

Sebastian Schuol

Das regulierte Gen

Implikationen der Epigenetik
für Biophilosophie und Bioethik



LEBENSWISSENSCHAFTEN IM DIALOG



Lebenswissenschaften im Dialog

Herausgegeben von
Kristian Köchy
und Stefan Majetschak

Band 24

Sebastian Schuol

Das regulierte Gen

Implikationen der Epigenetik
für Biophilosophie und Bioethik

Verlag Karl Alber Freiburg/München

Sebastian Schuol

The regulated gene

Implications of epigenetics for biophilosophy and bioethics

Epigenetics, a subdiscipline of molecular biology, has brought about a change in thinking about genetic causation. In light of its insights into gene regulation, the understanding of genes is changing from static object-units to dynamic process-units. Given a molecular continuum of cause and effect, the environment, which is now understood to be gene-regulating, is no longer an external factor, but a constitutive element of the concept of the gene. Accordingly, the lifestyle of any individual has considerable influence on its genetic manifestation. In fact, an increasing demand for more personal responsibility is formulated within the public discourse on epigenetics, which takes place alongside the expert discourse. The present study addresses these developments and discusses theoretical and practical implications of this epistemic change.

The Author:

Sebastian Schuol (born 1977) studied philosophy and molecular genetics in Erlangen and Tübingen and received a scholarship from the DFG Research Training Group ›Bioethics‹ at the International Centre for Ethics in Sciences (IZEW) in Tübingen. He worked as coordinator of the project group EURAT (Ethical and Legal Aspects of Whole Genome Sequencing) based at the scientific location of Heidelberg and is currently working in the area of philosophy of science for ZiWiS (Center for Applied Philosophy of Science and Key Qualifications) at the University of Erlangen-Nürnberg. Among his publications are contributions to the theory of biology, in particular to epi-/genetics and evolutionary theory, and their implications for bioethics.

Sebastian Schuol

Das regulierte Gen

Implikationen der Epigenetik für Biophilosophie und Bioethik

Die molekularbiologische Subdisziplin Epigenetik leitet einen Wandel im genetischen Verursachungsdenken ein. Im Lichte des neuen Wissens um die Genregulation ändert sich das Verständnis vom Gen von einer statischen Ding-Einheit zu einer dynamischen Prozess-Einheit. Angesichts eines molekularen Wirkungskontinuums gilt die nun genregulativ verstandene Umwelt nicht mehr als externer Faktor, sondern als konstitutives Element des Genbegriffs. Danach hat die Lebensweise des Individuums einen erheblichen Einfluss auf seine genetische Ausprägung. Tatsächlich wird im den Fachdiskurs begleitenden öffentlichen Epigenetikdiskurs bereits eine Forderung nach mehr Eigenverantwortung laut. Die vorliegende Arbeit greift diese Entwicklungen auf und diskutiert die theoretischen und praktischen Folgen des epistemischen Wandels.

Der Autor:

Sebastian Schuol (geb. 1977) studierte Philosophie und Molekulargenetik in Erlangen und Tübingen und war Stipendiat am DFG-Graduiertenkolleg Bioethik am IZEW (Internationales Zentrum für Ethik in den Wissenschaften) in Tübingen. Er arbeitete als Koordinator der am Wissenschaftsstandort Heidelberg angesiedelten Projektgruppe EURAT (Ethische und rechtliche Aspekte der Genomsequenzierung des menschlichen Genoms) und ist gegenwärtig im Bereich Wissenschaftsreflexion am ZiWiS (Zentralinstitut für Wissenschaftsreflexion und Schlüsselqualifikationen) an der Universität Erlangen-Nürnberg tätig. Zu seinen Veröffentlichungen zählen diverse Beiträge zur Theorie der Biologie, speziell der Epi-/Genetik und Evolutionstheorie, und zu ihren Folgen für die Bioethik.

Gedruckt mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Graduiertenkolleg 889: Bioethik – Zur Selbstgestaltung des Menschen durch Biotechniken.



Originalausgabe

© VERLAG KARL ALBER
in der Verlag Herder GmbH, Freiburg / München 2017
Alle Rechte vorbehalten
www.verlag-alber.de

Satz: Frank Hermenau, Kassel
Einbandgestaltung: Ines Franckenberg Kommunikations-Design,
Hamburg
Herstellung: CPI books GmbH, Leck

Printed in Germany

ISBN 978-3-495-48933-8

E-ISBN: 978-3-495-81333-1

Inhalt

Danksagung	13
Lesehinweise	15
Siglen	16
Einleitung	17

Teil 1: Zur Erweiterung des Genbegriffes

Kapitel I: Der Genbegriff im Wandel	31
1 Skizze des „Jahrhunderts des Gens“	31
1.1 Klassische Genetik – transgenerationale Transmission hypothetischer Gene	31
1.2 Molekulargenetik – Struktur und Funktion von materialen Genen	40
2 Krise des Genbegriffs im aktuellen Zeitbezug	48
2.1 Rekapitulation der Genbegriffe	48
2.2 Krise des Genbegriffs	51
2.3 Aktueller Zeitbezug	55
3 Genbegriffe der Postgenomik	60
3.1 Aufgabe des klassischen molekularen Gens	61
3.2 Ersatz des klassischen molekularen Gens	62
3.3 Entkopplung unterschiedlicher Genbegriffe	65
3.4 Erweiterung des klassischen molekularen Gens	66
4 Nach dem „Jahrhundert des Gens“	69
Kapitel II: Das Gen als Entwicklungseinheit	75
1 Philosophische Vorbedingungen: Zur Realität des Gens	75
1.1 Existieren Gene?	75
1.2 Biophilosophische Positionen	76
1.3 Gene als entwickelte Kulturdinge	82
2 Prozessperspektive: Das Gen als Entwicklungseinheit	84
2.1 Prozessperspektive der Postgenomik	85
2.2 Molekulares Wirkungskontinuum	87
2.3 Reichweite der Statusverschiebung	92
2.4 Gen als Entwicklungseinheit	96

3	Epigenetik: Das regulierte Gen	99
3.1	Allgemeine Mechanik: Strukturänderungen der DNS	100
3.2	Spezielle Mechanik: Modifikationen auf DNS-, RNS- und Proteinebene	103
3.2.1	DNS-Modifizierungen	103
3.2.2	Histon-Modifizierungen	105
3.2.3	RNS-Interferenz	106
3.3	Epigenetische Vererbung als Vererbung von Entwicklungszuständen	109
3.3.1	Ontogenetische (mitotische) Vererbung	110
3.3.2	Transgenerationale (meiotische) Vererbung	112
3.3.3	Epigenetik und die „Vererbung erworbener Eigenschaften“	114
	Kapitel III: Das Gen als Determinante	119
1	Theoretische Aspekte	119
1.1	Reduktion und Determination	119
1.2	Gendeterminismus	124
1.3	Genfatalismus	131
2	Historische Aspekte	133
2.1	Denktraditionen zur Entwicklung	134
2.1.1	Theorien des Präformismus	134
2.1.2	Theorien der Epigenesis	138
2.2	Zwei Epigenetikbegriffe	142
2.2.1	Waddingtons Synthesekonzept	142
2.2.2	Molekulares Raumkonzept	147
3	Epigenetik und Gendeterminismus	150
3.1	Einfacher Gendeterminismus	150
3.1.1	Unidirektionaler Informationsfluss	150
3.1.2	Verschränkte Informationssysteme	154
3.2	Verdeckter Gendeterminismus	161
3.2.1	Asymmetrische Informationsinteraktion	161
3.2.2	Konstruktion von Information	164
	Kapitel IV: Das Gen im Kontext	167
1	Erweiterter Genbegriff	167
2	Neuer Umweltdeterminismus?	171
3	Bedeutung des Organismus	175
4	Bedeutung der Umwelt	182
5	Eingebettete Körper	187
6	Gefährdete Organismen	191

Teil 2: Zur Ethik der Epigenetik

Kapitel I: Der öffentliche Diskurs zur Epigenetik	197
1 Vorbedingungen zu einer Diskursanalyse	197
1.1 Grund der Diskursanalyse und Verortung	197
1.2 Methodik zur Analyse des öffentlichen Diskurses	200
1.3 Eingrenzung des Analyseobjekts	203
2 Einflussbereich der Medienmacher	205
2.1 Kommunikatoren: Wissenschaftserfahrene Publizisten	205
2.2 Aussagen: Epochenwandel, Steuerbarkeit und Verantwortung	207
2.3 Medium: Populärwissenschaftliche Ratgeberliteratur ..	214
3 Einflussbereich der Medienrezipienten	217
3.1 Effekt: Epigenetik ist Eigenverantwortung	217
3.2 Kontext: Eigenverantwortung im Zeitgeschehen	222
3.2.1 Kultureller Wertbegriff: Eigenverantwortung als Selbstentfaltung	222
3.2.2 Politischer Reformbegriff: Eigenverantwortung als Aktivierung	225
3.2.3 Soziologisches Forschungsobjekt: Eigenverantwortung als Subjektivierung	231
3.3 Rezipient: Zwischen Aktivierung und Selbstregulierung	237
Kapitel II: Die theoretischen Verantwortungsbedingungen ...	239
1 Historische Entwicklung von Verantwortung in der (Bio-)Ethik	239
2 Theoretische Aspekte der Zuschreibung von Verantwortung	242
2.1 Verantwortung als Zuschreibungsbegriff	242
2.2 Rechtfertigung der Zuschreibung	245
3 Handlungstheoretische Aspekte von Verantwortung	249
3.1 Handlungsbedingungen als Verantwortungs- bedingungen	249
3.2 Logisch/temporale Bedingungen: Prospektive und retrospektive Verantwortung	252
3.3 Psychische Aspekte: Das Risiko als Folge der Verantwortungsübernahme	256
4 Anwendungsbezogene Auslegung: Das Relationsmodell als Analyseinstrument	260
4.1 Verantwortungssubjekt: Ein Akteur, mehrere Akteure, oder Institutionen?	261

4.2	Verantwortungsobjekt: Behandelte Personen oder Handlungen von Personen?	263
4.3	Verantwortungsinstanz: Gewissen oder Vernunft?	264
4.4	Verantwortungsnorm: Bestehende Normen oder empirisches Wissen?	268
5	Worauf bezieht sich Eigenverantwortung?	270
Kapitel III: Die empirischen Verantwortungsbedingungen		275
1	Verantwortungsreichweite: Zur Stabilität der epigenetischen Modifizierungen	275
1.1	Epigenetische Entwicklung beim Menschen	276
1.2	Epigenetische Vererbung beim Menschen	284
1.3	Entwicklung vor Vererbung	290
2	Handlungsbereich: Das Metabolische Syndrom als Fallbeispiel	295
2.1	Vorverortung: Die Themenbereiche der klinischen Epigenetik	295
2.2	Verantwortungskontext: Das Metabolische Syndrom ..	298
2.3	Denktraditionen: Vom genetischen zum epigenetischen Verursachungsdenken	302
2.4	Zwei konkurrierende ätiologische Modelle	308
2.4.1	Adaptionsmodell: Predictive Adaptive Response ..	308
2.4.2	Prägungsmodell: Adaptive Predictive Response ..	311
Kapitel IV: Das Verantwortungsnetzwerk		315
1	Überblick und Ausgang	315
1.1	Für eine frühzeitige Verantwortungsdebatte	315
1.2	Prävention als Ausgangsbasis	319
1.3	Faktor Zeit als Präventionskennzeichen	323
2	Individuethik und Verhaltensprävention: Zur Rolle der Eigenverantwortung	326
2.1	Handlungsbereiche im Lichte epigenetischer Ätiologien	327
2.2	Ausgangstheorie und Ausschluss der Eigenverantwortung	330
2.3	Möglichkeiten und Grenzen der Verantwortung von Schwangeren	334
3	Sozialethik und Verhältnisprävention: Über ein Verantwortungsnetzwerk	339
3.1	Akteur/Struktur-Modell als Ermittlungsheuristik	339
3.2	Verantwortungsakteure universeller Primärprävention	342
3.3	Verantwortungsakteure zielgruppenspezifischer Primärprävention	351

Inhalt	11
Zusammenfassung	363
Glossar	375
Literaturverzeichnis	381
Abbildungsverzeichnis	414

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meine Doktormutter, Frau Prof. Dr. Eve-Marie Engels, welche mich bestärkt hat, meinen eigenen Forschungsfragen nachzugehen und mir bei deren Ausarbeitung sämtliche Freiheiten gelassen hat. Die Gespräche mit ihr waren äußerst fruchtbar und wichtige Marksteine auf dem langen Weg. Sie hat diese Arbeit von Beginn an ermöglicht und für ihre anhaltende Unterstützung fühle ich mich zu tiefem Dank verpflichtet. Auch möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Potthast herzlich bedanken, welcher stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und als zweiter Betreuer entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Frau Prof. Dr. Vera Hemleben bin ich zutiefst dankbar, da sie mir stets interessiert und hilfsbereit beim Abschluss der Arbeit mit großer Kompetenz bei Fachfragen und Korrekturarbeiten zur Seite stand. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Reiner Wimmer für seine hilfreiche Unterstützung und für wesentliche Hinweise zu dieser Arbeit.

Für das sorgfältige Lektorat möchte ich Barbara Hallmann danken, für weitere Korrekturarbeiten Dr. Mone Spindler und für ihre ausdauernde Aufmunterung und Unterstützung Eva Nerreter.

Ich danke der DFG, die mich als Stipendiat des Graduiertenkollegs Bioethik am Internationalen Zentrum für Ethik in den Wissenschaften in Tübingen förderte.

Mein größter Dank geht an meine Familie, meine Mutter und meinen Bruder, welche mir beide viel Kraft gegeben haben, in einer für sie sehr schweren Zeit. Ihnen möchte ich dieses Buch widmen.

Lesehinweise

Der Gesamtzusammenhang der einzelnen Kapitel wird zu Anfang in der Einleitung dargestellt. Um Redundanzen zu vermeiden, wird in den einzelnen Kapiteln nur auf die Teilschritte eingegangen. Die Argumentationsziele werden am Anfang des Gliederungspunktes in einem einleitenden Absatz dargestellt – dies gilt des Weiteren für jeden Teil- und Gliederungspunkt. Um Missverständnissen vorzubeugen, wurde – von abweichenden Zitaten ausgeschlossen – einheitlich der Begriff DNS statt DNA und RNS statt RNA verwendet. Die Zitate wurden soweit möglich auf Deutsch übernommen. Um den Lesefluss nicht unnötig zu behindern wurden die zum Teil deutlich von der aktuellen Schreibweise abweichenden Begriffe angeglichen. Hinweise zur Literatur erfolgen durch die Angabe von Autor, Erscheinungsjahr und Seitenzahl (Müller 2000, 66). Interne Textverweise erfolgen durch Angabe des Teils, Kapitels und Gliederungspunktes (2, III, 2.1).

Siglen

APR	Adaptive Predictive Response
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanosin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOHAD	Developmental Origins of Health and Disease
dsRNS	doppelsträngige RNS
DST	Developmental Systems Theory
DT2	Diabetes Typ 2
eGD	einfacher Gendeterminismus
EIS	epigenetic inheritance systems
Gene D	Gene Development
Gene P	Gene Preformation
GG	Grundgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGP	Humangenomprojekt
KG	Klassisches Gen
KMG	Klassisch Molekulares Gen
MBS	Metabolisches Syndrom
ORF	open reading frame
PAR	Predictive Adaptive Response
PMG	Process Molecular Gene
PrävG	Präventionsgesetz
PTGS	posttranscriptional gene silencing
RNS	Ribonukleinsäure
RNSi	RNS-Interferenz
S. Sch.	Sebastian Schuol
SGB	Sozialgesetzbuch
SGP	slow growth period
siRNS	small interfering RNS
TGS	transcriptional gene silencing
VeE	Vererbung erworbener Eigenschaften
vGD	verdeckter Gendeterminismus

Einleitung

Die Genetik und ihre Begriffe, allen voran das Gen, prägen seit über einem Jahrhundert das biologische Denken in Wissenschaft und Öffentlichkeit und es ist davon auszugehen, dass ihre Bedeutung im gegenwärtigen „Jahrhundert der Lebenswissenschaften“ (Bauer et al. 2013) zunehmen wird. Gleich dem Atom in der Physik kommt dem Gen in den Lebenswissenschaften (Biologie, Medizin, Biochemie, -physik, Neurowissenschaften etc.) eine fundamentale Bedeutung zu. Beide stellen Grundeinheiten des jeweiligen Denkens dar, beide teilen etwa im Hinblick auf ihre technische Modifizierbarkeit das Schicksal einer unruhigen Vergangenheit, beide prägten die Forschung, sowohl als Ausgangsbasis als auch als Forschungsobjekt. Als Ausgangsbasis steht das Gen gegenwärtig z. B. im Rahmen eines molekularen Medizinverständnisses im Fokus, wenn in der Krebsforschung Genmutationen mit Tumorerkrankungen assoziiert werden und individuelle Abweichungen in der Basensequenz der DNS die Diagnose, Prognose und Therapie bestimmen (personalisierte Medizin). Die Lebenswissenschaften insgesamt teilen eine molekulare Sichtweise, und auf der untersten Ebene steht das auf der DNS lokalisierte Gen. Das Gen war aber stets auch Objekt der Forschung. Mit dem fortschreitenden Wissen ändert sich sein Verständnis und daher muss immer wieder aufs Neue gefragt werden, was genau unter einem Gen verstanden wird. Besonders eindrücklich verdeutlicht dies eine Datenbank der biologischen Grundbegriffe, welche gegenwärtig 49 verschiedene Definitionen zum Gen aufführt.¹ Aus historischer Perspektive ist das Gen ein „Konzept in Spannung“ (Falk 2000) und befindet sich seit seiner Einführung im Jahre 1909 durch den dänischen Botaniker Wilhelm Johannsen in einem Transformationsprozess. Diese Arbeit wendet sich einer neuen, tiefgreifenden

1 <http://www.biological-concepts.com/views/search.php?term=593> (Abruf: 31.03.2017).

Veränderung des Genbegriffes zu. Ähnlich dem Atombegriff führen Erkenntnisse auf tieferliegender Ebene zu einer neuen Debatte.

Eine kurze Übersicht soll diesen Wandel verdeutlichen. Die Geschichte der Genetik lässt sich in Epochen einteilen, wobei jede Epoche ihre Begriffe vom Gen hat (Müller-Wille & Rheinberger 2009b, 167-279). Zu Beginn des 21. Jahrhunderts und nach Ablauf des Humangenomprojekts spricht man von der Epoche der *Postgenomik* (Müller-Wille & Rheinberger 2009a). Nach diesem letzten die Biologie ausrichtenden Forschungsprogramm und seinem erreichten Ziel, der Sequenzierung des Humangenoms, stellt die Entschlüsselung der Basensequenz keine offene Forschungsfrage mehr dar. Doch werden diese Erkenntnisse zur Ausgangsbasis für neue Fragen und Forschungsthemen: Im nun folgenden Forschungsprogramm der *Systembiologie* interessiert sich die Forschung entsprechend nicht mehr für die Struktur, sondern für die Funktion der Basensequenz.² Hier steht die Frage im Zentrum, wie die DNS im physiologischen Gesamtzusammenhang des Organismus verstanden werden kann, d. h. wie sie „funktioniert“, einerseits im Hinblick auf ihre Wirkung auf den Organismus, andererseits – und das ist neu – im Hinblick auf die reziproke Wirkung des Organismus und dessen Umweltbezüge.

Neben solchen Rückkopplungen steht die Interaktion der DNS mit den übrigen molekularen Entitäten im Fokus und prägt den Genbegriff. Indem sich die Systembiologie der systematischen Untersuchung der verschiedenen molekularen Funktionsebenen einer Zelle zuwendet (entlang der „Omics“ als neuer Disziplinen: Proteom, Genom, etc.), ändert sich das Verursachungsdenken von einem linearen Kausalprozess zu einem Netzwerkdenken. Letzteres wirkt in gewisser Hinsicht nivellierend: Im Hinblick auf die untersuchten Interaktionen stellt die DNS nicht mehr die zentrale, sondern nur noch eine von vielen Funktionsebenen dar und ist mit diesen in einem gesamtorganismischen Funktionskontext verbunden. Das Besondere an dieser physiologischen Sicht ist, dass nun alle molekularen Faktoren in einem Interaktionsprozess zusammenhängend verstanden werden, wobei Änderungen auf einer Ebene Folgeän-

2 Die Systembiologie wurde früh von dem Systemtheoretiker Ludwig von Bertalanffy (1968) entwickelt. Hier ist aber die *molekulare Systembiologie* gemeint, welche gegenwärtig die meisten biologischen Forschungsbereiche durchdringt und das Humangenomprojekt sowohl im Ausmaß als auch in seiner Bedeutung als Forschungsprogramm ablöst.

derungen auf einer anderen Ebene nach sich ziehen und somit das gesamte System beeinflussen. Die Systembiologie leitet also einen epistemischen Wandel ein und lenkt die Aufmerksamkeit auf ein Wirkungskontinuum.

Zu diesem Wandel hat insbesondere die Epigenetik beigetragen, deren disziplinäre Entwicklung den Übergang in die Postgenomik eindrücklich demonstriert. Zwar wurden der Begriff *Epigenetik* und ein Forschungsprogramm bereits in den 1940er Jahren durch den britischen Genetiker und Embryologen Conrad Waddington zur Erforschung der genetischen Wechselwirkungen, welche die Entwicklung des Phänotyps bestimmen, in die Biologie eingeführt und auch danach gab es einzelne Forschungsprojekte ähnlicher Ausrichtung, doch entfalteten diese keine Breitenwirkung. Der Durchbruch der Epigenetik zu einem eigenständigen Forschungsfeld gelang erst nach der Jahrtausendwende. Seitdem erlebt die Epigenetik einen erstaunlichen Aufstieg und zugleich geht damit ein grundsätzlicher Denkwandel in den Lebenswissenschaften einher (Weinhold 2006). Das gegenwärtig neu entstehende Forschungsfeld der Epigenetik ist ein Teilbereich der Molekulargenetik und widmet sich der Erforschung der langfristigen Genregulation. Bisher wurden bereits grundlegende molekulargenetische Regelmechanismen auf den Wirkebenen DNS (Methylierung), RNS (RNS-Interferenz) und Protein (Histonmodifizierung) erkannt (Youngson & Whitelaw 2008). Die vielfachen Zuwendungen zur Erforschung ihrer Interaktion verdeutlichen einmal mehr das systembiologische Paradigma.

Neu an diesem Wissen ist, dass Gene im Hinblick auf ihre Funktion (Biosynthese von Protein) in zwei Modi vorkommen, aktiv oder inaktiv. Das davor primär durch die Basensequenz bestimmte Verständnis eines Gens wird dadurch erweitert, aber auch relativiert: Sofern nämlich ein DNS-Abschnitt inaktiv vorliegt, kann er keine phänotypische Wirkung entfalten.³ Die in der DNS gespeicherte Information stellt nur eine Seite der Medaille dar und wird durch die epigenetische Genregulation komplettiert. Eine Vielzahl von Forschungsfeldern aus den Lebenswissenschaften erhofft sich tiefere Einsichten durch die Erkenntnisse in der Epigenetik. Zu ihnen gehören etwa die Stammzell- und Krebsforschung, Reproduktionsmedizin, Human- und Entwicklungsgenetik, Evolutions-

3 Liegen Gene, deren Produkte z. B. bei der Herstellung von Melanin beteiligt sind, inaktiv vor, kann letzteres trotz genetischer Veranlagung nicht aufgebaut werden. Das hat phänotypische Folgen (helle Haare, Haut, Augenfarbe).

biologie, Ernährungsepidemiologie, Psychiatrie und Neurologie. Im Zentrum all dieser Unternehmungen steht die Frage, wie Umwelteinflüsse Genaktivität regulieren.⁴ Die Epigenetik widmet sich der Schnittstelle zwischen externen Umweltfaktoren und internen genregulativen Wirkungen auf die DNS und erweitert auf diese Weise das Verständnis der genetischen Prozesse.

Dieser durch die Epigenetik eingeleitete „Außenbezug“ des Gens hat eine Bedeutung, welche über die Biologie hinausgeht. Von Ethikern wurde an diversen früheren Gendiskursen kritisiert, dass die Kontextbezüge außer Acht gelassen würden. Damit wird behauptet, wesentliche Schwierigkeiten lösten sich auf, wenn erst der Kontext, also die biologische Eingebundenheit in eine Umwelt, in die Betrachtung einfließen würde. Eine zentrale Schwierigkeit in der Gentechnik (Beckmann 2009), Genthherapie (Graumann 2000) oder Pharmakogenetik (Marx-Stölting 2007) wurde entsprechend in der Reduktion der biologischen Bezüge auf die DNS, bzw. der Ausblendung der epigenetischen Zusammenhänge erkannt. Früh wurde die Epigenetik, über die zu diesem Zeitpunkt übrigens noch wenig bekannt war, als Inbegriff für eine die Komplexität der Bezüge erfassende und daher angemessene biologische Beschreibungsweise erhofft und mit ihr wurde ein Paradigmenwechsel vorausgesagt, der die bestehenden Schwierigkeiten lösen würde (Strohman 1997). Die Epigenetik nimmt bereits im Vorfeld die Rolle eines „Problemlösers“ ein und droht damit überfrachtet zu werden.

Ein ähnliches Verständnis findet sich gegenwärtig, in der Etablierungsphase der Epigenetik, auch im öffentlichen Diskurs, sodass die Epigenetik insgesamt positiv konnotiert ist (Seitz & Schuol 2016). Auch in den Medien wird die Epigenetik zumeist im Kontrast zu genetischen Reduktionen dargestellt und euphorisch gefeiert; die Erweiterung des Genbegriffs durch die Epigenetik wird als Chance gesehen. Umso mehr, da – mag man aktuellen Schlagzeilen glauben – ein vormals vor allem gendeterministisches Verständnis durch das neue Wissen der Epigenetik aufgehoben wird und aus einem tief verwurzelten genetischen Fatalismus führt. Die Erkenntnisse

4 Diese erforschen die sog. *environmental epigenetics*: Zentral sind die Publikationen von Waterland & Jirtle (2003; 2004) zu sog. Agouty-Mäusen: Mittels Ernährungsdiät (folatreiche Kost) wurden bei diesen spezifische Gene aktiviert und transgenerational stabile phänotypische Änderungen (Fellfarbe, Gewicht) induziert. Michael Meany und Moshe Szyf zeigten, dass das Brutpflegeverhalten von Ratten das spätere Sozialverhalten ihrer Brut festlegt. (Weaver et al. 2004)

der Epigenetik wirkten mobilisierend. „Nicht die Gene sind unser Schicksal – jeder ist seines eigenen Glückes Schmied“, lautet hier das Motto der Epigenetik; danach wird ein genetischer Fatalismus durch die Erkenntnisse der Epigenetik widerlegt und dies ermöglicht eine neuartige Handlungsfreiheit.

Ungeprüft genießt die Epigenetik bislang einen Vertrauensvorschuss. Natürlich stellt sie zunächst einen Wissensbereich dar, der in seiner theoretischen Dimension nicht ethisch problematisch sein kann. Dies können erst ihre praktischen Anwendungen, die aber in den Anfängen stehen. Doch bewirken die dargestellte Gegenbewegung und die Bewertungen (Reduktion: negativ/Extension: positiv) ein Klima der Kritiklosigkeit gegenüber der Epigenetik. Diese einseitige Betrachtung war der Anlass für diese Arbeit. Die euphorischen Hoffnungen und die positive Konnotation der Epigenetik bewirkten ein Forschungsvakuum. Obgleich viele Forschungsgebiete der Epigenetik zu Beginn der vorliegenden Arbeit bereits etabliert waren, fanden sich keine Untersuchungen zu ethischen Themenbereichen.⁵ Tatsächlich ist es denkbar, dass die Erkenntnisse der Epigenetik keine ethischen Herausforderungen in sich bergen, jedoch wurde dies nicht geprüft. Daher sollte dieser „blinde Fleck“ als solcher erkannt und die Forschungslücke geschlossen werden.

Eine Forschungslücke besteht auch auf dem Gebiet der Theorie der Biologie. Gegenwärtig, in der Epoche der Postgenomik und im Zeichen der Systembiologie, erfordert eine genetische Verursachungstheorie die Berücksichtigung der epigenetischen Bezüge. Tatsächlich wurde dies bereits von Anderen erkannt und erste Erweiterungen des Genbegriffes wurden vorgenommen.⁶ Jedoch ist diese Arbeit aus zwei Gründen unzureichend: Erstens beziehen sich die Ausarbeitungen weitgehend auf die molekulare Ebene. D. h. die Notwendigkeit der Erweiterung des Genbegriffes wird gesehen, aber die Konsequenzen solcher Erweiterung, etwa im Hinblick auf ein verändertes Verständnis des Organismus bzw. dessen ökologi-

5 Die Wirkung der beschriebenen Zusammenhänge scheint anzuhalten. Gegenwärtig liegen immer noch wenige ethische Arbeiten zum Thema vor. Eine erwähnenswerte Ausnahme ist die Untersuchung von Rothstein et al. (2009). Doch wurde dabei wenig auf die biologischen Bezüge eingegangen, es handelt sich um eine Sondierung, ohne dass Lösungen entwickelt wurden. Ein weiteres Problem ist der Spekulationsgrad – unsichere Forschungserkenntnisse werden im Rahmen eines prospektiven Bioethik-Verständnisses ausgedehnt und Problemszenarien entworfen.

6 Einen sehr guten Überblick bietet Schmidt (2014).

sche Einbindung, wurden nicht ausformuliert. Zweitens beschränkte sich die Debatte zur Erweiterung des Genbegriffes weitgehend auf den biologischen Fachdiskurs. Bisher wurde nicht erkannt, dass eine Erweiterung des Genbegriffes zu einer veränderten Debatte in der Ethik der Genetik führen könnte. Kurz: Die Konsequenzen des um die Epigenetik erweiterten Genbegriffes blieben unbeachtet. Dem Thema wendet sich diese Arbeit zu. Dabei wird nicht bezweifelt, dass der um die Epigenetik erweiterte Genbegriff auch ethische Probleme lösen kann – auf sie wird auch eingegangen (1, III, 3). Das spezifische Interesse der Arbeit liegt aber in den durch die Epigenetik aufgeworfenen ethischen Problembereichen.⁷

Diese Arbeit ist einerseits der Theorie der Biologie und andererseits der Bioethik zuzuordnen. Damit geht die Schwierigkeit einher, zwischen Disziplinen und entsprechenden Denktraditionen – vor allem aus den Geistes- und Naturwissenschaften – zu vermitteln. In diesem intermediären Raum treffen disziplinäre Fachleute beider Seiten jeweils auf Laien der anderen Seite: Während die biologischen Zusammenhänge den in der Biologie Bewanderten leichter fallen, fordern sie eventuell den Ethiker heraus. Dies gilt vice versa für die ethischen Zusammenhänge. Daher ist es wichtig, eine Herangehensweise zu finden, die zwischen verschiedenen Leserkreisen vermittelt. Die Schwierigkeiten wurden auf mehreren Ebenen angegangen:

Grundsätzlich ist die Arbeit in zwei Teile geteilt, wobei der erste Teil *Zur Erweiterung des Genbegriffes* sich an den an der Theorie interessierten Biologen bzw. entsprechenden Fachmann richtet. Hier ist es das übergeordnete Ziel, den Forschungsfortschritt in der Molekulargenetik reflexiv zu erfassen, die Erkenntnisse der noch

7 Eine solche Untersuchung stößt auch auf Schwierigkeiten. Der Forschungsbereich Epigenetik ist das, was man ein „moving target“ nennt: Der Gegenstand der Reflexion ändert sich während seiner Betrachtung. Dies zeigt nicht nur der enorme Publikationsanstieg in letzten Jahren, sondern das neue Wissen. Während der Themenbereich Epigenetik in der 2008 herausgegebenen 9. Auflage des Standardlehrbuchs *Molekulare Genetik* ein Randgebiet darstellte, nimmt er in der 10. Auflage (Nordheim & Knippers 2015) einen von sechs Teilen ein. Parallel zur vorliegenden Arbeit entstanden in Deutschland erste wissenschaftliche Sammelbände. Um diese Entwicklungen noch vor Abschluss der Arbeit auf ethischer Ebene begleiten zu können, habe ich darin Aufsätze publiziert, wobei erste Teilergebnisse dieser Arbeit mit einfließen (Schuol 2014; 2015; 2016; Seitz & Schuol 2016). Sie greifen dem Ergebnis dieser Arbeit nicht vor. Die vorliegende Arbeit möchte die biologischen und ethischen Aspekte des durch die Epigenetik erweiterten Genbegriffes behandeln.

jungen Subdisziplin Epigenetik in ihrer Komplexität auszuformulieren und ihre Konsequenzen für die Theorie der Biologie aufzuzeigen. Dabei geht es darum, den vor allem auf die Struktur (DNS) bezogenen Genbegriff um seine funktionellen Aspekte – und dies bedeutet in diesem Zusammenhang, die genregulatorischen Bezüge – zu erweitern. Der zweite Teil der Arbeit wendet sich den praktischen Bezügen zu und hier ist es das Ziel, die in der Theorie der Biologie aufgezeigten Konsequenzen des um die epigenetischen Bezüge erweiterten Genbegriffes hinsichtlich lebensweltlicher Schwierigkeiten zu hinterfragen. Dieser zweite Teil bleibt exemplarisch, da nicht alle ethikrelevanten Szenarien der Epigenetik im Rahmen dieser Arbeit bearbeitet werden können – auf die Auswahlmethode für das verhandelte Beispiel komme ich gleich zu sprechen. Dieser zweite Teil *Zur Ethik der Epigenetik* ist ethisch ausgerichtet, wobei im bearbeiteten Problemkontext auch auf die naturwissenschaftlichen Grundbedingungen eingegangen wird. Die beiden Teilhälften dieser Arbeit sind als eigenständige Sinneinheiten konzipiert und können unabhängig voneinander gelesen und für sich genommen verstanden werden. Beide hängen aber miteinander zusammen, da erst der verbleibende Part den gesamten Zusammenhang erschließt und das Szenario im umfassenden Sinne vervollständigt. Einerseits im Hinblick auf biologische Vorbedingungen der Ethik der Epigenetik, andererseits im Hinblick auf die ethischen Folgen dieses epistemischen Wandels in der Theorie der Biologie.

In aller Kürze soll auf den systematischen Aufbau der Arbeit eingegangen werden. Die beiden übergeordneten Teilhälften sind parallel aufgebaut und in jeweils vier Kapitel unterteilt. Beide beginnen mit einer Sondierung der Ausgangslage: Im ersten Teil erfolgt diese mittels eines Überblicks über die historischen Bezüge und den aktuellen Stand der Forschung zum Genbegriff, im zweiten Teil mittels einer Analyse, die den Stand des öffentlichen Diskurses zur Epigenetik erfasst. In den beiden darauf folgenden Kapiteln werden jeweils die Bedingungen eines Wandels herausgearbeitet, um schließlich im vierten Kapitel die Konsequenzen des um die Epigenetik erweiterten Genbegriffes abzuleiten; im ersten Teil jene für die Biologie, im zweiten Teil jene für die Ethik. Der parallele Aufbau und das Einteilen der Teile in je vier Kapitel zu entsprechenden Sinneinheiten soll eine bessere Trennschärfe ermöglichen, einen einfachen Überblick über die Arbeit geben und somit das Verständnis erleichtern. Auch wird jedem Gliederungspunkt ein Absatz vorangestellt, in dem das Argumentationsziel des Folgeabschnitts erläu-

tert wird. Da es sich nicht umgehen lässt, dass der fachfremde Leser an manchen Stellen herausgefordert wird, werden die Fachbegriffe im Fließtext eingeführt und zusätzlich in einem Glossar erläutert.

Schließlich soll ein Überblick den Leser auf die einzelnen Kapitel vorbereiten und ihr Verständnis erleichtern. Für einen besseren Zugang werden nun die Ziele der acht Kapitel vorgestellt:

Das erste Kapitel *Der Genbegriff im Wandel* wendet sich den historischen Bezügen der Genetik zu. Auf der Grundlage zentraler Forschungserkenntnisse in der Biologie werden die wesentlichen Veränderungen des Genbegriffs im Verlauf der mehr als hundertjährigen Genetik dargestellt. Das übergeordnete Ziel ist es, eine begriffliche Ausgangsbasis für die nachfolgende Arbeit sowie ein grundsätzliches Problemverständnis der Situation zu schaffen, um welche sich die gegenwärtige Debatte zum Genbegriff dreht. Zunächst wird gezeigt, dass das Verständnis des Gens sich in der *Klassischen Genetik* wesentlich von dem der späteren Molekulargenetik unterscheidet und es gilt, die Ursachen für diesen ersten radikalen Wandel auszumachen. Danach soll gezeigt werden, dass der Genbegriff der Molekulargenetik sich in der Postgenomik in einer ähnlichen Krise befindet und im Lichte des gegenwärtigen Wissens nicht unverändert aufrechterhalten werden kann. Die Bedingungen dieser Krise sind herauszuarbeiten. Da es bereits einen wissenschaftlichen Diskurs über diesen Spannungszustand im Genbegriff gibt, ist auf die bestehenden Positionen einzugehen und ihre Gemeinsamkeiten und Abweichungen sind herauszuarbeiten. Schließlich sollen die Positionen in ein Verhältnis gesetzt werden, sodass übergeordnete Bewegungsmuster im Diskurs zum Genbegriff erkennbar werden und somit eine Verortung dieser Arbeit möglich wird.

Das zweite Kapitel *Das Gen als Entwicklungseinheit* hat einen ontologischen Schwerpunkt und darin werden die wesentlichen Veränderungen im Genbegriff herausgearbeitet. Entgegen seinem ursprünglichen Verständnis als *Vererbungseinheit* wird hier der These nachgegangen, das Gen der Postgenomik stelle eine *Entwicklungseinheit* dar. Die Begründung dieser These soll auf drei Ebenen erfolgen. 1. wird ein wissenschaftshistorischer Rückblick klären, ob das Gen als eine natürlich gegebene Entität entdeckt oder entwickelt wurde. Zu klären ist also, auf welche Weise Gene existieren. 2. soll gezeigt werden, dass das Gen gemäß den neuesten Forschungserkenntnissen erst im Entwicklungsbezug vollständig verstanden, d. h. aus einer Prozessperspektive umfassend erfasst werden kann.

Zu klären ist, ob und inwieweit ein Wandel vom substanzontologischen zum prozessontologischen Denken stattfindet. 3. wird die obere Behauptung auf Grundlage der Epigenetik erläutert und gezeigt, dass das Gen nicht als eine statische Einheit feststeht, sondern in entwickelten Aktivitätsmodi vorkommt. Die Mechanismen der epigenetischen Genregulierung werden dargestellt. Es ist u. a. zu klären, inwieweit derart entwickelte Zustände übertragen werden können und ob es einen Bezug zum historischen Begriff der *Vererbung erworbener Eigenschaften* gibt.

Im dritten Kapitel *Das Gen als Determinante* wird auf die Individualentwicklung eingegangen, wobei die genetische Verursachung untersucht wird. Die wissenschaftlichen Begriffe Reduktion und Determination sind von den nichtwissenschaftlichen Bezeichnungen Genreduktionismus und -determinismus abzugrenzen und deren ethisches Problempotential ist zu erklären. Da der ursprüngliche Epigenetikbegriff auf ein Syntheseprojekt referiert, wonach die zwei weitgehend konträren Theorien zur Erklärung der Individualentwicklung, Epigenesis und Präformation, zusammengeführt werden sollten, werden diese bis heute das biologische Denken prägenden Denktraditionen untersucht. Aufbauend darauf wird der ursprüngliche dem gegenwärtigen, molekularen Epigenetikbegriff gegenübergestellt und die Unterschiede im Hinblick auf ein präziseres Begriffsverständnis herausgearbeitet. Schließlich wird die populäre These untersucht, wonach die Epigenetik den Gendeterminismus widerlegt. Als Gegenthese wird behauptet, dass die Epigenetik lediglich eine einfache Form des Gendeterminismus widerlegt, unter Umständen aber einen verdeckten Gendeterminismus sogar fördern kann. Die Ursachen für beide Formen des Gendeterminismus werden ermittelt und Lösungsvorschläge entwickelt.

Im vierten Kapitel *Das Gen im Kontext* sollen die ersten Konsequenzen des um die Epigenetik erweiterten Genbegriffes herausgearbeitet werden. Dem Natur/Kultur-Dualismus folgend wird die Frage nach dem Determinismus erneut aufgegriffen und gefragt, ob aus der neuen Sichtweise nun die Umwelt als zentrale Determinante verstanden werden müsste. Infolge des prozessualen Verständnisses erscheint nämlich eine genregulativ wirkende Umwelt als unverzichtbarer Part des Genbegriffes. Doch was bedeutet dies genau? Um ein besseres Verständnis vom epigenetischen Umweltbegriff zu erhalten, ist der Begriff des *Organismus* zu untersuchen und zu zeigen, dass nicht alle Außenreize auf die genregulative Ebene übertragen werden. Auf der Grundlage eines derart vermittel-

den Organismus ist zwischen einer epigenetisch bedeutungsvollen *Umwelt* und einer bedeutungslosen *Umgebung* zu unterscheiden. Um die Frage zu klären, welche Folgen ein solches Verständnis von in eine Umwelt eingebetteten Organismen hat, wird der Umweltbegriff der Epigenetik in ein Verhältnis zu früheren „genetischen“ Umweltbegriffen und den daraus abgeleiteten Handlungs- und Verantwortungsbereichen gesetzt. Da der Mensch seine Umwelt im Prinzip gestalten kann, scheint sich sein Handlungs- und Verantwortungsbereich auszudehnen.

Im Übergang zum zweiten Teil der Arbeit *Zur Ethik der Epigenetik* ist auf eine Schwierigkeit hinzuweisen. Es muss entschieden werden, ob alle auf der Erkenntnisgrundlage der Epigenetik denkmöglichen ethischen Themenbereiche ermittelt werden sollen, welche aber im Rahmen der verbleibenden Arbeit nicht in der notwendigen Tiefe bearbeitet werden könnten, oder ein für den Wandel besonders exemplarisches Thema bearbeitet werden soll. Hier wird letztere Möglichkeit gewählt. Damit ist die Schwierigkeit verbunden, ein gleichwohl exemplarisches als auch ethisch besonders dringliches Thema zu finden. Dem wendet sich das erste Kapitel des zweiten Teils zu.

Das erste Kapitel *Der öffentliche Diskurs zur Epigenetik* dient der Sondierung. Angesichts der noch jungen Epigenetikforschung und ihres hohen Spekulationspotentials sind viele Einsatzbereiche des epigenetischen Wissens denkbar und entsprechend viele Themenbereiche scheinen ethisch relevant. Daher werden die besonders drängenden Themen im öffentlichen Diskurs zur Epigenetik erfasst, um ein möglichst reales ethisches Problemszenario herauszuarbeiten. Bei dieser Diskursanalyse wird auf gängige Methoden der Medienanalyse und Informationsverarbeitung zurückgegriffen. Ausgehend von einer Serie populärwissenschaftlicher Ratgeber zur Epigenetik wird zunächst der Einflussbereich der Medienmacher im Hinblick auf die Besonderheiten der *Kommunikatoren*, ihre *Aussage* und das verwendete *Medium* untersucht. Um einen Fehlschluss zu vermeiden (Mediendeterminismus), ist auch die Gegenseite als aktiver Part zu beachten. Daher wird im zweiten Schritt auf den Einflussbereich der Medienrezipienten im Hinblick auf den *Effekt* der Kommunikation, ihren *Kontext* und den *Rezipienten* selbst eingegangen. Durch die Beachtung beider Einflussbereiche sowie ihres Vergleichs können die Hauptthemen des Epigenetikdiskurses präziser erfasst und durch diese Verortungen ein höherer Differenzierungsgrad erreicht werden.

Im zweiten Kapitel *Die theoretischen Verantwortungsbedingungen* wird der Begriff der *Verantwortung* untersucht. Ausgehend von einem Hauptthema im öffentlichen Epigenetikdiskurs, wonach mit dem Wissen der Epigenetik der Handlungsraum ausgeweitet wird und die Eigenverantwortung ansteigt, sind die theoretischen Bedingungen der Verantwortung sowie der Eigenverantwortung zu klären. Zunächst wird Verantwortung als ein Zuschreibungsbegriff präzisiert. Im Hinblick auf Verantwortungszuschreibungen ist es notwendig, zu verstehen, wie diese gerechtfertigt werden können. Weil Handlungsfähigkeit eine der zentralen Voraussetzungen der Verantwortung darstellt und jede Handlungs- in eine Verantwortungszuschreibung umgewandelt werden kann, erfolgt anschließend die Klärung der Handlungsbedingungen. Neben der Erläuterung der temporalen Bedingungen – Verantwortung hat eine prospektive und retrospektive Dimension und es gilt, deren Verhältnis zu ermitteln – soll auch untersucht werden, welche (epistemischen, psychischen) Folgen mit einer bewussten Übernahme von Verantwortung verbunden sind. Schließlich ist auf das Relationsmodell der Verantwortung einzugehen, das später als Analyseinstrument dienen soll. Auf der Basis der Verantwortungsrelata Verantwortungssubjekt, -objekt, -instanz und -norm und deren Beziehung zueinander wird schließlich geklärt, was Eigenverantwortung genau bedeutet.

Im dritten Kapitel *Die empirischen Verantwortungsbedingungen* wird auf biologische/medizinische Aspekte der Epigenetik eingegangen und die Zusammenhänge werden herausgearbeitet, die für eine Verantwortungsdiskussion zur Epigenetik zentral sind. Im ersten Schritt wird die Reichweite einer „epigenetischen“ Verantwortung thematisiert. Weil im öffentlichen Diskurs zur Epigenetik des Öfteren eine transgenerationale Verantwortung behauptet wird, werden die Zeitbezüge anhand der Stabilität der epigenetischen Modifikationen beim Menschen untersucht. Das ist wichtig, da nur wenige epigenetische Humanstudien vorliegen und die Beständigkeit der epigenetischen Marker sich zwischen Pflanzen, Tieren und Menschen stark unterscheiden, sodass Ergebnisse aus Pflanzen- bzw. Tierstudien nicht übertragbar sind. Im zweiten Schritt wird das *Metabolische Syndrom* als konkretes Fallbeispiel vorgestellt. Diese lebensstilbedingte Stoffwechselkrankheit wird im öffentlichen Epigenetikdiskurs häufig mit dem Thema Epigenetik und Eigenverantwortung in Verbindung gebracht und dieser Zusammenhang spielt im Fachdiskurs zunehmend eine Rolle. Hier wird auf ein verändertes Erkrankungsverständnis eingegangen und der sich vollziehende

Wandel von genetischen zu epigenetischen Ursachen untersucht; zwei epigenetische Ätiologien bilden den empirischen Startpunkt der Verantwortungsanalyse zum *Metabolischen Syndrom*.

Im vierten Kapitel *Das Verantwortungsnetzwerk* werden die entwickelten Stränge zusammengeführt. Zunächst wird der Zweck einer frühzeitigen Verantwortungsanalyse geklärt. Da dieser Diskurs bereits stattfindet, ist es notwendig, orientierend einzugreifen. Im Hinblick darauf hat das Kapitel zwei Ziele. Erstens wird der Diskursfokus auf die Eigenverantwortung kritisiert. Zweitens wird geklärt, wie die neuen Erkenntnisse der Epigenetik gegen das *Metabolische Syndrom* genutzt werden können. Die Analyse der Verantwortung findet im Kontext der Prävention statt. Aus einer individualethischen Sicht wird geprüft, welche Handlungsräume sich gemäß der epigenetischen Ätiologien für unmittelbar Betroffene ergeben und ob die Eigenverantwortung behauptet werden kann. Danach wird die Verantwortungssituation von Schwangeren untersucht. Angesichts einer drohenden Überforderung des Einzelnen wird aus sozialetischer Sicht auf Handlungsgrenzen der Betroffenen eingegangen und gezeigt, dass nur ein umfassendes Verantwortungsnetzwerk diese aufheben und die Prävention vor dem *Metabolischen Syndrom* ermöglichen kann. In einem *universellen Präventionsansatz* werden Akteure ermittelt, die nur die allgemeinen Handlungsgrenzen beeinflussen. Da sozioökonomisch schwache Bevölkerungsschichten von der transgenerationalen Übertragung des *Metabolischen Syndroms* besonders gefährdet sind, ermittelt ein *zielgruppenspezifischer Präventionsansatz* weitere Verantwortungsakteure und komplettiert das Verantwortungsnetzwerk.

So zeigt die Argumentationslinie Folgendes: Die Epigenetik erfordert einen Wandel im genetischen Verursachungsdenken. Der Einbezug der Genregulation verändert das Gen von einem abgrenzbaren Ding zu einem Prozess. Dies führt zu einem neuen Umweltverständnis. Danach ist die Umwelt nicht mehr passives Substrat oder – im anderen Extrem – mutagenes Agens, sondern regulatives Element, und die individuelle Lebensweise beeinflusst die genetische Ausprägung. Davon wird im Diskurs zur Epigenetik die Forderung nach mehr Eigenverantwortung abgeleitet. Bezugnehmend darauf wird nach einer Ermittlung der neuen Verantwortungsbedingungen im Präventionskontext zum *Metabolischen Syndrom* gezeigt, dass der Fokus auf Individuen zu eng ist und der Kreis der Verantwortungsakteure gerade wegen der Epigenetik erweitert werden sollte.

Teil 1: Zur Erweiterung des Genbegriffes

Kapitel I: Der Genbegriff im Wandel

„Jede experimentell verfahrenende Wissenschaft schreitet über die Konstruktion verschiedener, möglichst erfolgreicher – aber notwendig unvollständiger – Modelle voran. Ihre Dynamik gewinnen die empirischen Wissenschaften nicht daraus, dass sie das ‚eine‘ richtige Modell propagieren, sondern indem sie vorhandene Modelle vergleichen und verschränken. Aus deren Deckungsungleichheit entstehen dann jeweils vielfältige, neue Forschungsgegenstände. So gesehen hat sich das ‚Jahrhundert des Gens‘ auch nicht in einer Folge sich gegenseitig ausschließender und einander ablösender Genbegriffe abgespielt, sondern in der sukzessiven semantischen Aufladung und Artikulation eines nie vollständig determinierten Genbegriffs. Ob und wie lange die Modelle der Biologie Gen-zentriert bleiben werden, ist offen: es gibt Anzeichen für einen nachhaltigen Perspektivenwandel. Die endgültige Antwort hängt allerdings von zukünftigen Forschungsergebnissen ab. Sie kann nicht ontologisch vorweggenommen werden.“ (Müller-Wille & Rheinberger 2009a, 135f)

1 Skizze des „Jahrhunderts des Gens“

Im Folgenden werden die wichtigsten Entwicklungsetappen der Genetik des 20. Jahrhunderts dargestellt und ein historisches Verständnis des Gens wird als Ausgangsbasis vermittelt.¹

1.1 Klassische Genetik – transgenerationale Transmission hypothetischer Gene

Die erste Epoche der Genetik, die *klassische Genetik*, erstreckt sich von 1900 bis 1953. Entlang Mendels Vererbungsgesetze gelten Gene als Erbinheiten; ihre materiale Basis ist nicht bekannt.

1 Der Titel bezieht sich auf Evelyn Fox Kellers (2001) gleichnamiges Buch. Siehe auch: (Mayr 1984; Müller-Wille & Rheinberger 2009a/b; Griffith & Stotz 2013; Kay (2001); Knippers 2012; Judson 1980.

Das moderne Denken über Vererbung beginnt mit der Forschungsarbeit des Augustinermönchs Gregor Mendel. Im Aufsatz *Versuche über Pflanzenhybriden* (1866) fasst Mendel die Ergebnisse von Kreuzungsexperimenten mit Erbsen (*Pisum sativum*) zusammen, die er seit 1856 im Garten seines Klosters durchführte, und weist nach, dass die Anlagen der Hybriden sich in einem regelmäßigen Verhältnis auf die Nachkommen verteilen. Seine Ausgangsfrage ist zweigleisig – er fragt: „Wie und was wird vererbt?“ (Löther 1990, 25). Obwohl beide Fragen in ein Forschungsprojekt eingebettet sind, wird das Vererbungsobjekt getrennt vom Vererbungsvorgang betrachtet. Vorerst ist es wichtig, das Vererbungsobjekt abzugrenzen. Nach der damals gängigen Theorie der Mischvererbung (*blending inheritance*) ging man von der Verschmelzung elterlicher Erbanlagen aus. Dass Erbinformationen aber bei der Vererbung nicht verschmelzen, sondern in Form diskreter Einheiten stabil vererbt werden, stellt im Hinblick auf die spätere Genetik die zentrale Erkenntnis dar. Diese Einheiten können bezüglich ihrer Funktion präzisiert werden. Der Biophilosoph Ernst Mayr zeigt, dass zu Mendels Zeit drei Arten von Erbinheiten diskutiert wurden. Danach gilt: „1. Jede Einheit besitzt alle Artmerkmale; sie ist sozusagen ein ganzer Art-Homunkulus (Spencer, Weismanns Ide, Nägelis Idioplasma). 2. Jede Einheit hat die Merkmale einer einzigen Zelle (Darwins Gemmulae, Weismanns Determinante). 3. Jede Einheit repräsentiert ein einziges Artmerkmal oder ein einziges Merkmal (de Vries' Pangen, Weismanns Biophore)“ (Mayr 1984, 567). Mendels Einheiten entsprechen letzterer Art – sie repräsentieren Merkmale. Dennoch gibt es einen Stabilitätsunterschied zwischen der Vererbung der Einheiten und der Ausprägung der Erbinformationen – dies betrifft den Vererbungsvorgang. Bei der geschlechtlichen Fortpflanzung der Erbsenpflanze, Mendels Modellorganismus, werden die Anlagen beider Stammpflanzen vererbt. Diese stehen in einem Verhältnis zueinander. Die Vererbungseinheiten kommen in zwei Ausprägungsformen vor und verhalten sich entweder *dominant* oder *rezessiv* hinsichtlich der vererbten Merkmale. Die rezessive Einheit (d) wird bei Anwesenheit der dominanten (D) überspielt und tritt in der Merkmalsausprägung nur in der Kombination (dd) in Erscheinung. Anders als seitens der Mischvererbung gedacht bedeutet diese Lücke im Ausprägungsprozess aber keinen Verlust der Einheit, sondern lediglich das temporäre „Überdecken“ durch den dominanten Part. Die rezessive Erbinheit bleibt dabei stets erhalten. Obzwar Mendel die materiale Basis der Erbanlagen

nicht kennt, erlauben ihm seine Kenntnisse über das Objekt und den Vorgang der Vererbung *Gesetzmäßigkeiten der Vererbung* abzuleiten.² Indem Mendels Aufklärung des Vererbungsprozesses die Mischvererbung endgültig widerlegt, leitet er eine neue Epoche im Vererbungsdenken ein. Allerdings geschieht dies stark verzögert – vorerst wurde Mendels Arbeit von der wissenschaftlichen Gemeinschaft nicht wahrgenommen.³

Der Entstehungsprozess der Genetik als Disziplin beginnt erst im Jahr 1900 mit der Wiederentdeckung von Mendels Vererbungsgesetzen. Unabhängig voneinander stießen in diesem Jahr die drei Botaniker Hugo de Vries, Carl Correns und Erich von Tschermak entlang ihren Forschungsergebnissen auf Mendels Arbeit und machen sie einem weiteren Publikum bekannt. Im Hinblick auf die plötzliche Popularität der Vererbungsgesetze ist eine Änderung von entscheidender Bedeutung. In ihren Publikationen (Correns 1900; de Vries 1900b; Tschermak 1900) nehmen die Autoren eine Verallgemeinerung von Mendels Gesetzen vor. Hatte Mendel die Gültigkeit seiner *Vererbungsgesetze* vorsichtshalber auf die Hybridenforschung beschränkt, so wurden diese bei ihrer Wiederentdeckung als allgemeine Gesetzmäßigkeiten der Vererbung ausgelegt (Olby 1979). Erst diese Allgemeingültigkeit macht sie als Fundament einer neuen Disziplin interessant.⁴ Im Prozess der Wieder-

- 2 Sofern die Eltern reinerbig (dd) sind, sich aber hinsichtlich der Dominanz des Merkmals unterscheiden (dd/DD) lässt sich aufgrund ihrer vererbten Anlagen für die Folgegeneration eine Prognose formulieren. Das dominante Merkmal eines Elters prägt den Phänotyp des Nachfolgers (Dd) und führt zur Uniformität aller Nachkommen (alle Dd) in Bezug auf dieses Merkmal. Das rezessive Merkmal scheint zunächst verloren. Erst ihre (Dd) Kreuzung untereinander führt zur Ausprägung beider Dominanzstufen nach einem bestimmten Verhältnis (1 : 3). Phänotypisch zeigt sich erst hier, dass der rezessive Erbfaktor sich weder vermischt noch verloren geht, sondern verdeckt vererbt wird. Mendels drei Vererbungsgesetze bestehen aus dem Gesetz *der Uniformität der Merkmale* in der ersten Generation (F1), dem Gesetz *der Aufspaltung der Merkmale* in der zweiten Generation (F2) und dem Gesetz *der Unabhängigkeit der Merkmale*, welche die unabhängige Vererbung der Merkmale als Einheiten entlang dem Spaltungsgesetz garantiert
- 3 Olby & Gautry (1968) weisen auf, dass sich in dieser Zeit lediglich 11 Autoren auf Mendels Arbeit beziehen. Dabei ging keiner auf Mendels Vererbungsgesetze ein, sondern sie verweisen bloß auf Mendels Hybridisierungsexperimente.
- 4 Mayr (1984, 578f) betont einen anderen Aspekt. Mendel schickte seine Publikation dem Hybridenforscher Carl Wilhelm von Nägeli und dieser empfahl, die Ergebnisse mit *Hieracium* (Habichtskraut) zu wiederholen. Bei diesen späteren Forschungsarbeiten gelang es Mendel nicht, die Erbregelmäßigkeiten zu reproduzieren. Heute weiß man, dass *Hieracium* sich eingeschlechtlich vermehrt und

entdeckung nimmt de Vries die zentrale Stelle ein.⁵ Seine Hervorhebung von Mendels Erbinheiten ist allerdings problematisch für die Darwinsche Evolutionstheorie. Stabile Vererbungseinheiten stellen ein fundamentales Problem für die Erklärung der *Variation* dar, da durch die bloße Rekombination der Erbinheiten gemäß den Mendelschen Gesetzen keine neuen Merkmale entstehen. Das Ausbleiben der Variation würde in Folge auch die *natürliche Selektion* ausschalten und damit den gesamten Evolutionsprozess in Frage stellen. De Vries hält an Mendels stabilen Erbinheiten fest, sieht sich aber genötigt, auf das dynamische Moment der Mutation zurückzugreifen, um die statischen Gesetze mit dem Evolutionsgedanken zu versöhnen.⁶ Obgleich sich de Vries über das Wesen der Mutation täuscht – er geht vom sprunghaften Entstehen neuer Merkmale aus – prägt der Mutationsgedanke die Genetik von Anfang an. Mendels Gesetze geraten durch de Vries' Interpretation ins Fahrwasser des Saltationismus und provozieren eine Rivalität zwischen Mendelisten und gradualistisch denkenden Darwinisten.

Das erste Forschungsjahrzehnt wurde des Weiteren durch die beiden Botaniker William Bateson und Wilhelm Johannsen geprägt. Neben den evolutionären Kontroversen beschäftigt sich diese Phase, der sogenannte Mendelismus, mit der Prüfung der Allgemeingültigkeit der Mendelschen Gesetze, wobei die partikuläre Vererbung und die Unveränderlichkeit der Erbanlagen endgültig fundiert werden. Bei der Etablierung der Genetik legt Bateson die begrifflichen Weichen.⁷ Bezugnehmend auf die Gründung eines neuen Lehrstuhls schlägt er 1905 in einem Brief an seinen Vorgesetzten Adam

dies der erwarteten Aufspaltung entgegenwirkt. Entmutigt von diesem späteren Misserfolg gewann Mendel den Eindruck, seine Gesetze seien nicht für alle Pflanzenarten gültig.

- 5 Siehe dazu Bowler (1989). Zwar haben die übrigen „Wiederentdecker“ der Mendelschen Gesetze eigene Ergebnisse vorliegen, sie legen diese aber nach der Lektüre von de Vries' Erstpublikation gemäß dessen Schwerpunktsetzung aus und verfestigen so zu Beginn der modernen Vererbungsforschung das Verständnis der Vererbungsfaktoren als Einheiten.
- 6 Der seit dem 17. Jh. bekannte Begriff *Mutation* bezieht sich auf drastische Formänderungen (Mayr 1984, 594; 1963, 168). De Vries belegt die Seltenheit der Mutation durch *Oenothera lamarckiana*, eine Nachtkerzenart, von der er glaubt, dass sie im seltenen Mutationszustand vorliege. Ihre *Mutabilität* wurde später aber widerlegt. De Vries' Mutationstheorie hat den Anspruch einer Evolutionstheorie, wie der Untertitel des ersten Bandes *Entstehung der Arten durch Mutation* klar macht.
- 7 Bateson war durch de Vries' Veröffentlichungen mit Mendels Erbgesetzen in Kontakt gekommen. (Olby 1987)

Sedgwick den Begriff *Genetik* für die neue Vererbungslehre vor.⁸ Öffentlich fällt der Begriff erst 1907 – in einem Vortrag definiert Bateson *Genetik* als das Forschungsfeld, das sich „den Phänomenen der Vererbung und Variation, mit anderen Worten der Physiologie der Abstammung widmet“ (Bateson 1907, 91 – eigene Übersetzung). Obgleich viele weitere Definitionen folgten, ist diese Eingrenzung für das gesamte Verständnis der klassischen Genetik charakteristisch. Ihr Fokus auf die Vererbung geht nämlich mit einem Ausschluss einher. Als Abstammungslehre widmete sich die Genetik der Erforschung transgenerational auftretender Phänomene, wobei die Ontogenese, d. h. die Entwicklung des Organismus, davon definitorisch ausgeblendet wird. Diese disziplinäre Ablösung wird durch eine weitere begriffliche Unterscheidung bestärkt. Wilhelm Johannsen erkannte durch seine Arbeit mit reinerbigen Stämmen, dass Merkmale variieren. Ihre Variation kann wegen deren Reinerbigkeit nicht auf die Erbanlagen zurückgeführt werden – sie ist auch umweltbedingt.⁹ Daher schlägt Johannsen 1909 in seinem vielgelesenen Buch *Elemente der exakten Erblchkeitslehre* vor, *phänotypische* Variationsformen von *genotypischen* zu unterscheiden. Da der *Genotyp* aufgrund der Umweltwirkungen nicht unmittelbar am Merkmal abgelesen werden kann, sondern auf statistischem Weg erschlossen werden muss, fällt die Entwicklung des *Phänotyps* aus dem Forschungsbereich der Genetik. Die klassische Entwicklungsdisziplin Embryologie trennt sich damit endgültig von der Genetik, die aufgrund ihres Forschungsfokus auf transgenerational übertragbare Merkmale auch als *Transmissionsgenetik* bezeichnet wird. Zur Kennzeichnung der genotypischen Variationseinheit wählt Johannsen den Begriff „Gen“.¹⁰ Seine Auffassung über diese Erbein-

8 „If the Quick fund were used for the foundation of a Professorship relating to Heredity and Variation the best title would, I think, be ‚The Quick Professorship of the Study of Heredity‘. No single word in common use quite gives this meaning. Such a word is badly wanted, and if it were desirable to coin one, ‚Genetics‘ might do.“ (Bateson 1928)

9 So hält Johannsen fest: „Die Inspektion der fertigen Organismen kann demnach nicht ohne weiteres aussagen, ob gefundene phänotypische Unterschiede durch Verschiedenheiten im Milieu oder im Genotypus – oder vielleicht in beiden – bedingt sind“ (Johannsen 1909, 146). Zwischen Genen und Merkmalen besteht kein einfaches Verhältnis.

10 Johannsen knüpft damit an de Vries' Vererbungseinheit „Pangen“ an. Da aber das Präfix „Pan-“ durch Darwins „Pangeneses-Hypothese“ vorbelastet ist, verfehlte es Johannsens Anliegen und er entscheidet sich für das Suffix „Gen“. In Distanzierung von einem Präformismus betont er: „Das Wort Gen ist also völlig

heit ist entscheidend für den Genbegriff. Johannsen bezweifelt die reale Existenz von Genen. Der Begriff dient ihm als ein rein theoretisches Arbeitskonzept zur Strukturierung der empirisch beobachtbaren Vererbungsphänomene. Daher ist es wichtig hier festzuhalten, dass das Gen bei seiner begrifflichen Einführung lediglich eine hypothetische Einheit darstellt. Die *Transmissionsgenetik* ist durch den Ausschluss der Entwicklung zugunsten der Merkmalsvererbung und das Wissen, dass die Erbinheit „Gen“ möglicherweise eine Konstruktion ist, gekennzeichnet. Zwar schreiten die Erkenntnisse auch auf materialer Ebene fort, aber während der gesamten klassischen Genetik bleibt es unklar, ob Gene bloß *hypothetische Einheiten* oder *materiale Partikel* sind.

Die Folgeentwicklung der *Transmissionsgenetik* findet in der US-amerikanischen Forschung statt. In Europa behindern Rivalenkämpfe zwischen *Saltationisten* und *Gradualisten* sowie das Beharren auf alten Forschungstraditionen den Fortschritt der Genetik.¹¹ Die konsequente Konzentration auf das Vererbungsgeschehen und die Umstellung auf Modellsysteme mit kurzer Generationsfolge bei praktischer Handhabbarkeit im Laboralltag erweist sich in den USA bald als äußerst fruchtbar. Hier nimmt der frühere Morphologe und Embryologe Thomas Hunt Morgan eine Schlüsselstelle ein. In seiner Arbeit mit dem neuen Modellorganismus *Drosophila melanogaster* (Taufliege) stellen zunächst Unregelmäßigkeiten bei

frei von jeder Hypothese. Es drückt nur die Tatsache aus, dass Eigenschaften des Organismus durch besondere, jedenfalls teilweise trennbare und somit gewissermaßen selbständige ‚Zustände‘, ‚Faktoren‘, ‚Einheiten oder ‚Elemente in der Konstitution der Gameten und Zygoten – kurz, durch das was wir eben Gene nennen wollen – bedingt sind. Der Unterschied zwischen der Rose und Lilie, zwischen dem Hund und der Katze usw. ist jedenfalls teilweise dadurch bedingt, dass die betreffenden Gameten bzw. Zygoten verschiedene Gene haben (Welches durchaus nicht sagen soll, dass ähnliche oder gar identische Gene nicht auch dabei vorhanden sein könnten.)“ (Johannsen 1909, 124)

- 11 Marcel Weber (1998) erkennt die Kämpfe zwischen *Saltationisten* und *Gradualisten* als Ursache der geographischen Verlagerung von Europa in die USA. Jonathan Harwood (1993) weist auf unterschiedliche Gelehrtenkulturen mit eigenen Denkstilen hin. Während die dem Bildungsbürgertum entstammenden deutschen Professoren (er nennt sie Bildungsmandarine) sich gemäß der Denktradition der romantischen Naturphilosophie für die Wissensintegration interessieren und hier genetische (Vererbung) mit embryologischen Erkenntnissen (Entwicklung) zusammenführen wollen – wofür keine Methoden vorlagen – konzentrieren sich die US-amerikanischen Kollegen auf die Vererbung. Diese pragmatische Selbstbeschränkung und die Entwicklung neuer Methoden ermöglichen ihre schnellen Erfolge.

der Merkmalsvererbung die Integrität von Mendels Erbinheiten in Frage. Die Ausprägung neuer Merkmale ist problematisch und scheint Mendels stabile Erbinheit zu widerlegen. Auch weicht ihre Vererbungsweise von Mendels Vererbungsgesetzen ab. So verhält sich etwa das rezessive Merkmal *weiße Augen* (w) in der ersten Generation (F1) zunächst regelkonform; keine Fliege weist weiße Augen auf (Uniformitätsregel). Die Ausprägungsweise der Folgegeneration (F2) widerspricht allerdings Mendels Unabhängigkeitsregel; das Merkmal tritt nämlich *ausschließlich* bei männlichen Organismen auf. Da das neue Merkmal (w) an die geschlechtsinduzierenden Anlagen gekoppelt ist, erkennt Morgan die Erbanlagen als Komplex und das Chromosom als materiellen Träger dieser Kopplungen. Der Kopplungslogik folgend müssen Chromosomen stabil, d. h. die Vererbungseinheiten verbindend, gedacht werden. Tatsächlich treten aber auch „unvollständige Kopplungen“ auf – dies verlangt nach Erklärung. Von histologischen Befunden weiß der Embryologe Morgan, dass kurz vor der Zellteilung die Chromosomen als Überkreuzungen auftreten. Diese Chiasmata erklären die Abweichungen.¹² Zwar kommen die Vererbungseinheiten gekoppelt vor, aber Chromosomenbrüche und Fragmentaustausche können die ursprünglich lineare Verbindung aufheben; Deletionen, Inversionen und Transversionen sind die Folge. Morgan erklärt mit der *Crossing-Over* Theorie transchromosomale Kopplungsabweichungen und präzisiert das Vererbungsverständnis: Die Vererbungseinheit ist nicht das Chromosom, sondern Johannsens Gen.¹³ Stabile Gene können auf diesem Weg die Chromosomen „wechseln“ und bewirken eine Rekombination der Erbanlagen. Morgans Erkenntnisse erklären die Regelabweichungen ohne Mendels Vererbungsgesetze zu widerrufen. Seine erfolgreiche Synthese der *Chromosomentheorie* mit *Mendels Vererbungsgesetzen* bewirkt eine „Materialisierung“

12 Nach Weber (1998, 56) entwickelte Morgan den Begriff des *Crossing-Over* entlang der Chiasmatafunde des Cytologen F.A. Jannssen. Dabei kommt es zu einem Stückaustausch der sich überkreuzenden Chromosomen.

13 Eine weitere Erkenntnis unterstreicht den materiellen Charakter der Gene. Dass die Häufigkeit des *Crossing-Over* mit der Entfernung der Genloci zusammenhängen ist wichtig. Die Wahrscheinlichkeit des *Crossing-Overs* ist direkt proportional zu der Entfernung der betrachteten Merkmale auf der Vererbungseinheit, dem Chromosom. Damit war der Grundstein der Genkartierung gelegt. Einzelne Gene liegen linear aneinandergereiht auf Chromosomen vor und „springen“ proportional zu ihrer Entfernung. Wegen dieser Proportionalität können die verzeichneten Häufigkeiten zur Kartographierung der Chromosomen verwendet werden und so die relativen Genpositionen ermittelt werden.

der Genetik.¹⁴ Doch muss dies recht verstanden werden. Nicht Gene, sondern ihre Träger, die Chromosomen, werden erkannt. Die damals gängige Forschungstechnik der Mikroskopie erlaubt darüber hinaus keine Aussagen. Obgleich theoretisch nachgewiesen, blieben Gene auf materialer Ebene bloß hypothetische Einheiten – dieses Problem konnte erst die Molekulargenetik lösen.

Seit erkannt wurde, dass Gene nicht frei im Keimplasma flottieren, sondern auf Chromosomen gebunden vorliegen, ist es möglich, neue Schlüsse über das Vererbungsverhalten zu ziehen. Gene stellen Einheiten dar und lassen sich entlang ihrem „Transportmittel“, den Chromosomen, transgenerational übertragen. Durch Morgans *Drosophila*-Forschung wird der Fokus der Genetik weiterhin auf die *Vererbung* gelegt – die erfolgreiche Transmission wird indirekt am exprimierten Körpermerkmal erkannt. Für die Genetik verliert die Entwicklung vollends an Bedeutung und der Organismus wird methodisch auf die Merkmalsansammlung der zu untersuchenden Gene reduziert. Es ist erstaunlich, dass gerade ein Entwicklungsbiologe (Morgan) die Ausblendung der Entwicklung forcierte. Merkmale dienen ihm nur als *Indikatoren* der gelungenen Vererbung.¹⁵

Morgans Transmissionsgenetik reicht aber nicht aus, um alle Phänomene zu klären. Zwar zeigt er, wie sich die neuen Merkmale verhalten und erkennt die materielle Grundlage der Genetik im Chromosom; wie *neue* genetische Information entsteht, weiß Morgan jedoch nicht. Erst Mutationen erklären neue Merkmale. Gene entsprechen zwar stabilen Vererbungseinheiten, sie sind aber aufgrund der materiellen Verfassung der Chromosomen anfällig für Veränderungen. Der spätere Nobelpreisträger Hermann Joseph Muller arbeitet in Morgans Transmissionsgenetik und knüpft mit seiner Mutationsforschung an deren Erkenntnisse um die materielle Grundlage der Vererbung an. Morgan hoffte ursprünglich, die von de Vries postulierte *Mutabilität* künstlich induzieren zu können und experimentierte mit Chemikalien und radioaktiver Strahlung, welche den mutablen Ausnahmezustand hervorrufen sollten. Doch

14 Bowler (1989, 135f) zeigt, dass Morgan in der Rückführung der Vererbung auf die materielle Basis des Chromosoms keine Rolle gespielt hat. Im „Materialisierungsprozess“ hatte Muller die entscheidende Bedeutung.

15 Diese Abwendung vom komplexeren Entwicklungszusammenhang ist nach Bowler forschungspolitisch motiviert: „Definig heredity in the narrow sense of transmission was a crucial part of the geneticists campaign to stake out a territory within which their science would be recognized as the sole source of authority.“ (Bowler 1989, 139f)

erst Muller entdeckt 1927, dass Mutationen durch ionisierende Strahlung sowohl induziert als auch intensiviert werden können.¹⁶ Auf die Chromosomentheorie zurückgreifend, interpretierte er die Mutationen als physikalische Veränderungen der Chromosomen. Darüber hinaus ordnet Muller als Erster Merkmalsabweichungen einzelnen Genen zu, indem er die Topologie der Mutationen durch ihre Lokalisierung nachweist. In diesem Sinne werden Mutationen nun von ihm als „permanente Änderungen in einem einzelnen Gen“ (Weber 1998, 63) definiert.¹⁷ In der Forschungstradition der Transmissionsgenetik stehend, spezifiziert Muller die Mutationen genauer als *Genmutationen*.

Trotz der Verdichtung des genetischen Wissens blieb die Struktur und Funktion des Gens in der klassischen Genetik unbekannt. Dies galt vor allem für die *Autokatalysis* und *Heterokatalysis*, den zwei von Muller postulierten Prozessen. Danach galt das Gen im Sinne eines Katalysators als unveränderlich und diente zu seiner Duplizierung (Autokatalysis) im Rahmen der Zellteilung und zur Produktion funktionaler Genprodukte (Heterokatalysis). Für beide erachtete Muller die Kenntnis der materialen Struktur des Gens als unerlässlich. Und so bedauerte er 1950 anlässlich einer Rede zum 50. Jahrestag der Wiederentdeckung von Mendels Vererbungsgesetzen: „Wir haben bis heute kein wirkliches Wissen über den Mechanismus, der jener einzigartigen Eigenschaft zugrunde liegt, die ein Gen zu einem Gen macht – nämlich seine Fähigkeit, die Synthese einer ihm ähnlichen Struktur zu veranlassen, in welche auch die Mutationen des ursprünglichen Gens kopiert werden. Solche Dinge kennen wir in der Chemie bislang nicht“ (Muller 1951, 95f). Die materiale Ebene der Heterokatalyse, Autokatalyse und Mutation klärte erst die Molekulargenetik. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Genetik der ersten Hälfte des 20. Jh. zum einen die Entwicklung ausblendet. Zum anderen bleibt die strukturelle Basis des Gens unbekannt. Es stellt eine hypothetische Einheit dar. Die *klassische Genetik* ist eine *Vererbungsgenetik ohne materiale Gene*.

16 Für diese Entdeckung erhielt Muller 1946 den *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin*.

17 Diese Übersetzung liefert Weber – im Original heißt es „variation due to change in the individual gene“ (Muller 1922). Die Übersetzung ist aber nicht falsch, da sie die Vererbbarkeit, welche Muller im Artikel betont, hervorhebt.

1.2 Molekulargenetik – Struktur und Funktion von materialen Genen

Die zweite Epoche der Genetik, die *Molekulargenetik*, erstreckt sich von 1953 bis 2003. Dabei wird neben der molekularen Struktur auch die Funktion des Gens aufgeklärt. Spielte bisher vor allem die Vererbung eine Rolle für die Genetik, so gerät auch der Entwicklungsbezug in den Fokus.

Bahnte sich bereits zum Ende der ersten Jahrhunderthälfte ein Materialisierungsprozess in der Genetik an, so wurde sowohl die Struktur als auch die Funktion des Gens erst in der zweiten Jahrhunderthälfte erkannt. Diese Molekulargenetik weicht damit von der klassischen Genetik ab. Vor der Erkenntnis der Struktur der Gene mussten diese allerdings lokalisiert werden. Zwar war seit Morgans Synthese der Chromosomentheorie und Genetik klar, dass Gene sich auf den Chromosomen befinden. Unklar war aber, woraus Gene bestehen. In Frage kamen entweder die im Chromosom vorkommenden komplexen Proteine oder die bereits 1869 in Tübingen isolierte Desoxyribonukleinsäure (DNS).¹⁸ Während die in den Chromosomen auftretenden Proteine in vielfältigen Formen vorkommen und aufgrund dieser Komplexität die Ableitung der unterschiedlichen Genprodukte schlüssig erschien, sprach die Uniformität der DNS gegen das Makromolekül.¹⁹ Die Ableitung vielfältiger Genwirkungen aus einem dermaßen gleichförmigen Molekül erschien unmöglich. Erst 1944 wies der Arzt Oswald Avery durch ein Experiment mit gereinigten zellulären Bestandteilen nach, dass die Erbinformation der Gene in der DNS liegt.²⁰

18 Es ist beachtlich, dass bereits ihr Entdecker Friedrich Miescher die Nukleinsäure mit der Vererbung in Verbindung brachte: „Sofern wir [...] annehmen wollten, dass eine einzelne Substanz [...] auf irgendeine Art [...] die spezifische Ursache der Befruchtung sei, so müsste man ohne Zweifel vor allem an das Nuclein denken“ (Dahm 2008, 768). Miescher konnte sich aber nicht erklären, wie eine einzige und zudem so gleichförmige Substanz die Vererbung bedingen und die biologische Vielfalt in der Natur hervorbringen kann und verwarf daraufhin seinen Gedanken.

19 Aus heutiger Perspektive erscheint es befremdlich, aber bis Ende der 40er Jahre des 20. Jh. galten die Proteine und nicht die DNS als materiale Basis der Gene und ein „Proteindogma“ (Kay 1993) beherrschte das genetische Denken.

20 Früh war bekannt, dass Bakterien über ein sog. *transformierendes Potential* verfügen. Der Bakteriologe Frederick Griffith (1928) zeigte, dass von zwei Pneumokokkenstämmen nur einer eine letale Lungenentzündung hervorrief. Setzte man nichtvirulente Bakterien einer Lösung aus abgetöteten virulenten Bakterien aus, die selbst nicht mehr infektiös waren, so übertrug sich ihre Virulenz und damit in-

Diese entscheidende Erkenntnis erfuhr aufgrund des vorherrschenden Proteindogmas zunächst geringe Beachtung (Rheinberger 1998; 2009, 77). Das Interesse an der DNS änderte sich aber, als der Physiker Francis Crick und der Biologe James Watson 1953 die molekulare Struktur der DNS aufklärten. Dabei zeigen sie, dass die DNS ein doppelsträngiges Kettenmolekül aus repetitiven Bausteinen ist und die Form einer Doppelhelix hat.²¹ Die DNS erinnert an eine verwinkelte Leiter. Deren Bausteine, die Nukleotide, bestehen aus den Elementen Phosphat, Zucker und einer Base. In der DNS-Längsachse sind die Nukleotide durch den Zucker-Phosphat-Komplex verbunden, linear angeordnet und bilden die Holmen der Leiter. In der Querachse sind zwei Nukleotidbasen paarig gebunden und bilden die Leitersprossen. Da die Basen *Adenin/Thymin* und *Guanin/Cytosin* komplementär sind, verhalten sich die Basensequenzen beider Stränge antiparallel zueinander. Obgleich dieses Wissen Einsicht in die chemischen Eigenschaften des Makromoleküls gibt und dadurch verrät, wie sich die DNS im zellulären Milieu verhält, somit einen entscheidenden Fortschritt bei der Erforschung der Struktur der Gene darstellt, wird dieser Moment aber oft überhört. Die molekulare Struktur der Nukleinsäure sagt über die Struktur des Gens oder das Verhältnis zwischen Gen und Genprodukt, also die Funktion, nichts aus. Jedoch konnte die Suche nach der materialen Basis der Gene in Kenntnis um den Aufbau der DNS auf biochemischer Basis ansetzen. Es handelt sich daher um die Geburtsstunde der *Molekulargenetik*.

Das für die Entwicklung der Molekulargenetik wichtigste Anschlussprojekt bezieht sich auf die Aufklärung des genetischen Codes, der das Verhältnis zwischen der DNS und dem Protein beschreibt. Allerdings behinderte auf dem Weg dahin eine epistemische Hürde die Aufklärung. Es ist beachtenswert, dass der anfäng-

fizierte Testorganismen erkrankten. Avery verfeinerte diese Experimente, indem er die chemischen Bestandteile Protein, DNS, RNS, Fette und Kohlenhydrate des letalen Stammes trennte und die einzelnen Fraktionen nichtletalen Pneumokokken zugab. Da ausschließlich mit der DNS-Lösung geimpfte Versuchstiere erkrankten, konnte einzig die DNS die krankheitsauslösenden Gene enthalten.

- 21 Crick und Watson führten die Forschungsergebnisse des Biochemikers Erwin Chargaff (Adenin/Thymin, sowie Guanin/Cytosin treten im 1 : 1 Verhältnis auf), der Biophysiker Rosalind Franklin und Maurice Wilkins (erstes interpretierbares Röntgenstrukturmuster aus kristallisierter DNS) und des Biochemikers Linus Pauling (Proteine haben Helixstruktur) zusammen. Erst auf dieser Grundlage konnte die Molekülstruktur der DNS erkannt werden.