

Sind wir, was wir aßen?

Röbbe Wünschiers, Köln

Ohne Zweifel hat die Ernährung einen wesentlichen Einfluss auf die Konstitution von Lebewesen. Im täglichen Leben begegnet uns dies sowohl bei der Pflege von Pflanzen als auch an kolorienreichen Festtagen. Wie steht es aber um den Einfluss der atomaren Zusammensetzung der Nahrung über längere Zeiträume? Inkorporieren Mikroorganismen, die in schwefelreichen Quellen leben, mehr Schwefel in ihre Biomasse? Bis zu welchen Grenzen können sich Lebewesen von der atomaren Komposition der Umwelt isolieren? Und schließlich: Beeinflussen Lebensmitteladditive wie Folsäure die Evolution des Menschen?

Grundsätzlich ist jedes Lebewesen bestrebt, sein inneres Milieu innerhalb bestimmter Grenzen aufrecht zu erhalten. Dieser Regulationsprozess wird als Homöostase bezeichnet (Abb. 1). Zwei extreme Situationen sind vorstellbar. Zum einen könnte das innere Milieu überhaupt nicht reguliert sein. In diesem Fall entspräche die Zusammensetzung eines Lebewesens, aus atomarer Sicht, exakt der Zusammensetzung der aufgenommenen Nährstoffe – das Lebewesen ist was es isst. Diesem Extremfall wird man aus einsichtigen Gründen in der belebten Natur nicht begegnen. Zum anderen könnte ein Lebewesen sein inneres Milieu vollständig konstant halten. In diesem Fall der strikten Homöostase wäre die Zusammensetzung des Lebewesens also vollkommen von der Umwelt unabhängig. Auch diesen Extremfall kann man nicht beobachten. Einzig die Viren, die allerdings aus vielerlei Gründen nicht zu den Lebewesen gezählt werden, haben eine eindeutige, von der Umwelt unabhängige Zusammensetzung. Nur aus diesem Grunde sind Viren der kristallographischen Strukturanalyse zugänglich (Abb. 2). Der Grund, dass Lebewesen sich keine strikte Homöostase leisten, liegt in dem immensen Energiebedarf begründet, der für die Kontrolle und Aufrechterhaltung eines konstanten Milieus erforderlich wäre.

Für die Betrachtung der Zusammensetzung von Lebewesen spielt der Beobachtungszeitraum eine

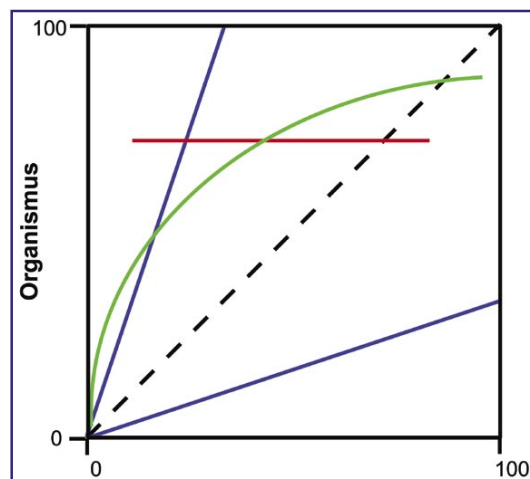

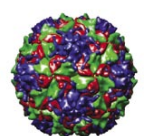


Abb. 1: Homöostase – Einfluss der stofflichen Zusammensetzung der Umwelt auf einen Organismus. Schwarz-gestrichelte Linie: keine Homöostase; die Zusammensetzung des Organismus entspricht der Umwelt. Blau: positive (oben) oder negative (unten) Homöostase; die Konzentration der verfügbaren Verbindungen wird aktiv angepasst. Rot: Strikte Homöostase; die Konzentration einer Verbindung wird über weite Bereiche konstant gehalten, andernfalls kommt es zu Tod. Grün: Dynamische Homöostase; der Grad der Homöostase hängt von der Umweltkonzentration der Verbindung ab (alle Abb.: Wünschiers).

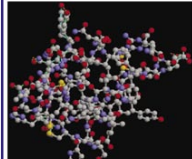
Abb. 2: Organismische Stöchiometrie – Während die stoffliche Zusammensetzung der meisten Organismen von vielen Faktoren abhängig ist und während der Lebensspanne variiert, ist sie für Viren und Proteine konstant. Daher kann z.B. für den Menschen nur eine relative, auf Kobalt bezogene, Summenformel, für den Poliovirus und für Insulin dagegen eine absolute Summenformel angegeben werden.



$$\begin{array}{l}
 \text{H}_{375.000.000} \text{O}_{132.000.000} \text{C}_{85.700.000} \\
 \text{N}_{6.430.000} \text{Ca}_1 \text{P}_{1.020.000} \text{S}_{206.000} \\
 \text{Na}_{183.000} \text{K}_{177.000} \text{Cl}_{127.000} \text{Mg}_{40.000} \\
 \text{Si}_{38.600} \text{Fe}_{2.680} \text{Zn}_{2.110} \text{Cu}_{76} \text{I}_{14} \text{Mn}_{13} \\
 \text{F}_{13} \text{Cr}_7 \text{Se}_4 \text{Mo}_3 \text{Co}_1
 \end{array}$$



$$\begin{array}{l}
 \text{H}_{492388} \text{C}_{332.652} \text{N}_{98.245} \text{O}_{31.196} \text{P}_{7501} \\
 \text{S}_{2340}
 \end{array}$$



$$\text{H}_{377} \text{C}_{282} \text{O}_{75} \text{N}_{65} \text{S}_6$$



Der Autor

Privatdozent Dr. Röbbe Wünschiers studierte Biologie in Marburg und promovierte dort in Pflanzenphysiologie. Seit 2002 lehrt er an der Universität Köln Bioinformatik und am Cologne University Bioinformatics Center (CUBIC) Genetik. Für die CLB schreibt er seit 1997.

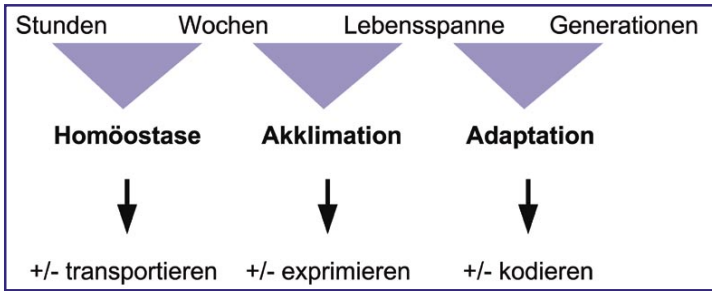
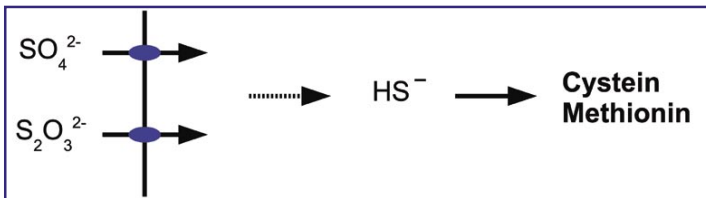


Abb. 3: Anpassung – Anpassungen an die stoffliche Zusammensetzung der Umwelt können in verschiedenen Zeiträumen erfolgen. Die Anpassungen betreffen entweder den Stofftransport, die Genexpression oder das Genom.

Abb. 4: Schwefelassimilation – Nach der Aufnahme von Schwefel in Form von Sulfaten oder Thiosulfaten durch die Zellmembran wird dieser auf die Stufe von Schwefelwasserstoff reduziert und in die Aminosäuren Cystein und Methionin inkorporiert.



entscheidende Rolle. Kurzfristige Schwankungen der Komposition unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme sind zu erwarten. Wie aber verhält sich der Einfluss über einen längeren Zeitraum (Abb. 3)? Kurzfristige Effekte werden über die Homöostase, also den Stofftransport in und aus den Zellen reguliert. Längerfristige Anpassungen betreffen in der Regel die Genexpression. So verändert sich die Genexpression der Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht, um schützendes Melanin zu bilden. Ebenso wird sich ein gut trainierter Gewichtheber bezüglich seiner Muskel- und Knochenmasse deutlich von einem Marathonläufer unterscheiden. Über diese Akklimationsprozesse hinaus beobachten wir eine Anpassung, welche die Vererbung betrifft, also auf der Ebene der DNA, des Genoms, stattfindet. Im folgenden wird überwiegend von solchen längerfristigen Anpassungen die Rede sein. Um individuelle Variationen der atomaren Zusammensetzung von Organismen (Gewichtheber, Sonnenbräune) weitgehend auszublenken, werden wir uns im Folgenden zudem auf die Zusammensetzung der Proteine und Nukleinsäuren (DNA, RNA) konzentrieren. Den Grund möchte ich am folgenden Analogon erläutern. Ein Haus übt immer eine Schutzfunktion für seine Bewohner aus. Abhängig von der Verfügbarkeit der Baustoffe können Häuser aber ganz unterschiedliche stoffliche Zusammensetzungen haben. Beispielsweise bestehen sie in Thailand überwiegend aus Bambus, in Kenia aus Lehm, in Schweden aus Holz oder in Irland aus Stein. Gleichsam können Proteine aus unterschiedlichen Aminosäuren, respektive unterschiedlichen

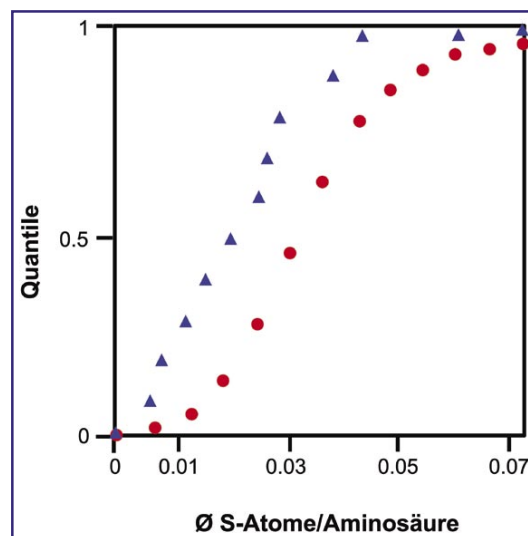
Atomen zusammengesetzt sein, und dennoch dieselbe Funktion erfüllen. Grundsätzlich bietet sich Organismen also die Möglichkeit, ihre Protein- bzw. Enzymkomposition entsprechend der Verfügbarkeit an „Baustoffen“ zu variieren. Betrachten wir ein konkretes Beispiel.



Schwefelassimilation bei Mikroorganismen

Die meisten Mikroorganismen sind in der Lage anorganischen Schwefel in Form von z.B. Sulfaten oder Thiosulfaten aufzunehmen und nach einer Reihe enzymatisch katalysierter Reduktionsschritte in die Aminosäuren Cystein und Methionin einzubauen (Abb. 4). Diesen Prozess bezeichnet man als Schwefelassimilation. Cystein und Methionin sind die einzigen schwefelhaltigen proteinogenen Aminosäuren. Baudouin-Cornu und Mitarbeiter untersuchten den Schwefelgehalt von Enzymen, die unmittelbar an der Schwefelassimilation beteiligt sind [1]. Dabei machten sie sich die Tatsache zunutze, dass die Genome und somit alle Proteinsequenzen bei den untersuchten Organismen vollständig analysiert sind. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

Abb. 5: Schwefelassimilation – Aufsummierte Verteilung (Quantile) der durchschnittliche Anzahl von Schwefelatomen pro Aminosäure bei schwefelassimilierenden (blaue Dreiecke) und nicht-schwefelassimilierenden (rote Kreise) Enzymen. Verändert nach [1].



Enzym	Identität	Methioine	Cysteine	Expression
Pyruvatde-carboxylase	84%	12 4	4 1	0.18 >20.0
Enolase	95%	9 5	1 1	0.7 2.5
Aldehyde-hydrogenase	55%	11 7	6 4	0.23 8.0

Tab. 1: Schwefelassimilation – Sequenzidentität, Anzahl schwefelhaltiger Aminosäuren und Expressionsunterschied von Isoenzymen bei der Hefe. Der Expressionswert gibt das Verhältnis der Genexpression unter Schwefelmangel- gegenüber Normalbedingungen wieder. Daten aus [2].

Gezeigt ist die aufsummierte Verteilung der durchschnittlichen Anzahl von Schwefelatomen pro Aminosäurerest bei schwefelassimilierenden und nicht-schwefelassimilierenden Enzymen. 50% aller schwefelassimilierenden Proteine enthalten ca. 0.02 Schwefelatome pro Aminosäure, während 50% aller nicht-schwefelassimilierenden Enzyme über 0.03 Schwefelatome pro Aminosäure enthalten. Deutlich zeigt sich, dass die an der Schwefelaufnahme, -reduktion und -inkorporation beteiligten Enzyme weniger Schwefel enthalten als alle übrigen Enzyme. Unter Schwefelmangelbedingungen kommt der Assimilation von anorganischem

Schwefel eine zentrale Funktion zu. Während andere Stoffwechselfunktionen heruntergefahren und dadurch der Schwefelverbrauch in Enzymen reduziert werden kann, muss gerade die Schwefelassimilation verstärkt werden. Folgerichtig macht es Sinn, schwefelassimilierende Proteine schwefelarm zu halten. Dieser Befund, der insbesondere für die Bäckerhefe und das Darmbakterium Escherichia coli nachgewiesen wurde, gilt ebenso für die an der Stickstoffassimilation beteiligten Enzyme in Bezug auf den Stickstoffgehalt [1]. Höhere Organismen, wie z.B. die Säugetiere, sind nicht in der Lage anorganischen Schwefel zu assimilieren. Schwefelmangel stellt für diese Lebewesen eine unmittelbare Lebensbedrohung dar. Folglich besteht bei ihnen nicht die Möglichkeit der Schwefeinsparung.

Dies zeigt sich auch bei einem Vergleich des Schwefelgehaltes der an der Cysteinbiosynthese beteiligten Cystathionin-gamma-Lyase (Abb. 6). Beim Menschen und der Ratte enthält dieses Enzyme wesentlich mehr schwefelhaltige Aminosäuren als die Variante aus der Hefe. Diese Ergebnisse belegen, dass im Verlauf der Evolution von der Einsparung von Schwefel und Stickstoff im Proteom, wenn möglich und nötig, gebraucht gemacht wurde. Der bis hierhin beschriebene Effekt ist statischer Natur. Welche Möglichkeiten haben Organismen nun, sich dynamisch an den Mangel von bspw. Schwefel anzupassen?

Abb. 6: Schwefelassimilation – Aminosäuresequenzen der an der Cysteinbiosynthese beteiligten Cystathionin-gamma-Lyase vom Menschen, der Ratte und der Hefe. Schwefelhaltige Aminosäuren sind farblich hervorgehoben. Verändert nach [1].

```

QEKDASSQGFLPHFQHFATQAIHVGQDPEQWTSRAVVPPIISLSTTFKQGAPGQHS - FEYSRSGNPTRNCLEK
-QKDASSSGFLPSFQHFATQAIHVGQEPEQWSSRAVVLPIISLATTFKQDSPGQSSG - FVYSRSGNPTRNCLEK
-----TLQESDKFATKAIHAGEHVDVHGS - -VIEPIISLSTTFKQSSPANPIGTYEYSRSQNPNNRENLER

AVAALDGAKYCLAFASGLAATVTITHTLLKAGDQIICMDDEVYGGTNRVFRQVASEFGLKISFVDCSKIKLLEAA
AVAALDGAKHCLTFASGLAATTTITHTLLKAGDEVICMDDEVYGGTNRVFRVASEFGLKISFVDCSKTLLLEAA
AVAALENAQYGLAFSSGSATTATILQSLPQGSHAVSIGDVYGGTHRYFTKVANAHGVETSFTN - DLLNDLPQL

ITPETKLVWIETPTNPTQKVIDIEGCAHIVHKHG - -DIILVVDNTFMSPFQRPALGADISMSSATKYMNG
ITPQTKLVWIETPTNPTLKLADIKCAQIVHKHK - -DIILVVDNTFMSAYFQRPALGADICMCSATKYMNG
IKENTKLVWIETPTNPTLKVTDIQKVADLIKKHAAGQDVILVVDNTFLSPYISNPLNFGADIVVHSATKYING

HSDVVMGLVSVNCESLHNRLRFLQNSLGAVPSPIDCYLCNRGLKTLHVRMEKHFKNGMAVAFLESN - PWVEK
HSDVVMGLVSVNSDDLNERLRFQNSLGAVPSPFDCYLCCRGLKTLQIRMEKHFRNGMAVARFLESN - PRVEK
HSDVVLGVLATNNKPLYERLQFLQNAIGAIPSPFDAWLTHRGLKTLHLRVRQAALSANKIAEFLAADKENVVA

VIYPGLPSHPQHELKVRQCTGCTG - -MVTFYIKGTLQHAEIFLKNLKLFTLAESLGGFESLAELPAIMTHASV
VIYPGLPSHPQHELAKRQCTGCPG - -MVSFYIKGTLQHAQVFLKNIKLFALAESLGGYESLAELPAIMTHASV
VNYPGLKTHPNYDVVLKQHRDALGGGMISFRIKGGAEAAASKFASSTRLEFTLAESLGGIESLLEVPVMTHGGI

LKNDRDVLGISDTLIRLSVGLEDEEDLLEDLDQALKAHPPSGIHS Mensch (19/405)
PEKDRATLGISDTLIRLSVGLEDEKDLLEDLGQALKAHP - - - - - Ratte (21/398)
PKEAREASGVFDDLVRISVGIEDTDDLLEDIKQALKQATN - - - - - Hefe (2/394)
    
```

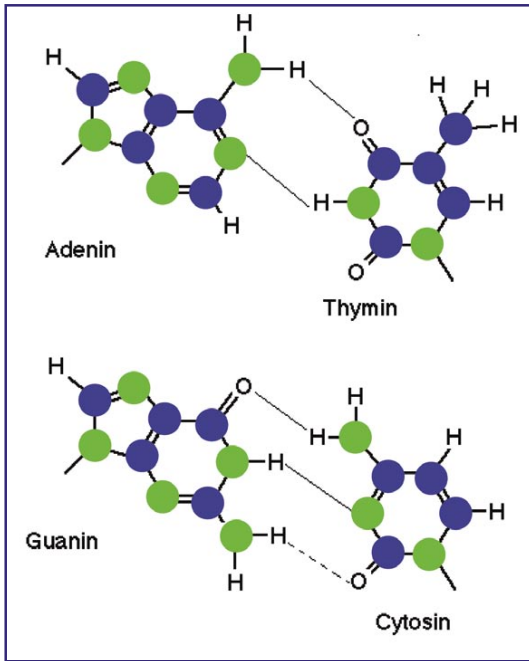


Abb. 7: Stickstoff im Genom – Beteiligung von Kohlenstoff (blau) und Stickstoff (grün) am Aufbau der DNA.

Regulation der „Schwefelexpression“

Neben dem erblich festgelegten geringen Schwefelgehalt schwefelassimilierender Enzyme reagiert die Hefe auch aktiv auf den Mangel von Schwefel im Nährmedium [2]. Eine besondere Rolle kommt dabei den Isoenzymen zu. Als Isoenzyme werden Enzyme eines Organismus bezeichnet, die zwar dieselbe Funktion erfüllen, sich in der Aminosäuresequenz jedoch voneinander unterscheiden. In

Abb. 8: Stickstoff im Genom – Stickstoff/Kohlenstoff-Verhältnis der Genome in Relation zu den zugehörigen Proteomen von 94 Bakterien. Daten aus [3].

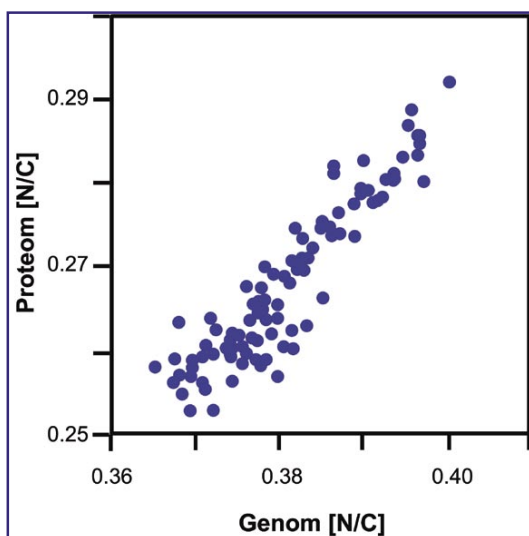


Tabelle 1 sind beispielhaft drei Isoenzyme der Hefe aufgeführt, die sich insbesondere hinsichtlich der Anzahl schwefelhaltiger Aminosäuren unterscheiden. Die letzte Spalte gibt an, wie stark der Expressionsunterschied der Isoformen bei Schwefelmangel- gegenüber Normalbedingungen ist. So beträgt die Expression der Pyruvatdecarboxylase mit 12 Methioninen und 4 Cysteinen unter Schwefelmangel etwa 1/5 (0.18) der Expression unter Normalbedingungen, während die schwefelarme Isoform mit 4 Methioninen und 1 Cystein unter Schwefelmangel über 20-fach stärker als unter Normalbedingungen exprimiert wird.

Von vielen Enzymen des zentralen Stoffwechsels sind schwefelarme Isoformen vorhanden, die alle entsprechend reguliert werden. Betrachtet man die Gesamtheit aller Proteine, das Proteom, so kann festgestellt werden, dass bei der Hefe unter Schwefelmangel etwa 30% weniger Methionin und Cystein „exprimiert“ wird [2]. Auf der Ebene der Proteine gibt es also verschiedene Möglichkeiten Schwefel, aber auch Stickstoff, einzusparen. Welche Möglichkeiten bestehen aber auf der Ebene der DNA und RNA?

Bedeutung der DNA-Sequenz

Ganz offensichtlich kann weder auf der Ebene der DNA, noch auf der Ebene der RNA Schwefel eingespart werden, da dieses Element keinen Anteil an denselben hat. Stickstoff ist dagegen ein wesentlicher Bestandteil der Nucleinsäuren. Abbildung 7 zeigt die atomare Zusammensetzung der vier am DNA-Aufbau beteiligten Basen hinsichtlich der Kohlenstoff- und Stickstoffatome. Das molare Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff beträgt bei Guanin (G) und Adenin (A) 5/5, bei Cytosin (C) 3/4 und bei Thymin (T) 2/5. Da sich in der DNA-Doppelhelix G immer mit C und A immer mit T paart, genügt es, sich diese Paare anzusehen. Ein GC-Paar hat 8 Stickstoff- und 7 Kohlenstoffatome, während ein AT-Paar 9 Stickstoff- und 10 Kohlenstoffatome enthält. Eine wichtige Messgröße in der Genetik ist der GC-Gehalt einer DNA-Sequenz. So hat die Sequenz „ATCTAGTCAGTCGGCTATTATCTACTGCTA“ einen GC-Gehalt von 40% (der komplementäre Gegenstrang ist nicht dargestellt).

Nun kann man feststellen, dass ein hoher GC-Gehalt positiv mit dem Stickstoffgehalt aber negativ mit dem Kohlenstoffgehalt der DNA korreliert. Grundsätzlich besteht also die Möglichkeit, über den GC-Gehalt den Stickstoffgehalt einer DNA-Sequenz zu variieren. Ein in der Ökologie häufig verwendet Maß für den Stickstoffgehalt einer Entität ist das Kohlenstoff/Stickstoff-Verhältnis. Für die Abbildung 8 wurde dieses Verhältnis für 94 bakterielle Genome und der entsprechenden Proteome berechnet und gegeneinander aufgetragen [3].



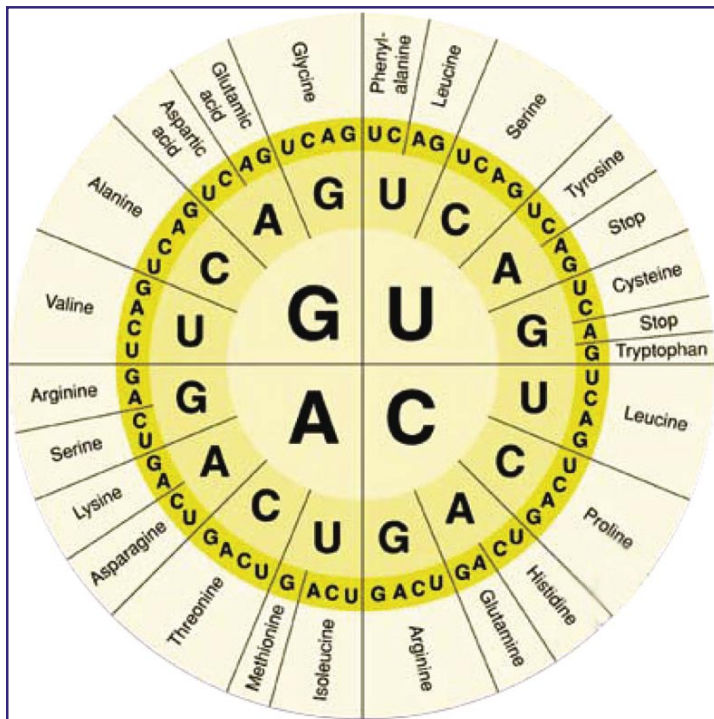


Abb. 9: Genetischer Kode – Die Abfolge von drei (Triplett) der vier Nucleotidbasen Guanin (G), Uracil (U), Adenin (A) und Cytosin (C) bestimmt die kodierte Aminosäure. So kodiert das Triplett UGG für die Aminosäure Tryptophan.

Hierbei zeigt sich deutlich eine positive Korrelation. Daraus ist zu schließen, dass ein stickstoffarmes Proteom auch ein stickstoffarmes Genom nach sich zieht. Oder – anders ausgedrückt – wenn Stickstoff aufgrund seiner Verfügbarkeit eingespart werden muss, dann betrifft dies sowohl das Genom als auch das Proteom. Der Evolutionsdruck auf diese Einsparung war so groß, dass er bis auf die Ebene des genetischen Kodes wirkt (Abb. 9). Eine Kombination aus drei der vier am Aufbau der DNA bzw. RNA beteiligten Basen Adenin, Thymin (in der RNA durch Uracil ersetzt), Guanin und Cytosin kodieren für eine Aminosäure bzw. ein Stopkodon. Vergleicht man das Stickstoff/Kohlenstoff-Verhältnis der Triplets mit dem der korrespondierenden Aminosäure, so fällt auf, dass stickstoffarme Aminosäuren von stickstoffarmen Triplets kodiert werden [3] (Abb. 10). Die Annahme, dass der Evolutionsdruck, der zu dieser Korrelation geführt hat, alt ist, beruht darauf, dass die Verfügbarkeit von Stickstoffverbindungen zu Beginn der biologischen Evolution stark limitiert war – und in vielen Habitaten immer noch ist.

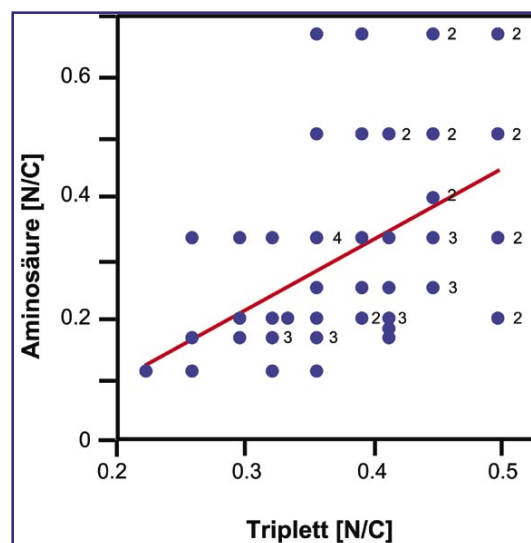
Epigenetik und Folsäure

Alle bislang betrachteten Reaktionen auf eine veränderte Nährstoffverfügbarkeit, ob als mittelfristige Reaktion oder als Anpassung im evolutiven Maßstab, hatten ihre Wurzel im Genom, also der

DNA-Sequenz. Auch die veränderte Expression von Isoenzymen basiert letztlich auf DNA-Sequenzen, „Promotersequenzen“, an denen Transkriptionsfaktoren binden und die ihrerseits die Stärke der Expression eines oder mehrerer nachfolgender Gene regulieren. Allerdings gibt es zusätzlich zum Genom eine Form der Vererbung, die unabhängig von der DNA-Sequenz ist. Diese Form der Vererbung wird als Epigenetik bezeichnet. Es gibt verschiedene molekulare Ursachen für die epigenetische Vererbung. Ein typischer Mechanismus ist die Methylierung von Cytosinen in Cytosin-Guanin-Abfolgen (Abb. 11). Das Methylierungsmuster wird bei der Verdoppelung (Replikation) der DNA auf die beiden Tochterstränge vererbt. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass auch bei der Zellteilung das Methylierungsmuster der DNA auf die Tochterstränge übertragen wird. Die einzige Ausnahme bildet die meiotische Zellteilung bei der Bildung der Keimzellen (Spermien und Eizellen). Hierbei wird die DNA in der Regel, jedoch nicht immer, demethyliert. Sind DNA-Abschnitte, die für Proteine kodieren, methyliert, so können diese nicht exprimiert werden. Der Grund dafür ist, dass die Methylgruppen die Transkription sterisch behindern. Dies erklärt auch, warum Gene, die für Enzyme des Grundstoffwechsels kodieren, niemals methyliert vorgefunden werden – eine Methylierung dieser Gene wäre für die Zelle letal.

Was die Methylierung verursacht, ist bislang nur unzureichend erforscht. Nachgewiesen wurde jedoch der molekulare Mechanismus (Abb. 12). Von großer Bedeutung innerhalb des Methylgruppenmetabolismus im allgemeinen und für die DNA-

Abb. 10: Stickstoff im Genom – Stickstoff/Kohlenstoff-Verhältnis von einzelsträngigen RNA-Triplets in Relation zur der vom Triplett kodierten Aminosäure. Zahlen an Datenpunkten deuten mehrfaches Vorkommen der Verhältnisse an. Die Regressionsgerade ist rot dargestellt. Daten aus [3].



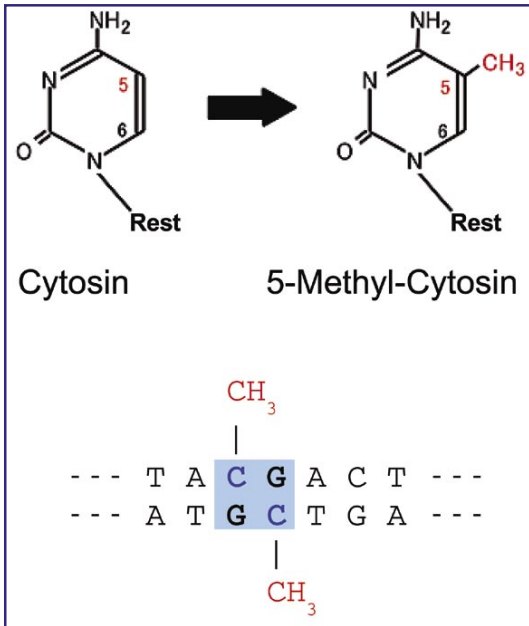


Abb. 11: Epigenetik – An Cytosin-Guanin-Abfolgen wird das Cytosin enzymatisch an beiden DNA-Strängen methyliert. Dieses Methylierungsmuster der DNA wird bei der Zellteilung auf die Tochterzellen vererbt.

Methylierung im speziellen sind die essentiellen Nährstoffe Folsäure, Cholin, Betain und Vitamin B12. Stellt man sich die DNA-Methylierung wie ein chemisches Gleichgewicht vor, dann müsste ein Überschuss an Folsäure und Co. in der Nahrung eine vermehrte DNA-Methylierung zur Folge haben. Dieser Effekt konnte in der Tat nachgewiesen werden.

Abb. 12: Epigenetik – Ausschnitt aus dem Stoffwechsel von Methylgruppen. Folsäure, Cholin, Betain und Vitamin B12 sind essentielle Bestandteile der Nahrung. Der blau gefärbte Pfeil markiert die von der Methylentetrahydrofolat-Reduktase katalysierte Reaktion. THF=Tetrahydrofolat; SAM=S- Adenosylmethionin; SAH=S-Adenosylhomocystein

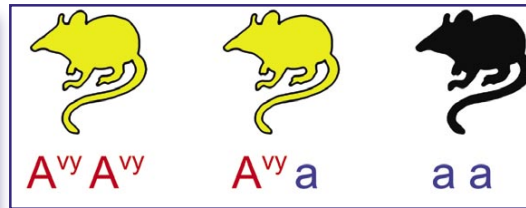
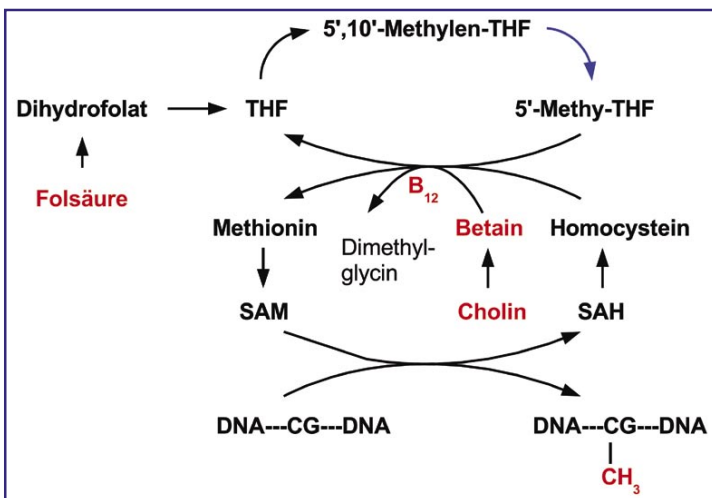


Abb. 13: Epigenetik – Die dominante Variante des agouti Gens Avy bewirkt eine gelbe Fellfärbung bei Mäusen.

Mäuse tragen das Gen agouti, welches für die Fellfarbe verantwortlich ist (Abb. 13). Die rezessive Form dieses Gens (Allel a) sorgt für eine schwarze Fellfarbe. Nur Mäuse, die homozygot dieses Allel tragen, deren Genotyp also aa ist, sind schwarz. Das Allel A bewirkt von schwarz abweichende Fellfarben. Von diesem Allel gibt es eine Variation, genannt Avy (viable yellow), das dominant ist und unter anderem eine gelbe Fellfarbe hervorruft. Desweiteren zeichnet sich diese Variante dadurch aus, dass die für seine Expression verantwortliche Promoterregion verändert ist. Dadurch wird es nicht nur in der Haut, sondern in allen Körperzellen der Maus exprimiert. Außerdem ist die Promoterregion von Avy der DNA-Methylierung zugänglich. Der heterozygote Genotyp Avya ist daher einer Analyse der DNA-Methylierung zugänglich: Ist die Promoterregion von Avy methyliert und das Gen somit fast vollständig ausgeschaltet (eine Restaktivität bleibt immer bestehen), dann überwiegt der Effekt des sonst rezessiven a Allels und die Fellfarbe der Mäuse ist fast schwarz. Im umgekehrten Fall dominiert der Effekt des Avy Allels und die Fellfarbe ist gelb. Wolff und Mitarbeiter konnten Ende der neunziger

Jahre zeigen, dass die Fellfarbe der Avya Mäuse von der Ernährung der Mütter während der Schwangerschaft, insbesondere von der Verfügbarkeit der Methylgruppenlieferanten Folsäure, Cholin, Betain und Vitamin B12 abhängig ist [4].

Dies deutet in der Tat darauf hin, dass sich die DNA-Methylierung, zumindest im Falle des Avy-Gens in einem chemischen Gleichgewicht befindet, das zugunsten verstärkter DNA-Methylierung verschoben werden kann. Diese bei Mäusen gemachte Entdeckung hilft im Nachhinein auch, beobachtete Vererbungsphänomene beim Menschen zu verstehen. So brachten bspw. schwangere Frauen, die während des zweiten Weltkriegs hungern mussten, nicht nur untergewich-



tige Kinder zur Welt, sondern die Kindes Kinder erkrankten später besonders häufig an Diabetes, Fettsucht, Herz-Kreislauf Erkrankungen und Krebs [5]. Der Nährstoffmangel der schwangeren Mütter wirkte sich also durch epigenetische Effekte bis in die Enkelgeneration aus. Wir haben es hier demnach mit einer Vererbung zu tun, die dem von Lamarck vorgeschlagenen Mechanismus entspricht. Diese sollte aber nicht als ein Wiederaufleben des Lamarckismus missverstanden werden. Lamarck wollte durch die Vererbung erworbener Eigenschaften auf die Nachkommen die gesamte Evolution erklären, während sie tatsächlich nur auf einen Spezialfall der Vererbung, die Epigenetik, zutrifft. Welche Schlüsse in Bezug auf die menschliche Ernährung und den Effekt von Lebensmittelzusätzen können und müssen wir aus der epigenetischen Wirkung der Folsäure ziehen?

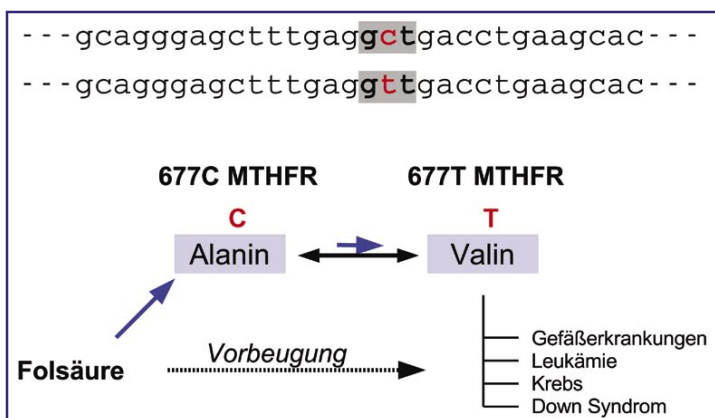
Lebensmitteladditive – Eine Zeitbombe?

Wir leben in einer Zeit, in der das Bewusstsein für gesunde Nahrung in der westlichen Welt weit verbreitet ist. Die bewusste Ernährung führt aber nicht nur dazu, dass bevorzugt vollwertige Lebensmittel konsumiert werden, sondern auch dazu, dass Lebensmittel mit Zusätzen aufgewertet werden sollen. Diese, von der Lebensmittelindustrie propagierten funktionellen Lebensmittel (functional food) sollen vor Mangelerscheinungen schützen und dem Verbraucher ein gesundes Lebensgefühl vermitteln. In einigen Ländern ist der künstliche Zusatz von Vitaminen und anderen Nährstoffen zu Lebensmitteln sogar gesetzlich vorgeschrieben. So wird in den USA Mehl mit Folsäure versetzt. Grundsätzlich ist Folsäure ein essentieller Bestandteil der Nahrung

und wird in Deutschland schwangeren Frauen in Form von Tabletten als Nahrungsergänzung empfohlen. Folsäuremangel konnte mit einer Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht werden, u.a. mit verschiedenen Krebsarten und Alzheimer. Besonders betroffen sind Menschen, die eine seltene Genvariante (Allel) der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) tragen (Abb. 12). Bei diesem Allel, 677T-MTHFR genannt, ist an Position 677 der Gensequenz ein Cytosin durch ein Thymin ausgetauscht. Dieser Austausch betrifft die zweite Position des für Alanin kodierenden Triplets GCT, das infolge dieses Basenaustausches nun für Valin kodiert (Abb. 9 & 14). Träger der 677T-MTHFR Genvariante (etwa 0.2% der US-amerikanischen Bevölkerung) leiden erheblich häufiger an Erkrankungen, die sonst durch Folsäuremangel verursacht werden. Daher kann der Erkrankung dieser Menschen durch die Verabreichung erhöhter Folsäuredosen mit der Nahrung vorgebeugt werden. Eine Studie konnte allerdings belegen, dass eine konstant erhöhte Zufuhr von Folsäure zu einer bevorzugten Selektion des defekten 677T-MTHFR Allels in der Bevölkerung führt [6]. Das bedeutet, dass Einzelindividuen, die Träger des defekten Allels sind, mit erhöhten Folsäuregaben geholfen ist. Für die gesamte Bevölkerung aber wirkt sich eine erhöhte Folsäureverabreichung erheblich negativ aus, ein Effekt der nicht kurzfristig, sondern nur über mehrere Generationen hinweg zu beobachten ist.

Ich hoffe, ich konnte mit den vorgestellten Beispielen aus so unterschiedlichen Organismen wie Bakterien, Hefen und Säugetieren die Wirkung des Nährstoffangebots in verschiedenen Zeithorizonten verdeutlichen. Mittlerweile gibt es ein eigenes Forschungsgebiet, nutritional genomics, das sich den Wirkungen von Lebensmitteln auf Genome widmet. Ganz sicher sind wir, was wir aßen – und nachfolgende Generationen werden sein, was wir essen! Diese Tatsache sollten wir beachten, wenn es um so ehrgeizige Projekte wie das Design neuer Lebensmittel oder die Nahrungsmittellieferungen in die Dritte Welt geht. **CLB**

Abb. 14: Epigenetik – Ein Basenaustausch von Cytosin zu Thymin im Gen der Methylentetrahydrofolat-Reduktase des Menschen führt zur Bildung einer Enzymvariante, die mit einer Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. Dem Ausbruch der Erkrankungen kann durch verstärkte Gaben von Folsäure vorgebeugt werden. Gleichzeitig bewirkt die übermäßige Verabreichung von Folsäure eine bevorzugte Selektion der defekten Genvariante.



Literatur

- [1] Baudouin-Cornu et al. (2001) Science 293: 297
- [2] Fauchon et al. (2002) Mol. Cell 9:713
- [3] Bragg & Hyder (2004) Proc. R. Soc. Lond. B 271: S374
- [4] Wolff et al. (1998) FASEB J. 12: 949
- [5] Lumey (1992) Paediatr. Perinat. Epidemiol. 6: 240
- [6] Lucock & Yates (2005) Nature 6:235