

typische Aminosäure betrachtet werden sollte. Mit einer minimalen Veränderung (Harmonisierung) ist das glänzende mathematische System gerettet. Auf eine solche Harmonisierung kommt ein intelligenter Geist intuitiv, da er immer nach Verallgemeinerungen und einheitlichen Mustern sucht. Wir sprechen ja auch von 20 Aminosäuren, die am Aufbau von Proteinen beteiligt sind, obwohl Prolin eigentlich eine Iminosäure ist; wir harmonisieren häufig.

Die schönen mathematischen und nicht-mathematischen Muster in der tabellarischen Darstellung des genetischen Codes existieren ausschließlich im Geist; sie sind vorhanden, obwohl sie keine biologische Relevanz haben. Dies zeigt ein intelligentes Signal an und unterscheidet sich von einem typischen biologischen Merkmal. Die Notwendigkeit zur Harmonisierung sollte daher nicht als Schwäche des Arguments für intelligentes Design gelten, sondern als eine Stärke!

Literatur

- FREEMAN JS (1998) The genetic code is one in a million. *J. Mol. Evol.* 47, 238–248.
- FREEMAN SJ (2003) The case for an error minimizing standard genetic code. *Origins Life Evol. Biosph.* 33, 457–477.
- FREELAND SJ, WU T & KEULMANN N (2003) The case for an error minimizing standard genetic code. *Origins Life Evol. Biosph.* 33, 457–477.
- HAIG D & HURST LD (1991) A quantitative measure of error minimization in the genetic code. *J. Mol. Evol.* 33, 412–417.
- GITT W (2002) Am Anfang war die Information. Holzgerlingen.
- JUNKER R & SCHERER S (Hg, 2013) *Evolution. Ein kritisches Lehrbuch*. Gießen, 7. Auflage.
- SHCHERBAK V & MAKUKOV MA (2013) The “Wow! signal” of the terrestrial genetic code. *Icarus* 224, 228–242.
- TAYLOR FJR & COATES D (1989) The code within the codons. *BioSystems* 22, 177–187.

Anschrift des Verfassers:

*Juri van Dam, Rosenbergweg 29, 72270 Baiersbronn;
email: juri.vandam@gmail.com*

■ BIOLOGIE

Der Mensch und sein Genom. IV. Epigenetik

Die umfangreichen Kenntnisse über das Erbgut vieler Organismen und die Mechanismen, wie die darin abgelegte Erbinformation genutzt wird haben viel zum Verständnis über den Bau von Lebewesen beigetragen. Das System wird aber zunehmend komplizierter: Die DNA ist ein Teil eines komplexen Netzwerks. Ihre Bausteine können – auch durch Umwelteinflüsse – chemisch so verändert werden, dass sie Spuren im Erbgut hinterlassen und sich so auf nachkommende Generationen auswirken können.

Harald Binder

Einleitung

J.-B. DE LAMARCK hat bereits lange vor DARWIN zu Beginn des 19. Jahrhunderts die Veränderlichkeit von Organismen zu erklären versucht. Auf ihn geht die Idee zurück, dass Merkmale, die im Laufe des Lebens erworben wurden, an die nächste Generation vererbt werden könnten. Im Biologieunterricht gehören die Giraffen, die ihren Kopf nach immer höheren Nahrungsquellen strecken und dadurch einen immer längeren Hals bekommen, zu den Standardbeispielen. DARWINS

Erklärung zur Entstehung der Arten durch zufällige Variation und Selektion hat sich jedoch durchgesetzt, und Generationen von Schülern haben die Argumente gelernt, warum DARWIN Recht hat und LAMARCKS Erklärung falsch sei.

Nun gibt es inzwischen aber eine Reihe von Studien, die belegen, dass Umwelteinflüsse bei Tieren und Menschen – wie z.B. der Kontakt mit DDT oder Dioxinen – dazu führen können, dass in den nächsten Generationen bestimmte Krankheitsbilder wie Fettleibigkeit oder Diabetes gehäuft auftreten. Vererbung erworbener

Eigenschaften konnte z.B. in Pflanzen, Würmern, Fliegen und Fischen beobachtet werden. Bei diesen Vererbungen wird aber die Abfolge der DNA-Bausteine A, C, G und T nicht verändert, sondern Merkmale auf andere Weise an die nächste Generation weitergegeben.

In der „Epigenetik“ werden solche Faktoren und Mechanismen untersucht, die der DNA „aufgesetzt“ sind und deren Funktion beeinflussen können. Die Epigenetik führt uns eine weitere staunenswerte Dimension der Vererbung vor Augen. Die Erklärungsversuche von LAMARCK müssen daher heute differenzierter betrachtet werden.

Epigenetik

Die Genetik im Sinne von „Vererbungslehre“ untersucht die Prozesse und Gesetzmäßigkeiten, die bei Weitergabe von Merkmalen an die nächste Generation (z.B. bei der Zellteilung oder der Zeugung von Nachkommen) beteiligt sind. Gregor MENDEL hatte Mitte des 19. Jahrhunderts Zusammenhänge und Regelmäßigkeiten bei umfangreichen Kreuzungsversuchen mit verschiedenen Pflanzen beobachtet und mittels seiner bekannten Vererbungsgesetze beschrieben. Im Jahr 1953 beschrieben WATSON & CRICK das Modell der DNA-Doppelhelix und merkten am Ende ihrer bahnbrechenden Veröffentlichung an: „Es ist unserer Aufmerksamkeit nicht entgangen, dass die spezifische Paarbildung, die wir postuliert haben, unmittelbar einen möglichen Kopiermechanismus für das genetische Material nahe legt.“¹ Diese Feststellung hat wesentlich dazu beigetragen, dass seither die DNA im Fokus der Molekulargenetik steht.

Die Epigenetik führt uns eine weitere staunenswerte Dimension der Vererbung vor Augen.

Die umfangreichen Forschungen an den molekularen Grundlagen der Vererbung haben inzwischen aber auch zu der Erkenntnis geführt, dass ein wichtiger Teil der für die Entwicklung von Zellen und Organismen erforderlichen Informationen gar nicht in der DNA-Sequenz selbst liegt. In der Vorsilbe „epi“ im Begriff „Epigenetik“ kommt zum Ausdruck, dass etwas „dazu“ kommt, das „außerhalb“ der bisher bekannten DNA-zentrierten Mechanismen bei Vererbungs- und Entwicklungsvorgängen liegt und von wesentlicher Bedeutung ist.

Derzeit werden vor allem drei verschiedene biochemische Phänomene untersucht, die epigenetische Prägungen auf der molekularen Ebene begleiten oder verursachen:

Kompakt

Die Forschung der Epigenetik hat ein weiteres Fenster geöffnet, durch das wir erkennen können, dass nicht nur die DNA ein zentrales informationstragendes Biomakromolekül bei Vererbungsvorgängen ist. An der DNA und auch an Proteinen, die mit DNA in Kontakt stehen, sind chemische Markierungen vorhanden, die sehr unterschiedliche Muster aufweisen und damit ebenfalls Information beinhalten bzw. weitergeben. Die Muster sind sehr variabel und stehen im Zusammenhang mit Veränderungen von Merkmalskomplexen bei sich teilenden Zellen (Differenzierung). Die Epigenetik zeigt, dass diese chemischen Modifikationen sowohl die Vererbung erworbener Eigenschaften an die nächsten Generationen ermöglichen, als auch die individuelle Entwicklung (Ontogenese) und die lebenslange neuronale Flexibilität sicherstellen. Die Frage nach der Entstehung solcher komplexen, fein abgestimmten Regelnetzwerke drängt sich auf. Ob epigenetische Mechanismen evolutionäre Erklärungen zur Entstehung der Arten stärken, ist ausgehend vom derzeitigen Kenntnisstand fraglich – das Orchester spielt scheinbar ohne Dirigent und Komponist.

- durch kleine Methylgruppen veränderte DNA-Bausteine (Anfügen von $-\text{CH}_3$)
- Änderungen im Chromatin* durch chemische Modifikation der Histone*
- Wechselwirkungen der DNA mit RNA-Molekülen, die nicht für Proteine codieren

Diese Prozesse werden nachfolgend kurz vorgestellt und dann erläutert, wie sie zur Erklärung von beobachteten Vererbungsvorgängen beitragen.

Chemische Modifikationen an DNA-Bausteinen

Die Arbeitsgruppen von Walter GILBERT und Frederick SANGER entwickelten Mitte der 1970-er Jahre Methoden zur Sequenzierung von DNA-Molekülen, d.h. man konnte die Abfolge der „Buchstaben“ (Nukleotide) des Erbguts lesen. Im Zusammenhang mit dem Projekt zur Entschlüsselung des menschlichen Genoms (Human Genome Project, HGP) sind diese Methoden weiterentwickelt und durch leistungsfähigere Methoden ersetzt worden. Die heute verfügbare Technik erlaubt es innerhalb weniger Tage, nahezu² das gesamte Erbgut (Genom*) eines Menschen zu sequenzieren. Durch die Verfügbarkeit solcher leistungsfähiger, weitgehend automatisierter Technologien werden täglich neue DNA-Proben von den verschiedensten Organismen analysiert.

Nachdem man ungewöhnliche Arten der Vererbung entdeckt hatte, ist bei sorgfältigen Untersuchungen des Erbguts aufgefallen, dass manche „Buchstaben“ der DNA (A, C, G und T; für die vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin) chemisch modifiziert sind: sie enthalten eine Methylgruppe – man kann sich das anschaulich wie einen kleinen „chemischen i-punkt“ auf dem DNA-Buchstaben vorstellen.

In zwei einflussreichen Veröffentlichungen im Jahr 1975 wurde dokumentiert, dass vor allem

Henne und Ei: Ein Blick zurück

Das Henne-Ei-Problem ist ein anschauliches Beispiel, an dem Philosophen bereits in der Antike unterschiedliche Ideen zur Entstehung und Ausbreitung des Lebens diskutiert haben. Auch eine Abwandlung dieses Themas, nämlich die Frage: „Wie wird aus dem Ei eine Henne?“ wurde z. B. von ARISTOTELES (384-322 v. Chr.) bereits empirisch untersucht. Dabei beobachtete er Hühnereier in unterschiedlichen Entwicklungsstadien und die sich darin entwickelnden Küken. Für seine Erklärungsversuche gebrauchte er den Begriff „eidos“. Er umfasst ein weites Bedeutungsspektrum. ARISTOTELES drückt damit aus, dass die Materie in einer typischen, für diese Art spezifischen Weise ausgeprägt wird.

Auch den Begriff „Epigenese“ verwendet er und formuliert damit den Gedanken, dass sich bei der Entwicklung eines Lebewesens Strukturen wie z. B. Organe ganz neu formen und nicht bereits in Ei- oder Samenzellen in Miniatur vorgebildet waren, wie es von anderen, z. B. von ANAXAGORAS (499-428 v. Chr.) vertreten wurde. Dessen als Präformationslehre bezeichnete Position wurde also bereits in der Antike kontrovers diskutiert. Die

Auseinandersetzung zwischen diesen beiden Positionen, Epigenese und Präformation, erlebte im 17. und 18. Jahrhundert durch den überragenden Erfolg der NEWTON'schen Mechanik und DESCARTES' Dualismus noch einmal eine Blüte (LAUBICHLER 2005).

Für die moderne Naturwissenschaft hat der britische Entwicklungsbiologe C. H. WADDINGTON (1905-1975) den Begriff der Epigenetik eingeführt. Er arbeitete u. a. mit H. SPEMANN in Freiburg und T. H. MORGAN in Kalifornien zusammen (der die Taufliege *Drosophila* als Modellorganismus für die Genetik eingeführt hat). In seinem Buch *The Strategy of the Genes* (1957) illustriert WADDINGTON anhand zweier Abbildungen seine Vorstellungen von Epigenetik im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Lebewesens: Darin durchläuft eine Kugel, die den Verlauf der Entwicklung eines Lebewesens repräsentiert, eine strukturierte, mit Tälern durchzogene abschüssige Landschaft. In diesen sich verzweigenden Tälern kann die Kugel jetzt – durch verschiedene Faktoren beeinflusst – auf unterschiedlichen Wegen bergab rollen. Die Gestaltung der Landschaft, d. h. die Anlage

und der Verlauf der Täler, wird durch verschiedene Faktoren in komplexer Weise verursacht (Abb. 1a, b). WADDINGTON bezeichnete mit Epigenetik ein Forschungsfeld, in dem Genetik und Embryonalentwicklung gemeinsam im Blickfeld sind und untersucht werden. Daher wird er in der Literatur zur Evolutionären Entwicklungsbiologie (EvoDevo) als einer deren maßgeblichen Pioniere zitiert (siehe JUNKER 2009).

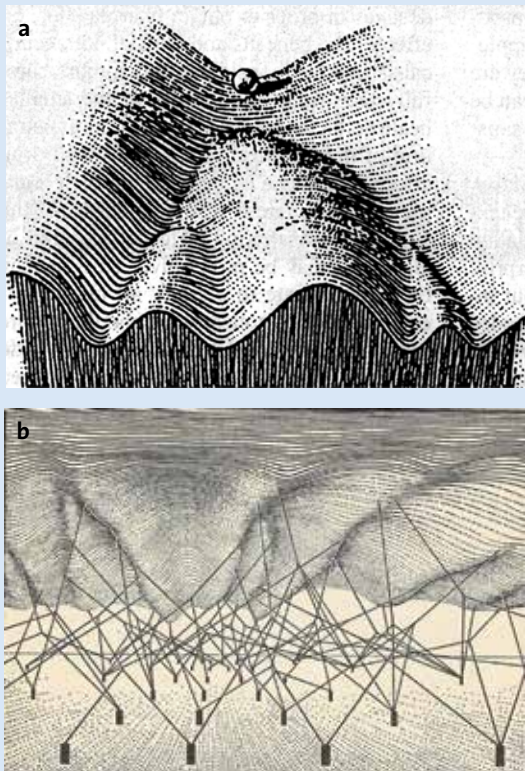


Abb. 1 a Modell einer Entwicklungslandschaft; b Blick hinter die Kulissen: die Landschaft wird durch ein komplexes Netzwerk gestaltet. (Nach WADDINGTON 1957, 29 und 36)

Cytosine (s. Abb. 2) methyliert sind und zwar typischerweise, wenn direkt auf C ein G folgt. Diese Muster werden CpG* genannt. Schon damals wiesen die Autoren darauf hin, dass diese methylierten CpG-Bereiche eine epigenetische Markierung darstellen könnten (JONES 2012).

Das heißt, die DNA wird gezielt methyliert und diese Markierungen können bei der Zellteilung vererbt werden.

JONES (2012) schreibt in einem Übersichtsbeitrag, dass in Wirbeltieren mehr als die Hälfte der Gene methyliert sein kann, weil viele CG-Muster darin vorkommen, während der Rest des Genoms wenig CG aufweist. Findet sich die CpG-Methylierung z. B. in der Nachbarschaft von Startstellen für die Gene, so werden diese blockiert. Befinden sich hingegen Methylierungen innerhalb des Gens selbst, wird die Ausprägung des Gens eher verstärkt.

Methylierte DNA und Vererbungsphänomene

Vor allem die beschriebenen Methylierungen von DNA-Bausteinen werden zur Erklärung verschiedener Beobachtungen bei Vererbungsvorgängen genutzt. Typischerweise gehen auch in diesem Forschungsbereich Entdeckungen auf krankhafte Abweichungen vom Normalfall zurück. Epigenetische Einflüsse scheinen aber an vielen normalen physiologischen Prozessen beteiligt zu sein.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Mütter, deren Schwangerschaft in Hungerzeiten fiel, also durch massive Mangelernährung geprägt war, ihren Kindern und Enkeln Veranlagungen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vererbten. Auch im Zusammenhang mit der Entstehung von Krebs werden epigenetische Ursachen untersucht.

Im Labor von SKINNER (2015) wurden trächtigen Ratten während der zweiten Schwangerschaftswoche hohe Dosen von kommerziellen Pflanzenschutzmitteln injiziert. Fast alle männlichen *Nachkommen* entwickelten daraufhin abnorme Hoden, die nur wenige vitale Spermien produzierten. Selbst männliche Ratten der vierten und fünften Generation waren von denselben Problemen betroffen. Auch bei Verabreichung von Kerosin und Dioxin an trächtige Ratten treten erbliche Störungen noch bis zur vierten Generation auf; in diesen Fällen zeigten sich eine veränderte Geschlechtsreife, Fettleibigkeit, krankhafte Veränderungen an Nieren, Eierstöcken und Prostata. Bei Nagetieren ist also wiederholt gezeigt worden, dass veränderte Methylierungsmuster über mehrere Generationen epigenetisch vererbt werden können (vgl. Abb. 3).

Bei der Explosion in einer Chemiefabrik in Seveso (Italien) wurde 1976 die dortige Bevölkerung hohen Dioxinbelastungen ausgesetzt. Bei ca. 1000 Frauen wurden der Dioxingehalt im Blutkreislauf gemessen und die gesundheitlichen Folgen im Verlauf der Zeit untersucht. Bei vielen Enkeln der von Dioxin geschädigten Frauen wurden auffällig hohe Schilddrüsen-

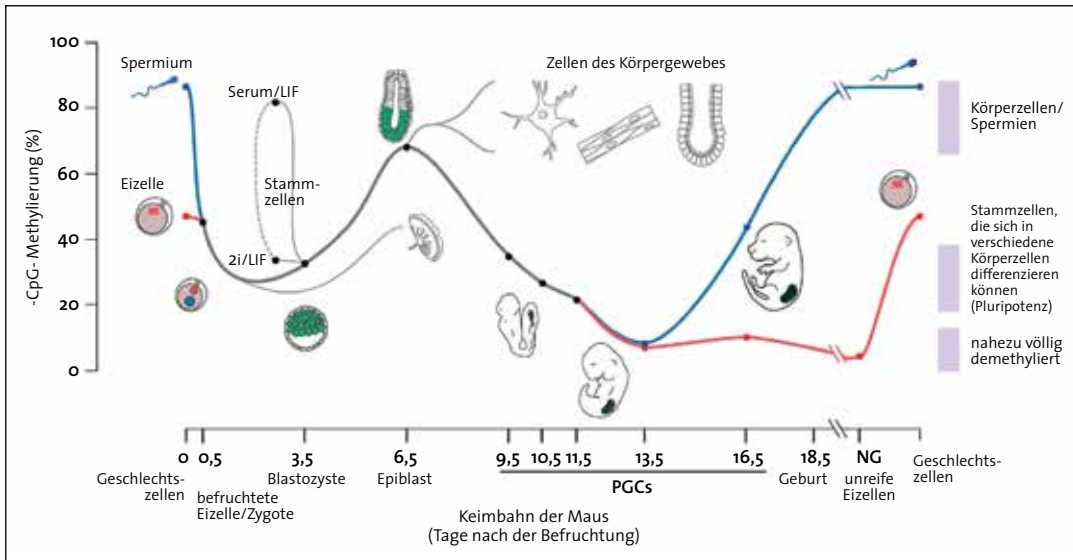


Abb. 2 Veränderungen im Methylierungsgrad von -CpG- bei Geschlechtszellen in verschiedenen Entwicklungsstadien der Maus. Männliche und weibliche Geschlechtszellen unterscheiden sich deutlich im Umfang der Methylierung. In der befruchteten Eizelle (Zygote) werden die Methylgruppen zunächst verringert, steigen dann an für die Bildung der Zellen für unterschiedliche Körpergewebe. Die Vorläuferzellen der Spermien werden nach Durchlaufen eines Minimums noch während der Embryonalentwicklung in großem Umfang methyliert. (Nach LEE et al. 2014; CC BY)

werte gemessen – auch hier liegt eine epigenetische Veränderung durch das Dioxin nahe.

DNA-Methylierung und die Embryonalentwicklung von Lebewesen

Bei Wirbeltieren beeinflussen DNA-Methylierungen allgemein die frühe Embryonalentwicklung, und außerdem embryonale Stammzellen und manche differenzierten Zellen, wie z.B. Blutzellen (Hämatopoese). SMITH & MEISSNER (2013) schreiben in einem Übersichtsartikel, dass trotz der Fülle von inzwischen angesammelten Kenntnissen zu methylierter DNA die exakten Zusammenhänge zwischen diesen und den entsprechenden Ausprägungen (Phänotyp) nach wie vor wegen ihrer außerordentlichen Komplexität (Vernetzung, Nichtlinearität, Anzahl beteiligter Molekültypen, Geschwindigkeit der Vorgänge) unklar bleiben.

Wie wird die DNA in Zellen gezielt und kontrolliert methyliert? Bereits seit vielen Jahren sind verschiedene Enzyme bekannt, die Methylgruppen (-CH₃) auf DNA übertragen, also dorthin „transferieren“ können; daher werden sie als DNA-Methyltransferasen (DNMT) bezeichnet. In jüngerer Zeit sind auch verschiedene Mechanismen zur Entfernung von -CH₃ von DNA beschrieben worden. Dabei zeigt sich, dass die Muster der methylierten DNA-Bereiche insgesamt erstaunlich dynamisch sind. Tatsächlich können verschiedene Gewebe und auch Entwicklungsstadien sehr zuverlässig anhand des Methylierungsgrades und des Verteilungsmusters der Methylierungen beschrieben werden. Dieses epigenetische Muster tritt erstmals in der Embryonalentwicklung in der frühen Phase nach der Einnistung der Eizelle auf und scheint die notwendige Voraussetzung dafür zu sein, dass 10.000–13.000 Gene in den verschiedenen Gewebetypen des sich bilden-

den Körpers in jeweils organspezifischer Weise exprimiert werden.

Im Gegensatz zum Erbgut in normalen Gewebezellen weist die DNA in unreifen Geschlechtszellen, Zellen früher Embryonen, aber auch die DNA embryonaler Stammzellen einen auffallend geringen Grad an Methylierung auf (nur 5–30% im Gegensatz zu 70–85% in normalen Zellen). Somit müssen bei der Entstehung dieser Zellen bis zu 15 Millionen Methylgruppen entfernt worden sein. Diese Zusammenhänge sind in Abb. 2 aus LEE et al. (2014) am Beispiel von Mäuseembryonen dargestellt.

Die Entfernung der Methylgruppen, d.h. die Löschung der epigenetischen Markierungen erfolgt in der Embryonalentwicklung in zwei Phasen. Zuerst werden nach der Befruchtung der Eizelle in der Zygote viele Methylgruppen entfernt. Nach einer Phase der Differenzierung der Zellen werden im Fötus ein weiteres Mal die epigenetischen Markierungen gelöscht. Wenn diese Demethylierungen vollständig ablaufen

Abb. 3 Agouti-Mäuse: Die beiden Mäuse haben gleiches Geschlecht und Alter; sie unterscheiden sich in Fellfarbe und Fettleibigkeit. Die unterschiedliche Erscheinungsform geht auf das Agouti-Allel *A^y* zurück. Dieses weist in beiden Organismen dieselbe DNA-Sequenz auf, ist aber jeweils unterschiedlich epigenetisch markiert. (Wikimedia Commons, CC BY 3.0)





Abb. 4 Normale und epigenetisch veränderte Blüten („Peloria“; rechts oben) des Leinkrauts *Linaria vulgaris*. (Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0; Peloria © Arne ANDERBERG, Naturhistorisches Reichsmuseum Stockholm)

würden, sollten eigentlich die gesamten epigenetischen Markierungen gelöscht sein. Offensichtlich bleiben aber bestimmte Methylgruppen von der Löschung verschont (FICZ 2015; SCHÜBELER 2015).

JURKOWSKA & JELTSCH (2013) stellen die molekularen Prozesse zur Methylierung von DNA und der Entfernung von Methylgruppen unter dem Begriff der genomischen Prägung (*genomic imprinting*) vor und betonen dabei besonders die Unterschiede der Geschlechter. Während ein weibliches Kind im Mutterleib heranwächst, werden die Eizellen für später bereits gebildet. Diese Eizellen werden während dieser Entwicklung bereits demethyliert, d.h. die Blockierung für das Ablesen der Gene für die nächste Generation wird aufgehoben. Im Gegensatz dazu geschieht dies bei Spermien erst nach der Befruchtung einer neuen Eizelle, d.h. in der Zygote (SURANI et al. 2007).

DNA-Methylierung und das Neuronalsystem

Neben der Embryonalentwicklung wird in vielen Studien der Einfluss von methylierter DNA auf die Entwicklung und Funktion von Nervenzellen und Nervensystemen untersucht. Die Nervenzellen der Großhirnrinde zeichnen sich im Gegensatz zu den Keimzellen dadurch aus, dass sie während der gesamten Lebensphase durch Anbringen und Abspalten von Methyl-

gruppen an der DNA neu programmiert werden können. Durch diese epigenetischen Veränderungen gewinnen die Neuronen hohe Plastizität, um neue Informationen integrieren und speichern zu können. Die Enzyme, die in der Embryonalentwicklung die DNA-Methylierungen entfernen (Tet1, -2 und -3), zeigen im Gehirn die höchste Aktivität (KEVERNE et al. 2015).

Die lebenslange Anpassungsfähigkeit des Gehirns und dessen Leistung spiegelt sich in einer anhaltenden Aktivität der Enzyme, die Methylgruppen an der DNA transferieren, wieder.

Modifikationen an Histonen

Neben den Methylierungen an DNA-Bausteinen sind in der Epigenetik noch weitere molekulare Veränderungen bekannt, die sich auf die Vererbung auswirken können und hier kurz beschrieben werden.

Histone sind Proteine, mit deren Hilfe die DNA im Zellkern platzsparend aufgewickelt und verpackt wird (Abb. 5). Bestimmte Aminosäuren der Histone – vor allem am Anfang und am Ende der jeweiligen Eiweißkette – können durch Anfügen von verschiedenen chemischen Gruppen modifiziert werden (z.B. Methyl-, Acetyl-, Phosphat- oder andere Gruppen). Dadurch wird die Packungsdichte der DNA in diesem Bereich verändert und damit auch deren Zugänglichkeit für weitere Prozesse. Die DNA muss für die Verarbeitung der darin enthaltenen Information z.B. mit weiteren Proteinen in Kontakt treten können, deren Zugang durch die veränderte Verpackung ggf. erschwert ist. Diese Veränderung in der Zugänglichkeit der DNA wirkt epigenetisch.

Zumindest ein Teil dieser chemisch veränderten Histone kann spezifisch von anderen Proteinen erkannt werden und dadurch als Signal für weitere Prozesse in der Zelle wirken. Manche Autoren diskutieren hier einen „Histon-Code“, der neben dem genetischen Code existiert (KÜHN & KOHLMMEYR 2014).

Nichtcodierende RNA-Moleküle

Im ENCODE-Projekt wurde dokumentiert, dass ein überraschend hoher Anteil der DNA im menschlichen Genom genutzt wird. Nur ein sehr kleiner Teil der DNA codiert tatsächlich Proteine (weniger als 2%), aber ein großer Teil der restlichen DNA wird dennoch in RNA-Moleküle umgeschrieben, die regulatorisch eingreifen. Auch dieser physiologische Einfluss von RNA-Molekülen ist vererbbar und stellt einen weiteren epigenetischen Faktor dar. Wenn beispielsweise Bienen ihre Larven mit einem

besonderen Nährstoff füttern (Gelée Royal) so wachsen neue Königinnen heran. Die so ausgelöste Differenzierung bei Bienenlarven in Königinnen geht auf steuernde RNA im Gelée Royal zurück.

Gemeinsam mit modifizierten Histonen und methylierten DNA-Nukleotiden bilden die nichtcodierenden RNA-Moleküle ein komplexes epigenetisches System, das vererbbar ist, ohne dass die DNA-Sequenz an sich davon betroffen ist. Dieses epigenetische Gesamtsystem beeinflusst die Entwicklung von Organismen in einem Ausmaß, das heute erst ansatzweise erkennbar ist.

Das menschliche Epigenom

Die bis heute bekannten epigenetischen Phänomene haben dazu geführt, dass koordinierte Anstrengungen eingeleitet wurden, um einen Überblick über das Epigenom des Menschen zu erhalten. Unter der Bezeichnung „Roadmap Epigenomics Consortium“ hat ein umfangreiches Autorenkollektiv (2015) Epigenome von 111 Menschen analysiert und die Daten als Referenz für zukünftige Forschung gesammelt und in der Zeitschrift *Nature* publiziert. In derselben Ausgabe ist gleichzeitig eine ganze Reihe von Arbeiten veröffentlicht worden, die sich mit verschiedensten Aspekten und Konsequenzen des Epigenoms befassen. Vor allem der Zusammenhang zwischen Krankheiten und Störungen von Entwicklungsprozessen durch epigenetische Abweichungen werden ins Blickfeld genommen.

Die am Projekt beteiligten Arbeitsgruppen haben die epigenetischen Muster von verschiedenen menschlichen Gewebetypen und Zellen charakterisiert. Die bisher vorliegenden

Glossar

Chromatin: Für Komplexe aus DNA und Proteinen (u.a. Histone) führte Walter FLEMMING 1879 den Begriff Chromatin ein. Chromatin ist ein wichtiger Bestandteil des Zellkerns. Der Name deutet darauf hin, dass Chromatin mit Farbstoffen anfärbbar (gr.: chroma = Farbe) und so mikroskopisch besser zu untersuchen ist. **-CpG-** steht für das Dinukleotid aus Cytidin und Guanosin; die beiden Nukleoside sind über eine Phosphodiesterbrücke mit einander verknüpft, welche mit p symbolisiert ist.

Genom: Das gesamte Erbgut eines Individuums.

Histone: Proteine, die im Zellkern von Eukaryoten gemeinsam mit anderen Proteinen und DNA das Chromatin bilden. Je zwei Kopien von vier verschiedenen Proteinen (H2A, H2B, H3 und H4) lagern sich zu einem Komplex zusammen, der als „Spulkörper“ für die DNA dient. Ein DNA-Abschnitt aus 146 Nukleotiden umschlingt den Histonkomplex in fast zwei Windungen und ist so kompakt und doch leicht zugänglich im Zellkern verfügbar.

Datensätze umfassen mehr als 2800 komplette menschliche Genome, 1821 Datensätze für Histon-Modifikationen sowie 360 Datensätze der dadurch ausgelösten Veränderungen. Für zukünftige Forschung liegen also derzeit Referenzdaten von 127 verschiedenen Menschen vor. Dabei sind jeweils Gewebeproben aus Gehirn, Herz, Muskeln, Magen-Darm-Trakt, Fett, Haut, Fortpflanzungsorganen, aus Immunzelllinien und verschiedenen Stammzelltypen untersucht worden. Auf dieser Grundlage wird weiter daran gearbeitet, um epigenetische Prozesse zu entschlüsseln.

Epigenetik und Evolution

In den Befunden der Erforschung der Epigenetik sehen manche Autoren Argumente, die evolutionäre Erklärungen stärken. So ist mit der Epigenetik ein Weg aufgedeckt worden, der es grundsätzlich ermöglicht, erworbene Eigenschaften an die Nachkommen weiterzugeben – ganz

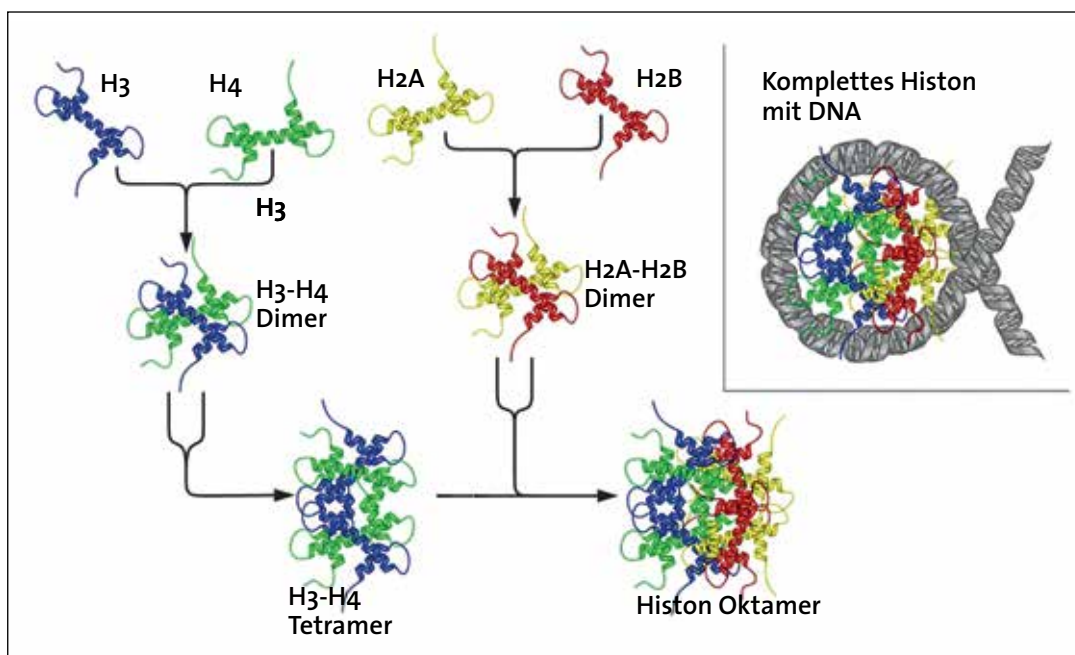


Abb. 5 Histonkomplex mit DNA (rechts oben): Der Histonkomplex setzt sich aus je 2 Kopien von vier verschiedenen Proteinen zusammen. Vor allem die Enden der Proteine, aber auch der innere Bereich kann durch Anfügen verschiedener chemischer Gruppen verändert werden. Dadurch wird auch die Dichte der Verpackung der DNA und damit auch deren Zugänglichkeit für weitere Nutzung verändert. (Wikimedia Commons)

im Sinne von LAMARCK (vgl. Einleitung). Damit ist neben der „normalen“ Genetik und den sog. DARWIN'schen Mechanismen ein weiterer Mechanismus beschrieben worden, der zu neuen Arten führen könnte.

Weiter treten epigenetische Veränderungen sehr viel häufiger als genetische Mutationen auf. Man vermutet, dass damit auch vorteilhafte Veränderungen häufiger auftreten als man das bisher von „vorteilhaften“ Mutationen vermutet hat. Mehr Veränderungen bedeutet aber auch, dass Veränderungen rascher auftreten. Hier könnte ein Faktor liegen, der rasche evolutive Veränderungen erklärt.

Andererseits mahnt die Erkenntnis, dass die epigenetischen Mechanismen der DNA „aufgesetzt“ sind – und damit zusammen mit dem Erbgut ein komplexes System darstellen – zur Vorsicht: So sind die oben angeführten Methylgruppen ja nicht willkürlich in der DNA anzutreffen, sondern finden sich an Schlüsselstellen, um Gene oder Regulationsabschnitte an- oder abzuschalten. Die Veränderungen der Histone machen in fertigen Zellen bestimmte DNA-Bereiche als Informationsspeicher unzugänglich.

Die Erkenntnisse über die Epigenetik machen ein übergeordnetes System und ein umfassenderes, noch komplexeres Konzept der Vererbung erforderlich.

Damit stellt sich die Frage, ob die Erkenntnisse über die Epigenetik im Grunde nicht ein übergeordnetes System oder ein umfassenderes, noch komplexeres Konzept erforderlich machen als es bisher aufgrund der „normalen“ molekularen Genetik zu erwarten war. Deren mutmaßliche Evolution wirft somit ganz neue, anspruchsvolle Fragen auf.

Für evolutive Prozesse ist auch problematisch, dass epigenetische Markierungen wieder rückgängig gemacht werden können und damit „gelöscht“ werden, d.h. sie sind im Verlauf der Generationen nicht stabil. Um für evolutionäre Prozesse bedeutsam zu werden, müssten die entsprechenden Informationen in den Populationen „festgehalten“, d.h. fixiert werden. Zwar ermöglichen die epigenetischen Prozesse mit ihren schnellen und reversiblen Mechanismen die Plastizität von Organismen, doch was das zur Evolution von Organismen beiträgt, muss offen bleiben (vgl. JUNKER 2014). Derzeitige Kenntnisse dieses komplexen codierten epigenetischen Regulationssystems legen einen zielgerichteten (teleologischen) Einfluss bei der Entstehung dieser aufeinander bezogenen und voneinander abhängigen Systeme nahe.

Von molekularer Genetik über Epigenetik zu ...? Schlussbemerkungen

Nach einer Etappe, in der mit ungeheuren Anstrengungen und großen Erwartungen das menschliche Genom erforscht worden ist (Human Genome Project), zeigt sich (auch nach manchen Ernüchterungen und unerfüllten Hoffnungen), dass in der DNA-Sequenz nicht die letzten und alleinigen molekularen Ursachen für die für Lebewesen typischen Erscheinungsformen gefunden werden können. Die Genomforschung erscheint aus heutiger Sicht eher am Beginn einer neuen Etappe zu stehen, auf der die Bearbeitung neuer Forschungsfelder ansteht. Die Epigenetik ist hier eine weitere Ebene des komplexen Geschehens, welches wir als Leben bezeichnen.

Die bisherigen Resultate lassen ein komplexes und vielschichtiges System von vernetzten Informationen und Regulationszusammenhängen erkennen, das uns in Staunen versetzt. Wir gewinnen Einblicke in molekulare Prozesse, die sehr fein aufeinander abgestimmt sind, damit sich aus einer befruchteten Eizelle (Zygote) ein vielzelliger, hochgradig differenzierter Organismus mit seinen verschiedenen aufeinander abgestimmten Organen entwickeln kann. Wir sind dabei zu lernen, wie solche molekularen Prozesse auch unser zentrales Nervensystem dynamisch vernetzen und Präge- und Lernvorgänge ermöglichen.

Wir entdecken molekulare Mechanismen, die sehr komplex verknüpft erscheinen und die Flexibilität und Plastizität von Lebewesen ermöglichen. Individuelle Erfahrungen von Lebewesen können – entgegen der lange Zeit bestrittenen Position des Lamarckismus – an nachkommende Generationen weitergegeben werden. Die bisher beschriebenen epigenetischen Phänomene lassen vorher ungeahnte Möglichkeiten zur Regulation erkennen, die bisher bekannte Prozesse der DNA-Biochemie („Genetik“) auf einer nächsten Organisationsebene vernetzen.

Bei diesen Überlegungen mag man sich an den Neurophysiologen und Nobelpreisträger John C. ECCLES erinnern, der in seinen Vorträgen und Publikationen für das Gehirn und seine Leistungen das Bild des Klaviers gebrauchte, von dem wir viele mechanische Details verstehen, aber auch wissen, dass wir die Tätigkeit eines Pianisten mit den naturwissenschaftlichen Untersuchungsmethoden nicht erfassen und den Pianisten damit schon gar nicht identifizieren können. Vielleicht passt ein ähnliches Bild von Denis NOBLE, dem Pionier der Systembiologie, sogar noch besser. NOBLE, der sich vehement dagegen verwehrt, dass die DNA an sich das „Buch des Lebens“

Mit der Erforschung der Epigenetik beginnen wir ein faszinierendes molekulares System kennenzulernen und zu verstehen, das sich weniger denn je aus sich selbst erklärt.

sei, hat sich erst jüngst zum Thema Epigenetik mit einem konzeptionellen Überblicksbeitrag geäußert (NOBLE 2015). In seinem Buch *The Music of Life* (2008) beschreibt der passionierte Gitarrenspieler biologische Strukturen und Systeme von Lebewesen als Musikinstrumente und den Organismus als ein Orchester. Auch dieser Vergleich ruft geradezu nach Dirigent und Komponist – NOBLE benennt ihn nicht und hofft, dessen Funktion durch Systemeigenschaften erklären zu können.

Mit der Erforschung der Epigenetik beginnen wir ein faszinierendes molekulares System kennenzulernen und zu verstehen, das sich weniger denn je aus sich selbst erklärt. Die jetzt bekannte, größer gewordene Komplexität verweist auf eine übergeordnete Instanz, die vergleichbar dem Komponisten und Dirigenten bei einem Orchester Voraussetzung für ein gelingendes Konzert ist.

Anmerkungen

- ¹ „It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.“
- ² Es gibt im Genom Abschnitte, z.B. tausende von Wiederholungen in variabler Länge, die sich nach wie vor einer zuverlässigen Sequenzierung entziehen.

Literatur

BONASIO R, TU S & REINBERG D (2010) Molecular signals of epigenetic states. *Science* 330, 612–616.

FICZ G (2015) New insights into mechanisms that regulate DNA methylation patterning. *J. Exp. Biol.* 218, 14–20.

JONES PA (2012) Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Comm.* 13, 484–492.

JUNKER R (2009) Evo-Devo: Schlüssel für Makroevolution? 3. Genetische Akkommodation: Schritte zum Erwerb evolutiver Neuheiten? *Stud. Integr. J.* 16, 74–80.

JUNKER R (2014) Plastizität der Lebewesen: Baustein der Makroevolution? <http://www.wort-und-wissen.de/artikel/sp/b-14-2-plastizitaet.pdf>

JURKOWSKA RZ & JELTSCH A (2013) Genomic imprinting – der Kampf der Geschlechter auf molekularer Ebene. *Angew. Chem.* 125, 13766–13779.

KEVERNE EB, PFAFF DW & TABANSKY I (2015) Epigenetic chances in the developing brain: Effects on behavior. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 112, 6789–6795.

KÜHN S & KOHLMAYER J-HS (2014) Is the „Histone Code“ an organic code? *Biosemitotics* 7, 203–222.

LAUBICHLER MD (2005) Systemtheoretische Organismuskonzeptionen. In: KROHS U & TOEPFER G (Hg) *Philosophie der Biologie*. Suhrkamp Verlag, Frankfurt a.M. 2005, 109–124.

LEE HJ, HORE TA & REIK W (2014) Reprogramming the methylome: erasing memory and creating diversity. *Cell Stem Cell* 14, 710–719.

LISTER R, MUKAMEL EA, NERY JR, URICH M, PUDDIFOOT CA, JOHNSON ND, LUCERO J, HUANG Y, DWORK AJ, SCHULTZ MD, YU M, TONTI-FILIPPINI J, HEYN H, HU S, WU JC, RAO A, ESTELLER M, HE C, HAGHIGHI FG, SEJNOWSKI TJ, BEHRENS MM & ECKER JR (2013) Global epigenetic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 341, doi: 10.1126/science.1237905.

MCCARTHY N (2013) Epigenetics: Histone modification *Nature Rev. Cancer* 13, 379.

NOBLE D (2015) Evolution beyond neo-Darwinism: a new conceptual framework. *J. Exp. Biol.* doi:10.1242/jeb.106310.

NOBLE D (2008) *The music of life. Biology beyond genes*. Oxford University Press.

NUGENT BM, WRIGHT CL, SHETTY AC, HODES GE, LENZ KM, MAHURKAR A, RUSSO SJ, DEVINE SE & MCCARTHY MM (2015) Brain feminization requires active repression masculinization via DNA methylation. *Nat. Neurosci.*, doi: 10.1038/nn3988.

ROADMAP EPIGENETICS CONSORTIUM (2015) Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 518, 317–330.

SCHÜBELER D (2015) Function and information content of DNA methylation. *Nature* 517, 321–326.

SMITH ZD & MEISSNER A (2013) DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat. Comm.* 14, 204–220.

SCHULTZ MD, HEY, WHITAKER JW, HARIHARAN M, MUKAMEL EA, LEUNG D, RAJAGOPAL N, NERY JR, URICH MA, CHEN H, LIN S, LIN Y, JUNG I, SCHMITT AD, SELVARAJ S, REN B, SEJNOWSKI TJ, WANG W & ECKER JR (2015) Human body epigenome maps reveal noncanonical DNA methylation variation. *Nature* 523, 212–216.

SKINNER MK (2015) Vererbung der anderen Art. *Spektrum der Wissenschaft* 7/2015, 18–25.

SURANI MA, HAYASHI K & HAJKOVA P (2007) Genetic and epigenetic regulators of pluripotency. *Cell* 128, 747–762.

WADDINGTON CH (1942) *The Epigenotype. Endeavour* 1: 18–20; Reprint (2012) in: *Int. J. Epidemiology* 14, 10–13.

WADDINGTON CH (1957) *The Strategy of the Genes*. George Allen & Unwin, London.

WANG X, MILLER DC, HARMAN R, ANTICZKA DF & CLARK A (2013) Paternally expressed genes predominate in the placenta. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 110, 10705–10710.

WATSON JD & CRICK FHC (1953) Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 171, 737–738.

ZHOU VW, GOREN A & BERNSTEIN BE (2011) Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat. Rev. Genet.* 12, 7–18.

Anschrift des Verfassers:

*Dr. Harald Binder, Taborweg 8, 78467 Konstanz
email: h-e.binder@t-online.de*