

## Hongerwinterkinderen

Gedurende de laatste winter van de Tweede Wereldoorlog stierven veel Nederlanders door barre omstandigheden: koude en voedselgebrek. Tijdens deze 'hongerwinter' werden ook kinderen verwekt. Deze zogenaemde hongerwinterkinderen hebben door de ontberingen van hun moeder epigenetische veranderingen in hun DNA gekregen waarvan de gevolgen nu nog, op hoge leeftijd, merkbaar zijn. Zo komt bij hen relatief vaak overgewicht en diabetes voor.

Een onderzoeksteam van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft aangetoond dat hongerwinterkinderen een epigenetisch veranderd IGF2-gen hebben. Epigenetisch houdt in dat het fenotype van een persoon verandert zonder dat er iets verandert in de nucleotidenvolgorde van het DNA: er wordt alleen bepaald of genen 'aan' of 'uit' staan. Eén manier om een gen niet tot expressie te laten komen is methylering, het verbinden van een methylgroep aan bepaalde nucleotiden. Hongerwinterkinderen hebben minder methylgroepen (CH<sub>3</sub>-groepen) in het IGF2-gen dan andere kinderen. Mogelijk is er een relatie tussen de methylering van het IGF2-gen en de gezondheid van de, inmiddels op leeftijd gekomen, hongerwinterkinderen.

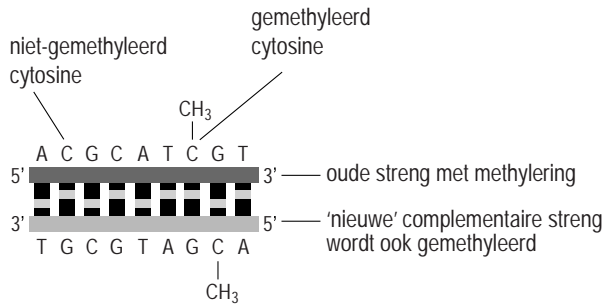
Door plaatselijke methylering van het DNA wordt een gen onbereikbaar voor transcriptie-enzymen, waardoor het gen niet tot expressie komt.

Twee andere gebeurtenissen zijn:

- 1 spiralisatie van het chromosoom;
- 2 verwijdering van de introns uit het pre-mRNA.

- 2p 7 Welke van deze gebeurtenissen kan of welke kunnen ook het tot expressie komen van een gen verhinderen?
- A geen van beide
  - B alleen 1
  - C alleen 2
  - D beide

Alleen cytosine, op plaatsen waar in het DNA een 5'-CG-3' nucleotidenvolgorde voorkomt, kan gemethyleerd worden. Tijdens de S-fase van de celcyclus worden de nieuwe, complementaire DNA-strengen alleen op die plaatsen gemethyleerd waar de oude strengen gemethyleerd zijn, zoals in de afbeelding is weergegeven.



Het enzym dat verantwoordelijk is voor het vastleggen van de imprint na de DNA-replicatie is een DNA-methyltransferase.

Deze tekening maakt deel uit van een schema waarin de DNA-replicatie en de daaropvolgende methylering van het DNA zijn weergegeven. Het volledige schema is opgenomen in de uitwerkbijlage. Daarin zijn alle methylgroepen vanaf de DNA-replicatie weggelaten.

- 2p **8** Teken in het schema in de uitwerkbijlage alle ontbrekende methylgroepen:
- na replicatie van het DNA
  - en na de daaropvolgende methylering.

IGF2 (insulin-like growth factor II) is belangrijk voor de groei van de baby in de baarmoeder: het stimuleert celdelingen van de foetus. Direct na de geboorte is het IGF2-gen veel minder actief. Bij het IGF2-gen is onder normale omstandigheden sprake van maternale imprinting: het allel dat van de moeder is geërfd, komt als gevolg van methylering niet tot expressie. Alleen het minder gemethyleerde allel afkomstig van de vader wordt actief, waardoor er een normale hoeveelheid van het hormoon IGF2 wordt geproduceerd. Wanneer een baby ook van de moeder een actieve kopie van het IGF2-gen zou erven, en er dus twee IGF2-genen tot expressie komen, zou de baby bij de geboorte veel zwaarder zijn.

Door de imprinting van het IGF2-allel afkomstig van de moeder, komt normaliter alleen het allel afkomstig van de vader tot expressie. Bij een verkeerde imprinting van het IGF2-allel loopt het kind een groter risico op overgewicht en andere ziektes.

- 2p **9**
- Waarom is het belangrijk dat één van de IGF2-allelen in de foetus tot expressie komt?
  - Waarom is het beter voor de moeder dat het andere IGF2-allel dan wordt stilgelegd?

De hongerwinterkinderen blijken minder methylgroepen te hebben in hun maternale IGF2-gen dan andere kinderen. De onderzoekers vermoeden dat gebrekkige voeding in de oorlog de oorzaak is van de verminderde methylering. Met name een gebrek aan bepaalde aminozuren, zoals methionine, zou een rol spelen.

Twee beweringen over het gebruik van methionine uit de voeding zijn:

- 1 Methionine kan fungeren als methyl donor;
- 2 Methionine is nodig voor de synthese van DNA-methyltransferase.

2p **10** Welke van deze beweringen kan of welke kunnen een juiste verklaring zijn voor de verminderde methylering in hongerwinterkinderen?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

Hongerwinterkinderen, inmiddels op leeftijd, zijn op methylering onderzocht. Aan de hand van deze gegevens en die van een bepaalde groep mensen van dezelfde generatie (een controlegroep) is vastgesteld op welk moment in de ontwikkeling van het ongeboren kind de hongerwinter effect had op de methylering. Dat blijkt vlak na de verwekking van het kind te zijn en niet later in de zwangerschap.

2p **11** Welke mannen en vrouwen, gelet op de tijd van hun verwekking en de daaropvolgende zwangerschap, zijn gebruikt als controlegroep om deze conclusie te kunnen trekken?

---

verwekking controlegroep

---

---

daaropvolgende zwangerschap

---

- |                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| A voor de hongerwinter      | voor de hongerwinter          |
| B vlak voor de hongerwinter | deels tijdens de hongerwinter |
| C tijdens de hongerwinter   | deels na de hongerwinter      |
| D vlak na de hongerwinter   | na de hongerwinter            |

uitwerkbijlage

8

