Epigenetik – die Anpassung des Genoms an die Umwelt der Organismen

I. Einleitung

Dieser Vortrag richtete sich an meine Kollegen im ärztlichen Arbeitskreis und Qualitätszirkel für Homöopathie in Heidelberg. Ziel dieser Zusammenstellung war, die Grundlagen und einen Teil der praktischen Relevanz zu vermitteln, wohlwissend, dass die epigenetische Forschung so schnell voranschreitet, dass eine Darstellung niemals aktuell sein kann.

Unter Epigenetik versteht man molekulare Mechanismen, die zu einem stärkeren oder schwächeren Ablesen von Genen führen, ohne dass die dort gespeicherte Information verändert wird. Dabei markieren Enzyme bestimmte Abschnitte der DNA, die deren Ablesbarkeit verändern. Die Veränderung betrifft nicht die Nukleotidsequenz des DNA-Strangs selbst, sondern spielt sich "oberhalb" von ihr ab – daher die Bezeichnung Epigenetik (von griechisch: epi = über). Zellen steuern auf diese Weise unter anderem, wann sie welche Proteine produzieren – und in welchen Mengen. Epigenetik beschreibt sozusagen die Metaebene genetischer Regulation. Auf dieser Ebene reagiert ein Organismus auf Einflüsse und Erfordernisse seiner Umwelt.

Nicht wie vor einigen Jahren noch angenommen, ist alleine die klassische Mutation für die Weitergabe von Veränderungen an Tochterzellen verantwortlich. Auch epigenetische Veränderungen werden bei der Mitose an Tochterzellen und in manchen Fällen auch bei der Meiose an die nächste Generation weitergegeben. Da ja alle mehrzelligen Organismen aus einer Zelle hervorgehen und somit in allen Zellen dieselbe Gensequenz anzutreffen ist, wird durch epigenetische Schalter reguliert, welche Gene in welchem Zelltyp und zu welcher Zeit aktiv oder abgeschaltet werden. Der menschliche Organismus mit seinen etwa 250 unterschiedlichen Gewebearten differenziert so das Zellgeschehen.

Seit einigen Jahrzehnten wird epigenetisch geforscht, von der interessierten Öffentlichkeit weniger beachtet als das Humangenomprojekt, dessen Ziel die Sequenzierung des Genoms war. Inzwischen, da dieses nicht den erwarteten Durchbruch zur Therapie von Krankheiten gebracht hat, richtet sich das Forschungsinteresse vermehrt auf die Regulierung der genetischen Abläufe.

Dieser Vortrag kann nur einen kleinen Einblick in das Thema geben, die Komplexität der Regulationsmechanismen zwischen Umwelt und Genom ist hochkomplex und uns nur in wenigen Aspekten bekannt, das Forschungsfeld ist kaum überschaubar. Deutlich wurde bisher, dass epigenetische Modifikationen eine Rolle bei der Entstehung und auch der Weitergabe von physischen und psychischen Krankheiten spielen. Inwieweit diese transgenerational relevant werden lässt sich bisher nur in einigen Fällen zeigen. Die Frage, welche Rolle sie in der Evolution der Arten spielen belebt die Diskussion über Evolutionstheorien erneut.

Die Human Genome Organisation (HUGO) verkündigte am 12. Februar 2001 die Entschlüsselung des menschlichen Genoms mit 3 Milliarden Buchstaben. Dazu heißt es aus dem Programm der Medizinischen Genomforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung:

„Dies ist ein unvorstellbar langer „Text“, der etwa 3.000 Bücher füllen würde, jedes Buch mit 1.000 Seiten à 1.000 Buchstaben. Es hat sich gezeigt, dass dieser „Text“ bei allen Menschen zu 99,9 Prozent identisch ist. Die Forscher konnten daraus auch ablesen, wie viele Gene der Mensch ungefähr hat. Hier wartete eine Überraschung auf die Wissenschaftler: Es stellte sich heraus, dass der Mensch etwa 20.000 bis 25.000 Gene besitzt, nur doppelt so viel wie z.B. eine Fliege! Bis dahin hatten die Wissenschaftler mit wesentlich mehr Genen im menschlichen Erbgut gerechnet.
Seit April 2003 gilt das menschliche Genom als vollständig entschlüsselt und das Humangenomprojekt als offiziell beendet. Als Nachfolgeprojekt wurde vom National Human Genome Research Institute (NHGRI) das ENCODE-Projekt gestartet. (Nationales Genomforschungsnetz NGFN)“.

Zu Beginn des Humangenomprojektes ging man noch von 100 000 bis 140 00 menschlichen Genen aus, tatsächlich sind es aber sehr viel weniger, d.h. die Vorstellung einer direkten kausalen Beziehung von Genotyp und Phänotyp hat sich nicht bestätigt. Ein Gen alleine ist auch nicht ursächlich für die Entstehung einer Krankheit, hochkomplexe Wechselwirkungen bestimmen das Auftreten von Veränderungen. Dass die Anzahl der Gene nicht entscheidend ist für die Komplexität eines Lebewesens zeigt der Vergleich mit anderen Organismen: der Fadenwurm mit seinen 959 Zellen, das erste sequenzierte mehrzellige Lebewesen, besitzt 19.000 Gene, die Fruchtfliege 14.000, die unscheinbare Acker-Schmalwand 25.000, manche Getreidesorten bis 60.000 .

Unsere Höherentwicklung beruht nicht auf der Anzahl der Gene und auch nicht darauf, dass sich im Laufe der Evolution neue Gentexte entwickelt haben, die für höhere Differenzierung verantwortlich sind. Die Gene von Mensch und Schimpanse sind zu 98,7% identisch, obwohl wir uns vor 6 Millionen Jahren voneinander getrennt haben. 80% unserer Gene entsprechen denen der Maus. Die höheren Säugetiere haben sich vor 180 Millionen Jahren von den Beuteltieren getrennt, aber nur 1,1% der proteincodierenden Sequenzen sind spezifisch, das heißt wir teilen sie nicht mit der Spitzmausbeutelratte.

Die letzten Jahre epigenetischer Forschung haben sehr viele Überraschungen mit sich gebracht, inzwischen müssen wir uns von der deterministischen Vorstellung verabschieden, dass die Informationen, die uns die Sequenz der DNA bereitstellt, durch Transkription in RNA und Translation in Aminosäuren alleine das Geschehen der Zellabläufe bestimmt.

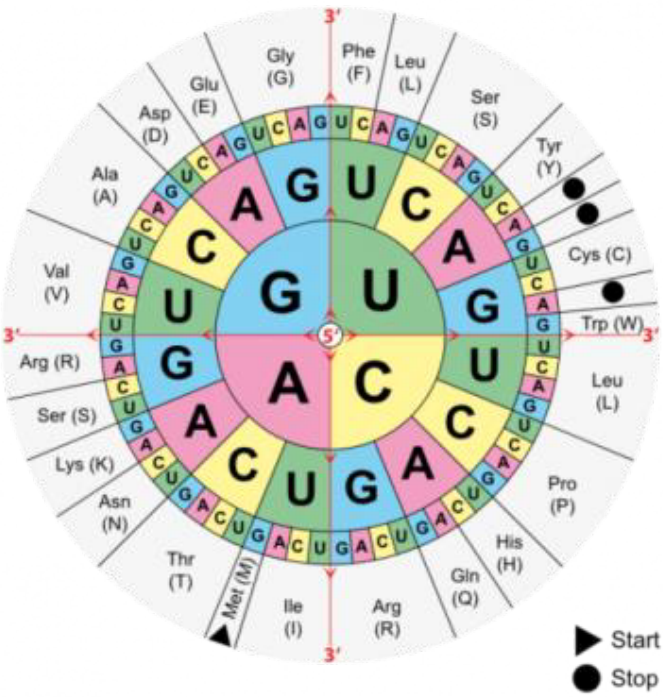
Es zeigte sich, dass nur 1,06% unserer Gene proteincodierend sind, die regulatorischen Elemente nehmen einen viel größeren Raum ein als noch zuvor angenommen. 45% unseres Genoms bestehen aus mobilen Elementen, 75% sind durch die mobilen Elemente beeinflusst. Schon seit 1977 war bekannt, dass auch proteincodierende Abschnitte von nicht codierenden unterbrochen werden (sog. Introns), die in RNA mitkopiert und dann durch Enzyme ausgeschnitten werden (sog.

Spleißen). Enzymkomplexe können durch Spleißen aus einen RNA-Transkript unterschiedliche Proteine entstehen lassen, indem jeweils andere Sequenzen ausgeschnitten werden. Die Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese ist seitdem nicht mehr haltbar. Das Dystrophin-Gen z.B., mit seinen über 2 Millionen Basenpaaren eins der größten menschlichen Gene, verdankt seine Länge 78 Introns. Zusätzlich verfügt es über mehrere Promotoren, die außerhalb des Gens liegen und in unterschiedlichen Geweben (Cortex, Muskeln, Kleinhirn) aktiv werden und zu leicht veränderten Produkten führen.

Es gibt viel mehr RNA als nach dem einfachen Übersetzungsmodell erforderlich wäre, das sogenannte Transkriptom ist sehr viel größer, unverständlicher und scheint zunächst oft ohne System. Vor Jahren wurde der Begriff der Junk-DNA ins Spiel gebracht, diese Einschätzung gilt inzwischen als veraltet. Die physischen Grenzen und die genomische Organisation der Gensequenzen beginnen sich aufzulösen **(Gingeras 2008**), „Diskrete Gene fangen an zu verschwinden, wir haben ein Kontinuum an Transkripten "*The idea of genes as beads on a DNA string is fast fading. Protein-coding sequences have no clear beginning or end and RNA is a key part of the information package* **(Pearson 2006).**

II. Zum Verständnis der molekularen und zellbiologischen Abläufe epigenetischer Markierungen

Die Codierung von Proteinen: jeweils 3 der 4 Basen (GCAC) codieren eine Aminosäure (äußerster Ring).

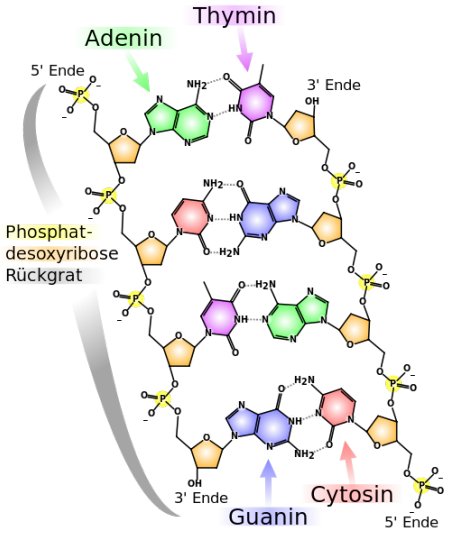


Inzwischen wissen wir, dass nur 1,06 % der Gene proteincodierend sind, d.h. die Ein-Gen-ein Enzym-Hypothese gilt in dieser vereinfachten Form nicht mehr. 40% der Gene können sich bis zu 16 mal verdoppeln, 45 % unseres Genoms bestehen aus mobilen Elementen,

Genetische Code-Sonne (aus Simplyscience.ch)

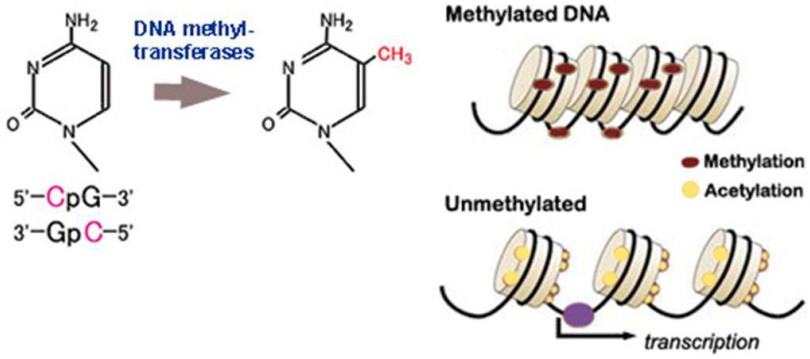
Epigenetische Modifizierungen können auf verschiedenen Ebenen des Genoms stattfinden:

a) Durch Methylierung der DNA



Das Grundgerüst der DANN, bestehend aus einem Phosphat-Desoxyribose-Rückgrat wird im Zentrum von sich komplementär ergänzenden Basen (Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin) zusammengehalten. Jeweils 3 dieser Basen ergeben ein Triplett.

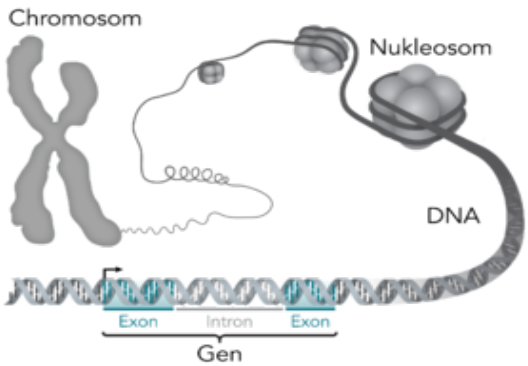
Methylierung heißt, an das 5‘ Ende des Cytosins wird durch die Methyltransferase eine Methylgruppe angeheftet und damit die Ablesbarkeit blockiert.



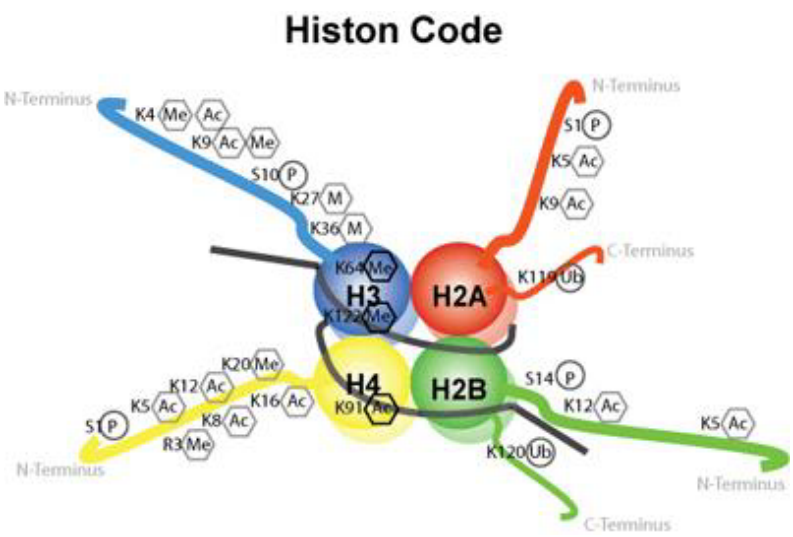
Durch Methylierung verändert sich die Verpackungsdichte der Dann und damit deren Ablesbarkeit (Transkription).

Der DNA-Faden wickelt sich um Nukleosomen, die aus mehreren Proteinen, den Histonen bestehen.

b) Durch Histonmodifikation

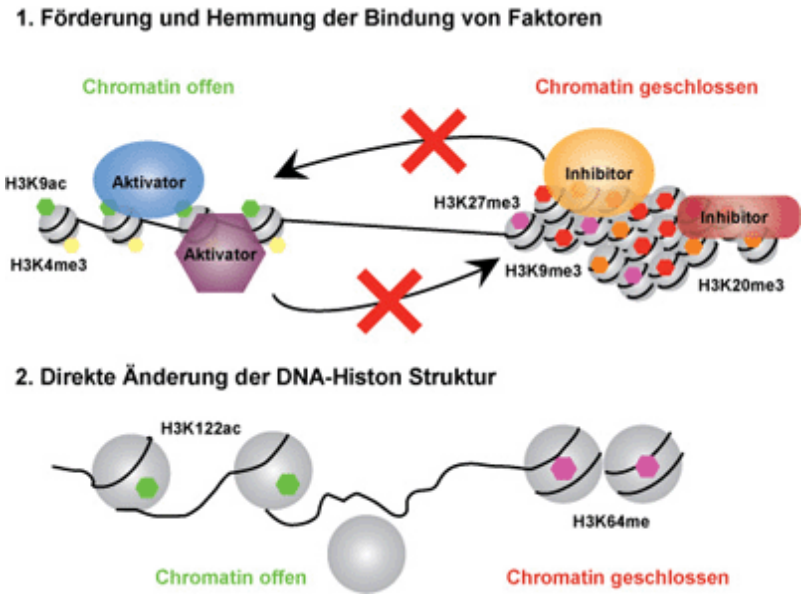


Histone sind Proteine aus denen sich die Nukleosomen zusammensetzen. Sie dienen wie Spulen zur Aufwicklung der DNA. 8 Histone und die dazugehörige DNA bilden ein Nukleosom.



Histone besitzen unstrukturierte Enden, die aus der Struktur herausragen. Sie können sowohl an diesen Enden als auch im globulären Bereich modifiziert werden. Diese Modifizierungen können die Bindung von regulativen Faktoren fördern oder hemmen. Im Laufe der letzten Jahrzente wurden hunderte von Histonmodifizierungen entdeckt, die jetzt in einem sogenannten 'Histon-Code' zusammengefasst sind. Die meist studierten Modifizierungen sind Acetylierung (Ac), Methylierung (Me), Phosphorylierung (P) und Ubiquitinierung (Ub).

Folgende Formen der Histonmodifizierung werden wirksam:



1. Durch Hemmung und Förderung der Bindung von Faktoren

Unterschiedliche Histonmodifizierungen können Bindeplattformen für verschiedene regulative Faktoren sein. H3K9ac und H3K4me3 können zum Beispiel die Bindung von 'Aktivatoren' fördern und von 'Inhibitoren' hemmen. Dies führt zur 'Öffnung' des Chromatins und Genaktivierung. H3K27me3, H3K9me3 und H3K20me3 anderseits sind Beispiele von Modifizierungen, die Bindung von 'Inhibitoren' fördern und 'Aktivatoren' hemmen. Dies führt zu einer geschlossenen Chromatinstruktur, in der Gene inaktiv sind. Somit sind Histonmodifizierung sozusagen Signale für die Bindung von regulativen Faktoren.

2. Durch direkte Änderung der DNA-Histon Struktur

Manche Histonmodifizierungen, vor allem im globulären Bereich an Kontaktstellen zwischen Histonen und der DNA, können die Chromatinstruktur direkt ändern. Manche Modifizierungen fördern die Abwicklung von der DNA vom Histonkern (z.B. H3K122ac) und andere fördern die engere Wicklung (H3K64me).

Oftmals wird eine Kombination von obig genannten Mechanismen verwendet um die erwünschte Chromatinstruktur zu erlangen.

c) durch RNA-Interferenz

Für deren Erforschung am Fadenwurm wurden Andrew Fire und Craig Mellow 2006 der Nobelpreis verliehen. Die molekularbiologische Beschreibung dieser Abläufe findet sich im Absatz VI. *Modellorganismen*.

III. Langzeitstudien, die generationenübergreifende Wirkungen aufzeigen

Einige Studien geben Hinweise darauf, dass sich epigenetische Modifizierungen generationenübergreifend auswirken können.

Etwa zur selben Zeit, als deutlich wurde, dass mit wenigen Ausnahmen degenerative und zivilisationsbedingte Krankheiten nicht ausschließlich und linear von der DNA-Sequenz gesteuert werden, wurde eine schwedische Studie veröffentlicht, die das Essverhalten von Großvätern aus Överkalix mit der Lebenserwartung und dem Auftreten von Diabetes und Herzkreislauferkrankungen ihrer Enkel in Verbindung brachte (**Kaati et al 20011, 2002, 2007)**.

Ganz offensichtlich wird bei heranwachsenden Jungen in der Phase geringen Wachstum vor der Pubertät (Slow Groth Period, SGP), in der die männlichen Keimzellen heranreifen eine Information in Bezug auf das Nahrungsangebot gespeichert. Ernähren sich die Kinder in dieser Zeit übermäßig, hat dies eine kürzere Lebensdauer und ein häufigeres Auftreten von Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen der Enkel zur Folge. Entscheidend, so die Studien, waren genau diese begrenzten Lebensphasen der Vorpubertät. Da es sich bei der Linie männlicher Nachkommen nicht um einen direkten Einfluss in der Entwicklung wie z.B. bei der Embryogenese handeln kann, liegt eine epigenetische Erklärung nahe. Dies bestätigte sich auch in weiteren Studien an derselben Population, der einen geschlechtsspezifischen transgenerationalen Effekt der männlichen Linie von Ernährung der Großväter zum Lebenserwartung der männlichen Enkel zeigt. Es bestätigt sich, dass diese nicht auf die Ernährung während der Kindheit der Enkel zurückzuführen ist (**Kaati et al 2007**). Bemerkenswert ist, dass es ein Nahrungsüberangebot ist, das diese Auswirkungen auf die Nachkommen zur Folge hat.

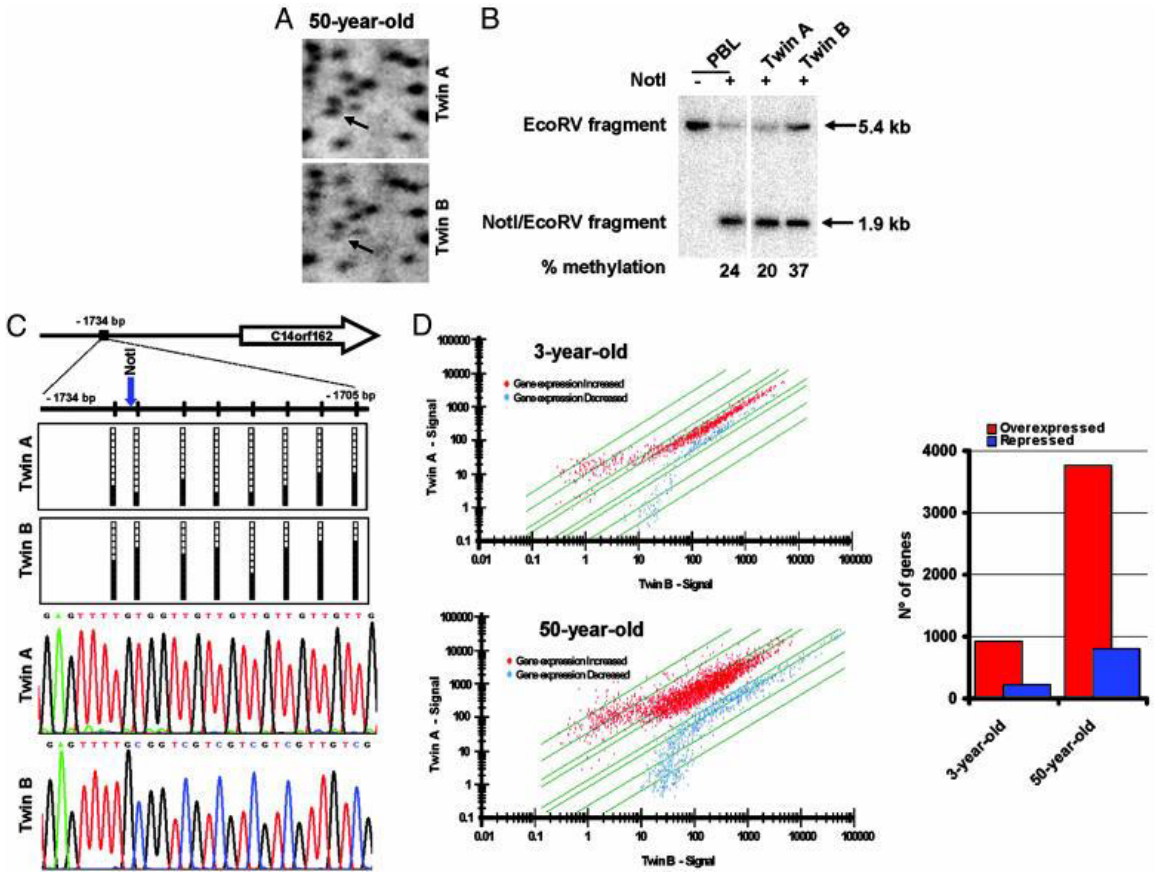
Auch in der mütterlichen Linie gibt es transgenerationale Effekte. Die Ernährung der Mütter während ihrer Kindheit beeinflusst das Risiko ihrer Kinder im Erwachsenenalter, eher an Herzkreislauf, Diabetes und Hochdruck zu erkranken. Auch das Geburtsgewicht der Enkelkinder wird auf diesem Weg beeinflusst. Erklärbar ist dies dadurch, dass die Phase der weiblichen Keimzellentwicklung zu primären Oozyten bereits in der fetalen Phase liegt.

Die Studie aus Överkalix scheint einen nahrungsinduzierten transgenerational durch die Spermien weitergegebenen geschlechtsspezifischen Effekt zu zeigen.

Einen verständlichen Überblick über die Auswirkungen epigenetischer Prozesse gibt dieses Kurze Video in youtube. https://www.youtube.com/watch?v=81rFpRsF80c

Zwillingsstudien, vor allem an monozygoten Zwillingen erlauben es epigenetische Veränderungen genauer zu studieren. Aufschlussreich sind die Untersuchungen von Fraga et al (2005) an 80 Zwillingen. Es zeigten sich sowohl Unterschiede in der Methylierung der DNA, als auch in Modifikationen der Histone 3 und 4. Bedeutsam ist, dass epigenetische Unterschiede bei Zwillingen in höherem Alter größer waren.

Bei der X-Chromosom-Inaktivierung zeigte sich bei den meisten eine übereinstimmende Methylierung, bei den 2 Ausnahmefällen ergaben sich keine phänotypischen Auswirkungen. Bei einem Drittel der Probanden zeigte sich zwischen den Zwillingen ein signifikanter Unterschied in der Methylierung der DNA und Acetylierung der Histone. Dieser Effekt war wiederum bei älteren Zwillingen deutlich größer.



Epigenetic differences arise in MZ twins. (A) Two representative examples of the determination of monozygosity using microsatellite markers. (B) Quantification of X chromosome inactivation by PCR amplification of the androgen receptor locus after digestion with the DNA methylation-sensitive and -insensitive restriction enzymes HpaII and MSp I, respectively. Two examples of a different pattern of X inactivation between MZ twin pairs are shown. (C Upper) Quantification of global 5mC DNA content (Left), histone H4 acetylation (Center), and histone H3 acetylation (Right) by HPLC and high-performance capillary electrophoresis. (C Lower) Comparison of epigenetic values between the siblings of each 3- and 50-year-old twin pair. Results are expressed as mean ± SD.

Zusammenfassung der Autoren:

MZ twins constitute an excellent example of how genetically identical individuals can exhibit differences and therefore provide a unique model to study the contribution/role of epigenetic modifications in the establishment of the phenotype. What does make MZ twins differ? By using whole-genome and locus-specific approaches, we found that approximately one-third of MZ twins harbored epigenetic differences in DNA methylation and histone modification. These differential markers between twins are distributed throughout their genomes, affecting repeat DNA sequences and single-copy genes, and have an important impact on gene expression. We also established that these epigenetic markers were more distinct in MZ twins who were older, had different lifestyles, and had spent less of their lives together, underlining the significant role of environmental factors in translating a common genotype into a different phenotype. Our findings also support the role of epigenetic differences in the discordant frequency/onset of diseases in MZ twins.

Zum epigenetischen Effekt des Alterns ist die Langzeitstudie von **Björnsson et al (2005)** aufschlussreich. Untersucht wurden epigenetische Veränderungen innerhalb des individuellen Lebensverlauf von 111 Isländern und 126 Bewohnern aus Utah im Abstand von 11 bzw. 16 Jahren und findet dort sowohl einen individuellen Alterseffekt als auch bei den Studienteilnehmern aus Utah ein familiäres Cluster der Veränderungen. Die Autoren schließen daraus, dass auch die altersbedingte epigenetische Veränderung einer Steuerung unterliegt. Die meisten Wirkungen zeigten sich an Genen, die bei immunologischen Modifikationen eine Rolle spielen.

Zusammenfassung der Autoren:

In summary, we have observed time-dependent changes in global DNA methylation within the same individual, in two separate populations in widely separated geographic locations, with 8-10% of individuals in both populations showing changes >20% over an 11-16 year time span. These changes showed familial clustering of both increased and decreased methylation, and were most marked (>30%) in a family with 5 individuals showing loss of methylation over time, and in whom methylation alterations were confirmed by examination of ~1500 CpG dinucleotides in 807 arbitrarily selected genes. The enrichment for imprinted genes was intriguing given the sensitivity of imprinted genes to both in vitro fertilization in humans21 and dietary modification in mice22. These data support the idea of age-related loss of normal epigenetic patterns as a mechanism for the late onset of the common human diseases (common disease genetic and epigenetic model)1, which could arise through the loss of functionally important epigenetic modifications as well as through the release of epigenetic buffering of intrinsic genetic variation23, 24. In that regard, it is particularly interesting that many of the genes showing common variation are involved in immune system modulation, and thus might reflect temporally acquired changes in the cell type that was studied (lymphocytes). However, lymphoid tissues might also act as a good surrogate tissue for changes in other target tissues as for loss of imprinting (LOI) of IGF2, one of the best studied epimutations, the defect is found in both lymphocytes as well as colon and changes of either are associated with increased colorectal cancer risk25. The familial clustering of methylation changes also raises the possibility that methylation changes also raises the possibility that methylation stability might be directly related to genetic variation, such as in genes controlling one-carbon metabolism or DNA methyltransferase activity. Consistent with this idea, gene-environment interactions affecting interactions affecting folate biosynthesis are linked to risk of colorectal neoplasia26. The mechanism could involve altered methylation of specific genes, such as that leading to loss of imprinting of IGF2 associated with colorectal cancer risk27

We observed both losses and gain of DNA methylation over time in different individuals, and both could contribute to disease, which subsequent studies will need to determine. For example, cancer is associated with both hypomethylation and hypermethylation, through activation of oncogenes and silencing of tumor suppressor genes, respectively 28. Similarly, animal studies have shown that a loss of DNA methylation increases intestinal adenoma initiation and a gain of DNA methylation increases adenoma progression29. Similarly, both hypomethylation and hypermethylation could lead to autoimmune disease by activating autoreactivity genes or silencing histocompatibility genes19, 30. Our data stand in contrast to the observation of Eckhardt et al.11 that there are no changes in DNA methylation over time. In that study, values were averaged across individuals for a given age group, while our data suggest considerable inter-individual age variation with differences accruing over time within individuals that would be missed by group averaging.

Während der individuellen Entwicklung kommt es offensichtlich zweimal zu einer genomweiten Umprogrammierung des DNA-Methylierungsmusters: bei der Bildung von Eizellen und vor der Einnistung des Embryos. **(Migeon 2007).** Es scheint jedoch jede Menge Ausnahmen zu geben und es gibt Autoren, die transgenerationale epigenetische Vererbung für einen Löschungsfehler halten, zumindest was die Methylierung der DNA angeht. (Untersuchungen an Transposons bei Agoutimäusen

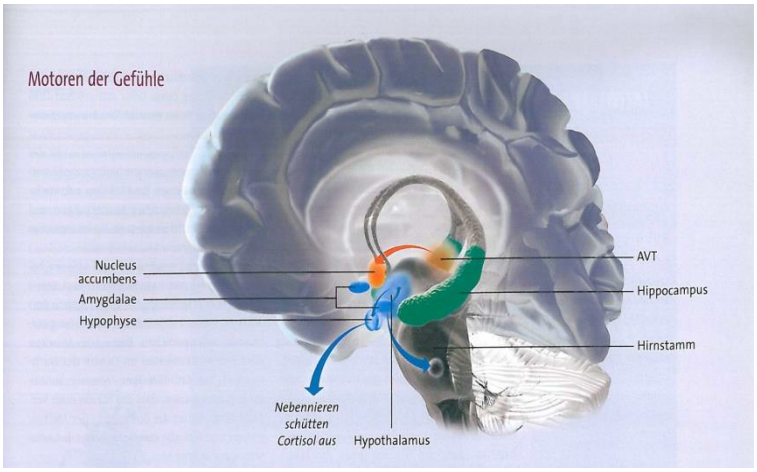
(**Whitelaw and Whitelaw 2006).** Nach den Ergebnissen von **Brown (2007)** ist das Ausmaß der Methylierung innerhalb eines Zellzyklus nicht kontant, Veränderungen können sich zu jeder Zeit ereignen und nicht wie bisher angenommen nur bei der Replikation.

IV. Epigenetik und Stressforschung

Seit den Untersuchungen des kanadischen Wissenschaftlers Micheal Meany und seines Teams aus den 90iger Jahren ist deutlich, dass die Häufigkeit der mütterlichen Zuwendung eine anhaltende Wirkung auf das spätere Verhalten der Nachkommen hat. Hierzu gibt es eine Fülle von Untersuchungen über fürsorgliche und vernachlässigende Rattenmütter und deren Nachwuchs (sog. LG und non-LG Mütter, LG steht für „licking and grooming“, (**Meany and Szyf 2005**)). Entscheidender ist wohl die Häufigkeit mütterlicher Zuwendung, eher als deren Dauer. Die Nachkommen der HL-Mütter sind weniger schreckhaft, besser an neue Situationen angepasst und zeigen ein höheres Explorationsverhalten, sie können auch in einer neuen Umgebung schneller Futter aufnehmen. Dass hier epigenetische Prozesse zugrunde liegen ist vielfach nachgewiesen (Literaturquellen s. Meany and Szyf 2005). Die Korrelation zwischen der Häufigkeit der mütterlichen Zuwendung und der reduzierten Cortisolantwort auf Stress war signifikant. Weiterhin zeigt sich eine geringere Anzahl von CRH Rezeptoren im Locus coeruleus sowie eine erhöhte Anzahl von GABA-Rezeptoren in Kernen der Amygdala und des Locus coeruleus, d.h. eine Wirkung auf die Stressreaktion des autonomen Nervensystems. Untersuchungen mit „cross-fostering“ bei der die Kinder epigenetisch stressprogrammierter Mütter nicht gestressten Müttern anvertraut wurden und umgekehrt zeigen die Reversibilität der Programmierung, zumindest bei jungen Rattenkindern. D.h. entscheidend für die Programmierung Stressreaktion war die mütterliche Zuwendung der ersten Wochen und nicht die Abstammung. Diese epigenetische „Programierung“ begünstigen Risikofaktoren für erhöhtes Bauchfett, Bluthochdruck, Insulinintoleranz mit der Begünstigung von Diabetes, Herzkreislauferkrankungen, Depressionen und Suchtverhalten. Dauerhaft erhöhte Spiegel von Stresshormonen wirken sich auch neurobiologisch im Verhalten aus mit erhöhter Wachsamkeit und Angst und der Vermeidung neuer Erfahrungen. Ob diese Erfahrungen auf die nächste Generation übergehen oder zu Beginn jeder Neuentwicklung wieder de novo methyliert werden wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich interpretiert.

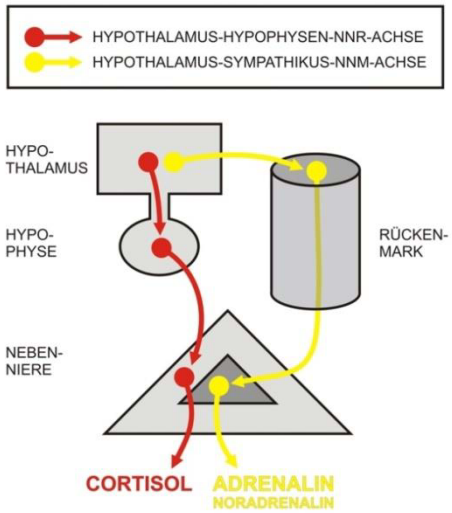
Kurz und anschaulich zusammengefasst sind die Ergebnisse der epigenetischen Effekte der Rattenbrutpflege in

https://www.youtube.com/watch?v=AvTwy3hpJVY



Zum besseren Verständnis: Die neurologische Wirkung beruht auf der Beeinflussbarkeit der Stressachsen durch Zuwendung. Epigenetisch bedeutet dies eine verringerte Freisetzung von CRH aus den Neuronen des Paraventriculären Kerns des Hypothalamus und der Amygdala. Durch eine höhere Expression der Glucocorticoid-Rezeptor-mRNA in den Hippocampuszellen wird die Sensitivität der negativen Feed-back-Schleife Cortisol-CRF erhöht, d.h. eine Stressreaktion kann schneller beantwortet, d.h. beruhigt werden.

Dass früh erfahrener Stress, ausgelöst z.B. durch Missbrauch und Vernachlässigung, epigenetische Modifiktionen im menschlichen Genom bewirkt, zeigt inzwischen eine Vielzahl von Studien (Literatur siehe **Jawahar et al 2015**). Sie betreffen nicht nur das Glucocorticoid-Rezeptor-Gen, sondern auch das Serotonin-transporter-Gen (5-HTT) sowie eine genomweite Methylierung , darunter Gene die die Entwicklung und Funktion des Gehirns und des Immunsystems regulieren, die eine erhöhte Anfälligkeit für psychische Erkrankungen vermuten lassen. So wurden in den Hippocampi männlicher Suizidfälle mit Mißbrauchserfahrung Hypermethylierungen in 248 unterschiedlichen Gen-Promotoren und daraus resultierenden reduzierten mRNA Expressionene festgestellt **(Labonte et al 2012)**.



Zum besseren Verständnis:

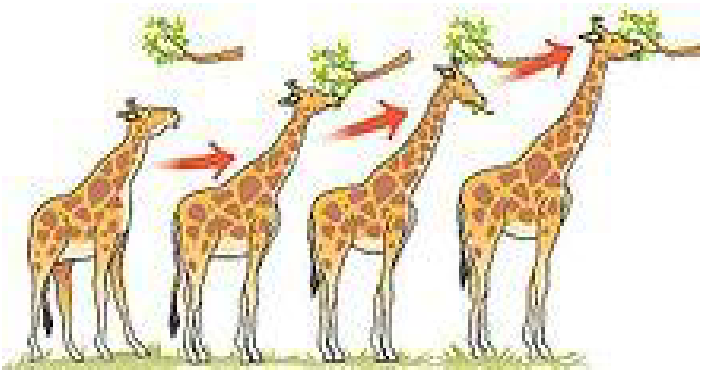
Wir verfügen über zwei wichtige Stressachsen, die Hypothalamus, Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse NNR), deren Endprodukt Cortisol ist und die Hypothalamus-Amygdala-Locus Coeruleus-Achse (NNM) mit der Ausschüttung von Noradrenalin bzw. Adrenalin. Die Darstellung der sehr komplexen neurobiologischen Zusammenhänge werde ich in einem gesonderten Beitrag zusammenstellen, es gibt im Übrigen hierzu eine Vielzahl sehr guter und allgemein verständlicher Literatur..

V. Epigenetik und Evolution

Die Bedeutung der Epigenetik geht weit über die Frage hinaus, welche Schlüsse wir für Psychotherapie und Medizin daraus ziehen können. Die Dichotomie „Nature or Nurture“ scheint aufgehoben und die Evolutionstheorien werden sich daran neu orientieren müssen. Gibt es eine Art Post-Darwinismus? Polymorphismus, d.h. vielfältige Erscheinungsbilder bei identischen Gensequenzen wird verständlicher und

weitreichender erklärbar und wir müssen unsere Vorstellungen von Evolution damit konfrontieren. (Weitreichende und integrative Arbeiten hierzu von **Gilbert und Epel (2009)**).

Für unser Verständnis davon, ob epigenetische Veränderungen über viele Generationen weitergegeben werden ist entscheidend, ob es sich hier um eine Veränderung der Keimbahn, die nicht gelöscht wird handelt, d.h. um eine transgenerationale Programmierung oder um eine fetale Prägung, die im Laufe einer individuellen Entwicklung gesetzt wurde. Im ersten Fall hieße dies, dass unsere evolutionstheoretischen darwinistisch begründeten Theorien, deren Erklärung auf Mutation und Selektion beruht, erweitert werden müssen. Veränderungen durch Genmutationen laufen langsam über Generationen hinweg ab, epigenetisch angelegte Prozesse erlauben es viel schneller und vielfältiger auf Umwelteinflüsse zu reagieren. Man geht davon aus, dass die spontane Epimutationsrate 100 – 1000-mal größer ist als die DNA-Sequenzmutationsrate. Sollten Umweltfaktoren auf diese Weise einen erheblichen genetischen Einfluss haben auf die Veränderung, Weiterentwicklung oder Entstehung neuer Arten haben, käme der „Lamarckismus“ wieder ins Spiel.



Zum besseren Verständnis: Der Evolutionsbiologe Jean Baptiste de Lamarck ging davon aus, dass sich die Organismen durch Anpassung an ihre Lebensumfeld und Bedingungen anpassen und auch körperlich verändern. Eines seiner Beispiele war die Entstehung des Giraffenhalses, der immer länger wurde um Nahrung aus immer größerer Höhe zu erreichen. Und diese Anpassung werde vererbt. Seine Veröffentlichungen zu Beginn des 19. Jahrhunderts führten zu weitreichend anderen Vorstellungen über die Entstehung der Arten als der Darwinismus. Die Gene waren zu dieser Zeit noch nicht entdeckt.

Ob sich die bisherigen und oben dargestellten Forschungsergebnisse als transgenerational erweisen ist nicht eindeutig. Denkbar ist auch eine fetale Prägung, bei der epigenetische Prägungen direkt auf die Keimzellen einwirken. Diese sind bei weiblichen Nachkommen bereits in utero angelegt, d.h. die Keimzellen der Enkelkinder liegen bereits vor. Und wie die Studie aus Överkalix zeigte, der sensible Zeitpunkt der Beeinflussung männlicher Nachkommen liegt vor der Pubertät, d.h. die sich entwickelnden Keimzellen der nächsten Generation sind bereits genetisch veränderbar. Es wird heute davon ausgegangen dass bei der Gametogenese zweimal eine Reprogrammierung stattfindet, bei der Methylierungen gelöscht und wieder neu errichtet werden **(Haaf 2006).** Einmal in der Phase der primordialen Keimzellen, und weiterhin in der sich entwickelnden Zygote und der frühen

Embryonalentwicklung. Dies gilt jedoch nicht für alle epigenetischen Prägungen, welche erhalten bleiben ist sicherlich entscheidend.

Forschungen an genetisch identischen Agouti-Mäusen zeigen: epigenetische Veränderungen führen zu Übergewicht, Diabetes und Krebs bei den Nachkommen und lassen sie früher sterben **(Cooney 2002).** Durch Spezialfutter, das Methylierung fördert, treten bei den Nachkommen wieder mehr gesunde Mäuse auf **(Copley al 2006**). Dies zeigt einen nahrungsbedingten Effekt auf das Genom, der in der noch in nächsten Generation wirkt. Dies steht in Übereinstimmung mit den schwedischen Studien aus Överkalix.

VI. Leben in der biologischen Umwelt - Beispiele für Modellorganismen

Alle Lebewesen sind auf einen ständigen Austausch mit der umgebenden Umwelt angewiesen, welcher Ihnen für sie jeweils günstige oder ungünstige Überlebensbedingungen zeigt. Epigenetische Mechanismen stellen einen molekularbiologischen, genetischen Übersetzungsmechanismus dar, der physikalische, chemische oder soziale Umwelteinflüsse registriert und sie durch die Verankerung im Genom im *Gedächtnis behält*. Wie lange dieses Gedächtnis im individuellen Leben des Organismus erhalten bleibt oder ob es an die nächste Generation weitergegeben wird, ist wie oben beschrieben, unterschiedlich. In der epigenetischen Forschung wird eine Reihe von Modellorganismen eingesetzt, die sich auf Grund Ihrer kurzen Generationszeit besonders gut für Studien eignen. Immer wieder zeigen uns diese Untersuchungen, wie differenziert und hoch angepasst unsere „genetische Wahrnehmung“ der Umwelt und unser „genetisches Gedächtnis“ sind.

Drosophila melanogaster (Fruchtfliege)

Der Nobelpreis 2017 ging an 3 Wissenschaftler, die die Zusammenhänge der circadianen Rhythmik in Organismen beschreiben konnten.

"Ich freue mich sehr für die Fruchtfliege", (Nobelpreisträger Michael Rosbash)

"Das Leben auf der Erde richtet sich nach der Rotation des Planeten. Schon lange ist bekannt, dass Lebewesen, der Mensch eingeschlossen, eine innere, biologische Uhr haben. Sie hilft uns dabei, uns an den Tagesrhythmus anzupassen. Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash

and Michael W. Young haben in das Innere unserer biologischen Uhr gespäht und deren Funktionsweise ausgeleuchtet. Ihre Entdeckungen erklären, wie Pflanzen, Tiere und Menschen sich an biologische Rhythmen anpassen und so synchron zur Erdrotation leben."

Nobelpreis-Komitee des Karolinska-Instituts

Unsere Innere Uhr hat sich im Laufe der Evulution genetisch verankert.Sie hält sich auch bei absoluter Dunkelheit in etwa aufrecht. Damit sind wir an den Plantenlauf enger gebunden als uns oft bewusst ist.

Hall und sein Kollege Rosbash an der Brandeis University in Boston und ihr Kollege Young von der Rockefeller University in New York hatten exemplarisch für Lebewesen auf der Erde Fruchtfliegen untersucht und bei diesen 1984 ein Gen isoliert, das den täglichen Bio-Rhythmus bestimmt. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass dieses Gen den Bauplan für ein Protein enthält, das sich nachts in der Zelle anhäuft und im Laufe des Tages wieder abgebaut wird. Young identifizierte 1994 ein zweites Gen, das maßgeblich die innere Uhr von Lebewesen beeinflusst.

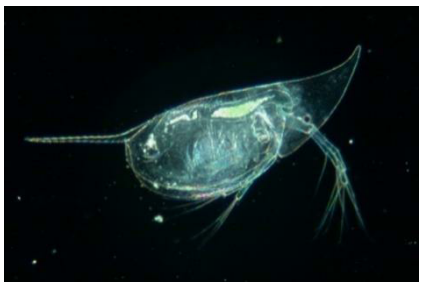
Schon seit 1971 ist das Gen *period* bekannt, das für die Tag-Nacht Steuerung zuständig ist, fällt es aus, wird der Organismus arrhytmisch. In den folgenden Jahren wurden weitere Gene identifiziert, die am Zusammenspiel von Tag-Nacht-Rhythmen maßgeblich beteiligt sind. Zu ihnen gehören in der Taufliege die Gene „*timeless*“, außerdem „*clock*“ und „*cycle*“. Zwei dieser Gene bilden ein funktionelles Paar, das entweder tagsüber oder nachts aktiviert wird und dabei die Aktivität des anderen unterdrückt. Das von Young entdeckte *timeless* bildet demnach mit *period* ein nachtaktives Paar, das nachts die Funktion von *cycle* und *clock* hemmt. Tagsüber ist es genau umgekehrt. Diese Mechanismen sogenannte "Transcription-Translation Feedback Loop", kurz TTL genannt greifen wie Zahnräder einer Uhr ineinander. Er lässt sich durchweg im gesamten Tierreich finden. Auch der Mensch besitzt solche Gene, die zwar teilweise anders heißen als in der Taufliege, aber auf sehr ähnliche Weise funktionieren.

Arabidopsis thalania (Ackerschmalwand oder Schotenkresse, Kreuzblütler)

Sie war die erste überhaupt sequenzierte Pflanze, sie besitzt nur 5 Chromosomen verfügt über 26.000 Gene. Als Modellpflanze ist sie aufgrund ihrer geringen Größe, ihrer kurzen Generationszeit, der Selbstbefruchtung sowie der hohen Anzahl an Nachkommen geeignet. Der Prozess der Vernalisation (Unterdrückung der Blütenbildung) wurde an ihr eingehend studiert. Durch Vernalisation wird verhindert, dass die Pflanze zu früh oder etwa nach einem kurzen Kälteeinbruch im Herbst zu blühen beginnt. Ein Transkriptionsfaktor FLC unterdrückt die Blütenbildung, durch Kälteeinwirkung einer bestimmten Dauer wird das Gen, das für die Expression von FLC verantwortlich ist epigenetisch durch Histonmethylierung deaktiviert, d.h. der Repressor FLC stillgelegt Eindrucksvoll ist, dass das zuständige Gen die Dauer der Kälteeinwirkung erkennt, d.h. die mRNA des FLC wird reduziert und nach Einsetzen der Wärme beginnen die Blühprozesse. Das *Gedächtnis,* die Blütenbidung zu unterdrücken bleibt während des weiteren Wachstums der Pflanze erhalten, wird jedoch nicht an die nächste Generation weitergegeben. (**Sung and Amasino, 2004**).

Der Wasserfloh (Daphnia Pulex)

Der „Wasserfloh“ Daphnia pulex ist sequenziert – und damit auch das erste Genom eines Crustaceen. Der kleine Krebs wurde offiziell als dreizehnter Modellorganismus für die biomedizinische Forschung von dem National Institutes of Health (NIH) in die Riege von Ratte, Maus und Hefe aufgenommen.



Bei Gefahr werden Gene hochreguliert und es wachsen ihnen Helme und Dornen zum Schutz. Sie passen sich durch Abtauchen oder in Form von Dauereiern, die 40 Jahre persistieren können, in kürzester Zeit veränderten Umweltbedingungen an.

Der Fadenwurm Caenorhabditis elegans

Er besteht aus 959 Zellen und besitzt 19.000 Gene. Für über 60 Prozent der heute bekannten menschlichen Krankheitsgene sind homologe Gene im Genom von C. elegans bekannt. So wurden praktisch alle in den vergangenen Jahren gefundenen Gene, für die ein ursächlicher Zusammenhang zur Alzheimer-Krankheit besteht, zunächst beim Fadenwurm identifiziert. Menschliche Genvarianten sind noch heute, 200 Millionen Jahre nach der evolutionären Trennung, im Genom von C.elegans aktiv, d.h. die Genfunktion ist konserviert.

Am Fadenwurm wurde der epigenetische Mechanismus der RNA-Interferenz entdeckt, für den Andrew Fire und Craig Mellow 2006 den Nobelpreis erhielten. In der der Pressemitteilung des Nobelkommittes des Karolinska-Insitutes heißt es:

This year's Nobel Laureates have discovered a fundamental mechanism for controlling the flow of genetic information. Our genome operates by sending instructions for the manufacture of proteins from DNA in the nucleus of the cell to the protein synthesizing machinery in the cytoplasm. These instructions are conveyed by messenger RNA (mRNA). In 1998, the American scientists Andrew Fire and Craig Mello published their discovery of a mechanism that can degrade mRNA from a specific gene. This mechanism, RNA interference, is activated when RNA molecules occur as double-stranded pairs in the cell. Double-stranded RNA activates biochemical machinery which degrades those mRNA molecules that carry a genetic code identical to that of the double-stranded RNA. When such mRNA molecules disappear, the corresponding gene is silenced and no protein of the encoded type is made.

RNA interference occurs in plants, animals, and humans. It is of great importance for the regulation of gene expression, participates in defense against viral infections, and keeps jumping genes under control. RNA interference is already being widely used in basic science as a method to study the function of genes and it may lead to novel therapies in the future.

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/press.html

Die Relevanz dieser Entdeckung beschreibt das Komitee wie folgt:

The discovery of RNA interference: Andrew Fire and Craig Mello were investigating how gene expression is regulated in the nematode worm Caenorhabditis elegans. Injecting mRNA molecules encoding a muscle protein led to no changes in the behaviour of the worms. The genetic code in mRNA is described as being the 'sense' sequence, and injecting 'antisense' RNA, which can pair with the mRNA, also had no effect. But when Fire and Mello injected sense and antisense RNA together, they observed that the worms displayed peculiar, twitching movements. Similar movements were seen in worms that completely lacked a functioning gene for the muscle protein. What had happened?

When sense and antisense RNA molecules meet, they bind to each other and form double-stranded RNA. Could it be that such a double-stranded RNA molecule silences the gene carrying the same code as this particular RNA? Fire and Mello tested this hypothesis by injecting double-stranded RNA molecules containing the genetic codes for several other worm proteins. In every experiment, injection of double-stranded RNA carrying a genetic code led to silencing of the gene containing that particular code. The protein encoded by that gene was no longer formed.

After a series of simple but elegant experiments, Fire and Mello deduced that double-stranded RNA can silence genes, that this RNA interference is specific for the gene whose code matches that of the injected RNA molecule, and that RNA interference can spread between cells and even be inherited. It was enough to inject tiny amounts of double-stranded RNA to achieve an effect, and Fire and Mello therefore proposed that RNA interference (now commonly abbreviated to RNAi) is a catalytic process.

Fire and Mello published their findings in the journal Nature on February 19, 1998. Their discovery clarified many confusing and contradictory experimental observations and revealed a natural mechanism for controlling the flow of genetic information. This heralded the start of a new research field. The components of the RNAi machinery were identified during the following years). Double-stranded RNA binds to a protein complex, Dicer, which cleaves it into fragments. Another protein complex, RISC, binds these fragments. One of the RNA strands is eliminated but the other remains bound to the RISC complex and serves as a probe to detect mRNA molecules. When an mRNA molecule can pair with the RNA fragment on RISC, it is bound to the RISC complex, cleaved and degraded. The gene served by this particular mRNA has been silenced.

RNA interference – a defense against viruses and jumping genes: RNA interference is important in the defense against viruses, particularly in lower organisms. Many viruses have a genetic code that contains double-stranded RNA. When such a virus infects a cell, it injects its RNA molecule, which immediately binds to Dicer. The RISC complex is activated, viral RNA is degraded, and the cell survives the infection. In addition to this defense, higher organisms such as man have developed an efficient immune defense involving antibodies, killer cells, and interferons.

RNA interference – a defense against viruses and jumping genes: Jumping genes, also known as transposons, are DNA sequences that can move around in the genome. They are present in all organisms and can cause damage if they end up in the wrong place. Many transposons operate by copying their DNA to RNA, which is then reverse-transcribed back to DNA and inserted at another site in the genome. Part of this RNA molecule is often double-stranded and can be targeted by RNA interference. In this way, RNA interference protects the genome against transposons.

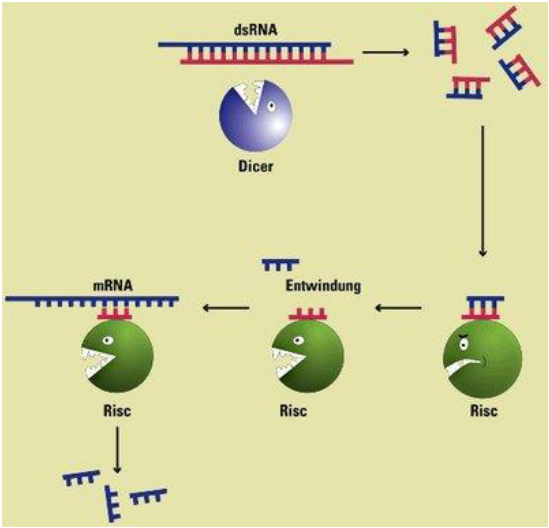
RNA interference regulates gene expression: RNA interference is used to regulate gene expression in the cells of humans as well as worms. Hundreds of genes in our genome encode small RNA molecules called microRNAs. They contain pieces of the code of other genes. Such a microRNA molecule can form a double-stranded structure and activate the RNA interference machinery to block protein synthesis. The expression of that particular gene is silenced. We now understand that genetic regulation by microRNAs plays an important role in the development of the organism and the control of cellular functions.

New opportunities in biomedical research, gene technology and health care: RNA interference opens up exciting possibilities for use in gene technology. Double-stranded RNA molecules have been designed to activate the silencing of specific genes in humans, animals or plants. Such silencing RNA molecules are introduced into the cell and activate the RNA interference machinery to break down mRNA with an identical code.

This method has already become an important research tool in biology and biomedicine. In the future, it is hoped that it will be used in many disciplines including clinical medicine and agriculture. Several recent publications show successful gene silencing in human cells and experimental animals. For instance, a gene causing high blood cholesterol levels was recently shown to be silenced by treating animals with silencing RNA. Plans are underway to develop silencing RNA as a treatment for virus infections, cardiovascular diseases, cancer, endocrine disorders and several other conditions.

Fire A., Xu S.Q., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature 1998; 391:806-811.

Andrew Z. Fire, born 1959, US citizen, PhD in Biology 1983, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA. Professor of Pathology and Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.



Die nachfolgende Graphik zeigt schematisch die Abläufe, die von Fire und Mellow entdeckt wurden:

Gene silencing oder RNA-Interferenz (RNAI)

RNA-Interferenz: Das Enzym Dicer zerlegt die doppelsträngige RNA in kleinere Schnipsel. Diese werden vom Enzymkomplex RISC gebunden und zu Einzelsträngen entwunden. Der Einzelstrang bindet dann an die passende mRNA-Sequenz, die schließlich abgebaut wird. © Max-Planck-Gesellschaft

VII. Praktische Relevanz in der Medizin

Die Erforschung epigenetischer Mechanismen und Zusammenhänge hat weitreichende theoretische und praktische Relevanz.

Evolutionsbiologisch rückt sie die Frage der Entwicklung und Entstehung der Arten wieder ins Blickfeld. Darwinismus oder Lamarckismus, das sei dahingesellt, die enge

Verwobenheit der Organismen mit der Umwelt in der sie leben rückt auf jeden Fall wieder mehr ins Blickfeld. Ihr Einfluss auf das Genom ist wohl weitreichender als noch zu Beginn der Entschlüsselung des menschlichen Genoms angenommen. Dies zeigen ja auch die Ergebnisse der Stressforschung.

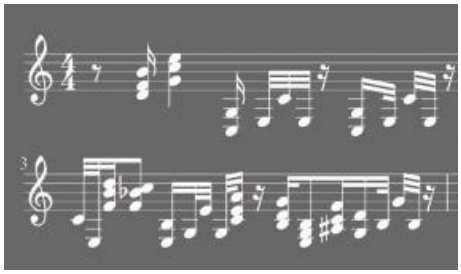
Die Anwendungsrelevanz epigenetischer Erkenntnisse für die Medizin ist vielfältig. Als Beispiel ist hier die Erklärung des Helmholtz-Zentrums zu chronischen Lungenerkrankungen zitiert:

„Nicht nur Krebs, sondern auch andere Krankheiten scheinen unter dem Einfluss epigenetischer Prozesse zu stehen, etwa Asthma, Diabetes mellitus und COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Erste Studien liefern bereits Hinweise auf fehlerhafte epigenetische Mechanismen. So ist bei Asthmapatienten die Aktivität des Enzyms Histonacetylase (HAT) erhöht. Histonacetylasen sind im Gegensatz zu den Histondeacetylasen nicht für die Deacetylierung, sondern für die Acetylierung der Histonproteine verantwortlich. Eine erhöhte HAT-Aktivität führt vermutlich zu einer verstärkten Expression von Entzündungsgenen, die an der Entwicklung von Asthma beteiligt sind. Bei COPD ist dagegen die Aktivität eines bestimmten HDAC-Enzyms (HDAC2) erniedrigt. Die verringerte Aktivität des Enzyms in Lungengewebe, Bronchial- und Immunzellen korreliert mit der Schwere der Krankheit und dem Entzündungsstatus bei COPD-Patienten.

Auch bestimmte Schadstoffe können den Methylierungsgrad der DNA verändern, und zwar ebenfalls über mehrere Generationen hinweg, wie Studien zeigen. Vor einigen Jahren hat zum Beispiel eine US-amerikanische Forschergruppe trächtige Ratten mit hormonell wirksamen Pflanzenschutzmitteln behandelt. Die männlichen Nachkommen dieser Ratten wiesen eine verringerte Spermienaktivität auf und waren häufig unfruchtbar. Die Wissenschaftler konnten diesen Effekt nicht nur bei den direkten männlichen Nachkommen, sondern auch bei den Enkeln und Urenkeln beobachten. DNA-Analysen ergaben, dass die Fortpflanzungsfähigkeit in der männlichen Linie mit der Rate der DNA-Methylierung zusammenhing.
https://www.lungeninformationsdienst.de/forschung/epigenetik/nutzen/index.html

Epigenetik spielt in der Krebsforschung eine zunehmende Rolle, verfügen doch gesunde Zellen und Krebszellen über dieselbe Gensequenz. Aktuelles zur Forschung an Methyltransferase und zur Rolle von Entzündungen bei Dickdarmkrebses **(Abuh-Remaileh 2015**) auf der Seite des Deutschen Krebsforschungszentrums
https://www.dkfz.de/de/epigenetik/Groups_and_Projects/Tumor-Epigenetik/Cancer_Epigenetics.html

Dass Forschung auch fachübergreifend und fantasievoll sein kann zeigt die Arbeit von **David Brocks (2015)**:



..Er hat eine Methode entwickelt, mit der er die epigenetischen Unterschiede von Krebszellen und gesunden Zellen hörbar machen kann. Dazu übersetzt er die Abfolge spezieller chemischer Markierungen auf der Erbsubstanz in Melodien. Verändert sich die Abfolge, das sogenannte epigenetische Muster, spiegelt sich das in der Melodie wider. Die markierten Stellen im Erbgut beeinflussen, welche Gene eine Zelle in Proteine übersetzt, und spielen dadurch auch bei der Entstehung von Krebs eine wichtige Rolle.

https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2016/dkfz-pm-16-26-Die-Melodie-der-Epigenetik.php und zum Anhören
https://www.dkfz.de/de/presse/audio/melodie-epigenetik.mp3

Ihren Beitrag zur Forschung leistet auch die Honigbiene, bei der die Methylierung an sogenannten Spleißstellen der Gene entdeckt wurde:

http://www.uni-heidelberg.de/studium/journal/2011/02/biene.html

Bei Bienen sitzen die Methylmarkierungen besonders häufig an den sogenannten Spleißstellen der Gene. Hier wird die Bauanleitung für die Proteinproduktion zurechtgeschnitten. Werden diese Erkennungsstellen durch chemische Markierung unkenntlich gemacht, stellt die Zelle unter Umständen ein verändertes Protein mit abweichender Funktion her. „Bisher galt die Theorie, dass Methylmarkierungen an den Genschaltern das Ablesen der Gene blockieren und dadurch zu abweichenden Merkmalen führen“, so Prof. Lyko, „inzwischen haben wir aber Hinweise darauf, dass der Mechanismus, den wir an den Bienen neu entdeckt haben, auch bei Krebszellen eine Rolle spielen könnte.“

Quellen

Abu-Remaileh et al 2015. Chronic inflammation induces a novel epigenetic program that is conserved in intestinal adenomas and in colorectal cancer. Cancer Res 2015 May 15;75(10):2120-30.
Brocks 2015 Musical patterns for comparative epigenomics. Clinical Epigenetics 10.1186/s13148-015-0127-8
Clinical Epigenetics 2015, 10.1186/s13148-015-0127-8
Brown et al 2007 „Variation in DNA Methylation Patterns during the Cell Cycle of HeLa Cells“ Epigenetics 2,54 – 65
Bjornson et al 2008 „Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering“. JAMA 2008 Jun 25;299(24):2877-83.
Cooney et al 2002 “Maternal Methyl Supplements in Mice…” J. Nutrition 132 ,2394 – 2400
Copley et al 2006 “Germ-line epigenetic modification….” PNAS 103(46); 17308-17312
Copley et al 2007 “Controlling Elements are Wild cards in the epigenome deck” PNAS 104, 18879-18880
Gilbert and Peel 2009 Ecological Developmental Biology: Integrating Epigenetics, Medicine, and Evolution, Sunderland, MA: Sinecure
Gingeras 2007 “Origin of Phenotypes: Genes and Transcripts” Genome Research 17, 682-690
Gluckmann und Hanson 2007 „Aus dem Tritt geraten“ Springer
Fraga et al 2005 „Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins“ Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 26;102(30):10604-9
Haaf 2006 “Methylation Dynamics in the early mammalian embryo…” Curr Top Microbial Imunol 310, 13-22
Helmholtz-Zentrum München https://www.lungeninformationsdienst.de/forschung/epigenetik/nutzen/index.html
Kaati et al 2007 European Journal of Human Genetics volume 15, pages 784–790 (2007)
Labonte et al 2012 “Differential Glucocorticoid Receptor exon…in suicide completers with a history of childhood abuse” Biol Psychiatry 72(1), 41-8
Kegel B 2017 „Epigenetik“, Dumont
Lyko et al 2010, “The Honey Bee Epigenomes: Differential Methylation of Brain DNA in Queens and Workers” PLoS Biology 2010, DOI: 10.1371/journal.pbio.1000506
Meany and Szyf 2005 „Environmental programming of stress responses through DNA methylation“ Dialogues Clin Neurosci 7(2) 103 – 123
Migeon 2007 Females are Mosaics, Oxford University Press, Oxford, New York
Mühlbauer 2015 „Bedeutung von Uhrengenen in Epiphysis cerebri und endogenem Pankreas“ in „Denkströme – Journal der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig
Pearson Helen 2006 Nature What is a Gene Nature 441, 399 - 401
Sung and Amasino 2004 Nature volume 427, pages 159–164
Whitelaw und Whitelaw 2006 „How lifetimes shape epigenotype within and across generations“ Human Molecular Genetics 15, Rew iss 2
Spork Peter 2016 „Der zweite Code“ rororo