

Olemme samanlaisia, olemme erilaisia

## Perimä, ympäristö ja aivojen muovautuvuus yksilöllisen sopeutumisen taustalla

Yksilöiden väliset erot heijastelevat eroja heidän perimänsä koodeissa ja elinympäristöissä. Epigeneettiset mekanismit välittävät ympäristön ja perimän vuorovaikutusta. Ne osallistuvat molekyyllitasolla aivojen plastisiin prosesseihin ja vaikuttavat aivojen toimintaan ja ihmisen kykyyn sopeutua ympäristöönsä. Perimän variaatiot tarjoavat tähän adaptaatioon yksilöllisen vaihtelumahdollisuuden ja lajin säilymisen kannalta tarpeellisen käyttäytymismallien kirjon. Sopeutumisprosessit voivat olla yksilön terveyden kannalta myös haitallisia ja johtaa jopa psykiatrisiin sairauksiin. Yksilön sisäisen kokemusmaailman, perimän tai ympäristön kannalta tarkasteltuna ne vaikuttavat kuitenkin mielekkäiltä.

**Ihminen jakaa** muiden eläinkunnan jäsenten kanssa monia fysiologisia perusmekanismeja, jotka ovat kehittyneet pitkän yhteisen evoluutiohistorian myötä. Fysiologisten prosessien samankaltaisuuden taustalla on alkuperältään sama perimä, jonka elementit edelleen näkyvät vertailtaessa lajien perimäaineisia keskenään. Esimerkiksi ihmisen perimä eroaa lähisukulaisen simpanssin DNA-sekvenssistä vain noin 1 %:n verran (The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005). Tämä suhteellisen pieni ero johtaa kuitenkin ilmiänsä kannalta ratkaiseviin eroihin, lajityypillisiin piirteisiin, jotka erottavat ihmiset simpansseista.

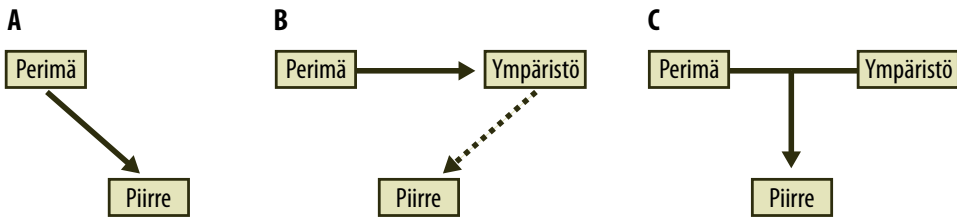
Uusia perimän variaatioita syntyy jatkuvasti, ihmisillä muutama kymmenen sukupolven (Durbin ym. 2010), mikä osoittaa evoluution mekanismien jatkuvuuden. Lajimme sisällä on runsaasti vaihtelua, miljoonia erilaisia

DNA-variaatioita, jotka yhdessä vaihtelevien elinympäristöjen kanssa johtavat lajin säilyvyyden kannalta riittävän suureen vaihteluun. Olemme siten ihmislajin yksilöinä keskenämme samanlaisia ja erilaisia.

### Periytymisen mekanismit

Perimän vaikutus ominaisuuksiimme voi välittyä suoraan, ympäristön välityksellä tai geenien ja ympäristön interaktion kautta. Yksinkertaisimmillaan perimä ”määrää” ominaisuuden, esimerkiksi juuri jonkin perusfysiologisen mekanismin tai lajityypillisen piirteen, kuten pystyn käyntiasennon, peukalon liikkuvuuden tai aivojen pintapoinmutuksen. Tätä kutsutaan suoraksi periytymiseksi (KUVA 1). Nämä piirteet ovat hyvin samankaltaisia eri ihmisillä. Suorat periytymismekanismit voivat johtaa geneettisen variaation myötä myös yksilöiden väliin eroihin esimerkiksi perustemperamentissa tai vaikkapa silmien värissä.

Niin sanotut monogeeniset eli mendeliaaniset sairaudet johtuvat yleensä geenimutaatioista, jotka johtavat ympäristöolosuhteista riippumatta sairauteen. Tällaisia ovat esimerkiksi prioniproteiinigeenimutaation kautta välittyvä perheittäin esiintyvä Creutzfeldt–Jakobin tauti (Goldfarb ym. 1991) tai monoamiinioksidiaasi A -geenin mutaatio perheittäin ilmentyvässä impulsiivisessa aggressiivisuudessa (Brunner ym. 1993). Psykiatrisissa sairauksissa suorat geneettiset mekanismit ovat olleet tyypillisesti vaikutukseltaan pieniä. Esimerkiksi skitsofreniassa HLA-alueella sijaitsevan geenimuutoksen aiheuttama vaikutus yksilön sairastumisriskiin on vain vähäinen, ja koko perimän assosiaatioanalyysissä saavutettiin



**KUVA 1.** Periytyminen mekanismit. **A)** Suora periytyminen. Yksinkertaisimmillaan perimä ”määrää” ominaisuuden. Geneettinen variaatio voi johtaa yksilöiden välisiin eroihin. **B)** Geneettinen korrelaatio. Perimä vaikuttaa ympäristöön ja sitä kautta yksilöihin passiivisesti, evokatiivisesti tai aktiivisesti. **C)** Geneettisestä interaktiosta puhutaan, kun geneettinen variaatio ilmenee vain tietyssä ympäristössä.

tilastollisesti merkitseviä tuloksia vasta kun yhdistettiin useita eri aineistoja (Shi ym. 2009, Stefansson ym. 2009). Näissäkin tutkimuksissa osoitettu niin sanottu suora geneettinen vaikutus voi tosiasiallisesti välittyä yhteisvaikutuksessa tietynlaisten ympäristöjen kanssa.

Toisaalta perimä vaikuttaa ympäristöön ja sitäkin kautta yksilöihin. Tätä kutsutaan geneettiseksi korrelaatioksi. Esimerkiksi lapsen kasvu-ympäristö ja perimä heijastavat vanhempien perimää (passiivinen geneettinen korrelaatio). Yksilön perimä puolestaan vaikuttaa hänen käyttäytymiseensä, vuorovaikutussuhteisiinsa ja niiden seurannaisvaikutuksiin (evokatiivinen geneettinen korrelaatio) sekä siihen, millaiseen ympäristöön yksilö hakeutuu (aktiivinen geneettinen korrelaatio) (Jaffee ja Price 2007). Kun geneettinen variaatio ilmenee vain tietyssä kasvu- tai elinympäristössä, puhutaan perimän ja ympäristön interaktiosta. Yksi yleisimmän tutkituista interaktioista psykiatriassa on jonkin tietyn riskiympäristön, esimerkiksi traumaattisen kasvuympäristön tai ajankohtaisen stressin, interaktio aivotoinnan kannalta keskeisten geenien (esim. monoamiinineurotransmissiota säätelevien geenien) polymorfismien kanssa. Eräs tutkimuksen virstanpylväs saavutettiin vuonna 2002. Tuolloin julkaistiin monoamiinioksidaasi A -geenin promoottorialueen pituuspolymorfismin yhteys aggressiiviseen käyttäytymiseen aikuisuudessa niillä, jotka olivat kokeneet lapsuudessaan kaltoinkohtelua (Caspi ym. 2002). Tutkituin ja samalla ehkä myös kiistellyin esimerkki on serotoniinin takaisinkuljettajaa koodaavan geenin säätelyalueen polymorfis-

min assosiaatio depressioniin, kun yksilö on altistunut ajankohtaiselle elämänstressille tai lapsuuden traumalle. Ensimmäinen tutkimus aiheesta julkaistiin vuonna 2003 (Caspi ym.), ja sittemmin löydöstä on pyritty toistamaan erilaisissa aineistoissa vaihtelevalla menestyksellä. Tuoreempaan esimerkkinä geenin ja ympäristön interaktion tutkimuksesta mainittakoon vaikkapa stressinsäätelyyn osallistuvan *PAC1*-reseptorigeenin polymorfismin assosioituminen naisten trauman jälkeiseen stressireaktioalttiuteen (Ressler ym. 2011).

Perimän ja ympäristön välisten interaktioiden ja korrelaatioiden vaikutus käyttäytymiseen ja psyykkiseen terveyteen on ollut viime vuosina intensiivisen tutkimuksen kohteena. Yksittäisten tulosten merkityksen punnitseminen on vaikeaa aiheen ja käsitteistön moninaisuuden sekä lääketieteelliselle tutkimukselle tyypillisen positiivisen julkaisuharhan vuoksi. Tutkimuksen haasteena on poimia ympäristöstä olennaiset tekijät oikeaan aikaan riittävän luotettavasti ja riittävän suuressa joukossa tutkittavia. Yleensä aineistot ovat voimaltaan riittämättömiä merkittävien interaktioiden tai korrelaatioiden osoittamiseksi, kun otetaan huomioon analyyseissä tehtävien testausten suuri lukumäärä. Meta-analyysit ovat yksi hyvä tapa selkiyttää tuloksia, mutta ne voivat joskus myös aiheuttaa tiedon inflaatiota pyrki- myksessään asettaa eri aineistojen poiminta- ja mittausmenetelmät yhteismitallisiksi. Selvää kuitenkin on, että perimä ja ympäristö vaikuttavat yksilön kehitykseen ja terveyteen ja että perimä ohjaa yksilön sopeutumista vaihtuvissa ympäristöolosuhteissa.

## YDINASIAI

- » Perimä sisältää yksilön kehityksen koodiston.
- » Ympäristö voi vaikuttaa geenien toimintaan.
- » Perimä vaikuttaa siihen, kuinka yksilö sopeutuu ympäristöönsä.
- » Yksilöiden väliset erot heijastelevat eroja heidän perimänsä koodeissa, elinympäristöissä tai molemmissa.
- » Perimän toiminnan kautta välittyvät sopeutumisprosessit voivat olla yksilön terveyden kannalta myös haitallisia.

## Epigeneettiset mekanismit perimän toiminnan muokkaajina

Perimä vaikuttaa siis siihen, kuinka haavoittuvainen tai vastustuskykyinen yksilö on ympäristön stressitekijöille ja millainen ympäristö on hänen kehitykselleen ja terveydelleen suotuisa. Epigeneettiset tekijät muokkaavat geenien toimintaa ja osallistuvat sopeutumisprosessiin. Ne ovat varsinaisen DNA:n emäsjärjestyksen ulkopuolisia geenien aktiivisuutta sääteleviä tekijöitä, joilla on tärkeä tehtävä solujen ja kudosten erilaistumisessa ja toiminnan säätelyssä sekä ympäristön ja perimän vuorovaikutusten molekyylimekanismeissa (Paunio 2006, Foley ym. 2009).

Epigeneettisiin tekijöihin lasketaan DNA:n metylaation taikka histoniproteiinien modifikaatioiden, asetylaation tai metylaation muutokset, jotka liittyvät DNA-rihmaston laskostumiseen ja aktiivisuuteen. Nämä muutokset kohdistuvat dynaamisiin tasapainotiloihin, jotka ovat spesifisiä tietyille perimän alueille ja soluille ja jotka viime kädessä vaikuttavat siihen, kuinka aktiivista geenien luenta soluissa on. Esimerkiksi kun solujen promoottorialueen CpG-dinukleotidien sytosiini metyloituu, geenin ilmentyminen yleensä vähenee. Lisäksi epigeneettisiin tekijöihin voidaan laskea joukko muita geenien ilmentymiseen liittyviä tekijöitä,

kuten erilaiset RNA-molekyylit tai geenien promoottorialueisiin sitoutuvat transkriptiofaktorit (Mehler ym. 2008, Relon ym. 2010).

Varhaisen kehityksen aikana tapahtuu runsaasti epigeneettistä modifikaatiota, joka vaikuttaa myöhemmin fysiologisiin toimintoihin. Kokeellisissa malleissa tällaisten mekanismien merkitys on osoitettu vakuuttavasti. Rottakokeissa havaittiin, että emon hoiva vaikuttaa poikasen stressinsäätelyjärjestelmän kehitykseen epigeneettisten muutosten kautta (Weaver ym. 2004). Hollantilaiskohortissa todettiin, kuinka toisen maailmansodan aikainen nälänhätä raskauden aikana vaikutti jälkeläisten useiden eri geenien metylaatioon (Tobi ym. 2009) ja lisäsi skitsofreniariskiä (Brown ja Susser 2008).

Ituradan solut käyvät meioosin aikana läpi epigeneettisen uudelleen ohjelmoinnin, mikä johtaa suurimmassa osassa geenejä metylaatioon (Reik ym. 2001). Osa geeneistä ohjelmoituu eri tavalla munasoluissa ja siittiöissä. Tämä johtaa leimautumisilmiöön (imprinting) eli siihen, että osassa geeneistä ilmentyy vain toinen, äidiltä tai isältä peritty, allelimuoto. Ihmisellä tämä ilmiö todettiin ensiksi periytyvissä sairauksissa, joissa sairauden oirekuva määräytyy sen mukaan, kummalta vanhemmalta tautimutaatio on peritty. Esimerkiksi kromosomin 15 alueen q11–13 deleetio johtaa isältä perittynä Prader–Willin oireyhtymään ja äidiltä perittynä Angelmanin oireyhtymään (Paunio 2006). Tällaisia geenejä on arveltu olevan satakunta kappaletta (Tilghman 1999). Tuoreessa tutkimuksessa pystyttiin hiirillä tunnistamaan yli 1 000 sellaista geeniä, joiden ilmentymistä säätelivät eri aivoalueilla ja kehitysvaiheissa leimautumisilmiöön liittyvät epigeneettiset mekanismit (Gregg ym. 2010).

Sukusolujen muodostumisen aikana elinympäristö voi vaikuttaa myös siihen, kuinka perimä muokkautuu epigeneettisesti. Esimerkiksi runsas alkoholin käyttö muuttaa siittiöiden metylaatiota (Ouko ym. 2009). Pohjoisruotsalaisessa kohorttitutkimuksessa saatiin myös alustavaa näyttöä siitä, kuinka isän äidin ravitsemus lapsuudessa vaikutti tyttölapsen ja isän isän ravitsemus poikalapsen myöhempään kuolleisuuteen (Kaati ym. 2007).

On kuitenkin todennäköistä, että nämä niin sanotut transgeneraationaaliset epigeneettiset mekanismit ovat yksilön terveyden kannalta merkitykseltään vähäisempiä kuin yksilön kehityksen aikana vaikuttavat adaptiiviset epigeneettiset mekanismit ja niihin perustuvat muutokset (Relton ym. 2010).

## Aivomme muovautuvat – siis sopeudumme

Ihmisen aivot koostuvat biljoonista soluista, joista jokainen muodostaa tuhansia yhteyksiä toisiin hermosoluihin. Aivotuomintomme ovat tämän hermoverkkojen yhteistoiminnan tulosta. Sikiöaikana solut jakautuvat ja muodostavat runsaasti synapseja, joista osa vahvistuu ja osa karsiutuu kehityksen myötä. Uusia yhteyksiä syntyy jatkuvasti myös oppimisen yhteydessä ihmisen sopeutuessa ympäristöönsä parhaalla mahdollisella tavalla. Perimän variaatiot tarjoavat tähän adaptaatioon yksilöllisen vaihtelun ja lajinsisäisen käyttäytymismallien kirjon. Lajin säilymisen kannalta riittävän laaja sopeutumisreperioaari on tärkeää. Tarkoituksenmukainen ei ole kuitenkaan aina

hyvinvoinnin tai terveyden kannalta paras ratkaisu (KUVA 2). Esimerkiksi varhaislapsuuden traumaattisen kasvu ympäristön provosoima käytöshäiriö voi auttaa lasta suojautumaan kasvu ympäristön vaaroilta mutta ilmetä myöhemmin joustamattomana ja ympäristön kannalta sopimattomana käytös- ja reaktiomallina.

Epigeneettisten mekanismien osuutta aivojen muovautuvuudessa on selvitetty muun muassa kokeellisissa oppimismalleissa. Hippokampuksen soluissa todettiin oppimiseen välittömästi liittyvien geenien metylaation lisääntyvän heti oppimistapahtuman jälkeen (Miller ym. 2007). Sen sijaan pitkäkestoisessa oppimisessa vastaaventyypisiä muutoksia havaittiin isojenaivojen kuorialueilla muistin ensisijaisen säätelyn siirtyessä sinne vuorokauden kuluttua oppimisesta (Miller ym. 2010).

Toisessa tutkimuksessa verrattiin stressiherkkää hiirikantaa toisenlaiseen kantaan ja todettiin, että stressiherkillä hiirillä ilmentyi nucleus accumbensissa vähemmän gliasoluperäistä kasvutekijää. Tämä ero selittyi *GDNF*-geenin ilmentymiseen vaikuttavilla epigeneettisillä mekanismeilla, histoniproteiinien asetylaatiolla ja DNA:n metylaatiolla.



Kuva: Lehtikuva / iir / Jason Reed / Reuters



Kuva: Lehtikuva / Reuters / Soe Zeya Tun

**KUVA 2. A)** Myanmarin hallituksen joukkoja vastaan taisteleva 12-vuotias lapsisotilas. **B)** Myanmarista paenneiden pakolaisperheiden lapsia pelaamassa lentopalloa Thaimaassa.

Stressiherkät hiiret sietivät stressiä paremmin, kun niiden nucleus accumbensin ruiskutettiin *GDNF*:ää ilmentäviä virusvektoreita tai kun niiden epigeneettisiä säätelymekanismeja muokattiin kokeellisesti (Uchida ym. 2011).

Aivojen muovautuvuuden taustalla on siis epigeneettisiä mekanismeja, jotka vaikuttavat eri soluissa ja aivoalueilla toiminnan kannalta mielekkäällä tavalla. Näiden mekanismien toimintaan vaikuttavat sekä ympäristö että yksilölliset erot perimässä.

### Muutoksen puolesta ja muutosta vastaan

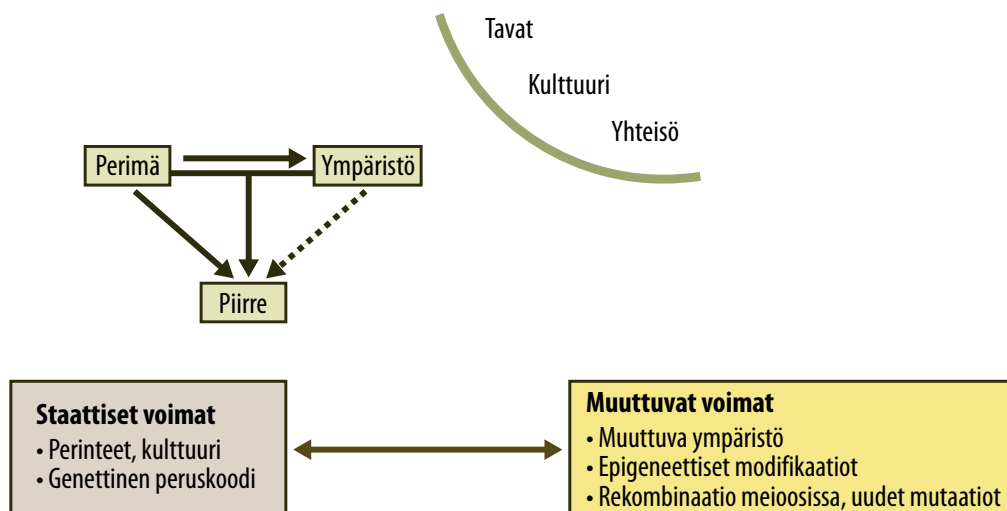
Geneettiset säätelymekanismit pyrkivät toisaalta vakauttamaan yksilön kehitystä mahdollisimman yksiselitteisellä koodistolla, toisaalta muokkaamaan sitä muuttuvan ympäristön tarpeita vastaavaksi (KUVA 3). Perimän peruskoodi huolehtii lajityypillisten perusominaisuuksiemme säilyvyydestä. Perinteet ja kulttuuri pyrkivät vakauttamaan käyttäytymismalleja yhteisössä ja valjastavat edellisten sukupolvien oivallukset palvelemaan uusien sukupolvien tarpeita. Kulttuurievoluutio onkin antanut

suunnan kehitykselle, jonka myötä ihmisestä on muovautunut nykyisen kaltainen monimutkaisissa sosiaalisissa verkostoissa ja yhteiskuntarakenteissa toimiva olio.

Kehityksen kannalta vastakkaisia, muutospainetta aiheuttavia voimia edustavat ympäristön vaihtuvat tilanteet, erityisesti stressaavat elämäntapahtumat tai luonnonmullistukset. Yksilölliset erot perimässä, sen toiminnassa ja kyvyssä sopeutua ympäristöön sekä näitä ominaisuuksia välittävät epigeneettiset mekanismit johtavat suureen lajinsäiseen muuntautumiskyvyn variaatioon. Perimän uudelleen järjestäytyminen sukusolujen synnyssä ja ituradan solujen uudet mutaatiot luovat lisäksi biologisen maaperän uusille, geneettisen koodin kautta välittyville adaptaatiomalleille. Muokautuminen muuttuviin tilanteisiin on välttämätöntä lajin säilymisen kannalta.

### Lopuksi

Yksilön kehityksessä ja ympäristöön sopeutumisessa vallitsee jatkuva dynaaminen tasapainotila muutoksen puolesta ja muutosta vastaan. Tavoitteena on saavuttaa kussakin



**KUVA 3.** Käyttäytymismallien periytyminen. Erilaiset perimän ja ympäristön kautta välittyvät säätelymekanismit pyrkivät toisaalta vakauttamaan yksilön kehitystä (staattiset voimat), toisaalta muokkaamaan sitä muuttuvan ympäristön tarpeita vastaaviksi (muuttuvat voimat).

tilanteessa paras mahdollinen tasapaino. Joskus sopeutuminen saavutetaan eristäytymällä ulkomaailmasta ja sosiaalisista suhteista (kuten depressiossa), joskus luomalla sisäiseen maailmaan uusia, ulkoisilta ärsykkeiltä suojaavia elementtejä (kuten psykoosissa). Lapsuudessa opitut reagoitavat eivät välttämättä ole enää hyödyllisiä aikuisiällä. Terveyden kannalta adaptiiviset prosessit voivat siten olla

myös haitallisia. Yksilön kokemusmaailman, perimän ja ympäristön näkökulmasta tarkasteltuna ne ovat kuitenkin mielekkäitä. ■

**TIINA PAUNIO, professori, psykiatrian erikoislääkäri**  
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos  
ja HUS

#### SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio (Astra Zeneca Oy, Oy Eli Lilly Finland Ab, Oy H. Lundbeck Ab, Protesio Finland Oy)

#### KIRJALLISUUTTA

- Brown AS, Susser ES. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:1054–63.
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993;262:578–80.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, ym. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851–4.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, ym. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 2005;437:69–87.
- Durbin RM, Abecasis GR, Altshuler DL, ym. for 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061–73.
- Foley DL, Craig JM, Morley R, ym. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol* 2009;169:389–400.
- Goldfarb LG, Haltia M, Brown P, ym. New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt–Jakob kindred. *Lancet* 1991;337:425.
- Gregg C, Zhang J, Weissbourd B, ym. High-resolution analysis of parent-of-origin allelic expression in the mouse brain. *Science* 2010;329:643–8.
- Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007;12:432–42.
- Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet* 2007;15:784–90.
- Mehler MF. Epigenetics and the nervous system. *Ann Neurol* 2008;64:602–17.
- Miller CA, Gavin CF, White JA, ym. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat Neurosci* 2010;13:664–6.
- Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 2007;53:857–69.
- Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J, Haycock P, Schnugh DJ, Ramsay M. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes: implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1615–27.
- Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293:1089–93.
- Relton CL, Davey Smith G. Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment. *PLoS Med* 2010;7:e1000356.
- Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, ym. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature* 2011;470:4927.
- Shi J, Levinson DF, Duan J, ym. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009;460:753–7.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, ym. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744–7.
- Tilghman SM. The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development. *Cell* 1999;96:185–93.
- Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, ym. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 2009;18:4046–53.
- Uchida S, Hara K, Kobayashi A, ym. Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 2011;69:359–72.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, ym. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–54.

## Summary

### Genome, environment and plasticity of the brain underlying individual adaptation

Epigenetic mechanisms mediate the interaction between environment and genome. On molecular level, these mechanisms are active in plastic processes of the brain and influence brain function and the person's ability to adapt to the environment. Genomic variations provide individual options for this adaptation, and a spectrum of behavioral patterns necessary for species preservation. Adaptation processes may also be harmful in respect of individual health, leading even to psychiatric illnesses, but are still meaningful as seen through the person's inner experience, genome or environment.