert weitreichende Folgen an der Psycho der Personen.

Einfluss von Erfahrungen auf die Persönlichkeit

Im Verhalten von Laborratten können zwei prinzipielle Verhaltens-Stereotypen beobachtet werden. Es gibt Tiere, die „aggressiv, ängstlich, reizbar, ungesellig und hypernervös“ sind. Dahingegen ist die zweite Gruppe „mutig, kuschelbereit, freundlich und auch lernfähig“ (Spork, 2014, S. 97).

In mehreren „licking and grooming“-Studien (lecken und pflegen) wurde ersichtlich, dass die beiden Stereotypen durch das Brutpflegeverhalten ihrer Mütter in den ersten acht Tagen nach der Geburt bestimmt wird. Je fürsorglicher diese ihre Kinder ablecken und deren Fell pflegen, desto wahrscheinlicher zeigen diese das mutige Verhaltensmuster. Werden die Neugeborenen jedoch vernachlässigt verhalten sie sich ängstlich.

Die Rolle einer genetischen Komponente kann bei dem Phänomen ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse lassen sich durch Austausch der Jungtiere verschiedener Mütter reproduzieren.

Das Pflegeverhalten der Mütter hat Einfluss auf den epigenetischen Code der Jungen. Werden sie von *non-licking-mothers* aufgezogen wird ein Gen für einen Cortisol-Rezeptor durch Cytosin-Methylierung und Histonmodifikation unterdrückt. Die Tiere bilden weniger dieser Rezeptoren im Hippocampus aus. Geraten sie in Stresssituationen wird übermäßig viel Cortisol ausgeschüttet, um den Rezeptormangel zu kompensieren. Auch bei der Regulation anderer Hormone, z.B. den „Kuschelhormonen“ Vasopressin und Oxytocin, wurden vergleichbare Befunde gefunden.

Der erhöhte Stresshormonspiegel im Blut hat die beschriebenen Verhaltensänderungen zur Folge. Aus evolutionärer Sichtweise werden die Tiere dadurch auf schlechte Umweltbedingungen eingestellt.

Literatur:

Spork, P. (2014): *Der zweite Code - Epigenetik oder: wie wir unser Erbgut steuern können*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt-Taschenbuch-Verlag.

Transgenerationale Vererbung epigenetischer Effekte

Im Jahre 2002 wurde der Zusammenhang der Ernährung von Eltern und Großeltern in deren *slow growth period* (SGP) und der Sterberate ihrer Kinder und Enkel durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes untersucht (Kaati et al., 2002). Die SGP beschreibt die Entwicklungsphase eines Menschen vor der Pubertät, in der das Wachstum stagniert. Bei Jungen ist diese typischerweise im Alter von neun bis zwölf, bei Mädchen von acht bis zehn Jahren.

Als Untersuchungsobjekt diente die Bevölkerung der Kleinstadt Överkalix in Schweden. Durch gut geführte Gemeinderegister und historische Datensätze konnte vom Ernteerfolg auf die Ernährung der Probanden geschlossen werden. Es wurden Personen der Jahrgänge 1890, 1905 und 1920, sowie deren Kinder und Enkel untersucht.

Allgemein ging man bis zu der Studie davon aus, dass Umwelteinflüsse, die Eltern und Großeltern vor der Zeugung der Nachkommen wiederfahren, nicht auf die Lebenserwartung der Kinder auswirken. Die Ergebnisse der Studie zeigten jedoch ein anderes Bild.

Es stellte sich heraus, dass die Enkel von Großvätern, denen in der SGP wenig Nahrung zur Verfügung stand, eine geringere Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten. Bei guten Ernten und Nahrungsüberschuss, also übermäßiger Ernährung der Großväter, litten die Enkel vermehrt an diesen Krankheiten.

Ähnlich verhält es sich mit Diabetes. Bei üppiger Ernährung der Großväter in der SGP stieg das Diabetes-Risiko der Enkel väterlicherseits auf das bis zu vierfache.

Da nur die väterliche Vererbungslinie der männlichen Nachkommen betroffen ist, muss es sich um einen „nahrungsinduzierten, durch Spermien weitergegebenen Effekt“ (Pembrey et al., 2005) handeln.

Analoge Effekte wurden bei den Enkelinnen der Großmütter väterlicherseits festgestellt. Die Ernährung der Eltern der Probanden während der SGP führt zu keinem Effekt, es wird also eine Generation übersprungen.

Das ungewöhnliche Vererbungsmuster beruht auf der Weitergabe der Y-Chromosomen durch Großvater und Vater, bzw. die Weitergabe der X-Chromosomen der Großmütter an die Väter, welche folglich ihr einziges, betroffenes X-Chromosom erneut an die Enkelinnen vererben (nicht an die Enkelsöhne).

Die Ergebnisse müssen auf epigenetischen Veränderungen beruhen. Nahrungsinduzierte Mutationen des DNA Strangs würden sich durch die Weismann-Barriere nicht in der Keimbahn etablieren. Der genaue Mechanismus konnte jedoch noch nicht geklärt werden.

Die negativen Folgen übermäßiger Ernährung in der SGP beruhen auf der epigenetischen Aktivierung von Genen, die an Nahrungsüberschuss angepasst sind und in den Folgegenerationen Diabetes und weitere Krankheiten hervorrufen.

Entgegengesetzt dazu bedingt eine gute Ernährung der Großmütter während deren ersten drei Lebensjahren einen positiven Effekt für die Enkelkinder. Bei diesen Probanden konnten sich die epigenetischen Markierungen auf den unentwickelten Keimzellen gesund entwickeln, wodurch gesundes Wachstum ermöglicht wurde.

Zur Överkalix-Studie ähnliche Ergebnisse erzielte die *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC). Diese zeigte, dass Söhne von Vätern, die in der SGL zu rauchen begannen, einen erhöhten BMI im Vergleich zu Söhnen hatten, deren Väter erst später zu rauchen begannen (Pembrey et al., 2005).

Literatur:

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), 682–688.

Elterliche Prägung

Durch Methylierung kann ein Allel geschlechtsspezifisch unterdrückt werden. Stammt das Methylierungsmuster vom mütterlichen Genom und legt das mütterliche Allel still, handelt es sich um **maternales Imprinting**. Beim **paternalen Imprinting** ist das väterliche Allel unterdrückt.

Im menschlichen Genom unterliegen ca. 100-200 Gene Imprinting. Sowohl fehlendes Imprinting, was zu einer Überexpression von Genprodukten führen kann, als auch fehlerhaft eingebaute Prägung, die benötigte Gene blockiert, kann weitreichende negative Folgen für den Organismus haben. Diverse Krankheiten wie Krebs können daraus resultieren.

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom: Eine Imprinting-Erkrankung

Ein Beispiel einer typischen Imprinting-Erkrankung ist das **Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)**. Die BWS-Region trägt sowohl das *Igf2*-Gen, einem insulinartigen Wachstumsfaktor, als auch das *Cdkn1c*-Gen, einen wachstumshemmenden Zellzyklus-Regulator, der als Antagonist zu *Igf2* wirkt. In einem gesunden Organismus ist im mütterlichen Allel das *Igf2*-Gen durch Methylierung blockiert, *Cdkn1c* wird exprimiert. Das väterliche Allel hingegen liest hauptsächlich *Igf2* ab und unterdrückt *Cdkn1c*.

Bei Personen mit BWS findet sich auf beiden Allelen das väterliche epigenetische Muster, *Igf2* wird doppelt transkribiert, der Gegenspieler *Cdkn1c* stillgelegt. Die erhöhte Ausschüttung des Wachstumsfaktors führt bei BWS-Patienten zu diversen angeborenen Fehlbildungssyndromen. Charakteristisch sind verstärktes embryonales Wachstum, eine überdurchschnittliche Körpergröße, sowie vergrößerte innere Organe und Zunge. Auch eine vergrößerte Plazenta lässt sich während der Schwangerschaft beobachten. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko an einem Tumor, häufig am Wilms-Tumor, zu erkranken.

Das Prader-Willi-Syndrom und das Angelman-Syndrom stellen weitere Beispiele für Imprinting-Erkrankungen dar. Sie beruhen auf unterschiedlichen Fehlern der genomischen Prägung der gleichen Sequenz auf Chromosom 15. Für genauere Informationen zu diesen beiden Erkrankungen verweise ich auf die Lehrpräsentation zum Thema „Vererbung“.

Parental-Conflict-Hypothesis

Die Ausbildung und Aufrechterhaltung eines korrekten Imprinting-Musters ist mit einem erheblichen Aufwand für den Organismus verbunden. Mit der „**Parental-Conflict-Hypothesis**“ (Moore 1991) (auch „*Kinship theory*“) lässt sich der evolutionäre Nutzen erklären. Sie beschreibt einen „Kampf der Geschlechter“ zwischen dem väterlichen und mütterlichen Genom im Embryo, um die Verteilung der knappen Ressourcen. Dieser Kampf ist nur bei Plazentatieren und Samenpflanzen möglich, da durch die akute Nährstoffverbindung zwischen Embryo und Mutter beide Generationen direkt beeinflusst sind. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass Imprinting bisher nur in ebensolchen Lebewesen beobachtet wurde.

Der Hypothese zufolge ist das paternale Genom darauf ausgerichtet, möglichst nur einen Nachkommen optimal mit Ressourcen zu versorgen. Das maternale Genom hingegen strebt nach einer ausgeglichenen Versorgung der Mutter und mehrerer Embryonen, mit Ausblick auf weiteren Nachwuchs. Diese Hypothese deckt sich mit den Genen in der BWS-Region, der Wachstumsfaktor *Igf2* wird vom väterlichen Allel exprimiert, dessen Gegenpart *Cdkn1c* vom mütterlichen.

Indizien für die Parental-Conflict-Hypothesis lassen sich nicht nur im Metabolismus von Mutter und Embryo finden, sondern auch im Verhalten dieser. Verhaltensweisen im adulten Organismus, die von geprägten Genen beeinflusst werden, sind z.B. mütterliche Fürsorge, Milchabgabe und generell das soziale Verhalten. Im Neugeborenen werden unter anderem das Saugen, die Kommunikation und das Aktivitätsniveau angepasst.

Literatur:

Moore, T. (1991): *Genomic imprinting in mammalian development. A parental tug-of-war.* Trends in Genetics, 7 (2), 45–49.