

2. Zwischen Genen und Umwelten. Entstehung und aktuelle Forschungsfragen der Epigenetik

Mit Epigenetik nehme ich ein Forschungsfeld in den Blick, das seit Mitte der 1990er Jahre viel Aufmerksamkeit genießt. Obwohl es nicht der einzige naturwissenschaftliche Zweig ist, der nicht nur körperinnere Prozesse betrachtet, sondern ihre Untersuchungen auf äußere Umweltfaktoren und somit komplexe Wechselwirkungen lenkt,¹ ist ein breites Interesse in naturwissenschaftlichen Fachkreisen, den Gesundheitswissenschaften, aber auch den Sozialwissenschaften und in populärwissenschaftlichen Diskursen zu verzeichnen. Die breite Interessenlage ist vor allem mit der Öffnung hin zu Körperäußerem und den beforsteten Interaktionen zwischen Körperinnen und Körperaußen, Genen und Umwelten, Natur und Kultur zu erklären. Die Politikwissenschaftlerin Maria Hedlund führt die große Aufmerksamkeit für das Feld auf folgenden Aspekt zurück: »The distinctive features of epigenetics are that epigenetic mechanisms governing gene expression can be modified by diet, pharmaceuticals, exercising habits, toxic exposures, and other lifestyle and environmental factors.« (Hedlund 2012: 178)

In diesem Kapitel werde ich das epigenetische Feld beleuchten und so verdeutlichen, warum es Anlass bietet für eine feministisch-materialistische Auseinandersetzung mit Differenzen. Aktuelle epigenetische Forschung hat sich seit Waddington, der den Begriff in den 1940er Jahren geprägt hat, weiterentwickelt. Dennoch möchte ich zunächst einige seiner Konzepte vorstellen, ohne eine umfassende wissenschaftshistorische Betrachtung zu liefern. Denn Waddingtons Arbeiten bieten eine Grundlage für die heutige Epigenetik. Außerdem zeigt bereits eine knappe Darstellung seiner Annahmen, wie er sich zwischen den Vorstellungen von Gendeterminismus und dem komplexen Wechselspiel von Genen und Umwelten bewegte. Da ich vor allem Differenzsetzungen in der heutigen Umweltepigentik verfolge,

¹ Dies ist zum Beispiel auch für die Hirnforschung (vgl. Kaiser et al. 2009) oder die Environmental Genomics (vgl. Hammond, Hofmann 2012) zu verzeichnen.

gebe ich im Anschluss einen Einblick in die heterogene epigenetische Forschungslandschaft, wie sie sich seit Mitte der 1990er Jahre entwickelt hat.

2.1 Begriffsursprung und Entwicklung der Epigenetik bei Conrad Waddington

Zumeist wird Waddington (1905-1975) als derjenige benannt, der »Epigenetik« in den 1940er Jahren in die Embryologie und die Genetik einführte. Der Begriff gilt als Wortneuschöpfung aus Epigenese und Genetik (vgl. Schmidt 2014: 260; Squire 2017: 6) und ergab sich aus Debatten darüber, ob Präformation oder Epigenese die richtige Lehre biete. Aus der Perspektive der Präformation waren Entwicklungs-vorgänge von dem aus zu erklären, was schon vorher da war. Daraus würde sich Neues entwickeln. Dies basierte auf der Vorstellung, dass der vollständige Organismus in Ei oder Spermium bereits in Miniaturform vorliege und die embryologische Entwicklung darauf aufbaue (vgl. Müller, Olsson 2003: 115). Während mit Präformation ein eher deterministisches und reduktionistisches Erklärungsmodell verbunden wird, gilt die Epigenese als holistisch, da sie die Plastizität und Anpassungsfähigkeit der Organismen fokussierte (vgl. Müller-Wille 2014: 237). Diese Eigenschaft macht Epigenetik auch heutzutage für viele Forschende interessant. Epigenese konzentrierte sich also weniger auf das Präexistierende, als auf das immer wieder neu Entstehende im embryologischen Entwicklungsverlauf sowie das Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen. Waddington knüpfte an beiden Perspek-tiven an und entwarf ein epigenetisches Verständnis von Entwicklung und eine explizit nicht präformistische Genetik, in dem er die Bedeutung der Gene betonte und Umweltfaktoren als einen Aspekt unter vielen Einflussfaktoren auf Entwick-lungsverläufe bezeichnete (vgl. Schuol 2016: 47, 48).

Waddington hatte Geologie studiert und sich zudem mit Philosophie beschäf-tigt. In einigen Texten diskutierte er die Verbindung von evolutionären und ethi-schen Fragen (vgl. Waddington 1960) und beschrieb den Missstand, dass in theo-retischer Biologie – anders als in theoretischer Physik – kaum philosophische Fra-geen einbezogen würden (vgl. Waddington 1968). Seine bekannteren Arbeiten un-tersuchten vor allem die frühe embryonale Entwicklung und Themen der Genetik. Hatte man am Ende des 19. Jahrhunderts und zu Beginn des 20. Jahrhunderts in der Vererbungslehre noch Embryogenese und Vererbung zusammengedacht, so wur-den sie mit der Etablierung der Genetik getrennt und Fragen der Entwicklung in die Embryologie verschoben. Waddington wollte beides wieder verbinden. Aus der Perspektive des Genetikers argumentierte er:

»We should find ourselves involved with the same highly complex and little un-derstood series of problems which confront the experimental embryologist; with

the problem of structures of various ranges of size, with the differentiation of cells and of tissues, and with the question of whether differentiation is into sharply contrasted alternatives or into a continuously varying range of products.« (Waddington 2012 [Orig. 1942]: 13)

Waddington spricht hier unter anderem die bis heute herrschende Wissenslücke in der Erforschung von Mechanismen an, die die Differenzierung von Zellen (z.B. in Nerven-, Muskel- oder Leberzellen) begleiten und damit auch das Verhältnis von Geno- zu Phänotyp.

Prominent ist sein Konzept der ›epigenetischen Landschaft‹,² das den Prozess der ›Entscheidungsfindung‹ von Zellen oder Gewebe für einen Entwicklungsweg bezeichnet. In *Organisers and Genes* (Waddington 1940) beschrieb er, wie bedeutend die Fähigkeit von Zellen und Geweben ist, auf einen Impuls oder ein Signal aus der Umwelt zu reagieren, und dass Entwicklung auf zahlreichen verzweigten Entscheidungen basiert, die (jedoch) unter der Kontrolle von Genen stehen. Dabei interessierten ihn weniger die auslösenden Signale (›inducer‹), sondern vor allem, dass die Zellen unterschiedlich auf Signale reagieren oder antworten können und somit verschiedene Entwicklungspfade möglich sind: ›in normal development only a limited number of different cell types put in an appearance, and [...] each of them shows some power of ›regulation‹ or resistance of disturbing effects of the environment.‹ (Waddington 1968: 526) Die epigenetische Landschaft steht für ein dynamisches System, in dem Zellen und Gewebe unterschiedlich auf Signale reagieren und in verschiedenen Regionen mannigfache Entwicklungswege einschlagen. Zugleich gibt es demnach keine beliebige Entwicklung, sondern eine begrenzte Anzahl an Möglichkeiten und alles bleibt genetisch kontrolliert. Visualisiert wurde Waddingtons epigenetische Landschaft als unebene Oberfläche, auf der ein rollender Ball zahlreichen möglichen Pfaden und Abzweigungen folgen kann. Der Ball steht dabei für eine Zelle im Embryo, die bei jeder entwicklungsbedingten Abzweigung durch Signale angestoßen wird, den einen oder den anderen Weg zu nehmen. Gene prägen in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand des Organismus und von Umweltreizen die epigenetische Landschaft. Demnach ist nicht genetisch vorbestimmt,

2 In *Strategy of the Genes* (Waddington 1957) erklärte Waddington, dass die Landschaft eine Oberfläche repräsentiere, die in einen multidimensionalen Raum zellulären Stoffwechsels eingebettet sei (vgl. Slack 2002: 892). Es gibt zudem Darstellungen, auf denen auch die Unterseite der epigenetischen Landschaft zu sehen ist. Dort stellen die stützenden Pflöcke der Oberfläche Gene dar, die gemeinsam die Landschaft bilden und formen. Je nach Beschaffenheit der Landschaft bewegt sich eine Kugel auf ihr und kann verschiedene Wege einschlagen, bis sie ihr Ziel, das ausdifferenzierte Gewebe, erreicht (vgl. Schuol 2016: 48). Jan Baedke (2013) und Susan Merrill Squier (2017) setzen sich mit der Metapher der epigenetischen Landschaft ausführlicher auseinander.

was passiert, und ein harter Gendeterminismus scheint aufzuweichen. Es wird also deutlich, dass Waddington sich dem Komplex von Umwelteinflüssen öffnete. Zugleich hielt er an der Vorstellung eines Programms fest, nach dem Entwicklung stattfindet, und löst sich nicht vollständig vom Gen als determinierend.

Mit dem Konzept der ‚Kanalisation‘ machte Waddington deutlich, dass der Entwicklungsverlauf zwar abhängig von zahlreichen Faktoren und somit auch genetisch kontrolliert ist. Da er immer wieder neu festgelegt wird, ist er dennoch nicht vorbestimmt. »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.« (Waddington 2012: 12) Obwohl er Einflussfaktoren und Umwelteinflüsse anerkannte, verblieb Waddington in einer genzentrierten Perspektive und das Modell der Kanalisation ist daher ein genetisches. Denn er schrieb, dass

»developmental reactions, as they occur in organisms submitted to natural selection, are in general canalized. That is to say, they are adjusted so as to bring about one definite end-result regardless of minor variations in conditions during the course of the reaction.« (Waddington 1942: 563, H.i.O.)

Waddington präzisierte weiter, dass keine Form der Kanalisation je absolut ist, eine Masse sich entwickelndes Gewebe aber immer in einen von vielen möglichen Wegen gesteuert wird und somit ein standardisiertes Endprodukt entsteht (ebd.: 563). Die Entwicklung wird also kanalisiert und kleine Variationen – »not only in the environment in which the animals developed but also in its genetic make-up« (ebd.: 564) – werden durch den Genotyp abgepuffert (»buffering«). Sein Entwicklungssystem ist als Set alternativer kanalisierten Wege zu verstehen, die durchaus zu gleichen phänotypischen Merkmalen führen. Waddington wollte nun vor allem rausfinden, wie die Umwelt dies beeinflusst, und unterschied zwei Möglichkeiten: »the environment can act either as a switch, or as a factor involved in the system of mutually interacting processes to which the buffering of the paths is due.« (ebd.) Waddington betrachtete Umweltfaktoren nicht als alleinige Einflussmöglichkeit, sondern betonte sie entweder als Grund dafür zu verstehen, dass der Entwicklungspfad wechselt und die Richtung ändert, oder als Teil des Systems zahlreicher interagierender Prozesse im Laufe der Entwicklung.

Trotz eines gewissen Genomzentrismus zeichnen sich Waddingtons Arbeiten somit durch eine Offenheit gegenüber komplexen Entwicklungsprozessen aus, die auch den Einfluss äußerer Umweltfaktoren einbezieht. All jene Prozesse, die zwischen Geno- und Phänotyp liegen, bezeichnet Waddington als Epigenotyp, über den man aber nicht viel wisse:

»One general feature, however, is that it consists of catenations of processes linked together in a network, so that a disturbance at an early stage may gradually cause

more and more far reaching abnormalities in many different organs and times.« (Waddington 2012: 10)³

In diesem Zusammenhang forderte Waddington auch eine begriffliche Modifikation in Bezug auf Vererbung:

»We need a heredity system which does not merely contain information, but which acts as algorithms or programmes and thus leads to the production of a phenotype which takes place between the genotype and the environment. It is the phenotype which acts on the environment (for example, in metabolism) and it is on phenotypes that the environment exerts its natural selective forces.« (Waddington 1968: 525)

Waddington nutzte hier auch die Bezeichnung »Programm« und somit eine deterministische Erklärung, da es von einem feststehenden Ablauf ausgeht. Zugleich betonte er die Wechselwirkungen von Phänotyp und Umwelten, die er nicht als linear, sondern in verschiedene Richtungen laufend beschrieb.

Ein berühmtes Beispiel für jenes Wechselspiel ist das Ausbilden von Hautschwielen an der Brust von Vogelstraußen. Waddington ging davon aus, dass bei den Straußvorfahr_innen in Reaktion des Entwicklungssystems auf Umweltreize an der Brust Schwielchen entstanden waren. Da es sich als Vorteil erwies, um auf heißem und rauem Boden zu sitzen, blieben diese erhalten:

»If we suppose that the callosities, when they were first evolved, were dependent on the environmental stimulus, then the evolution appears as a readjustment of the reactivity of the skin to such a degree that a just sufficient thickening is produced with the normally occurring stimulus.« (Waddington 1942: 564)

Damit ist etwas angenommen, was auch heute noch für die Epigenetik charakteristisch ist: Durch Umweltstimuli wurden im Laufe des Lebens Hautschwielen gebildet. Die Nachfahr_innen wurden mit diesen geboren, obwohl sie dem Umwelteinfluss nicht mehr ausgesetzt waren. Waddingtons Erklärung dafür war, dass sich der umweltbedingte Stimulus in einen genetischen Faktor wandelt und die Entwicklung entsprechend kanalisiert wird. Er konnte jedoch nicht erklären, wie dies genau ablaufe:

»once a developmental response to an environmental stimulus has become canalized, it should not be too difficult to switch development into that track by mechanisms other than the original external stimulus, for example, by the internal mechanism of a genetic factor; and, as the canalization will only have been built

3 Der Begriff »Epigenotyp« hat sich nicht durchgesetzt, aber die Annahme, dass besonders die frühe Entwicklung sensibel gegenüber Umwelteinflüssen ist, gilt auch heute noch (vgl. Godfrey et al. 2013: 57).

up by natural selection if there is an advantage in the regular production of the optimum response, there will be a selective value in such a supersession of the environment by the even more regularly acting gene.« (ebd.: 565)

Bereits in seinen Texten ist die Bezeichnungen der ›response‹ zu finden – ein zentraler Begriff für die vorliegende Arbeit, da hierüber das Verhältnis von Genen/Umwelten und Natur/Kultur verhandelt wird.

Das Antworten führt zu einem weiteren wesentlichen Bestandteil in Waddingtons Arbeiten: der genetischen Assimilation und mit ihr die Vererbung erworbener Eigenschaften, die heute noch erforscht wird und umstritten ist. Mit der Annahme, dass der frühere Umweltstimulus durch einen inneren genetischen Faktor ersetzbar ist, prägte Waddington die Vorstellung, dass im Laufe eines Lebens erworbenen Eigenschaften vererbbar sind. Dies knüpft an Annahmen an, die John Baptiste Lamarck (1744-1829) formulierte, und steht entgegen der Vorstellung, dass phänotypische Veränderungen nur durch Mutationen weitervererbt werden können. Lamarck ging bereits davon aus, dass auch Eigenschaften und Merkmale, die erst im Laufe eines Lebens auftreten, vererbt werden können. Seine Annahmen konkurrierten mit der Evolutionstheorie Charles Darwins (1809-1882) und dem Konzept der Keimbahn-Mutationen. Nach Darwin galten genetische Veränderungen als zufällig entstehend (Mutation) und nur diese Art der Veränderung als vererbbar und mittels natürlicher Auslese als relevant für Evolution. Demnach kommt es nur durch zufällige Mutationen zu vererbbaaren Veränderungen, die zwar auch durch Umweltfaktoren beeinflusst werden könnten, doch spielt die Umwelt nur eine Rolle in Bezug auf Selektion. Waddington nahm den Lamarckschen Ansatz wieder auf und betonte die Relevanz von Umweltfaktoren für den Verlauf der Entwicklung und für Vererbung:

»from each phenotype you have to map back to a genotype, passing through a space of ›epigenetic operators‹ which is not wholly constituted by the active genes, but in which environmental influences may act as programme modifiers (thus again in the mapping is not essentially one-to-one).« (Waddington 1968: 527, H.i.O.)

Fitness gemäß Darwinscher Evolutionslehre sollte nicht eindimensional auf die Wahrscheinlichkeit, sich fortzupflanzen, reduziert werden, da wir es nicht mit statistischen und uniformen Umwelteinflüssen zu tun haben, so Waddington. »Evolution is really about the ability to cope with futures which cannot be entirely known but may not be wholly unforecastable.« (ebd.: 527) Was Waddington hier anspricht, ist die Bedeutung der Fähigkeit von Lebewesen, sich an veränderte Umwelten anzupassen, für Evolution. Wie die Anpassung an beziehungsweise das Antworten auf Umwelteinflüsse funktioniert und wem die Fähigkeiten zuge-

schrieben werden, wird mich im hinteren Teil der Arbeit in Bezug auf aktuelle Forschungen weiter beschäftigen.

Ich belasse es bei dieser kurzen Darstellung der Anfänge der Epigenetik⁴ und einigen Annahmen Waddingtons. Die Vorstellung, dass Interaktionen mit der Umwelt für Entwicklung relevant sind, gab es laut Scott Gilbert schon in der Embryologie des späten 19. Jahrhunderts. Waddington war einer derjenigen, der dies wieder aufgriff (vgl. Gilbert, 2012: 21). Mit dem Aufkommen des Begriffs der Epigenetik in den 1940er Jahren im europäischen und nordamerikanischen Raum wurde der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung sowie die Weitergabe von im Laufe eines Lebens erworbenen Merkmalen wieder diskutiert. Aus diesem Grund genießt Umweltepigenetik große Aufmerksamkeit, auch in der vorliegenden Arbeit. Was bedeutet die Öffnung hin zur Umwelt für die Differenzsetzungen Gene/Umwelt, Natur/Kultur oder vergangen/zukünftig? Sind hier Bedingungen vorzufinden, die es ermöglichen, Natur und Kultur nicht dualistisch zu denken? Wie ist das vor dem Hintergrund zu bewerten, dass zugleich die genetische Ebene zunehmend wichtiger wurde? Diese Entwicklung zu einem Erstarken des Gendeterminismus – oder »Genfetischismus«, wie Haraway (1995b) es nennt – setzte sich bis zum Ende des 21. Jahrhunderts fort und ist auch in aktuellen naturwissenschaftlichen Debatten zu beobachten (vgl. Müller-Wille, Rheinberger 2009).⁵

Vielfach wird gesagt, dass Waddingtons Arbeiten heute größtenteils in Vergessenheit geraten sind und zu seinen Lebzeiten nicht anschlussfähig waren für weitere Erkenntnisse und Diskussionen.⁶ So unterscheiden sich die aktuellen Konzepte in der Epigenetik von seinen vor allem in der Fokussierung auf molekulare Regulationsmechanismen und die auf der Desoxyribonukleinsäure (DNA) liegende Genexpression (vgl. Schuol 2016: 46, 50). Waddingtons Arbeiten zeichnen sich sowohl durch eine Distanzierung von gendeterministischen Erklärungsmodellen aus, da er den Einfluss von und das Wechselspiel mit Umweltfaktoren betonte und so ein komplexeres und dynamischeres Bild von embryonaler Entwicklung

4 Ein anderer Wissenschaftler, der bereits früh zu Epigenetik arbeitete, war David L. Nanney. Er prägte mit dem Konzept des epigenetischen Kontrollsystems (vgl. Nanney 1958) aber ein anderes Verständnis: Er wollte betonen, dass neben der genetischen Ebene auch die epigenetische in ihrer Funktion als Regulatorin der Genexpression eine wichtige Rolle spielt (vgl. Saunders 2017: 83). Dies entspricht vielmehr der heutigen epigenetischen Forschung (vgl. Meloni 2014: 2).

5 Wie es sich in anderen geopolitischen Regionen entwickelte, wo und seit wann wieder mehr über das Zusammenspiel mit äußeren Umwelteinflüssen geforscht wird, sind wichtige Anschlussfragen, die Wissenschaftsgeschichte und -soziologie verfolgen, die hier aber nicht weiterbearbeitet werden.

6 Baedke arbeitet eine differenziertere Sicht heraus und zeigt, dass Waddingtons Theorie zwar nicht direkt aufgenommen wurde, dass seine epigenetische Landschaft aber durchaus großen methodischen Einfluss auf spätere Ansätze hatte (vgl. Baedke 2013).

und Vererbung zeichnete, gleichzeitig aber in der Logik monokausaler Determinismen argumentierte. Dieses Changieren finde ich ebenfalls in heutiger Epigenetik. Auch Kerstin Schmidt hält fest, dass Waddington durchaus genomzentriert dachte und Gene als regulierend beschrieb, dabei aber offen für Entwicklungsfaktoren und alle Prozesse zwischen Geno- und Phänotyp war und anders als die heutige Epigenetik nicht nur auf Genregulation fokussierte (vgl. Schmidt 2014: 260 ff). Für die Auseinandersetzung mit Differenzsetzungen sehe ich die Frage danach, was ›dazwischen‹ – zwischen Geno- und Phänotyp oder Genen und Umwelten – positioniert ist, als bedeutsamen Ausgangspunkt. Auch in aktueller epigenetischer Forschung wird die Position dazwischen weiterhin verhandelt. Da sich ein diverses Forschungsfeld mit hochkomplexen und technisierten Untersuchungsmethoden entwickelt hat, das ganz unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Annahmen über Differenzen macht, stelle ich dieses Feld nun vor.

2.2 Epigenetische Modifikationen und molekularbiologische Prozesse. Aktuelle Ansätze und Forschungsschwerpunkte

Der Versuch, Epigenetik zu definieren, veranschaulicht die Diversität der epigenetischen Forschungslandschaft. Hier beschäftigt man sich mit unterschiedlichen Phänomenen aus verschiedenen disziplinären Perspektiven. Nach der ersten Verwendung des Begriffs in den 1940er Jahren durch Waddington hat sich seine Bedeutung vielfach gewandelt.

»This term has now been somewhat redefined and although there are many variants of the definition of this term today, a consensus definition is that epigenetics is the collective heritable changes in phenotype due to processes that arise independent of primary DNA sequence.« (Tollefsbol 2011: 1)

Zentral ist, dass epigenetische Veränderungen den Phänotyp betreffen, nicht aber den Genotyp. Das heißt die DNA selbst wird nicht modifiziert, und dennoch sind Veränderungen vererbbar. Der Phänotyp ist also nicht bloß durch den Genotyp festgelegt, sondern es gibt weitere Faktoren, die seine Entwicklung beeinflussen. Das bedeutet, dass der Phänotyp im Gegensatz zum Genotyp veränderlich ist. In diesem Zusammenhang wird auch von Plastizität gesprochen: »Phenotypic plasticity, often called ›developmental plasticity‹ when observed in embryonic and juvenile stages, is the ability of an organism to react to an environmental input with a change in form, state, movement, or rate of activity« (Gilbert 2012: 20, H.i.O.). Damit ist die Vorstellung verbunden, dass es eine bestimmte genotypische Ausstattung gibt. Wie der Organismus sich phänotypisch entwickelt, ist aber nicht komplett festgelegt oder vorhersagbar, sondern von weiteren Bedingungen wie zum Beispiel Umwelteinflüssen abhängig.