

# Epigenetik und Ernährung

**Nach der erfolgreichen Sequenzierung des humanen Genoms verbleiben noch fundamentale Fragen, die Genetik und Genomik bisher nur unzureichend geklärt haben. Der neue Forschungsbereich der Epigenetik versucht nun herauszufinden, welche Ursachen und Mechanismen dafür verantwortlich sind, dass z. B. Merkmale vererbt werden können, die nicht in der DNS-Sequenz festgeschrieben sind. Da es zunehmend Hinweise dafür gibt, dass die Ernährung in epigenetische Mechanismen eingreifen kann, wird im Folgenden eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen Ernährung, metabolischer Programmierung und Epigenetik gegeben.**

Die erfolgreiche Sequenzierung des menschlichen Genoms hat die Lebenswissenschaften revolutioniert. Im Zentrum der genetischen Forschung steht heute vor allem die Analyse der Varianz, im Besonderen durch SNP-Analysen (SNP: „single nucleotide polymorphisms“), in kodierenden und regulatorischen Genabschnitten sowie deren Assoziation mit dem Phänotyp bzw. individuellen Suszeptibilitäten für Erkrankungen. Eine Vielzahl neuer Methoden resultiert ebenso aus der Genomforschung. Mittlerweile ist es möglich, mittels DNS-Chips die Genexpression des gesamten Genoms (Transkriptom) – auch in Antwort auf Veränderungen der Ernährung – z. B. in Blutzellen bzw. Gewebeproben des Menschen zu analysieren.

Trotz enormer wissenschaftlicher und technischer Fortschritte verbleiben den-

noch fundamentale Fragen, welche die Genetik und Genomik bisher nur unzureichend geklärt haben. Wie entwickeln sich bei gleicher genetischer Ausstattung von Zellen unterschiedliche Genexpressionsmuster, die bei der Zellteilung stabil vererbt werden können? Hierfür scheint eine Art Zellgedächtnis notwendig zu sein, das in unterschiedlichen Zellentwicklungslinien weitergegeben wird und so die Differenzierung zu verschiedenen Zelltypen ermöglicht. Was bedingt die phänotypischen Unterschiede von Organismen bei scheinbar identischem Genom? Studien an eineiigen Zwillingen belegen beispielsweise Unterschiede in der Stoffwechselantwort und bei Krankheitsrisiken, obwohl beide Individuen ein identisches Genom haben sollten. Die Ursachen und Mechanismen für diese vererbten Merkmale, die offensichtlich nicht von der DNS-Sequenz abhängen, versucht der Forschungsbereich der Epigenetik aufzuklären.

## Epigenetik und epigenetische Mechanismen

Der Ursprung des Begriffs Epigenetik („Epi“ = griech. „daneben, obenauf“), welcher bereits in den 40er-Jahren durch Waddington [52] geprägt wurde, liegt in den Beobachtungen scheinbar anomaler Vererbungsmuster, die sich nicht durch die Mendelschen Gesetze bzw. die klassische Genetik erklären ließen. Die heutige Definition der Epigenetik als das „Studium mitotisch und meiotisch vererbbarer Veränderungen der Genfunktion, welche nicht durch Veränderungen der DNS-Sequenz erklärt werden kön-

nen“ [40], sieht diesen Forschungsbereich eher als eine Brücke zwischen Genotyp und Phänotyp. Epigenetik wird also als Phänomen verstanden, welches nachhaltig die zeitliche, räumliche und quantitative Expression eines Gens ohne eine direkte Veränderung der zugrunde liegenden DNS-Sequenz bestimmt.

Die epigenetische Forschung der letzten Jahre untersuchte vor allem die molekularen Mechanismen dieser Form der Genregulation und deren Weitergabe an die nächsten Zellgenerationen. Dabei konzentrierte man sich besonders auf die Basen der DNS und die Histonprotein-Oktaamere, um welche die DNS wie um Spulen gewunden ist. Diese als Nukleosomen bezeichneten Einheiten ermöglichen es, die insgesamt etwa 2 m lange DNS einer Zelle auf ungefähr 1/10.000 dieser Länge zu verdichten und im Zellkern einzulagern. Das so gebildete Polymer aus Einheiten von Nukleosomen wird als Chromatin bezeichnet (■ **Abb. 1**).

Chromatin kann prinzipiell in zwei verschiedenen Zuständen auftreten. Dicht gepackte Chromatinbereiche (Heterochromatin) erschweren den Zugang zur DNS; hier spricht man von einer „geschlossenen“ Chromatinkonformation. Eine „offene“ Chromatinkonformation hingegen liegt vor, wenn das Chromatin weniger dicht gepackte Bereiche (Euchromatin) aufweist und somit den Zugang von spezifischen Proteinen und Enzymen ermöglicht, um die DNS in die mRNA zu transkribieren (Genexpression). Der Zu-

C. Dahlhoff, R. W. Fürst, K. Ruhlig und E.-M. Sedlmeier haben gleichermaßen zur Erstellung des Manuskripts beigetragen.

stand des Chromatins bzw. die Expression der enthaltenen DNS-Abschnitte kann dabei über epigenetische Mechanismen verändert sowie stabil vererbt werden. Zu diesen Mechanismen zählen DNS-Methylierungen, Histonmodifikationen, Einbau von Histonvarianten, Polycomb-Trithorax-Genregulation, Chromatinumstrukturierung sowie die RNS-Interferenz (■ **Abb. 2**). Im folgenden Abschnitt werden diese epigenetischen Mechanismen näher erläutert.

DNS-Methylierungen erfolgen bei Säugetieren fast ausschließlich am Cytosin von CpG-Dinukleotid-Motiven (Abfolge der Basen Cytosin und Guanin) und führen zu 5-Methyl-CpGs mit dualer Symmetrie (■ **Abb. 3a**). Bereiche des Genoms, welche eine hohe Dichte von CpGs aufweisen, werden als CpG-Inseln bezeichnet. Befinden sich solche CpG-Inseln in genregulatorischen Bereichen, korrelieren deren Methylierungen häufig mit der Unterdrückung der transkriptionellen Aktivität. Die Aufrechterhaltung und Weitergabe von bestehenden DNS-Methylierungsmustern in somatischen Zellen und die De-novo-Methylierung der DNS in Keimzellen oder somatischen Zelllinien werden durch verschiedene DNS-Methyltransferasen (DNMTs) vermittelt [20, 22]. DNS-Methylierungen spielen z. B. eine wichtige Rolle bei der genomischen Prägung („genomic imprinting“) und der Aufrechterhaltung der Inaktivierung des X-Chromosoms in weiblichen Säugetieren [60]. Die Expression der Gene, die der Prägung („imprinting“) unterliegen, wird abhängig von ihrer elterlichen Herkunft vererbt. Durch DNS-Methylierung wird eines der zwei elterlichen Allele eines Gens inaktiviert; daher kommt es entweder zur Expression des paternalen oder maternalen Allels (monoallelische Expression). Auch während der frühen Embryogenese spielen Methylierungsreaktionen eine wichtige Rolle. Vor der Implantationsphase findet eine drastische Demethylierung der DNS statt, nach der Implantation kommt es zu einer umfangreichen De-novo-Methylierung [25].

Modifikationen von Histonproteinen finden vorwiegend an spezifischen Aminosäuren (z. B. Lysin, Arginin, Threonin, Serin) ihrer aminoterminalen Schwanzdomänen statt, die für molekulare Wech-

Ernährung 2008 · 2:116–124 DOI 10.1007/s12082-008-0154-3  
© Springer Gesundheits- und Pharmazieverlag 2008

C. Dahlhoff · R.W. Fürst · K. Ruhlig · E.-M. Sedlmeier · B. L. Bader  
**Epigenetik und Ernährung**

### Zusammenfassung

Das Forschungsgebiet der Epigenetik befasst sich mit verschiedenen molekularen Mechanismen wie der DNS-Methylierung und der Modifikation von Histonen, die mitotisch und/oder meiotisch vererbte Genregulation ermöglichen, ohne die entsprechende DNS-Sequenz zu beeinflussen. Frühe Erkenntnisse über diese Mechanismen stammen aus der Grundlagenforschung an Tumoren, die mittlerweile neue Therapieansätze und ernährungsabhängige tumorpräventive Maßnahmen eröffnen. Durch das klassische Tiermodell der *Agouti viable yellow*-Maus gelang es zu zeigen, dass die Ernährung tatsächlich epigenetisch durch DNS-Methylierung einen transgenerationalen Einfluss auf den Phänotyp ausüben kann. So führt die Supplementierung von trächtigen Mäusen mit Substraten des C1-Metabolismus zur Änderung der Fellfarbe und Suszeptibilität für die Entwicklung von Adipositas der Nachkommen. Aus vielen Humanstudien wird deutlich, dass die Ernährung das Risiko z. B. für Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen über eine prä- und postnatale metabolische Programmierung während kri-

tischer Zeitfenster beeinflussen kann. Besonders interessant sind hier Studien mit eineiigen Zwillingen aufgrund ihrer genetischen Identität. Diese unterstützen z. B. den Zusammenhang zwischen einem geringen Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko für metabolische Erkrankungen und geben gute Hinweise auf die Beteiligung epigenetischer Mechanismen bei einer nachhaltigen metabolischen Programmierung des Fetus oder Säuglings, die bis ins Erwachsenenalter reichen kann. Nahrungsfaktoren können zu Veränderungen des Epigenoms führen und damit nimmt die Ernährung als Umweltfaktor über die Epigenetik Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps. Der Forschungsbereich der Nutriepigenetik kann somit zu einem wichtigen Teilbereich im humanen Epigenomprojekt werden, das sich weltweit organisiert.

### Schlüsselwörter

Ernährung · Epigenetik · DNS- und Histonmodifikationen · Metabolische Programmierung · Karzinogenese · Adipositas

## Epigenetics and Nutrition

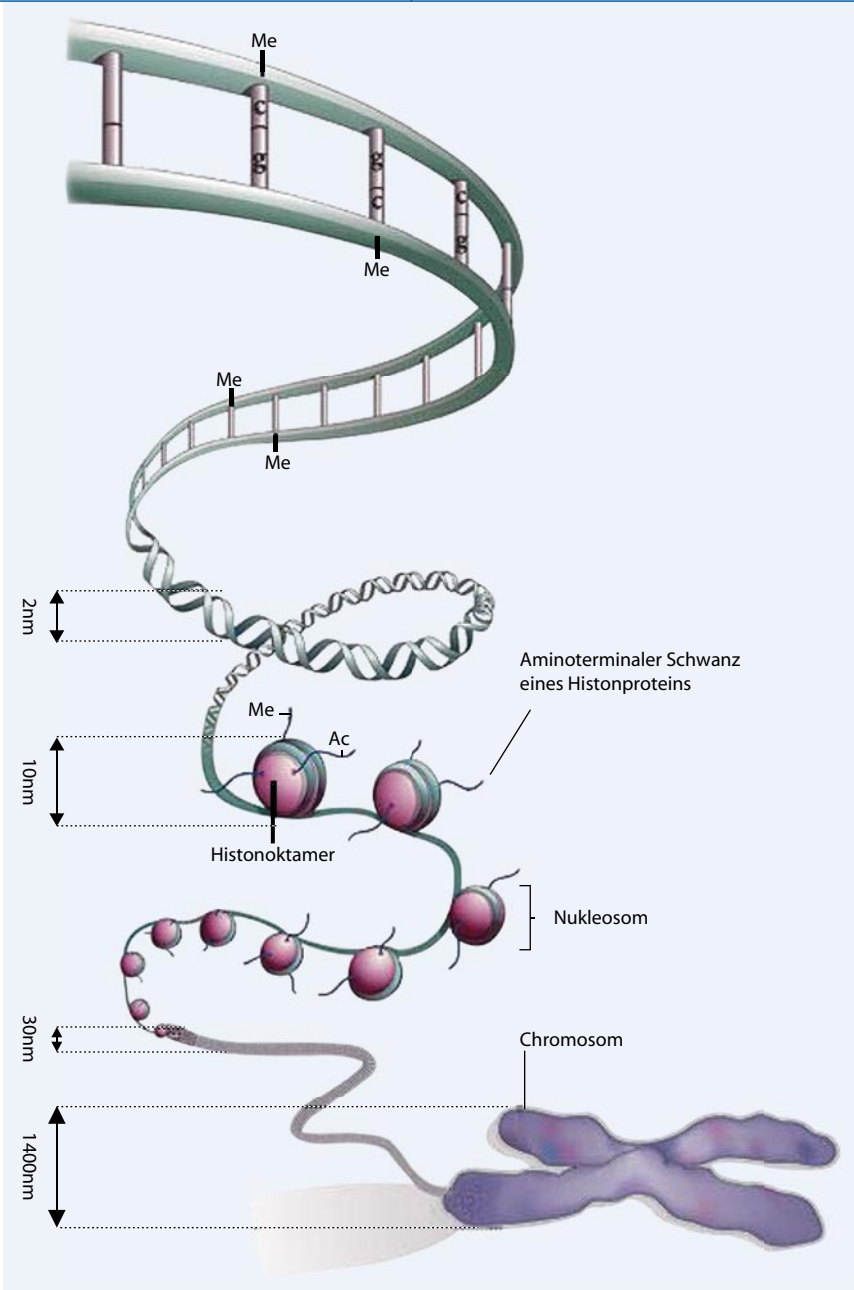
### Abstract

Epigenetic research investigates various molecular mechanisms such as DNA methylation and histone modifications. These can establish gene expression patterns which are mitotically and/or meiotically heritable without changes in DNA-sequences. Initial insights in these mechanisms originate from experiments with tumors and have become the basis for new therapeutic strategies and nutrition-dependent tumor prevention. Using the classic animal model of the *Agouti viable yellow*-mouse, it was demonstrated that nutrition can epigenetically affect transgenerationally the expression of distinct phenotypes by DNA methylation. In this experimental approach the supplementation of pregnant mice with substrates of C1-metabolism resulted in changed coat color and susceptibility of their offspring to obesity. Various human studies show clearly that nutrition affects the risk of obesity and cardiovascular diseas-

es and is mediated by pre- and/or postnatal metabolic programming during critical time periods. In this respect studies of monozygotic twins are of particular interest, since these subjects are genetically identical and support the correlation of low birth weight for gestational age with a higher risk of metabolic disease. These studies further indicate that epigenetic mechanisms apply during the metabolic programming of the fetus or newborn which can last until adulthood. Nutritional factors can alter the epigenome and as environmental factor thus shape the phenotype. Nutriepigenetics will therefore play an important role in the human epigenome project being organized worldwide.

### Keywords

Nutrition · Epigenetics · DNA and histone modifications · Metabolic Programming · Carcinogenesis · Obesity



**Abb. 1** ▲ Darstellung der DNS in verschiedenen Chromatinverpackungsstufen sowie der chemischen Modifikationen an der DNS und den aminoterminalen Schwänzen der Histonproteine. *Me* Methylgruppe, *Ac* Acetylgruppe. (Mod. nach [39], mit freundlicher Genehmigung © Nature Publishing Group)

selwirkungen besonders zugänglich sind (▣ **Abb. 3b**). So findet man dort Methylierungen, ladungsverändernde Acetylierungen und Phosphorylierungen sowie Ubiquitinierungen. Methylierungen an Lysinresten beispielsweise werden durch Histon-Methyltransferasen (HMTs) vermittelt, Acetylierungen durch Histon-Acetyltransferasen (HATs) bzw. Deacetylierungen durch Histon-Deacetylasen (HDACs). Hierbei dient S-Adenosyl-Methionin (SAM) als Substrat für die HMTs

und Acetyl-CoA für die HATs. Die erwähnten Modifikationen verändern die Eigenschaften der Chromatinfaser und dadurch die übergeordneten Strukturen des Chromatins. Auch die Rekrutierung von wichtigen Chromatinbindungspartnern, die zur Veränderung der Chromatinstruktur benötigt werden, kann durch Histonmodifikationen beeinflusst werden. Meist lässt sich der Modifikation definierter Aminosäuren der Histonproteine ein spezifischer Effekt auf die Transkripti-

onsaktivität zuweisen, weshalb die unterschiedlichen und sehr komplexen Modifikationsmuster auch als „Histon-Code“ bezeichnet werden [46]. Beispielsweise führt eine Acetylierung des Lysins an Position neun der Aminosäuresequenz des Histons H<sub>3</sub> (H<sub>3</sub>K<sub>9</sub>ac) zu transkriptioneller Aktivität, während eine Methylierung an derselben Stelle (H<sub>3</sub>K<sub>9</sub>me) mit transkriptioneller Repression einhergeht. Erfolgt eine Methylierung jedoch an bestimmten Argininresten der Schwanzdomäne des Histons H<sub>4</sub> (z. B. H<sub>4</sub>R<sub>3</sub>me), kommt es zur Aktivierung der Transkription [59].

Neuere Forschungsergebnisse zeigen darüber hinaus, dass es verschieden lange nichtprotein-kodierende RNS-Moleküle gibt, die über epigenetische Mechanismen Einfluss auf die Expression nehmen können. Sehr kurze doppelsträngige RNS-Sequenzen (21–24 Nukleotide) vermitteln vermutlich das sequenzspezifische Wirken von histonmodifizierenden Effektoren wie Methyltransferasen und die damit einhergehende Veränderung der Chromatinkonformation [21, 50, 60]. Aber auch sehr lange Transkripte wie beispielsweise die 17kb-RNS des *Xist* (*X inactive specific transcript*) können zur Überführung eines spezifischen Bereichs des Genoms in Heterochromatin genutzt werden, etwa zur Stilllegung des X-Chromosoms [60].

Weitere epigenetische Mechanismen können die Struktur und Anordnung der Nukleosomen bzw. die Chromatinkonformation verändern. So kann beispielsweise durch den Austausch einzelner klassischer Histonproteine (2A, 2B, 3 und 4) durch spezifische Histonvarianten (z. B. H<sub>3.3</sub>, H<sub>2</sub>AZ) oder die Aktivität von ATP-abhängigen Chromatinumstrukturierungskomplexen die Zugänglichkeit der Enzyme des Transkriptionsapparats zu den Genen beeinflusst werden [29, 49]. Die Polycomb-Proteingruppe von Repressoren und die Trithorax-Proteingruppe von Aktivatoren stabilisieren die korrekte Genexpression einiger Entwicklungsregulatoren durch Veränderungen der Chromatinstrukturen und gelten so als Schlüsselregulatoren der Zellproliferation und Zellidentität in multizellulären Organismen [32, 42].

Aus vielen Studien wird mittlerweile deutlich, dass eine enge Vernetzung der

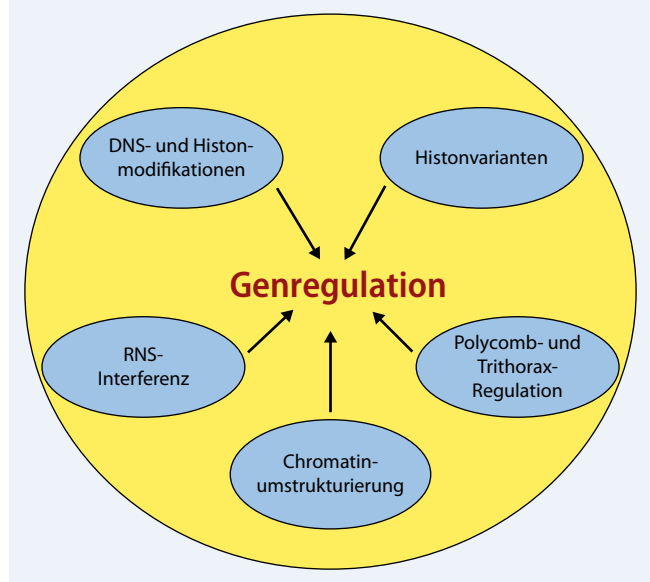
oben genannten Mechanismen existiert. Durch diese Interaktionen können gezielt und nachhaltig epigenetische Markierungen und Variationen in das Chromatin eingebracht werden. Die Gesamtheit dieser epigenetischen Merkmale des Genoms einer Zelle oder eines Zelltyps wird als Epigenom bezeichnet. Dieses kann eine Art vererbbares Zellgedächtnis oder Steuerprogramm in Hinblick auf die Regulation der Genexpression des Genoms aufbauen.

### Epigenetik und Nahrungsinhaltsstoffe in der Tumorbilogie

Zu dem bisherigen Wissensstand epigenetischer Regulationsmechanismen hat die Grundlagenforschung an Tumoren schon sehr früh einen großen Beitrag geleistet. Bereits Anfang der 80er-Jahre entdeckten Wissenschaftler den Verlust von DNS-Methylierungen in Tumorzellen [17]. Mittlerweile sind weitere epigenetische Veränderungen bei Tumoren bekannt, wie genspezifische DNS-Hypermethylierungen und -Hypomethylierungen, eine globale DNS-Hypomethylierung, veränderte Histonmodifikationen sowie der Verlust von genomischer Prägung [15]. Dadurch wurde die klassische Vorstellung der Krebsentstehung als Folge einer stetigen Akkumulation von Mutationen in der DNS der Zelle grundlegend verändert.

In der Tumorforschung wird der genspezifischen DNS-Hypermethylierung in Promotorbereichen sowie der globalen DNS-Hypomethylierung heute eine sehr große Bedeutung beigemessen. Beide Phänomene werden bei nahezu jedem Tumor gleichzeitig beobachtet. Hypermethylierungen in Promotorbereichen der Gene führen zu deren Inaktivierung. Sind davon Tumorsuppressorgene (z. B. *p16*) oder Mismatchreparaturgene (z. B. *hMLH1*) betroffen, führt dies zu unkontrolliertem Wachstum sowie einer erhöhten Mutationsrate in der Zelle. Diese Veränderungen stellen vermutlich ein sehr frühes Ereignis in der Krebsentstehung dar. Globale DNS-Hypomethylierungen in der Tumorzelle können dagegen die Freisetzung transposabler Elemente zur Folge haben. Dies macht die Chromosomen anfälliger für Strangbrüche und kann somit zur Genominstabilität führen [28, 58]. Die DNS-

**Abb. 2** ▶ Epigenetische Genregulation kann durch ein Zusammenspiel aus DNS- und Histonmodifikationen, Einbau von Histonvarianten, Polycomb-Trithorax-Proteinen, Chromatinumstrukturierung sowie RNS-Interferenz entstehen



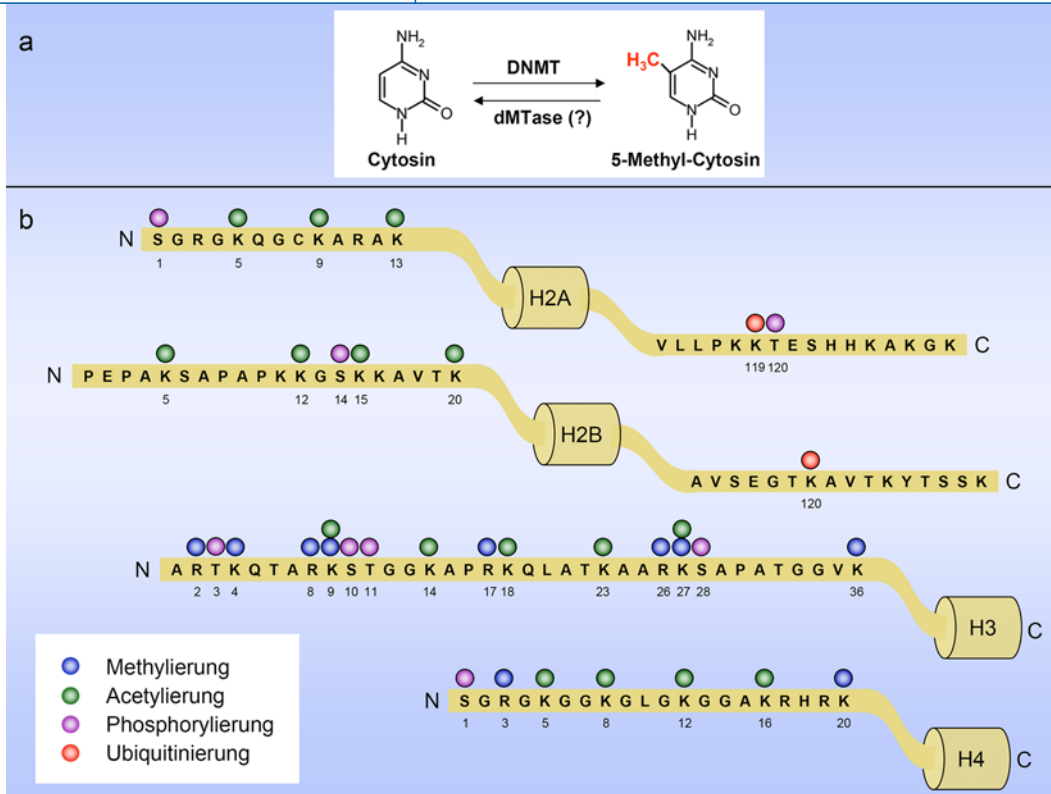
Hypomethylierungen werden nach neuestem Kenntnisstand auch mit der Metastasierung von Tumorzellen in Verbindung gebracht und können somit als ein späteres Ereignis bei der Krebsentstehung eingeordnet werden [45].

Da epigenetische Veränderungen schon in initialen Phasen der Krebsentstehung beobachtet werden können, ließe sich mit Hilfe der Epigenetik die Krebsdiagnostik erheblich verbessern und entsprechend die Heilungschance der Patienten deutlich erhöhen. Es gibt bereits Ansätze anomale DNS-Methylierungsmuster als Biomarker für die Früherkennung zu nutzen [19]. Beispielsweise sind für einen noch in der Entwicklung befindlichen Bluttest zur Darmkrebsfrüherkennung erste Patente angemeldet. Da im Gegensatz zu den genetischen Veränderungen epigenetische prinzipiell umkehrbar sind, bietet die Epigenetik auch Chancen für neue Therapieansätze. Daher wurden bereits in zahlreichen klinischen Studien epigenetische Therapeutika für den Einsatz zur Krebsbehandlung geprüft. In den USA ist das Medikament Vidaza® mit dem Wirkstoff 5-Azacytidin zugelassen, welches zur Therapie des myelodysplastischen Syndroms – einer lebensbedrohlichen Blutkrankheit – und Leukämie eingesetzt wird. Durch seine antagonistische Interaktion mit DNMTs führt 5-Azacytidin zur Reaktivierung von hypermethylierten Tumorsuppressorgenen [19, 38]. Weitere Substanzen bzw. Wirkstoffe werden gegenwärtig in klinischen Studien un-

tersucht. Hierzu zählt Zebularin, welches ebenfalls auf Basis von DNS-Demethylierungen wirkt. Trichostatin A, ein Histon-Deacetylase-Inhibitor, befindet sich bereits in der Anwendung und scheint bei der Behandlung von Leukämie sehr vielversprechend zu sein. Auch synergistische Effekte beider Substanzen werden gegenwärtig geprüft [16].

Ein noch ungelöstes Problem besteht jedoch darin, dass diese Stoffe nicht nur die epigenetischen Modifikationen einer Tumorzelle, sondern auch die einer gesunden Zelle nachteilig verändern können. Hierdurch wird die Entwicklung maßgeschneiderter epigenetisch wirksamer Medikamente deutlich erschwert.

Neben sicherer Diagnostik und effektiver Therapie sind jedoch Maßnahmen zur Tumorprävention von wesentlicher Bedeutung. Hier scheint insbesondere die Ernährung ein großes Potenzial zu haben. Einige sekundäre Pflanzenstoffe könnten im Hinblick auf die Entstehung von Tumoren über epigenetische Mechanismen möglicherweise präventiv wirken. Das im grünen Tee enthaltene Hauptpolyphenol Epigallocatechin-3-gallat konnte in vitro z. B. durch Methylierung abgeschaltete Tumorsuppressorgene wieder reaktivieren. Eine ähnliche Wirkung wird bei dem Phytoöstrogen Genistein aus der Sojabohne vermutet [14]. Ob jedoch physiologische Konzentrationen dieser sekundären Pflanzenstoffe in vivo diese Wirkungen erzielen können, wird noch kontrovers diskutiert. Präklinische Studien



**Abb. 3** ▶ **a** 5-Methyl-Cytosin als DNS-Modifikation, **b** bekannte Histonmodifikationen an amino- und carboxyterminalen Domänen der Histone 2A, 2B, 3 und 4, die in die Genexpression eingreifen können. (Mod. nach [43], mit freundlicher Genehmigung © Nature Publishing Group) *DNMT* DNS-Methyltransferase; *dMTase* putative DNS-Demethylase.

geben allerdings Hinweise darauf, dass ein Teil der tumorprotektiven Effekte, die mit diversen Nahrungsinhaltsstoffen in Verbindung gebracht werden, auf die Modulation der DNS-Methylierung zurückzuführen sind. Die beste Evidenz dafür zeigen Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub>, Methionin sowie Cholin [9, 34]. Ihnen ist eine Rolle im C<sub>1</sub>-Metabolismus gemein, dessen Aufgabe die Bereitstellung von Methylgruppen für Methylierungsreaktionen in der Zelle ist.

Der direkte Träger dieser Methylgruppen für z. B. epigenetisch-regulatorische Prozesse ist S-Adenosyl-Methionin (SAM). Als Folge der Übertragung einer Methylgruppe auf ein Substrat (z. B. DNS) entsteht aus SAM das S-Adenosyl-Homocystein (SAH). Durch Stoffwechselprozesse, an welchen das Tetrahydrofolat – die biologisch aktive Form des Folats – als zwischenzeitlicher Methylgruppen-träger beteiligt ist, wird aus SAH erneut SAM gebildet. Somit kann der Pool an Methylgruppen wieder aufgefüllt werden (■ **Abb. 4**). Es wird vermutet, dass die Verfügbarkeit einzelner Komponenten des C<sub>1</sub>-Metabolismus, speziell das Konzentrationsverhältnis [SAM]:[SAH], sowie katalysierende Enzyme die Methylierungsreaktion steuern und entspre-

chend Einfluss auf epigenetische Prozesse ausüben.

Neben möglichen epigenetischen Einflüssen von Nahrungsfaktoren auf die Tumoprävention stellt sich zunehmend die Frage, inwieweit die Ernährung über epigenetische Mechanismen auch an der Entstehung und Vermeidung anderer komplexer Erkrankungen beteiligt ist.

### Einfluss nutritiver Faktoren auf epigenetische Modifikationen

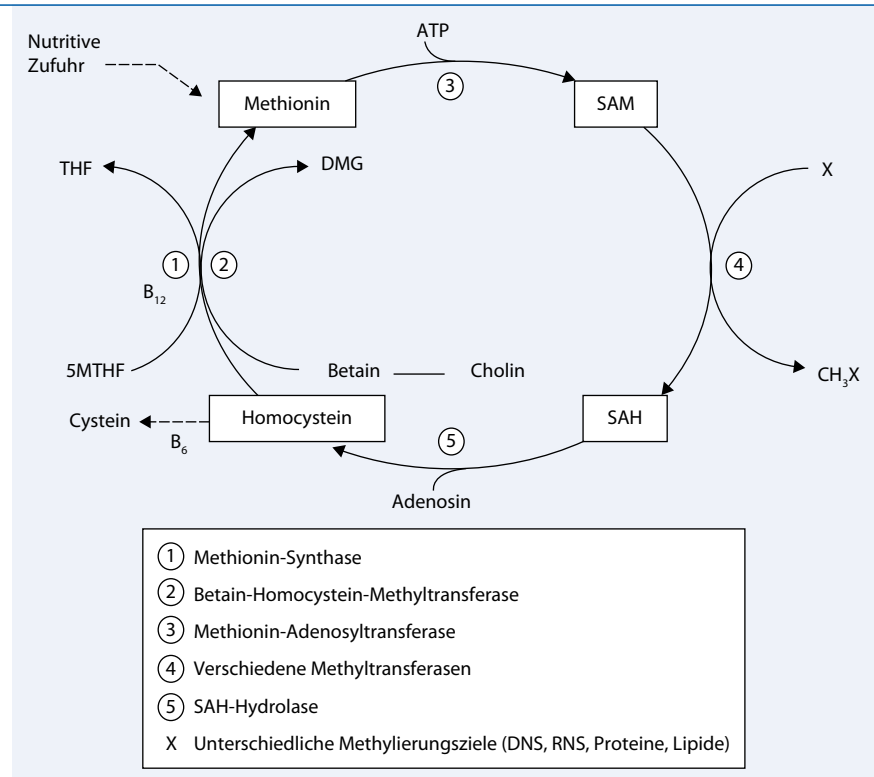
Viele Studien belegen eine bedeutende Rolle der Ernährung für die Gesundheit und die Lebenserwartung sowie bei der Entstehung von Krankheiten. Im Fadenwurm (*C. elegans*), in Hefen oder Nagern wurde z. B. gezeigt, dass eine 20- bis 40%ige Kalorienrestriktion auch über epigenetische Mechanismen die Lebensspanne verlängern und die Gesundheit positiv beeinflussen kann. Dabei spielt das *SIR2*-Gen eine zentrale Rolle. *SIR2* kodiert für ein Protein der Sirtuine, das eine Histon-Deacetylase-Funktion aufweist und z. B. in Hefen über eine Chromatinkondensation zur Stilllegung bestimmter Gene führt. Durch ihre NAD<sup>+</sup>-Abhängigkeit ist die Histon-Deacetylase auch an den Energiestatus der Zelle gekoppelt. In He-

fen kann eine Kalorienrestriktion die Zellatmung erhöhen und das Verhältnis NADH zu NAD<sup>+</sup> zugunsten des NAD<sup>+</sup> verschieben. Dies führt zu einer höheren Aktivität von *SIR2* und wirkt in der Folge lebensverlängernd für die Hefe. Ebenso kann eine Kalorienrestriktion die Aktivität von *SIR2* erhöhen, indem sie die Genexpression von *PNC1* (Pyrazinamidase/Nikotinamidase-1) erhöht, welches zum Abbau des *SIR2*-Inhibitors Nikotinamid führt. In Säugetieren und im Menschen existiert ein homologes Gen, *SIRT1*, dessen Protein nicht nur die Histone H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> und H<sub>4</sub>, sondern noch weitere Proteine, insbesondere viele Transkriptionsfaktoren z. B. der DNS-Reparatur, der Apoptose oder Zellatmung deacetylieren kann. Somit kontrolliert *SIRT1* eine große Bandbreite wichtiger Zellfunktionen. Da die Funktion von *SIR2* hoch konserviert ist, könnte *SIRT1* ebenso beim Menschen einen lebensverlängernden Effekt der Kalorienrestriktion vermitteln. Die Signalwege des *SIRT1* sind beim Menschen jedoch wesentlich komplexer [4]. Auch bei kardiovaskulären Erkrankungen wird seit kurzem die Beteiligung epigenetischer Mechanismen diskutiert. Es wird vermutet, dass durch Ernährungsfaktoren und über einen erhöhten Homocysteinspie-

gel (■ **Abb. 4**) anomale DNS-Methylierungsmuster entstehen können, welche im Tiermodell in der frühen Atherogenese bereits nachgewiesen wurden [31, 55].

Ein Tiermodell, welches einen direkten Einfluss von Nährstoffen – speziell von Faktoren des C1-Metabolismus auf epigenetische Prozesse – zeigt, ist das *Agouti viable yellow (A<sup>vy</sup>/a)*-Mausmodell (agouti = wildfarben). Das A<sup>vy</sup>-Allel dieser Mäuse ist eine Mutation des murinen *Agouti*-Allels (A), das für ein parakrines Signalmolekül kodiert, welches spezifisch Zellen des Haarfollikels dazu anregt, zu bestimmten Zeitpunkten des Haarwachstums das gelbe Pigment Phäomelanin zu synthetisieren. Aufgrund der Mutation kommt es zu einer Fehlregulation des *Agouti*-Gens, die zu einer dauerhaften Expression des A<sup>vy</sup>-Allels führt. Somit wird bei A<sup>vy</sup>/a-Mäusen konstitutiv Phäomelanin gebildet, woraus eine gelbe Fellfarbe der Mäuse resultiert, die im Gegensatz zu den agoutifarbenen A/a-Mäusen steht [12, 54]. Zusätzlich führt die Fehlregulation der Expression des *Agouti*-Gens zu weiteren phänotypischen Veränderungen. Das *Agouti*-Protein kann auch als Antagonist des im Hypothalamus aktiven Melanokortinrezeptors 4 (Mc4r) wirken, der an der Vermittlung des Sättigungsgefühls beteiligt ist. Die ektopische Expression des *Agouti*-Gens im Hypothalamus führt durch die Blockierung des Sättigungssignals am Mc4r zu einer Fehlregulation der Nährstoffaufnahme [51, 56, 61], sodass die A<sup>vy</sup>/a-Mäuse Adipositas und Diabetes entwickeln [35].

Interessanterweise unterliegt der Expressionsstatus des A<sup>vy</sup>-Allels ernährungsbedingten Einflüssen. Dieser Zusammenhang konnte in verschiedenen Fütterungsstudien gezeigt werden [6, 54, 57]. Durch die Supplementierung weiblicher Mäuse während der Trächtigkeit mit Metaboliten bzw. Kofaktoren des C1-Stoffwechsels (Folat, Vitamin B<sub>12</sub>, Cholin und Betain) verlagerte sich die Fellfarbe der Nachkommenschaft mit dem A<sup>vy</sup>/a-Genotyp hin zum wildfarbenen (*pseudoagouti*) Phänotyp (■ **Abb. 5**). Zusätzlich war auch die Ausbildung von Adipositas und Diabetes bei den Nachkommen reduziert. Die A<sup>vy</sup>/a-Nachkommen einer Kontrollgruppe, die keine maternale Supplementierung während der Trächtigkeit



**Abb. 4** ▲ C1-Metabolismus zur Aufrechterhaltung des Methylierungspools. *5MTHF* 5-Methyltetrahydrofolat, *THF* Tetrahydrofolat, *DMG* Dimethylglycin, *B<sub>12</sub>* Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin), *B<sub>6</sub>* Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin)

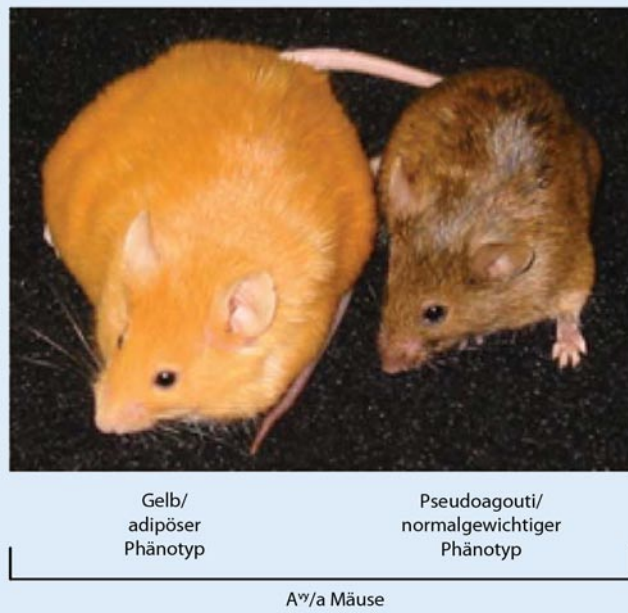
bekamen, zeigten hingegen vermehrt den gelben Phänotyp.

Aufgrund dieser Supplementierungsstudien lag die Vermutung nahe, dass Stoffwechselkomponenten des C1-Metabolismus Einfluss auf die Regulation der Expression des A<sup>vy</sup>-Allels haben. DNS-Analysen der Allele der *Pseudoagouti*-Nachkommen ergaben, dass durch die Supplementierung während der Trächtigkeit CpGs in einem genregulatorisch wichtigen Element des A<sup>vy</sup>-Allels methyliert werden, welche die Regulation der Expression des *Agouti*-Gens beeinflussen. Diese nährstoffabhängige epigenetische DNS-Methylierung im *Agouti*-Gen scheint dabei während einer kritischen frühen Phase des Embryonalstadiums zu erfolgen [54]. Dies führt nicht nur zu einer Veränderung des Epigenotyps des *Agouti*-Gens in somatischen Zellen, sondern auch zu einer nachhaltigen Veränderung in der Keimbahn der Nachkommen. Daher kommt es zu einem transgenerationalen Effekt, wodurch die Diät des weiblichen F<sub>0</sub>-Tieres während der Trächtigkeit nicht nur Einfluss auf die F<sub>1</sub>-Generation, sondern auch auf die F<sub>2</sub>-Generation aus-

übt. Somit ist die *Pseudoagouti*-Fellfarbe auch bei F<sub>2</sub>-Nachkommen häufiger, deren „Großmütter“ supplementiert wurden [7]. Die Entdeckung, dass der Epigenotyp des A<sup>vy</sup>-Allels ernährungsbedingten Einflüssen unterliegt, führte zu weiteren Studien zum Einfluss von Nahrungsinhaltsstoffen. Eine Supplementierung mit Genistein während der Trächtigkeit übt z. B. den gleichen Effekt wie die C1-Metaboliten auf die Fellfarbe der A<sup>vy</sup>/a-Nachkommen aus. Dies konnte ebenfalls auf eine Methylierung von CpGs im A<sup>vy</sup>-Allel zurückgeführt werden, doch scheint dieses Phänomen nicht direkt mit dem C1-Metabolismus in Verbindung zu stehen [10].

## Epigenetische Phänomene in Humanstudien

Auch für den Menschen gibt es Hinweise, dass Ernährungsfaktoren im Kontext von epigenetischen und transgenerationalen Ausprägungen eine Rolle spielen. Dies bedeutet, dass die Ernährung der Mutter nachhaltige Auswirkungen auf die Entwicklung und den Gesundheitsstatus der Nachkommen hat. In diesem Zusam-



**Abb. 5** ◀ Phänotypen der  $A^y/a$ -Mäuse. (Mod. nach [53], mit freundlicher Genehmigung © Elsevier Inc.)

menhang sind epidemiologische Studien an Kindern holländischer Frauen oft zitiert, deren fetale Entwicklung in eine klar abgegrenzte fünfmonatige extreme Hungerperiode während des 2. Weltkriegs fiel. In diesen Studien, die momentan jedoch zunehmend kontrovers interpretiert werden, wurde gezeigt, dass eine Mangelernährung der Mutter während der frühen Schwangerschaft mit erhöhten Risiken des Kindes für die Entwicklung von Adipositas, atherogenen Blutfettwerten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in späteren Lebensabschnitten einhergehen. Waren die Mütter dagegen in der mittleren und späteren Schwangerschaft von der kalorischen Unterversorgung betroffen, wiesen ihre Kinder – im Vergleich zu Kindern einer Kontrollgruppe – ein vermindertes Geburtsgewicht auf. Bei ihnen konnte ein geringeres Risiko für Adipositas, aber ein höheres Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz in späteren Lebensabschnitten festgestellt werden [30]. Basierend auf diesen Erkenntnissen verwenden viele Studien unter anderem ein geringes Geburtsgewicht – bezogen auf das entsprechende Gestationsalter – als Surrogatmarker für eine fetale Unterversorgung [41]. Hier ist auch die interessante Arbeit von Bo et al. [3] zu beachten, die postuliert, dass ein durch fetale Unterernährung verursachtes geringes Geburtsgewicht nicht per se zur Entstehung eines metabolischen Syndroms führt, sondern die Abweichung vom genetisch program-

mierten Geburtsgewicht ein wichtiger Faktor ist.

Hales u. Barker [23] formulierten, ausgehend von diesen epidemiologischen Beobachtungen, die Hypothese vom „thrifty phenotype“ (sparsamer Phänotyp). Sie besagt, dass die Assoziation zwischen einem geringen Fetal- bzw. Säuglingswachstum und der späteren Entwicklung des metabolischen Syndroms sowie Typ-2-Diabetes auf den Auswirkungen einer Mangelernährung im frühen Leben beruht, der dauerhafte Änderungen in den insulinabhängigen Stoffwechselwegen hervorruft. Entsprechend soll sich der Fetus über das intrauterine Milieu bereits an die Umwelt nach der Geburt anpassen, indem er die metabolische Rate und die Hormonproduktion bzw. -sensitivität dauerhaft einstellt. Dies führt zu einem geringeren fetalen Wachstum und Geburtsgewicht. Gleichzeitig könnte dadurch auch das neuroendokrine System „fehlprogrammiert“ werden, das Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel reguliert [33, 36]. Diese These wurde in ihrer ursprünglichen Form bereits 1975 durch Arbeiten von Dörner et al. [11] über die perinatale Programmierung der Gehirnorganisation formuliert. Passt die metabolische Programmierung des Fetus nicht zur tatsächlichen Nahrungssituation nach der Geburt, kann sich dies nachteilig auswirken, indem es meist zu einem kompensatorischen Aufholwachstum im Säuglings- und Kindesalter kommt, das

seinerseits das Risiko, beispielsweise an Typ-2-Diabetes zu erkranken, weiter erhöht [2, 23].

Mehrere Studien haben zwischenzeitlich gezeigt, dass nicht nur eine fetale Mangelernährung, sondern auch eine fetale Überernährung mit einem erhöhten Risiko für Adipositas und metabolischen Erkrankungen einhergeht [41].

In tierexperimentellen Studien wurde belegt, dass der Fetus durch einen mütterlichen Diabetes während der Trächtigkeit höheren Glukosekonzentrationen ausgesetzt ist und hier vor allem gegen Ende der Trächtigkeit, wenn der Fetus seine eigene Glukosehomöostase entwickelt, eine hohe Glukosekonzentration des mütterlichen Bluts einen besonders starken Einfluss ausübt. Sowohl ein milder, als auch ein schwerer Diabetes der Mutter führen beim Fetus zunächst zu einer Hyperinsulinämie. Bei mildem Diabetes werden dadurch makrosome Nachkommen geboren. Beim schweren Diabetes der Mutter werden durch die starke Hyperinsulinämie die  $\beta$ -Zellen des fetalen Pankreas schon vor der Geburt erschöpft und der Insulinspiegel des Fetus sinkt. Dies bedingt häufig, dass der Nachwuchs bei der Geburt sehr klein ist und eine gestörte Glukosetoleranz aufweist. Bei einer Trächtigkeit der weiblichen Nachkommen wird die gestörte Glukosetoleranz möglicherweise über epigenetische Mechanismen auch an die nachfolgende Generation weitergegeben [1]. Dabelea et al. [8] zeigten, dass Kinder diabetischer Mütter einen höheren BMI und ein dreifach höheres Risiko für Typ-2-Diabetes aufwiesen als deren Geschwister, die vor dem Auftreten des maternalen Diabetes geboren wurden. Kinder adipöser oder diabetischer Frauen wiesen auch in anderen Studien ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Adipositas und Störungen des Glukosestoffwechsels auf [36, 37].

Diese Ergebnisse belegen, dass die mütterliche Ernährung während kritischer Zeitfenster der Schwangerschaft die Gesundheit der Kinder über eine fetale und bzw. oder postnatale metabolische Programmierung stark und nachhaltig beeinflusst. Einige Studien berichten auch von einem möglichen Einfluss der väterlichen und sogar der großelterlichen Ernährung auf die Langlebig-

keit (Sterberaten) und metabolische Erkrankungen der Nachkommen [5, 27]. So konnten Kaati et al. [27] zeigen, dass sich durch einen Überfluss an Nahrung während der „slow-growth“-Phase des Großvaters väterlicherseits das Risiko des Enkels für Typ-2-Diabetes um das Vierfache erhöhte. Die genauen molekularen Mechanismen für diesen ernährungsabhängigen transgenerationellen Effekt über die männliche Linie sind noch unbekannt, jedoch spricht einiges dafür, dass dieser direkt durch epigenetische Modifikationen vermittelt wird [5, 27]. In tierexperimentellen Untersuchungen dauerte der negative Effekt einer Proteinmangelernährung einer Generation auf das Geburtsgewicht sogar über drei normal ernährte Generationen hinweg an, bis sich das Geburtsgewicht wieder normalisiert hatte [44].

Zwillinge sind aufgrund ihres identischen Genoms besonders gut geeignet, um den Einfluss nichtgenetischer Parameter, wie z. B. Ernährung, Umweltfaktoren und Lebensstil, zu untersuchen. So konnte bei eineiigen Zwillingen gezeigt werden, dass die phänotypischen Unterschiede, die im Laufe der Zeit deutlicher werden, von zunehmenden Veränderungen im Epigenom begleitet werden [18]. Viele Zwillingsstudien belegen, dass zu einem gewissen Anteil ein geringes Geburtsgewicht das Risiko für metabolische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen unabhängig von der genetischen Ausstattung erhöht [3, 24, 48], was eine Beteiligung epigenetischer Mechanismen vermuten ließe. Hinweise zur Aufklärung, welche molekularen Mechanismen für die Ausprägung unterschiedlicher Phänotypen verantwortlich sein könnten, gibt die Arbeit von Ukkola u. Bouchard [47]. Ergebnisse dieser Untersuchung von eineiigen Zwillingen im Erwachsenenalter, die 100 Tage unter standardisierten Bedingungen mit 1000 kcal über ihren Bedarf ernährt wurden, weisen darauf hin, dass einige SNPs, unter anderem im Leptinrezeptor- und Adipsin-Gen, einen deutlichen Einfluss auf die individuellen Unterschiede durch die Überernährung haben könnten. Künftige molekulare Analysen werden zeigen, ob sowohl SNPs als auch epigenetische Mechanismen, oder wahrscheinlich sogar eine Kombination von beiden, an den

unterschiedlichen Auswirkungen der Ernährung auf die Physiologie und Pathologie beteiligt sind.

## Ausblick

Die Epigenetik hat über die Grundlagenforschung in der Tumorbologie mit der Einführung epigenetischer Medikamente schon die ersten Erfolge erzielt. Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass die nutritive Programmierung des Embryos und Säuglings, neben der Anatomie und Physiologie, einen nachhaltigen Einfluss auf die Gesundheit der Nachkommen bis ins Erwachsenenalter haben kann. Eine Vielzahl von Nahrungsfaktoren, die zu Veränderungen des Epigenoms führen können und damit die Genexpression langfristig modulieren oder auch entgleisen lassen, beeinflussen nicht nur die Entwicklung von Zellen in der embryonalen bzw. fetalen Phase, sondern auch die adulten Stammzellen. Antworten auf die Fragen zu finden, welche Auswirkungen Nahrungsinhaltsstoffe auf die Ausprägung von Gestalt, Physiologie und Pathologie haben und welche Möglichkeiten es gibt, die Modifikationsmechanismen zu steuern oder reversibel zu machen, wird eine große Herausforderung für die Forschung der nächsten Jahrzehnte sein. Aus diesen Gründen wird die epigenetische Forschung nicht nur weitreichende Auswirkungen auf die menschliche Biologie und die Behandlung von Krankheiten – einschließlich der Erkenntnisse über Stammzellen, Adipositas, Diabetes, Krebs und Alterungsprozesse – haben, sondern auch auf die Landwirtschaft.

Zukünftig wird die Ernährungsforschung methodisch nach der Nutriepigenomik durch die Nutriepigenomik erweitert und sich weltweit als ein wichtiger Forschungsbereich in den postgenomischen Großforschungsinitiativen wie dem Human Epigenome Project (HEP) [13, 26] einreihen. Der Anfang in diesem noch relativ jungen Teilbereich der epigenetischen Forschung – Nutriepigenetik – ist jedenfalls gemacht.

## Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Bernhard L. Bader



Lehrstuhl für Ernährungsmedizin, Technische Universität München  
Am Forum 5, 85350 Freising-Weihenstephan  
bader@wzw.tum.de

**Danksagung.** Die Autoren danken Frau Prof. Dr. Hannelore Daniel für die konstruktiven Diskussionsbeiträge.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Aerts L, Assche FA van (2006) Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 894–903
2. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M et al. (1993) Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 82: 438–443
3. Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L et al. (2000) Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 17: 365–370
4. Bordone L, Guarente L (2005) Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 298–305
5. Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S (2001) Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor* 49: 53–59
6. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL (2002) Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 132: 2393S–2400S
7. Copley JE, Suter CM, Beckman KB, Martin DI (2006) Germ-line epigenetic modification of the murine A<sub>vy</sub> allele by nutritional supplementation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17308–17312
8. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS et al. (2000) Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 49: 2208–2211
9. Davis CD, Uthus EO (2004) DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med* (Maywood) 229: 988–995
10. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL (2006) Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect* 114: 567–572
11. Dörner G (1975) Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf WE, Grant LD (eds) *Anatomical neuroendocrinology*. Karger, Basel, pp 245–252
12. Duhl DM, Vrieling H, Miller KA et al. (1994) Neomorphic agouti mutations in obese yellow mice. *Nat Genet* 8: 59–65
13. Eckhardt F, Lewin J, Cortese R et al. (2006) DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. *Nat Genet* 38: 1378–1385



14. Fang M, Chen D, Yang CS (2007) Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr* 137: 2235–2285
15. Feinberg AP (2005) A genetic approach to cancer epigenetics. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 70: 335–341
16. Feinberg AP, Tycko B (2004) The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 4: 143–153
17. Feinberg AP, Vogelstein B (1983) Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 301: 89–92
18. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 10604–10609
19. Gal-Yam EN, Saito Y, Egger G, Jones PA (2008) Cancer Epigenetics: Modifications, screening, and therapy. *Annu Rev Med* 59: 267–280
20. Goll MG, Bestor TH (2005) Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem* 74: 481–514
21. Grewal SI, Elgin SC (2007) Transcription and RNA interference in the formation of heterochromatin. *Nature* 447: 399–406
22. Groth A, Rocha W, Verreault A, Almouzni G (2007) Chromatin challenges during DNA replication and repair. *Cell* 128: 721–733
23. Hales CN, Barker DJ (2001) The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60: 5–20
24. Ijzerman RG, Boomsma DI, Stehouwer CD (2005) Intrauterine environmental and genetic influences on the association between birthweight and cardiovascular risk factors: studies in twins as a means of testing the fetal origins hypothesis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 19 Suppl 1: 10–14
25. Jirtle RL, Skinner MK (2007) Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 8: 253–262
26. Jones PA, Martienssen R (2005) A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop. *Cancer Res* 65: 11241–11246
27. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S (2002) Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 10: 682–688
28. Kondo Y, Issa JP (2004) Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 23: 29–39
29. Kusch T, Workman JL (2007) Histone variants and complexes involved in their exchange. *Subcell Biochem* 41: 91–109
30. Kyle UG, Pichard C (2006) The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 388–394
31. Lund G, Andersson L, Lauria M et al. (2004) DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. *J Biol Chem* 279: 29147–29154
32. Mahmoudi T, Verrizier CP (2001) Chromatin silencing and activation by polycomb and trithorax group proteins. *Oncogene* 20: 3055–3066
33. Martin-Gronert MS, Ozanne SE (2006) Maternal nutrition during pregnancy and health of the offspring. *Biochem Soc Trans* 34: 779–782
34. McCabe DC, Caudill MA (2005) DNA methylation, genomic silencing, and links to nutrition and cancer. *Nutr Rev* 63: 183–195
35. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E (1999) Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 23: 314–318
36. Plagemann A (2006) Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res* 65 Suppl 3: 83–89
37. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R et al. (1997) Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 451–456
38. Ptak C, Petronis A (2008) Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 10.1–10.20
39. Qiu J (2006) Epigenetics: unfinished symphony. *Nature* 441: 143–145
40. Riggs AD, Martienssen RA, Russo VEA (1996) Introduction. In: Russo VEA (ed) *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pp 1–4
41. Rogers I (2003) The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 755–777
42. Schuettengruber B, Chourrou D, Vervoort M et al. (2007) Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* 128: 735–745
43. Spivakov M, Fisher AG (2007) Epigenetic signatures of stem-cell identity. *Nat Rev Genet* 8: 263–271
44. Stewart RJ, Preece RF, Sheppard HG (1975) Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr* 33: 233–253
45. Szyf M (2005) DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy. *Biochemistry (Mosc)* 70: 533–549
46. Turner BM (2000) Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays* 22: 836–845
47. Ukkola O, Bouchard C (2004) Role of candidate genes in the responses to long-term overfeeding: review of findings. *Obes Rev* 5: 3–12
48. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P et al. (2006) Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res* 65 Suppl 3: 137–143
49. Varga-Weisz PD, Becker PB (2006) Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. *Curr Opin Genet Dev* 16: 151–156
50. Verdel A, Jia S, Gerber S et al. (2004) RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex. *Science* 303: 672–676
51. Voisey J, Daal A van (2002) Agouti: from mouse to man, from skin to fat. *Pigment Cell Res* 15: 10–18
52. Waddington CH (1957) *The strategy of the genes: A discussion of some aspects of theoretical biology*. Allen & Unwin, London
53. Waterland RA (2006) Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr* 149: S137–S142
54. Waterland RA, Jirtle RL (2003) Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 23: 5293–5300
55. Waterland RA, Michels KB (2007) Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 27: 363–388
56. Williams G, Harrold JA, Cutler DJ (2000) The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc* 59: 385–396
57. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA (1998) Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *FASEB J* 12: 949–957
58. Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL (2007) Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut* 56: 140–148
59. Wysocka J, Allis CD, Coonrod S (2006) Histone arginine methylation and its dynamic regulation. *Front Biosci* 11: 344–355
60. Yang PK, Kuroda MI (2007) Noncoding RNAs and intranuclear positioning in monoallelic gene expression. *Cell* 128: 777–786
61. Yang YK, Harmon CM (2003) Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obes Rev* 4: 239–248
62. Zaratiegui M, Irvine DV, Martienssen RA (2007) Noncoding RNAs and gene silencing. *Cell* 128: 763–776

Hier steht eine Anzeige.

