

aus: Sonderheft zur Epigenetik (2016), BRIEFE zur Orientierung im Konflikt Mensch - Erde, Evangelische Akademie Sachsen-Anhalt e.V., S. 7-15; zuerst publiziert in Heft 110, S. 5-13.

Vererbungslehre auf schwankendem Grund: Von der Genetik zur Epigenetik

von Paul Gottlob Layer,

Professor (i.R.) für Entwicklungsbiologie und Neurogenetik
am Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt.

Ein guter Zuchtbulle erzeugt leistungsfähige Rinder, und Kinder sind ihren Eltern ähnlich. Was der Mensch schon seit alters her weiß, betrifft die Frage nach der Vererbung von Eigenschaften: Das ist Genetik. Aber auch lange schon beschäftigten sich Biologen mit der Frage, wie sich die vielen Tierarten im Laufe einer langen Stammesgeschichte herausbilden konnten, und das ist Evolution. Wie wird Konstantes über Generationen bewahrt und Diverses/Neues eingeführt? Die überragenden Erfolge der Genetik im zwanzigsten Jahrhundert haben uns, so sehr sie einerseits bewundernswürdig sind, aber auch im Glauben eingelullt, wir hätten diese Prozesse vollständig verstanden. Mit dem Aufkommen der so genannten *Epigenetik* kommen Grundlagen sowohl der Individual-, wie auch der Stammesentwicklung jedoch wieder ins Schwanken. In diesem Artikel will ich Ihnen einen kleinen Einblick in die Epigenetik und ihre gesellschaftliche Relevanz geben. Ein zweiter Beitrag in der Herbstausgabe der BRIEFE wird sich mit den Auswirkungen dieser Erkenntnisse auf unser Verständnis der Evolution und damit auf unser Weltbild beschäftigen.

Epigenese – kommt Lamarck zurück?

Jean-Baptiste Lamarck, ein namhafter französischer Botaniker und Zoologe in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts ist der Nachwelt durch seine Vorstellung zur Vererbung von im Leben erworbenen Eigenschaften bekannt geblieben: die berühmte Lamarck'sche Giraffe soll demnach ihren langen Hals dadurch erworben haben, dass sie sich beim Nahrungserwerb an Bäumen immer weiter nach oben strecken musste, weil die Blätter weiter unten schon abgefressen waren. Der verlängerte Hals wurde nach Lamarck an die Nachkommen weiter vererbt, und dasselbe Spielchen ging dann in der nächsten Generation aufs Neue los. Der Name Lamarck, das war unter ernsthaften Biologen bis vor kurzem ein absolutes *Das-geht-gar-nicht*, Lamarck war Lachplatte. Aber die Zeiten ändern sich, auch in den Naturwissenschaften. Lamarcks Bild findet sich auf der Titelseite von Fachzeitschriften, um auf die generelle Frage der Epigenetik hinzuweisen: gibt es unter gewissen Umständen (und sicherlich nicht so simpel wie bei Lamarck) doch eine Vererbung von erworbenen Zuständen?

Verblüffende Befunde aus der Epidemiologie

Wie konnte es zum Wiederaufleben längst vollständig aufgegebenen Ideen, wie dem Lamarckismus, kommen? Wie so häufig, werden Revolutionen aus verschiedenen Quellen gespeist. Hier sind es im Wesentlichen zwei: Zum einen ist es der Job von Epidemiologen, nach Ursachen für Krankheiten, die in bestimmten Bevölkerungsgruppen auftreten und evtl. über Generationen hinweg vererbt werden (transgenerationale Effekte), zu suchen; also große Populationsdaten auf familiäre Veranlagungen für bestimmte Krankheiten, auf ihre genetischen Ursachen hin zu analysieren. Dabei hat sich mehr und mehr angedeutet, dass es Auswirkungen in Nachkommen geben könnte, die möglicherweise mit den Lebensumständen von Eltern oder gar Großeltern zu tun haben, etwa hinsichtlich ihrer Ernährungslage, ihrer sozialen Stellung, oder auch Klimaveränderungen, etc. Andererseits hat sich in den letzten Jahren aus der molekularen Entwicklungsgenetik die Epigenetik als neues Forschungsfeld entwickelt, welche eine Vorstellung auf molekularer Basis liefern will, wie es zu solchen Effekten überhaupt kommen kann (s. unten).

Diese epidemiologischen Untersuchungen sind für den Menschen besonders schwierig anzustellen, da es an vergleichbaren und statistisch belastbaren Daten mangelt. Einige der besten Studien kommen aus skandinavischen Ländern (insb. Finnland), weil die Bevölkerungen dort genetisch über die letzten 200 Jahre relativ konstant waren (wenig Migrationen), und es gleichzeitig recht gute Aufzeichnungen über Klima, Hungersnöte, Epidemien, etc. gibt (s. hierzu Kegel, 2009). Erwähnt sei hier die Untersuchung einer finnischen Gruppe (Bygren et al., 2001; Kaati et al., 2002), die einen Zusammenhang zwischen der Ernährung der Großeltern und der Lebenserwartung und Krankheitsanfälligkeit ihrer Enkel hergestellt hat: Hatte der Großvater väterlicherseits (Opa_{väterlich}) während seiner so genannten *langsamen Wachstumsphase* (also, als der Opa 9-12 Jahre alt war; dies ist eine besonders sensible Phase der Spermienreifung) zu üppig gegessen, so hatten männliche Enkel, nicht aber weibliche, ein vierfach erhöhtes Risiko, an Diabetes zu sterben. Das Essverhalten der anderen drei Großeltern (Oma_{väterlich}, Opa_{mütterlich}, Oma_{mütterlich}) hatte dabei erstaunlicherweise keinen Einfluss auf den Gesundheitsstatus der Enkel. Derartige Berichte häufen sich; sie sind aus besagten Gründen mit Vorsicht zu genießen, werden aber aus verlässlichen Tierstudien gestützt. Offensichtlich sind sie höchst bedeutsam für die zukünftige Gesundheitspolitik, weil man bisher, wie gleich noch näher erläutert wird, derartige Einflüsse der Lebensumstände der Eltern oder gar der Großeltern auf die Nachkommen vollständig ausgeschlossen hatte.

Warum haut uns Biologen diese Nachricht um?

Unsere Vorstellung zur Weitergabe genetischer Information von einer Generation zur nächsten ging bisher auf ein Dogma von August Weismann (1885; s. Jahn, 2000; Gilbert, 2013) zurück. Dies lässt sich vereinfacht wie folgt darstellen: Das Genom (also die Gesamtheit aller Gene) eines neuen Individuums wird bei der Befruchtung, also bei der Fusion von Spermium und Ei der Eltern, gebildet. Bei den folgenden Zellteilungen bleibt das neu gebildete Genom immer vollständig erhalten. Schnell entstehen unzählig viele Zellen, die den Körper aufbauen, aber auch früh schon die Vorläufer der zukünftigen Keimzellen, die Urkeimzellen, aus denen später die Keimzellen, also Eier bei weiblichen, und Spermien bei männlichen Organismen, entstehen. Weismann hatte entdeckt, dass diese Urkeimzellen sehr früh in der Embryonalentwicklung jedes tierischen Organismus (inkl. Mensch) „abgestellt“ und nun durch vielfache Teilung bis hin zur Bildung von Spermien, bzw. Eiern eine eigene Zelllinie, die sog. Keimbahn, darstellen. Es war bis vor kurzem ein Dogma, dass die Zellen der Keimbahn ihr jeweiliges Genom völlig unbeeinflusst von irgendwelchen Umwelteinflüssen bis in die nächste Generation weitertragen würden (Weismann-Barriere). Mit anderen Worten, das jeweils in der Keimbahn transportierte Genmaterial (das Genom) schien völlig vor Einflüssen aus dem Rest des Körpers oder gar seiner äußeren Umwelt (also z.B. durch Diät der werdenden Mutter) geschützt zu sein, um nach der Fusion von Spermium und Ei die nächste Generation zu begründen. Wie wir unten sehen werden (s. auch Gilbert, 2013), zeigt die Epigenetik, dass dies nicht immer stimmt.

Der Stoff für die Gene und das Aufkommen des genetischen Determinismus

Ein paar Grundbegriffe aus der Molekularbiologie müssen eingeführt werden, bevor wir mit unserer Geschichte zur Epigenetik fortfahren können. Was sind Gene? Gene sind nichts Mystisches, sie sind „reine Chemie“. Sie bestehen aus Desoxyribonukleinsäure; ein sehr schwieriges und langes Wort, deshalb sagen wir einfach DNS, oder engl. DNA (S steht für Säure, A steht engl. für Acid). Vier verschiedene Grundbausteine, die sog. Nukleotide A, T, C, G (s. Abb. 1), werden in spezifischer Reihenfolge chemisch verknüpft. So erhalten wir einen Strang, der viele Milliarden solcher Nukleotide enthält. Dieser Strang wird nun mit einem komplementären Strang (wobei sich A immer an T, und C an G des komplementären Strangs anlagert) zu einem Doppelstrang zusammengefügt. Durch physikalische Eigenschaften lagert sich dieser Doppelstrang, auf dem sich viele Gene befinden, zur bekannten Doppelhelix zusammen und bildet – hoch verdrillt und in Kombination mit bestimmten Proteinen – das Chromatin (s. unten). Die DNS enthält die Informationen zur Herstellung von Proteinen (Eiweißstoffen), die sowohl für den Aufbau des Körpers, aber besonders auch als Enzyme zu seiner ständigen Funktion gebraucht werden. Proteine bestehen aus langen Polymerketten von Aminosäuren. Bestimmte Kombinationen aus jeweils drei Nukleotiden kodieren für je eine bestimmte Aminosäure (genetischer Code). Besteht ein Protein xy z.B. aus 100

Aminosäuren, so wird es von 300 Nukleotiden (in einer ganz bestimmten Reihenfolge) kodiert. Dies wäre das Gen xy für das Protein xy (der Einfachheit halber bleiben dabei gewisse wichtige DNA-Anfangs- und Endstrukturen unberücksichtigt; z.B. die *Promotoren* s. unten).

Die DNS befindet sich im Zellkern, während die Synthese der Proteine außerhalb des Kerns in sog. Ribosomen stattfindet. Um die Informationen von der DNS aus dem Kern heraus zu schleusen, hat die Natur noch eine wichtige Zwischenstufe erfunden, nämlich die Umschreibung (Transkription) der DNS auf eine Boten-RNA oder mRNA (m für *messenger*) im Kern, wonach erst außerhalb desselben in einem komplexen Prozess die Übersetzung (Translation) in die Proteine erfolgt. Als dieser Mechanismus zuerst entdeckt wurde, schien es so, als ob von einem bestimmten DNA-Abschnitt (dem Gen) jeweils genau nur ein bestimmtes Protein gebildet würde und somit ein bestimmtes Gen auch nur eine Funktion haben könne (*Ein-Gen-Ein-Protein-Dogma* nach Beadle and Tatum, 1941; s. Crick, 1970). Bald wurde jedoch erkannt, dass die Prozesse zur Umsetzung von genetischer Information in zugehörige Proteine oft viel komplizierter sind (z.B. durch das sog. *Spleißen* oder *posttranslationale Modifikationen*, etc., worauf hier nicht näher eingegangen werden kann), dass also aus einer bestimmten DNS-Sequenz (einem Gen) mehr als nur ein Protein entstehen kann (Abb. 1). Also noch einmal: Ein Gen kann im Einzelfall auch einmal nur *eine* Funktion haben, oft aber dient es – eingebunden in komplizierte Netzwerke - durchaus mehreren, oder gar vielen Funktionen (deshalb sind auch die meisten Krankheiten nicht monogenetisch!), ein Hinweis darauf, dass die Genexpression nicht allein genetisch gesteuert wird. Schon auf dieser Ebene könnte man den Beginn der Epigenetik ansetzen.

Zu diesen Erkenntnissen hat vor allem die molekulare Entwicklungsbiologie, wie sie seit den frühen 80er Jahren erblüht ist, maßgeblich beigetragen. Um einen komplexen Organismus von einer befruchteten Eizelle bis zum adulten (erwachsenen) Tier zu bauen, braucht es erstaunlich wenige Gene (beim Menschen nur etwa 22000), jedoch sehr viel mehr Proteine und unendlich viele Funktionen. Dabei wird die embryonale Entwicklung durch *differentielle Genexpression* gesteuert, d.h. jedes Protein muss zur richtigen Zeit am richtigen Ort gebildet werden. Die Gene selbst sind „tote Chemie“, d.h. sie sind still, bewirken nichts, wenn sie nicht gezielt an- und abgeschaltet (aktiviert bzw. inhibiert) werden. Dabei sind starke Rückkopplungsschleifen entscheidend (s. Pfeil in Abb. 1), d.h. bestimmte Proteine steuern selbst wieder die Expression von weiteren Genen. So ergeben sich Gen-Protein-Gen-Kaskaden: Gen 1 macht Protein 1, welches die Expression von Gen 2 reguliert, etc. (Abb. 1).

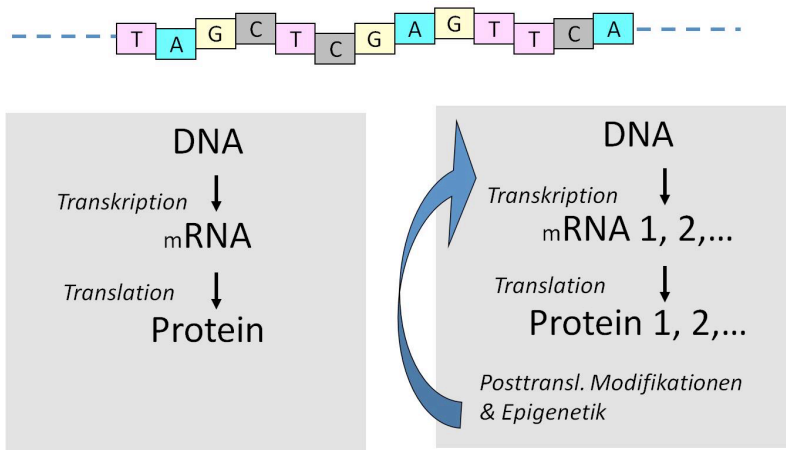


Abb. 1. (oben) schematische Darstellung eines Gens als DNA-Abschnitt mit einer bestimmten Sequenz der Nucleotide Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). (unten). Frühere (links) und neuere Sicht (rechts) der Umsetzung eines Gens in Protein(e). Pfeil (rechts) deutet auf Rückkoppelungsprozesse hin, denen zufolge die Expression eines Gens die Expression weiterer Gene nach sich ziehen kann. Weiter s. Text.

Historisch in seiner Entstehung zwar nachvollziehbar, hat das besagte Tatum-Beadle-Dogma, welches inzwischen häufig als viel zu simpel erkannt wurde, eine viel zu fixe Vorstellung der Wirkung von Genen befördert, einer Haltung, die man als *Genzentrismus* bezeichnen kann (bis weit ins öffentliche Denken hinein; man denke nur an Aussagen wie „... der neue Macan hat echte Porsche-Gene unter der Haube“). Diese Meinung/Haltung hat die weitere Entwicklung der Biologie, z.B. in der Evolutionslehre, stark beeinflusst, ja – aus meiner Sicht – fehlgesteuert und behindert. So hat dies zum Neodarwinismus beigetragen, welcher die Entstehung von neuen Arten jedoch nur unvollständig erklären konnte (s. dazu Arthur, 2011 und meinen nachfolgenden Artikel in Heft 110).

Molekulare Epigenetik

Bevor wir fortfahren, bedarf der Begriff *Epigenetik* einer Definition, wie sie etwa im Lehrbuch „*Evolution – a developmental approach*“ (Arthur, 2011) zu finden ist: *Epigenese ist ein Wort, das mit Vorsicht zu gebrauchen ist, da es in zu vielen Bedeutungen benutzt wurde und wird. Zunächst kann es einfach das Studium der Entwicklung bedeuten. Oder es kann das Studium der Entwicklung unter Berücksichtigung der Wirkung von nicht-genetischen Agenzien bedeuten. Und seit kurzem bezieht sich der Begriff spezifisch auf das Studium von DNA-Methylierungsmustern und deren Effekten auf die Entwicklung.* Ich befasse mich hier mit den beiden letzten Bedeutungen.

Die eigentliche Epigenetik hat nun in den letzten Jahren zusätzliche Ebenen der möglichen Regulation von Genen aufgezeigt. Hierbei handelt es sich darum, wie bestimmte Gene im adulten Organismus dauernd an-, bzw. dauernd abgeschaltet bleiben; es geht also um robuste Genschalter, welche dafür

sorgen, dass in bestimmten Zelltypen nur Teile des gesamten Genoms aktiv, viele aber inaktiv sind. Dies macht Sinn, weil eine Muskelzelle zu ihrer Funktion nur bestimmte Proteine benötigt, eine Nervenzelle aber wieder andere. Dabei unterscheidet man zwei Arten der epigenetischen Genregulation:

1. Im Promotor eines Gens (*Promotor* = der einem Gen vorgeschaltete DNA-Abschnitt, über welchen die Aktivierung des Gens vollzogen wird) werden an bestimmte Nukleotide Methylgruppen angekoppelt (DNA-Methylierung), was zur Abschaltung des Promotors, und damit zur Stilllegung des Gens führt; oder es kann zur Anheftung von Azetylgruppen an die Promotoren kommen (DNA-Azetylierung), was zu einer Aktivierung des Gens führt.

2. Ein zweiter Regulationsweg läuft nicht auf DNS-, sondern auf der nächst höheren strukturellen Ebene, der sog. Nukleosomen, welche wichtige Teile der Chromatinstruktur (also der Chromosomen) ausmachen: Die DNS-Helix ist in den Nukleosomen um Kerne aus sog. Histon-Proteinen gewunden. Diese Histone können ihrerseits wieder azetyliert bzw. methyliert werden. Die Azetylierung führt zur Lockerung der dicht gepackten Nukleosomen, was zur Genaktivierung beiträgt; werden sie hingegen methyliert, geschieht genau das Gegenteil und bestimmte Gene werden gehemmt. Es ist wahrscheinlich, dass es noch weitere epigenetische Mechanismen gibt, die aber heute einfach noch nicht bekannt sind.

Die Agouti-Maus: Wo sich molekulare Genetik und Epidemiologie treffen

Offenbar sind diese fein regulierten epigenetischen Prozesse überaus bedeutsam, um allen Körperzellen ein *Zellgedächtnis* zu vermitteln. Nur so kann eine Muskelzelle auf Dauer eine Muskelzelle bleiben. Verliert sie dieses Gedächtnis, dann könnte dies u.a. zu ihrer Entartung, also evtl. zur Krebsentstehung führen.

Besonders überraschend und bedeutsam war der Befund, dass solche epigenetischen Veränderungen selbst vor Keimzellen (Eier, Spermien) nicht Halt machen und in die nächste Generation übertragen werden können (transgenerationale Effekte). Das heißt, die oben genannte Weismann-Barriere schützt nicht vor derartigen Einflüssen. Dies wurde durch Experimente mit dem sog. Agouti-Mausstamm gezeigt. Zwei von den Agouti-Mäusen sind schon längst mediale Stars (Abb. 2):



<http://discovermagazine.com/~media/import/images/2/1/b/agoutimice425>

Abb. 2: Zwei genetisch identische Agouti-Mäuse: bei aktivem Agouti-Gen ist sie gelb und dickleibig (links), bei inaktivem Gen (rechts) ist sie grau und normalgewichtig. Weiter s. Text.

Die eine hat ein dunkelgraues Fell und ist schlank und rank; die andere hat ein gelbes Fell und ist überaus fettleibig. Wie ist dies möglich, wenn man weiß, dass die beiden genetisch identisch sind? Nun, das von beiden getragene *Agouti*-Gen bewirkt im aktiven Zustand, dass das Fell von graubraun zu gelb verändert wird, und es begünstigt die Fettleibigkeit; bleibt dieses Gen inaktiv, so ist die Maus in Farbe und Gewicht unauffällig. Was war die Vorgeschichte dieser beiden Mäuse? Die Mutter der gelben Maus hatte während ihrer Trächtigkeit mit ihrem Futter zu wenig Substanzen mit Methylgruppen (z.B. Folsäure) erhalten. Dadurch wurde das *Agouti*-Gen im Embryo nicht methyliert (also nicht gehemmt), und somit wurde in diesem Embryo das *Agouti*-Gen angeschaltet („exprimiert“). Aus derartigen Versuchen hat man gelernt, dass die Muster von DNS-Methylierungen zumindest von einigen Genen weitervererbt werden können, und zwar über 12 Generationen hinweg und selbst nach Anreicherung des Futters durch methylgruppenhaltige Substanzen. Die Ernährung der werdenden Mutter kann also die Eigenschaften (den *Phänotyp*) ihrer Nachkommen in der nächsten und übernächsten Generation mit beeinflussen.

Sehen Sie nun den Zusammenhang der Epigenetik mit Lamarck? Zum Schluss noch eine andere beängstigende Studie (Pembrey et al., 2006). Es ging in dieser breit angelegten epidemiologischen Untersuchung u.a. darum, ob das Rauchverhalten der Eltern in ihrer Jugend Einfluss auf ihre Kinder haben kann (Abb. 3). Die Väter wurden befragt, ob sie Raucher sind und wann sie mit dem Rauchen begonnen hatten. War das Kind ein Junge, so wurde folgender Zusammenhang festgestellt: Hatte der

Vater mit 16 Jahren oder später mit dem Rauchen begonnen, so zeigten sich keine Auswirkungen; hatte er aber schon mit 11 Jahren damit angefangen (was heute leider viel zu häufig der Fall ist), dann war der Sohn stark übergewichtig. Auf Töchter traf diese Korrelation nicht zu; ebenso nicht für rauchende Mütter (woraus im Umkehrschluss allerdings nicht abgeleitet werden kann, dass das Rauchen der Mütter für die Kinder unschädlich sei).

Zusammenfassung und Ausblick

Die Epigenetik erfreut sich eines wachsenden Forschungsinteresses und vermehrter öffentlicher Aufmerksamkeit. Im Detail kennen wir zwar schon einige biochemische Details, ihre Sprache, ihr Code aber ist noch weitgehend unverstanden. Die Epigenetik als Teil der modernen Entwicklungsbiologie zeigt uns, wie schwankend der Grund der genetischen Forschung immer noch, bzw. wieder ist. Und schon jetzt zeichnen sich weitreichende Implikationen ab, die in verschiedene Richtungen weisen; z.B. auf das Spannungsfeld zwischen einer Generationen übergreifenden Verantwortung und den je individuellen Freiheitsrechten als Gegenstand einer Ethik der Epigenetik; dies wurde oben angedeutet; oder auch auf ein anderes Verständnis von Evolution und damit unseres Weltbildes. Insofern ist die Epigenetik also nicht nur von grundlegendem naturwissenschaftlichem Interesse, sondern sie hat immense gesellschaftliche, ja globale Relevanz.

Lesen Sie mehr in Heft 110 (4/2014)

Literatur:

Arthur, W. (2011). Evolution – A Developmental Approach. Wiley-Blackwell.

Bygren L.O., Kaati, G., Edvinsson, S. (2001). Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. Acta Biotheoretica 49, 53-59.

Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. Nature 227, 561-563.

Gilbert, S.F. (2013). Developmental Biology (10th edit.). Sinauer Ass. Inc.

Jahn, I. (2000). Die Geschichte der Biologie. Spektrum Akademischer Verlag (3. Auflage), S. 441-444.

Kaati G., Bygren L.O., Edvinsson S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents and grandparents slow growth period. Eur J Hum Genet. 10, 682-688.

Kegel, B. (2009): Epigenetik – wie Erfahrungen vererbt werden. DuMont Buchverlag.

Pembrey M.E. et al. (2006). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. Eur J Hum Genet. 14, 159-166.