

Epigenetica

Tijdens de nascholingsdag in Wageningen was veel aandacht voor epigenetica. De epigenetica staat op dit moment erg in de belangstelling. De lezingen en wat snuffelen op internet leverde veel op. In dit artikel een overzicht daarvan.

■ Marijke Domis / Eindredacteur biologie

De term 'epigenetica' duidt op de studie van omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder dat veranderingen in de DNA-sequentie optreden. Binnen de biologie wordt de term epigenetica gebruikt voor een aantal nieuwe onderzoeksgebieden die nauw verbonden zijn met de genetica. Toch is het concept niet nieuw. Conrad Waddington wordt vaak genoemd als degene die in 1942 de term epigenetica introduceerde als 'de tak van de biologie die de actieve wisselwerking bestudeert tussen genen en hun producten, waardoor het fenotype ontstaat'. Epigenetica verschijnt in de literatuur al in het midden van de 19^e eeuw, terwijl de oorspronkelijke gedachten erover zelfs teruggaan tot Aristoteles (384-322 voor Christus). Tot de dag van vandaag wordt gediscussieerd over de mate waarin we zijn voorgeprogrammeerd dan wel worden gevormd onder invloed van onze omgeving. Het gebied van de epigenetica slaat een brug tussen 'nature' en 'nurture'. In de 21^e eeuw wordt epigenetica meestal omschreven als 'de studie van erfelijke veranderingen in de werking van het genoom, die plaatsvinden zonder wijziging in de DNA-reeks'. Het is ook de studie van de processen die optreden bij de ontwikkeling van een organisme uit een (bevruchte) eicel. In beide gevallen wordt bestudeerd hoe genregulerende informatie die niet in DNA-sequenties wordt uitgedrukt toch van de ene generatie (cellen of organismen) op de andere wordt overgedragen. Deze regulering richt zich op het DNA, het RNA of de proteïnen en werkt op het niveau van de celkern of van het cytoplasma. Nucleosomen spelen hierbij een belangrijke rol.

Genomische afstempeling

Elke cel van een meercellig organisme



Figuur 1. Het verband tussen omstandigheden tijdens de zwangerschap en aanpassingen voor en na de geboorte. Afbeelding afkomstig uit de slotlezing van de nascholingsdag in Wageningen.

bevat dezelfde voorraad genen, maar er is een mechanisme dat er voor zorgt dat genen aan- of uitgeschakeld worden: genomische afstempeling of *genomic imprinting*. Dit gebeurt bij de differentiatie tijdens de embryonale ontwikkeling: het aan-uit-patroon wordt bij de celdeling doorgegeven. Er zijn honderden verschillende soorten cellen in ons lichaam. De kenmerken van een volwassen zenuwcel zijn heel anders dan die van een levercel. Met ongeveer 22.000 tot 30.000 genen in het menselijk genoom vereist de differentiatie ook het uitschakelen van bepaalde genen. Dit proces hangt af van epigenetische factoren. Patronen van biochemische markerings, zoals DNA methylering, spelen een rol bij allerlei verschijnselen waarbij genen worden aan- of uitgezet, variërend van een paarse vlek op de bloembladen van een petunia, tot de groei van een kankergezwel. Uit onderzoek is gebleken dat omgevingsomstandigheden een invloed hebben op de overdraagbaarheid van geno-

mische afstempeling. Uit gegevens en cijfers van een ruim en compleet Zweeds bevolkingsregister kon worden aangetoond dat perioden van relatieve hongersnood bij een eerste generatie systematisch een significante uiting van diabetes bij de derde generatie tot gevolg had (zie ook figuur 1).

Het is bovendien gebleken dat stressgevoeligheid bij kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap aan sterke stressprikkelers werd blootgesteld ook in verhouding veel hoger ligt. Bij posttraumatische stressstoornis (PTSS) in het derde trimester van de zwangerschapscyclus is deze overdracht het grootst. Verhoogde cortisolniveaus als indicatoren van stress worden dan ook in de baby waargenomen. Er is een verschil in de gevoeligheidsperiode bij mannelijke of vrouwelijke grootouders. Voor de vrouwen valt die op het moment van de zwangerschap van de moeder, voor toekomstige vaders ligt de gevoelige periode vlak voor de puberteit.

Epigenetische verschijnselen

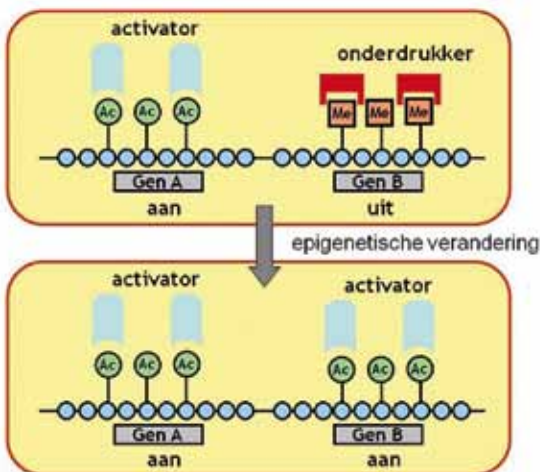
Epigenetische verschijnselen bepalen de 'open' of 'gesloten' toestand van delen van het genoom en beheersen zo de 'aan' of 'uit' stand van genen. De drie pijlers waarop epigenetica berust zijn: DNA methylering, RNA en het nucleosoom. Tussen deze drie bestaat een samenwerking, waardoor een goede differentiatie plaatsvindt.

DNA methylering

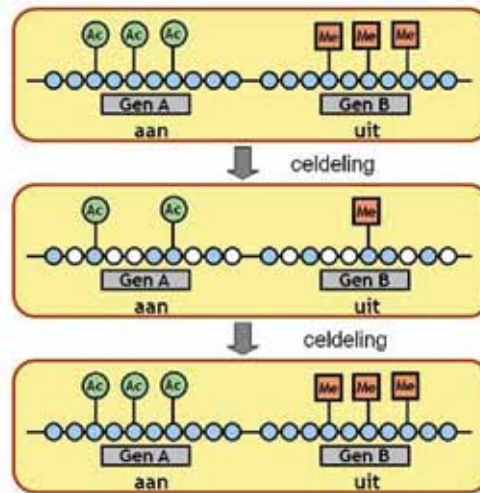
Soms wordt een methylgroep toegevoegd die extra informatie met zich meedraagt. Bij hogere organismen (niet bij bacteriën) blijft methylering grotendeels beperkt tot de base cytosine; meestal in het promotergeedeelte. Gemethyleerd cytosine wordt in verband gebracht met het uitschakelen van genen. Men denkt dat hierbij factoren betrokken zijn die de gemodificeerde base herkennen en zich eraan binden. Cytosine methylering is waarschijnlijk van oorsprong ontstaan als een 'verdediging' tegen zwervende DNA-reeksen, 'transposons'. Vervolgens werd het ook door organismen gebruikt als een mechanisme voor epigenetische genregulatie. Methylering kan worden gekopieerd tijdens de replicatie.

RNA

Naast de RNA's die betrokken zijn bij de eiwitsynthese zijn op dit moment twee typen 'epigenetisch' RNA bekend: hele kleine RNA's, geheten microRNA's, en hele grote niet-coderende RNA's met de naam ncRNA (non coding RNA). De microRNA's zijn betrokken bij het tot stand brengen van een 'gesloten' structuur op sommige plekken, met name bij DNA-reeks herhalingen, die worden



Cellen met dezelfde genetische code hebben een verschillende epigenetische code.



Epigenetisch geheugen: de modificatie wordt 'onthouden' en doorgegeven tijdens de celdeling. Beide afbeeldingen zijn afkomstig uit de lezing Epigenetica en kanker.

aangetroffen bij centromeren en elders in het genoom. Van de ncRNA's zijn sommige betrokken bij het tot stand brengen van een 'open' structuur in bepaalde gebieden van het genoom, terwijl andere dienen als makers van de 'gesloten' structuur in specifieke gebieden of zelfs in een heel chromosoom. Er zijn gevallen waarbij het doorgeven van het geheugen van de 'open' of 'gesloten' structuur in delende cellen vraagt om een onafgebroken productie van een van deze RNA's.

Het nucleosoom

Het nucleosoom is een structuur waarin het DNA is verpakt. Nucleosomen bestaan uit vier typen histonen, die elk dubbel aanwezig zijn. Histon-eiwitten kunnen op een aantal verschillende plekken worden aangepast door toevoeging of verwijdering van kleine chemische verbindingen, zoals acetyl-, methyl- en fosfaatgroepen, of grotere peptiden, zoals ubiquitylgroepen. Als gevolg van deze veranderingen wordt de aard van het nucleosoom gewijzigd: het chromatine kan hierdoor meer 'open' of meer 'gesloten' raken. Er zijn aanwijzingen dat een specifieke combinatie van histon-eiwitmodificaties als een code kan worden gelezen, waardoor bijvoorbeeld 'te zien is' of het betrokken gen uit of aan zou moeten staan. Waarschijnlijk is hierbij sprake van een groep factoren die een bepaalde modificatie, op een bepaalde plaats en van een bepaald histon, herkennen en zich vervolgens hieraan binden.

RNA-interferentie

Een ander middel om genexpressie te veranderen is RNA-interferentie. Dit kwam in het nieuws toen Fire en Mello gezamenlijk de Nobelprijs voor geneeskunde ontvingen vanwege hun werk aan RNAi bij de rondworm *Caenorhabditis elegans*. Maar daarvoor waren er al vreemde gevallen van geninactivatie bij transgene planten gemeld. Bijvoorbeeld bij transgene tabak waarin bepaalde transgenen worden uitgeschakeld in planten met twee kopieën, maar actief blijven bij planten met slechts één kopie.

Een Nederlandse en een Amerikaanse groep probeerden tegelijkertijd de bloembladen van de petunia een diepere kleur te geven, met soortgelijke merkwaardige resultaten. Extra kopieën van het 'paars' gen zorgden niet voor verdieping van de paarse kleur, maar voor een bonte schakering van bloemkleuren. Sommige kregen witte blaadjes met paarse strepen, andere waren helemaal wit. Toen de onderzoekers gingen kijken naar de RNA-niveaus van het 'paars' gen, lieten de witte bloemen zeer lage hoeveelheden zien, hetgeen tot de conclusie heeft geleid dat het toegevoegde gen op een of andere manier de oorspronkelijke kopie van de plant had uitgeschakeld. Deze mysterieuze geninactivatie bleek te berusten op de vorming van dubbelstrengs RNA (double-stranded RNA, dsRNA), waardoor expressie van een gen wordt onderbroken. Het dsRNA wordt in kleine fragmenten (siRNA's) gehakt, die een sleutelrol spelen bij geninactivatie. Dit gebeurt door een eiwit (*dicer* genoemd) dat dubbelstrengs RNA herkent. Bij planten en dieren vormt RNAi een natuurlijke bescherming tegen aanvallen van genetisch materiaal van buitenaf, of dit nu kunstmatig is ingebracht, zoals bij de bovenbeschreven experimenten, of op natuurlijke wijze in de vorm van een virus. Het proces is ook een van de standaardmanieren om geninactivatie te bewerkstelligen tijdens de ontwikkeling van een organisme.

Omgevingsfactoren

Door epigenetica kan genetisch materiaal reageren op veranderende omstandigheden in de omgeving. Hoewel planten geen zenuwstelsel of hersenen hebben, zijn hun cellen wel in staat om seizoenswisselingen te 'onthouden'. Bij

sommige tweejarige planten is deze eigenschap gekoppeld aan het vermogen om te bloeien in het voorjaar, als een warmere omgevingstemperatuur wordt waargenomen. Onderzoek heeft aangetoond hoe blootstelling aan kou tijdens de winter structurele veranderingen in het chromatine in gang zet, waarmee bloeiveroorzakende genen bij sommige *Arabidopsis*-soorten worden stilgelegd. Deze genen worden weer actief in de lente, als de langere dagen en de warmte gunstiger zijn voor de voortplanting. Omgevingsfactoren kunnen ook aanzetten tot epigenetische veranderingen met gevolgen voor volgende generaties. Recente studies met laboratoriummuizen laten zien hoe aanpassingen in het dieet van invloed kunnen zijn op de nakomelingen. De vacht kan bruin, gelig of gevlekt worden, afhankelijk van hoe het agoutigen gemethyleerd wordt tijdens de embryonale ontwikkeling. Wanneer zwangere muizen worden gevoed met methyl dragende supplementen zoals foliumzuur en vitamine B12, dan ontwikkelen hun jongen voornamelijk een bruine vacht. De meeste jongen van controlemuizen (die geen voedingssupplementen krijgen) hebben een gelige vacht.

Recent onderzoek bij eeneiige tweelingen toont aan dat bij iedere tweeling het DNA van elk van beiden op verschillende manieren is gemethyleerd. Het klopt dus niet helemaal als je zegt dat ze identiek zijn. Bij een oudere tweeling komen deze verschillen nog veel duidelijker naar voren. Het aloude debat over de mate waarin enerzijds omgevingsfactoren en anderzijds de genen ons lot bepalen wordt hiermee opnieuw gevoed.

Op dit moment is de relatie tussen epigenetische effecten en kanker duidelijk gelegd; maar er zijn al mogelijkheden geopperd om op epigenetische weg kanker te bestrijden. Ook het verband tussen voeding en epigenetica is duidelijk gelegd.

Interessante en goed leesbare artikelen

Ellen Kampman: over de relatie tussen epigenetica en kanker

Eline Slagboom: over de hongerwinterkinderen

Goede website:

<http://www.epigenome.eu/>

POEZIË EN BIOLOGIE

Rob van Woerkom schrijft: "Niets is zo heerlijk als in de bossen rondom Nijmegen hardlopen... kijken naar de natuur, de bladeren, de hei. Maar met name het licht, dat het hele jaar, elke dag weer anders valt, is een waar wonder."

Uit de verwondering ontstond onderstaand gedicht. Hebt u dat ook wel eens? Stuur mij snel uw gedicht, waarvoor heel veel dank!

m.bruinvels@gmail.com



Het licht van de seizoenen

lente:

't blad valt
op het licht.

zomer:

't licht valt
op het blad.

herfst:

't blad valt licht.

winter:

valt het licht,
't licht valt licht
zonder blad.

Rob van Woerkom

Notre Dame des Anges, Ubbergen

Foto: Damon Hart-Davis.