

Epigenetik – die Betriebsanweisung unseres Genoms

Epigenetik – was ist das? Ein neues Heilsversprechen oder stellt sie den Schlüssel dafür bereit, wie unser Erbgut gesteuert wird?

Die Bezeichnung Epigenetik (von griechisch: epi = über) weist auf molekulare Mechanismen hin, mit deren Hilfe unsere Gene stärker oder schwächer abgelesen werden. Bei diesem Vorgang wird die DNA bzw. bestimmte Nukleotidsequenzen nicht verändert, sondern Enzyme markieren bestimmte Abschnitte auf derselben. Dieser Vorgang spielt sich „über“ oder „auf“ der DNA ab. Die spezifischen Zellen unseres Organismus steuern beispielsweise so, welche und wie viele Enzyme für bestimmte Stoffwechselfvorgänge produziert werden. Die Epigenetik beschreibt in gewisser Weise die „betrieblichen Vorgänge“, die auf der DNA gespeichert sind, mithin eine Metaebene genetischer Regulation. In gewisser Weise beschreibt die Epigenetik damit auch, wie unsere Genom sich organisiert. Die Gesamtheit dieser epigenetischen Zustände beschreibt das Epigenom.

Mittels dieser „Betriebsanweisungen“ kann der Zellkern unter dem Einfluss äußerer Faktoren wie Umwelteinflüsse regulieren, in welcher Weise, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Quantität Gene ein- oder abgeschaltet werden.

Epigenetische Mechanismen beeinflussen so die Zelle, beispielsweise auf veränderte Umweltbedingungen, zu reagieren. Das ist nicht nur die Grundlage unserer Evolution insgesamt, sondern hat auf unser Erbgut gerade in der heutigen sich ständig verändernden Umwelt enorme Konsequenzen. Wir denken an Klima, zunehmende Wasserknappheit für Teile der Weltbevölkerung, Hunger und Unterernährung, Überangebot an Nahrung für andere Bevölkerungsschichten und damit einhergehende Stoffwechseleränderungen, Epidemien, Umweltzerstörungen, Zunahme von giftigen Substanzen, Rauschmittel und dergleichen mehr.

Die epigenetischen, regulatorischen Mechanismen beeinflussen dabei biochemisch, wie eng bzw. zugänglich bestimmte Bereiche des Genoms für weiterführende Stoffwechselforgänge sind. Geregelt wird dabei der Zugriff auf die „betriebliche“ Steuerung des Genoms durch Anheften oder Ablösen bestimmter Methylgruppen auf der DNA. Das dabei modifizierte Markierungsmuster des Genoms wird nachfolgend von spezialisierten Enzymen abgelesen und steuert somit weitere Schritte, um beispielsweise Gene ein- oder auszuschalten.

Konsequenzen

In der Konsequenz dieses Modells stößt die beschreibende Epigenetik das Dogma der Biologie komplett um, wonach das bei der Geburt vererbte Gengut unveränderbar bestimmt wurde. Tatsächlich aber ist die Epigenetik in der Lage, selbst subtil veränderte Umweltfaktoren, die auf die DNA einwirken, zu beschreiben. In vielen neuen Forschungsansätzen konnte gezeigt werden, dass Umweltfaktoren, wie beispielsweise toxische Stoffe, direkten Zugriff auf die Betriebsanweisung unseres Genoms haben. Ebenso konnte gezeigt werden, dass selbst Veränderung von Persönlichkeitsmerkmalen epigenetisch beeinflusst sein können.

Das Epigenom besteht aus einem Satz chemischer Veränderungen der DNA und der Histonproteine des Organismus. Diese Veränderungen können an die Nachkommen eines Organismus über transgenerationale, epigenetische Vererbung weitergegeben werden. Änderungen des Epigenoms selbst können zu Veränderungen der Struktur des Chromatins und damit zu Veränderungen der Funktion des Genoms insgesamt führen.

Aktuelle Forschung

Das Epigenom ist an der Regulation der Genexpression, der körperlichen Entwicklung, der Gewebedifferenzierung und der Suppression von transponierbaren Elementen beteiligt. Im Gegensatz zum zugrundeliegenden Genom, das in einem Individuum tatsächlich

weitgehend statisch ist, kann das Epigenom durch Umgebungs- und Umweltbedingungen dynamisch verändert werden.

Als Auftakt zu einem potentiellen Epigenomprojekt des Menschen zielt das *Human Epigenome Pilot Project* darauf ab, variable Methylierungs-Positionen (MVPs - Methylation Variable Positions) im menschlichen Genom zu identifizieren und zu katalogisieren. Fortschritte in der Sequenzierungstechnik erlauben nun die Untersuchung genomweiter epigenomischer Zustände durch multiple molekulare Methoden. Eine internationale Bemühung, das Epigenom zu untersuchen, wurde 2010 in Form des Internationalen Human Epigenome Consortium (IHEC) begonnen, deren Mitglieder das Ziel haben, mindestens 1.000 Referenz-Epigenome aus verschiedenen normalen und krankheitsassoziierten humanen Zelltypen zu generieren.

Die Epigenetik ist also mithin keineswegs ein neues „Heilsversprechen“, wie etliche populärwissenschaftliche Medien dies zu erklären versuchen, sondern ein geradezu phantastisches Werkzeug, um durch Umwelteinflüsse entstandene Krankheiten zu untersuchen, zu erforschen und zu identifizieren.

Roadmap Epigenomics Project

Ein Ziel der NIH-Roadmap Epigenomics Project ist es, menschliche Referenz-Epigenome von gesunden Personen über eine große Vielfalt von Zelllinien, primären Zellen und primären Geweben zu erzeugen. Die Daten, die durch das Projekt erzeugt werden und durch den Human Epigenome Atlas verfügbar sind, werden in fünf Typen eingeteilt, die verschiedene Aspekte des Epigenoms seiner Zustände (wie z. B. Genexpression) beleuchten:

1. **Histon-Modifikationen** - Die Chromatin-Immunopräzipitations-Sequenzierung (ChIP-Seq) identifiziert genomweite Muster von Histon-Modifikationen durch Antikörper gegen die Modifikationen. ^[13]

2. DNA-Methylierung: Bisulfit-Seq über das ganze Genom, Reduced Representation Bisulfite-Seq (RRBS), Immunpräzipitations-Sequenzierung methylierter DNA (MeDIP-Seq) und methylierungssensitive Restriktionsenzym-Sequenzierung (MRE-Seq) bestimmen die DNA-Methylierung von Genombereichen mit unterschiedlicher Auflösung bis hin zum einzelnen Basenpaar.
3. Chromatin-Zugänglichkeit: Das DNase I hypersensitive sites Sequencing (DNase-Seq) verwendet das DNase-I-Enzym, um offene bzw. zugängliche Bereiche im Genom zu finden.
4. Genexpression: RNA-Seq- und Expressions-Arrays bestimmen die Expressionshöhe von Protein-kodierenden Genen.
5. Small-RNA-Expression: smRNA-Seq identifiziert die Expression von kleiner, nicht-kodierender RNA, in erster Linie von miRNAs.

Referenz-Epigenome für den gesunden Menschen sollen das zweite Ziel der Roadmap Epigenomics Projekt ermöglichen, nämlich die epigenomischen Unterschiede zu untersuchen, die bei Krankheitszuständen wie z.B. der Alzheimer-Krankheit auftreten.

Erste wichtige Forschungsergebnisse

Die im Dickdarm von Mäusen vorliegenden Ballaststoffe verdauenden Bakterien, beeinflussen das Epigenom stark. Zu Fettsäuren abgebaute Polysaccharide beeinflussen die Genaktivität und den Stoffwechsel der Mäuse; durch die gebildeten kurzkettigen Fettsäuren veränderte sich z.B. die Struktur der Histone. Diese Proteine halten die langen DNA-Ketten im Zellkern zusammen. Menschliche Tumore unterliegen einer umfassenden Störung der DNA-Methylierungs- und der Histon-Modifikationsmuster. Die anormale, epigenetische Landschaft der Krebszelle ist von einer epigenomischen Hypo- und Hypermethylierung der CpG-Insel-Promotoren von Tumorsuppressorgenen, von einem veränderten Histon-Code für kritische Gene und einem globalen Verlust von monoacetylierten und trimethyliertem Histon H4 gekennzeichnet.

Der Onkologe David Gorski und der Genetiker Adam Rutherford warnten vor der Darstellung und der Verbreitung von falschen und pseudowissenschaftlichen Schlussfolgerungen durch New-Age Autoren wie Deepak Chopra und Bruce Lipton. Solche Schlüsse seien den frühen Stadien der Epigenetik als Wissenschaft und der sie umgebenden Effekthascherei geschuldet.