

Prägende Eindrücke im Erbgut

EPIGENETIK



Traumata

Geerbte Erfahrungen

Umweltgifte

Schäden an mehreren Generationen

Evolution

Der Ursprung der Instinkte



Michaela Maya-Mrschtik
E-Mail: michaela.maya-mrschtik@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,
unsere Gene machen uns zu dem, was wir sind. Diese Aussage hat einen wahren Kern, doch die Realität ist natürlich viel komplizierter. Gene und Umwelt tragen nämlich gemeinsam dazu bei, wie wir uns entwickeln – und die Gesellschaft tut ihr Übriges, um uns zu prägen.

Äußere Einflüsse wirken allerdings nicht nur *mit* den Genen, sondern auch *auf* sie. Als Mutationen werden sie zum permanenten Bestandteil des Genoms, doch auch subtilere Veränderungen sind möglich. Kleine chemische Gruppen, so genannte epigenetische Tags, geraten immer mehr in den Fokus von Wissenschaftlern. Wie diese »Lesezeichen« an die DNA geheftet und wieder entfernt werden, wie dieser Prozess reguliert wird, welche Auswirkungen die Tags auf die Nachfahren haben und was sie bewirken, fassen wir in diesem Kompakt zusammen.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihre

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 18.06.2018

CHEFREDAKTEURE: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert
REDAKTIONSLEITER: Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl
ART DIRECTOR DIGITAL: Marc Grove
LAYOUT: Oliver Gabriel, Marina Männle
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL: Antje Findekle, Dr. Michaela Maya-Mrschtik
VERLAG: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, USt-Id-Nr. DE229038528
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck
MARKETING UND VERTRIEB: Annette Baumbusch (Ltg.)
LESER- UND BESTELLSERVICE: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner des Nationalen Instituts für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

BEZUGSPREIS: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer
ANZEIGEN: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an service@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2018 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

Folgen Sie uns:





SEITE
04

UMWELTGIFTE
Genetische Erinnerungen

FOTOLIA / SERGEY NIVENS



SEITE
16

GENEXPRESSION
Ein neuer Dreh
in der Epigenetik

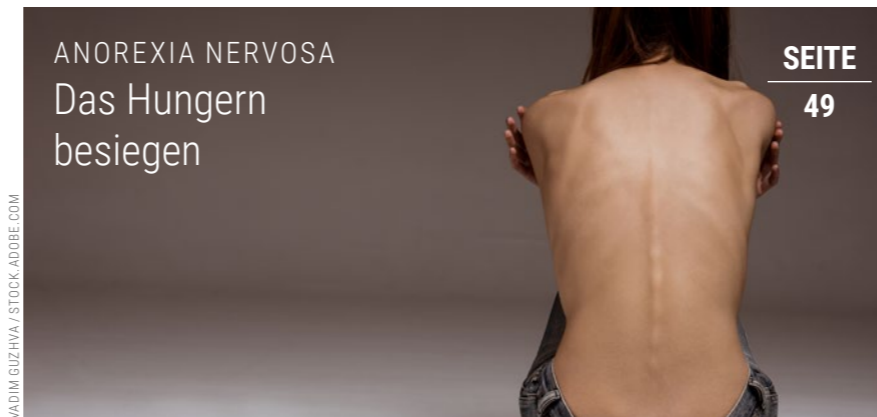
BLACKJACK3D / GETTY IMAGES / ISTOCK



EVOLUTIONS BIOLOGIE
Sind Instinkte erlernt?

SEITE
57

ITALIANSIGHT / GETTY IMAGES / ISTOCK

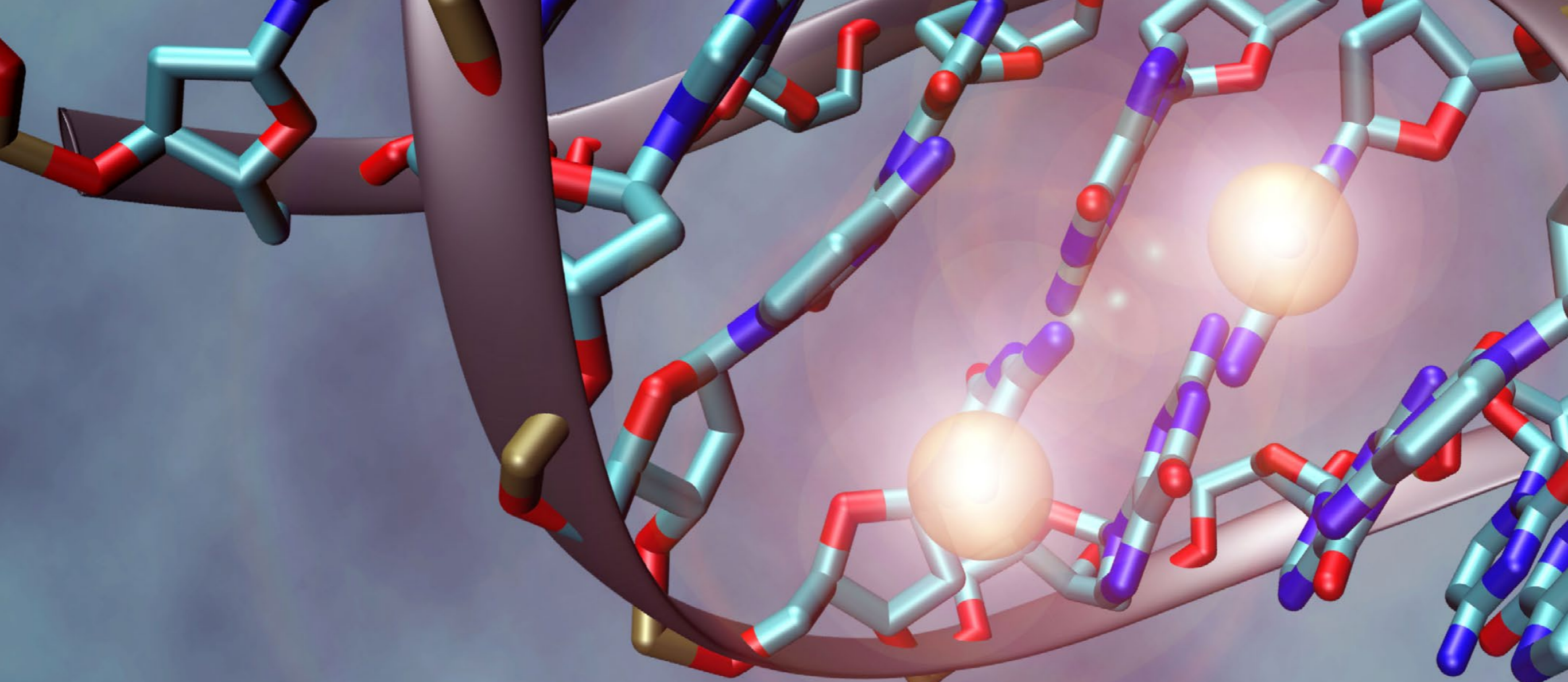


ANOREXIA NERVOSA
Das Hungern
besiegen

SEITE
49

VADIM GUZHYA / STOCK.ADOBE.COM

- 04 UMWELTGIFTE
Genetische Erinnerungen
- 16 GENEXPRESSION
Ein neuer Dreh in der Epigenetik
- 25 MODIFIZIERTE BASEN
»Das gibt der ganzen Genetik ein
gewisses Maß an Plastizität«
- 31 BIOCHEMIE
Was reguliert die epigenetische
Regulation?
- 33 TRAUMATA
Geerbte Erfahrungen
- 40 ONKOLOGIE
Epigenetische Krebstherapie
- 45 KREBSRISIKO
Schützendes X-Chromosom
- 49 ANOREXIA NERVOSA
Das Hungern besiegen
- 57 EVOLUTIONS BIOLOGIE
Sind Instinkte erlernt?



UMWELTGIFTE

Genetische Erinnerungen

von Michael K. Skinner

Schädliche Chemikalien, Stress und andere Einflüsse können auf Dauer festlegen, welche Gene aktiv sind, und zwar ohne dass sich die Buchstabenabfolge der DNA verändert. Nicht nur das: Offenbar bleiben einige dieser »epigenetischen« Veränderungen sogar in nachfolgenden Generationen erhalten und verursachen auch bei ihnen Krankheiten.

Vor rund drei Jahrzehnten kamen meine Kinder zur Welt. Zur Frage, was sie von mir geerbt haben, wusste ich damals nicht viel mehr zu sagen, als dass etwa die Hälfte ihrer DNA von mir stammt. Die Abfolge der Bausteine in diesen Riesenmolekülen galt zu jener Zeit als der einzige Weg bei Menschen und anderen Säugetieren, über den Eltern Erbinformationen an ihre Kinder weitergeben.

Heute ist jedoch klar: Unser biologisches Vermächtnis geht weit über die Abfolge der Buchstaben A, C, G und T in der DNA hinaus. Nicht nur unsere Kinder, sondern auch unsere Enkel und Urenkel erben von uns so genannte epigenetische Informationen. Diese befinden sich wie die DNA in den Chromosomen im Kern der Zelle und regulieren deren Funktionen. Sie haben aber nicht direkt mit der DNA-Sequenz zu tun und reagieren im Unterschied zu dieser stark auf Umwelteinflüsse. Konkret handelt es sich dabei beispielsweise um

Michael K. Skinner ist Biologieprofessor an der Washington State University. Er hat dutzende Studien zur generationsübergreifenden epigenetischen Vererbung selbst durchgeführt.

chemische Anhängsel, mit der die Zelle die DNA-Moleküle und die Proteine in den Chromosomen versieht.

Laut Untersuchungen an Mäusen und Ratten in meinem Labor und in anderen Forschungseinrichtungen können bestimmte Substanzen wie Agrochemikalien, Kerosin und sogar einige allgemein gebräuchliche Kunststoffe das Erbgut epigenetisch verändern. Mögliche Folgen sind Krankheiten und Fruchtbarkeitsstörungen, ohne dass die eigentliche DNA-Sequenz der Tiere angetastet wird. Noch überraschender war jedoch folgende Beobachtung: Wenn derartige Epimutationen in Eizellen und Spermien auftreten, können sie dort anscheinend fest eingebaut und so auf spätere Generationen übertragen werden – zusammen mit allen damit einhergehenden Gesundheitsrisiken.

Langzeituntersuchungen an Menschen weisen inzwischen darauf hin, dass Epimutationen auch bei uns manchmal von einer Generation zur nächsten weitergegeben werden. Das könnte bisher ungeahnte Bedeutung für die öffentliche Gesundheit haben. So lassen sich die teils dramatischen Zunahmen an Fettleibigkeit, Diabetes und anderen Erkrankungen in den letzten Jahr-

AUF EINEN BLICK

Wie sich Umwelteinflüsse ins Erbgut einbrennen

- 1 »Epigenetische« Faktoren können die Aktivität von Genen regulieren. Dazu gehören chemische Veränderungen der DNA und Proteine in Chromosomen, die Informationen unabhängig von der DNA-Sequenz enthalten. Die meisten dieser epigenetischen Markierungen werden kurz nach der Empfängnis gelöscht.
- 2 Schadstoffe, Stress, Ernährung und weitere Umweltfaktoren können die epigenetischen Marker in Chromosomen dauerhaft verändern und auf diese Weise das Verhalten von Zellen und Geweben beeinflussen. Erstaunlicherweise werden manche erworbenen Veränderungen an Nachkommen weitergegeben.
- 3 Umwelteinflüsse während der Schwangerschaft einer Frau wirken sich manchmal noch auf die Gesundheit ihrer Urenkel und womöglich sogar deren Kinder aus. Epigenetische Vererbung könnte nicht nur bei Krankheiten wie Fettleibigkeit und Diabetes eine Rolle spielen, sondern auch bei der Evolution neuer Spezies.

zehnten vielleicht auf den Kontakt der Eltern und Großeltern mit Umweltgiften wie DDT und Dioxin zurückführen.

Dass epigenetische Faktoren Zellen beeinflussen, beobachten Forscher schon seit geraumer Zeit. Vor einigen Jahrzehnten entdeckten Biologen, dass an vielen Stellen der Säugetier-DNA Methylgruppen (CH₃) kleben. Dieser Typ von epigenetischem Marker tritt in der menschlichen DNA-Sequenz häufig dort auf, wo ein Guanin auf ein Cytosin folgt, was an etwa 28 Millionen Stellen der Fall ist. Die Wissenschaftler glaubten zunächst, eine derartige DNA-Methylierung diene vor allem zum Abschalten von Transposons. Solche »springenden Gene« sind DNA-Abschnitte, die ihre Position innerhalb des Genoms eigenständig verändern können, was manchmal Krankheiten verursacht. Inzwischen wissen wir, dass die Methylierung auch die Aktivität normaler, gesunder Gene reguliert – und bei vielen Krebsarten und anderen Erkrankungen genau das misslingt.

In den 1990er Jahren begannen Forscher, die Funktion weiterer epigenetischer Marker zu untersuchen. Ihren Studien zufolge können etwa Methyl- und Azetylgruppen bestimmte Proteine (»Histone«)

in den Chromosomen, die dort kugelige Wickelspulen für den DNA-Strang bilden, chemisch markieren. Diese molekularen Etiketten regulieren, wie eng sich die DNA um die Proteinkomplexe schlingt und ob benachbarte Histone auf Abstand gehalten oder dicht zusammengepackt werden. So lassen sich ganze Gruppen von Genen effizient ein- oder ausschalten: Beispielsweise kommen an Erbfaktoren in eng gewickelten Bereichen jene Proteine nicht heran, die sie aktivieren würden.

Eine Vielzahl epigenetischer Akteure

Seitdem haben sich weitere epigenetische Akteure herauskristallisiert, unter anderem die sich ständig verändernde dreidimensionale Struktur der DNA und Chromosomen sowie manche RNA-Sorten, die als nichtkodierende RNAs bekannt sind, da sie keine Bauanleitung für die Herstellung von Proteinen liefern. Einige solcher RNAs wechselwirken mit epigenetischen Markern auf der DNA und auf Histonen.

Gemeinsam beeinflussen diese epigenetischen Faktoren die Genaktivität auf eine komplexe, von der DNA-Sequenz unabhängige Weise. Genom und Epigenom kooperieren dynamisch – wie genau, ist für

uns noch ziemlich rätselhaft. Wir wissen allerdings, dass epigenetische Marker bei jeder Zellteilung an beide Tochterzellen weitergegeben werden. Früh im Leben stattfindende epigenetische Ereignisse können daher beeinflussen, wie sich Zellen später verhalten.

Bekannt ist auch: Während die Zellen sich sehr bemühen, die DNA-Sequenz in den Chromosomen vor jeglichen Veränderungen (Mutationen) zu schützen, modifizieren sie durchaus die epigenetischen Markierungsmuster während der Entwicklung und Alterung eines Organismus. Diese Änderungen steuern, welche Gene in einem bestimmten Teil des Körpers aktiv sind. Damit unterstützen sie die Spezialisierung von Zellen – ob sie etwa zu Haut- oder Hirngewebe werden. Aber auch äußere Einflüsse wie schädliche Chemikalien, Nährstoffmangel und andere Belastungen können epigenetische Marker hinzufügen oder entfernen und auf diese Weise die Genaktivität regeln.

Heute bezweifelt niemand mehr, dass epigenetische Einflüsse eine wichtige Rolle bei der Entwicklung, beim Altern und sogar beim Entstehen von Krebs spielen. Dafür streiten sich die Biologen nun darüber,

inwiefern abnorme epigenetische Veränderungen bei Säugetieren über viele Generationen weitergereicht werden können.

Die Ergebnisse einer rasch wachsenden Zahl von Experimenten, die mein Team und viele andere durchführen, haben mich davon überzeugt, dass dies möglich ist. Auf derartige generationsübergreifende Epimutationen stieß ich das erste Mal rein zufällig.

Zu Beginn des neuen Jahrtausends untersuchten Andrea Cupp und ich gemeinsam mit einigen unserer Kollegen an der Washington State University die Auswirkungen von zwei in der Landwirtschaft weit verbreiteten Chemikalien, dem Insektizid Methoxychlor und dem Fungizid Vinclozolin, auf die Fruchtbarkeit von Ratten. Wie bei vielen Agrochemikalien handelt es sich dabei um endokrine Disruptoren: Sie stören die Hormonsignale, welche die Bildung und Arbeitsweise des Reproduktionsapparats steuern. Wir spritzten die Substanzen trächtigen Ratten während der zweiten Schwangerschaftswoche. Zu jenem Zeitpunkt entwickeln sich die Keimdrüsen des Embryos. Daraufhin beobachteten wir, dass nahezu alle männlichen Nachkom-

men abnorme Hoden entwickelten, die leistungsschwache und zu wenige Spermien produzierten.

Wir dachten damals nicht im Traum an epigenetische Mechanismen und kamen schon gar nicht auf die Idee, dass diese Defekte vererbbar sein könnten. Daher beabsichtigten wir auch nicht, die Ratten, die wir als Embryos Methoxychlor oder Vinclozolin ausgesetzt hatten, weiter zu züchten. Aber eines Tages kam Cupp in mein Büro und gestand: Sie habe aus Versehen männliche und weibliche – nicht miteinander verwandte – Jungtiere aus dem Experiment miteinander gepaart.

Spontan bat ich sie, die resultierenden Nachkommen auf Defekte hin zu überprüfen, obwohl ich nicht erwartete, welche zu finden. Zu unserer Verblüffung zeigten aber mehr als 90 Prozent der männlichen Tiere in diesen Würfen die gleichen Hodenanomalien wie ihre Väter, obwohl ihre Eltern nur stecknadelkopfgroße Embryos waren, als sie mit den Chemikalien konfrontiert wurden.

Nun hatten bereits viele toxikologische Untersuchungen erfolglos nach einem Beweis dafür gesucht, dass Umweltchemikalien wie Vinclozolin Mutationen in der

DNA verursachen. Tatsächlich besaßen auch unsere Ratten nicht mehr davon als andere. Überdies lässt sich ein neues Merkmal, das in verschiedenen Familien mit einer Häufigkeit von 90 Prozent auftritt, nicht so einfach mit den Regeln klassischer Genetik erklären.

Da allerdings der winzige Embryo Vorläufer von Keimbahnzellen enthält, die sich später zu Spermien oder Eiern entwickeln, vermutete ich, dass die Chemikalien auch diese Vorläuferzellen in Mitleidenschaft gezogen hatten. Die Schädigung wäre dann erhalten geblieben, als daraus Spermien oder Eier wurden – und schließlich Nachkommen. Falls dies der Fall wäre, hätte die kurze chemische Exposition die Hodenprobleme der Enkelgeneration direkt verursacht. Zukünftige Generationen sollten wieder ganz normal sein.

Um die Vermutung zu testen, züchteten wir eine vierte Generation und dann noch eine fünfte, jedes Mal ebenfalls mit nicht verwandten Nachkommen der ursprünglich exponierten Ratten, damit die Merkmale nicht verwässert würden. Aber auch bei den Urenkeln und Ururenkeln litten die männlichen Tiere unter ähnlichen Problemen.