

## INLEIDING

De eerste drie delen van deze artikelenreeks schetste het beeld van de mens die uit dezelfde basiselementen is samengesteld als de natuur en (materiële) cultuur om hem heen. Het verschil tussen mens en zijn omgeving is een *andere* rangschikking van dezelfde basiselementen. Zo leek voeding ons aanvankelijk alleen te voorzien van energie en bouwstoffen “onze” ordening van basiselementen in stand te houden. Pas de laatste paar honderd jaar zijn we in staat op veel kleinere schaal te kijken naar processen en stoffen in ons lichaam. En nu weten we dat voeding ons ook voorziet van kleine hoeveelheden stoffen die onontbeerlijk zijn om onze eigen biochemische processen mogelijk te maken.

Die chemische processen in ons lichaam betreffen onder andere:

- het vrijmaken van energie, met name uit vetten en koolhydraten
- het bouwen van ons eigen eiwit uit die van planten en dieren (groei / herstel)

De onontbeerlijke stofjes zijn bijvoorbeeld vitamines en mineralen. Het lijkt er ondertussen wel op dat we slechts het topje van de ijsberg zien. We ontdekken steeds meer van deze micro-nutriënten. Er zijn er vooral erg veel die ons metabolisme prima ondersteunen hoewel we zonder zouden kunnen dan wel dat we ze zelf maken uit andere met de voeding meegekomen stoffen. In het eerste geval (zonder) is het natuurlijk wel de vraag of we dan een topprestatie kunnen leveren. In het tweede geval (zelf maken) is het niet altijd zo dat we in staat zijn de optimale hoeveelheid te produceren die nodig blijkt voor de beste sportieve prestatie.

Ik wil hier een stap verder gaan in onze houding ten opzichte van voeding... namelijk dat voeding een vorm van communicatie met onze omgeving is... Weliswaar een primitieve one-way communicatie maar dat komt omdat het een heel oude vorm van signaalwerking is. Wij denken tegenwoordig vooral aan geavanceerde interactieve vormen van communicatie zoals computer en telefoon. Een bekend voorbeeld van one-way communicatie is de televisie. Een ouder voorbeeld is taalgebruik, we sturen en ontvangen trillingen door de lucht naar elkaar. Veel ouder is het opvangen van kleine deeltjes van bepaalde stoffen... onze neus. Het VOM (vomero nasale orgaan) pikt zelfs heel kleine deeltjes op en, zonder dat wij het weten, heeft dat wel invloed op ons gedrag. Een mooi voorbeeld van primitive one-way communicatie is het volgende. Antilopen in Afrika eten blaadjes van bomen liefst tegen de wind in. De bladeren van de boom waarvan gegeten wordt scheiden snel een bittere stof af waardoor de antilope een andere boom gaat opzoeken... Maar de bomen die in de wind staan vangen deze bittere stof ook op en vormen snel zelf de bittere stof vóór ze aangevreten worden!

## OPNIEUW DE EPI-GENETICA

Om te kunnen begrijpen wat de impact is van nieuwe stoffen of zelfs maar van nieuwe verhoudingen van voedingstoffen onderling komen we eerst nog even bij de epi-genetica. Een kort stuk over de (epi-)genetica in deel 3 leidde bij veel lezers tot vragen. Hier volgt een schema om een voorstelling te maken van de recente ontwikkelingen op het gebied van de genetica.

**GENETICA:**            **ONS GENOOM**        → **RESULTAAT: ons uiterlijk en innerlijk**

**BIOLOGIE:**            **GENOTYPE**            → **FENOTYPE**

Het genoom is de in ons DNA (in iedere lichaamscel) gecodeerde informatie die bepaalt hoe we eruit gaan zien en hoe wij functioneren. De cel is een fabriek die continu bezig is oude structuren te vervangen door nieuwe. Het bouwplan vinden we terug in de celkern waar de chromosomen de dragers van de erfelijke informatie zijn die wij van onze vader en moeder meegekregen hebben. Ongeveer 97% van het DNA leek niet mee te doen en noemden we toepasselijk: junk-dna.

### **EPI-GENETICA: ONS GENOOM → UITLEESMECHANISME → RESULTAAT**

**Ter vergelijking: PIANO → MUZIKANT → MUZIEK**

De laatste 10 jaar is een nieuw vakgebied, de epi-genetica, ontstaan. Wat blijkt? Er kan DNA informatie uit en aan gezet worden, de informatie kan op verschillende manieren uitgelezen worden en als de info uit onze genen gelezen wordt kan de daadwerkelijke aanmaak van een nieuw eiwit alsnog geblokkeerd worden.... Veel van de informatie die voorheen als junk gold heeft daar mee te maken. Er is sprake van een complex mechanisme wat erfelijke informatie in meer of mindere mate gebruikt, de ene keer wel, de andere keer niet, én zelfs worden bepaalde genen volledig uit- of in-geschakeld!

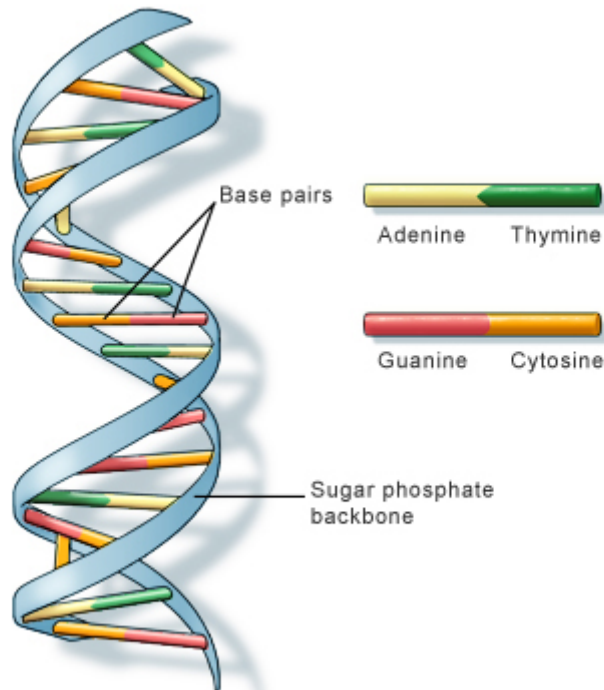
De vergelijking met het pianospelen geeft een goede (hoewel wat overdreven) voorstelling. Als twee muzikanten precies dezelfde piano hebben zegt dat helemaal niets over de muziek die wij gaan horen. Zelfs al is de opdracht om dezelfde toonladder (7 toetsen) te gebruiken, dan nog kunnen ze heel verschillende muziek maken, op verschillende momenten enz. enz. Daarmee komt de boel aardig op zijn kop te staan.

Om wat voorbeelden te geven: “we hebben het menselijk genoom in kaart gebracht”. Heel nuttig maar het gaat er om *hoe en welke* informatie gelezen gaat worden. Of “ons genoom komt voor 98.5% overeen met dat van de chimpansee”. Onder antropologen is er sprake van een groeiende consensus dat de afsplitsing van de hominiden (onze voorlopers en wijzelf) pakweg 10 miljoen jaar geleden te maken had met veranderende *expressie* van bestaande genen en niet met het ontstaan van nieuwe genen. Is je ook opgevallen hoeveel “slechte” genen, verantwoordelijk voor allerlei aandoeningen, we tegenwoordig ontdekken? Nooit eens gedacht.... “maar die genen hadden we toch altijd al”?

Nu is het zo dat het uitleesmechanisme sterk beïnvloed wordt door het milieu. Het directe milieu van het DNA met zijn “uitlees-mechanisme” is het celmilieu met de daarin aanwezige stoffen. Maar ook het milieu waar wij ons zelf in plaatsen is een belangrijke faktor omdat dit op zijn beurt het celmilieu beïnvloed. Achteraf gezien is het heel begrijpelijk dat het DNA geen vast bouwplan is maar een zekere flexibiliteit laat zien en zich zo aanpast aan milieu en aan veranderingen in het milieu. Het betekent namelijk ook dat wij mensen, met de grootste hoeveelheid junk-DNA van alle zoogdieren, een enorme aanpassingscapaciteit hebben. Dit laatste lijkt dan ook een faktor die meegespeeld heeft bij de opkomst van de beschavingen omdat de daarvoor noodzakelijke landbouw gezien kan worden als: de mens die zelf zijn milieu ingrijpend veranderd.

Een voorbeeld van hoe nieuw de epi-genetica is laat ons een recentelijk ingezonden brief aan een landelijke krant door een psychiater zien (februari 2006). “De wetenschappelijk ondubbelzinnig aangetoonde erfelijke basis van ADHD wordt door

de wetenschapsjournalist betwijfeld, omdat ADHD pakweg een generatie geleden niet bestond.... Natuurlijk heeft ADHD altijd bestaan als het genetisch is". Tot zover citaat. Maar wat als ADHD *epi*-genetisch is.....?



U.S. National Library of Medicine

### Figuur 1. Ons DNA

Figuur 1. De wenteltrap structuur van het DNA in de kern van iedere cel in ons lichaam. In de volgorde van de aminozuren, de “trappen” van de wenteltrap, schuilt de code welke voorschrijft welke nieuwe eiwitten gebouwd *kunnen* worden. Maar het zijn de epi-genetische schakelaars die bepalen *of, wanneer en hoeveel* eiwitten gebouwd gaan worden.

### VOEDING ALS SIGNAAL

Zo komt een heel andere kijk op voeding naar voren. Dat begint al heel vroeg. In een zaadcel zitten, voor zover nu bekend, ongeveer 3000 stukjes RNA. Van enkele is al duidelijk dat zij mede bepalend zijn voor hoe de bevruchte eicel zich gaat ontwikkelen (1). Dus de zaadbrenkt niet alleen DNA van de vader naar de moeder maar ook een hoeveelheid informatie m.b.t. *hoe* het DNA gelezen moet worden(2). In de baarmoeder is de voeding die de foetus van de moeder krijgt het enige signaal uit de buitenwereld waarop het metabolisme van het kind zich gaat afstemmen teneinde een zo groot mogelijke overlevingskans te hebben. Vandaar dat we de vorige keer zagen dat genetisch identieke muizen onder invloed van voedingsupplementen (tijdens draagtijd van de moeder) met een verschillende kleur vacht ter wereld komen (3). We weten dat een rokende aanstaande vader veroorzaakt dat het kind vroeger geboren wordt en gemiddeld lichter is dan normaal. Het is niet zozeer beschadigd DNA dat het kind van de vader “ontvangt” maar hier blijkt de epi-genetische boodschap (d.m.v. microRNA) verantwoordelijk. De veranderde boodschap komt van een vader wiens milieu lijkt op dat van een kolenmijn arbeider....

Nu even naar de jaren '70 en '80... er was al het een an het ander mis gegaan en we werden te dik. Overigens niet te vergelijken met wat we vandaag de dag zien. Daarnaast was er een enorm melkoverschot ontstaan binnen de EEG (voorloper EU). Wat kregen de (aanstaande) moeders, reeds onder de invloed van het slankheidsideaal, te horen?

- 1- vermijd het eten van (dierlijk) vet
- 2- gebruik koemelk voor zuigelingen.

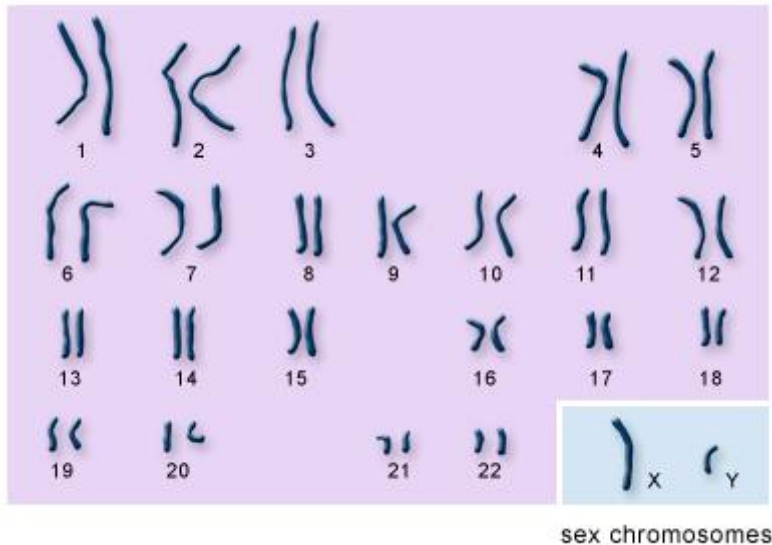
Nederland was koploper in Europa, 80% van de moeders ging voor koemelk. De enorme ontwikkeling van de hersenen gedurende de laatste 2 miljoen jaar ondersteund door veel eiwit en vetten, uit vlees en vis, bracht ons in de problemen. Om nog geboren te kunnen worden vindt bij de mens de grootste groei van de hersenen ná de geboorte plaats. Daarvoor zijn vooral vetzuren van het type omega-3 onontbeerlijk. Koemelk komt dit ten opzichte van onze eigen melk tekort... wat voor signaal hebben wij het DNA van de kinderen uit die tijd eigenlijk gegeven? Ik denk een signaal waardoor het DNA epi-genetisch aan het muteren slaat in "een poging" zich aan te passen aan een nieuw milieu.....

## **MUTEREN**

Stel je een glas water voor met voldoende voedingsstoffen en daarin een grote hoeveelheid bacteriën. Gooien we daar nu een voor deze bacteriën vervelende stof bij dan verzielen wij hun milieu behoorlijk. De reactie is dat de bacteriën versneld "aan het muteren slaan". Wij nemen dit eenvoudig waar omdat één generatie bacteriën zo kort leeft (b.v paar dagen). Er zijn altijd enkele nakomelingen die in het nieuwe milieu beter gedijen... het lijkt op het resistent worden van bacteriën tegen onze anti-biotica. Niet te lang, maar wel diverse generaties later, na onze actie van het verzielen van hun leefmilieu blijkt de bacterie toch weer met een flink aantal maatjes te overleven en misschien zelfs gebruik te maken van de originele "gifstof". Als wijzelf op een dergelijke manier reageren op plotselinge veranderingen in ons milieu dan is het "muteren" moeilijk waar te nemen want we leven zelf maar één generatie.....

Interessant is de discussie in Heridity -Januari 2005 naar aanleiding van onderzoeken van Earl en Deem (4). De term evolvability (evolueerbaarheid) wordt gebruikt om aan te geven dat een genetisch systeem in reactie op stress (veranderend milieu) sneller aan het evolueren slaat! Denk aan de Cambrische explosie van het eerste deel van deze serie en het begrip → *Milieudruk*.

Maar, en dit is belangrijk voor de prestatiesport, de filmopnamen van spelende Engelse kinderen van 3 á 4 jaar oud zijn opmerkelijk. Van huilend en ruzie makend zie je de volgende dag een enorme gedragsverandering (sociaal en rustig) als gevolg van suppletie met natuurlijke olie van het type omega-3. Als een "achteraf" suppletie met essentiële voedingsstoffen alsnog zoveel effect kan hebben dan zou het suppleren van de prestatiesporter door de jaren heen wel eens kunnen leiden tot heel andere prestaties dan anders mogelijk waren geweest. Denk nog maar eens aan de ééneiige tweeling die na de geboorte weliswaar met identiek DNA, (epi-) genetisch steeds verder uit elkaar groeien (5). Zie vorige delen.. Verschillen in ontvankelijkheid voor ziekten tussen ééneiige tweelingen lijken te maken te hebben met epi-genetisch verschillen tussen beiden (6).



U.S. National Library of Medicine

**Figuur 2. Onze chromosomen.**

### HOE IS HET ALLEMAAL BEGONNEN?

Figuur 2 laat ons de menselijke chromosomen zien. Zij zijn de dragers van onze erfelijke informatie. We krijgen er 23 van onze vader en 23 van onze moeder die samen de 23 chromosomenparen vormen. Het 23<sup>ste</sup> paar, de zogenaamde geslachtschromosomen, bestaat uit het X-chromosoom van de moeder en een X of Y van de vader. Een vrouw heeft een dubbel X-chromosoom en een man heeft de XY combinatie. We weten dat een defekt op chromosoom 15 leidt tot het Prader-Willi syndroom. Er ontbreekt een stukje informatie: 15q11-q13 (7). Deze kinderen worden onder andere enorm zwaar door een onbedwingbare eetlust.. Begin jaren '90 bleek echter dat precies hetzelfde defekt ook kan leiden tot het Angelmann syndroom(8). Een heel andere, met name geestelijke, aandoening. Hoe kon dezelfde (ontbrekende) informatie leiden tot twee zo verschillende aandoeningen? Tot dat bleek dat Prader-Willi optreedt als chromosoom 15 van de vader komt en Angelmann als 15 van de moeder afkomstig is. Het defekt op dit chromosoom is verder identiek. Er moest dus meer informatie van de vader respectievelijk de moeder komen dan verklaarbaar was volgens de klassieke erfelijkheidsleer.

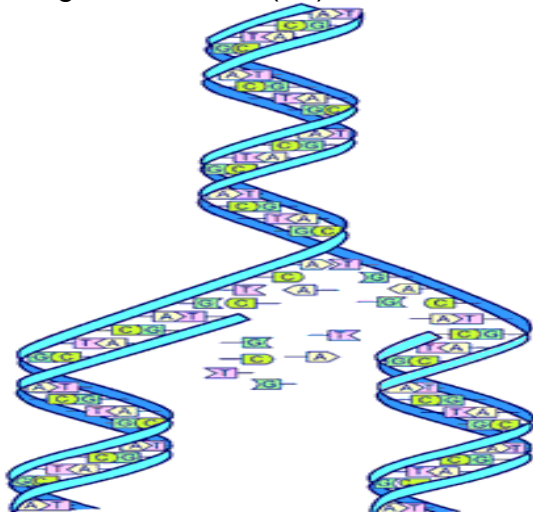
Daarnaast blijken bij reageerbuisbabies opvallend veel gezondheidsproblemen op te treden zoals bijvoorbeeld het Beckwith-Wiedemann syndroom (9). Dat leidde tot onderzoek door Wolf Reik (moleculair bioloog, Cambridge. zie ook: Hidden Inheritance – in New Scientist van November 1998) waarbij hij embryo's van muizen liet kennismaken met de reageerbuis alvorens zij verder tot normale ontwikkeling kwamen. Gevolg was dat er óók "reageerbuis aandoeningen" bij de muizen optraden.... Zijn conclusie is dat de korte kennismaking van het muis embryo met het milieu "reageerbuis" enorme gevolgen heeft voor de verdere ontwikkeling van het embryo! Voor mij een voorbeeld van *milieudruk* zoals geïntroduceerd in voorgaande artikelen. Tegenwoordig praten we over genetic imprinting en DNA-methylation. Hetzelfde artikel (9) geeft ook een voorbeeld van hoe *milieudruk* enkele generaties door werkt. Het voorbeeld betreft Nederlandse vrouwen die aan het eind van de tweede wereldoorlog de hongerwinter meemaakten. Zij kregen lichtere babies... maar hun dochters krijgen ook lichtere babies. Er zijn al meer voorbeelden van dit door generaties werkende effect, zoals bij muizen. Ook "couveuse kinderen" krijgen

later als moeder te maken met vroeggeboortes. De zogenaamde Barker hypothese gaat ook over deze door generaties werkende effecten(10).

Krijgen de jonge muizen van hongerende moeders wel goed te eten dan lopen ze de achterstand, lichter geboortegewicht, snel in. Maar, na negen weken zijn ze 20% zwaarder dan de normale muis....

Het lijkt erop dat jouw oma's en je vader's omstandigheden sterk mede bepalen hoe jij in elkaar zit. De eicel waaruit jij geboren bent is al gevormd toen je moeder nog in de baarmoeder van oma zat! De zaadcel komt van je vader en die is gevormd vanaf zijn pubertijd.

Zelf heb ik vroeger hoofdbrekers gehad over het feit dat het leek alsof er ooit een genenpool ontstaan is waar we het mee moeten doen. Dat wil zeggen, de genetische informatie evolueert niet naar meer.... eerder minder. Nu zien we dat wij maximaal 30.000 genen hebben terwijl eenvoudigere levensvormen er vaak veel meer hebben. En uit die genen vormen wij ook nog eens een kleine 100.000 verschillende eiwitten... een merkwaardige stoelendans. Wat ons vooral anders maakt in vergelijking met andere (zoog)dieren is de grote hoeveelheid "junk"-DNA". De evolutie vindt vooral plaats in de epi-genetisch (transcriptie) factoren. We weten nu dat het grootste gedeelte van onze coderende genenpool op die manier aangestuurd wordt(11).



### **Splitsend DNA vorm nieuwe kopie van zichzelf.**

Voor de volledigheid wil ik hier vermelden dat het erop lijkt dat er nóg een grote faktor is die nog steeds de epi-genetische schakelaars sterk beïnvloed. Dat zijn / waren de pesticiden uit de jaren '60.

### **CONCLUSIE**

Het ging tot nu toe over aan- en uit-schakelen van genetische informatie maar het is nog subtieler. De epi-genetica waakt als een soort thermostaat over onze genen. Stel jij en ik wonen beiden in precies hetzelfde huis met precies dezelfde verwarmingsinstallatie (genetische informatie → ééneïge tweeling). Jij in Nederland, ik in zuid Spanje (milieu). We hebben beiden de thermostaat op 20° staan. Dan is wel duidelijk dat onze verwarmingsinstallaties (genetische activiteit) op verschillende momenten aanslaan, en niet even lang branden. De verschillen worden nog groter als jij de thermostaat op 15° zou zetten.

Suppletie met micronutriënten in combinatie met de voeding kan de individuele sporter een prestatievermogen bieden wat anders niet mogelijk zou zijn. Ik zie wel

eens dat topsporters op internationaal niveau presteren te horen krijgen dat zij niet moeten “geloven” dat hun vitaminepillen werken.... Dat is gebaseerd op de veronderstelling dat hij of zij wel of niet voldoende (de ons bekende!) voedingsstoffen binnen krijgt vergeleken met een grote groep anderen... Het lijkt mij veel leerzamer te kijken naar de succesvolle topsporter en hoe zijn voedingsgedrag en suppletie door trial and error na vele jaren de voorwaarden heeft geschapen om tot zijn topprestatie te komen. Deze topsporter kan wel eens enkele epi-genetische factoren beïnvloed hebben die hem optimaal hebben laten profiteren van zijn training.

Wat we vanzelfsprekend niet zeggen tegen de topsporter die een wereldrecord heeft gereden is: “luister eens, we hebben een grote groep vergelijkbare sporters precies dezelfde training laten draaien als die van jou... Geen enkele van hen reed een wereldrecord. Dus jouw training is niet zinvol....”.

Leenders\_T@hotmail.com

Verwijzingen.

1. Cell biology: The secret life of sperm. Claire Ainsworth  
Nature 436 (7052), 770-1 (11 Aug 2005)
2. Spermatozoal RNA profiles of normal fertile men.  
Lancet. 2002 Sep 7;360(9335):742.  
Ostermeier GC, Dix DJ, Miller D, Khatri P, Krawetz SA
3. Moleculair and Cellular Biology – 08-2003
4. Evolvability is a selectable trait. Earl DJ, Deem MW. Proceedings of  
National Academy of Science USA. 2004 Aug 10;101(32):11531-6.  
PubMedID: 15289608
5. Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin  
discordance? Petronis A. e.a. Schizophr Bull. 2003;29(1):169-78.  
Toronto. PubMedID: 12908672
6. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.  
Proceedings of National Academy of Science USA. 2005 Jul  
26;102(30):10413\_4. PMID: 16009939
7. Parental imprinting and human disease. Annual Review of Genetics Vol.  
30: 173-195 December 1996  
M. Lalande, Howard Hughes Medical Institute Boston.
8. Parametric Approach to Genomic Imprinting Analysis with Applications to  
Angelman’s Syndrome – Human Heredity 2005;59:26-33  
Sanjay Shete, Xiaojun Zhou. Department of Epidemiology, The University  
of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Tex., USA
9. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology  
Journal of Medical Genetics 2003;40:62-64  
E. R. Maher, L.A.Bructon, S.C. Bowdin, A. Luharia, W. Cooper, T. R. Cole,  
F. Macdonald, J.R. Sampson, C.L. Barratt, W. Reik, M.M. Hawkins
10. Cell metabolism – Juni 2005
11. Online publikatie Whitehead Inst. Cambridge VS – Bartel’s lab.  
Micro-RNA’s have shaped the evolution of the majority of mammalian  
genes. Nov 2005.