Kapitel 5:
Was kann das Genom nicht? Grenzen der Bedeutung genetischer Faktoren für die Ontogenese

Wie die Annäherung an das postgenomische Genkonzept im letzten Kapitel gezeigt hat, kann die Rolle der Gene im Prozess der Proteinsynthese nicht essentialistisch verstanden werden, da die Konstituierung eines molekularen Gens in hohem Maße kontextabhängig ist. Gene existieren auf der ontologischen Ebene nicht als persistente, übertragbare und individuierbare materielle Entitäten. Sie haben daher nicht die notwendige ontologische Beschaffenheit, um im klassischen Sinn kausale Essenzen zu sein.[1] Zugleich impliziert die inhärente Kontextabhängigkeit des Expressionsprozesses, dass proteincodierende Gene nicht die Essenz des Individuums sein können, die die Herausbildung all seiner wesentlichen Merkmale im Verlauf der Ontogenese bestimmt.

Aber das Aufzeigen des nichtessentialistischen Charakters üblicherweise als »Gen« bezeichneter Abschnitte der DNA allein reicht nicht aus, um zu zeigen, dass auch das Genom, also die vollständige *genetische Ausstattung* eines Lebewesen *insgesamt* nicht essentialistisch interpretiert werden kann. Die genomessentialistische Vorstellung, dass das gesamte Genom die Essenz des Organismus bildet, erfordert nicht zwingend eine Einteilung des genetischen Materials in genische Einheiten. Der unbestimmte ontologische Status des postgenomischen Gens spricht daher nicht *per se* gegen jede Form des genetischen Essentialismus. Denn die DNA, mit ihrer individuellen Basensequenz und unbestreitbarer Materialität, könnte immer noch der essentielle Faktor der Ontogenese sein, zu dem andere Kausalfaktoren nur mehr oder weniger zufällig hinzukommen.

1 Ich werde in Kapitel 6 darauf zurückkommen, ob das Prozessgen stattdessen im Rahmen eines alternativen Essentialismuskonzeptes die Rolle einer dynamischen und veränderlichen »Prozessessenz« spielen könnte.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Die Möglichkeit eines Genomessentialismus kann nur durch eine Untersuchung der Rolle genetischer im Vergleich mit nichtgenetischen Faktoren für biologische Entwicklungsprozesse beurteilt und gegebenenfalls ausgeschlossen werden: Was kann, was »tut« das genetische Material als solches, was ist seine Funktion im Prozess der Entwicklung eines individuellen Lebewesens? Und vor allem: Was kann das genetische Material *nicht*? Aufbauend auf den Ergebnissen der Analyse des Genkonzeptes in Kapitel 4 und den Überlegungen zu genetischen Aktivitäts- und Textmetaphern in Kapitel 3 sollen im Folgenden die Grenzen der Bedeutung des genetischen Materials für die individuelle Entwicklung eines Lebewesens aufgezeigt werden.

In weiten Teilen der Biologie wird der Genomzentrismus als grundlegend für das moderne Verständnis des Entwicklungsprozesses angesehen (5.1).[2] Allerdings sind seit Jahrhunderten zahlreiche Beispiele für den richtungweisenden Einfluss nichtgenetischer Faktoren auf die Ontogenese bekannt, die gegen die Vorstellung eines rein genetischen Entwicklungsprogramms sprechen. Vor allem im Kontext der Entwicklungsbiologie wurde die genomzentrierte Sicht von Beginn an häufig kritisch beurteilt und durch eine interaktionistische Interpretation der Ontogenese ergänzt oder gar ersetzt (5.2). Im Zuge der Etablierung neuer Forschungsrichtungen wie der »Evolutionary Developmental Biology« (EvoDevo) oder der »Ecological Developmental Biology« (EcoDevo) rückt in den letzten Jahren auch der Einfluss nichtmolekularer Umweltfaktoren wie der Temperatur oder der Interaktion mit Artgenossen verstärkt in den Blickpunkt.[3] Wie sich gezeigt hat, können viele Entwicklungsdifferenzen letztlich auf Veränderungen oberhalb der molekularen Ebene, etwa auf der Ebene des Organismus und seiner Umwelt, zurückgeführt werden. Für die Widerlegung des genetischen

2 Die Begriffe »genomzentriert« und »Genomzentrismus« umfassen im Folgenden alle Konzepte, die entweder einzelnen Genen (»Genzentrismus«) oder dem Genom als Ganzem eine Sonderrolle in der Ontogenese zusprechen. Um deutlich zu machen, dass genomzentrierte Vorstellungen, obwohl sie üblicherweise in der Terminologie des klassisch-molekularen Genkonzeptes und des Genzentrismus verfasst werden, prinzipiell unabhängig von der Existenz oder Nicht-Existenz singulärer persistierender Gene sind, werde ich den Begriff »Gen« wenn möglich durch »Genom« ersetzen. Wenn vom molekularen Gen im klassisch-molekularen oder im modernen pragmatischen Sinn eines lokalisierbaren DNA-Abschnitts die Rede ist, werde ich den Begriff »Gen« in Anführungszeichen setzen.

3 Als Beispiel für neue Entwicklungen in der Entwicklungsbiologie vgl. Gilbert/Epel (2009); West-Eberhard (2003). Zur Entstehungsgeschichte des EvoDevo-Konzeptes vgl. Laubichler/Maienschein (2007).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Essentialismus ist es jedoch von besonderem Interesse, dass die kausale Wirkung divergierender nichtgenetischer Faktoren auf die Entwicklung des Organismus in den meisten Fällen durch molekulare Mechanismen vermittelt wird, die nicht oder nicht ausschließlich auf den spezifischen Eigenheiten der DNA-Basensequenz beruhen, sondern auf epigenetischen Aspekten wie chemischen Markierungen der DNA und der Zusammensetzung und räumlichen Struktur der einzelnen Zellkomponenten. Ich werde mich in meiner Argumentation gegen den Genomessentialismus vor allem auf Beispiele für epigenetische Regulationsmechanismen auf der molekularen Ebene stützen (5.3). Denn um zu zeigen, dass weder diskrete »Gene« noch das genetische Material als solches in der Entwicklung des Organismus die Rolle einer kausalen Essenz spielen können, ist es nicht notwendig, die molekulare Ebene zu verlassen. Bereits hier treten die Grenzen der Bedeutung genetischer Faktoren für die Ontogenese und damit die Grenzen des genomzentrierten Blicks deutlich hervor, da der Einfluss des Kontextes auf die Individualentwicklung nicht nur auf der Komplexitätsstufe des gesamten Organismus in seiner Umwelt, sondern auch auf Molekülebene zu beobachten ist. Eine Beschränkung auf die Untersuchung epigenetischer Mechanismen kann daher allenfalls als ein methodischer, nicht jedoch als ein ontologischer Reduktionismus verstanden werden. Zudem ist die Fokussierung auf die epigenetische Ebene insofern nicht reduktionistisch, als molekulare Prozesse in ihrer ganzen Komplexität und unter Berücksichtigung intra- und extrazellulärer Einflüsse in den Blick genommen werden sollen. Eine darüber hinausgehende umfassende Auseinandersetzung mit dem nichtessentialistischen Charakter biologischer Entwicklungsprozesse auf der Ebene des Organismus und seiner Umwelt ist im Rahmen dieser Arbeit realistischerweise nicht zu leisten, bietet aber einen interessanten Ansatz für mögliche Nachfolgeprojekte.

Insgesamt werden die im Folgenden dargestellten empirischen Befunde zum Einfluss nichtgenetischer Faktoren auf die Ontogenese eindeutig zeigen, dass weder Genomzentrismus noch Genomessentialismus biologisch haltbar sind. Die in Kapitel 4 beschriebene Krise des klassisch-molekularen Gens ist damit nicht nur ein begriffliches Problem, das unsere Interpretation des Expressionsprozesses betrifft und das durch eine Neudefinition des Gens und die Umbenennung der »Genexpression« in »Genomexpression« lösbar wäre. Die Krise reicht tiefer. In Frage steht die herausgehobene Rolle des genetischen Materials insgesamt für die Entwicklung des Organismus. Denn auch die Entwicklung der wesentlichen Eigenschaften eines Lebewesens kann nicht allein durch ein im Genom eindeutig festgeschriebenes »Programm« erklärt werden, da sie in hohem Maße kontextabhängig ist – das Genom kann genauso wenig wie »die Gene« die kausale Essenz des Organismus sein (5.4).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

5.1 DIE GENOMZENTRIERTE INTERPRETATION DER ONTOGENESE

5.1.1 Das Genom als Programm: Die genomzentrierte Standardauffassung

Wie entwickelt sich ein Lebewesen von der Zygote zum ausgewachsenen Organismus, mit all seinen spezifischen Eigenschaften und Fähigkeiten? Was treibt die Entwicklung an, gibt ihre Richtung vor? Und warum verläuft die Ontogenese in den meisten Fällen mit artspezifischer Regelmäßigkeit, sodass sich Lebewesen einer Spezies in charakteristischer Weise von Mitgliedern anderer Arten unterscheiden?

Im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzeptes in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts schien alles darauf hinzudeuten, dass der »interessante« Teil der Antwort auf diese Fragen in der DNA zu suchen ist. Allerdings war schnell klar, dass sich die Ontogenese nicht auf die einfache Formel »Ein Gen – ein Protein – ein Merkmal« reduzieren lässt. Während sich die Vorstellung einer durch den Prozess der Proteinsynthese vermittelten 1:1-Kopplung zwischen Gen und Protein noch lange Zeit gegen abweichende Befunde behauptete, war es bereits unstrittig, dass am regelmäßigen Ablauf des Entwicklungsprozesses zahlreiche nichtcodierende Bereiche des Genoms regulativ beteiligt sind. Insbesondere die Koordinierung der einzelnen Entwicklungsschritte, die sich im Normalfall mit hoher räumlicher und zeitlicher Spezifität wie nach einem vorgegebenen Plan abspielen, scheint eine Ebene der Steuerung der Expression der einzelnen Gene vorauszusetzen, die diese selbst nicht leisten können. Wie in Kapitel 3 beschrieben, erwies sich die Metapher eines »genetischen Programms«, in dem genetische Elemente mit strukturbildender und mit regulativer Funktion interagieren, zum Umgang mit diesem Problem als besonders fruchtbar.

Nach der eng mit der Programmmetapher verknüpften genomzentrierten Standardvorstellung der Ontogenese, die vor allem unter Nicht-Biologen immer noch weit verbreitet ist, trägt jeder Organismus in seinem Inneren ein genetisches Entwicklungsprogramm, das heißt eine in kleine Einzelschritte zerlegte Vorschrift, die in der DNA gespeichert ist und detaillierte Informationen über den Bau des Organismus enthält. Durch die spezifische Sequenz der Basenpaare der DNA enthält das Genom alle wesentlichen Instruktionen, die in der Individualentwicklung, Schritt für Schritt und in der richtigen Reihenfolge befolgt, zur Herstellung der jeweils benötigten Proteine und damit letztlich zum gewünschten Endresultat – dem »fertigen« Organismus in seiner individuellen und zugleich artspezifischen Ausführung – führen.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Kennzeichnend für den Genomzentrismus ist, dass die Bedeutung des Genoms für den Entwicklungsprozess als singulär und eindeutig von der Rolle nichtgenetischer Kausalfaktoren zu unterscheiden angesehen wird. Nur das Genom besitzt demnach Informationen im Sinne *semantischer* beziehungsweise intentionaler Information, das heißt das Genom trägt Informationen *über* den aktuellen oder zukünftigen Zustand des Organismus, darüber, wie das Lebewesen aussehen und sich verhalten *sollte*. Nur genetische Einflüsse können daher im eigentlichen Sinne für die charakteristischen, essentiellen Eigenschaften eines Wesens »verantwortlich« gemacht werden. Die individuelle Zusammenstellung genomischer Sequenzen, interpretiert als »Gene für« eine bestimmte Eigenschaft, entscheidet über Aussehen und Verhaltensweisen eines jeden Organismus, sowohl im Hinblick auf die Merkmale, die er mit manchen anderen Lebewesen teilt, als auch auf die, die ihn von allen anderen unterscheiden und einzigartig machen.

Nichtgenetische Faktoren besitzen dagegen in genomzentrischen Ansätzen keine instruktive Bedeutung. Sie werden entweder als materielle Grundlage und als notwendige Rahmenbedingungen angesehen, die gegeben sein müssen, um die Entwicklung des Organismus nach dem vorgegebenen Programm zu ermöglichen. Oder sie treten als Störfaktoren auf, als Grund, warum ein Gen nicht die »beabsichtigte« Wirkung hat, warum seine »eigentliche« Bedeutung fehlrepräsentiert wird. Im Gegensatz zu dieser potentiell destruktiven Wirkung nichtgenetischer Faktoren steuert das Genom im Inneren des Organismus vor allem den vermeintlich normalen Verlauf der Entwicklung: »Abnormality can certainly have either genetic or nongenetic origins, people readily agree, while *normality* is believed to be a result of the homunculoid gene's ability to organize matter into living beings.«[4] In der genomzentrierten Interpretation der Ontogenese sind genetische und nichtgenetische Faktoren damit von qualitativ grundsätzlich unterschiedlicher Bedeutung für die Entwicklung eines Wesens mit einem bestimmten Phänotyp.

5.1.2 Essentialistische Aspekte des Genomzentrismus

Obwohl sich die genomzentrierte Sicht auf das genetische Material insgesamt richtet, ist sie sprachlich und inhaltlich eng mit dem Konzept des klassisch-molekularen Gens verknüpft. Daher geht auch die Unterscheidung zwischen konstruktivem Genom und permissiver oder destruktiver Umwelt mit der in Kapitel 3 beschriebenen Gensprache einher, die die spezifische Rolle des Genoms mit

4 Oyama (2000), 17.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Aktivitäts- und Textmetaphern wie »master control genes«, »genetisches Programm« oder »genetische Information« untermauert. Entsprechend ist auch die genomzentrierte Interpretation ontogenetischer Prozesse im Sinne eines genetischen Entwicklungsprogramms mit essentialistischen Assoziationen durchsetzt, die uns in ganz ähnlicher Weise bereits bei der Diskussion des klassisch-molekularen Genkonzeptes und bei der Analyse der Gensprache begegnet sind. Alle Aspekte kausaler Essenzen finden sich in der genomzentrierten Standardvorstellung der Ontogenese wieder:

1. Das Genom liegt in Form spezifischer DNA-Sequenzen in den Zellen im Inneren des Organismus verborgen.
2. Die genetische Ausstattung bestimmt die artspezifischen Eigenschaften und legt dadurch fest, zu welcher Spezies ein Individuum gehört.
3. Die besondere kausale Kraft des gesamten genetischen Materials der DNA, das die genetische Information trägt, steuert den Verlauf der Ontogenese entlang eines »vorinstallierten« genetischen Entwicklungsprogramms.
4. Das Genom eines Lebewesens ist der Grund für seine individuelle Unterscheidbarkeit. Gleichzeitig erscheint das Genom als Lösung für das Rätsel der numerischen Identität (und übernimmt damit die Rolle der Seele bei der Festlegung unserer Einzigartigkeit): Unser genetischer Fingerabdruck bleibt als Grundlage unserer individuellen Identität über alle Veränderungen im Laufe des Lebens hinweg immer gleich.[5] Veränderungen des Genoms, etwa durch gentechnische Eingriffe, können zu Veränderungen des Phänotyps und damit zu einer veränderten Identität führen.
5. Die »Entschlüsselung« des Genoms einer Art oder eines Individuums erlaubt gezielte Vorhersagen über gegenwärtige und zukünftige Variationen des Phänotyps, zum Beispiel über krankhafte Abweichungen.
6. Einzelne Abschnitte des Genoms sind mitsamt ihrer spezifischen Kausalwirkungen und der durch diese verursachten essentiellen Eigenschaften auf ein anderes Lebewesen übertragbar. Ein solcher Übertragungsprozess findet etwa bei der Herstellung transgener Lebewesen statt.

Die Idee des kausalen genetischen Essentialismus passt offenbar nicht nur in allen Punkten zur klassisch-molekularen Vorstellung von Struktur, Funktion und besonderer Bedeutung der proteincodierenden Gene, sondern auch zur genomzentrierten Standardauffassung der Ontogenese. Denn Genzentrismus und Genomzentrismus wecken ähnlich starke essentialistische Assoziationen, die dazu

5 Vgl. dazu etwa Nordgren/Juengst (2009); Hauskeller (2004).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

führen können, dass beide Konzepte im Sinne eines Gen- beziehungsweise Genomessentialismus interpretiert werden.

Allerdings unterscheiden sich Gen- und Genomzentrismus an einer zentralen Stelle: in ihrer Interpretation der kausalen Kraft, die mit der jeweiligen genetischen Essenz verknüpft wird. Die genessentialistische Vorstellung, dass klassisch-molekulare Gene als Essenz des Organismus fungieren, indem sie zur Synthese der für die Ausbildung phänotypischer Merkmale entscheidenden Proteine führen, setzt auf eine direkte Kausalwirkung vom aktiven Gen zum Protein und letztlich zum Merkmal. Die Kausalverbindung zwischen dem Vorhandensein einer verborgenen Essenz auf molekularer Ebene – dem molekularen Gen – und ihrer Wirkung auf der sichtbaren Ebene – den Eigenschaften des Organismus – erscheint hier intuitiv plausibel und fügt sich umstandslos in ein essentialistisch geprägtes Bild der belebten Welt.

Dagegen bricht der Genomzentrismus mit der Vorstellung einer kausalen Einbahnstraße mit aktiven Genen als eindeutig identifizierbaren Ausgangspunkten und ersetzt sie durch ein Netz kausaler Wechselwirkungen zwischen codierenden und nichtcodierenden Bereichen des Genoms. Essentialistische Assoziationen drängen sich bei diesem komplexeren Modell nicht in gleichem Maße auf wie im Fall des Genessentialismus. Der Genomzentrismus kann damit als ein Versuch angesehen werden, den genessentialistischen Ansatz ein Stück weit hinter sich zu lassen und der Komplexität des Entwicklungsgeschehens Rechnung zu tragen. Wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, geht diese Strategie aber nicht weit genug. Denn vermittelt durch sprachliche Bilder wie die Programmmetapher erhält die Idee, dass das *Genom* als kausale Essenz des Organismus verstanden werden kann, eine vergleichbare Plausibilität wie der Genessentialismus.

5.2 DIE INTERAKTIONISTISCHE INTERPRETATION DER ONTOGENESE

5.2.1 Erste Kritik am Genomzentrismus: Der interaktionistische Konsens

Die im letzten Abschnitt formulierte essentialistische Lesart des Genomzentrismus stellt in gewisser Weise ein Zerrbild der modernen Biologie dar. Denn natürlich leugnen Biologen nicht, dass auch Umweltfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung jedes Organismus haben und dass die ausschließliche Fokussierung auf die genetische Ausstattung eines Lebewesens

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

nicht ausreicht, um die Entstehung seiner wesentlichen Merkmale, sein So-Sein angemessen beschreiben und verstehen zu können. Jason Scott Robert konstatiert daher in der Biologie heute einen interaktionistischen Konsens »in which nature (genes) versus nurture (environment, experience) is superseded by the view that nature and nurture are *both* required to effect development«[6]. Im Rahmen des interaktionistischen Konsenses gilt es als unstrittig, dass sowohl genetische als auch nichtgenetische Faktoren innerhalb und außerhalb der Zelle eine wichtige Rolle in der Individualentwicklung spielen.

Kern der interaktionistischen Kritik am Genomzentrismus ist erstens, dass, wie wir in Kapitel 4 gesehen haben, eine bestimmte DNA-Sequenz nicht allein die Sequenz eines Proteins (geschweige denn ein komplexes Merkmal) eindeutig festlegen kann, da zwischen DNA-Struktur und Proteinfunktion keine 1:1-Beziehung besteht. Ein zweiter wichtiger Kritikpunkt ist, dass die DNA für sich genommen, ohne ihre komplexe biochemische Umwelt, gar nichts »bewirken« könnte. »[…] without the highly structured cellular environment, […] DNA is inert, relatively unstructured, non-functional, and so ontologically meaningless.«[7] Auch das genetische Material insgesamt ist daher im ontologischen Sinn nicht ausreichend für die »Produktion« von Phänotypen im Verlauf der Ontogenese, weil zahlreiche weitere Kausalfaktoren an diesem Prozess beteiligt sind. Die DNA ist selbst nicht aktiv, erst recht nicht in so koordinierter und zielgerichteter Weise, wie es die Programmmetapher nahelegt. Entscheidend ist vielmehr vor allem, wie das Genom reguliert wird, das heißt zu welchem Zeitpunkt der Ontogenese und in welchen Zellen des Organismus welche DNA-Bereiche »aktiviert« oder »deaktiviert« werden. Und diese Regulationsprozesse sind ohne den konstruktiven Beitrag nichtgenetischer Faktoren nicht denkbar. Wie Karola Stotz ausführt, wird daher in den letzten Jahren, zumindest im Bereich der Entwicklungsbiologie, die Vorstellung von »aktiven Genen« zunehmend durch die Idee eines »reaktiven Genoms« ersetzt.

»Genuine understanding of development depends on a knowledge not merely of the sequence of the genome, but of the regulated differential expression of these sequences. […] Postgenomic biology has brought with it a new conception of the ›reactive genome‹ – rather than the active gene – which is activated and regulated by cellular processes that include signals from the internal and external environment […]. In the last two decades development has become equated with *differential gene expression*, but what is hidden behind this equation is the complex network of molecules other than DNA (such as proteins

6 Robert (2004), 37f.

7 Vinci/Robert (2005), 204.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

and metabolites), cellular structures, three-dimensional cellular assemblages, and other higher-level structures that control or are otherwise involved not only in the differential expression of genes but in a wide range of other developmental processes decoupled from the direct influence of the DNA sequences.«[8]

Drittens gewinnen im Rahmen des interaktionistischen Konsenses neben dem Zellkontext auch extrazelluläre Umwelteinflüsse bei der Erklärung von individuellen Entwicklungsprozessen immer mehr an Bedeutung.[9] Das ist keineswegs selbstverständlich. Denn mit dem Erstarken genomzentrierter Vorstellungen in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde der Einfluss der Umwelt auf den Entwicklungsprozess zunehmend marginalisiert. Obwohl Phänomene wie die phänotypische Plastizität, also die Fähigkeit eines Organismus, auf einen Umweltreiz (zum Beispiel eine Temperaturveränderung oder die Anwesenheit von Fressfeinden) mit einer Veränderung seines Aussehens oder Verhaltens zu reagieren, schon seit langem bekannt sind, wurden sie meist als bloße »source of nuisance«[10] für die reguläre Entwicklung angesehen. So stellen Scott F. Gilbert und David Epel für die Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg eine regelrechte Abneigung gegen die Vorstellung der phänotypischen Plastizität fest.[11] In den letzten Jahren hat sich diese Einstellung grundlegend geändert. Wie die Vielzahl aktueller wissenschaftlicher Veröffentlichungen zum Thema zeigt, hat das Konzept der phänotypischen Plastizität mittlerweile wieder einen festen Platz in der Entwicklungsbiologie erhalten.[12]

Da auch die Umwelt eines Organismus zahlreiche unentbehrliche Kausalfaktoren zum Entwicklungsprozess beiträgt, kann derselbe Genotyp zur Entwicklung ganz unterschiedlicher Phänotypen führen:

»It is well known that there is no necessary one-to-one relationship between the genetic makeup of an organism – its genotype – and the various characters and properties that constitute its phenotype. […] A single genotype can produce many different phenotypes, depending on various contingencies encountered during development. That is, the phenotype is the outcome of a complex series of developmental processes that are influenced by environmental factors as well as by genes. Different environments can have an effect on

8 Stotz (2008), 363.

9 Vgl. dazu etwa Gilbert/Epel (2009); West-Eberhard (2003).

10 Pigliucci/Müller (2010), 4. Vgl. ähnlich auch West-Eberhard (2003), 4.

11 Vgl. Gilbert/Epel (2009), 8.

12 Einen Überblick über aktuelle Bücher zum Thema phänotypische Plastizität geben Piersma/van Gils (2010), 88f.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

the outcome of development that is as profound as that produced by different genes. This phenomenon, which is nearly universal, is called phenotypic plasticity.«[13]

Durch die phänotypische Plastizität wird die Kopplung zwischen Genotyp und Phänotyp in der Entwicklung flexibler: Ausgehend von einem Genotyp A können sich in Abhängigkeit von den jeweiligen Umweltbedingungen unterschiedliche Phänotypen A, B usw. entwickeln. Dabei werden zwei Haupttypen von Plastizität unterschieden. Weit verbreitet sind graduelle Abweichungen individueller Phänotypen innerhalb der so genannten Reaktionsnorm, die Pigliucci wie folgt definiert: »A norm of reaction is a genotype-specific function that relates the range of environments experienced during ontogeny to the range of phenotypes that the particular genotype produces in that range of environments […].«[14] Ein Beispiel ist die Hornlänge bei männlichen Mistkäfern der Gattung *Onthophagus*, die mit der Qualität und Quantität der von ihnen im Larvenstadium aufgenommenen Nahrung variiert.[15]

Allerdings bleiben Käfer, deren Körpergröße aufgrund einer schlechten Ernährungssituation im Larvenstadium unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes liegen, vollständig hornlos. *Onthophagus* liefert damit zugleich auch ein Beispiel für die zweite Form der Plastizität, den Polyphänismus, bei dem ein Organismus in Abhängigkeit von spezifischen Umweltreizen zwei oder mehr diskontinuierliche alternative Phänotypen (zum Beispiel hornlos und behornt) entwickeln kann. Eines der ältesten Beispiele für einen Polyphänismus ist das bereits 1554 im »Cruydeboeck« von Rembert Dodoens dokumentierte Phänomen der induzierten Heterophyllie (Verschiedenblättrigkeit) beim Wasserhahnenfuß *Ranunculus aquatilis*.[16] Bei dieser semi-aquatischen Pflanze hängt die Form eines Blattes davon ab, ob es sich unter Wasser, an der Luft oder zwischen Luft und Wasser befindet. Die submersen Unterwasserblätter sind fein gefiedert und tief geschlitzt, Schwimm- und Luftblätter dagegen flächig gelappt und nur leicht gezähnt.

Während sich die Fähigkeit zur phänotypischen Plastizität beim Mistkäfer durch die umweltinduzierte und irreversible Beschreitung eines von mehreren möglichen Entwicklungswegen bereits in einem frühen Entwicklungsstadium äu-

13 Nijhout (1999), 181. Vgl. zur Plastizität auch Gilbert/Epel (2009); Pigliucci (2010); West-Eberhard (2003).

14 Pigliucci (2010), 355. Die Bezeichnung »Reaktionsnorm« wurde im Jahr 1909 von Richard Woltereck eingeführt.

15 Vgl. dazu Gilbert/Epel (2009), 11 und 21f.

16 Vgl. Cook (1969).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

ßert, zeigen sich die alternativen Entwicklungswege im Fall der Heterophyllie gleichzeitig an den verschiedenen Organen eines und desselben Individuums, welche unterschiedlichen Umweltreizen ausgesetzt sind. In beiden Fällen führt die Plastizität jedoch zu Variationen des Phänotyps, die *essentielle* Eigenschaften des jeweiligen Lebewesens betreffen. Und das gilt auch für zahlreiche weitere Beispiele phänotypischer Plastizität, etwa die temperaturabhängige Geschlechtsdetermination bei Krokodilen und anderen Reptilien oder der durch Fressfeinde ausgelöste Polyphänismus bei vielen Amphibien.[17] Umweltfaktoren sind offenbar für die Herausbildung der charakteristischen individuellen Eigenschaften eines Lebewesens von nicht zu unterschätzender Bedeutung – und dieser Aspekt wird im Rahmen des modernen interaktionistischen Konsenses von Biologen immer wieder explizit betont.

5.2.2 Ist der interaktionistische Konsens nur ein Lippenbekenntnis?

Mit dem Erstarken des interaktionistischen Konsenses gerät der feste Glaube an eine Sonderrolle des Genoms, die den meisten Menschen auch heute noch selbstverständlich erscheint, im biologischen und biophilosophischen Diskurs langsam ins Wanken. Allerdings können die Befunde, die auf den ersten Blick für eine Parität genetischer und nichtgenetischer Faktoren in der Ontogenese sprechen, unterschiedlich interpretiert werden.

Oft wird versucht, die immer noch weit verbreitete Ablehnung einer zu starken Interpretation des Interaktionismus mit gleichberechtigten Interaktionspartnern auf genetischer und nichtgenetischer Ebene wissenschaftlich zu begründen. So weist Massimo Pigliucci zu Recht darauf hin, dass die Eigenschaft der Plastizität nicht einfach mit der für die Entwicklung notwendigen Umweltkomponente gleichgesetzt und der genetischen Komponente gegenübergestellt werden kann.[18] Als eine Fähigkeit des Organismus hängt Plastizität vielmehr selbst von genetischen Faktoren ab und kann nur innerhalb des durch das Genom vorgegebenen Rahmens (etwa der oberen und unteren Grenze einer Reaktionsnorm) zu ganz spezifischen Reaktionen innerhalb eines bestimmten Umweltkontextes führt. Die alternativen Formen eines Organismus sind nicht beliebig »plastisch« im Sinne unbegrenzter Möglichkeiten, sondern bewegen sich in einem Spektrum genetisch vorgegebener Entwicklungswege. Die genetisch bedingte *Einschränkung* der Entwicklungsmöglichkeiten wird auch im Rahmen eines vorgeblich interaktio-

17 Vgl. dazu Gilbert/Epel (2009), 3-33.

18 Pigliucci (2010), 355.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

nistischen Ansatzes häufig im Sinne einer Sonderrolle des Genoms interpretiert, das damit letztlich immer noch am »Schalthebel der Macht« sitzt. Dazu kommt, dass auch der in Kapitel 3 konstatierte fortdauernde Einfluss genomessentialistisch geprägter Metaphern wie der des »genetischen Entwicklungsprogramms« oder der »master control genes« auf unsere Gensprache der Vorstellung eines gleichrangigen Interaktionismus von genetischen und nichtgenetischen Faktoren entgegensteht.

In vielen interaktionistischen Ansätzen wird dem Genom daher, ähnlich wie in genomzentrierten Ansätzen, eine besondere Bedeutung für den Entwicklungsprozess zugesprochen, die auf ihre vermeintlich einzigartige Fähigkeit zur Speicherung spezifischer biologischer Information in der DNA-Sequenz und der schrittweisen Umsetzung dieser Information im Rahmen des Entwicklungsprogramms zurückgeführt wird. Das Genom verliert damit zwar im quantitativen Sinn an Bedeutung (»Das Genom ist nicht alles«) aber nicht im qualitativen (»Ohne das Genom ist alles nichts«). Auch wenn das Entwicklungsprogramm im Kontext der modernen interaktionistischen Entwicklungsbiologie nicht mehr als *ausschließlich* genetisch verstanden wird, bleibt daher die Dichotomie zwischen internen »essentiellen« Faktoren wie dem Genom und externen »akzidentiellen« Faktoren zumindest implizit weiterhin bestehen.

Diese Tendenz zeigt sich zum Beispiel in einem Artikel japanischer Entwicklungsbiologen zur induzierten Organogenese.[19] Bei den Versuchen von Eiraku und Kollegen entwickelten sich dreidimensionale aber homogene Kulturen embryonaler Stammzellen von Mäusen in einem spezifischen Nährmedium zu Netzhautgewebe und bildeten eine heterogene Struktur, die dem Augenbecher, der embryonalen Vorstufe von Netzhaut und Pigmentepithel, ähnelt. Die Forscher selbst interpretieren ihre Ergebnisse ganz selbstverständlich so, als würde im Inneren der Zellen ein vorinstalliertes Programm ablaufen:

»[…] optic-cup morphogenesis in this simple cell culture depends on an intrinsic self-organizing program involving stepwise and domain-specific regulation of local epithelial properties. […] This study has revealed that the complex morphogenesis of the retinal anlage, at least in the *in vitro* context, possesses a ›latent intrinsic order‹ involving dynamic self-patterning and self-formation driven by a sequential combination of local rules and internal forces within the epithelium.«[20]

19 Vgl. Eiraku et al. (2011).

20 Eiraku et al. (2011), 51 und 55.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Obwohl die Möglichkeit einer unterstützenden Rolle von externen Signalen, Kräften und Strukturen in der *in vivo*-Situation von ihnen ausdrücklich anerkannt wird, beschreiben die Autoren den Entwicklungsprozess als solchen mit Begriffen wie »self-directed«, »autonomous« und »spontaneous«[21]. Umweltfaktoren wie dem spezifische Medium, die im konkreten Versuchsaufbau vorhanden waren, kann nach dieser Interpretation allenfalls die Aufgabe des Auslösers für den Start und das reibungslose Ablaufen des internen Entwicklungsprogramms zukommen; sie sind jedoch kein wesentlicher Bestandteil des Entwicklungsprozesses selbst.

Viele der von Eiraku und Kollegen verwendeten Metaphern (»intrinsic program«, »internal forces«, »latent intrinsic order« und so weiter) stammen aus den Kontexten »Aktivität« und »Text« und besitzen einen deutlich essentialistischen Beigeschmack. Die Frage ist, ob das beobachtete Phänomen, der Prozess der Bildung des Augenbechers aus undifferenzierten Zellen, ohne den starken Einfluss der gewohnten genetischen Metaphern nicht ganz anders interpretiert werden könnte oder sogar müsste. So zeigt sich etwa in Hannah Waters' Zusammenfassung des Versuchs im Wissenschaftsmagazin »The Scientist«, die auf den Begriff »Programm« vollständig verzichtet, eine deutliche Verschiebung der Aufmerksamkeit von internen auf externe Kausalfaktoren. Waters legt größeres Gewicht auf die Suche der Forscher nach dem perfekten Rezept für das »culture medium that could induce mouse embryonic stem cells to form organs with no additional ingredients. […] what this research does show is that it is possible to stimulate early organ growth from the right mix of molecules and stem cells alone.«[22] Allerdings kommt den externen Reizen auch in Waters' Darstellung in erster Linie die Rolle von Signalen zu, die die ansonsten autonome Entwicklung der Zellen in genetisch vorgegebenen Bahnen induzieren oder stimulieren.

Für Jason Scott Robert geht eine solche Interpretation der Versuchsergebnisse im Sinne einer Arbeitsteilung zwischen externen Signalgebern und internen Informationsträgern nicht weit genug. Denn sie beruht auf einem additiven »genes plus«-Verständnis der Interaktion, bei dem Gene und Umwelt als voneinander unabhängige Faktoren angesehen werden und ein im Genotyp verborgener Phänotyp durch Aktivierung von außen ans Licht gebracht wird: »This is what I call a genes-plus account of interaction: genes (primary) + environmental trigger (secondary) = phenotype.«[23] Für Robert wird dabei vor allem die Bedeutung des Organismus für den Entwicklungsprozess ignoriert: »[…] organisms are not the

21 Eiraku et al. (2011), 55.

22 Waters (2012).

23 Robert (2004), 63.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

product of epigenetically triggered, preformed genetic programmes. […] Development is not a matter of genes-plus anything but rather a matter of the organism's semi-autonomous self-constitution from a range of ontogenetic raw material.«[24] Sein Vorwurf an die Vertreter des modernen entwicklungsbiologischen Konsenses lautet daher, dass der von ihnen propagierte Interaktionismus nur ein Lippenbekenntnis sein kann, solange sie Gene weiterhin als »primary generating and determining factor«[25] behandeln und ihnen damit faktisch die Hauptrolle im Entwicklungsprozess zusprechen. Vor allem drei zentrale Elemente entwicklungsbiologischer Konzepte, die den Genomzentrismus überdauert haben, stehen nach Robert einem im eigentlichen Sinne interaktionistischen Ansatz im Wege.[26]

- *Genetischer Informationismus* (»genetic informationism«): Das Genom enthält die vollständige artspezifische Entwicklungsinformation.
- *Genetischer Animismus* (»genetic animism«): Es gibt ein genetisches Programm, das die Entwicklung des Organismus kontrolliert.
- *Genetischer Primat* (»genetic primacy«): »Gene« sind die Primärkräfte (»prime mover«) und zugleich die primären Lieferanten und Organisatoren der materiellen Ressourcen der Entwicklung.

Auch wenn moderne entwicklungsbiologische Konzepte die Rolle des Genoms relativieren (»Das Genom ist nicht alles«) und seine Interaktion mit nichtgenetischen Entwicklungsressourcen in der Ontogenese anerkennen, können sie gerade der letzten dieser drei »Altlasten« nach Robert nur schwer entgehen:

»[…] those who hold to genetic primacy also often subscribe to the interactionist consensus. […] this is because we too easily fall into the trap of interpreting development in additive terms – what I call a genes-plus interpretation of development: a standard […] environment triggers or activates a particular ontogenetic response from the genes […]. Though we now recognise that these ›triggers‹ exist at a variety of levels, […] we have yet to digest the fact that gene structure is not immutable but rather that genes are assembled on the spot in response to the needs of the organism-in-its-surround and also that ›triggering‹ is therefore not an adequate explanation of developmental interactionism.«[27]

24 Robert (2004), 87.

25 Robert (2004), 50.

26 Vgl. zum Folgenden Robert (2004), 39ff.

27 Robert (2004), 57f.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Als Alternative zum »genes plus«-Ansatz, der den Anspruch des Interaktionismus nur halbherzig umsetzt, entwickelt Robert ein von ihm als »constitutive epigenetics« bezeichnetes Konzept, das die Prämisse eines genetischen Primats ausdrücklich ablehnt:

»[On the account I prefer], ontogenetic interactionism is seen as more complex, consisting in a broader range of comparably important inherited and non-inherited factors […], characterised by their context sensitivity […], developmental history, and spatiotemporal positioning in the cell and in the organism. […] the developmentally specific information resides not in the genes but rather in the spatiotemporally delimited developing system, which is therefore the ontogenetically primary unit; accordingly, interaction is not limited to gene activation […]. […] epigenetic inheritance systems […] are not best thought of as ›in addition to‹ genetic inheritance systems; rather, the two systems are in a non-additive relationship of interaction. […] epigenetics is constitutive, not additive. According to a constitutive account of epigenetics, epigenetics does not reduce to gene regulation, for genes themselves do not pre-exist developmental processes. The starting point of epigenetic control cannot be the genome, for the genome does not precede the cell-organism, nor is the latter ever coextensive with or delimited by the former. Constitutive epigenetics is therefore not a genes-plus account of epigenetics. My definition of constitutive epigenetics is as follows: epigenetic events are developmental interactions within the whole cell-organism in its developmental context, between any and all of such factors as cytoplasmic structures, DNA sequences, mRNA, histone- and non-histone proteins, enzymes, hormones, positional information, parental effects, temperature cues, and metabolites. Many epigenetic structures are not stable and do not pre-exist the interaction but rather emerge from these interactions in ontogenetic space and time […]. These interactions generate genes, which are not sequences of DNA encoding amino acid sequences; on my account, a ›gene‹, qua developmental unit, is assembled from multiple resources including nucleotide bases scattered throughout the chromosome and used at particular places and times as a template to co-generate functional, folded, three-dimensional structures […].«[28]

Roberts Verständnis des Gens als Entwicklungseinheit, die durch Interaktion unterschiedlicher genetischer und nichtgenetischer Entwicklungsressourcen erst im Verlauf der Ontogenese entstehen, ähnelt dem in Kapitel 4 vorgestellten Prozessgen-Konzept von Neumann-Held, erweitert jedoch dessen Rolle über den Prozess der Proteinsynthese hinaus: Neben das molekulare Prozessgen tritt ein ontogenetisches Prozessgen. Ich werde in Kapitel 6 darauf zurückkommen, in-

28 Robert (2004), 63 und 74.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

wieweit diese Unterscheidung als Grundlage für einen genetischen Pluralismus von Prozessgenen auf unterschiedlichen Ebenen dienen kann.

Die Frage ist an dieser Stelle zunächst: Wie ist das von Robert und anderen im Hinblick auf den modernen interaktionistischen Konsens konstatierte Festhalten an einer Sonderrolle des Genoms zu bewerten? Ist die Kritik berechtigt, dass der Interaktionismus in seiner heutigen Form nur ein Lippenbekenntnis ist? Oder geht die Behauptung einer Parität genetischer und nichtgenetischer Faktoren zu weit? Denn zur Erklärung der bisher diskutierten Beispiele für Variationen der organismischen Form, so beeindruckend diese im Einzelfall auch sein mögen, scheint eine schwache Interpretation des Interaktionismus, welche die grobe Einseitigkeit des Genomzentrismus vermeidet und das Genom als *primus inter pares* versteht, in der Tat auszureichen: Der Phänotyp variiert nur innerhalb genetisch vorgegebener Grenzen, und Umweltreize bewirken allenfalls ein Umschalten zwischen mehreren möglichen Entwicklungswegen. Könnten die Kritiker des interaktionistischen Konsenses nur auf Phänomene wie die phänotypische Plastizität verweisen, erschiene ihre Forderung einer Zurücksetzung des Genoms als eines gleichwertigen Kausalfaktors unter vielen wohl übertrieben. Und auch die Vorstellung eines Genomessentialismus müsste in diesem Fall allenfalls relativiert, aber nicht grundsätzlich abgelehnt werden.

Mit seinem Konzept der »constitutive epigenetics« verweist Robert jedoch auf eine Gruppe von nichtgenetischen biologischen Phänomenen, deren kausale Rolle in der Ontogenese der Rolle genetischer Faktoren erstaunlich nahe kommt: epigenetische Regulationssysteme, die neben der DNA-Ebene existieren und mit dieser interagieren. Anders als im heutigen Sprachgebrauch der Biologie üblich, bezieht sich Robert mit dem Begriff »Epigenetik« nicht nur auf molekulare Phänomene, sondern auf alle Formen der Interaktion von Entwicklungsressourcen, die vom Genotyp zum Phänotyp führen:

»[…] development does […] require specific information beyond the genome: epigenetic information. To understand the relationship between genotype and phenotype, we must transcend the dichotomy between them in two ways: we must grasp the phenotype of the gene and we must recognise that the relevant develomental space does not begin nor does it end with the genome-in-context. It begins, instead, with the genetically co-defined primary, initially unicellular, organism: the cell, the zygote, the embryo; and it ends with the developed adult organism […].«[29]

29 Robert (2004), 66f.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Wie andere Kritiker des interaktionistischen Konsenses betont Robert vor allem die ontologisch herausgehobene Rolle des Organismus gegenüber der des Genoms. »[…] although genes may be primus inter pares methodologically, ontogenetically the developing organism (including but not reducible to its genes) has pride of place.«[30] Ich halte diese Kritik für sehr plausibel, möchte aber im Folgenden zeigen, dass man die molekulare Ebene nicht verlassen muss, um zu einer stärkeren Lesart des Interaktionismus jenseits genomessentialistischer Vorstellungen zu gelangen. Denn bereits die im nächsten Abschnitt diskutierten empirischen Befunde zu molekularen epigenetischen Regulationsmechanismen machen deutlich, dass sich das Genom und sein molekulares Umfeld in der Zelle im Hinblick auf ihre jeweiligen kausalen Rollen »auf Augenhöhe« begegnen.

5.3 EPIGENETISCHE MECHANISMEN ALS HERAUSFORDERUNG FÜR DEN GENOMESSENTIALISMUS

5.3.1 Das Konzept der Epigenetik als Mittler zwischen Geno- und Phänotyp

Während eine stark genomzentrierte Interpretation der Ontogenese von einer engen unidirektionalen Kopplung zwischen Geno- und Phänotyp ausgeht (Genotyp A führt zu einem spezifischen Phänotyp A, Genotyp B zu Phänotyp B und so weiter), wird in interaktionistischen Ansätzen anerkannt, dass der 1:1-Entsprechung von Erbanlage und Erscheinungsbild Grenzen gesetzt sind. Besonders deutlich wird dies im Fall von Entwicklungsdifferenzen. Warum entwickeln sich Organismen mit gleicher oder sehr ähnlicher genetischer Ausstattung oft so unterschiedlich, dass man von einer Entkopplung der genetischen und phänotypischen Variation sprechen kann, da ein einziger Genotyp A zu ganz verschiedenen Phänotypen A1, A2, A3 führt? Und warum unterscheiden sich Zellen, Gewebe und Organe eines einzigen Individuums, wenn alle seine Zellen denselben Chromosomensatz tragen?

Offenbar verläuft die Ontogenese nicht immer auf geradem und eindeutigem Weg vom Genom zum Organismus. Neben der genetischen Ebene der DNA muss es noch eine epigenetische Ebene geben, die als Mittler zwischen genotypischer und phänotypischer Ebene fungiert. Auf der epigenetischen Ebene finden die komplexen Interaktionen zwischen Genen, Genprodukten und Umweltfak-

30 Robert (2004), 90. Vgl. dazu zum Beispiel die Kritik von Oyama (2000).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

toren statt, die letztlich (auf mehr oder weniger verschlungenen Wegen) vom Geno- zum Phänotyp führen.

Conrad Hal Waddington schlug in den frühen 1940er Jahren den Begriff »epigenetics« als englischsprachiges Äquivalent zur deutschen Entwicklungsmechanik vor. Sprachlich und inhaltlich verbindet dieser Ausdruck Entwicklungsbiologie (Epigenesis) und Genetik.[31] Waddington versteht das Forschungsgebiet der Epigenetik als kausale Embryologie, die die Mechanismen untersucht, durch die Gene im Laufe der Ontogenese phänotypische Eigenschaften hervorbringen. Epigenetik in diesem Sinne umfasst alle drei Hauptprozesse der Embryonalentwicklung: Histogenese, Organogenese und Morphogenese.[32]

Der bereits 1939 von Waddington als Ergänzung zu den vor allem auf Unterscheidungen zwischen ganzen Organismen bezogenen Konzepten Genotyp und Phänotyp eingeführte Begriff »Epigenotyp«, der sich in der Biologie im Gegensatz zu »Epigenetik« nicht durchsetzen konnte, bezeichnet alle Interaktionen und Prozesse, die bei der Individualentwicklung zwischen geno- und phänotypischer Ebene ablaufen. »One might say that the set of organizers and organizing relations to which a certain piece of tissue will be subject during development make up its […] ›epigenotype‹; then the appearance of a particular organ is the product of the genotype and the epigenotype, reacting with the external environment.«[33]

An dieser Beschreibung wird deutlich, dass ein wichtiger Ausgangspunkt für Waddingtons Entwicklung des Epigenetik-Konzeptes die Frage der Zelldifferenzierung ist: Wie entscheidet sich, welchen Weg eine undifferenzierte Zelle in der Ontogenese einschlägt, ob sie etwa zu einer Nerven- oder Muskelzelle wird? Mit seiner berühmt gewordenen Metapher der epigenetischen Landschaft versucht Waddington, dieses Problem bildlich darzustellen und zugleich eine mögliche Lösung anzudeuten. Er beschreibt die epigenetische Landschaft als

31 Vgl. Waddington (1942); van Speybroeck (2002). Das Adjektiv »epigenetic« ist schon vor Waddington in Gebrauch, am häufigsten in der Diskussion zwischen Anhängern von Präformations- und Epigenesetheorien der Entwicklung, vereinzelt aber auch zur Bezeichnung nichtgenetischer Umweltfaktoren, die einen nicht erblichen Einfluss auf die Ontogenese haben. Vgl. dazu Mitchell (1915), 84: »In my opinion the most important of the moulding forces that produce the differences in nationality are epigenetic, that is to say that they are imposed on the hereditary material and have to be reimposed in each generation.«

32 Vgl. Waddington (1956), 11f.

33 Waddington (1939), 156.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

»symbolic representation of the developmental potentialities of a genotype in terms of a surface, sloping towards the observer, down which there run balls each of which has a bias corresponding to the particular initial conditions in some part of the newly fertilised egg. The sloping surface is grooved, and the balls will run into one or other of these channels, finishing at a point corresponding to some typical organ.«[34]

Die epigenetische Landschaft wird durch den Epigenotyp, durch die vielfältigen kausalen Interaktionen zwischen Genen, Genprodukten und Umwelt, in charakteristischer Weise geformt.

Aus heutiger Sicht mag es vielleicht überraschend erscheinen, dass Gene für Waddington stets im Mittelpunkt aller Entwicklungsprozesse stehen: »[…] the genotype is continual and unremitting control of every phase of development. Genes are not interlopers, which intrude from time to time to upset the orderly course of a process which is essentially independent of them; on the contrary, there are no developmental events which they do not regulate and guide.«[35]

Durch die Betonung der Bedeutung von Genen für die Regulation der Ontogenese hebt sich Waddington explizit von der in den 1930er und 40er Jahren vorherrschenden Vorstellung ab, dass Gene lediglich für die Feinheiten des Entwicklungsprozesses zuständig sind. Sein Konzept ist damit im Vergleich mit modernen epigenetischen Ansätzen ein Stück weit genomzentrierter. Denn die epigenetische Ebene ist für ihn nicht etwa, wie im heutigen Verständnis, durch ausdrücklich nichtgenetische Regulationsmechanismen gekennzeichnet, sondern umfasst sämtliche kausalen Prozesse, die während der Ontogenese zwischen Genotyp und Phänotyp ablaufen. Wie Scott F. Gilbert anmerkt, leitet sich der Wortbestandteil »epi« in Epigenetik nicht direkt vom griechischen Präfix für »auf« ab, wie es die molekulare Verwendung des Begriffs zur Bezeichnung einer nichtgenetischen regulativen Ebene nahelegt, sondern vielmehr vom Konzept der Epigenesis im Sinne einer schrittweisen Entwicklung des Organismus. In der heutigen Terminologie würde Waddingtons Epigenetik nach Gilbert daher eher als Entwicklungsgenetik bezeichnet.[36]

Da zu Waddingtons Zeit genauere biochemische Kenntnisse zum Verständnis epigenetischer Entwicklungsprozesse weitgehend fehlten, musste sein Konzept zunächst unscharf bleiben. Es lieferte eher eine Richtschnur für zukünftige Forschung als ein konkretes molekularbiologisches Forschungsprogramm.[37]

34 Waddington (1956), 351.

35 Waddington (1942), 20.

36 Vgl. Gilbert (2012).

37 Vgl. van Speybroeck (2002), 68.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Hierin liegt wohl ein Hauptgrund dafür, dass das Epigenetikkonzept zeitweilig nahezu in Vergessenheit geriet. Die Offenheit Waddingtons für Entwicklungsfaktoren jenseits singulärer Gene ist aber zugleich einer der Gründe, warum seine Ideen heute, vor dem Hintergrund neuer epigenetischer Forschungsergebnisse auf der molekularen Ebene, wieder zunehmend diskutiert werden.

Waddingtons Offenheit gegenüber neuen Ideen in der Genetik wurde dadurch erleichtert, dass man in den 1940er Jahren die molekulare Struktur des Genoms noch nicht kannte. Sobald ab den 1950er, und vor allem in den 1960er und 70er Jahren die Molekular- und Entwicklungsgenetik an Einfluss gewann, gerieten Waddingtons ursprüngliche Ideen in Vergessenheit:

»[…] the influence of his epigenetic approach was short-lived. As molecular biology became fashionable in the 1960s and 1970s, ideas about development began to be couched in terms of gene action […]. Consequently, as interest in molecular genetics grew, woolly abstractions such as epigenetic landscapes were increasingly seen as old-fashioned and unnecessary, and quite quickly they fell from favor.«[38]

Der genomzentrierte Blick war nun vorherrschend. Als Forschungsfeld existierte die Epigenetik praktisch nicht und der Begriff »Epigenetik« wurde kaum verwendet. Allerdings bekam der Epigenetikbegriff zur selben Zeit eine zweite, molekulare Bedeutungsebene, die Waddingtons Konzept im Folgenden immer mehr überlagerte. David L. Nanney definierte 1958 epigenetische Unterschiede als erbliche Unterschiede im Phänotyp von Zellen oder Organismen, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz zurückgehen.[39] Heute findet man meist die ähnliche, aber etwas weiter gefasste Definition der Epigenetik als Untersuchung erblicher Veränderungen der *Genomfunktion* ohne Veränderungen der DNA-Sequenz.[40]

Da der Einfluss epigenetischer Faktoren auf den Phänotyp vor allem über die Regulation genetischer Prozesse stattfindet, ist die epigenetische Ebene auch in dieser molekularen Interpretation weitgehend von der genetischen abhängig. In einem weiteren Sinn kann die molekulare Epigenetik jedoch als eine metaphysische und epistemologische Herausforderung für den Genomzentrismus verstanden werden:

38 Jablonka/Lamb (2006), 265.

39 Vgl. Nanney (1958); Haig (2004); Haig (2007).

40 Vgl. etwa Probst et al. (2009), 192.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

»[…] instead of containing the core program or the basic instructions of the living, the genome is viewed as a regulatory system that actively responds to internal and external fluctuations of various kinds and that is embedded in a variety of contexts that can selectively determine its expression. This viewpoint is incompatible with a ›centrism‹ of any kind. […] the genome is viewed as surrounded by constraining and enabling contexts as part of a circular causal system and not as the onset of a linear causal change […].«[41]

Auch im molekularbiologischen Kontext setzte sich der Begriff »Epigenetik« anfänglich nur langsam durch. Heute ist von diesem Zögern nichts mehr zu spüren: Die molekulare Epigenetik ist mittlerweile zu einem anerkannten Forschungsfeld geworden, das neben der genetischen Forschung durchaus bestehen kann. Waddingtons Idee einer epigenetischen Ebene zwischen Gen und Phän wird von modernen Epigenetikern in erster Linie in Nanneys selektiv-molekularem Sinne interpretiert und zunehmend positiv rezipiert.[42] Meist werden die beiden Bedeutungsvarianten dabei entweder nicht klar getrennt oder die molekulare Epigenetik wird (wie etwa bei Jablonka und Lamb) als ein Spezialfall der Epigenetik Waddingtons angesehen.[43]

In den letzten Jahren ist in allen Bereichen der Entwicklungsbiologie eine Tendenz zur Verschiebung der Aufmerksamkeit von der rein genetischen zur epigenetischen Ebene zu beobachten. David Haig diagnostiziert eine regelrechte Epidemie von Artikeln zur Epigenetik:

---

41 van de Vijver et al. (2002), 4.

42 Zu den Gründen für die Wiederentdeckung Waddingtons vgl. Jablonka/Lamb (2006), 265f.

43 Vgl. zum Beispiel van de Vijver et al. (2002), 3. Zu unterschiedlichen Verwendungen der beiden Epigenetik-Interpretationen in verschiedenen biologischen Disziplinen vgl. Müller/Olsson (2003). Für eine eindeutige Unterscheidung von epigenetischen Effekten im weiten waddingtonschen Sinn und epigenetischer Vererbung im engeren Sinne des molekularen Epigenetik-Begriffs plädieren Youngson/Whitelaw (2008), 234: »In the phrase ›transgenerational epigenetic effects‹, epigenetic is being used in its broader (and original) sense to include all processes that have evolved to achieve the non-genetic determination of phenotype. […] Although in most cases the underlying molecular mechanisms are not understood, modifications to the chromosomes that pass to the next generation through the gametes are sometimes involved. The latter has to-date been called ›transgenerational epigenetic inheritance‹. Here, the word epigenetic refers to mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in gene sequence. This narrower definition of epigenetics has recently become widely accepted among molecular biologists.«

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

»We are in the midst of an epidemic of the words ›epigenetic‹ and ›epigenetics‹. In the database of ISI Web of Knowledge, more than a 1300 articles published in 2010 contain epigenetic(s) in their title, whereas the corresponding number for each year prior to 2000 is less than a hundred. […] Roughly speaking, there was little change in relative frequency from the 1950s until 1999, but since then epigenetics has increased in each successive year, with a 10-fold increase from 1999 to 2009.«[44]

Vor allem die Differenzierung genetisch identischer Individuen oder Zelllinien wird heute meist durch epigenetische, das heißt hier den genetischen bei- oder übergeordnete Regulationsmechanismen auf molekularer Ebene erklärt. Durch die Möglichkeit eines umweltinduzierten regulativen Einflusses auf die Genomexpression kommt epigenetischen Prozessen, wie wir im folgenden Abschnitt sehen werden, eine ganz entscheidende Rolle in der Ontogenese zu.

5.3.2 Beitrag molekularer epigenetischer Mechanismen zur Ontogenese

Die in genomzentrierten Ansätzen, häufig aber auch im Rahmen des interaktionistischen Konsenses, unterschätzte Bedeutung nichtgenetischer Faktoren für die Individualentwicklung zeigt sich besonders eindrücklich im Hinblick auf die molekularen Mechanismen zur Regulation der Genomexpression. Jede Zelle eines Organismus enthält (bis auf wenige Ausnahmen) die gleiche DNA. Zur Entwicklung des Organismus ist es aber entscheidend, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt und in einem bestimmten Gewebe nur jeweils ganz bestimmte »Gene« exprimiert werden. Entsprechend gibt es spezifische Expressionsmuster: In einer Zelle sind, je nach Ort und Entwicklungszeitpunkt, manche »Gene« angeschaltet (sie werden exprimiert), andere sind abgeschaltet (sie werden nicht exprimiert).

Schon die inhärente Raum-Zeitlichkeit dieser Expressionsmuster weist auf die starke Kontextabhängigkeit der Genomexpression hin.[45] Die entscheidende Frage ist aber: Wie wird die Genomexpression *reguliert*? Wie entscheidet sich, wann und wo ein »Gen« (das heißt hier: ein im pragmatischen Sprachgebrauch der Biologie als »Gen« bezeichneter Bereich der DNA) abgelesen wird und wann nicht? Genaktivierung oder -inaktivierung und das Ausmaß, in dem ein »Gen« raum- und zeitspezifisch exprimiert wird, werden von einer Vielzahl von Faktoren reguliert. Die größten Auswirkungen auf die biochemischen Eigenschaften von Zelle und Organismus haben Regulationsmechanismen, die den

44 Haig (2012), 13.

45 Vgl. Futuyma (2005), 476.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Beginn der Transkription kontrollieren: »Es ist sinnvoll, dass die Transkriptionsinitiation, die den ersten Schritt in der Genomexpression bildet, die Phase ist, in der die ›primäre‹ Regulation stattfindet, also festgelegt wird, welche Gene exprimiert werden. Von späteren Schritten auf diesem Weg ist zu erwarten, dass sie einer ›sekundären‹ Regulation unterliegen.«[46]

Im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzeptes lag das Hauptaugenmerk bei der Untersuchung von Genregulationsmechanismen auf Proteinen, die durch die Bindung an spezifische DNA-Bereiche wie Promotoren und Enhancer eine regulatorische Funktion ausüben. Auf den ersten Blick scheint es, als seien alle an dieser Art von regulativen Prozessen beteiligten Faktoren genetisch. Denn zum einen werden Promotoren, wie wir gesehen haben, in vielen Genkonzepten als ein Bestandteil des molekularen Gens angesehen. Auf jeden Fall bestehen sie aber, ebenso wie die in nicht transkribierten extragenischen Bereichen lokalisierten Enhancer, aus DNA. Und zum anderen sind auch die an der Regulation beteiligten Proteine keine im engen Sinn nichtgenetischen Faktoren. Denn da ihre Synthese letztlich wieder auf die Aktivität des Genoms zurückzuführen ist, können sie im Rahmen eines genomzentrierten Ansatzes selbst als ein genetisch instruierter und kontrollierter inhärenter Bestandteil des genetischen Entwicklungsprogramms angesehen werden.

Die rein genomzentrierte Erklärung der differentiellen Genomexpression greift jedoch zu kurz. Denn Enhancer und Promotoren besitzen in jeder Zelle eines Organismus dieselbe DNA-Sequenz. Ihre regulative Wirkung entfalten sie aber erst in Kombination mit den jeweils in einer Zelle vorliegenden Transkriptionsfaktoren: »Enhancers can bind several transcription factors, and it is the specific combination of transcription factors that allows a gene to be active in a particular cell type. That is, the same transcription factor, in conjunction with different other transcription factors, will activate different promoters in different cells.«[47]

Schon die Kontextabhängigkeit der Verteilung von Proteinen, die als Transkriptionsfaktoren fungieren, zeigt eine erste Grenze des genomzentrierten Denkens auf. Darüber hinaus gibt es aber neben den Regulations*proteinen* auch Mechanismen zur Regulation der Genomexpression, die unabhängig von der Proteinsynthese und vom unmittelbaren Wirken des Genoms arbeiten. Ich werde mich im Folgenden vor allem auf diese epigenetischen Mechanismen der Genomregulation konzentrieren.

46 Brown (2007), 342.

47 Gilbert/Epel (2009), 39.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Histonmodifikationen

Die Wirkweise epigenetischer Regulationsmechanismen ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen in der Biologie.[48] Viele epigenetische Mechanismen setzen bei der »Verpackung« der DNA in der Zelle an. Wie man weiß, ist es für die Regulation der Genomexpression von großer Bedeutung, ob und, wenn ja, in welchem Maß die an der Transkription beteiligten Proteine Zugang zum Promotor, dem Startpunkt der Transkription, bekommen. Denn nicht alle Teile des Genoms sind für DNA-bindende und an der Expression beteiligte Proteine zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung und in allen Zellen und Geweben im gleichen Maße zugänglich. Die Transkriptionsrate, das heißt die Aktivität der »Gene« innerhalb eines bestimmten Chromosomensegments, nimmt daher mit der Dichte der DNA-Verpackung ab. Der kondensierte, dicht verpackte Zustand der DNA scheint der Normalfall zu sein. Die Genaktivierung erfolgt durch eine zell- und gewebespezifische lokale Unterbrechung der damit verbundenen Repression.[49]

Bei Eukaryoten, also bei Lebewesen mit einem Zellkern, ist die Genregulation über den Zugang zur DNA von besonderer Bedeutung. Denn ihre chromosomale DNA liegt im Zellkern nicht »nackt« vor, sondern ist bereits vor Beginn der Expression mit einer Vielzahl von Proteinen assoziiert. Der auf diese Weise gebildete DNA-Protein-Komplex wird als Chromatin bezeichnet.[50] Seine charakteristische Struktur erinnert an Protein-»Perlen« auf einer DNA-»Schnur«, denn in regelmäßigen Abständen verbinden sich etwa anderthalb Windungen des DNA-Strangs mit acht Histonproteinen zu einem so genannten Nucleosom. In jedem Nucleosom sind je zwei Histonproteine aus vier verschiedenen Histonklassen zu finden, die sich in ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden. Lange Zeit wurden Nucleosomen vor allem als weitgehend statische »Verpackungseinheiten« der genomischen Organisation angesehen. Wie Untersuchungen in den letzten zwanzig Jahren gezeigt haben, befindet sich jedoch die Struktur des Chromatins – und mit ihr die Nucleosomen – in ständigem Umbau und kann höchst flexibel auf den aktuellen Zustand der Zelle reagieren. Das Nucleosom gilt daher heute als hochdynamische Einheit der genomischen Regulation – es ist zu einem

48 Vgl. dazu etwa den Überblick in Costa (2010). Für eine ausführliche Darstellung des Forschungsfeldes der Epigenetik vgl. die Beiträge in Allis et al. (2009).

49 Vgl. dazu Gilbert/Epel (2009), 41f.

50 Zur Struktur und Funktion des Chromatins in eukaryotischen Zellen vgl. Felsenfeld/Groudine (2003). Für einen Überblick über die Funktion der Nucleosomen bei der Organisation und Regulation des Genoms vgl. Khorasanizadeh (2004).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

»truly exciting and colourful character«[51] geworden, der die Transkription sowohl kurzfristig als auch langfristig steuern kann: »[…] the nucleosome […] is not just a humble packer of DNA, but a carrier of epigenetic information that determines both how genes are expressed and how their expression patterns are maintained from one cell generation to the next.«[52]

Wie eröffnen die Nucleosomen neue regulative Möglichkeiten? Da die Transkription vieler Gene durch Beschaffenheit und Position der Nucleosomen beeinflusst wird, kann die Regulierung der Genaktivität zum einen durch Umbau oder räumliche Verschiebung der Nucleosomen erfolgen. Dieser energieabhängige Prozess, der den Zusammenhalt von DNA und Nucleosom schwächt, wird als »nucleosome remodeling« bezeichnet.[53]

Zum anderen bietet die chemische Modifikation der Nucleosomen spezifischere Möglichkeiten zur Regulation des Transkriptionsprozesses über die Struktur des Chromatins. Eine besondere Rolle kommt dabei den Proteinkomponenten des Nucleosoms, den Histonen, zu. Auch Histone sind nicht nur statische, strukturelle Elemente des Nucleosoms, sondern dynamische und funktionale Bestandteile der Genregulationsmaschinerie.[54] Schon seit längerem ist bekannt, dass die außerhalb der Nucleosomen liegenden Bereiche der Histonproteine, die Histon-»Schwänze«, in vielfältiger Weise chemisch modifiziert werden, etwa durch Acetylierung, Methylierung oder Phosphorylierung einzelner Aminosäuren, und dass diese Modifikationen zu Veränderungen der Chromatinstruktur führen können.[55] So verringert die Histonacetylierung die Affinität der Histone zur DNA und destabilisiert dadurch das Chromatin. Die Folge ist eine weniger dichte Chromatinverpackung und eine erleichterte Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsproteine.

Über diesen direkten Einfluss auf die Struktur des Chromatins hinaus fungieren die molekularen Markierungen der Histone jedoch auch als Bindestelle für Nicht-Histon-Proteine, die über spezifische Protein-Domänen mit der jeweili-

51 Spotswood/Turner (2002), 577. Vgl. auch Khorasanizadeh (2004).

52 Spotswood/Turner (2002), 577. Auch die Beobachtung, dass das vergleichsweise kleine Genom von Archaebakterien in ähnlicher Weise mit Histonen assoziiert ist wie das von Eukaryoten, spricht dafür, dass die ursprüngliche Aufgabe der Nucleosomen nicht die platzsparende Verpackung der DNA war, sondern die Genregulation, vgl. dazu Yong (2012b).

53 Vgl. Brown (2007), 305f.

54 Vgl. etwa Strahl/Allis (2000), 41.

55 Vgl. dazu die Zusammenfassung früher Befunde in Strahl/Allis (2000).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

gen Modifikation interagieren.[56] Die auf diese Weise »rekrutierten« Chromatin bindenden Enzyme können die Chromatinstruktur aktiv verändern und über die Zugänglichkeit der DNA zum Beispiel die Transkriptionsrate eines Gens fördern oder hemmen. Auch andere biologische Prozesse, etwa Replikation, Rekombination und Reparatur der DNA, werden auf diese Weise reguliert. Im Gegensatz zum oben beschriebenen unmittelbaren Effekt der Stabilisierung und Destabilisierung des Histon-DNA-Komplexes beruht die Regulierung in diesem Fall auf der Spezifität der Wechselwirkung zwischen einer bestimmten Histonmodifikation (oder einer Kombination unterschiedlicher Modifikationen) und dem mit genau dieser Modifikation interagierenden Protein, das erst nach der Bindung seine jeweilige Funktion ausübt. Diese Spezifität ist so groß, dass einige Biologen mittlerweile, in Analogie zum genetischen Code, von einem »Histoncode« sprechen, der von den Regulationsproteinen »gelesen« wird. Die von Strahl und Allis im Jahr 2000 formulierte Histoncode-Hypothese besagt: »multiple histone modifications, acting in a combinatorial or sequential fashion on one or multiple histone tails, specify unique downstream functions.«[57]

Die genaue Art und der Ort der Modifikationen an den aus dem Nucleosom ragenden Enden der Aminosäureketten der verschiedenen Histontypen legt fest, welche der zahlreichen Chromatin bindenden Enzyme bevorzugt an der entsprechenden Stelle binden und welche nicht. Diese Regulationsmechanismen ermöglichen den dynamischen Übergang zwischen aktiven und inaktiven transkriptionalen Zuständen des Chromatins und damit eine schnelle und flexible Regulation der Genaktivität.[58]

Zugleich spielen Histonmodifikationen auch eine zentrale Rolle für das »Langzeitgedächtnis« der Zellen. Indem sie als Marker für den aktuellen oder potentiellen Zustand des genetischen Materials fungieren, bilden die Nucleosomen mit ihren Modifikationsmustern einen Gedächtnisspeicher der Zellidentität: »The maintenance of repressed or activated transcription states represents an efficient mechanism for progressive cellular differentiation. In such a model, fundamental decisions regarding the turning on or off of genes or groups of genes need to be made only once.«[59]

---

56 Domänen sind Bereiche eines Proteinmoleküls, die eine charakteristische Aminosäuresequenz und eine bestimmte biochemische Funktion besitzen. La Cruz et al. (2005) geben einen Überblick über unterschiedliche Mechanismen der Interaktion zwischen Histonmodifikationen und Chromatin bindenden Enzymen.

57 Strahl/Allis (2000), 43.

58 Vgl. Jenuwein/Allis (2001), 1074.

59 Felsenfeld/Groudine (2003), 452. Vgl. dazu auch Turner (2002), 285.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Die Differenzierung von Zellen in verschiedene Zelllinien mit gleichem genetischem Material aber unterschiedlichen epigenetischen Markierungen setzt voraus, dass das Muster der Histonmodifikationen bei der Zellteilung verlässlich repliziert werden kann. Im Gegensatz zur DNA und ihren Modifikationen kann die Weitergabe des Histonmodifikationsmusters jedoch in den meisten Fällen nicht anhand einer Vorlage (»template«) erfolgen. Der genaue Mechanismus der Replikation ist bisher nicht bekannt, es gibt aber eine Reihe von Modellen. Interessanterweise greifen sie teilweise auf ähnliche Textmetaphern zurück, wie sie im Kontext von Proteinsynthese und DNA-Replikation verwendet werden. So beschreiben Probst et al., wie Histonmodifikationen mithilfe von »Lese«- und »Schreib«-Proteinen in sich selbst fortpflanzenden Schleifen repliziert werden könnten: »To avoid the dilution of histone marks, the maintenance of modifications could be achieved by using a neighbouring histone as a template. A possible mechanism could be envisaged in which the parental mark is recognized by a chromatin-binding protein, or reader protein, that in turn recruits a chromatin modifier, or writer protein.«[60] Allerdings würde dieser Mechanismus nur dort funktionieren, wo viele nebeneinander liegende Nucleosomen die gleichen Markierungen tragen.

Eine weitere offene Frage ist, wodurch die Modifikationen ausgelöst und durch welche Mechanismen sie gesteuert werden. Es wird vermutet, dass Histonmarkierungen nicht nur aufgrund von Signalen regulatorisch wirksamer Proteine innerhalb der Zelle gesetzt werden können, sondern auch als Reaktion auf extrazelluläre Reize wie Hormone.[61] Turner beschreibt die Histonmodifikationen daher als Endpunkt eines epigenetischen Systems, durch das das Genom und damit letztlich der Organismus zeitnah auf Veränderungen seiner Umwelt reagieren kann.[62] Da die Enzyme, welche die Histone modifizieren, von Stoffwechselprodukten und anderen Komponenten der intra- und extrazellulären Umwelt beeinflusst werden, können die Nucleosomen nach Turner als Sensor für den metabolischen Zustand von Zelle und Umgebung und zugleich als Ansatzpunkt für eine Beeinflussung der Genfunktion durch Umweltvariablen verstanden werden.[63] Das heißt, wie Bernhard Kegel es ausdrückt, dass der »Histoncode«, anders als die DNA-Sequenz, »von der Zelle selbst geschrieben«[64] wird.

60 Probst et al. (2009), 197. Im gleichen Text werden auch weitere Replikationsmodelle und ihre Einschränkungen diskutiert.

61 Vgl. Turner (2007), 2f.

62 Vgl. Turner (2007), 2f.

63 Vgl. Turner (2009), 3405f.

64 Kegel (2009), 144.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Den verschiedenen Modifikationen könnten dabei aufgrund ihrer unterschiedlichen Halbwertszeit spezifische Rollen zukommen. So gibt es etwa deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Stabilität von Acetylierungen und Lysin-Methylierungen. Die Histon-Acetylierung ist eine sehr dynamische Form der Modifikation:

»[…] most histone acetates are undergoing a continuous cycle of acetylation and deacetylation and turn over with half-lives ranging from just a few minutes to several hours […]. Thus, the level of acetylation of a particular lysine in a particular histone is likely to be a steady state maintained by the ongoing activities of histone acetyltransferases […] and deacetylases […]. While this makes continuous demands on the cell's energy resources, it also offers an advantage to those genes whose expression may need to be up- or down-regulated relatively quickly, such as those that respond to hormonal cues or growth factor stimulation.«[65]

Anders ist es im Fall der Histon-Methylierungen, die erstaunlich stabil sind. Zwar ist die Methylierung von Lysin oder Arginin nicht irreversibel, wie ursprünglich angenommen wurde, sondern kann durch demethylierende Enzyme gezielt rückgängig gemacht werden.[66] Aber im Vergleich mit anderen Modifikationsarten wird die Wirkung von Histon-Methylierungen immer noch als längerfristig und stabiler angesehen.

Obwohl viele Details noch unbekannt sind und die starke Interpretation, nach der der »Histoncode« dem genetischen Code im Hinblick auf seine Spezifität und seine Bedeutung für den Entwicklungsprozess gleichgesetzt werden muss, immer noch kontrovers diskutiert wird, stützen immer mehr Befunde die »Histoncode«-Hypothese.[67] Wie Brown zu Recht anmerkt, dürfen dabei jedoch nicht Korrelation und Kausalität vermischt werden:

»[Die] Vorstellung [eines Histoncodes] ist bislang nicht bewiesen, doch es leuchtet ein, dass das Muster von spezifischen Histonmodifikationen innerhalb des Genoms eng an die Genaktivität gekoppelt ist. […] Wie bei allen Aspekten der Chromatinmodifikation ist es [aber] entscheidend, zwischen Ursache und Wirkung zu differenzieren: Sind diese Muster der Histonmodifikation die Ursache für die Aktivität bestimmter Gene oder handelt es sich eher um eine Nebenwirkung der Vorgänge, die für die Aktivierung verantwortlich sind?«[68]

65 Spotswood/Turner (2002), 578.

66 Vgl. Bannister/Kouzarides (2005).

67 Vgl. dazu etwa Margueron et al. (2005).

68 Brown (2007), 305.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Histonmarkierungen könnten sowohl selbst die Ursache für Aktivierung und Inaktivierung von »Genen« und damit regulatorisch wirksame Schalter sein als auch Wirkung oder »passive Begleiterscheinungen der Aktion anderer zellulärer Protagonisten«[69]. Ein alternativer Kandidat für die Hauptrolle auf der Ebene der epigenetischen Genregulation ist der Mechanismus der DNA-Methylierung.

DNA-Methylierungen

Epigenetische Markierungssysteme können nicht nur bei den Proteinkomponenten des Chromatins, den Histonen, ansetzen. Die Genaktivität kann auch durch chemische Veränderungen der DNA selbst reguliert werden. So verhindert beziehungsweise reduziert das Anhängen von Methylgruppen am Cytosin der DNA im Bereich von Promotoren und Enhancern die Genomexpression, da die Transkriptionsfaktoren ihre Zielsequenzen nicht erkennen können, wenn diese methyliert sind. Die DNA-Methylierung führt so zu einem vorübergehenden »Abschalten« der methylierten Genombereiche. »Aktive Gene« (das heißt hier: Bereiche der DNA, die transkribiert werden) befinden sich dagegen bevorzugt in nichtmethylierten Regionen. Während die DNA-Methylierung bei niederen Eukaryoten nur selten vorkommt, sind bei Wirbeltieren bis zu zehn Prozent der Cytosinbasen des Genoms methyliert, bei Pflanzen sogar bis zu 30 Prozent.[70]

Da das Methylierungsmuster nach einer Zellteilung üblicherweise erhalten bleibt, wird die Information darüber, wie stark jedes »Gen« exprimiert werden soll, an die Tochterzellen weitergegeben. So entstehen Zelllinien mit einem konstanten Methylierungsmuster, das bei der Zellteilung ähnlich zuverlässig weitervererbt wird, wie die Basensequenz der DNA bei der Replikation des DNA-Moleküls.[71] Denn im Zuge der semikonservativen DNA-Replikation erfolgt auch die Weitergabe der epigenetischen Information durch eine Kopie der Vorlage (»template«) des Methylierungsmusters auf dem alten DNA-Strang. Man spricht in diesem Fall von Erhaltungsmethylierung.

Im Laufe der Ontogenese finden jedoch auch Veränderungen der Methylierungsmuster statt, bei denen es zu einem vorübergehenden, gewebespezifischen oder individuell divergierenden An- oder Abschalten von Genen kommt. Im Hinblick auf die Kritik an der genomzentrierten Vorstellung von einem im Organismus »vorinstallierten« genetischen Entwicklungsprogramm ist von besonderer Bedeutung, dass DNA-Methylierungen (ebenso wie Histonmodifikationen) durch Umwelteinflüsse induziert und während der gesamten Ontogenese beibe-

69 Kegel (2009), 149.

70 Vgl. Brown (2007), 307.

71 Vgl. dazu Probst et al. (2009).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

halten werden können. Damit erhöhen sie die phänotypische Plastizität, also die Fähigkeit eines Organismus, auf einen Umweltreiz mit einer Veränderung seines Aussehens oder Verhaltens zu reagieren. Ein Beispiel ist die divergierende Entwicklung fertiler Bienenköniginnen und steriler Arbeitsbienen aus genetisch identischen Individuen der Honigbiene. Durch Unterschiede in der Ernährung der Larven kommt es nur bei den Arbeitsbienen zu einer Zunahme der Methylierungen, die unter anderem die Ausbildung von Ovarien hemmt.[72]

Auch die Methylierungsmuster von Säugetieren werden durch Umweltfaktoren beeinflusst. So können etwa Unterschiede im Verhalten von Ratten auf die Qualität der mütterlichen Pflege in den ersten Wochen nach der Geburt zurückgeführt werden.[73] Intensives Lecken und Fellpflege durch die Mutter führt bei der jungen Ratte zur dauerhaften Demethylierung einer bestimmten DNA-Bindestelle, was die Synthese von Glukokortikoid-Rezeptorproteinen steigert. Die Folge ist, dass die erwachsene Ratte ihren Adrenalin-Spiegel in Stresssituationen besser regulieren kann, als ein Artgenosse, dem weniger mütterliche Zuwendung zuteil wurde.

Epigenetische Vererbung

Im Gegensatz zu den in Kapitel 4 diskutierten molekularen Mechanismen haben Chromatinmodifikationen und DNA-Methylierungen keinen Einfluss auf die Struktur des am Ende des Expressionsprozesses stehenden Proteins. Allen epigenetischen Markierungssystemen ist gemeinsam, dass sie die Transkriptionsrate der markierten »Gene« beeinflussen, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes »Gen« transkribiert wird. Die epigenetischen Modifikationen können jedoch unterschiedliche Funktionen für den Organismus erfüllen, etwa bei der Aufrechterhaltung der Zelldifferenzierung oder Zellidentität über mehrere Zellgenerationen oder bei der flexiblen Kurzzeit-Regulation von biologischen Prozessen wie Proteinsynthese, DNA-Replikation oder DNA-Reparatur.

Bei der Ausübung ihrer jeweiligen Aufgaben sind die unterschiedlichen epigenetischen Mechanismen kausal eng miteinander verbunden, auch wenn wir bisher noch nicht im Detail verstehen wie. So scheinen sich die beiden Markierungssysteme der DNA-Methylierung und der Histonmodifikation gegenseitig zu verstärken. Einen Ansatz für einen entsprechenden Mechanismus bieten Chromatin bindende Proteine, die eine duale Affinität sowohl zu DNA-Methylierungen als auch zu Histonen besitzen. Auch sind bereits Interaktionen zwischen solchen Enzymen, die DNA methylieren, und solchen, die Histone modifizieren,

72 Vgl. Kucharski et al. (2008).

73 Vgl. Weaver et al. (2004).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

beobachtet worden.[74] Eine Methylierung der DNA kann so zur Methylierung oder Deacetylierung der Histone und dadurch zur Inaktivierung der entsprechenden Gene führen.

Modifikationen der hochdynamischen Chromatinstruktur erweisen sich damit als flexibles Werkzeug, mit dem die Entwicklung des Organismus den aktuellen Gegebenheiten der intra- und extrazellulären Umwelt angepasst werden kann. Dazu kommt, dass Veränderungen der Chromatinstruktur bei einer Zellteilung weitergegeben werden können und so epigenetische Informationen über die im Laufe ihrer Entwicklung erworbene Identität einer Zelle oder Zelllinie tragen.[75] Allen epigenetischen Markierungssystemen ist zudem gemeinsam, dass sie unterschiedliche *Interpretationen* der genetischen Information, das heißt unterschiedliche molekulare und zelluläre Phänotypen, von Zelle zu Zelle übertragen.[76]

Insgesamt weisen sowohl DNA-Methylierungen als auch Histonmodifikationen deutliche Ähnlichkeiten mit dem genetischen System auf: Auch die epigenetische »Information« ist modular organisiert, ihre Weitergabe hängt von Enzymaktivitäten ab und die potentielle Anzahl an unterschiedlichen Methylierungs- beziehungsweise Modifikationsmustern ist ebenso wie bei Basensequenzen sehr groß. Allerdings besteht zwischen epigenetischer und genetischer Ebene ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf die Stabilität der dabei übertragenen »Information«:

»[…] epigenetic information provides a form of memory that is necessary for the maintenance of genome function, including both the differential gene expression patterns of a given cell lineage […] and the propagation of essential architectural features […] that are required for cell viability or proliferation status. […] In line with genetic information, epigenetic marks must be heritable to qualify as true epigenetic information. Furthermore, in contrast to genetic information, which is meant to be highly stable, epigenetic information reveals a certain level of plasticity and is inherently reversible.«[77]

Hält man an der Metapher vom Entwicklungsprogramm fest, so könnte man sagen, dass epigenetische Regulationssysteme wie Histon- und DNA-Markierun-

74 Vgl. Probst et al. (2009), 198f. Vgl. auch Gilbert/Epel (2009), 42f.

75 Vgl. Duan/Blau (2012); Felsenfeld/Groudine (2003).

76 Vgl. Jablonka/Lamb (2006), 119: »[…] EISs [epigenetic inheritance systems] transmit interpretations of information in DNA. They transmit phenotypes rather than genotypes.« Vgl. auch Jablonka/Lamb (2006), 147.

77 Probst et al. (2009), 192.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

gen die DNA gemeinsam programmieren oder umprogrammieren.[78] »[…] we can be fairly confident that the transmission of cell phenotypes depends on a mixture of heritable structural elements, biochemical loops, replicated RNA molecules, and chromatin marks. All are potentially variable. This means that an awful lot of heritable variation is possible through EISs [epigenetic inheritance systems] alone.«[79] Innerhalb des vertrauten sprachlichen Rahmens der Textmetaphern eröffnen epigenetische Modifikationen damit eine zusätzliche Dimension *vererbbarer*, von einer Zelle an nachfolgende Zellgenerationen weitergegebener *Information*.[80]

Der Begriff »Vererbung« kann in diesem Zusammenhang leicht missverstanden werden. Unter »epigenetischer Vererbung« verstehen Biologen in erster Linie die Weitergabe epigenetischer Markierungen von der Mutterzelle an Tochterzellen. Jablonka und Lamb schließen daher zu Recht: »The chromatin-marking systems are […] part of a cell's physiological response system, but they are also part of its heredity system.«[81] Allerdings werden nur wenige epigenetische

78 Vgl. dazu Margueron et al. (2005).

79 Jablonka/Lamb (2006), 137.

80 Vgl. Paulsen (2009), 77-94. Ich werde gleich auf mögliche Probleme der Ausweitung von Metaphern wie »Information« und »Programm« auf die epigenetische Ebene zurückkommen.

81 Jablonka/Lamb (2006), 132. Jablonka und Lamb führen neben den Chromatinmodifikationen drei weitere Typen epigenetischer Vererbungssysteme (EISs) an. Erstens können Aktivitätsmuster (»steady-state-systems«) wie die sich selbst erhaltenden »feedback loops« Muster genetischer Aktivität übertragen. »The state of the loop is […] transmitted from generation to generation as a whole, and it varies as a whole. Thus, it is the loop that is the unit of heritable variation.« (Jablonka/Lamb [2006], 121) Die auf diese Weise vererbte Information ist damit holistisch. Zweitens gibt es strukturelle Vererbungssysteme (»structural inheritance systems«), bei denen alternative Versionen zellulärer Strukturen (zum Beispiel bestimmte Anordnungen von Cilien, Typen von Membranen oder Prionen) Erbinformationen tragen können, wenn sie zur Bildung ähnlicher Strukturen in Tochterzellen führen. Auch in diesem Fall ist die übertragene Information holistisch. Die Fähigkeit zur Weitergabe und Rekonstruktion der Information ist nicht, wie bei der genetischen Information, auf eine spezielle Replikationsmaschinerie angewiesen, sondern erwächst unmittelbar aus der inhärenten Organisation der jeweiligen Struktur, vgl. Jablonka/Lamb (2006), 126. Drittens diskutieren Jablonka/Lamb (2006), 132-137 einen epigenetischen Regulationsmechanismus, der als RNA-Interferenz bezeichnet wird. Dabei werden bestimmte »Gene« vorübergehend »stillgelegt« (»gene silencing«), weil sich die von ihnen transkribierte

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Veränderungen auch an nachfolgende Generationen von *Organismen* vererbt. Man spricht in diesem Fall von transgenerationaler epigenetischer Vererbung (»transgenerational epigenetic inheritance«[82]).

Bei Säugetieren ist ein Hauptgrund für die Beschränkung der transgenerationalen epigenetischen Vererbung auf wenige Fälle, dass der epigenetische Zustand des Genoms zwei dynamische Phasen der Reprogrammierung durchläuft: Zuerst bei der Bildung der Keimzellen, dann noch einmal nach der Befruchtung in der Zygote, bevor die Blastozyste gebildet wird. Die meisten DNA-Methylierungen werden in diesen Phasen gelöscht und durch neue Markierungen ersetzt, sodass die epigenetische Geschichte der Zelle und ihre elterliche Herkunft nicht mehr erkennbar sind. Eine Ausnahme von der vollständigen Löschung der epigenetischen Markierungen, und damit ein Beispiel für transgenerationale epigenetische Vererbung bei Säugetieren, ist das Phänomen der genomischen Prägung (»genomic imprinting«[83]). Bei einigen Genen werden die Markierungen zwar in der ersten Phase der Reprogrammierung (bei der Bildung der Keimzellen) gelöscht und anschließend elternspezifisch wieder rekonstruiert. Aber im Gegensatz zu allen anderen Methylierungen überstehen sie die zweite Phase der Demethylierung unverändert. Die Folge ist eine unterschiedliche Expression des väterlichen beziehungsweise mütterlichen Allels: Nur ein Allel eines homologen Genpaares – entweder das von der Mutter oder das vom Vater stammende – wird durch Methylierung inaktiviert. Die geschlechtsspezifische epigenetische Information zur Aktivierung oder Inaktivierung des Gens wird damit auf die nachfolgende Generation übertragen.

---

mRNA mit kurzen komplementären RNA-Fragmenten (RNAi) zu einem doppelsträngigen RNA-Molekül verbindet, das von der Zelle abgebaut wird. Wie bereits erwähnt, werden die vielfältigen Möglichkeiten der Genregulation durch unterschiedliche Typen funktionaler nichtcodierender RNA momentan besonders intensiv diskutiert, für einen Überblick vgl. Costa (2010). Siomi/Siomi (2009) sprechen im Hinblick auf die Erforschung der an der RNA-Interferenz beteiligten Faktoren von der »Entzifferung« des »RNAi-Codes« – ein Ausdruck, der sich im Gegensatz zum »Histoncode« bisher nicht durchsetzen konnte.

82 Vgl. zur Unterscheidung epigenetischer Vererbungssysteme (EISs) und transgenerationaler epigenetischer Vererbungssysteme (TEISs) Jablonka/Raz (2009). Youngson/Whitelaw (2008) weisen darauf hin, dass die unzureichende Unterscheidung des waddingtonschen und des molekularen Epigenetik-Konzeptes in diesem Zusammenhang zu Verwirrung führen kann, da nicht alle transgenerationalen epigenetischen Effekte auf eine transgenerationale epigenetische Vererbung zurückgehen müssen.

83 Vgl. Reik/Walter (2001).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Die Gene, die auf diese Weise elterlich geprägt werden, sind nicht über das gesamte Genom verstreut, sondern kommen meist zu mehreren in Genclustern vor. »The clustered organization of imprinted genes is thought to reflect coordinated regulation of the genes in a chromosomal domain.«[84] In einigen Clustern wurden Prägungskontrollelemente entdeckt, das heißt DNA-Sequenzen, die die Methylierung und die Expression der geprägten Region steuern. Der genaue Mechanismus dieser Steuerung ist bisher nicht bekannt.[85]

Im Fall der genomischen Prägung ist die transgenerationale epigenetische Vererbung durch die Prägungskontrollelemente auf der DNA weitgehend genetisch gesteuert. Zudem sind es immer dieselben etwa einhundert Gene, die elterlich auf eine bestimmte Weise geprägt werden. Der Vorgang der Prägung ist Teil des normalen Entwicklungsprozesses und wird nicht durch Umweltreize ausgelöst.[86] Diese Beschränkung gilt jedoch nicht für alle bisher untersuchten Beispiele für transgenerationale epigenetische Vererbung. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Studien zur Vererbung von in spezifischer Weise modifizierten Chromatinstrukturen an nachfolgende Generationen von Organismen veröffentlicht.[87] Dabei konnte unter anderem gezeigt werden, dass eine Umstellung der mütterlichen Ernährung während der Schwangerschaft bei Mäusen den Phänotyp der Nachkommen (zum Beispiel ihre Fellfarbe und ihr Gewicht) über mehrere Generationen beeinflussen kann.[88]

Vor allem bei Pflanzen mehren sich die Beispiele für eine Vererbung von Epimutationen. So können epigenetische Variationen des Phänotyps bei der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* bei Selbstbefruchtung stabil über min-

84 Reik/Walter (2001), 22. Reik und Walter geben an, dass etwa 80 Prozent aller elterlich geprägten Gene in Clustern mit anderen geprägten Genen vorliegen.

85 Ein in den letzten Jahren zunehmend diskutierter Vorschlag für einen möglichen Mechanismus zur Steuerung epigenetischer Markierungen wie der genomischen Prägung setzt auf lncRNAs. Darunter versteht man mehr als einhundert Basen lange, nichtcodierende RNA-Transkripte, die durch ihre stark begrenzte Lebensdauer dafür prädestiniert scheinen, allelspezifisch und nahe am Ort ihrer Entstehung regulatorisch zu wirken. Forscher vermuten, dass lncRNAs Enzyme gezielt zu der Stelle leiten, an der eine epigenetische Markierung wie eine DNA-Methylierung eingeführt werden soll. Vgl. dazu Morris (2012); Osterkamp (2012).

86 Vgl. Youngson/Whitelaw (2008).

87 Vgl. den Überblick in Jablonka/Raz (2009).

88 Vgl. Waterland/Jirtle (2003). Vgl. aber Youngson/Whitelaw (2008) zur Kritik an der Interpretation der Befunde als *transgenerationale* epigenetische Vererbung.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

destens acht Generationen weitergegeben werden.[89] Die große Zahl von etwa 500 im Versuch beobachteten alternativen Phänotypen, die allein durch epigenetische Variation entstehen, zeigt den starken Einfluss von Chromatinmodifikationen auf den Phänotyp – die epigenetische Variationsbreite ist mit der genetischen vergleichbar. Lolle und Kollegen diskutieren ein anderes Beispiel für die nichtmendelsche Vererbung charakteristischer Eigenschaften bei *Arabidopsis*, die ihrer Meinung nach auf RNA als Träger der Erbinformation zurückgeführt werden könnte.[90] Andere Versuche deuten darüber hinaus auf die Möglichkeit einer flexiblen Steuerung der transgenerationalen epigenetischen Vererbung auch durch Umweltreize, die einen gezielten Einfluss auf den Entwicklungsprozess ausüben können.[91]

Nach anfänglicher Begeisterung über die Möglichkeit einer persistenten Vererbung epigenetischer Merkmale wird heute vor allem die Bedeutung der DNA-Methylierungen für die transgenerationale Vererbung von manchen Forschern schon wieder als geringer eingeschätzt. Die Weitergabe der DNA-Methylierungsmuster ist weit weniger zuverlässig als bei Nucleotidsequenzen, weil wegen der im Lebenszyklus regelmäßig auftretenden Demethylierungsphasen nicht immer alle Markierungen übertragen werden.[92] Eine mögliche Folge ist, dass die Frequenz einer epigenetischen Variante in einer Population von Generation zu Generation weiter abnimmt. Da Methylierungen der Histone nicht so leicht entfernt werden können wie Methylierungen der DNA wird darüber nachgedacht, ob stattdessen Histonmarkierungen vererbt werden und in der nächsten Generation über einen noch nicht näher bekannten Mechanismus zur Wiedereinführung der DNA-Methylierungsmuster führen.[93] Insgesamt wurde jedoch in den meisten

89 Vgl. Johannes et al. (2009).

90 Vgl. Lolle et al. (2005). Vgl. zur Kritik an der Interpretation dieser Befunde als transgenerationale epigenetische Vererbung Shibata et al. (2012).

91 Vgl. dazu Turner (2009).

92 Vgl. zum Beispiel die Ergebnisse von Blewitt et al. (2006), die nahelegen, dass alle Methylierungen gelöscht werden, sodass ein spezifisches Methylierungsmuster nicht direkt vererbt werden kann. Andere Autoren haben dagegen Hinweise darauf gefunden, dass Methylierungen in geprägten DNA-Bereichen der Demethylierung entgehen können, vgl. Lane et al. (2003).

93 Vgl. Jenuwein/Allis (2001), 1078. Wie bereits erwähnt wurden jedoch mittlerweile auch Histondemethylasen gefunden, vgl. Bannister/Kouzarides (2005).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

bisher untersuchten Fällen von vermeintlich transgenerationaler epigenetischer Vererbung festgestellt, dass Epimutationen nicht so stabil sind wie Mutationen.[94]

Abgesehen von den technischen Fragen nach dem genauen Mechanismus der Weitergabe epigenetischer Markierungen an nachfolgende Generationen gibt es jedoch auch eine grundlegendere Form der Kritik an einer vorschnellen Interpretation von Forschungsergebnisse wie den oben beschriebenen als Beispiele für transgenerationale epigenetische Vererbung. So kritisieren Shibata et al., dass die von Lolle entdeckten ungewöhnlichen Vererbungsmuster bei *Arabidopsis* nicht notwendigerweise auf den Einfluss extrachromosomaler RNA zurückzuführen sind.[95] Und Youngson und Whitelaw vermuten, dass viele Fälle transgenerationaler Vererbung epigenetischer Merkmale für den Organismus nicht adaptiv, also evolutionär vorteilhaft sind, sondern vielmehr auf einen Fehler in den epigenetischen Regulationssystemen zurückgehen.[96]

Am heftigsten umstritten ist die Bedeutung der transgenerationalen epigenetischen Vererbung für evolutionäre Prozesse und die Frage, ob umweltinduzierte epigenetische Veränderungen, die ein Organismus im Laufe seines Lebens erwirbt, im vollen Sinne erblich sind – ob man also tatsächlich von *transgenerationaler* epigenetischer Vererbung sprechen sollte.[97] Da diese strittigen Punkte jedoch für die Argumentation gegen den Genomessentialismus nicht von Bedeutung sind, kann und muss ich an dieser Stelle kein Urteil dazu abgeben, ob das Konzept der Vererbung verändert werden muss, weil nicht nur genetische Mutationen, sondern auch Epimutationen über mehrere Generationen konstant bleiben können. Entscheidend ist im Kontext der vorliegenden Untersuchung vielmehr, dass epigenetische Informationen unzweifelhaft an nachfolgende *Zell*generationen weitergegeben werden können und dass umweltinduzierte epigenetische

94 Dies gilt allerdings nicht notwendigerweise, wenn der Umwelteinfluss, der zur epigenetischen Veränderung geführt hat, bestehen bleibt.

95 Vgl. Shibata et al. (2012).

96 Vgl. Youngson/Whitelaw (2008).

97 Einige Autoren, etwa Jablonka/Lamb (2006), gehen sogar so weit, das Phänomen der transgenerationalen epigenetischen Vererbung ausdrücklich als lamarckistisch zu bezeichnen. Dass man die von Jablonka und Lamb dargestellten Ergebnisse nicht notwendigerweise als lamarckistischen Paradigmenwechsel im Sinne einer »soft inheritance« erworbener Eigenschaften interpretieren muss, zeigt zum Beispiel Pigliucci (2007). Vgl. dazu auch die Beiträge in Pigliucci/Müller (2010). Die Verwendung von historisch vorbelasteten Ausdrücken wie »Lamarckismus« und »Vererbung erworbener Eigenschaften« sollte zugunsten neutralerer Begriffe wie »transgenerationale epigenetische Vererbung« vermieden werden.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Markierungen die individuelle Entwicklung eines Organismus im Laufe seines Lebens gezielt und regelmäßig beeinflussen. Der tief greifende, wiederkehrende regulative Einfluss nichtgenetischer Faktoren auf die Ontogenese ist mit dem Einfluss genetischer Faktoren in allen wesentlichen Punkten vergleichbar. Nichtgenetische Faktoren sind damit ebenso »essentiell« für den Verlauf und Ausgang der Entwicklung, wie genetische Faktoren – zwischen genetischer und nichtgenetischer Ebene, Genom und Umwelt, herrscht im Hinblick auf die Ontogenese nicht nur Parität, sie sind in ihrer kausalen Wirksamkeit nicht sinnvoll zu trennen. Ob eine solche Vergleichbarkeit der kausalen Rollen auch auf der phylogenetischen Ebene vorliegt, ist eine andere Frage, die hier nicht beantwortet werden soll.

5.3.3 Gibt es einen »epigenetischen Code«?

Berücksichtigt man alle Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Histonmodifikationen, so könnten mehrere tausend Histon-Isoformen entstehen, die in Prozessen wie der Regulation der Genaktivität jeweils eine spezifische funktionale Rolle spielen.[98] Im metaphorischen Kontext der Textmetapher besitzen Histone damit das Potential, eine enorme Menge an »epigenetischer Information« zu speichern, die – ähnlich wie die genetische Information – von Proteinen in genau definierte biologische Prozesse und Funktionen »übersetzt« werden kann. Dazu kommen weitere epigenetische Markierungssysteme wie die spezifischen DNA-Methylierungsmuster, durch die der Organismus zu jedem Zeitpunkt seiner Entwicklung eine Vielzahl von zusätzlichen »epigenetischen Informationen« über Aktivität oder Inaktivität bestimmter Bereiche des Genoms erhält, die er bewahren oder an nachfolgende (Zell-)Generationen weitergeben kann.

Schreibt man dem genetischen Code einen Informationsgehalt zu, dann wird dieser durch die Einbeziehung des »epigenetischen Codes« offenbar deutlich erweitert.[99] Die Frage ist jedoch: Wie weit trägt die Ausweitung der Textmetaphern auf der epigenetischen Ebene wirklich? Bereits vor dem Erscheinen des Artikels von Strahl und Allis im Jahr 2000, in dem die Hypothese eines »Histoncodes« erstmals in dieser Form beschrieben wurde, war im Zusammenhang mit der regulativen Funktion von Histonen die Rede von »Decodierung«, »Signal« und »Informationsgehalt«.[100] Der Gedanke eines zweiten biologischen »Codes« neben dem genetischen erscheint vor diesem Hintergrund als ein letzter konse-

98 Vgl. Spotswood/Turner (2002), 578.

99 Vgl. Jenuwein/Allis (2001), 1074.

100 Vgl. dazu die Literaturangaben 9 bis 13 in Strahl/Allis (2000).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

quenter Schritt. Die »Histoncode«-Hypothese wird mittlerweile durch zahlreiche Forschungsergebnisse zu Mechanismen und Funktionen der Histonmodifikationen gestützt. Heute ist sie bereits so weit etabliert, dass die Anführungszeichen, die Begriffe wie »Histoncode« und »epigenetische Information« ursprünglich als eindeutig metaphorisch kennzeichneten, in vielen Texten verschwunden sind.[101] Offenbar findet im Fall des »Histoncodes« eine ähnliche Entmetaphorisierung einer Textmetapher statt, wie sie ab den 1960er Jahren im Hinblick auf den Begriff »genetischer Code« zu beobachten war. Und analog zum genetischen Code eröffnet die Ausweitung der Textmetaphern auch bei der Darstellung und Interpretation der an der Histonmodifikation beteiligten biologischen Prozesse neue Denkräume und lenkt das Denken in bestimmter Weise. So ist es ein typisches Merkmal von Texten über Histonmodifikationen, dass darin auch nahezu alle weiteren genetischen Textmetaphern auf den Bereich jenseits der genetischen Ebene ausgeweitet werden: Der Histon-»Code« wird »gelesen«, »übersetzt«, »entschlüsselt« und »entziffert«, er besitzt ein »Vokabular« und die »Sprache« der Histonmodifikationen kombiniert einzelne Histon-»Buchstaben«.[102] Zudem wird das Feld der Textmetaphern im genetischen und im epigenetischen Kontext in ähnlicher Weise abgeschritten und nutzbar gemacht – der Prozess der zunehmenden Metaphorisierung folgt ähnlichen Regeln. Epigenetische Textmetaphern können zum Beispiel ähnlich wie genetische zu komplexeren Bildern kombiniert werden. So heißt es bei der Beschreibung eines Modells zur »Übersetzung« der Modifikationen in Veränderungen der Chromatinstruktur: »An extraordinary property of […] histone code ›readers‹ is their ability to spread the code's biological message.«[103]

Wie Bryan Turner ausführt, ist der mittlerweile weit verbreitete zwanglose Gebrauch solcher epigenetischer Textmetaphern jedoch problematisch.[104] Turner kritisiert vor allem, dass häufig nicht zwischen Kurz- und Langzeitfunktion epigenetischer Markierungen unterschieden wird. Denn wie bereits erwähnt, sind Histonmodifikationen Teil der Lösung für zwei ganz unterschiedliche Arten von Problemen: zum einen der kurzfristigen Regulierung genetischer Prozesse wie der Genomexpression, die eine unmittelbare Reaktion auf interne und externe Reize voraussetzt, und zum anderen der längerfristigen Beibehaltung des Transkriptionsstatus einer Zelle über mehrere (Zell-)Generationen hinweg. Im ersten Fall werden die Modifikationen nur vorübergehend aufrechterhalten und weisen

101 Vgl. etwa La Cruz et al. (2005).

102 Vgl. dazu etwa La Cruz et al. (2005); Margueron et al. (2005); Strahl/Allis (2000).

103 Margueron et al. (2005), 168.

104 Vgl. Turner (2007).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

starke Fluktuationen auf. Zwar müssen auch die erblichen Modifikationen nicht statisch sein. Bei ihnen besteht jedoch zumindest ein stabiler Gleichgewichtszustand (»steady-state level«), durch den das jeweilige Modifikationsmuster eine länger anhaltende Konsistenz besitzt.[105]

Der Begriff »Histoncode« wird im Zusammenhang mit beiden Funktionen der Histonmodifikationen verwendet, häufiger jedoch zur Charakterisierung der Kurzzeitfunktion. Die metaphorische Rede vom »Histoncode« dient hier im Wesentlichen als bequeme sprachliche Abkürzung für das Phänomen der spezifischen Interaktionen zwischen Histonmodifikationen und Proteinen.[106] Wie Turner kritisiert, ist die Bezeichnung »Histoncode« für die epigenetischen Prozesse auf der Ebene der vorübergehenden Genregulation jedoch unangemessen, da die Modifikationen hier eher den Endpunkt komplexer zellulärer Signalwege markieren als eine »Botschaft« an die Zelle zu transportieren:

»[…] it is useful to distinguish between short-term and long-term transcriptional effects. Studies on the rapid transcriptional upregulation of inducible genes provide evidence for a ›cascade‹ of events, each dependent on the one preceding it and each involving specific histone tail modifications […]. The final pattern of modifications will represent the end result of this cascade and thus may have no significance in itself. Also, high levels of induced transcriptional activity are often necessarily transient, with no requirement for heritability from one cell generation to the next. […] there is as yet no evidence for a universal histone code involved in induced transcriptional upregulation.«[107]

Anders als der genetische Code besitzt der Histon-»Code« im Kontext der kurzfristigen Regulationsprozesse nicht die Eigenschaften, die einen Code im linguistischen Sinn auszeichnen: Ein Code im eigentlichen Sinne ist arbiträr und es besteht keine direkte kausale Beziehung zwischen den Zeichen des Codes und ihrer Bedeutung, das heißt dem Ergebnis, das sie produzieren. Der genetische Code erfüllt nach Turner beide Bedingungen, die kurzfristig in spezifischer Weise funktionierenden Histonmodifikationen dagegen nicht.

Dennoch sieht Turner ein großes Potential für die Codemetapher im Bereich der Epigenetik. Ein »echter« Histoncode wäre nach Turner für den Organismus vor allem dann von Nutzen, wenn es um die längerfristige Aufrechterhaltung und Weitergabe des Transkriptionsstatus einer Zelle an nachfolgende Zellgene-

105 Vgl. dazu Turner (2007), 2.

106 Vgl. Turner (2007), 3.

107 Turner (2002), 289.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

rationen, das heißt also um Vererbung geht. Von diesen Überlegungen ausgehend entwickelt Turner sein Konzept eines »epigenetischen Codes«:

»I suggest that the code comprises combinations of chromatin modifications that allow the transcriptional status of specific genes to be switched (from on to off, or off to on), at a defined stage of development or differentiation. A key property is that the modifications are put in place before transcription of the target gene begins; they are neither contingent on, nor contemporary with, transcription. This is a truly predictive epigenetic code […]. […] I suggest the following definition: the epigenetic code describes the way in which the potential for expression of genes in a particular cell type is specified by chromatin modifications put in place at an earlier stage of differentiation. […] It is proposed that the meanings specified by an epigenetic code are expression of defined genes, or sets of genes, at defined stages of development […] and in specific cell types […].«[108]

Der »epigenetische Code« umfasst nach Turner neben Histonmodifikationen auch weitere epigenetische Mechanismen wie die DNA-Methylierung:

»With regard to the epigenetic coding elements (signs), a reasonably proposition is that these signs comprise combinations of histone modifications, probably in association with DNA methylation, when available. […] the involvement of DNA methylation in setting and reading an epigenetic code is likely if not inevitable, in those organisms in which it is present. In contrast with the sequence-based genetic code, the number of modifications that constitute the coding units of the epigenetic code need not be fixed. The code must be combinatorial, but the number of modifications involved, or how they are configured, has yet to be established. In some cases, two or more specifically modified histone tails may be involved, and possibly involve more than one nucleosome.«[109]

Ähnlich wie beim genetischen Code ist die »Übersetzung« der »Zeichen« des »epigenetischen Codes« nach dieser Definition in hohem Maße vom zellulären Kontext abhängig, insbesondere vom räumlichen Zustand des Chromatins, der sich, wie wir gesehen haben, im Verlauf der Ontogenese unter dem Einfluss externer und interner Faktoren verändern kann, unter anderem durch kurzfristige Modifikationen von Histonen und DNA oder die Bindung von nichtcodierenden RNAs.[110]

108 Turner (2007), 4.

109 Turner (2007), 4.

110 Vgl. Turner (2007), 4. Unter der Bezeichnung »nucleosome code« machen Jenuwein/Allis (2001), 1074f. einen ähnlichen Vorschlag zur Ausweitung des Konzeptes

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Im Gegensatz zur »Histoncode«-Hypothese von Strahl und Allis, die sich in der epigenetischen Forschung mittlerweile fest etablieren konnte,[111] ist Turners spezifisches Konzept des »epigenetischen Codes« bisher rein hypothetisch. Angesichts der in Kapitel 3 aufgezeigten Probleme bei der Verwendung von Text- und Informationsmetaphern im Kontext der Biologie kann man aber in beiden Fällen fragen, ob die metaphorische Rede vom »Code« im Hinblick auf epigenetische Markierungssysteme tatsächlich so hilfreich ist, wie sie auf den ersten Blick erscheint. Denn dem unbestreitbaren Vorteil, eine sprachliche Abkürzung für die Bezeichnung überaus komplexer Prozesse zur Hand zu haben, steht der Nachteil gegenüber, dass die Interpretation epigenetischer Mechanismen zwangsläufig in ähnliche Bahnen gelenkt wird, wie sie die vertraute Gensprache mitsamt ihren essentialistischen Assoziationen vorgibt.

Bei aller gebotenen sprachlichen Vorsicht sind die hier diskutierten Forschungsergebnisse aus dem Bereich der Epigenetik aber von zentraler Bedeutung für die Widerlegung des Genomessentialismus. Denn epigenetische Regulationsmechanismen wie Histonmodifikationen und DNA-Methylierungen ermöglichen nicht einfach unterschiedliche Lesarten der vorab in der DNA hinterlegten genetischen Information – sie eröffnen, wenn man am sprachlichen Rahmen der Textmetaphern festhalten möchte, eine neue Ebene der biologischen Information

---

des »Histoncodes«, der die Struktur des Chromatins und die Position der Nucleosomen bei der Interpretation der genetischen Information durch alternative epigenetische Zustände miteinbezieht: »[…] chromatin structure plays an important regulatory role and that multiple signaling pathways converge on histones. […] exquisite variation is provided by covalent modifications […] of the histone tail domains, which allow regulatable contacts with the underlying DNA. The enzymes transducing these histone tail modifications are highly specific for particular amino acid positions, thereby extending the information content of the genome past the genetic (DNA) code. This hypothesis predicts that (i) distinct modifications of the histone tails would induce interaction affinities for chromatin-associated proteins, and (ii) modifications on the same or different histone tails may be interdependent and generate various combinations on any one nucleosome. Here, we wish to extend this concept for overall chromosome structure by proposing that (iii) distinct qualities of higher order chromatin, such as euchromatic or heterochromatic domains, are largely dependent on the local concentration and combination of differentially modified nucleosomes. We envision that this ›nucleosome code‹ then permits the assembly of different epigenetic states, leading to distinct ›readouts‹ of the genetic information […].«

111 Vgl. dazu etwa Margueron et al. (2005).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

und enthalten damit ebenso sehr (oder ebenso wenig) »Instruktionen« für den Bau des Organismus, wie die DNA-Sequenz selbst.

Oder, unter Verzicht auf essentialistisch vorbelastete Textmetaphern formuliert: Genetischen und epigenetischen Systemen kommt in der Ontogenese eine im Hinblick sowohl auf ihre Bedeutung als auch auf ihre Beschaffenheit vergleichbare kausale Rolle zu. Denn die angeführten Beispiele machen vor allem deutlich, wie tief der Interaktionismus auch auf der molekularen Ebene verwurzelt ist: Chromatinproteine und DNA fungieren bei der Kontrolle der Genaktivität als Partner.[112] Gerade am Beispiel der Chromatinmodifikationen zeigt sich, dass der molekulare Interaktionismus ernster genommen werden muss, als das bisher oft der Fall ist, da genetische und epigenetische Faktoren in vielen Fällen nicht sinnvoll getrennt werden können. Für den Verlauf der Ontogenese muss das Chromatin – die gesamte DNA und die mit ihr verbundenen Proteine – vielmehr als eine einzige Entität angesehen werden, in der der genetische und der epigenetische Code kombiniert sind und zusammen wirken:

»TF [transcription factors] function, and thus correctly regulated gene expression, seems to require an integrated network of genetic and epigenetic components, comprising a triumvirate of DNA, TFs and chromatin, with none acting in isolation or having priority over the other two […]. Thus, while it is common to distinguish between genetic and epigenetic processes, the former being based directly on information encoded in the DNA sequence and the latter being those necessary for the interpretation of this information […], the two processes are often so closely interlinked and interdependent that attempts to tease them apart are problematic and potentially misleading.«[113]

Dabei sind die mit den genetischen gleichrangigen nichtgenetischen Kausalfaktoren nicht notwendigerweise Proteinfaktoren, die über die Proteinsynthese letztlich auf das Vorliegen einer spezifischen DNA-Sequenz zurückgeführt werden können. Entscheidend sind darüber hinaus etwa räumliche Aspekte des Zellkontextes, insbesondere die dreidimensionale Struktur des DNA-Moleküls. Wie die abschließenden Berichte des ENCODE-Projektes zeigen, ist die Erforschung der Interaktionen genetischer Elemente im dreidimensionalen Raum heute ein wichtiges und schnell wachsendes Feld der Epigenetik.[114] So ist die spezifische Art der räumlichen Faltung des Chromosoms für seine Funktion von entscheidender Bedeutung. Wie Jan Dekker und Kollegen herausgefunden haben, dienen

112 Vgl. dazu Felsenfeld/Groudine (2003), 452.

113 Turner (2009), 3408. Vgl. dazu auch Felsenfeld/Groudine (2003), 452.

114 Vgl. dazu Maher (2012), 48.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

bestimmte DNA-Bereiche als Faltungs-Domänen. Durch die an diesen Stellen besonders häufige Interaktion zwischen genetischen und regulatorischen Elementen kommt es bei der Wiederherstellung der Genomstruktur nach einer Zellteilung zu einem ähnlichen Muster an DNA-Schleifen.[115] Aber es gibt auch gewebespezifische Unterschiede in der Genomstruktur, die nach Dekker vermutlich auf nichtgenetische Faktoren zurückgeführt werden können: »chromosome folding domains could be determined by some sort of marker in the cell, depending on type and environmental factors.«[116]

Eine weiteres Beispiel für die dynamische Struktur der DNA sind Extraschleifen, so genannte »supercoils« oder Plektoneme – verdrillte, superspiralisierte Bereiche der DNA, die sich an dieser entlang bewegen können.[117] Innerhalb von Millisekunden findet so eine Umstrukturierung der dreidimensionalen Struktur des Genoms statt, durch die weit entfernte Bereiche der DNA zusammengebracht werden. Einige Forscher sehen darin einen besonders schnellen Mechanismus zur Regulation der Genomexpression.[118] Die Verdrillung ist keine lokale, sondern eine globale Eigenschaft des DNA-Strangs. Beeinflusst wird das »supercoil«-Verhalten wahrscheinlich vor allem durch die ionische Zellumgebung.

Die durch interne und externe Reize formbare dynamische Genomarchitektur kann als ein weiteres Kennzeichen der Zellidentität neben epigenetischen Markierungen angesehen werden:

»Despite randomness in the spatial organization of eukaryotic genomes and the constant influence of various nuclear activities on genome architecture, growing evidence supports the idea that eukaryotic genomes are dynamic steady-state structures. […] The dynamic nature of genome architecture can be classified into two categories based on biological origin: intrinsic or genomic activity-related. The former is a consequence of biophysical properties of the individual components of a genome. […] A second type of dynamic behavior is functionally related. Each living cell is in a meta-stable state that responds almost instantaneously to diverse internal and external signals, including those associated with the cell cycle, development, or cues from the environment. Hence, genome architecture must be adaptable and responsive – in other words, functionally dynamic.«[119]

115 Vgl. Richards (2012b).

116 Richards (2012b).

117 Vgl. van Loenhout et al. (2012).

118 Vgl. Richards (2012a).

119 Duan/Blau (2012), 806.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Die im Rahmen des Genomzentrismus vermeintlich singuläre kausale Rolle der zweidimensionalen Basensequenz der DNA in der Ontogenese muss aufgrund der zentralen Bedeutung nichtgenetischer Kausalfaktoren grundlegend relativiert werden. Das bedeutet zugleich: Nach dem Genessentialismus ist auch der Genomessentialismus – und damit der kausale genetische Essentialismus insgesamt – nicht länger haltbar.

5.4 WARUM DER KAUSALE GENETISCHE ESSENTIALISMUS NICHT HALTBAR IST

Wie wir in Abschnitt 5.1 gesehen haben, sind genomessentialistische Vorstellungen eng mit dem Genomzentrismus verbunden. Aber auch im Rahmen des interaktionistischen Konsenses sind sie nicht vollständig verschwunden. Die in den Abschnitten 5.2 und vor allem 5.3 vorgestellten empirischen Befunde aus Entwicklungsbiologie und Epigenetik zeigen jedoch, dass auch die verbreitete schwache Lesart des Interaktionismus im Sinne eines »genes plus«-Ansatzes nicht mit dem aktuellen biologischen Kenntnisstand in Einklang steht. Denn die DNA ist für viele, aber bei weitem nicht für alle Aspekte der Regulation und Steuerung des Entwicklungsprozesses zuständig, in dem epigenetische Regulationsmechanismen und Kausalfaktoren ebenso wichtig sind wie genetische. Dies impliziert eine *wesentliche* Einschränkung der funktionalen Rolle des Genoms in der Ontogenese. Für die Widerlegung des genetischen Essentialismus erhalten wir damit das letzte fehlende Puzzlestück: Das Genom als solches besitzt ebenso wenig wie »die Gene« die Fähigkeiten einer kausalen genetischen Essenz, da sie in der Ontogenese keine von anderen Kausalfaktoren eindeutig unterscheidbare funktionale Rolle spielt. Dieses zentrale Ergebnis soll nun durch die Widerlegung der einzelnen genomessentialistischen Aspekte noch einmal explizit festgehalten werden.

Versteht man das Genom als Essenz, als eine innere Entität, die kausal zur Entwicklung der wesentlichen Eigenschaften eines Organismus führt, dann können mit »wesentlichen Eigenschaften« zum einen solche Eigenschaften gemeint sein, die ein Individuum *als Mitglied einer bestimmten Spezies* besitzt und mit seinen Artgenossen teilt. Die Auseinandersetzung mit dem genetischen Essentialismus zielt in diesem Fall auf die Phylogenese.

Zum anderen kann das Genom in der kausalen Interpretation aber auch unabhängig von einer möglichen Bedeutung für das Speziesproblem als Essenz eines Lebewesens *als Individuum*, mit seinen ganz spezifischen und charakteristischen Eigenschaften, angesehen werden: Das Genom ist die Essenz des Individuums,

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

es ist dafür verantwortlich, dass ein Individuum so ist wie es ist, und die Identität eines Organismus, sein wahres Wesen, liegt in seiner DNA. Hier steht die Ontogenese im Vordergrund.

In beiden Fällen kann es sich, wie ich nun zeigen werde, nicht um eine Essenz im kausal-ontologischen Sinn handeln. Die Forschungsgegenstände der Genetik und verwandter Disziplinen aus dem Bereich der Molekularbiologie können heute nur nichtessentialistisch verstanden werden.

5.4.1 Verborgenheit: »Das Genom liegt im Inneren des Organismus verborgen«

Diese genomessentialistische Aussage ist unzutreffend, da im Inneren des Organismus kein Genom als solches zu finden ist. Die Hauptgründe dafür sind:

- Der *genomische Pluralismus*: Es gibt nicht »das Genom« im Sinne einer in jeder Zelle vorliegenden gleichen oder sehr ähnlichen DNA-Sequenz.
- Die *dynamische Struktur des Genoms*: Das Genom ist keine statische Entität, sondern besitzt eine hochflexible räumliche Struktur, die für die Funktion genomischer Elemente von vergleichbarer Bedeutung ist, wie die zwei-dimensionale Reihenfolge der DNA-Basen.

Genomischer Pluralismus

Ebenso wie wir bei der Diskussion des Genkonzeptes festgestellt haben, dass es nicht *ein* Gen gibt, sondern viele verschiedene, müssen wir auf der Ebene des vielzelligen Individuums sagen: In seinem Inneren liegt nicht *ein* Genom, sondern es liegen dort viele verschiedene Genome mit jeweils individueller Entwicklungsgeschichte und Herkunft. Im Körper eines bestimmten Individuums herrscht keine genetische Homogenität, da die einzelnen Zellen des Körpers aus unterschiedlichen Gründen eine voneinander abweichende genetische Ausstattung besitzen können. »[…] both natural and artificial processes, but most commonly the former, generate significant degrees of chimerism in many, perhaps almost all, multicellular organisms including ourselves. The assumption that all the cells in a multicellular organism share the same genome is therefore seriously simplistic […].«[120]

Dieser genomische Pluralismus ist mit der Annahme einer im Körper verborgenen genomischen Essenz für charakteristische Wesensmerkmale nicht vereinbar. Er liefert ein wichtiges Argument, das uns in ähnlicher Form bereits bei

120 Dupré (2010), 25.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

der Diskussion um biologische Chimären begegnet ist. Manche Formen des genomischen Pluralismus treffen, wie wir gesehen haben, nur auf einige Individuen zu, etwa bei natürlichen oder künstlichen Chimären und Mosaikorganismen. Andere Beispiele finden sich dagegen bei nahezu allen Lebewesen. So sprechen Forschungsergebnisse aus dem Feld der Metagenomik dafür, das menschliche Mikrobiom – Mikroorganismen, die mit dem Menschen zum Teil in einer unauflöslichen Symbiose leben – nicht als Umweltfaktor anzusehen, sondern als einen gleichberechtigten Teil des menschlichen Meta-Genoms.[121]

Bestärkt wird die Vorstellung eines genomischen Pluralismus auch durch aktuelle Studien, die gezeigt haben, dass der genomische Mosaizismus aufgrund von Mikrodeletionen, bei denen in einzelnen Zellen oder Geweben kurze Fragmente aus der DNA entfernt werden, weit größer ist, als bisher angenommen wurde:

»[…] microDNAs are small, map to unique DNA sequence and appear from genes. […] The generation of microDNAs and microdeletions may produce a large pool of individual-specific or somatic-clone-specific copy-number variations of small segments of the genome. The genetic mosaicism in somatic tissues may lead to functional differences between cells in a tissue.«[122]

John Duprè geht in seinem Plädoyer für einen epistemischen und ontologischen Pluralismus im Hinblick auf die genetische Ausstattung eines Lebewesens noch weiter, indem er auch die Ebene der epigenetischen Markierungen der DNA zur Differenzierung unterschiedlicher Genome in einem Organismus heranzieht:

»[…] the standard four letter representation of genomic sequence is an abstraction. As a matter of fact there are about 20 nucleotides that can occur in DNA sequences, and it is only our choice of representation that maintains the illusion that some chemically fixed entity, the genome, can be found in all our cells. If we were to change the representation to a more fine-grained description of chemical composition, we would find a much greater genomic diversity than is disclosed by the more abstract and familiar four letter code. […] Whether epigenetic research shows that genomes are diverse throughout the animal body of course depends on one's definition of ›genome‹ and one's criterion for counting two as the same. […] if we choose a definition that […] counts every cell as having the same ge-

121 Vgl. dazu etwa O'Doherty (2012) und kritisch dazu Juengst/Huss (2009).

122 Shibata et al. (2012).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

nome, we will be overlooking differences that make a great difference to what the cell actually does.«[123]

Das Genom eines individuellen Organismus existiert nicht. Einerseits tragen, aufgrund von Phänomenen wie natürlicher Chimären- und Mosaikbildung, Mikrodeletionen und Symbiosen mit Mikroorganismen, nicht alle Zellen des Körpers eines Individuums ein identisches DNA-Molekül. Und andererseits besitzt jedes dieser Genome individuelle epigenetische Merkmale, die es eindeutig von anderen Genomen unterscheiden können, auch wenn beide dieselbe Basensequenz tragen.

Dynamische Struktur des Genoms

Die Individualität des Genoms zeigt sich nicht nur im Hinblick auf epigenetische Markierungen, sondern auch auf seine räumliche Struktur. Für die Ausübung der vielfältigen funktionalen Rollen genomischer Elemente in biologischen Prozessen wie Proteinsynthese und Ontogenese ist – neben anderen genetischen und nichtgenetischen Faktoren wie Position und Modifikation der DNA-Basen und Nucleosomen – die dreidimensionale Organisation des Genoms von höchster Bedeutung. Entscheidend ist dabei der lange Zeit unterschätzte Aspekt der Veränderlichkeit des Genoms: Die dynamische Natur der genomischen Struktur entsteht nicht nur aufgrund von intrinsischen Eigenschaften des Genoms wie der zweidimensionalen Abfolge der Basen in der DNA; sie kann durch nichtgenetische intra- und extrazelluläre Signale ständig verändert und im Sinne eines Fließgleichgewichtes flexibel an die jeweiligen Gegebenheiten und Anforderungen angepasst werden.[124]

Da die veränderliche dreidimensionale Struktur als eine wesentliche Eigenschaft des Genoms unauflösbar mit dessen Funktion verknüpft ist, kann die essentialistische Vorstellung eines Genoms, das als vorgegebener »Informationsspeicher« vom Anbeginn der Entwicklung eines Organismus in seinem Inneren verborgen liegt, nicht zutreffend sein. Wie »die Gene« besitzt auch »das Genom« nicht die Eigenschaft einer dauerhaften Entität, die die Rolle einer kausalen Essenz spielen könnte. Greift man den von Dupré vorgeschlagenen weiten Begriff des Genoms auf, kann auch das Genom besser als ein Prozess angesehen werden, dessen Komponenten sich in ständiger Interaktion und Veränderung befinden, ohne dass ein einzelner Zustand des »genomischen Prozesses« als

123 Dupré (2010), 26f.

124 Vgl. dazu das oben angeführte Zitat von Duan/Blau (2012).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Referenzpunkt für »das Genom« eines Organismus oder einer Zelle ausgemacht werden könnte.

5.4.2 Kategorisierung: »Die genetische Ausstattung legt fest, zu welcher Spezies ein Individuum gehört«

Auch diese genomessentialistische Aussage ist unzutreffend: Die genetische Ausstattung allein legt nicht fest, zu welcher Spezies ein Individuum gehört.

Bis auf wenige Ausnahmen (zum Beispiel Klone) weist jede Organismengruppe, egal auf welcher taxonomischen Stufe, ein hohes Maß an genetischer Heterogenität auf. Wenn die spezifische genetische Ausstattung der Individuen einer Spezies diese konstituieren würden – wenn also allein die genetischen Essenzen von Individuen die Grundlage für »natural kinds« auf Artebene wären –, dann gäbe es daher keine universellen Merkmale, die allen Mitgliedern der Art gemeinsam wären. Die mutmaßlichen genetischen Essenzen wären also nicht in einer Weise kausal wirksam, die eine eindeutige Kategorisierung ermöglichen würde.[125]

Besonders deutlich wird das Problem genetischer Grenzorganismen im Hinblick auf die Interspezies-Hybridbildung. Wie bereits erwähnt, kommt es bei mindestens 25 Prozent aller Pflanzenarten und zehn Prozent aller Tierarten regelmäßig zur Entstehung lebens- und zum Teil sogar fortpflanzungsfähiger Nachkommen von artverschiedenen Eltern.[126] In allen diesen Fällen ist eine klare Kategorisierung allein aufgrund der genetischen Ausstattung nicht möglich, da die Hybriden genetisch »zwischen« ihren Eltern liegen.

Darüber hinaus weisen Sober und Walsh darauf hin, dass die größte Herausforderung für den Speziesessentialismus nicht darin liegt, dass der Essentialismus im traditionellen starken Sinn (das heißt mit der Annahme unveränderlicher Essenzen) inkompatibel mit der Evolutionstheorie sei.[127] Sowohl historisch als auch in der aktuellen Diskussion findet sich eine Vielzahl essentialistischer Positionen, die nicht von unveränderlichen Essenzen ausgeht.[128] Das Problem ist

125 Auf diesen Punkt weisen etwa Wilson et al. (2007) hin.

126 Vgl. dazu Abschnitt 2.2.3.

127 Vgl. Walsh (2006), 431f. Vgl. auch Sober (1994), 206: »One often hears it said that evolution undermined essentialism because the essentialist held that species are static […]. This comment makes a straw man of essentialism and is in any case historically untrue to the thinking of many essentialists.«

128 Dies zeigt sich eindrücklich an der in der Biophilosophie in den letzten Jahren zu beobachtenden Tendenz zur Rückkehr zu »natural kinds« in der Biologie, vgl. dazu

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

ihrer Meinung nach vielmehr, dass Arten in der Biologie durch die Eigenschaften von *Populationen* (also Gruppen von Individuen) charakterisiert werden, nicht durch die Eigenschaften der einzelnen Individuen: »[…] essentialism assumes that the essence resides in each individual organism – that it is a property of each organism. In contrast, according to evolutionary theory, species cannot be characterized in terms of properties of individual members but rather in properties of the population.«[129]

Das charakteristische Populationsdenken führt nach Walsh zu einem Ausblenden der Ebene des Individuums – individuelle Eigenschaften von Organismen (und damit auch ihre vermeintlichen individuellen Essenzen, zum Beispiel ihre genetische Ausstattung) spielen in der Evolutionsbiologie keine explanatorische Rolle.[130] Für Walsh ist die Evolutionsbiologie daher grundsätzlich, das heißt unabhängig von der jeweiligen Spielart des Essentialismus, anti-essentialistisch, weil sie anti-individualistisch ist. Eine mögliche Strategie zur Verteidigung des biologischen Essentialismus wäre daher zu zeigen, dass der individuelle Organismus mit seinen spezifischen Eigenschaften eine wichtigere Rolle in der Evolutionsbiologie spielt als bisher zumeist angenommen wurde, dass also der Anti-Individualismus (und damit unter Umständen auch der Anti-Essentialismus) aus biologischer Sicht nicht berechtigt ist. Walsh führt dafür eine Reihe von Argumenten vor allem aus der Entwicklungsbiologie an, etwa die Bedeutung der phänotypischen Plastizität des Organismus für die adaptive Evolution.

---

etwa Mahner (2005), 243ff. So versuchen Boyd (1999) und Wilson (2005) mit ihrem Ansatz der »homeostatic property clusters«, ein abgeschwächtes »natural kinds«-Konzept zu entwickeln, das für die Mitgliedschaft zu einem »kind« keine essentiellen Eigenschaften als definitorische Kriterien anführt, sondern bei dem zur Definition einer Art »nur noch das Vorhandensein ›genügend vieler‹ Merkmale« (Mahner [2005], 244) aus einem Kriterienkatalog erforderlich ist. Ein anderer Vorschlag ist die Einführung einer neuen Art historischer relationaler Essenz, vgl. Griffiths (1999).

129 Gelman/Hirschfeld (1999), 422f.

130 Vgl. Walsh (2006), 434: »The anti-individualism inherent in modern synthesis thinking constitutes the real threat to biological essentialism. […] if the modern synthesis theory of evolution is adequate to the task of explaining all the salient features of organic evolution, then there is no need to invoke the capacities or natures of organisms at all. The challenge that population thinking raises for essentialism is that of showing that the natures of organisms play some indispensable role in evolutionary explanation.«

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Für die zu Recht geforderte stärkere Betonung der zentralen Rolle des Individuums auch in der Evolutionsbiologie kann es jedoch nicht hilfreich sein, den Speziesessentialismus durch einen *genetischen* Essentialismus zu ersetzen. Denn ebenso wie die Konzentration auf die Speziesebene zur Ausblendung des Individuums geführt hat, muss auch die Konzentration auf die molekulare Ebene der Gene zu einer Vernachlässigung der Organismus-Ebene führen. Das Problem des Anti-Individualismus als Grundlage des Anti-Essentialismus wäre so nicht gelöst, sondern nur auf eine andere Ebene verschoben.

Der Vorschlag, dass Gene die ontologisch-kausale Essenz biologischer Spezies sind, erscheint damit schon aus methodologischer Sicht nicht hilfreich. Erstens zeigt das Beispiel der Interspezies-Hybriden, dass Gene individueller Organismen zumindest nicht in *allen* Fällen die Essenz einer eindeutig abgrenzbaren Spezies sind. Eine Kategorisierung auf genetischer Grundlage ist daher nicht immer möglich. Und zweitens würde ein genetischer Essentialismus nicht, wie erhofft, das Problem des Speziesessentialismus lösen, da er, ähnlich wie in der klassischen Populationsbiologie, die Ebene des Individuums ausblendet.

Darüber hinaus gibt es jedoch noch einen grundlegenderen Einwand gegen die Vorstellung, dass eine genetische Essenz für die Einteilung der belebten Welt in Spezies herangezogen werden kann: Die genetische Ausstattung eines Individuums kann im ontologischen Sinn noch nicht einmal als die Essenz des *Individuums* angesehen werden, die seine phänotypischen Eigenschaften kausal bestimmt.

5.4.3 Kausale Kraft: »Die besondere kausale Kraft des Genoms steuert den Verlauf der Ontogenese entlang eines vorgegebenen Entwicklungsprogramms«

Diese genomessentialistische Aussage ist unzutreffend, da das Genom keine von anderen Komponenten des Entwicklungsprozesses grundsätzlich verschiedene kausale Kraft besitzt und die Ontogenese nicht entlang eines Entwicklungsprogramms verläuft, das vorgegeben ist und damit unabhängig vom konkreten Entwicklungsprozess existieren würde.

Viele der im vorliegenden Kapitel diskutierten Beispiele sprechen für eine Parität genetischer und nichtgenetischer Faktoren. So kommt Histonmodifikationen und anderen epigenetischen Markierungssystemen in der Ontogenese eine vergleichbare Art von kausaler Rolle zu wie der DNA-Sequenz – ein Befund, der Biologen zur Einführung neuer Konzepte wie »Histoncode« und »epigenetischer Code« motiviert hat.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Zudem wirken auch nichtgenetische Faktoren *gerichtet* auf die Entwicklung ein. Dies gilt nicht nur für molekulare epigenetische Markierungen. So können Umweltreize, im gleichen Sinne wie die genetische Ausstattung eines Organismus, »informativ« für dessen Entwicklungsverlauf sein. Dupré und O'Malley führen ein Beispiel aus dem Bereich der Metagenomik an: Die Anwesenheit von symbiontischen Bakterien ist für die Entwicklung vieler Vertebraten unbedingt erforderlich.[131] Wie Gilbert und Epel anmerken, können diese Mikroorganismen als eine Art zusätzliches Gewebe des Organismus angesehen werden, das ebenso wie körpereigene Zellen chemische Signale aussenden kann und dadurch in der Lage ist, die Genomexpression zu regulieren oder die Differenzierung benachbarter Zellen zu induzieren und so die Ontogenese in eine bestimmte Richtung zu lenken.[132]

Darüber hinaus ist das Genom ebenso wenig wie einzelne »Gene« der Startpunkt des Entwicklungsprozesses, im Sinne eines unbewegten Bewegers oder einer aktiv handelnden Person – auch das Genom ist vielmehr Teil eines Netzwerkes aus Kausalbeziehungen zwischen genetischen und nichtgenetischen Komponenten. Dabei werden auch die regulatorischen Elemente des Genoms ihrerseits durch unterschiedlichste genetische und epigenetische Mechanismen reguliert. Dies gilt selbst für die häufig als »master control genes« bezeichneten Homöobox-Gene:

»[…] homeobox genes are no less regulated than other genes in development, whether by cell-cell signaling, hormones, or other means. Moreover, whether homeobox genes can be manipulated to produce large-scale changes in development […] is crucially context dependent. […] The master control gene trope significantly oversells the role of homeobox genes in development […].«[133]

Anders als in der Darstellung des »genes plus«-Ansatzes sind es also hier nicht die Umweltfaktoren, die ein genetisches Entwicklungsprogramm in Gang setzen – sondern umgekehrt die Homöobox-Gene, die als Schalter (»Trigger«) in komplexen Netzwerken fungieren:

»A hox gene may ›control‹ networks involving thousands of other genes and proteins. So it is often referred to as a ›master‹ gene. Here again we see how social and psychological assumptions intrude into our scientific work. The hox gene doesn't really ›know‹ what the

131 Vgl. Dupré/O'Malley (2007), 839.

132 Vgl. Gilbert/Epel (2009), 64.

133 Robert (2004), 27f.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

network does, let alone impose its will on the network. Its role is critical in an important biological process, but it is not the master of that process; it is just the trigger. It triggers the operation of a large and complex network. But it does so ›blind‹. If it is put in a position to trigger another network in another species with the same ›trigger‹ pattern, it will do so.«[134]

Diese Art der kausalen »Kontrolle« ist aber keine spezifische Eigenschaft des genetischen Materials. Karola Stotz weist daher zu Recht darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den kausalen Rollen der DNA und anderer Komponenten in biologischen Prozessen wie der Proteinsynthese oder der Ontogenese nicht metaphysisch überhöht werden sollten:

»In order to be able to follow […] [the] principle of parity it is essential not to build grand, metaphysical distinctions, like that between form and matter or information and matter, on top of the many empirical differences between the roles of DNA elements and the roles of other causal factors in development. DNA does play a distinctive set of roles in development, but it does not play just one role (partly because DNA elements are themselves so diverse) and the important roles of those various DNA elements are sometimes played by non-DNA factors in development […]. When distinguishing different causal processes […] in an organism, there are always more than one agent fitting this causal role.«[135]

Zwischen genetischer und nichtgenetischer Ebene besteht keine Trennung in wichtige und weniger wichtige Kausalfaktoren, sondern eine kausale Symmetrie, »whereby genetic and nongenetic factors alike can be sources of variation in form«[136]. Aus diesem Grund muss auch der Aspekt der identitätsbildenden Wirkung des Genoms relativiert werden.

5.4.4 Identität: »Veränderungen des Genoms können zu einer veränderten Identität führen«

Die Aussage, dass Veränderungen des Genoms zur Veränderung wesentlicher Eigenschaften eines Organismus und damit zur Veränderung seiner Identität führen können, trifft sicherlich zu. Sie muss aber nicht notwendigerweise im Sinne des Genomessentialismus interpretiert werden. Denn es ist ebenso zutreffend,

134 Noble (2008b), 106. Vgl. dazu auch die Diskussion des Übertragbarkeitsaspektes in Abschnitt 5.4.6.

135 Stotz (2006), 538f.

136 Oyama (2000), 17.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

dass Veränderungen *nichtgenetischer* Komponenten des Entwicklungsprozesses zu einer veränderten Identität führen können.

Wie wir gesehen haben, gilt dies zum Beispiel für epigenetische Veränderungen auf der molekularen Ebene, wie Histonmodifikationen, aber auch für Veränderungen der Umwelt, etwa der Temperatur, die über die organismische Eigenschaft der phänotypischen Plastizität zu Individuen mit ganz unterschiedlichen Identitäten führen können.

Es kann zwar nicht *ausgeschlossen* werden, dass der Einfluss des Genoms auf charakteristische, die Identität eines Lebewesens konstituierende Eigenschaften in einem konkreten Entwicklungsprozess größer ist als der Einfluss der Umwelt. Aber was soll der Begriff »größer« in diesem Zusammenhang überhaupt bedeuten? Ein quantitativer oder qualitativer Vergleich des Einflusses genetischer gegenüber nichtgenetischen Faktoren ist in dieser Form sinnlos. Denn woran sollte sich der vermeintlich »größere« Einfluss bemessen lassen? Genetische und nichtgenetische Kausalfaktoren entfalten ihre Wirkung nur in gemeinsamer Interaktion. Wir können die einzelnen Kausalfaktoren nicht trennen, um zu sehen, welche von ihnen essentiell und welche akzidentiell für die Entwicklung eines Merkmals sind. Eine Veränderung der DNA-Sequenz ist nicht von vornherein grundlegender für eine Wesensveränderung als Veränderungen der Umwelt oder des genetischen Milieus. Die im Rahmen des Genomzentrismus explizit und bisweilen auch noch vor dem Hintergrund des interaktionistischen Konsenses implizit vertretene Gleichsetzung genetischer mit essentiellen und nichtgenetischer mit akzidentiellen Faktoren ist daher nicht haltbar.

Wir müssen die Parität von genetischen und nichtgenetischen Faktoren ernster nehmen als das bisher meist der Fall ist. Art und Ausmaß des Einflusses von nichtgenetischen Faktoren auf die phänotypische Variation ist in vielen Fällen nahezu ununterscheidbar vom Einfluss genetischer Faktoren.[137] Die Möglichkeiten und Chancen eines wirklich interaktionistischen Denkens sind noch nicht ausgeschöpft, solange die Trennung zwischen genetischen beziehungsweise internen Faktoren auf der einen Seite und externen Umweltfaktoren auf der anderen Seite weiterhin betont und absolut gesetzt wird. Denn auch wenn das Genom (wie im Fall des Polyphänismus) einen Rahmen für mögliche Entwicklungswege absteckt, legt es damit eben nicht fest, wie sich ein Lebewesen entwickelt, wie es zu genau diesem Individuum mit seinen essentiellen Eigenschaften wird. Man kann daher allenfalls sagen: Die genetische Ausstattung eines Lebewesens legt fest, wie sich dieses *nicht* entwickeln wird, sie schließt bestimmte Entwicklungswege aus. Aus einer Zygote mit dem Genom einer Maus wird sich unter keinen

137 Vgl. dazu zum Beispiel Nijhout (1999).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Umständen ein Mensch entwickeln. Aber das impliziert nicht den Umkehrschluss, dass wir die Identität, das Wesen des Lebewesens, welches sich aus dem Mauseembryo entwickeln wird, bereits anhand des Genoms vorhersagen können.

5.4.5 Vorhersagbarkeit: »Die Entschlüsselung des Genoms erlaubt Vorhersagen über Variationen des Phänotyps«

Diese genomessentialistische Aussage trifft, wenn überhaupt, nur in einem sehr schwachen, statistischen Sinn zu. Zudem gilt auch hier: Sie könnte mit ebenso großer oder geringer Berechtigung auch im Hinblick auf nichtgenetische Faktoren, etwa die Kenntnis epigenetischer Markierungsmuster, getroffen werden.

Wie wir in Kapitel 3 gesehen haben, ist der essentialistische Aspekt der Vorhersagbarkeit vor allem im Kontext der genetischen Diagnostik von Krankheiten aufgrund möglicher negativer Auswirkungen auf das Selbstbild der vermeintlich »noch nicht kranken« Testperson höchst problematisch. Die in den letzten Kapiteln diskutierten Befunde machen zudem deutlich, dass die Annahme, die Kenntnis einer spezifischen DNA-Sequenz erlaube gezielte Vorhersagen über den zukünftigen Verlauf der Entwicklung eines Lebewesens, auch aus empirischer Sicht nicht haltbar ist. Prognosen wie »Individuum X wird aufgrund seiner genetischen Konstitution mit 80-prozentiger Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens die Eigenschaft A (zum Beispiel die »genetisch bedingte« Krankheit K) entwickeln« sind nicht in einem Maße aussagekräftig, wie es der Aspekt der Vorhersagbarkeit im essentialistischen Sinn impliziert. Denn im konkreten Fall sagt die vermeintliche »Vorhersage« *nichts* darüber aus, ob X die Eigenschaft A oder eine Eigenschaft nicht-A entwickeln wird: Die Zukunft von X bleibt solange offen, bis eine der Möglichkeiten tatsächlich eintritt. Die Existenz von A ist kein bisher verborgener Teil seines Körpers, sondern eine Möglichkeit, zu der alternative Lebensverläufe ohne gesundheitliche Einschränkungen vorstellbar sind.

Deutliche Grenzen der Vorhersagbarkeit phänotypischer Eigenschaften allein durch die Kenntnis der genetischen Ausstattung eines Individuums werden, wie wir gesehen haben, vor allem durch die spezifische Zusammensetzung und Beschaffenheit des zellulären Kontextes des Genoms gesetzt, zum Beispiel durch epigenetische Faktoren wie DNA- und Histonmodifikationen. Wie groß die phänotypische Vielfalt sein kann, die allein auf Epimutationen genetisch identischer Individuen zurückzuführen ist, zeigen die oben erwähnten Versuche mit *Arabidopsis thaliana*.[138] Auch die zahlreichen Diskordanzen in den Krankheitsgeschichten menschlicher eineiiger Zwillinge unterstreichen die Bedeutung

138 Vgl. Johannes et al. (2009).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

nichtgenetischer Faktoren für die Individualentwicklung.[139] Wie wichtig epigenetische Markierungen in diesem Zusammenhang sind, zeigen Untersuchungen erblicher Syndrome wie Prader-Willi- und Angelman-Syndrom.[140] Beide Krankheitsbilder gehen in den meisten Fällen mit dem Verlust eines DNA-Abschnittes in einer bestimmten Region von Chromosom 15 einher, die der genomischen Prägung unterliegt. Sie können aber auch durch Fehler bei der genomischen Prägung des mütterlichen beziehungsweise des väterlichen Chromosoms entstehen. Wie sich die Deletion oder der Prägungsfehler – und damit das Ungleichgewicht der im Normalfall in den geprägten DNA-Bereichen in einem bestimmten Verhältnis exprimierten Proteine – auf die Entwicklung des Kindes auswirken, hängt davon ab, ob die väterliche oder die mütterliche Kopie des Chromosoms betroffen sind. Im ersten Fall zeigen sich die Symptome des Prader-Willi-Syndroms (zum Beispiel Wachstumsprobleme), im zweiten Fall kommt es zum Angelman-Syndrom, das sich unter anderem durch gravierende Einschränkungen im kognitiven Bereich äußert, etwa durch fehlende Sprachentwicklung. Individuen, die im Hinblick auf ihre genetische Ausstattung ununterscheidbar sind, können damit in Abhängigkeit vom individuellen Muster der epigenetischen Markierung auf dem Chromosom 15 ganz unterschiedliche »genetisch bedingte« Krankheitsbilder entwickeln.

Insgesamt kann man damit sagen, dass die Kenntnis der genomischen Sequenz eines Individuums nur sehr eingeschränkt gezielte Vorhersagen über den zukünftigen Phänotyp erlaubt.

5.4.6 Übertragbarkeit: »Einzelne Abschnitte des Genoms können auf ein anderes Lebewesen übertragen werden«

Versteht man darunter die Übertragung einzelner Abschnitte eines DNA-Moleküls, so ist diese Aussage sicher richtig. Allerdings setzt der Aspekt der Übertragbarkeit im essentialistischen Sinn nicht allein die Weitergabe des biologischen Materials (etwa einer Zelle oder eines Moleküls) voraus, sondern zugleich die Übertragung der mit diesen Substanzen assoziierten kausalen Kräfte und der durch sie im »Spenderorganismus« verursachten essentiellen Eigenschaften. In dieser Form besitzt das Genom die Eigenschaft der Übertragbarkeit eindeutig nicht. Wie in Kapitel 2 im Zusammenhang mit der Beurteilung biologischer Chimären ausführlich diskutiert wurde, sind »Gene« und ist das Genom lediglich ein biologischer »Baustoff« unter vielen. Erst der organismische Kon-

139 Vgl. Gilbert/Epel (2009), 268ff.

140 Vgl. dazu etwa Buiting et al. (2003); Lange/Schneider (2010).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

text bestimmt über den weiteren Weg des übertragenen Materials und über eine mögliche Realisierung »neuer« und für den Organismus gegebenenfalls essentieller Eigenschaften.

Auch dieses Argument gegen das genomessentialistische Denken lässt sich am Beispiel eines Homöobox-Gens verdeutlichen. Überträgt man das Gen *pax6*, das bei Mäusen als »master control gene« für die Steuerung der Augenentwicklung gilt, auf *Drosophila*-Fliegen, die das entsprechende Protein Pax6 normalerweise nicht exprimieren, so bilden sich am Übertragungsort Augen – allerdings keine Linsen- sondern Komplexaugen.

»These eyes are, of course, *Drosophila* eyes and not mouse eyes, because we have only exchanged the main switch to trigger eye development and all of the other genes required for forming an eye […] are provided by the *Drosophila* host. These experiments lead to the conclusion that *Pax6* is a master control gene on the top of the genetic cascade leading to eye morphogenesis and that this master switch can initiate eye development both in insects and mammals.«[141]

Trotz der hier zum Ausdruck kommenden Einschätzung, dass dem *pax6*-Gen aufgrund des Versuchsergebnisses eine herausgehobene Stellung im Prozess der Augenentwicklung zukommt, macht das Zitat zugleich deutlich, dass durch die Übertragung des entsprechenden DNA-Abschnittes keineswegs die Information zum Bau eines bestimmten Körperteils – etwa eines Auges – weitergegeben wird. Die Entstehung des Komplexauges könnte daher innerhalb eines alternativen metaphorischen Denkrahmens, der auf die übliche Hierarchisierung der an dem Entwicklungsprozess beteiligten Kausalfaktoren – mit ganz besonderen, aktiven und informationstragenden genetischen Elementen an der Spitze – verzichtet, auch ganz anders interpretiert werden: als eine Übertragung zusätzlicher Kausalfaktoren in Form biologischer »Bausteine«, deren Wirkung entscheidend von der Umgebung abhängt, in die sie gelangen. An welchen Genkaskaden und Interaktionen das übertragene DNA-Molekül beteiligt ist, was es letztlich »bewirkt«, hängt nicht nur von seiner eigenen Beschaffenheit ab, sondern ebenso sehr von den konkreten Gegebenheiten, die im Empfängerorganismus vorliegen. Und wenn dies sogar für die »Gene« mit der vermeintlich größten kausalen »Macht« gilt, dann umso mehr für die Übertragung anderer DNA-Abschnitte auf einen fremden Organismus, etwa im Zuge der Herstellung transgener Lebewesen.

141 Gehring (2005), 172. Vgl. auch Gehring/Ikeo (1999).

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -

Vor dem Hintergrund des aktuellen biologischen Erkenntnisstandes sind dem essentialistischen Denken in der Biologie damit deutliche Grenzen gesetzt: Weder Gene im klassisch-molekularen Sinn (Genessentialismus) noch das gesamte Genom (Genomessentialismus) bilden auf der ontologischen Ebene die kausale Essenz eines Organismus. Im abschließenden Kapitel 6 möchte ich einen Ausblick darauf geben, wie wir uns eine Welt ohne biologische Essenzen vorstellen könnten, in der ein genetischer Pluralismus herrscht, der den unterschiedlichen Rollen »des Gens« in biologischen Prozessen durch die Unterscheidung von molekularen, ontogenetischen und phylogenetischen Prozessgenen gerecht wird.

https://doi.org/10.14361/transcript.9783839425831.243 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access -