

## **Epigenetik**

### Vererbung von Erfahrungen

Epigenetik ist eine molekulargenetische Informationsmatrix basierend auf der elementaren Syntax der DNA. Sie befasst sich mit der Beeinflussbarkeit der genetischen Aktivitäten also der Exprimierung von Genen (DNA) und gewinnt zunehmend an Beachtung, infolge von Einfluss oder gar Lenkung von Lebensvorgängen (Stoffwechsel, Fortpflanzung, Wachstum, Reaktionsmöglichkeiten) in der Morphologie, der pathologischen und psychischen Entwicklung. Regelrecht spektakulär erscheint ihr Potential bei der Vererbung von vielfältigen Erfahrungen.

### **Grundzüge der Epigenetik**

Für die Epigenetik spielt die DNA die Rolle eines Datenträgers, vergleichbar den Lochstreifen der ersten Computer (MANIAC, in Princeton in den 50iger Jahren). Sie beeinflusst die Komposition der Ablesung, verändert aber nicht die Löcher des Lochstreifens. Sie stößt lediglich die Aktivierung der DNA-Genträger an. Wenn man in der DNA den molekularbiologischen Datenträger zur Produktion von Proteinen (Enzyme) sehen will, kann man die Epigenetik als den Steuerungseben dieses Datenträgers bezeichnen.

Ein Mensch besteht aus bis zu 20 Billion Zellen, deren Körperlichkeit und Psyche, emergierend im Phänotyp, primär durch die über die Meiose ererbte elterliche DNA angelegt sind. Dagegen schien ein Vererben von erworbenen Lebenserfahrungen an die nächsten und weiteren Generationen (Lamarckismus) lange nicht denkbar, da sie ja nicht über diese Meiose erfolgen kann. Dieser Grundsatz gilt auch weiterhin, ist aber durch epigenetische Erkenntnisse zu erweitern. Heute wird die Epigenetik - im Prinzip eine Einflussnahme auf die Gen-Aktivierung - als wesentlicher Faktor dafür angesehen, dass Leben und Leiden des Phänotyps sowie die seiner genetischen Erben nicht allein durch die Basenfolge der DNA der Gene bestimmt sind. Auch Vererbung im Sinn von Lamarck wird damit erklärbar.

### **Molekularbiologische Wirkungsmechanismen der Epigenetik**

Man kann die Epigenetik als zweite wesentliche Informationsebene oberhalb der Basisebene der DNA ansehen; sie bildet sich durch chemische Anhängsel (molekulare Fragmente) an die DNA.

Seit langem sind solche Fragmente – überwiegend Methylgruppen am Cytosin (5-Methylcytosin) der aufeinander folgenden Nukleoside Guanin und Cytosin (G-C) in der DNA-Basenfolge - bekannt. Im DNA-Doppelstrang sind beide Einzelstränge komplementär enzymatisch methyliert. Alle Lebewesen werden über diese Methylierung ihrer DANN beeinflusst (Kegel, 2018, S. 87). Es gibt etwa 28 Million G-C DNA-Gruppierungen im Genom jeder menschlichen Zelle.

Abgesehen von Methylgruppenanhängsel der DNA gibt es Acetylanhängsel an den "DNA-Wickelspulen" der Chromatine, den Histonen.

Diese natürlichen Methyl-Marker der DNA bzw. Acetyl-Marker der Histone regulieren die Aktivität gesunder Gene, indem sie den Platz zwischen Genabschnitten auf der DNA vergrößern oder reduzieren und so das Andocken von spezifischen Enzymen regeln. Mechanistisch gesehen kann so Platz geschaffen werden für enzymatische Gen-Aktivierungen durch Volumenvergrößerungen in Form von Methylgruppen an der DNA oder Acetylgruppen an den Histonen. Solchen offenen Konformationen steht die Volumenverkleinerung und damit Gen-Inaktivierung durch Abwesenheit der Marker gegenüber. Es resultiert die Steuerung des An- und Abschaltens der Gene in den Zellen der einzelnen Körpergewebe. Wie das konkret geschieht ist noch Gegenstand intensiver Forschung.

Wahrscheinlich haben sich diese Aktivierungsmechanismen durch Abstandsregelung der Gen-Abschnitte schon sehr früh entwickelt. Plausibel ist die Annahme vor etwa 2 bis 3 Milliarden Jahren im Proterozoikum als sich die Mehrzelligkeit entwickelte. Man nimmt an, dass die Methylierung ursprünglich dem Schutz der eigenen DNA zur Abwehr von Zelleindringlingen wie bakterieller DNA diene.

Aber auch abweichende DNA-Konformationen und RNA-Fragmente wirken epigenetisch also Gen beeinflussend.

Eine ganze Reihe von lebenswichtigen epigenetischen Einflüssen durch Methylierung ist bekannt z.B. (Kegel, 2018):

- Vererbung von Fettleibigkeit über Y-Chromosomen (Överkalix), Seite 22.
- Merkmalsausprägung z.B. bei Pflanzen ohne genetische Basis, Seite 40.
- In der Doppelhelix sind beide Stränge methyliert, Seite 88.

- Restriktionsenzyme (Restriktionsendonukleasen) sind methylierungssensitiv und trennen nur an genau definierten methylierten Stellen, Seite 91.
- Methylierung ist bisher nur im System GC bekannt, Seite 93.
- Restriktionsenzyme und Methylierung dienen der Phagen Abwehr bzw. der Abwehr von Fremd-DNA und schützen die eigene DNA durch ein spezifisches Methylierungsmuster.
- In der menschlichen DNA haben sich große Abschnitte parasitärer DNA-Sequenzen eingenistet. Sie sind zu 90 % methyliert, Seite 95.
- Methylanhängsel liegen in der „großen DNA-Furche“ und blockieren Angriffe. Sie bilden das wichtigste Instrument zur Inaktivierung von Genparasiten bzw. Stilllegung von Genen. Diese Stilllegung kann über Generationen vererbt werden, Seite 95.
- Der methylierte DNA-Doppelstrang teilt sich bei der Zellteilung (Mitose). Der hinzukommende neu aufgebaute Strang ist zunächst nackt. Das Methylierungsmuster des alten Strangs wird durch Erhaltung-Methyltransferase auf den neuen, nackten Strang übertragen. De-Novo-Methylierungstransferase, heftet ständig neue Methylgruppen an.  
Entmethylierte DNA führt zu Tod, Seite 99.
- Eines der beiden X-Chromosomen der Frau wird im frühen Embryonalstadium durch Methylierung weitgehend inaktiviert, Seite 103.
- Bei der Zellteilung eines x-förmigen Chromosoms (2 Tochterchromatide sind über das Zentromer verbunden), wird der Ort des Zentromers durch Epigenetik festgelegt, Seite 137.

Kommt es, zur Umstrukturierung (Denaturierung) von besagten Markern, werden Störung der normalen Gen-Aktivität ausgelöst, da die Marker nun „unnatürliche“ Genaktivität initiieren. Da so u.a. die Entwicklung oder der Erhalt der Gewebetypen beeinflusst wird, ist es verständlich, dass degenerative Protein- und Strukturentwicklungen resultieren können. Man kann diese biomolekularen Veränderungen als Epimutationen auffassen, vor allem, wenn sie an die nächste Generation weitergegeben werden. Zum Verständnis sind allerdings noch näher zu beschreibenden Bedingungen notwendig. Allerdings

kann durch Umstrukturierung (Denaturierung) von besagten Markern nur der Phänotyp, nicht aber der Genotyp (DNA-Sequenz) beeinflusst werden. Diese Variabilität der Zellentfaltung zeigt sich z.B. in unterschiedlichen Eigenschaften des Phänotyps von getrennt aufgewachsenen Zwillingen.

Der Einfluss der Umwelt, dieser sich ständig ändernden geologischen, meteorologischen, kulturellen und sozialen Fitnesslandschaft, erscheint plausibel und erklärt viele Phänomene im biologischen Dasein, die über Mutation allein nicht verständlich sind.

Epigenetik bewirkt auf diese Weise eine zusätzliche, effektive Anpassung im Wachstum, Ausprägung der Morphologie und wahrscheinlich auch der Psyche im Erlebnisumfeld. Einzelwesen können so innerhalb einer kurzen Generationenfolge dieses Umfeldes bzw. dem ihrer Vorfahren geprägt sein. Es ist anzunehmen, dass aber nicht nur das Soma, sondern auch die Psyche beeinflusst wird.

Methylierung bzw. Denaturierung der DNA ist eine elementare, lebenswichtige Informationsebene für alle Lebensvorgänge. Diese chemisch enzymatische Aktivierungsmaschinerie ebnet darüber hinaus sogar der umstrittenen Vererbungsmöglichkeit von Lebenserfahrung, also oberhalb der Basisinformationsebene der DNA, den Weg. Bevor wir uns etwas näher damit befassen soll kurz die „normale“ genetische Vererbung wiederholt werden.

### **Genetische Vererbung durch Zellevermehrung**

Leben ist grundsätzlich an Zellen gebunden. Es wird durch Zellteilung (Mitose) und Vererbung des Genoms (Meiose) aufrechterhalten. Das vererbte, in der Zelle enthaltene Genom, die DNA, repräsentiert auf molekularer Ebene den Genotyp.

Anfänglich stellte man sich die DNA „nackt“ als langen, lediglich verdrillten Ribonukleinsäure Doppelstrang vor. Aber schon in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts ergab sich die wesentlich differenziertere Struktur. Der DNA-Strang wickelt sich in regelmäßigen Abständen mit je 1,5 Windungen um definierte Proteinkörper (Histone, "DNA-Wickelspulen"). Die „Perlenschnur“ dieser so geformten Nukleosomen bildet einen Chromatinfaden, die dekondensierte Form eines Chromosoms.

Die DNA ist seit ca. 3 Milliarden Jahren der wesentliche Impulsgeber und die wichtigste Informationsbasis für die Nachhaltigkeit von terrestrischem Leben.

Sie bewirkt durch Proteinbereitstellung letztlich die Gestaltgebung aller Lebensformen. Aus ihrer zweidimensionalen Fadenstruktur bildet sich die dreidimensionale Körperstruktur. Durch zufällige Veränderungen der DNA-Basenfolge – Mutation -, wird die Lebenszukunft auf molekularer DNA-Ebene mit Auswirkungen auf die Morphologie beeinflusst. Ein durch Wachstumsteilung (Mitose) der Zelle entstehender makroskopischer Phänotyp ist der chaotischen Zufälligkeit der Fitnesslandschaft ausgesetzt. Wenn ein genmutierter Organismus, genauer die Art, langfristig diesem Selektionsfilter überlebt, ist der Fortbestand als angepasste Version erreicht. Das ist das Wesen von Evolution.

Es wurde bereits angesprochen, dass es neben der molekularbiologischen Informationsebene der DNA weitere molekulare Informationsebenen gibt:

Da sind u.a. die Informationsebenen der Proteine, das Proteom und unser Thema, die der Epigenetik, das Epinom. Diese Sprache der Epinoms und wird ganz wesentlich von der Umwelt und den Lebenserfahrungen dominiert.

Epigenetik kann in diesem Rahmen auch auf die Vererbung Einfluss nehmen.

Um den Vererbungsaspekt im epigenetischen Wirken, im Gegensatz zur genetischen Vererbung leichter verständlich zu machen, möchte ich zunächst einige Grundzüge der DNA-Genetik eukaryontischer Phänotypen wiederholen. DNA, Keimzellen, Spermien, Eizelle und Embryo sind in diesem Kontext von besonderer Bedeutung.

Wie bereits beschrieben wurde, gibt es zwei Wachstumsvorgänge der Zelle: die ungeschlechtliche und die geschlechtliche Zellteilung.

### **Wachstum durch Mitose/ungeschlechtlich**

In der Mitose, der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Zell- bzw. Wachstumsteilung, teilt sich eine diploide, somatische Startzelle A. Aus A entstehen zwei diploide, somatische Folgezellen A (alt) und A (neu). A (alt) und A (neu) sind genetisch identisch, d.h. sie haben die gleiche DNA; die Startzelle A wurde kloniert. Diese Wachstumsteilung erfolgt beim Menschen ca. 44 Mal und führt, beginnend mit der Zygote (Startzelle), theoretisch zu  $2^{44} = 17.592.186.044.416$  Gesamtzellen des Phänotyps.

### **Wachstum durch Befruchtung/geschlechtlich**

Nach der der Befruchtung der haploiden weiblichen Eizelle im Eileiter durch eine männliche, haploide Spermazelle bildet sich ein diploide Startzelle (Zygote). Es beginnt das Wachstum dieser Zygote durch mitotische Zellteilung, die sich über

den Embryonalzustand, den Fötus, die Geburt und die Lebensphase zum Phänotyp entfaltet. Sie umfasst lebenslange o.a. ca. 44-fache Zellverdopplung. Jede einzelne Zelle verfügt daher über den gleichen diploiden, homologen Chromosomensatz. Im Wachstumsverlauf schließen sich Zellen zu Gruppen, Geweben oder Organen in Form von etwa 200 verschiedenen Gewebetypen zusammen. Durch Mitose wachsen z.B. auch im hohen Alter noch Haare oder Nägel.

Mit diesem klonierten somatischen Zelltypus ist allerdings keine geschlechtliche Vermehrung möglich, d.h. auf natürlichem Weg kann daraus keine weitere Zygote entstehen. Eine Vererbung erworbener Erfahrungen ist mitotisch nicht möglich. Zur geschlechtlichen Vermehrung und damit der genetischen Vererbung werden Keimzellen - Geschlechtszellen - benötigt. Je nach Geschlecht ist deren Bildung zeitlich sehr verschieden. Ihre Bildung wird durch die Meiose beschrieben.

### **Geschlechtszellenbildung durch Meiose**

Die Meiose führt zur Bildung von haploiden weiblichen und haploiden männlichen Geschlechtszellen (Gameten). Sie sind homolog. Bei der o.a. Befruchtung entsteht daraus eine diploide Zygote, aus der heraus erst der oben beschriebene Wachstumsvorgang einer neuen Generation durch Mitose möglich wird.

Am Anfang der Embryonalentwicklung bilden sich Urkeimzellen im Epiblast (Teil des frühen Embryos). Danach wandern sie in die Genitalleisten, aus welchen schließlich die Keimdrüsen und daraus Eizelle bzw. Spermium, hervorgehen. Sie entstammen also zunächst einem mitotischen Schritt, dem die Meiose folgt. Dabei wird das mitotische, diploide Genmaterial für eine Befruchtung in den Gameten haploid aufgeteilt.

Bei der Frau erfolgt die Bildung der Vorläufer der Eizellen (diploide Oogonien) bereits vor der Geburt. Befruchtungsfähige, haploide Eizellen selbst bilden sich im Gegensatz zum Mann (s.u.) monatlich. Endpunkt ist die Menopause. Die Oogonien teilen sich in einer ersten Reifeteilung, anders als männliche Spermazellen, zu einer haploiden Eizelle und einem haploiden Pol Körperchen. In den Eierstöcken werden sie zwischengelagert. Es folgt eine zweite Reifeteilung, in der das erste Pol Körperchen erneut in zwei haploiden Pol Körperchen aufspaltet wird. Alle Pol Körperchen werden über die Regel entsorgt. Erst nach der Geschlechtsreife wird die Meiose jeweils in derjenigen Oozyte (Eimutterzelle) fortgesetzt, die anschließend beim Eisprung als Eizelle,

befruchtungsfähig vorliegt. In der Metaphase II kommt es erneut zu einem Stillstand, und erst die Befruchtung durch ein Spermium löst die Fortsetzung und den Abschluss der Meiose aus.

*In diesen Phasen sollten m.E. Ansatzpunkte für epigenetische Denaturierung auf sich teilende, vererbungs-fähige Zellen, z.B. durch die Umwelt gegeben sein. Durch molekularbiologische Effekte ohne DNA-Änderung, Weitergabe der Epimutationen, könnten vererbare Änderungen der natürlichen Genaktivierungen im Zygoten Wachstum und deren Folgezellen eintreten. So kann z.B. die Vererbung von Angst in Mäusen belegt werden (Skinner, Michael K., 2018).*

Beim Mann erfolgt die Spermienbildung kontinuierlich, entsprechend der Mitose. Sie verläuft auch nach den Regeln der Meiose, führt zu vier haploiden Spermien und geht in vier Phasen innerhalb des Hodens und einer fünften Phase im Nebenhoden vor sich.

Der ganze Vorgang der Spermienbildung dauert mehrere Wochen. Täglich werden beim gesunden Mann 300 bis 500 Millionen Spermien gebildet. Nach etwa einem Monat Lagerung tritt Abbau durch Leukozyten ein. Männliche Keimzellen werden ab Mitte der Pubertät, nachdem die Hoden mit Erzeugung von Spermien beginnen, im Gegensatz zur Frau, ein Leben lang bereitgestellt. Diese Phase wird als „slow growth“ bezeichnet und verläuft in etwa ab dem 9 – 12 Lebensjahr.

*Für dieses Stadium konnten vererbare Einflüsse im Stoffwechsel belegt werden: Die Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln für Großväter wirkte sich durch Epimutationen auf den Phänotyp von männlichen Urenkeln aus (Kegel, 2018, S. 12).*

Nur die Meiose ermöglicht die Weitergabe – Vererbung – **aller** genetischen Veranlagungen beider Geschlechter an **alle** aus der Zygote durch mitotische Zellteilung hervorgehende Folgezellen. Das sind wiegesagt maximal  $2^{44}$  Zellen des Phänotyps. Durch Mitose entstehen lediglich Klone. Wenn als Erwachsener das Mitose-Wachstum sich dem Maximum von  $2^{44}$  Zellen nähert, bleibt nur wenig Teilungszukunft der etwa 200 Gewebearten. In jeder Zelle dieser 200 Zellgewebe und damit in den etwa 20 Billionen Zellen, befinden sich übrigens die beiden, völlig identischen, ererbten Chromosomen (DNA, das Genom) der Eltern. Allerdings sind die Methylierungsmuster, das Epinom, in den Gewebearten verschieden, das die gewebespezifische Genaktivierung bewirkt. Eine umfassende genetische Beeinflussung des Phänotyps ist mit konventionellen

Mitteln nicht möglich, da es keinen einfachen Weg ins Innere der Zelle, in den Kern mit den Chromosomen, gibt.

### **Epigenetische Vererbung**

Lange gab es lediglich die Vermutung, dass erlernte und erworbene Effekte von einer Generation zur anderen vererbt werden können.

Aus der befruchteten Eizelle, der Zygote, entwickeln sich, wie beschrieben, durch die Mitose die Zellgewebe. Bei jeder Zellteilung werden die natürlichen Muster der DNA-Methylmarker an die Tochterzelle weitergegeben (außer im Fall der Fortpflanzung. In diesem Stadium findet weitestgehende Methylgruppen Löschung bei der durch Meiose gebildeten Tochterchromatiden statt, um den embryonalen Stammzellen die Entwicklung zu jeder Art von Zelle zu ermöglichen: omnipotente Stammzellen). Danach werden die Marker enzymatisch wieder gesetzt. Wenn es aber durch Umweltfaktoren – Chemikalien, Strahlung, Stress, Psychosen - zu Einflüssen auf Keimzellen oder ihrer Vorläufer kommt, ist mit einer Denaturierung in deren natürlichem Methylierungsmuster zu rechnen. Diese entstandenen Epimutationen können an Folgegenerationen meiotisch vererbt werden. Z.B. gibt es besonders für vererbte Denaturierung anfällige Stadien bei der Konzeption-Phase durch zwei Neuprogrammierungen der Marker oder in der „slow growth“- Phase männlicher Vorpubertät. Im schwedischen Norrbotten ist ein interessantes Stoffwechsel Phänomen von Großvätern im „slow growth“ Zeitraum, also zwischen 9 und 12 Jahre und ihren Enkeln statistisch belegt. In diesem vorpubertären Stadium beginnt bei Jungs die Spermienbildung. Offensichtlich können die Methylierungsmuster der Gene in den Spermien denaturiert werden. Man beobachtet Fettleibigkeit bzw. das Gegenteil bei männlichen Enkeln, wenn die Großväter im Überfluss oder Hungerphasen gelebt haben (Kegel, 2018, S. 9). Eine derzeit schlüssige Erklärung ist das epigenetische Erbe der Enkel über das denaturierte Y-Chromosom der Großväter. Es kann beim Großvater zu unnatürlicher Genaktivierung im Y-Chromosom gekommen sein, die in der Meiose bis zum Enkel weitergereicht wurde. Die Basenfolge der DNA wird dadurch nicht verändert. Diese Theorie zu Anfang des 21. Jahrhunderts ist zunächst auf großen Widerstand der Genetiker gestoßen, inzwischen aber weitgehend akzeptiert.

Infolge einer Veränderung der Zellsteuerung durch denaturierte Methylmarker sind aber auch andere Krankheiten oder genetische Fehlentwicklungen (z.B. Desaktivierung) und deren Weitergabe an die nächsten Generationen erklärbar. Dabei handelt es sich aber wiederum nicht um DNA-Vererbung, da die



Weitergabe ja allenfalls durch mitotische Zellteilung nicht aber durch Meiose erfolgt. Das ist nur denkbar, wenn während der Meiose die Chromosomen in Spermien oder Eizellen, oder in Keimbahnzellen oder gar deren Vorläufer epigenetisch beeinflusst werden können. Dann kann entgleiste Epigenetik vererbbar also generationenübergreifend ausufern.

M.E. erscheint es aber naheliegend, dass nicht nur somatische Veränderungen des Phänotyps aus denaturierter Methylmarkierung resultieren. Aus Tierversuchen mit Mäusen ist bekannt, dass abgesehen von Schadstoffeinwirkungen, auch traumatisierende Stresssituationen z.B. Ängste, für Veränderungen des Marker-Musters und damit der Genaktivierung verantwortlich sind (Skinner, Michael K., 2018, S. 7). So könnten belastende psychische Erlebnisse wie z.B. Aggression, Fanatismus, Gewaltexzesse und andere mentale Beeinflussung bis in die Folgegeneration und darüber durch die Epimutationen der Chromosomen in Gameten aktiv bleiben. Entscheidend dürfte wiegesagt sein, in welchem Zell-Entwicklungsstadium von Gameten die entsprechende Ummethylierung erfolgt.

Warum greifen z.B. überwiegend Männer im Gegensatz zu Frauen, zu gewaltsamen Lösungen? Die gesamte Historie ist ein Horrorszenario dieser verhängnisvollen Ausprägung. Ist irrationale, Testosteron begleitete Erziehung allein die Ursache; Prägung durch ein Sexualhormon? Wie ist z.B. die Konditionierung von Selbstmordattentätern durch geschickte fundamentalistisch Semantiker möglich? Vielleicht haben auch da Epimutationen aus der Vorfahrenwelt Pfade gebahnt. Viele Urgroßväter, Großväter und Väter hatten und haben in Ihrer pubertären Phase verhängnisvolle Nähe zu Vätern, die ihre reduzierten Ansichten von Ehre, Männlichkeit, Dominanz usw. ihren männlichen Nachkommen bewusst als Männlichkeitsattribute aufdrücken. Stetige Wiederholung aus dem Mund von väterlicher Autorität, eigentlich Gehirnwäsche, bewirkt eine Konditionierung. Wenn dann noch Mütter, im Stolz auf ihre Knaben, in das gleiche Horn stoßen, darf man sich nicht wundern, wenn sich über Generationen hinweg hypervirile Charaktere entwickeln.

Warum aber, zumindest sieht es so aus, sind X, X-Trägerinnen solchen Einflüssen gegenüber besser gewappnet? Beachtet man die weltweiten kriegerischen Auseinandersetzungen der Antike bis heute, geht offensichtlich von Frauen wesentlich weniger Aggression aus. Auch sie haben doch, wie bereits angeführt, kritische Entwicklungsphasen vor und in ihrer Pubertät. Ist ihre natürliche Methylierungs-Prägung stabiler, weil sie zwei X-Chromosomen haben, von

denen eines normalerweise durch Methylierung stillgelegt ist. Ist es der erst spät einsetzende kurze Anstieg des weiblichen Testosteronspiegels in der Menopause?

Was aber geschieht langfristig mit den Epimutationen im mikrobiologischen Geschehen? Werden sie abgebaut, deaktiviert oder konserviert? Wie lange wirken sie in der Generationenfolge fort? Ist z.B. Nationalismus, als Erbe der Väter, eine uralte Anlage, die kaum zu beherrschen ist, obwohl sie rational als bedrohlich erkannt wird?

DNA-Methylierung ist, wie dargelegt, ubiquitär und seit Beginn des Zellebens präsent. Die beschriebenen Denaturierungen der epigenetischen Steuerungsebene, die zu Epimutationen führen können, waren sicherlich schon immer Begleiter. Wie intensiv sie Leben geformt haben und mit welcher Präsenzdauer zu rechnen ist, ist ein interessanter Aspekt. Der o.a. Befund

- In der menschlichen DNA haben sich große Abschnitte parasitärer DNA-Sequenzen eingenistet. Sie sind zu 90 % methyliert, Seite 95. (Sie müssten überwiegend C-G-DNA-Kombinationen enthalten).

könnte damit in Zusammenhang stehen. Werden „gebrauchte“ Epimutationen nicht einfach wieder abgebaut, sondern sozusagen in der inaktiven DNA ad Acta gelegt?

Fragen über Fragen bleiben

Wie kommt es z.B. dazu, dass Schadstoffe in das Zellinnere und sogar in den Zellkern gelangen und dort enzymatisch Epimutationen bewirken? Denn die Kernmembran umschließt ja die DNA während der gesamten Exprimierung. Nur die m-RNA gelangt zur Protein Synthese aus dem Zellkern heraus in die Ribosomen um dort Proteine aufzubauen. Dabei ist zu bedenken, dass zumindest große Gewebebereiche involviert sind. M.E. kann das nur durch stofflichen Transport des Schadstoffes vom Expositionsort (Haut, Mund, Nase) über den Blut- oder Lymphkreislauf in die Zellen dieser Gewebe erfolgen. Der Eindringling muss dort die Chemie der Methylierungsenzyme molekularbiologische beeinflussen. Oder aber es kommt zur Initiierung der Produktion von Enzymen, die wiederum Methylierungsenzyme beeinflussen.

Wie könnten z.B. die durch minimierte oder auch maximierte Nahrungsaufnahme ausgelösten Beeinflussungen der Epigenetik verlaufen? In diesem Fall ist der Glukose-Metabolismus involviert und damit ist das gesamte Körpergewebe betroffen, denn Fettablagerungen finden wir ja – leider – im

gesamten Körper. Das bedeutet, dass die durch Glukoseoxidation zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verlaufende Gewinnung von Zellenergie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) involviert ist. Damit ist aber nahezu jede Körperzelle betroffen da jede Zelle diesen Stoffwechsel für ihr Eigenleben betreiben muss. Das betrifft vor allem den Zitronensäurezyklus jeder Zelle, in den ja der biochemische Weg in die Bildung von Körperfett integriert ist. In diesem metabolischen Stoff-Wandel sind sehr viele Enzymen aktiv, die über die Proteinmaschinerie von DNA (Gen) und m- bzw. t-RNA in den Ribosomen erzeugt werden. Die Bereitstellung dieser Enzyme wird von Genaktivitäten bestimmt, womit wir beim Einfluss vererbbarer Epimutationen sind, vererbt über die denaturierten Keimbahnen in Embryonen. Wir „verfetten“ allerdings nicht in gleichem Maß am gesamten Körper. Die hervorragendsten Despositionsorte – Bauch und Hüfte – sind wohl allen Lesern gegenwärtig. In diesen Körperregionen sollten sich in „slow growth“-Phasen durch ein Nahrungs-Überangebot, Gen-Umsteuerung zur Entlastung des Zitronensäurezyklus etabliert haben. So kann, abgesehen von dem Hauptumsatz – Glukose wird zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  - ein stofflicher Auslass in den natürlichen Depotbereich, den Fettspeicher, evolutionär entstanden sein. Wenn viel Essen zum Dauerzustand wird, könnte Ummethylierung dafür gesorgt haben, dass involvierte Gene dauerhaft diese Entlastung des komplizierten Enzymapparates bewerkstelligen. Ihre Umsteuerung wurde durch Denaturierung des Epinoms vererbbar etabliert. Überschuss wurde reversibel als Fett stillgelegt.

Aus molekularbiologischer Sicht gibt es eine weitere Möglichkeit ein ständiges Überangebot an Nahrung zu bewältigen. Die Überführung von Glukose in  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  könnte gesteigert werden, um das Zuviel an Nahrung (Glukose) abzubauen. Damit verbunden ist gesteigerter Sauerstoffbedarf und erhöhte ATP-Produktion aber auch eine Vermehrung der abzuführenden Reaktionswärme (Bekanntlich werden ja, thermodynamisch gesehen, pro Mol umgesetzter Glukose 2870 kJ/mol frei, die von der Zelle nach außen abgeleitet werden muss (Körperwärme)). Nicht jeder Organismus verträgt das. Es ist denkbar, dass auch diese Stoffwechsel Varianten bei manchen Menschen durch epigenetische Denaturierung geprägt ist. Schließlich gibt es ja viel Zeitgenossen, die essen und trinken können, was sie wollen, ohne zuzunehmen.

Wie aber verläuft der Einfluss von Stress oder Liebe und Empathie, den wir über Hören, Sehen, Riechen, Schmerz, Angst und Freude, also auf mentaler Ebene erfahren? Ursache, Wirkung, epigenetische Prägung und mögliche Epimutationen sind auf wesentlich komplexere Weise verknüpft.

Ein ureigener, individueller, von Epigenetik nicht betroffener Cerebrallbereich ist allerdings in jedem Individuum seit der Geburt vorgeprägt. Das ist das DNA-Erbe in der Amygdala des Gehirns, die auch als Körpergedächtnis aufgefasst wird. Ob sie über ein Epinom verfügt, das denaturiert werden kann, ist mir nicht bekannt, aber anzunehmen. Furchtkonditionierung, Gefahrenanalyse, Emotionsbeteiligung aber auch Einstufung und Wiedererkennung von Erlebnissen sind also kein Neuland für jeden Heranwachsenden. Dazu addieren sich im cerebralen Netz im Laufe des Lebens, beginnend mit den Erfahrungen jeden Kleinkindes, die angesprochenen prägenden Einflüsse der Erlebniswelt. Gefahrenanalyse z.B. ist ständige Aktivität in jedem Körper. Es ist denkbar, dass in o.a. kritischen kindlichen Entwicklungsphasen entstandene Epimutationen, resultierend aus schmerzlichen Erfahrungen, das Erwachsenenleben prägen aber auch meiotisch vererbt werden können. Anstelle von stofflichen Treiber-Informationen könnten cerebrale Impulse des aktuellen Umfeldes diese Kindheitsprägungen auch in Folgegenerationen aktivieren. Bildlich stelle ich mir das als eine Art neuronale Resonanz vor, denn definierte, immer abrufbereite Speicherzellen für Erfahrungen, vergleichend den Speicherplätzen eines Computers, sind m.E. in der neuronalen Matrix nicht vorstellbar. Wie bereits dargelegt arbeiten Zelle in allen Bereichen nicht nach dem Turing-Prinzip, sondern durch stochastisches Identifizieren aufgrund molekularer Muster.

Wo im Körper und wie, könnte diese Denaturierungen erfolgen, die ja um vererbbar zu werden irgendwie in den Weg der Meiose einfließen müssen? Um vererbbar zu werden, müssen sie (auf mir unbekanntem Wege) in die methylierte DNA der Gameten, das Epinom, bzw. deren Vorstufen gelangen. Plausibel erscheint die Lokalisierung der durch sie bewirkten epigenetischen Veränderung in Hirnarealen. Neuronale Resonanzen (Empfänger) müssen in einem ersten Schritt kritische Situationen durch den Vergleich mit bereits bestehenden, eigenen Erfahrungen oder uralten genetisch verankerte Hirnareal (Amygdala) abgleichen. Ein weiterer Auslöser könnte körperlicher Schmerz oder Freude sein, die sich als Denaturierung, als Epimutationen ausprägen. Dabei werden prägenden Erlebnisse durch Ausschüttung von Hormonen an Hirnzellen beantwortet. Im cerebralen Bereich vorhandene Epimutationen können aber nicht ohne weiteres meiotisch vererbt werden. Es müsste eine Art Rückmeldung der betroffenen Hirnareale an die Gameten stattfinden. Es muss letztlich wieder ein stofflicher Effekt eintreten, der chemischen Reaktionen auslöst, um die prägende Ent- oder Ummethylierung molekularbiologisch in der DNA der Gameten zu veranlassen. Diese so lapidar als „stofflicher Effekt“ bezeichnete Umstand müsste aus der cerebralen Ebene wieder auf die molekularbiologische

Gameten Welt rückwirken. Die damit in den Zellen von Spermien oder Eizellen, ja sogar in einer Keimbahn durch Denaturierung entstehenden Methylierungsmuster wären also vererbbar.

Zumindest wäre das ein Erklärungsansatz für beispielsweise aggressive Verhaltensweisen von Männern in vielen Kulturkreisen. So beobachtet man weltweit eine unkritische Einstellung vieler Enkel zu den oft verhängnisvollen Eliteideen ihrer Großväter. Nationalsozialistisches oder kommunistisches, aber auch religiöses, islamistisches Gedankengut poppen regelrecht auf, ohne kritisches Hinterfragen. M.E. müssen diese aber als Epimutationen gespeichert sein, um auf enzymatisch verlaufende Methylierungsvorgänge molekularbiologisch einwirken zu können.