



Cabej, Nelson R. (2013) Building the most complex structures on earth. An epigenetic narrative of development and evolution of animals. Amsterdam: Elsevier. 308 S., 85,20 €.

Vor einigen Jahren hat der albanische Biologe Nelson R. Cabej ein voluminöses Werk über „Epigenetic Principles of Evolution“ (Albanet, Dumont, NJ, 2008) veröffentlicht (vgl. JUNKER 2011). Eine weitere Buchpublikation des Autors ist „Neural Control of Development“. Dieser Titel macht deutlich, wo für Cabej bei biologischen Prozessen die Musik spielt und wo nicht: Nicht bei den Genen, sondern im Zentralnervensystem (ZNS). Nun erschien eine weitere Abhandlung über Epigenetik im renommierten Elsevier-Verlag Amsterdam in dessen Fachbuchreihe *Elsevier Insights*, in welchem Cabej die Vorrangstellung epigenetischer Prozesse erläutert und begründet. (In der Reihe *Elsevier Insights* veröffentlicht der Verlag nach eigenen Angaben spezielle Inhalte in hoher Qualität aus verschiedenen Disziplinen.)

Epigenetik umfasst alle Vorgänge, die sich sozusagen außerhalb der DNA abspielen und zeitlich vor der Nutzung der genetischen Information liegen. Dazu gehören intrazelluläre cytoplasmatische Faktoren, die Funktionen der Centriolen und von Elementen des Zellskeletts, Regulation durch DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung und anderes (194). Extrazellulär gehören vor allem die biologische Wirksamkeit von Hormonen und die Tätigkeit des Nervensystems zur Epigenetik.

Cabej zeigt, dass die epigenetischen Prozesse maßgeblich sind für die korrekten Abläufe in den Zellen, in Geweben, in Organen und im ganzen Organismus. Nicht die DNA startet oder kontrolliert biologische Abläufe, sondern relevante Umweltreize, die den Organismus erreichen, und epigenetische Faktoren im Organismus. Ein Umweltreiz oder eine Störung wird im Organismus über mehrere Stufen umgewandelt und weitergeleitet, damit er in geeigneter Form das ZNS erreicht und dort gesammelt mit anderen eingehenden Informationen ausgewertet werden kann. Erst als Reaktion darauf wird mittels chemischer Faktoren über eine Signalkaskade schließlich der betreffende Teil der DNA erreicht, dessen Information für eine angepasste Reaktion benötigt wird (vgl. 79f., 279). Eine direkte Wechselwirkung zwischen Umweltreiz und Genen gibt es bis auf Spezialfälle¹ nicht.² Der Organismus ist in der Lage, viele Reize aufzusummieren; die Datenverarbeitung es ist ein hochgradig

komplexer Prozess, der von der Summe aller Umweltreize über das ZNS zu den Effektorsystemen (inklusive der DNA) führt. Die DNA selbst ist in diesem System völlig passiv. Es gebe „absolut keinen Hinweis darauf, dass das Genom irgendwie systemische Parameter in Vielzellern überwacht“ (21).³

Kontrollsysteme

Eine besondere Rolle in Verständnis der Organismen spielt bei Cabej die Tatsache, dass Lebewesen nur existieren können, wenn es *Kontrollsysteme* gibt, die garantieren, dass Gleichgewichte erhalten bleiben und Störungen ausgeglichen werden, und durch die der ständigen Zerfallstendenz entgegengewirkt wird. Damit Kontrollsysteme diese Aufgabe leisten können, müssen sie drei Basisleistungen erbringen: Sie müssen den Zustand des jeweils kontrollierten Systems überwachen, diesen mit Sollwerten abgleichen und im Falle einer Abweichung infolge äußerer oder innerer Störungen Vorgänge in Gang setzen, die den gewünschten Zustand wiederherstellen. Sie funktionieren also wie Regelkreise in der Technik. Diese Fähigkeiten erfordern gewaltige Rechenleistungen, außerdem müssen relevante von nicht-relevanten Umweltreizen unterschieden werden u. v. m.⁴ Die zentrale Rolle spielt bei Vielzellern dabei das Zentralnervensystem, wo in elektrische Signale umgewandelte Reize verarbeitet und Reaktionen eingeleitet werden.

Kontrollsystemen in Einzellern, Tieren und Pflanzen widmet sich das erste Kapitel des Buches.

Fortpflanzung, Ontogenese, Plastizität

In den Kapiteln 2 und 3 werden Fortpflanzung in verschiedenen Tiergruppen und die verschiedenen Phasen der Individualentwicklung (Ontogenese) bei Tieren besprochen und gezeigt, dass die betreffenden biologischen Vorgänge epigenetisch kontrolliert sind. Ein wichtiger Aspekt dabei ist eine *zweiphasige Kontrolle* der ontogenetischen Prozesse. Die erste Phase umfasst die Entwicklung von der befruchteten Eizelle bzw. Zygote bis zum Erreichen der Körpergrundgestalt (so genanntes „phylotypisches Stadium“). In dieser Zeit wird die Entwicklung durch die epigenetische Kontrolle elterlicher cytoplasmatischer (in der Zelle befindlicher) Faktoren dominiert⁵, die im Gameten vorhanden sind, anfangs sogar ausschließlich. Bei manchen Tieren wird bis zur 13. Zellteilung die DNA noch gar nicht genutzt. Die genetische Information wird demnach in dieser ersten Phase der Ontogenese anfangs gar nicht oder kaum, dann zunehmend und schrittweise genutzt (135). Die elterlichen epigenetischen Faktoren sind zu Beginn des phylotypischen Stadiums schließlich „aufgebraucht“ und werden in der

zweiten Phase der Entwicklung durch die Aktivität der bis dahin gebildeten embryonalen ZNS-Strukturen abgelöst (62, 110, 149, 271). Die ontogenetische Entwicklung wird weiterhin allein epigenetisch gesteuert; die Gene dagegen steuern nicht. „No one has ever successfully demonstrated steps by which a gene or a number of genes, *per se*, lead to the formation of a morphological character“ (65). Die Idee, dass Gene morphologischen Strukturen entsprechen oder Information für ihre Entwicklung enthalten, ist nach Cabej unhaltbar (65).

Der Autor präsentiert zahlreiche Befunde als Belege dafür, dass die Entwicklung epigenetisch kontrolliert wird, wobei das ZNS eine zentrale Rolle spielt. Selbst epigenetische Veränderungen der DNA wie DNA-Methylierung oder Histon-Acetylierung gehen vom Nervensystem aus (72).⁶ Sie stehen unter der Kontrolle externer Faktoren und werden nicht in diesen Strukturen selbst erzeugt (75).⁷ Cabej schreibt: „Man kann nicht vernünftigerweise glauben, dass die Entwicklung eines Organismus von einer einzigen Zelle ausgehend zu den komplexen Strukturen eines ausgewachsenen Vielzeller-Organismus aus der Umsetzung eines genetischen Programms resultiert“ (68). Aus einer genzentrierten Sicht sei es unverständlich, wie von einem initialen Entwicklungsprogramm ausgehend verschiedene Programme entstehen, die in bis zu hunderten verschiedener Zelltypen operieren (68), und wie aus einer einzigen Zelle verschiedenste Zelltypen entstehen (128). Ein Zitat von MARUYAMA et al. macht deutlich, dass die Informationskaskade nicht beim Genom der Zellen beginnen kann: „Zelluläre Differenzierung ist ein fein abgestimmtes epigenetisches Programm, durch welches das Entwicklungspotential der Zelle zunehmend eingeschränkt wird“ (86).⁸ Es gebe keine Hinweise darauf, dass die genetische Information die Ordnung oder das Muster der räumlichen Anordnung verschiedener Zelltypen in Organen bestimmt (86).

Kapitel 4 widmet sich ökologischen Anpassungen und dem Phänomen der Plastizität. Damit ist die Fähigkeit der Organismen gemeint, ausgelöst durch Umweltreize individuelle Formänderungen vornehmen zu können, was offenkundig epigenetisch vermittelt wird, da sich dabei die Gene nicht ändern.

Epigenetik und Evolution – kritische Anmerkungen

Im 5. Kapitel werden evolutionstheoretische Aspekte behandelt. In der Überschrift angekündigt werden epigenetische Mechanismen der Evolution. Cabejs These lautet, dass die Zentralisierung des Nervensystems mit der Ausbildung eines voll entwickelten integrierten Kontrollsystems (ICS) die treibende Kraft für die Entstehung der Vielzeller-Baupläne und damit auch für die kambrische Explosion gewesen sei (269). Entsprechend bezeichnet er seine Evolutionstheorie als „Kontrollsystem-Theorie der Evolution“ (259ff.). Allerdings macht er keine Aussagen über *Mechanismen*. Vielmehr wird lediglich der Erwerb von Kontrollsystemen (s. o.) als entscheidende Vorausset-

zung für Evolution komplexer Vielzeller herausgestellt. Cabej benennt damit wichtige Voraussetzungen, die in einer Theorie über evolutionäre Mechanismen beachtet werden müssen, ohne jedoch eine solche Theorie auszuformulieren. „Multicellular organisms could not emerge until a control system for regulating and maintaining the multicellular structure in state of dynamic equilibrium would be ‚invented‘“ (259). Wie diese „Erfindung“ jedoch vorstättend und wie sie im weiteren Verlauf verändert wurde, ist nicht Gegenstand der Ausführungen von Cabej. Er stellt nur fest, dass diese Mechanismen von Beginn des Kambriums an wirksam gewesen seien (283).

Kontrollsysteme brauchen alle oben genannten Eigenschaften *gleichzeitig*, sie machen nur im Verbund einen Sinn. Man könnte daher von nichtreduzierbarer Komplexität sprechen, denn weder Überwachung noch Vergleich mit Sollwerten noch Effektorsysteme zur (Wieder-)Herstellung des Sollzustandes machen für sich alleine biologisch Sinn. Dabei weist Cabej auch noch darauf hin, dass Kontrollsysteme auf verschiedenen Ebenen der Lebewesen erforderlich sind, auf der molekularen, der zellulären und der geweblichen Ebene, weiter auf der Ebene der Organe und der des gesamten Organismus – und die Kontrollsysteme der verschiedenen Ebenen stehen zudem miteinander in Wechselwirkung und müssen koordiniert werden (260).

Dass Vielzeller ohne Kontrollsysteme nicht auskommen, ist leicht nachvollziehbar. Doch dies hat – wie schon angedeutet – an sich mit einer evolutionären Entstehung und Weiterentwicklung nichts zu tun. Dasselbe gilt für die Entstehung des Zentralnervensystems. Cabej bringt im 3. Kapitel viele Indizien dafür, dass das ZNS der Controller darstellt. Es übernimmt während der Ontogenese ab dem sogenannten phylotypischen Stadium das Kommando als erstes ausgebildetes Organsystem (während bis dahin noch wirkende epigenetische Faktoren der Elternindividuen eine abnehmende Rolle in der embryonalen Formbildung spielen; s. o.). Cabej mutmaßt, dass die ontogenetische Abfolge auch die phylogenetische sein dürfte und bezeichnet diese Vorstellung als „*phylogenetischen Aktualismus*“ (272). Änderungen in der Ontogenese und evolutionäre Änderungen seien zwei Seiten derselben Münze; was die ontogenetische Entwicklung kontrolliert, kontrolliere auch Evolution (271). Diese Sicht erscheint jedoch sehr fragwürdig, sind doch die realen ontogenetischen und die hypothetischen phylogenetischen Vorgänge in ihren (realen bzw. hypothetischen) Abläufen und Ausgangssituationen sehr verschieden. Ontogenetische Systeme, die wir erforschen können, sind sozusagen eingespielt; man kann daraus nicht ohne Weiteres Schlüsse über die *Entstehung* dieser Systeme, also ihre erstmalige Etablierung ziehen. Ontogenetische Prozesse sind zudem zielorientiert, die hypothetischen, phylogenetischen Abläufe dagegen nicht – ein entscheidender Unterschied!

Cabej wendet sich gegen die Vorstellung, die Änderung oder Rekrutierung von (Regulations-)Genen für neue Aufgaben liefere eine Erklärung des evolutiven Wandels (dieser Ansatz wird unter dem Kürzel „Evo-Devo“ verfolgt, s. u.). In der Ontogenese ginge die Rekrutierung

von Genen bei Anpassungen an geänderte Umweltbedingungen (Plastizität) von chemischen Signalen des ZNS aus. In allen untersuchten Fällen sei die Rekrutierung von Genen oder Genprodukten unter neuraler Kontrolle (291). Dies wiederum legt Cabej als Modell für die Phylogenese zugrunde (289). „Federführend“ seien demnach nicht Rekrutierungen von Genen für neue, zusätzliche Aufgaben, sondern Vorgänge im ZNS.

Cabej hat zweifellos recht damit, die Kontrollvorgänge als top-down-Modelle zu beschreiben – vom ZNS bis zur DNA – und nicht umgekehrt als bottom-up – von der DNA ausgehend – wie im Neodarwinismus (260f.). Denn die DNA-Aktivität unterliegt epigenetischer Steuerung und nicht umgekehrt (261).⁹ Die bis zu 1 Billion Neuronen, die mit tausenden anderen verbunden sein können, ermöglichen – so Cabej – ein viel größeres Informationsreservoir als die DNA mit ihren (beim Menschen) „nur“ etwa 3 Milliarden Bausteinen (vgl. 68). Auch aufgrund dieser Tatsache sei nur eine top-town-Regulation denkbar.

Bevor Cabej seine Idee (mehr als das ist sie nicht) einer „Kontrollsystem-Theorie der Evolution“ vorstellt, befasst er sich mit der weithin als Standard akzeptierten Synthetischen Evolutionstheorie, deren Kernstück – das Wechselspiel von Mutation und Selektion – er für völlig unzulänglich hält, den makroevolutionären Wandel zu erklären; die Synthetische Theorie habe keine Erklärung für viele neuere biologische Entdeckungen: „In relation to evolutionary change, natural selection is a *post factum* action. ... No empirical evidence demonstrates that acquisition of a new gene or a change in a gene *per se*, not involving epigenetic factors, produces a morphological novelty. ... it [the paradigm] has not shown in any concrete case, the specific steps through which the genetic information is embodied in the animal morphology“ (247).¹⁰ Aber auch andere, neuere Evolutionstheorien hält Cabej für unzureichend, so die „Regulationshypothese“ (Evolution durch Änderungen in der Regulation von Genen; Evo-Devo), die Hypothese von Änderungen des Gen-Regulations-Netzwerks, den Punktualismus, die Hypothese von der Erleichterten Variation, die Entwicklungs-Plastizitäts-Hypothese und andere (249-259).

Zusammenfassung

Cabej sieht im Zentralnervensystem die entscheidende Instanz der Vielzeller, um die Evolution der Lebewesen zu verstehen. Die genetische Erbinformation betrachtet er dagegen als untergeordnet. Die starke Betonung der Wirksamkeit des ZNS mag einseitig sein; die Beachtung der Wirksamkeit des ZNS ist jedoch als eine der notwendigen Korrekturen der über Jahrzehnte vorherrschenden genzentrierten Sicht sowohl der Ontogenese als auch der hypothetischen Evolution. Zum eigentlichen Mechanismus evolutionärer Veränderungen oder gar der Entstehung evolutiver Neuheiten tragen Cabejs Ausführungen nichts bei. Wie manche andere Kritiker der vorherrschenden Synthetischen Evolutionstheorie (Neodarwinismus) zeigt Cabej zwar die Mängel auch neuerer Evolutions-

hypothesen auf, ohne jedoch eine eigene tragfähige und prüfbare Alternative zu präsentieren. Seine Ausführungen sind jedoch ein wichtiger Beitrag zu einem ganzheitlichen Verständnis, machen damit aber auch deutlich, dass die Hürden, eine evolutive Entstehung zu erklären, noch erheblich höher sind als sie nach dem Standardmodell der Synthetischen Theorie erscheinen. Sein Buch ist sehr lesenswert und verdient weite Beachtung.

Reinhard Junker

Literatur

JUNKER R (2011) Rezension: Epigenetic Principles of Evolution (Nelson Cabej). Stud. Int. J. 18, 116-120.

Anmerkungen

- ¹ Z.B. kann Sonnen- oder andere Strahlung DNA direkt zerstören.
- ² Näheres dazu S. 80: „Neither sunlight nor temperature can induce the expression of specific genes. Only manipulation of these environmental data in the nervous system provides them with meaning, translates them into semantic information, and makes them intelligible to the genes“ (81). „All major transduction pathways in metazoans are activated by extracellular signals such as hormones, growth factors, ECM proteins, and neurotransmitters, which in turn are neutrally regulated. The overwhelming majority of these signals are the final elements of signal cascades originating in the nervous system“ (84).
- ³ „There is absolutely no evidence, no hint, or even any hypothesis of a genome somehow controlling any systemic parameter in multicellulars“ (21).
- ⁴ Es geht noch weiter: „Since the normal development of the phenotype requires precise implementation of the program in time and space, the genome must also receive updated information on the implementation of a preceding step of the developmental program, release the relevant signal to implement the next step, and so on. Moreover, the genome has to restrict the effects of specific circulating inducers on the developing organ and block their effects on the rest of the animal body“ (67).
- ⁵ Deren Informationsquelle ist unklar (112).
- ⁶ „In a number of cases, histone acetylation and chromatin remodeling are induced directly by chemical signals released by nerve endings“ (75).
- ⁷ Ein Beispiel – vom Reiz bis zur DNA-Methylierung – wird auf S. 76 gezeigt.
- ⁸ Cabej weist auch darauf hin, dass die Anzahl der durch alternativen Spleißen entstehenden Proteine die Anzahl der Gene weit übertrifft. Auch das ist nur durch epigenetische Kontrolle möglich.
- ⁹ „The epigenetic top-down-model is supported by two fundamental biological phenomena: 1. Expression of housekeeping genes in animals is regulated by epigenetic signals from the cytoskeleton ... 2. Expression of systemic (nonhousekeeping) genes is controlled by extracellular signals, which ultimately originate in the CNS (nervous system)“ (261).
- ¹⁰ „Accumulation of a body of challenging evidence from various fields of biological study is exposing the inadequacy of the neoDarwinian paradigm to account for a number of important biological phenomena, such as the sudden emergence of new Bauplans in the highest Linnean ranks of phyla during the Cambrian explosion, transgenerational phenotypic plasticity, ‘genetic polymorphism’, sympatric speciation, induction of inherited changes without changes in genes, and transmission of learned behaviors of the offspring“ (247f.).