

## Sentrale hendingar i genetikken si historie

- **1860-åra** Munken Gregor Mendel formulerer arvelovene sine etter å ha studert eigenskapane til erteplanten. Han konkluderer med at kvar eigenskap var styrt av distinkte einingar, det vi i dag kallar gen, og at vi har to kopiar av kvar av desse einingane. Vi arvar ein kopi frå mor og ein frå far. Gena blir fordelt til kjønncellene uavhengig av kvarandre.
- **1909** Ein dansk botanikar brukar ordet gen for fyrste gong.
- **1910** Studiar av bananflugger viser at gena sit på kromosoma.
- **1941** Ein kjem fram til at eit gen gir eit protein/enzym.
- **1944** Ein finn ut at gena er laga av DNA-molekyl.
- **1953** Den kjemiske strukturen til DNA-molekylet blir publisert. Samtidig oppstår teorien om at DNA går via RNA for å bli protein.
- **1977** Ein finn ut at gen er oppdelt i delar, det vil seie at eit gen kan lage fleire protein. Dette skjer ved ein prosess som blir kalla alternativ spleising. Alternativ spleising gjer at kodande sekvansar blitt sett saman ulike måtar. Dermed får ein lage ulike RNA-molekyl som lagar ulike protein.
- **1993** Fyrste mikro-RNA identifisert i ormen *Caenorhabditis elegans*.
- **2006** Ideen om at gen er eit langt kontinuum byrjar å ta form.

Sjå og Bioteknologinemnda si tidslinje på [www.bion.no](http://www.bion.no). Der finn du fleire viktige hendingar innan bio- og genteknologi.

# Kvifor er einegga tvillingar forskjellige?

Aldring, kreft, mentale lidingar og infertilitet er alle sjukdommar som kan skuldast endring i genaktivitet som ikkje er forårsaka av endring i baserekkefølgja i arvestoffet, DNA. I tillegg til baserekkefølgja har vi nemleg epigenetisk informasjon i arvestoffet vårt. No leitar forskarane og i denne informasjonen når dei skal finne årsaka til sjukdomsutvikling.

Norunn K. Torheim



Eindegga tvillingar har dei same genvariantane, men er likevel forskjellige. Foto: Corbis/Scanpix.

Vi veit at miljøfaktorar som sigarett-røyk og stråling kan skade DNA-et vårt og endre rekkefølgja på basane i gena våre. Men miljøfaktorar som fysisk aktivitet og kosthald kan endre genaktiviteten i cellene våre utan å påverke baserekkefølgja i gena våre. Slik sett kan både dei miljøfaktorane vi sjølve blir utsette for, og dei miljøfaktorane foreldra våre har vore utsette for, påverke genaktiviteten vår.

### Studie av dyr og menneske

Ved å endre dietten til gravide mus har forskarar klart å endre farge på pelsen til musungane og forandre kor-

leis dei reagerer på stress.

Hos menneske veit ein at einegga tvillingar kan vere i ulik fysisk forfatning og få forskjellige sjukdommar sjølv om dei har dei same genvariantane.

Så kva er det som skjer i dei gravide musene? Og kvifor er einegga tvillingar forskjellige? Forklaringa er at miljøfaktorar samspekar med gena våre. Miljøfaktorar påverkar oss gjennom heile livet heilt frå vi er i mor sin mage. Korleis dette skjer veit ein ikkje heilt, men svaret ser ut til å liggje i epigenetikken: korleis andre instruksjonar i DNA-molekylet enn baserekke-



følgja påverkar genaktivitet.

### Modifisering av DNA og protein

Miljøfaktorar kan slå av og på gen ved å påverke korleis DNA-et eller proteina som DNA-molekyla er pakka rundt, er modifiserte. DNA-et kan modifiserast ved at det får festa på seg såkalla metylgrupper. På same måte blir proteina som DNA-et er kveila rundt, histona, modifiserte av andre kjemiske molekyll (sjå tekstboks). Modifiseringa av histona påverkar kor laust eller tett DNA-molekyla er pakka rundt histona, og det påverkar korleis protein kjenner igjen DNA-molekylet og slår av og på gen. Såleis kan modifiseringa av DNA-et eller histona regulere om gen er på eller av, det vil seie om det blir danna protein frå det eller ikkje. Dette er altså instruksjonar i arvestoffet som kjem i tillegg til baserekkefølgja. Vi kallar det epigenetisk informasjon.

No som ein veit at modifisering av arvestoffet har betydning for genaktiviteten, kan ein få betre forståing av sjukdomsutvikling og kan dermed tenkje riktigare når ein skal utvikle medisinar. Blant anna innan kreftbehandling prøver ein å ta i bruk medisinar som skal hindre at DNA-et blir metylert.

### Tvillingstudiar

Ein spansk studie frå 2005 viser at epigenetiske forskjellar aukar med alderen. Dei spanske forskarane undersøkte 80 par einegga tvillingar i alderen tre til 74 år. Studien viser at mens det er liten epigenetisk forskjell mellom unge einegga tvillingar, kan det vere stor forskjell i modifisering av DNA og histon mellom eldre einegga tvillingar. Det var tre gongar fleire gen som hadde ulik aktivitet hos 50-åringar enn hos treåringar. Tvillingar som har vakse opp i frå kvarandre, eller har ulik livsstil, har større forskjell enn dei som har delt miljøfaktorar. Det viser at det ikkje berre er DNA-sekvens som er viktig; miljøpåverknader er og viktige for korleis vi blir. Det kan forklare kvifor einegga tvillingar har ulike risiko for sjukdom. No studerer dei same forskarane einegga tvillingar der berre den eine har type 1 diabetes. Slik håpar dei å finne ut kva for miljøfaktorar som aukar risikoen for å få diabetes og korleis dei gjer det.

### Internasjonalt prosjekt

Mens genomet, det vil seie baserekkefølgja i arvestoffet vår, er det same i alle cellene, er modifiseringa av DNA-

et og histona, den epigenetiske informasjonen, ulik i ulike vev og den endrar seg ved miljøpåverknader. Det modifiserte genomet kallar vi epigenomet. The International Human Epigenome Project (IHEP) er ein planlagd oppfølgjar til the Human Genome Project (HGP). HGP fann DNA-sekvensen til heile det humane genom. IHEP vil studere epigenomet til celler frå fleire vev samtidig for å kartlegge modifiseringa av genomet i ulike vev. Slik håpar ein å forstå korleis modifisering av genomet påverkar regulering av genaktivitet i ulike celler. Målet er å karakterisere celler i alle vev, og embryonale stamceller. Det er mange utfordringar for prosjektet. Det er blant anna store mengder data som skal analyserast. Forskarane vil samanlikne funna i menneske med vanlege modellorganismar som gjær, bananfluge og mus.

### Kjelder:

- Qiu J. *Epigenetics: unfinished symphony*. *Nature*, 2006, 441 (11), 143-145.
- Fraga, M.F. et al., *Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins*. *PNAS*, 2005, 102 (30) 10604-10609.

## DNA, genetikk og epigenetikk

DNA-molekyla inneheld gena våre som er oppskriftar på protein.

DNA-molekyla er lange trådforma molekyll som er bygde opp av fire ulike basar: A, C, G og T.

Rekkefølgja på basane bestemmer kva protein som blir laga frå eit gen.

Endringar i baserekkefølgja kan føre til endra proteinfunksjon og det kan i verste fall gi sjukdom. Når vi arvar DNA frå foreldra våre, arvar vi instruksjonar om korleis protein skal lagast og det er det som formar oss.

Ytre påverknader/miljøfaktorar som stråling eller kjemikaliar kan endre baserekkefølgja, gi mutasjonar, i DNA-et og dermed gi sjukdom.

*Genetikk* handlar om korleis vi arvar DNA og korleis endringar i

baserekkefølgja i DNA-et påverkar genregulering.

*Genomet*, baserekkefølgja i arvestoffet vårt, er det same i alle celler og vev og er det same gjennom heile livet med mindre vi pådreg oss mutasjonar.

*Genaktivitet*: Når eit gen er aktivt blir det laga protein frå det. Ulike faktorar regulerer genaktiviteten, det vil seie om genet er på og lagar protein. Genaktivitet vil følgjeleg variere frå celletype til celletype.

*Epigenetikk* handlar om korleis andre faktorar enn baserekkefølgja i eit gen går i arv og korleis dette påverkar genregulering og den epigenetiske informasjonen. Dette kan for eksempel skje ved modifisering av DNA-et eller proteina, histona,

som DNA-molekyla er kveila rundt for å danne kromosom. (sjå artikkelen "Kvifor er einegga tvillingar forskjellige?" side 19).

DNA-et kan modifiserast ved at det får festa på seg metylgrupper (eitt karbonatom og tre hydrogenatom) der basen C kjem like før basen G.

Histona kan modifiserast ved at dei får endra fasong ved å få festa på seg ein "hale" som kan bestå på meir enn 20 kjemiske grupper. Det kan for eksempel vere metyl-, acetyl eller fosfatgrupper.

Miljøfaktorar kan og regulere genuttrykk via RNA-molekyll. Desse RNA-molekylla kan gå i arv (sjå artikkelen "Kva arvar vi egentleg frå foreldra våre?" side 16).

*Epigenomet*, genomet som er modifisert både i DNA-et og histona, er ulikt i ulike celler og vev og endrar seg gjennom livet ved eksponering for miljøfaktorar.