

Ernährung und Genetik

Udo Maid-Kohnert, Pohlheim

Ernährungsfachkräfte werden in der Praxis eher selten mit (molekular-)genetischen Fragestellungen konfrontiert. Im Kontext ernährungs(mit-)bedingter Erkrankungen richtet sich das Augenmerk aktuell jedoch wieder verstärkt auf genetische Aspekte. Bei diesem Beitrag der Online-Fortbildung liegt der Schwerpunkt speziell auf den Wechselwirkungen zwischen Ernährung und (Epi-)Genetik. Als Ergänzung erscheint in der Rubrik Basiswissen in diesem Heft ein Beitrag mit Grundlagen der Genetik (S. M258–M265).

Einleitung

Ernährung dient der Aufrechterhaltung unserer Körperfunktionen mit all ihren physiologischen Abläufen und Regelkreisen. Daher ist es eine zunächst banale Aussage, dass praktisch alle Aspekte der Ernährung auch eine genetische Grundlage haben: Dass wir z. B. über die Organe des Gastrointestinaltrakts verfügen und Verdauungsenzyme im Körper bilden können, ist in unserer Erbsubstanz festgelegt.

Es gibt jedoch viele weitere Berührungspunkte zwischen genetischer Forschung und Ernährung. Dabei nimmt das Interesse gerade an den Wechselwirkungen zwischen Ernährung bzw. Lebensmittelinhaltsstoffen und genetischen Mechanismen ständig zu. Begriffe wie *Nutrigenetik* (Einfluss der Gene auf die Ernährung), *Nutrigenomik* (Einfluss der Ernährung auf die Genetik) oder gar *Nutriepigenomik* (s. u.) spiegeln dies wider [1–3]. Beispiele für solche Wechselwirkungen zeigt ♦ Tabelle 1.

DARWIN und LAMARCK – eine neue Sichtweise auf einen alten Streit

Die Verfügbarkeit von Nahrung und die Möglichkeit Nährstoffe zu verstoffwechseln sind zentrale „Umwelteinflüsse“ für den Organismus. Schon lange, bevor mit der Aufklärung der DNA-Struktur und des genetischen Codes die molekularen Grundlagen der Genetik bekannt

waren, beschäftigten sich Wissenschaftler mit der Frage, wie Umweltfaktoren auf den Organismus wirken. Ausgangspunkt waren Beobachtungen zweckvoller „Anpassungen“ von Lebewesen an ihre Umwelt, z. B. Flossen bei Fischen, Tarnfarben bei potenziellen Beutetieren. Zwei völlig konträre Annahmen standen im Raum:

- a) Die Umwelt wirkt direkt und unmittelbar auf den Organismus und formt diesen, sodass es zu *gerichteten Anpassungen* kommt. Salopp: „Immer höhere Bäume in der Savanne bewirken, dass der Hals von Giraffen in die Länge wächst.“
- b) Organismen bringen zahlreiche Nachkommen mit *ungerichteten Veränderungen* hervor. Erweisen sich diese als nützlich, vermehren sich die Merkmalsträger stärker als andere Organismen, innerhalb der gesamten Population wird das Merkmal häufiger („selektiert“). „Nur Giraffen mit besonders langen Hälsen finden ausreichend Nahrung um zu überleben und vermehren sich.“

Lange galt die Idee des Biologen Jean-Baptiste DE LAMARCK (1744–1829) der „Gerichteten Entwicklung“ (Lamarckismus) als widerlegt. Zu erdrückend waren die Indizien, die Charles DARWIN (1809–1882) für seine Theorie von der Evolution durch „Variation und natürliche Selektion“ anführte. DARWINS EVOLUTIONSTHEORIE mit dem Grundgedanken „Überleben des am besten

Angepassten“ (*survival of the fittest*) wurde „Lehrbuchwissen“.

Spannenderweise zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass offensichtlich beide Mechanismen wirksam sind: die *Selektion zunächst ungerichteter Veränderungen* unserer Erbsubstanz (Mutationen) haben im Verlauf der menschlichen Evolution einen Rahmen genetischer Möglichkeiten inklusive zahlreicher Regulationsmechanismen aufgespannt (Darwinismus). Zugleich *verändern selbst kurzfristige Umwelteinflüsse die Aktivität dieses genetischen Rahmens* (Lamarckismus) (z. B. eine Hungersnot oder Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft. Und dies gilt nicht nur für den betroffenen Organismus, sondern nachwirkend auch für seine Nachkommen (s.u.).

Vom Genotyp zum Phänotyp: die Genexpression

Als **Genotyp** (von griech. *genea* = Abstammung) wird die gesamte vorliegende genetische Information eines Individuums bezeichnet. Der **Phänotyp** ist das Erscheinungsbild des Individuums, also das Resultat der je nach Umweltbedingungen und Biografie des Individuums umgesetzten genetischen Information. Der Phänotyp (griech. *phainein* = zeigen, erkennen lassen) betrifft also sowohl direkt sichtbare Merkmale, z. B. die Haarfarbe, als auch Merkmale auf zellulärer oder biochemischer Ebene, z. B. einen Enzymdefekt bei einer Erbkrankheit.

Beispiel	Beschreibung
Lebensmittelunverträglichkeiten, Malabsorption etc.	
Unverträglichkeit von Gluten a) Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität [4] b) Zöliakie	a) genetische Grundlagen noch nicht aufgeklärt b) Assoziation mit den Histokompatibilitätsantigenen HLA-DQ2 und -DQ8, allerdings erkranken nicht alle Merkmalsträger an Zöliakie. Bei Personen, die nicht den HLA-DQ2- und -DQ8-Genotyp besitzen, ist eine Zöliakie praktisch ausgeschlossen.
Laktoseintoleranz	(s. Beispiel im Kasten auf S. M270, [5])
Alkohol-Entgiftung	(s. Beispiel im Kasten auf S. M270, [6, 7])
Sensorik / geschmackliche Vorlieben	
Geschmacksrezeptoren und Lebensmittelvorlieben	Geschmackspräferenzen sichern unsere Energiezufuhr (Süßgeschmack) und können vor Vergiftung schützen (viele Alkaloidgifte schmecken bitter) [8, 9].
Speichelenzyme	Die individuell unterschiedliche Aktivität der Speichel-Amylase bewirkt, dass einige Menschen z. B. Haferbrei als unangenehm zäh-schleimig auf der Zunge und andere als lecker empfinden. Der Unterschied im Tempo der Stärkeverzuckerung basiert auf einer unterschiedlich hohen Anzahl von Genkopien, sodass pro Zeiteinheit mehr Enzym gebildet werden kann [10, 11].
Krebserkrankungen	
gestörtes „proof-reading“ nach der DNA-Replikation	Krankheitsbild: hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC). ([12], s. Beispiel im Beitrag Basiswissen Genetik auf S. M265)
Steuerung des programmierten Zelltods (Apoptose) in Tumorstufen	Der Transkriptionsfaktor p53 wirkt als so genannter Tumorsuppressor. Das Protein p53 erhöht u. a. die Transkription von Genen, die für Regulierung der DNA-Reparatur und die Apoptose zuständig sind. Sind die p53-Gene selbst deaktiviert (z. B. durch Methylierung oder regulatorische Peptide wie MDM4 und MDM2), können sich Tumorzellen der Kontrolle des Organismus entziehen. Die von Darmbakterien synthetisierte sekundäre Gallensäure Lithocholsäure (LCA) vermag an MDM4 zu binden, wodurch die Aktivität von p53 ansteigen könnte. Durch die induzierte Apoptose können Krebszellen zum Absterben gebracht werden [13].
Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf das Risiko von Krebserkrankungen	Übersichtsarbeit hierzu siehe [14]
Toxikologie	
Lebensmittelinhaltsstoffe und -verunreinigungen mit kanzerogenem Potenzial	Substanzen auf verdorbenen (z. B. Aflatoxine von Schimmelpilzen) oder unsachgemäß zubereiteten Lebensmitteln (z. B. Nitrosamine, Acrylamid) können durch chemische Schädigung der DNA Mutationen auslösen.
miRNA aus Lebensmitteln	Regulatorisch wirksame mikro-RNA aus Lebensmitteln kann den Magen-Darm-Trakt passieren und findet regulatorische Andockstellen über Artgrenzen hinweg [15].
Hemmung von Cytochrom-Enzymsystemen und Cytochrom-Subtypen	Mutationen führen zu unterschiedlicher Entgiftungsleistung der Leber [16]: Cytochromabhängige Enzyme sind an einer Vielzahl von Entgiftungsreaktionen in der Leber beteiligt (z. B. Abbau von Arzneimitteln). Eine verstärkte oder auch eine verringerte Enzymleistung hat Auswirkungen auf die Wirksamkeit/Wirkdauer von Medikamenten. Der Cytochrom-Subtyp CYP 3A4 wird z. B. durch Grapefruitsaft gehemmt und durch Barbiturate und Johanniskraut beschleunigt. Der Subtyp Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) ist für die Verstoffwechslung z. B. von Betablockern, Antidepressiva und Antiarrhythmika von zentraler Bedeutung. Ein genetischer Polymorphismus führt zu extrem unterschiedlichen Enzymformen (Isoenzymen), welche zu sehr unterschiedlicher Wirksamkeit von Medikamenten führen (von „schlechten Metabolisierern“ bis zu „ultraschnellen Metabolisierern“).
Angeborene Stoffwechselstörungen	
Phenylketonurie	Eine Punktmutation des Gens für das Enzym Phenylalaninhydroxylase bewirkt eine Aktivitätseinschränkung oder den Ausfall des Enzyms (s. Beispiel im Text).

Körpergewicht – Energieumsatz – Diabetes mellitus	
Genetische Determinanten für den Energieumsatz	Genetische Unterschiede im Wirkungsgrad verschiedener Enzyme des Energiestoffwechsels sind für viele Organismen nachgewiesen [17]. Insgesamt lassen sich aber derzeit nur wenige Prozent der Gewichtsunterschiede in menschlichen Populationen über genetische Faktoren erklären [18, 19].
Einfluss der Mikrobiota auf den Energiehaushalt und chronische Entzündungen	Die genetischen Determinanten, welche das individuelle Spektrum der Mikrobiota bestimmen, sind noch wenig verstanden. Die verschiedenen Darmbakterien werden sowohl mit unterschiedlicher energetischer Ballaststoffverwertung als auch mit chronischer Entzündung beim metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht [20, 21].
Risiko für Diabetes mellitus Typ 2	Erhöhtes Diabetes-Risiko bei Mutation eines Transkriptionsfaktors [22].
(Ko-)Evolution	
Das Auftreten von genetischen Varianten sowie die kulturelle Entwicklung (Garverfahren, Sesshaftigkeit) ermöglichten dem Menschen die Nutzung neuer Nahrungsquellen und bestimmten umgekehrt seine Nahrungsauswahl bis hin zur gezielten Züchtung.	
Anpassung an pflanzliche/tierische Nahrung	<ul style="list-style-type: none"> • Genverdopplung der Amylase-Gene (s. o.) erleichtert Nutzung stärkereicher Nahrung. Hierdurch lohnt es sich, stärkereiche Pflanzen zu sammeln und bei sesshafter Lebensweise auszusäen (Beginn des Ackerbaus). • Fortbestehen der Laktose-Verdauung bei Erwachsenen (s. Beispiel im Kasten S. M270) ist die Voraussetzung zur Nutzung von frischer Milch. Hierdurch wird Milchviehhaltung interessant (Beginn der Viehzucht).
Hunger-Sättigungsregulation	Genetische Selektion war über lange Zeit auf das Überleben von Mangelzuständen ausgerichtet (sog. <i>thrifty genotype</i> [23]). Heute ist dies in einer adipogenen Umwelt (Überangebot energiereicher Lebensmittel, Bewegungsmangel) von Nachteil.
Epigenetische Faktoren	
Methylgruppen-Donatoren in Lebensmitteln	(s. Beispiel im Text)
prägender Einfluss von Gestationsdiabetes und/oder Übergewicht, aber auch Mangelernährung der Schwangeren auf den Feten	„Sollwert“ der Blutzucker-Homöostase ist möglicherweise „verstellt“.
zu schnelle Gewichtszunahme in kritischen Phasen	Aufholwachstum von „ <i>small for gestational age</i> “-Kindern [24], Empfehlung zum Stillen!; Proteingehalt von Säuglings- und Kleinkindernahrung sollte nicht zu hoch sein.

Tab. 1: Beispiele für Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Genen

Zwischen den einzelnen Aspekten kann es Überschneidungen geben (z. B. Toxikologie/Krebs).

Was ist eigentlich ein Gen?

Die **Definition eines Gens** wurde immer wieder modifiziert und der jeweiligen Vorstellung molekularbiologischer Zusammenhänge angepasst. Damit hängt zusammen, dass auch Angaben z. B. zur Gesamtzahl der Gene des Menschen schwanken – von zeitweise weit über 100 000, dann 40 000 nach der ersten vollständigen Sequenzierung im Rahmen des Human-Genom-Projekts 2001 [25] bis zu heutigen Schätzungen, die zwischen 20 000 und 25 000 liegen.

Ein Gen ist die kleinste sinnvolle Informationseinheit, die vererbt werden kann.

Es kann als ein lokalisierbarer Abschnitt der DNA definiert werden, welcher ständig oder nur unter besonderen physiologischen Bedingungen in eine RNA übersetzt wird (Transkription).

Die Transkripte können als mRNA an den Ribosomen der Zelle zu einem Protein translatiert werden (Translation) oder bereits das Genprodukt sein, z. B. tRNA, rRNA, miRNA.

Gene verfügen außerdem über regulatorische Einheiten, die in unmittelbarer Nähe (Promotoren), aber auch

weiter entfernt (z. B. *Enhancer*) auf der DNA liegen können und für die Häufigkeit der Transkription entscheidend sind.

Nicht alle Bereiche der DNA sind Gene

Neben den Genen enthält unsere DNA je nach Schätzung über 96 % Abschnitte, die nicht transkribiert werden [26]. Dennoch haben diese Abschnitte wichtige Funktionen für die korrekte Funktion unserer Chromosomen. So beeinflusst die Länge der Endabschnitte der Chromosomen (sog. Telomer-Bereiche, vgl.

Abbildung 3 im Beitrag Basiswissen Genetik auf S. M261) die Teilungsfähigkeit einer Zelle (Telomer-Theorie des Alterns [27]) und das Zentromer ist wichtig für die korrekte Verteilung der Chromosomen während der Zellteilung, da hier Zugfasern zum Transport ansetzen. Die Bedeutung vieler „nicht codierender Bereiche“, zunächst im Übereifer als Nonsense- oder „Junk“-DNA bezeichnet, ist also erst in Ansätzen verstanden und wird sicher noch manche Überraschung bereithalten.

Monogene und polygene Merkmale

Monogenie

Es gibt Merkmale, die durch ein einziges Gen (monogen) gesteuert werden. Entsprechend führen Mutationen in diesem Gen bereits zur Merkmalsänderung, wie es z. B. bei der angeborenen Stoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU; s. Kasten n. S.) der Fall ist.

Polygenie

Die weitaus größere Anzahl unserer Merkmale wird durch mehr als ein Gen (= polygen) beeinflusst. So bestehen viele Proteine unseres Körpers aus mehreren Protein-Untereinheiten, die von verschiedenen Genen codiert werden. Der Blutfarbstoff Hämoglobin z. B. besteht aus Protein-Untereinheiten, die jeweils zu einer Struktur aus 4 Proteinketten zusammengelagert sind. Beim Erwachsenen sind dies jeweils zwei Ketten Hb α und Hb β , beim Fetus im Mutterleib jeweils 2 Ketten Hb α und Hb γ . Dieser Unterschied bewirkt eine höhere Sauerstoffbindung des fetalen Hämoglobins, das den Sauerstoff vom mütterlichen Blutkreislauf übernehmen muss.

Die Abhängigkeit eines Merkmals von mehreren Genen kann aber noch eine andere Ursache haben: Die Häufigkeit der Expression eines bestimmten Gens kann von zahlreichen regulierenden Faktoren abhängen (z. B. Transkriptionsfaktoren). Logischerweise wirken sich Mutationen in den Genen für diese Faktoren ebenfalls auf das Merkmal aus.

Auch das Risiko für Adipositas wird polygen beeinflusst. Zahlreiche mit dem vermehrten Auftreten von Adipositas korrelierte Gene sind bekannt. Diese erklären jedoch jeweils nur wenige Prozent der Variabilität des Body Mass Index innerhalb der Bevölkerung (vgl. ♦ Tabelle 1, Kasten „*Thrifty Genotype*“). Die Angaben zur „Erblichkeit“ von Übergewicht, basierend z. B. auf Zwillingsstudien und Familienanamnesen, differieren zwischen 30 und 70 % [28].

Polyphänie

Gar nicht selten ist auch der Fall, dass viele verschiedene Merkmale von der Funktion eines einzigen Gens abhängen. Der Fachbegriff hierfür ist Polyphänie (Synonym: Pleiotropie).

So betreffen Mutationen in den Genen von Transkriptionsfaktoren selbstverständlich die Genaktivität vieler anderer Gene. Ein weiteres Beispiel ist die bereits erwähnte Phenylketonurie: Durch die gestörte Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin sind auch nachfolgende Stoffwechselwege betroffen: Da Tyrosin als Vorstufe für das Pigment Melanin und den Neurotransmitter Dopamin fehlt, treten unbehandelt helle Haare und eine besondere (juvenile) Form von Morbus Parkinson auf.

Welche Information darf's denn sein? Die Steuerung der Genexpression

Die Gene auf unseren Chromosomen werden gerne mit Bauanleitungen oder auch Kochrezepten verglichen. Bleiben wir bei dem Kochbuch-Beispiel, dann stellen sich einige Fragen:

- Wie findet der Koch das richtige Rezept zum passenden Anlass (bzw. eine Leberzelle z. B. die Anleitung für das Enzym Gamma-Glutamyl-Transferase)?
- Wie wird die korrekte zeitliche Abfolge der Zubereitung sichergestellt (z. B. die bereits erwähnte Verringerung der Produktion von fetalem Hämoglobin und die Bildung von adultem Hämoglobin beim Säugling)?

- Welche Signale führen dazu, dass scheinbar längst vergessene Rezepte wieder „ausgegraben“ werden (z. B. dass das eigentlich abgeschlossene Zellwachstum etwa bei einer Verletzung zum Zwecke der Wundheilung zunächst wieder beginnt und – nach Wundverschluss – auch rechtzeitig beendet wird)?

Da die zentralen Begriffe genetischer Abläufe immer wieder benötigt werden, sind diese in ♦ Übersicht 1 knapp zusammengestellt. Eine vertiefende „Wiederauffrischung“ bietet der Beitrag „Basiswissen“ in diesem Heft ab S. 258.

Alles zu seiner Zeit: differenzielle Genexpression

Die Regulation genetischer Aktivität kann über zahlreiche Mechanismen erfolgen. Es geht darum, dass in jeder Körperzelle zu jeder Zeit das jeweils benötigte Spektrum von Genprodukten (funktionelle RNA oder Proteine) in ausreichender Menge bereitgestellt wird. Die Körperzellen müssen dabei auf die jeweilige Stoffwechselsituation (Hunger, Nährstoffangebot, Stress durch toxische Einwirkungen etc.) zeitnah reagieren. Außerdem läuft über die gesamte Zeitachse unserer Lebensspanne ein übergeordnetes Programm ab: Als **Ontogenese** bezeichnet man die Individualentwicklung von der befruchteten Eizelle, Embryonalentwicklung über Kindheit, Pubertät, Erwachsenenalter bis zum Altern, das ebenfalls genetische Grundlagen hat, jedoch erst in Ansätzen verstanden ist.

Dieses Phänomen (dass eben nicht alle Kochbücher gleichzeitig aufgeschlagen, gelesen und in einem großen Topf nachgekocht werden, was sicherlich nicht schmecken würde) wird als **differenzielle Genexpression** bezeichnet.

Aktuelle Analysemethoden ermöglichen es, das spezifische Muster der Genaktivität zu einem definierten Zeitpunkt oder sogar im Zeitverlauf auf Ebene der RNA-Transkripte ▶

Beispiel für Monogenie: Phenylketonurie (PKU)

Die Aminosäure Phenylalanin wird durch das Enzym Phenylalaninhydrolase (PAH) normalerweise zu Tyrosin umgewandelt. Mehrere Hundert verschiedene Punktmutationen im PAH-Gen sind mittlerweile bekannt. Je nachdem, wie stark die Proteinsequenz durch die Mutation verändert ist, kann das Enzym noch eine Restaktivität haben oder ganz ausfallen. Dann kommt es zur Anhäufung der alternativen Stoffwechselprodukte Phenylpyruvat (= Phenylketon, im Harn nachweisbar), Phenylacetat oder Phenyllactat. Ohne streng phenylalaninarme Diät käme es neben anderen Symptomen zu massiven Störungen der Hirnentwicklung, möglicherweise durch eine Störung des Tyrosin-Stoffwechsels. Die PKU wird autosomal (das Gen liegt auf dem Chromosom 12, also nicht auf einem Geschlechtschromosom [X- bzw. Y-Chromosom]) und rezessiv vererbt. Rezessive Merkmale treten nur in Erscheinung, wenn wie im Falle der PKU sowohl von väterlicher als auch von mütterlicher Seite ein defektes Gen vererbt wird.

Beispiel für Polygenie: Laktoseintoleranz

Das Disaccharid Laktose (Milchzucker) ist die wichtigste Kohlenstoffquelle für Säuglinge. Zur Aufnahme in die Darmzellen muss es zunächst in die Monosaccharide Glukose und Galaktose gespalten werden. Dies geschieht durch das Enzym Laktase. Das Gen für dieses Enzym liegt auf Chromosom 2. Da der Organismus effizient arbeitet, wird das Enzym nicht in allen Körperzellen gebildet, sondern hauptsächlich in den Enterozyten des Dünndarms, in deren Zellmembran es verankert ist.

- Als primären Laktasemangel bezeichnet man die abnehmende Enzymaktivität mit zunehmendem Alter.
- Zu sekundärem Laktasemangel kann es durch Schädigungen der Dünndarmschleimhaut, z. B. bei Morbus Crohn oder Zöliakie kommen.
- Daneben gibt es den angeborenen Laktasemangel, der durch eine Veränderung im Laktase-Gen selbst verursacht wird. Während bei vielen Nordeuropäern das Enzym Laktase bis weit ins Erwachsenenalter gebildet wird, stellt das Gen bei anderen Bevölkerungsgruppen bereits in der frühen Kindheit oder in der Pubertät seine Aktivität ein, sodass eine Laktoseintoleranz entsteht.

Der Unterschied liegt dabei nicht im Laktase-Gen selbst, sondern in einer DNA-Region, die mehrere Tausend Basen vor („*upstream*“) diesem auf Chromosom 2 liegt. Hier bindet ein regulatorisches Protein, welches im Zusammenwirken mit anderen Proteinen die Transkription des Laktase-Gens anschaltet [5]. Die betreffende Region wird als „*Enhancer*“- (Verstärker)-Region bezeichnet und man kennt mittlerweile mehrere Mutationen, die dazu führen, dass bei den Merkmalsträgern das Laktase-Gen „eingeschaltet“ bleibt. Das Merkmal Laktosetoleranz setzt also neben dem Laktase-Gen einen bestimmten Genotyp in der regulatorischen *Enhancer*-Region sowie das Vorhandensein des Regulatorproteins voraus, wird also von mehreren DNA-Abschnitten beeinflusst.

Beispiel für Polygenie: Alkoholverträglichkeit

Das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) wandelt Ethanol in Acetaldehyd (toxisch) um, welches durch die Acetaldehyd-Dehydrogenase (ALDH) weiter zu Acetyl-CoA umgesetzt wird. Sowohl die „Verträglichkeit“ von Alkohol als auch das Risiko für Alkoholismus korrelieren mit der Aktivität der beiden Enzyme, da Acetaldehyd zu einer starken Aversion gegen Alkohol führt.

ADH ist ein Protein-Dimer (= zwei Untereinheiten), wobei die beiden Untereinheiten je nach Gewebe von identischen oder unterschiedlichen Genen exprimiert werden. Die Enzymaktivität kann sich dabei je nach Enzym-Dimer-Kombinationen um das 500-fache unterscheiden.

Die Genfamilie mit 5 Klassen leicht verschiedener ADH-Gene liegt auf Chromosom 4. Von ADH1 wiederum gibt es drei Subtypen (ADH1A, B und C). In verschiedenen Bevölkerungsgruppen liegt das Gen ADH1B in einer von drei verschiedenen Varianten, das Gen ADH1C in einer von zwei Varianten vor.

Mittlerweile sind sowohl Punktmutationen (SNPs) innerhalb der ADH-Gene (bewirken eine unterschiedliche Enzymaktivität) als auch in der Promotorregion (führen zu einer unterschiedlich hohen Bildungsrate der ADH-Untereinheiten) identifiziert worden [6], die die unterschiedliche Alkoholverträglichkeit verschiedener Ethnien erklären. Besonders gering ist die Alkoholtoleranz, wenn gering aktive ADH-Varianten in Kombination mit weniger aktiven ALDH-Varianten auftreten, wie es bei Bevölkerungsgruppen im ostasiatischen Raum der Fall ist [7].

„*Thrifty Genotype*“

Eine Vielzahl von Genen und Regulationsmechanismen haben die möglichst effektive Nutzung der Nahrungsenergie zum Ziel. Bereits Ende der 1990er Jahre wurde die Hypothese des „*thrifty genotypes*“ (engl. *thrifty* = sparsam) formuliert [23]: Im Verlauf der Evolution des Menschen gab es häufiger Mangel- als Überflusssituationen. Daher lag der Selektionsdruck auf einer Genausstattung, die sparsame Nutzung verfügbarer Nahrungsenergie ermöglichte, nicht jedoch den maßvollen Umgang mit Lebensmitteln bei Überangebot. In einem adipogenen Umfeld mit reichlichem Nahrungsangebot und Bewegungsmangel kann sich diese polygene Veranlagung zur Gefahr entwickeln und z. B. das vermehrte Auftreten des metabolischen Syndroms teilweise erklären.

Achtung: Der Begriff darf nicht mit dem des „*thrifty phenotype*“ verwechselt werden, der im Abschnitt Epigenetik unter BARKER-Hypothese (S. M272) erläutert wird.

(= Transkriptomik) bzw. der daraus resultierenden Protein- (Proteomik) und Metabolitmuster (Metabolomik) darzustellen.

Die bereits erwähnten Beispiele für Polygenie und Polyphänie machen deutlich, dass es eine Vielzahl von Wechselwirkungen und Abstimmungsprozessen in der genetischen Maschinerie geben muss, damit unser Organismus „normal“ funktioniert. So nutzt ein intaktes Gen für ein Enzymprotein nichts, wenn das benötigte Substrat für das Enzym fehlt, z. B. weil ein wichtiges Transportprotein nicht ausreichend gebildet wird.

Generationsübergreifende Genregulation: Epigenetik

Von den möglichen regulatorischen Mechanismen entlang der Zeitachse von der Transkription bis zur Translation stehen in jüngster Zeit so genannte **epigenetische Mechanismen** im Fokus der Forschung: Es geht dabei um den räumlichen Zugang zur genetischen Information und das Phänomen, dass die Aktivitätsmuster vorhandener Gene durch äußere Faktoren bereits während der Schwangerschaft und in bestimmten kritischen Zeitfenstern der Individualentwicklung „geprägt“ werden können. Durch diese Prägung kann das „metabolische Schicksal“, z. B. das Risiko für Übergewicht, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus des Organismus für einen langen Zeitraum bestimmt werden.

Epigenetische Mechanismen sind deshalb so spannend, da sie den fast unmittelbaren Einfluss von Ernährungsfaktoren auf die Aktivitätsmuster unserer Gene (und der unserer Nachkommen!) verdeutlichen.

Stellen Sie sich vor, Sie hätten Tausende von Kochbüchern nach Länderküchen sortiert und in unterschiedlichen Räumen verwahrt. Nur wenn Sie den Schlüssel zum Raum „Italien“ bekommen, klappt es mit

ÜBS. 1: ZENTRALE BEGRIFFE

Zellzyklus = Abschnitt zwischen zwei aufeinander folgenden Zellteilungen.
Mitose = Zellteilung, bei der identische Tochterzellen mit gleicher genetischer Information entstehen. Die Zellen besitzen einen doppelten (väterlichen und mütterlichen) Chromosomensatz (sind **diploid**).

Meiose (Reduktionsteilung) = Spezielle Zellteilung zur Bildung der Keimzellen (Spermien/Eizellen), bei der die einander entsprechenden (= homologen) Chromosomen voneinander getrennt werden. Die Keimzellen besitzen daher einen einfachen Chromosomensatz (sind **haploid**).

Replikation (kurz für Reduplikation) = Die Verdopplung des genetischen Materials (DNA) einer Zelle vor der Zellteilung. Die Replikation ist „semikonservativ“: Der DNA-Doppelstrang wird getrennt, und an jedem alten Teilstrang wird wieder ein neuer Gegenstrang gebildet. Auf diese Weise können möglicherweise auch epigenetische Markierungen wie Methylierungsmuster weitergegeben werden.

Transkription = Das Ablesen der in der DNA gespeicherten genetischen Information; die hierbei gebildete RNA wird als Transkript bezeichnet. Die benötigten Enzyme sind die RNA-Polymerasen.

Transkriptionsfaktoren = Proteine, die an regulatorische DNA-Bereiche binden und den Start der Transkription durch die RNA-Polymerase ermöglichen.

Translation = An speziellen Zellorganellen, den Ribosomen, wird das Transkript (die messengerRNA) in ein Protein übersetzt.

Genexpression = die Synthese von Genprodukten, also Proteinen und funktioneller RNA

Allele = einander entsprechende Gene auf dem väterlichen und mütterlichen Chromosom

SNPs (gesprochen SNIPS) = *single nucleotide polymorphisms*, Punktmutation der DNA durch den Austausch einzelner Nukleobasen (A, C, G, T), die die Funktionalität eines Gens in unterschiedlichem Maße beeinflussen können.

der mediterranen Küche. Haben Sie nur den Schlüssel für Skandinavien, gibt es eben vermehrt „Köttbullar“. Auf DNA-Ebene übertragen: Die DNA, welche abgelesen werden soll, darf nicht so dicht verpackt sein, dass sie nicht abgelesen werden kann.

In den Medien bekannt wurde das Forschungsgebiet der Epigenetik durch Untersuchungen in den Niederlanden an rund 900 Nachkommen untergewichtiger und mangelernährter Frauen, welche nach dem Hungerwinter 1944 zur Welt gekommen waren. Sie litten im Erwachsenenalter deutlich öfter an Herz-Kreislauf-Erkrankungen als ihre Altersgenossen und hatten häufiger Brustkrebs sowie Übergewicht. Die Lebenssituation der Mütter zur Zeit der Schwangerschaft hatte also

Auswirkungen auf Krankheitsrisiken der Nachkommen. Noch verblüffender war ein weiterer Befund: Frauen, die bei Kriegsende mit geringem Geburtsgewicht zur Welt gekommen waren, hatten später selbst Kinder mit relativ geringem Geburtsgewicht. Die „metabolische Prägung“ wirkte demnach bis in die Enkelgeneration fort [29]. Da gerade die epigenetischen Mechanismen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Ernährungsweise und dem Ernährungsstatus stehen, wird teilweise auch von Nutriepigenomik gesprochen [3].

Nach den Vorstellungen der klassischen Genetik hat die Umwelt keinen unmittelbaren/zeitnahen Einfluss auf die gespeicherte Erbinformation. Genetische Veränderungen geschehen ungerichtet, es überleben

die „zufällig“ am besten angepassten Organismen (Darwinismus). Epigenetische Phänomene weisen nun darauf hin, dass Umwelt-/Lebensbedingungen nicht nur das Muster der genetischen Aktivität eines Organismus beeinflussen, vielmehr können diese Modifikationen auch an seine Nachkommen vererbt werden. Zumindest in gewissem Umfang gibt es also eine „Vererbung erworbener Eigenschaften“ (Lamarckismus, s. o.). Epigenetik ist ein noch sehr junges Forschungsgebiet. Damit hängt zusammen, dass es in diesem Bereich eine Reihe ähnlicher Begriffe mit z. T. überlappender Bedeutung gibt:

- **Metabolische Programmierung** (auch **Metabolische Prägung**): Beschreibt den Einfluss spezieller Stoffwechselsituationen, aber auch von psychischem Stress auf langfristige Aktivitätsmuster der Gene. Beispiele sind sensible Phasen der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes!) und beim frühen Neugeborenen, die sich auf das Risiko für Übergewicht und Diabetes mellitus im Erwachsenenalter auswirken können. Ein Erklärungsansatz ist, dass in bestimmten kritischen Phasen der frühkindlichen Entwicklung die „Sollwerte“ für bestimmte Stoffwechselformparameter (Blutzucker, Stresshormon Cortisol u. a.) eingestellt werden, indem z. B. über DNA-Methylierung ein spezifisches Gen-Aktivitätsmuster festgelegt wird. Mehr dazu unter www.metabolic-programming.org.

- **Perinatale Programmierung/Prägung**: Beschreibt die Tatsache, dass es kritische Zeitfenster (perinatal = um den Geburtstermin herum) gibt, in denen prägende/programmierende Einflüsse besonders wirksam sind.

- **Genomische Prägung** (*genomic imprinting*): Die Aktivität eines Gens kann – entgegen den klassischen MENDELSchen Vererbungsregeln – davon abhängig sein, ob es vom väterlichen oder mütterlichen Chromosom stammt. So können z. B. väterliche oder mütterliche Allele durch Methylierung (s. u.) komplett

abgeschaltet werden. Dann spricht man von *Gen-Silencing*. Erst bei der Bildung der Keimzellen (Spermien, Eizellen) wird die Prägung zunächst gelöscht und dann, auch abhängig von aktuellen Umweltsignalen, wieder neu aufgebaut.

- **BARKER-Hypothese**: BARKER et al. [24] beobachteten einen Zusammenhang zwischen einem geringen Geburtsgewicht mit vermehrtem Auftreten von Typ-2-Diabetes und metabolischem Syndrom im späteren Erwachsenenalter. Möglicherweise entwickelt der Organismus bei frühen Mangelsituationen kompensatorische Mechanismen („*thrifty phenotype*“), die lebenslang nachwirken (also ein Beispiel für metabolische Programmierung).

Epigenetik befasst sich mit Mechanismen zur Regulation der genetischen Aktivität, die bewirken, dass Individuen mit „gleichen“ Genen (auf Ebene der DNA-Sequenz) dennoch unterschiedliche physiologische Aktivität (z. B. Grundumsatz, Blutzuckerregulation) aufweisen können. Diese Mechanismen überlagern die bekannten Regeln der klassischen Genetik (griech. *epi* = über). Zumindest einige epigenetische Markierungen können an die Nachkommen-Generation weitergegeben werden.

Bisher bekannte Mechanismen der Epigenetik sind: Histon-Modifikation, DNA-Methylierung und mikro-RNA.

Histon-Modifikation

Die aus 8 Untereinheiten (Oktamer) bestehenden Histonproteine gleichen Garnspulen, um die die DNA in etwa zwei Windungen gewickelt ist. Dies bewirkt u. a. eine starke Verkürzung des langen DNA-Fadens (vgl. ♦ Abbildung 3 im Beitrag Basiswissen auf S. M261). Tausende von Histon-Oktameren bewirken eine perlschnurartige Struktur der DNA. Diese Perlschnüre können nun weiter verdrillt und die einzelnen

Histon-Perlen (so genannte Nukleosomen) durch einen weiteren Histontyp eng aneinandergelockert werden. Bis hierher ist der Prozess für die Zelle kurzfristig reversibel: Jeweils benötigte Bereiche werden aufgelockert, die Information abgelesen und anschließend wieder verpackt. Das eng verdrillte Chromatin kann jedoch durch weitere Proteine in seiner Struktur fixiert werden. Damit haben die Proteine zur Transkription keinen Zugang mehr, darin enthaltene Genbereiche sind abgeschaltet.

Dieses An- und Abschalten wird durch Anfügen von Acetyl-, Methyl- und Phosphatgruppen an Aminosäurereste der Histonproteine gesteuert (♦ Abbildung 1):

- Viele Acetylierungen unterbinden die weitere DNA-Verdichtung, die Gene bleiben aktiv.
- Viele Methylierungen sind das Signal für „Verpacken und Abschalten“. Die Methylierung wirkt teilweise indirekt, indem sie die Deacetylierung der Histone fördert.

Aus dem Acetylierungs- und Methylierungsgrad von Chromatin (= DNA + Histonprotein) lassen sich daher Rückschlüsse auf die Aktivität des Chromosomenabschnitts ziehen.

DNA-Methylierung

Damit ein Gen aktiv (exprimiert) werden kann, müssen verschiedene Proteine an die DNA binden können. Sowohl regulatorische Proteine als auch die RNA-Polymerase, das zentrale Enzym der Transkription, müssen freien Zugang zur DNA-Doppelhelix haben. Durch Anfügen von Methylgruppen an Cytosinbasen der DNA ändert sich deren Ladungsmuster und Proteine können entweder gar nicht oder zumindest schlechter, teilweise aber auch besser binden. Im Extremfall können durch diesen Mechanismus Gene komplett abgeschaltet werden (*Gen-Silencing*). Da die Methylierungsmuster selbst einen Informationsgehalt haben, stellt sich die Frage, wie diese während der Zellteilung an die Nachkommenzellen weiter-

gegeben werden. Dies geschieht über spezielle Enzyme, die so genannten Erhaltungs-Methylasen (DNA-Methyltransferasen Typ 1, DNMT1). Da im Zuge der „semikonservativen Replikation“ ein Strang der DNA sein Methylierungsmuster behält, können die Erhaltungs-Methylasen dieses Muster als Vorlage nutzen und das komplette Methylierungsmuster wieder herstellen.

micro-RNA

Der Begriff microRNA (miRNA) beruht auf der sehr geringen Länge der miRNAs, die i. d. R. zwischen 21 und 23 Nukleotiden beträgt. miRNAs werden über einen äußerst komplexen Prozess aus deutlich größeren RNA-Vorstufen (bis zu mehrere Tausend Nukleotide) gebildet. Sie kodieren nicht für Peptide, sondern lagern sich komplementär an das Ende proteincodierender mRNAs an. Hierdurch verändert sich deren räumliche Struktur, was dazu führt, dass diese mRNAs schlechter oder besser in Protein übersetzt oder gar noch vor der Translation abgebaut werden.

Die jeweiligen Konzentrationen unterschiedlicher miRNAs einer Zelle sind sehr spezifisch für Entwicklungsphasen der Zelle bzw. des Gewebes/Organs. Möglicherweise lässt sich über den miRNA-Gehalt in Spermien- und Eizellen teilweise erklären, wie epigenetische Information an die nächste Generation weitergegeben werden kann: Da die miRNA beeinflusst, welche Proteine als erstes und mit welcher Rate translatiert werden, könnten sie, neben den oben beschriebenen Erhaltungs-Methylasen, ein Mechanismus der perinatalen Programmierung sein [34].

Methodik genetischer Untersuchungen

Das beginnende Verständnis der Epigenetik als Informationsebene, die der reinen Nukleotidsequenz überlagert ist, sowie die analytischen und computertechnischen Möglichkeiten bestimmen derzeit die aktuelle ge-

Folat, Vitamin B₁₂ und v. a. das Stoffwechselintermediat S-Adenosyl-Methionin (SAM) sind wichtige Methylgruppen-Donatoren im Stoffwechsel. Hierauf basieren Überlegungen zu methylgruppenreichen Kostformen, die das Methylierungsmuster der DNA und damit die Genaktivität beeinflussen. Im Tierexperiment konnte das Auftreten von Adipositas und Diabetes mellitus bei einem hierfür veranlagten Mäusestamm allein durch ein Vitamin B₁₂- und folsäurereiches Futter unterdrückt werden. Der Clou: Die Diät wurde trächtigen Mäusen verabreicht, die Auswirkung betraf deren Nachkommen [30].

Die Einfachheit dieses „Genschalters“ wirft aber sogleich eine Frage auf: Wie kann allein die Verfügbarkeit von Methyl-Donatoren die enorme Zahl unserer Gene und die komplexen zeitlichen Abläufe der Embryonal- und Fetalentwicklung korrekt steuern? Sicher ist, dass hierbei das zeitliche Aktivitätsmuster der Gene, z. B. im Zuge der fetalen Organentwicklung eine Rolle spielt. So gibt es während der Schwangerschaft und in der frühkindlichen Entwicklung kritische Zeitfenster („Die Chance der ersten Tausend Tage“ [31]), in denen z. B. die Verfügbarkeit von Glukose, aber auch von B-Vitaminen einen langfristig wirkenden Einfluss auf das Aktivitätsmuster der Gene hat. Das Phänomen wird als **perinatale (metabolische) Programmierung** bezeichnet.

Der Bedeutung einer ausreichenden Folat-Konzentration im Blut der Mutter auf die gesunde Entwicklung des Feten tragen die aktuellen D-A-CH-Referenzwerte zu Folat Rechnung [32]. Es gibt neuerdings auch Hinweise darauf, dass eine ausreichende Folatversorgung väterlicherseits ebenfalls relevant ist. Möglicherweise werden, abhängig vom Folatgehalt der Ernährung, epigenetische Markierungen auf der DNA der Spermien angelegt [33].

netische Forschung. Hier nur einige Beispiele für Möglichkeiten und Methoden in diesem Bereich:

- **Hoher Probendurchsatz** (*high throughput*): Extrem große Mengen genetischer Information können in kurzer Zeit sequenziert und die Information über Datenbanken mit anderen Ergebnissen verglichen werden [35].
- **Extrem kleine Probenvolumina:** Um die metabolische/epigenetische Prägung genauer zu analysieren, ist die Untersuchung einzelner Zellen erforderlich [36, 37].
- **„Omics“-Analysen:** Untersuchung aller Transkripte (Transcriptomics), aller gebildeten Proteine (Proteomics) und insbesondere Metabolomics.
- **Metabolomics:** Als Metabolom bezeichnet man die Gesamtheit der Stoffwechsel(zwischen)produkte (= Metabolite). Als Metabolite gelten dabei Moleküle bis etwa 1500 Dalton Molekulargewicht. Das spezifi-

sche Muster der genetischen Aktivität (einer Zelle, eines Gewebes, eines Organismus) zu einem gegebenen Zeitpunkt resultiert in einem ebenso spezifischen Metabolom. Diese Muster lassen sich durch leistungsstarke Analysemethoden und computergestützte Auswertung charakterisieren.

- **Genomweite Assoziationsstudien:** Durch den hohen Probendurchsatz neuer DNA-Analysetechniken ist es zeitlich und finanziell möglich, große Probandenzahlen auf genetische Varianten (SNPs) zu untersuchen und diese mit dem Auftreten von physiologischen Merkmalen zu vergleichen. Wichtig ist dabei: Eine Assoziation kann auf einen Zusammenhang (zwischen Gen-Mutation und Erkrankung) hinweisen, aber niemals beweisend sein! [38]
- **Zwillingsstudien:** In weltweiten Datenbanken werden eineiige (= monozygote, also genetisch identische) und zweieiige (dizygote) Zwillinge erfasst. Durch Vergleich ihrer

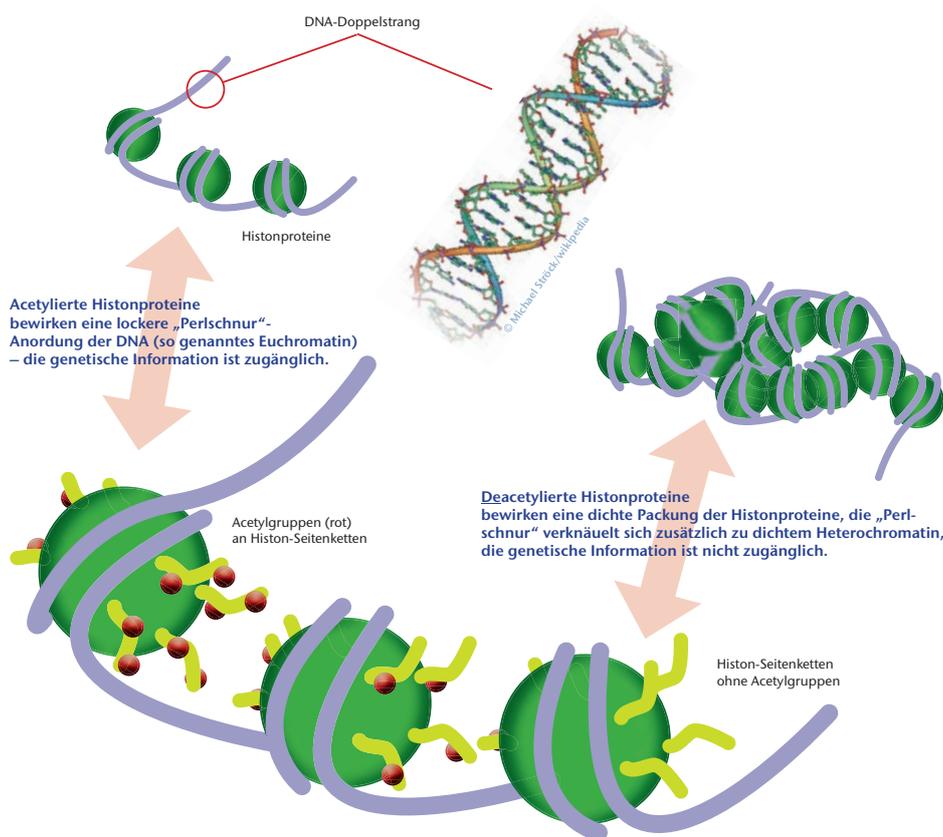


Abb. 1: Der „Histon-Code“: Die Acetylierung der Histonproteine beeinflusst die Packung der DNA und damit die genetische Aktivität. Weitere Erläuterungen im Text.

Lebensumstände/Biografien inkl. Erkrankungen und genetischer Daten versucht man, die Bedeutung und wechselseitige Beeinflussung von genetischen und Umweltfaktoren (Gen-Umwelt-Interaktion) z. B. für den Körperbau, das Auftreten von Erkrankungen oder Unterschiede in der Appetit- und Sättigungsregulation, in mathematischen Modellen zu analysieren [39, 40].

• **Individualisierte Empfehlungen/Therapie:** Die Daten genomweiter Assoziationsstudien und Genkarten sowie die Kenntnis der interindividuellen Unterschiede der Stoffwechselabläufe (Metabolomics) eröffnen die Möglichkeit, Ernährungsempfehlungen und Therapieformen auf Einzelpersonen abzustimmen.

• **Systembiologie:** Die zunehmende Kenntnis von Detailprozessen des Lebens (Genetik, Stoffwechsel, metabolische Prägung, (zircadiane)

Rhythmen, Umwelteinflüsse usw.) macht es nötig, diese Prozesse und deren Wechselwirkungen in ihrer Gesamtheit zu betrachten. So wie sich ein Musikstück nicht allein durch die Anzahl seiner Noten und Instrumente und deren Lautstärke beschreiben lässt, sondern in seiner Gesamtheit wirkt, versucht man aus übergeordneter Perspektive ein besseres Verständnis von Gesundheit und Krankheit zu gewinnen. Zum Ansatz der Systembiologie gehören auch Computersimulationen und Modellbildung (Einführung in die Thematik z. B. bei [41]).

Ausblick

Viele der genannten aktuellen Forschungsfelder und -methoden der Genetik und Epigenetik sind durch euphorische Zukunftsvisionen charakterisiert, hinter denen z. T. auch handfeste Vermarktungsinteressen

stehen. Beispiele sind die „Gendiagnostik“ (auf Basis von Speichel- oder Blutuntersuchungen werden Risikogene für Erbkrankheiten oder bestimmte Enzym-Subtypen charakterisiert) oder auf den Stoffwechseltyp bezogene Diätformen. Hier sei an eine Äußerung des Genforschers Craig VENTERS aus dem Jahr 2000 erinnert: „Die vollkommene Erkenntnis der Lebensprozesse steht in diesem Jahr bevor!“ [42] Heute, 14 Jahre später, weiß man auf dem Gebiet der Genetik vieles mehr – aber es wird immer klarer, dass wir weit davon entfernt sind, alles zu verstehen.

Ein äußerst spannender Aspekt ist jedoch der epigenetische Ansatz: Während die klassische Genetik unser Risiko für bestimmte Erkrankungen, für körperliche Leistungsfähigkeit und Lebenserwartung weitgehend als „von den Genen bestimmt“ ansah, zeigt das Phänomen der metabolischen Programmierung, das Umweltfaktoren und nicht zuletzt die Ernährung einen oft entscheidenden Einfluss darauf haben, welche Ausprägung sich aufgrund dieses genetischen Grundrahmens ergibt. Epigenetische Forschung zeigt dabei auch Risiken anderer „Top-Techniken“ auf: So konnte gezeigt werden, dass sich das Muster epigenetischer Markierungen bei In-Vitro-Fertilisation und bei der Gewinnung embryonaler Stammzellen verändert [43] – welche Auswirkungen auf den Organismus das zu einem späteren Zeitpunkt hat, ist unklar.

Insgesamt zeigt sich, wie komplex die Wechselwirkungen zwischen der genetischen Grundausstattung jedes Individuums und den jeweiligen Umweltfaktoren sind. Weder gibt es „das“ Adipositas-Gen, noch „die“ günstigste Ernährungsweise für den jeweiligen Genotyp.

Dr. Udo Maid-Kohnert
35415 Pohlheim
E-Mail: mpm.maid@t-online.de

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie unter www.ernaehrungs-umschau.de/service/literaturverzeichnisse/

Anerkannte Fortbildung für die Zertifikate der DGE, des VDD, des VDOE und der Landesärztekammer (Hessen)

Online-Fortbildung 10 Fragen

Weitere Informationen zur Online-Fortbildung finden Sie unter www.ernaehrungs-umschau.de

Bei allen Fragen ist jeweils nur eine Antwort richtig:

1. Die Begriffe Nutrigenomik und Nutrigenetik ...

- A werden synonym verwendet.
- B sind nicht synonym: Nutrigenetik untersucht, wie die individuelle genetische Ausstattung die Ernährung beeinflusst, während Nutrigenomik umgekehrt untersucht, wie Ernährungsfaktoren auf die Regulation der Gene wirken.
- C sind historisch bedingt, wobei Nutrigenomik der modernere Ausdruck ist und verwendet werden sollte.
- D sollten beide nicht mehr verwendet werden, der aktuelle Fachbegriff lautet Nutriepigenetik.

2. Welche Aussage ist richtig?

- A Monogenie bedeutet, dass stets je ein Gen für je ein vererbtes Merkmal zuständig ist. Fällt dieses Gen aus, wird das Merkmal nicht vererbt.
- B Polygenie beschreibt die Tatsache, dass stets mehrere Gene für ein vererbtes Merkmal zuständig sind, weil ein Gen für die Ausprägung eines Merkmals nicht ausreicht.
- C Polygenie bedeutet, dass es bei Ausfall eines Gens für ein lebenswichtiges Enzym immer zahlreiche weitere Gene als Ersatz gibt, sodass eine einzelne Mutation noch nichts bewirkt.
- D Polygenie beschreibt den Fall, dass ein Merkmal durch mehrere Gene beeinflusst wird.

3. Welche Aussage zur Alkoholverträglichkeit ist richtig?

- A Die für den Alkoholabbau im Körper zuständigen Enzyme gibt es in verschiedenen, mehr oder weniger aktiven Varianten, was die individuelle Alkoholverträglichkeit beeinflusst.
- B Das Enzym Alkoholdehydrogenase ist bei jedem Menschen in gleicher Zusammensetzung und Konzentration vorhanden.

Die unterschiedliche Alkoholverträglichkeit ist gewohnheitsgeprägt.

- C Die Enzyme Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase sind monogen gesteuert.
- D Asiaten besitzen das Enzym Aldehyddehydrogenase nicht, deswegen vertragen sie Alkohol meist schlechter.

4. Welche Form der Laktoseintoleranz beschreibt die abnehmende Aktivität des Enzyms Laktase mit zunehmendem Alter?

- A primäre Laktoseintoleranz
- B sekundäre Laktoseintoleranz
- C angeborene Laktoseintoleranz
- D idiopathische Laktoseintoleranz

5. Der Begriff „thrifty genotype“ (sparsamer Genotyp) beschreibt das Phänomen, dass ...

- A jeder Organismus möglichst wenig DNA im Zellkern verpackt.
- B im Laufe der Evolution Stoffwechselwege zur sparsamen Nutzung von Nahrungsenergie selektiert wurden.
- C die Anzahl der Gene auf den Chromosomen mit jeder Zellteilung ständig abnehmen.
- D ein DNA-Abschnitt zur Speicherung mehrerer Gene genutzt werden kann.

6. Was schließt der Begriff „differenzielle Genexpression“ ein?

1. Dass grundlegende genetische Mechanismen wie die Transkription zwischen verschiedenen Spezies unterschiedlich sind.
 2. Dass jede Körperzelle zu jeder Zeit das jeweils benötigte Spektrum von Genprodukten in ausreichender Menge bereitstellt.
 3. Dass die Körperzellen in ihrer genetischen Aktivität auf die jeweilige Stoffwechselsituation reagieren.
 4. Dass genetische Forschungsmethoden je nach Ziel unterschiedliche Ausführungen erfordern.
- A Nur Aussage 1 ist richtig.
 - B Nur die Aussagen 2 und 3 sind richtig.
 - C Nur die Aussagen 3 und 4 sind richtig.
 - D Alle Aussagen sind richtig.

7. Der Begriff Epigenetik beschreibt ...

- A die Tatsache, dass Ernährungsfaktoren

generell die Wirkung der Mendelschen Vererbungsregeln außer Kraft setzen.

- B Mechanismen der Regulation genetischer Aktivität, die die bislang bekannten klassischen genetischen Mechanismen teilweise überlagern.
- C die Tatsache, dass Ernährungsfaktoren immer erst in der Nachkommen-Generation Auswirkungen haben.
- D Ernährung nur während der ersten 100 Tage des Neugeborenen genetische Mechanismen beeinflusst.

8. Die bisher bekannten epigenetischen Mechanismen umfassen:

- A DNA-Methylierung, microRNA und Histon-Modifikation
- B Gene-Silencing, „springende Gene“ und SNPs
- C Acetylierung und Deacetylierung sowie Histon-Modifikation und Genverdopplung
- D Glykosylierung, Demethylierung, Phosphorylierung

9. Welches Phänomen lässt sich über epigenetische Mechanismen bzw. perinatale Programmierung erklären?

- A das Auftreten von Morbus Crohn bei Kindern von Müttern mit Laktoseintoleranz
- B die Süßpräferenz von Neugeborenen
- C eine gestörte Glukosetoleranz von Kindern, bei deren Müttern ein Gestationsdiabetes auftrat
- D eine gesteigerte Stärkeverdauung bei Müttern mit einer Genverdopplung des Amylase-Gens

10. Die so genannte Histon-Modifikation ist ein zentraler epigenetischer Mechanismus. Welche Aussage ist richtig?

- A Histone blockieren generell Andockstellen für Transkriptionsfaktoren an der DNA.
- B Eine methylgruppenreiche Diät erhöht die Anzahl der Histonmoleküle entlang der DNA.
- C Stark acetylierte Histonproteine bewirken eine wenig verdichtete DNA mit hoher genetischer Aktivität.
- D Eine methioninreiche Ernährung verändert die Aminosäurezusammensetzung der Histonproteine.