

## Die Gene sind nicht alleine schuld

Wie wir durch unser Lebensumfeld  
die Gene prägen können

von Anna Starzinski-Powitz

»Das sind meine Gene – deswegen kann ich daran nichts ändern!« Wie oft hört man solche oder ähnliche Äußerungen von Menschen mit Fettsucht oder anderen Malaisen. Aber unterliegen Fettsucht oder komplexe Erkrankungen tatsächlich weitgehend unabänderlichen Naturgesetzen, oder sind sie doch beeinflussbar? Vor einigen Jahren noch hätten selbst gewiefte Genetiker keine oder wenigstens keine gute Antwort auf solche Fragen geben können. Mit dem Fortschreiten der Molekularbiologie in den vergangenen drei Jahrzehnten konnte sich jedoch ein Wissenschaftszweig, die bereits in den 1940er Jahren von Conrad Waddington definierte Epigenetik, zur Blüte entwickeln, der die Genetik und ihre (Aus-)Prägung durch Lebensumstände und die Umwelt zusammenbringt.



Die Verpackung der Gene von der Doppelhelix bis zum Chromosom ist nicht nur platzsparend, sondern kontrolliert auch, ob ein Gen abgelesen werden kann. Die Transkriptionsmaschinerie kommt an die Gene nur heran, wenn das Chromatin weniger dicht gepackt ist. Die Modifikation von DNA-Strang und/oder Histonen bestimmt darüber, ob ein Gen abgelesen werden kann oder nicht. Dieser Effekt, der auch an Tochterzellen weitergegeben wird, ist neueren Erkenntnissen zufolge durch Umweltfaktoren beeinflusst.

Vom Genotyp zum Phänotyp, das war das Postulat der Genetik, alles andere wäre in ihren frühen Jahren weder akzeptiert noch erklärbar gewesen. Nun aber wissen wir, dass Umwelt-induzierte Veränderungen des Phänotyps uns das ganze Leben prägen können, einschließlich nachfolgender Generationen. Von diesen Umwelteinflüssen hängen, so das heutige Verständnis, die Entstehung oder Förderung von Krankheiten wie Diabetes, Krebs, Fettsucht, aber auch normale Vorgänge wie Embryonalentwicklung und Regenerationsprozesse ab. Epigenetische Mechanismen

sind also für alle Körperzellen von grundsätzlicher Bedeutung in der Ausprägung ihrer Merkmale, im Guten wie im Schlechten, und so verwundert es nicht, dass sich die Epigenetik zu einem der spannendsten und extrem schnell expandierenden Forschungsfelder der Molekulargenetik entwickelt hat.

### Von der Genetik zur Epigenetik

Wie unterscheidet sich die Epigenetik von der Genetik, der Vererbungslehre? Das primäre Interesse der modernen Genetiker galt dem Aufbau der DNA und ihrer

Gene, ihrer Struktur, ihrer Organisation als Chromatin, und wie sie an Tochterzellen beziehungsweise von Generation zu Generation einer Spezies vererbt wird. Gleichzeitig interessierte die Genetiker, für welche Eigenschaften (Merkmale) einzelne Gene kodieren und was passiert, wenn der genetische Code in einem Gen zum Beispiel durch Strahlung oder chemische Substanzen verändert wird und sogenannte Mutationen entstehen. Damit Gene ihre Merkmale ausprägen können, müssen sie aktiv, also angeschaltet sein, damit die Boten-RNA (mRNA) gebildet (transkribiert) und anhand dieser Information das Protein (Eiweiß) hergestellt werden kann. Wenn diese Genprodukte (mRNA/Eiweiß) nicht (mehr) benötigt werden, müssen die Gene abgeschaltet, also ruhig gestellt werden. Einerseits wäre es eine



Eineiige Zwillinge können sich im Laufe der Jahre auseinanderentwickeln. Das liegt nicht nur an ihren unterschiedlichen Lebenserfahrungen, sondern auch an einer Prägung des ursprünglich gleichen genetischen Erbes durch Umweltfaktoren. So können Ernährungsgewohnheiten, Drogenkonsum oder traumatische Ereignisse das Erbgut im Laufe des Lebens epigenetisch verändern.



enorme Verschwendung, wenn von unseren geschätzten 20000 Genen alle in jeder Zelle aktiv wären, unabhängig davon, ob sie benötigt werden oder nicht. Andererseits wissen wir, dass Gene, wenn sie zur falschen Zeit an- oder abgeschaltet werden, Entwicklungsstörungen oder Krankheiten verursachen können. Deswegen muss gewährleistet sein, dass in der Embryonalentwicklung, aber auch im erwachsenen Organismus jede Zelle oder jeder Zellverband ein für den Entwicklungszustand und/oder die Funktion der Zellen typisches und notwendiges Muster aktiver und damit auch inaktiver Gene enthält.

Die Epigenetik beschäftigt sich mit den molekularen Schaltern, die dafür sorgen, dass diese Muster entstehen, beibehalten, verändert und auch an Tochterzellen weitergegeben werden. Die globalen (genomweiten) epigenetischen Muster dieser Schalter, die zwangsläufig zwischen verschiedenen Zelltypen variieren und sie unterscheiden, nennt man Epigenom (Jirtle und Skinner 2007). Prof. Jörn Walter von der Universität des Saarlandes veranschaulicht die Epigenetik durch den Vergleich mit einem Computer, »wobei die Festplatte mit der DNA und die Programme mit dem *Epigenom* vergleichbar sind. Durch die Programme auf dem Computer hat man Zugang zu bestimmten Daten auf der Festplatte. Bestimmte Bereiche sind passwortgeschützt, andere wiederum offen. Ich würde sagen, wir versuchen zu verstehen, warum es für bestimmte Regionen Passwörter gibt und warum andere Regionen offen dafür sind.«

**Molekulare Schalter der Epigenetik**

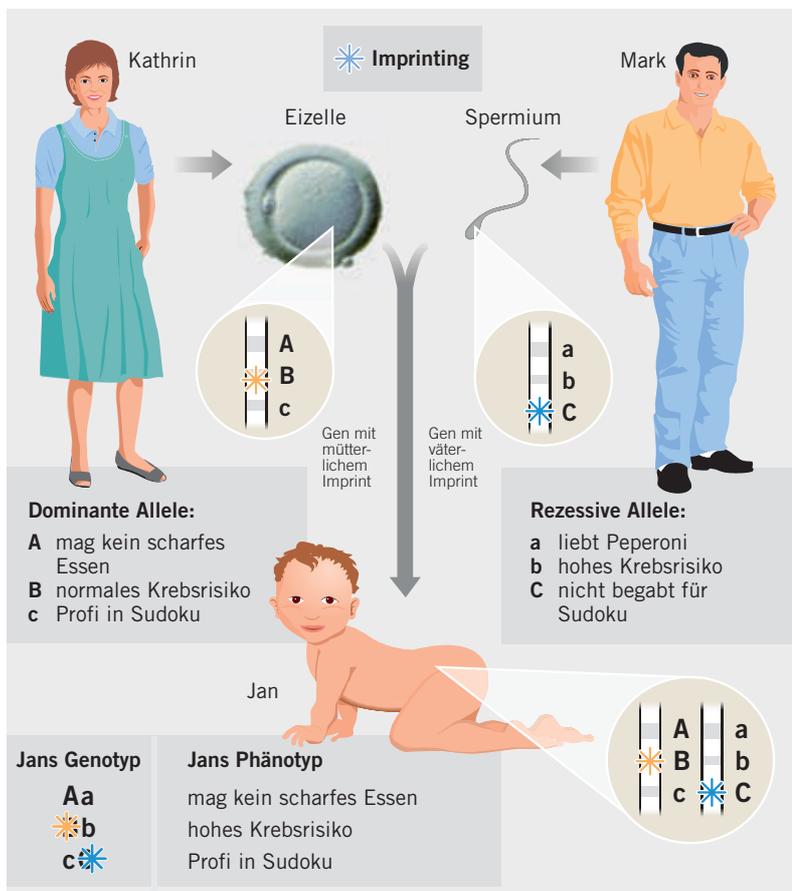
Bereits seit Dekaden wissen Genetiker, dass die DNA im Zellkern in unterschiedlichen Organisationsformen, das heißt Verpackungszuständen, vorkommen kann. Im sogenannten Euchromatin findet man den eher locker verpackten Teil der DNA, im Heterochromatin den relativ dicht gepackten Teil der DNA. Im Euchromatin sind präferenziell DNA-Abschnitte mit aktiven

Genen nachzuweisen, während das Heterochromatin hauptsächlich stillgelegte Gene enthält. Bereits vor circa 30 Jahren fanden Wissenschaftler heraus, dass im Heterochromatin die DNA an einer bestimmten Base, dem Cytosin, gehäuft mit Methylgruppen modifiziert vorliegt, ohne dass dabei die Reihenfolge der DNA-Bausteine verändert wird. Die Studien vieler Wissenschaftler führten dann zu der heute einhellig akzeptierten Vorstellung, dass die Methylierung der DNA, insbesondere in den Steuerregionen von Genen, zum Abschalten von Genen wichtig ist.

Hierzu gibt es viele Beispiele, von denen eines die Gene für Antikörper sind. In den für die Antikörperproduktion zuständigen Immunzellen sind sie nicht methyliert, in Leberzellen hingegen werden keine Antikörper produziert, und somit sind in diesen Zellen die Antikörpergene dort auch nicht aktiv und verstärkt methyliert. Ein weiteres und schon lange bekanntes Phänomen, bei dem die DNA-Methylierung eine Rolle spielt, ist die X-Inaktivierung bei Säugern inklusive dem Menschen. Frauen und weibliche Säuger besitzen normalerweise zwei X-Chromosomen als Geschlechtschromosomen, von denen eines zum größten Teil stillgelegt wird. Die stillgelegten Regionen zeigen verstärkt Methylierung der DNA, und nur Gene eines kleinen Teiles der DNA, der sogenannten pseudoautosomalen Region, sind aktiv und dementsprechend weniger methyliert.

**Modifikation von Histonen**

Ein weiterer epigenetischer Mechanismus ist die Modifikation von Histonen, die für die Verpackung der DNA essenziell sind. Sie werden durch Aktivatoren und Repressoren der Transkription in unterschiedlicher Art und Weise modifiziert, zum Beispiel acetyliert und/oder methyliert. Enzyme, die diese Aktivitäten bewerkstelligen können, sind zum Beispiel Histonacetylasen beziehungsweise Histondeacetylasen. Je nach Muster der



Durch Gen-Imprinting können dominante Merkmale aufgehoben werden, so dass rezessive zum Tragen kommen. Ob ein Gen dem Imprinting unterliegt, hängt davon ab, ob es vom Vater oder von der Mutter vererbt wird. In diesem Beispiel wird das fiktive Gen, das Widerwillen gegen scharfes Essen hervorruft, von Kathrin dominant vererbt, so dass auch Baby Jan die Vorliebe seiner Mutter für mild gewürzte Speisen teilt. Bei den beiden anderen fiktiven Genen, Krebsrisiko und Begabung für das Lösen von Sudokus, ist das dominante Gen durch mütterliches beziehungsweise väterliches Imprinting ausgeschaltet. Daher erbt Baby Jan das hohe Krebsrisiko seines Vaters und wird, wie seine Mutter, ein Profi in Sudoku.

Modifikationen der Histone entsteht eine Art von Code, vorstellbar ähnlich dem Strichcode im Warenverkauf, wodurch der Zugang von Proteinen der Transkriptionsmaschinerie an die Steuerregionen der Gene und damit deren Aktivität reguliert werden können. Diese Mechanismen sind Gegenstand von vielen aktuellen Forschungsprojekten in der Grundlagenforschung, aber auch in der biomedizinischen Forschung, weil hier neue Perspektiven für die Diagnostik und neue Therapeutika für Krankheiten entstehen.

### Kleine RNAs ganz groß im Kommen

Therapeutisches Potenzial wird auch dem dritten bekannten molekularen Schalter epigenetischer Mechanismen, der sogenannten RNA-Interferenz, vorhergesagt. Bei diesem Mechanismus der Genregulation spielen kleine doppelsträngige RNAs eine Rolle, für deren Entdeckung und Charakterisierung ihrer Funktion Andrew Z. Fire von der Stanford University School of Medicine und Craig C. Mello von der University of Massachusetts Medical School 2006 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden. Diese kleinen RNAs werden von den Zellen durch komple-

xe Mechanismen selbst gebildet und sind dann in der Lage, spezifische Gene durch Interferenzmechanismen abzuschalten oder deren Aktivität doch zumindest zu vermindern. Dies ist ein universeller Mechanismus, der bei Pflanzen, Tieren und Menschen vorkommt, dessen Komplexität für epigenetische Regulationsmechanismen wir en détail aber noch genauer verstehen lernen müssen (Jirtle und Skinner 2007; Weidman 2007).

### Imprinting von Genen

Im Grunde ist also festzustellen, dass die Epigenetik dazu dient, aus der Fülle unserer Gene solche auszusuchen, deren Produkte in einer Zelle gerade benötigt werden. Normalerweise besitzen wir jeweils zwei homologe, also gleichartige Kopien individueller Gene, denn von jedem unserer Elternteile erhalten wir einen Satz an Genen, sieht man einmal von denen auf den Geschlechtschromosomen ab. Für die meisten Gene gilt, dass sowohl das mütterliche als auch das väterliche Gen ausgeprägt wird.

Für ein paar Dutzend in der Entwicklung ausgeprägter Gene hat man nun gefunden, dass entweder nur die mütterliche oder nur die väterliche Kopie ausgeprägt wird. Die zweite Kopie wird durch epigenetische Mechanismen ruhig gestellt, was an der Methylierung dieser Gene auch erkennbar ist. Konsequenz des Imprintings ist, dass die elterlichen Genome nicht gleichwertig sind, weswegen die Vermehrung nicht durch Parthenogenese (Jungfernzeugung) erfolgen kann und wir uns geschlechtlich vermehren müssen. Im Falle der Parthenogenese würden uns die Produkte der Gene fehlen, die in der Eizellentwicklung dauerhaft abgeschaltet werden. In jeder Keimzellentwicklung werden alle epigenetischen Markierungen bei Mutter und Vater entfernt, um dann im Ei beziehungsweise Spermium neu nach einem vererbten Muster angelegt zu werden. Dies ist Teil unseres epigenetischen Gedächtnisses und die Voraussetzung, dass in jeder neuen Generation wieder intakte Menschen, Tiere oder Pflanzen entstehen (können). (Jirtle und Skinner 2007; Weidman 2007)

Besondere Situationen können in der Vererbung von Mutationen entstehen, wenn das betroffene Gen einem Imprinting unterliegt. In solchen Fällen kann Imprinting die Ursache sein, dass Mutationen (zum Beispiel Krankheiten) in einer Familie über eine oder mehrere Generationen »ruhig gestellt« und somit unerkannt weitergegeben werden, um dann wieder »aufzutauchen« (Horsthemke 2006).

Welchen biologischen Zweck könnte das Imprinting haben? Sicher ist eine Erklärung, dass durch die epigenetischen Mechanismen auch sogenannte Gen-Dosis-Effekte reguliert werden. Basis dieses Gedankens ist, dass für eine gesunde Entwicklung von manchen Genen offensichtlich weniger Produkt erlaubt ist, als beide Kopien der Gene im aktiven Zustand liefern würden. Deswegen muss in diesen Fällen ein Gen stillgelegt werden, damit es nicht zu Fehlentwicklungen kommt. Diese Überlegung liefert allerdings kein Argument dafür, warum die Stilllegung einzelner Genkopien so spezifisch und reproduzierbar von einem Elternteil erfolgt (maternales versus paternales Imprinting und umgekehrt). Hierzu haben Moore und Haig die »genetische Konflikthypothese« formuliert: »A male can transmit his genes through different females. A female can transmit her genes only through multiple, succes-

## Verpackung der DNA im Chromatin

In die Länge gezogen erreicht die DNA in einer Zelle des menschlichen Körpers eine Länge von knapp 2,80 Metern; das ist Tausende Male länger als der Durchmesser eines Zellkerns. Damit die Doppelhelix in die Zelle hineinpasst, ist sie in mehreren verschachtelten Ebenen verpackt. Zunächst einmal wickelt sie sich wie der Faden einer Garnrolle um Histone, das sind Proteine, mit denen sie eine »Perlschnur« bildet. Diese Perlschnur verdichtet sich zu einer spiralförmig ge-

wickelten Chromatinfaser. Entlang eines Proteingerüsts entsteht eine schleifenförmige Struktur, die sich schließlich zum Chromosom faltet. Die Verpackung der Gene hat aber nicht nur den Zweck, Platz zu sparen, sondern sie kontrolliert auch, ob ein Gen abgelesen werden kann. Das dicht gepackte Heterochromatin ist für die Transkriptionsmaschinerie nicht zugänglich, so dass die darin liegenden Gene nicht abgelesen werden können. Aktive Gene befinden sich im locker gepackten,

entspiralisierten Euchromatin. Gelockert wird das Chromatin etwa durch die Verbindung der Histone mit Acetyl- oder Phosphorgruppen. Diese chemischen Modifikationen lassen sich rückgängig machen. Die Methylierung des DNA-Strangs ist dagegen eine stabile und langlebige Modifikation, die verhindert, dass ein Gen abgelesen wird. Sie wird bei der Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben, weshalb man von genomischer Prägung oder Imprinting spricht.

sive pregnancies. Therefore, the paternal genome favours growth of the fetus at the expense of the mother, whereas the maternal genome restricts fetal growth to preserve resources for future pregnancies« (Moore und Haig 1991). Tatsächlich argumentieren die meisten Wissenschaftler, dass, ausgehend von dieser Hypothese, das Imprinting ein letztendlich unbeabsichtigter Kampf in der Reproduktion zwischen den Geschlechtern ist.

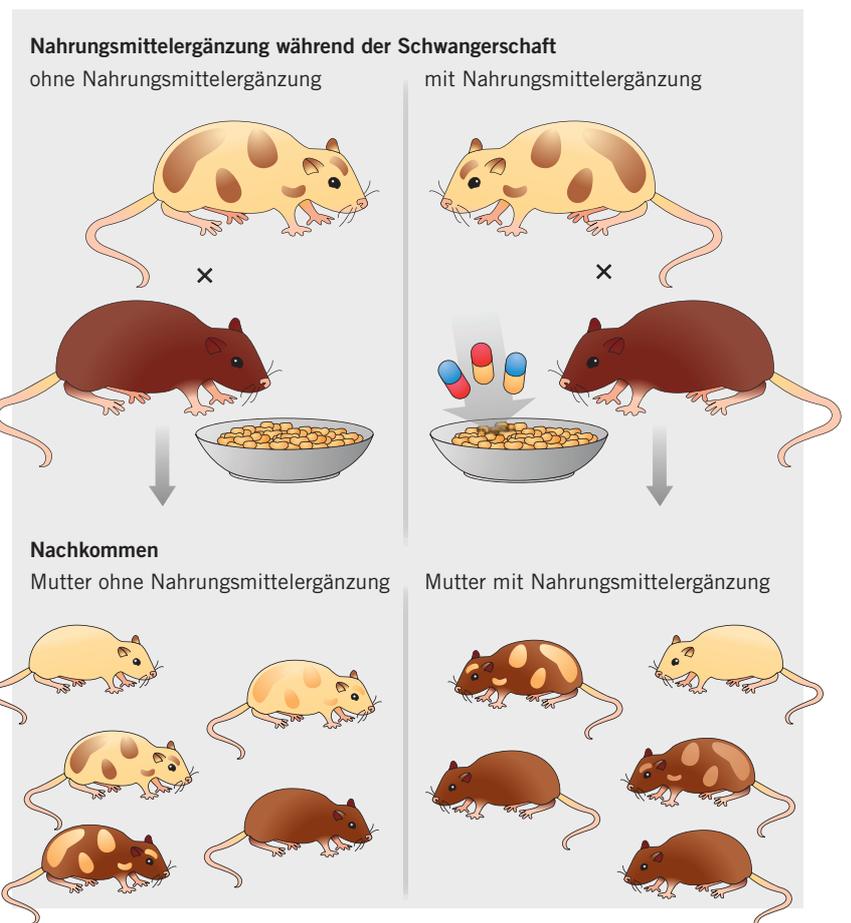
### Epimutationen und Krankheiten

Wie schon erwähnt, wird die Störung der molekularen Schalter epigenetischer Mechanismen für die Entstehung von Krankheiten verantwortlich gemacht. In diesem Zusammenhang wurden der Begriff der Epimutation geprägt und das Konzept der primären und sekundären Epimutationen definiert. Die primären Epimutationen werden als »wahre« Epimutationen bezeichnet, da sie ohne Veränderung von DNA-Sequenzen entstehen. 90 Prozent aller Epimutationen sind offensichtlich primärer Art. Sekundäre Epimutationen entstehen durch eine Veränderung der DNA-Sequenz in einem Bereich des Genoms, der für epigenetische Schalthebel wie DNA-Methylierung bedeutsam ist (Horsthemke 2006). Konsequenterweise ergibt sich daraus die Frage, was die epigenetischen Schalter so beeinflussen kann, dass sich das Epigenom einer oder mehrerer Zellen verändert und Epimutationen entstehen. Hier sollen primäre Epimutationen, also Veränderungen des Epigenoms angesprochen werden, die durch viele verschiedene äußere Einflüsse verursacht werden können.

Veränderte Muster epigenetischer Modifikationen sind typisch für viele Erkrankungen des Menschen und

werden intensiv erforscht. So erkannte man, dass in Krebszellen nicht nur einzelne Gene, sondern größere Bereiche des Genoms veränderte Muster von DNA-Methylierung- und Histonmodifikationen besitzen (Esteller 2007). Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass es durch eine Verringerung der DNA-Methylierung, der sogenannten Hypomethylierung, zur Aktivierung von Krebsgenen kommt. Ferner scheinen primäre Epimutationen auch eine Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen zu spielen. In atherosklerotischen Läsionen zum Beispiel fand man im Vergleich zur gesunden Situation global Hypomethylierungen und lokale Hypermethylierungen der DNA. (Horsthemke 2006).

Bereits seit einigen Jahren wurde von (Epi-)Genetikern die Vermutung geäußert, dass die *In-vitro-Fer-*



Die Ernährung trächtiger Mäuse beeinflusst die Gesundheit der Nachkommen. Das Agouti-Gen verleiht Mäusen eine gelbe Farbe. Zugleich leiden sie an Fettleibigkeit und erkranken mit höherer Wahrscheinlichkeit an Diabetes oder Krebs. Durch Methylierung kann dieses Gen jedoch ausgeschaltet werden, was äußerlich in einer braunen Färbung des Fells sichtbar wird. Um zu zeigen, dass die Inaktivierung des Gens durch Umwelteffekte beeinflusst werden kann, untersuchten die amerikanischen Genetiker Randy Jirtle und Michael Skinner zwei Gruppen trächtiger Mäuse. Die Muttertiere, deren Nahrung vor der Paarung, während der Schwangerschaft und Stillzeit mit methylreicher Kost angereichert wurde, hatten deutlich mehr gesunde Nachkommen mit braunem Fell.

## Die Autorin



**Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz**, studierte Biologie mit der Fachrichtung Humangenetik an den Universitäten Gießen und Mainz. 1977 schloss sie ihre Dissertation ab. Forschungsaufenthalte führten sie in das Labor des Nobelpreisträgers François Jacob in Paris und an die Medical School der University of California in San Francisco. Ab 1980 forschte sie zehn Jahre am Institut für Genetik der Universität Köln, zuerst im Labor von Prof. Dr. Walter Doerfler, um dann drei Jahre später eine selbstständige Nachwuchsgruppe in der Abteilung von Prof. Dr. Konrad T. Beyreuther zu übernehmen. 1989 erhielt sie die »venia legendi« für Genetik. Seit 1990 ist Anna Starzinski-Powitz Professorin für Humangenetik an der Goethe-Universität. Von 2003 bis 2007 war sie Geschäftsführende Direktorin des Center for Membrane Proteomics an der Goethe-Universität. 2005 gründete sie SciMento, ein Gruppenmentoring für Nachwuchswissenschaftlerinnen, das nach der erfolgreichen Pilotphase 2008 an allen hessischen Universitäten implementiert wurde. Ihre Forschungsinteressen sind die Kommunikation zwischen Zellen und ihre Konsequenzen für die Morphogenese von Zellverbänden. Außerdem interessiert sie sich für die Dynamik von Proteinen bei der Wanderung und Invasion von Zellen in die extrazelluläre Matrix und die Regulation dieser Prozesse. In diesem Kontext untersucht sie zellbiologisch auch die Endometriose als metastasierende Erkrankung.

starzinski-powitz@bio.uni-frankfurt.de  
<http://www.bio.uni-frankfurt.de/humagen/hghp.htm>

tilisation (IVF), also die künstliche Befruchtung im Reagenzglas, zu epigenetischen Veränderungen führen kann. Tatsächlich mehren sich die Hinweise, dass Manipulationen, die bei der IVF erforderlich sind, also die äußeren Einflüsse, ein erhöhtes Risiko für primäre Epimutationen in sich bergen. Das kann Fehlbildungen, verändertes Wachstum des Embryos oder auch andere Konsequenzen zur Folge haben. Es ist aber auch möglich, dass Paare wegen eines epigenetischen Problems eingeschränkt fruchtbar sind und durch IVF eine Keimzelle mit einer Epimutation zur Befruchtung gelangt. (Horsthemke und Ludwig 2005)

### Ernährung, Drogen und traumatische Ereignisse

Seit wenigen Jahren häufen sich außerordentlich bemerkenswerte Beobachtungen, die noch vor gar nicht langer Zeit von keinem oder nur sehr wenigen Forschern für möglich gehalten worden wären. Neben genetischen Faktoren (in der Regel Veränderungen der DNA-Sequenz), deren Einfluss vielleicht nicht immer verstanden, aber doch erwartet wurde, scheinen sich Umwelteinflüsse wie Ernährung und Drogen (beispielsweise Kokain) auf das Epigenom von Zellen beziehungsweise Zellverbänden auszuwirken. Mehr noch, der betreffende Organismus kann ein epigene-

tisches Gedächtnis entwickeln, so dass epigenetische Modifikationen, das heißt die primären Epimutationen über mehrere Generationen hinweg bestehen bleiben. Verschiedene Experimente an Mäusen zeigen eindeutig, dass die Ernährung schwangerer Mäuse nicht nur Einfluss auf den Gesundheitszustand der direkten Nachkommen hat, sondern sich auch auf weitere Generationen auswirkt. Viel zitiert ist das Beispiel der Agouti-Mäuse, die ein Gen für eine starke Prädisposition für Fettsucht, Diabetes und Krebs besitzen. Diese Tiere können offensichtlich durch Vitamine und andere Nahrungsergänzungsmittel über Generationen hinweg von diesen Leiden »geheilt« werden. Gemeinsam mit anderen Untersuchungen spricht dies dafür, dass hier eine primäre Epimutation vorliegt, die ernährungsabhängig rückgängig gemacht und in ein epigenetisches Gedächtnis überführt wurde.

Da ist es nicht verwunderlich, dass auch in Krebszellen primäre Epimutationen gefunden werden, die, leicht vorstellbar, unter äußeren Einflüssen die Entstehung beziehungsweise Weiterentwicklung von Krebs etwa durch Stilllegung von Tumorsuppressorgenen beeinflussen (Dolinoy, Huang et al. 2007; Esteller 2007; Jirtle und Skinner 2007; Renthal, Maze et al. 2007).

Noch erstaunlicher ist das vor wenigen Monaten publizierte Ergebnis, dass primäre Epimutationen möglicherweise auch durch traumatische Ereignisse oder Erfahrungen entstehen können. So waren primäre Epimutationen in bestimmten Hirnarealen einer Gruppe von Selbstmördern, die in der Kindheit missbraucht worden waren, im Vergleich zu Kontrollpersonen nachweisbar (McGowan, Sasaki et al. 2008). Diese Studie und andere Untersuchungen lassen vermuten, dass es zu erfahrungsabhängigen epigenetischen Veränderungen nicht nur in Mäusen, sondern auch im Menschen kommen kann (Sweatt 2009). Sollten sich diese Ergebnisse in weiteren Untersuchungen verdichten, hätte dies Konsequenzen für die Betrachtung und vielleicht auch die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Möglicherweise ergäben sich faszinierende und endlich einmal auch nachvollziehbare Wechselwirkungen zwischen (tiefen)psychologischen und biologischen Zuständen. Unterstützt werden solche Überlegungen durch Beobachtungen, dass sich eineiige Zwillinge im Laufe ihres Lebens auch äußerlich immer mehr unterscheiden, offensichtlich weil ihre epigenetischen Modifikationsmuster umwelt- und erfahrungsabhängig zunehmend divergieren.

Akzeptieren müssen wir durch die bisherigen Erkenntnisse der Epigenetik aber jetzt schon und wohl mehr denn je, dass der Mensch (auch) ist, was er isst! ♦

### Literatur

- |   |  |  |   |  |  |   |
|---|--|--|---|--|--|---|
| Dolinoy, D. C., D. Huang et al. (2007) »Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development« Proc Natl Acad Sci U S A 104(32): 13056–61. | Esteller, M. (2007) »Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps« Nat Rev Genet 8(4): 286–98. | Microbiol Immunol 310: 45–59.  | Jirtle, R. L. und M. K. Skinner (2007) »Environmental epigenomics and disease susceptibility« Nat Rev Genet 8(4): 253–62. | tion of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain« PLoS ONE 3(5): e2085.  | Renthal, W., I. Maze et al. (2007) »Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli« Neuron 56(3): 517–29. | dependent epigenetic modifications in the central nervous system« Biol Psychiatry 65(3): 191–7. |
|   | Horsthemke, B. (2006) »Epimutations in human disease« Curr Top   | Horsthemke, B. und M. Ludwig (2005) »Assisted reproduction: the epigenetic perspective« Hum Reprod Update 11(5): 473–82. | McGowan, P. O., A. Sasaki et al. (2008) »Promoter-wide hypermethylation   | Moore, T. und D. Haig (1991) »Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war« Trends Genet 7(2): 45–9. | Sweatt, J. D. (2009) »Experience-  | Weidman, R. L. J. a. J. R. (2007) »Imprinted and More Equal« American Scientist 95: 143–149.    |