

## *Vom genetischen Programm zum Entwicklungssystem.*

### *Warum das Genom kein Kuchenrezept ist*

Kirsten Schmidt

#### *Einleitung*

Eines der ältesten philosophischen und biologischen Probleme ist die Frage, was das Wesen, die Essenz eines Lebewesens ausmacht. Warum ist es so und nicht anders? Wie entstehen seine charakteristischen Eigenschaften und Verhaltensweisen? Oder anders gefragt: warum schlüpft aus einem Hühnerei immer ein Huhn und nie eine Ente oder gar ein Elefant? Aus heutiger Sicht scheint es auf diese Fragen eine nahe liegende Antwort zu geben: Weil Huhn, Ente und Elefant eine unterschiedliche genetische Ausstattung besitzen – und damit ein ganz spezifisches genetisches *Programm*, einen Plan für den Bau des jeweiligen Organismus. Aber ist diese Vorstellung tatsächlich zutreffend?

Ich möchte im Folgenden zeigen, dass die suggestive Rede von einem genetischen Rezept oder Programm, das in der DNA gespeichert ist und alle notwendigen Instruktionen zur Entwicklung des Organismus enthält, nicht nur aus biophilosophischer Sicht problematisch ist, sondern auch dem aktuellen biologischen Erkenntnisstand nicht gerecht wird. Dazu werde ich im ersten Abschnitt zunächst das weit verbreitete Konzept des „genetischen Entwicklungsprogramms“ aufgreifen und zeigen, warum Gene aus dieser Sicht die Lösung für das alte Rätsel der Individualentwicklung zu sein scheinen.

Im zweiten Abschnitt werde ich dann eine Reihe von empirischen Belegen anführen, die in den letzten Jahren dazu beigetragen haben, dass die Vorstellung von einer Sonderrolle der Gene, wie sie im Begriff des „genetischen Programms“ zum Ausdruck kommt, in der Biologie zunehmend in die Kritik geraten ist.

Abschließend werde ich im 3. Abschnitt am Beispiel des Entwicklungssystemansatzes von Susan Oyama einen Ausblick auf ein biophilosophisches Konzept geben, das (ausgehend von den aktuellen biologischen Forschungsergebnissen) eine Neuformulierung des Problems der Individualentwicklung jenseits der Programmmetapher versucht.

#### *1. Das Genom als Programm*

Wie und warum entwickelt sich also aus einem Hühnerei ein Huhn, mit allen charakteristischen Eigenschaften eines Huhns? Biologen und Philosophen haben sich an diesem Problem über Jahrtausende förmlich die Zähne ausgebissen. Seit der Antike und bis ins

19. Jh. waren zwei konkurrierende Antworten vorherrschend, die jedoch beide aus heutiger Sicht höchst problematisch sind: Präformationismus und Epigenesis.<sup>1</sup>

Die Vertreter des *Präformationismus* sind der Ansicht, dass der Organismus, mit allen seinen Merkmalen und Eigenschaften, immer schon vollständig ausgebildet ist – auch in den frühesten Stadien seiner embryonalen Entwicklung und sogar schon vor der Befruchtung. Er sitzt wie ein kleiner Homunkulus entweder in der Samenzelle oder im Ei und muss nur noch heranwachsen.

Das Hauptproblem des Präformationismus in dieser einfachen Form ist, dass er absurde Konsequenzen hätte. Denn jede jüngere Generation müsste bereits fertig in den Keimzellen der älteren enthalten sein, darin wieder eine noch jüngere, und immer so weiter, ohne dass damit das Rätsel der *ursprünglichen* Formentstehung gelöst würde. Der Präformationismus wird daher häufig als „Einschachtelungslehre“ kritisiert.

Als Alternativmodell zur Präformationstheorie wurde das Konzept der *Epigenesis* vorgeschlagen. Die Strukturen und Organe eines Organismus sind nach dieser Vorstellung noch nicht in den Keimzellen vorhanden, sie entstehen erst während der Entwicklung des Embryos Schritt für Schritt neu. Aus einer zunächst formlosen Materie entwickelt sich allmählich die Form des jeweiligen Lebewesens.

Die kritische Frage ist dabei jedoch: Woher kommt die Kraft, die dafür sorgt, dass aus der Materie komplexe Formen und Strukturen entstehen? Gibt es eine spezielle „Lebenskraft“, die sich von physikalischen Kräften unterscheidet?

Für Aristoteles etwa war offensichtlich, dass es ein inneres immaterielles Formprinzip („Seele“) geben muss, das die Ursache der Entwicklung des Embryos ist. Beim Menschen verortet Aristoteles dieses Prinzip im männlichen Samen: das Männliche steuert bei der Zeugung den Plan der Entwicklung bei, das Weibliche dagegen das stoffliche Substrat.<sup>2</sup> Problematisch ist dabei aus der Sicht der modernen Biologie vor allem die Vorstellung einer eigenen „Kraft“, die *nur* in Lebewesen vorkommt. Denn hierin liegt ein deutlicher Widerspruch zum heutigen wissenschaftlichen Weltbild, das neben den physikalischen Kräften keine *zusätzlichen* Naturkräfte vorsieht.

Aber wenn beide Ansätze in ihrer ursprünglichen Form mit so gravierenden Schwierigkeiten zu kämpfen haben, was wäre dann die Alternative, um die Entwicklung eines Lebewesens zu erklären? Die Antwort, die heute wohl die meisten Menschen geben würden, ist, dass die spezifischen Merkmale eines Individuums auf seine genetische Aus-

---

<sup>1</sup> Vgl. dazu Maienschein (2005).

<sup>2</sup> Vgl. Aristoteles, *De Generatione Animalium* II.1.

stattung zurückgeführt werden können. Jeder Organismus trägt nach dieser Vorstellung ein genetisches „Programm“, d.h. eine in kleine Einzelschritte zerlegte Vorschrift, die in der DNA gespeichert ist und detaillierte *Informationen* (im Sinne von *Instruktionen*) über den Bau des Organismus enthält.<sup>3</sup> Was in der Individualentwicklung passiert, ist die schrittweise Abarbeitung dieses Programms.

Die Speicherung der „genetischen Information“ wird ermöglicht durch den Aufbau des fadenförmigen DNA-Moleküls als lange Kette aus einzelnen Nukleotid-Bausteinen. Mit einem stabilen „Rückgrat“ aus Phosphatgruppen und Zuckern sind in beliebiger Reihenfolge vier verschiedene stickstoffhaltige Basen (Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin) verbunden. Da die Anordnung der Basen variabel ist, ergibt sich daraus eine ganz spezifische Basensequenz. Entscheidend für den informationellen Charakter der DNA ist, dass jeweils drei der auf der DNA hintereinander liegenden Basen (ein so genanntes Triplet) für eine bestimmte Aminosäure codieren. Und da die Aminosäuren wiederum die Bausteine der Proteine sind, enthält ein bestimmter Abschnitt auf der DNA („Gen“) jeweils die Information zur Synthese eines bestimmten Proteins.

Proteine sind für das Zustandekommen der meisten Merkmale eines Organismus, für seine Entwicklung und für sämtliche biologischen Prozesse von entscheidender Bedeutung, denn sie erfüllen einen Großteil der im Organismus anfallenden Aufgaben. So katalysieren sie z.B. chemische Reaktionen, verleihen der Zelle Struktur, transportieren Stoffe von Zelle zu Zelle und vieles mehr. Übernimmt man die Idee des genetischen Programms, dann enthält die spezifische Sequenz der Basenpaare der DNA eines Organismus damit also alle nötigen Anweisungen, die, Schritt für Schritt und in der richtigen Reihenfolge befolgt, zur Herstellung der jeweils benötigten Proteine und damit letztlich zum gewünschten Endresultat – dem „fertigen“ Organismus – führen.

Stark vereinfacht könnte man sich die Entstehung eines Organismus wie das Backen eines Kuchens vorstellen, mit dem Genom (d.h. der Gesamtheit der DNA eines Organismus) als Kuchenrezept.<sup>4</sup> Ausgangspunkt für die Organismus-„Produktion“ sind eine

<sup>3</sup> Vgl. etwa Karafyllis (2003), 18.

<sup>4</sup> Die Rezeptmetapher wird aufgrund ihrer intuitiven Verständlichkeit besonders in der populärwissenschaftlichen Darstellung der Embryonalentwicklung gerne verwendet. So betont z.B. Richard Dawkins den Unterschied zwischen der verbreiteten Vorstellung eines genetischen „Bauplans“ und der, seiner Meinung nach zutreffenden, eines genetischen „Kochrezeptes“: „Ein Bauarbeiter errichtet ein Haus, indem er Ziegelsteine an die vom Bauplan vorgegebenen Stellen setzt. Der Bäcker dagegen stellt nicht dadurch einen Kuchen her, dass er Teig und Heidelbeeren an bestimmte Positionen bringt, sondern indem er Zutaten nach einem vorgegebenen Verfahren verarbeitet, beispielsweise indem er sie siebt, rührt, schlägt und erhitzt. [...] Bei uns auf der Erde werden Embryonen nach Rezepten hergestellt.“ Dawkins (2008), 581f. Vgl. zur Diskussion um Vor- und Nachteile der Rezeptmetapher gegenüber der Bauplanmetapher Condit/Condit (2001).

Reihe von „Backzutaten“: chemische Moleküle, wie z.B. Proteine, Aminosäuren und Nukleinsäuren. Diese werden dann nach dem entsprechenden Genrezept „gemischt“, d.h. sie interagieren in genetisch eindeutig bestimmter Weise miteinander. Gene legen z.B. fest, wo in dem undifferenzierten Embryo der Kopf und das Hinterende, die Flügel, die Beine usw. entstehen werden. Je nach Rezept entwickeln sich an diesen Stellen dann die entsprechenden Körperteile, die sich mit Hilfe der Proteine immer weiter differenzieren, es wachsen z.B. Federn, Schnabel oder Rüssel. So nimmt der Organismus unter den entsprechenden Umweltbedingungen (wie im Falle eines echten Kuchens bei der richtigen Backtemperatur) eine immer individuellere Form an. Und wie es ein Rezept für Erdbeertorte und eines für Schwarzwälder Kirsch gibt, gibt es ein Genrezept für die Herstellung eines Huhns und eines für die Herstellung eines Elefanten. Die charakteristischen Unterschiede zwischen Individuen verschiedener Arten entstehen also letztlich durch Unterschiede in der Basensequenz ihres Genoms.

Der wichtigste Aspekt, in dem sich diese Rezeptmetapher von der häufig verwendeten Metapher des genetischen *Programms* unterscheidet, ist nicht eine mit dem Rezept (im Vergleich zum Programm) vermeintlich verbundene geringere Komplexität oder Wissenschaftlichkeit – es sind sowohl sehr komplexe und wissenschaftlich objektivierbare Rezeptanweisungen denkbar, als auch sehr simple Programme. Entscheidend ist vielmehr, dass die Umsetzung eines Rezeptes – das Backen des Kuchens – implizit die Existenz eines Bäckers voraussetzt, der die einzelnen Schritte sukzessive durchführt. Das Konzept des genetischen Programms erscheint dagegen ein Stück weit weniger metaphorisch, da wir uns den Ablauf eines Programms leichter auch ohne das Eingreifen eines intentional Handelnden vorstellen können. In einem wesentlichen und für meine weitere Argumentation zentralen Punkt sind die beiden Konzepte jedoch durchaus vergleichbar: Nicht nur ein Rezept, sondern auch ein Programm existiert im Allgemeinen unabhängig vom Prozess seiner aktuellen Umsetzung. Die Rede vom Genrezept impliziert daher ebenso wie die Rede vom genetischen Programm, dass eine Anweisung für die Entwicklung des Organismus in seinen Genen lokalisiert ist.

Es ist klar, dass die Entwicklung eines Organismus sowohl durch die Rezept- als auch durch die Programmmetapher stark vereinfacht dargestellt wird. Aber für die biophilsophische Diskussion ist vor allem wichtig, dass die *Idee* von einem „Genomrezept“, bzw. von einem genetischen Programm, das die Entwicklung steuert, im Allgemeinen als eine überzeugende *Metapher* zur anschaulichen Darstellung der komplexen Prozesse

in der Individualentwicklung angesehen wird, d.h. als ein sprachliches Bild, das den *grundsätzlichen* Ablauf eines biologischen Entwicklungsprozesses (bei allen Ungenauigkeiten im Detail) plausibel und anschaulich zu verdeutlichen scheint.

Die Vorstellung von Genen als *Instruktionen* für die Vielfalt organischer Formen ist so weit verbreitet und so tief verankert, dass sie uns häufig schon nicht mehr metaphorisch erscheint.<sup>5</sup> Ein Grund dafür ist sicherlich, dass sie die willkommene „Rettung“ vor den gleichermaßen unangenehmen Konsequenzen von Präformationismus und Epigenesis zu liefern scheint. Denn das Konzept des genetischen Programms ist einerseits in einer wissenschaftlich akzeptablen Form *epigenetisch*.<sup>6</sup> Die DNA fungiert als moderne Variante des aristotelischen Formprinzips, der Ursache der Entwicklung der organismischen Strukturen. Da die DNA als ein *materielles* Formprinzip verstanden werden kann, ist die Annahme einer mysteriösen immateriellen „Lebenskraft“ oder Seele, die dem wissenschaftlichen Weltbild widersprechen könnte, nicht mehr erforderlich.

Diese Interpretation der DNA war auch unter Biologen lange Zeit weit verbreitet. So schreibt z.B. der Genetiker Max Delbrück: „It is my contention that Aristotle’s principle of the ‚unmoved mover’ perfectly describes DNA: it acts, creates form and development, and is not changed in the process.“<sup>7</sup>

Andererseits beinhaltet die Vorstellung des Genoms als Rezept aber auch *präformationistische* Aspekte. Zwar enthält das Genom kein konkretes „Miniaturabbild“ des Organismus. Aber, wie Christoph Rehmann-Sutter es ausdrückt: Begriffe wie „Plan, Bauanleitung und (Entwicklungs-)Programm [...] implizieren, *die Sequenz der DNA-Basenpaare sei ein verschlüsseltes Vorbild des Lebewesens und seines Wandels*“<sup>8</sup>

Bedeutsam für die in der Biophilosophie zunehmend geäußerte Kritik an der Programm-metapher ist, dass mit dieser „*Vorbildtheorie der DNA*“ häufig auch die Idee verbunden ist, dass „im Prinzip DNA“ die „Antwort auf die Frage nach dem Sein der Lebewesen zu finden sei“.<sup>9</sup> In der DNA eines Lebewesens läge demnach dessen Natur, das, was ein Lebewesen zu *diesem* Lebewesen macht. Wie ich im Folgenden zeigen möchte, ist es diese essentialistische Interpretation der DNA, die die Rezept- oder Programmmetapher höchst problematisch macht.

## 2. Grenzen der Programmmetapher

---

<sup>5</sup> Vgl. Oyama (2000), 59.

<sup>6</sup> Vgl. Vinci/Robert (2005), 202.

<sup>7</sup> Delbrück (1971), 54f.

<sup>8</sup> Rehmann-Sutter (2005), 43 [Hervorhebung im Original].

<sup>9</sup> Rehmann-Sutter (2005), 46.

Insgesamt ist die Rede von einem genetischen Entwicklungsprogramm offenbar nicht nur höchst eingängig, sondern auch sehr nützlich. Wir können damit nicht nur die Vorgänge bei der Entwicklung eines Organismus beschreiben, ohne uns in logische oder metaphysische Probleme zu verstricken – das Konzept des genetischen Programms besitzt darüber hinaus auch unzweifelhaft großen heuristischen Wert, wie die Erfolge der Molekularbiologie in den letzten Jahrzehnten zeigen.<sup>10</sup>

Aber ist die Programmmetapher auch auf der ontologischen Ebene sinnvoll, d.h. beschreibt sie die biologischen Vorgänge wirklich zutreffend? Sind die Gene also die Essenz eines Lebewesens? Gibt es so etwas wie „Homunkulus-Gene“,<sup>11</sup> die bei der Entwicklung eines Organismus „die Fäden ziehen“?

Wie ich im Folgenden zeigen möchte, entspricht dieses Bild nicht dem aktuellen biologischen Forschungsstand. Denn in den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass eine *ausschließliche* Fokussierung auf *genetische* Faktoren nicht ausreicht, um die Entstehung der wesentlichen Merkmale eines Lebewesens, sein So-Sein angemessen beschreiben und verstehen zu können.

Kennzeichnend für die Rede vom genetischen Programm und für die Interpretation von Genen als „Essenzen“ ist, dass Genen meist eine *Sonderrolle* zugeschrieben wird. Ihre Bedeutung für die Entwicklung wird als etwas eindeutig von der Rolle nicht-genetischer Kausalfaktoren zu Unterscheidendes angesehen. Nur Gene besitzen demnach Information im Sinne *semantischer* bzw. intentionaler Information, d.h. sie tragen Informationen *über* den aktuellen oder zukünftigen Zustand des Organismus, darüber, wie das Lebewesen aussehen und sich verhalten *sollte*.

Nicht-genetische Faktoren werden dagegen meist entweder als materielle Grundlage bzw. als notwendige Rahmenbedingungen („Backtemperatur“) angesehen, die gegeben sein müssen, um die Entwicklung des Organismus nach dem vorgegebenen Rezept zu ermöglichen. Oder sie werden als Störfaktoren interpretiert, als Grund, warum ein Gen nicht die „beabsichtigte“ Wirkung hat, warum seine eigentliche „Bedeutung“ fehlrepräsentiert wird.<sup>12</sup>

Diese Vorstellung einer Sonderrolle der Gene für die Entwicklung, die den meisten Menschen so selbstverständlich erscheint, gerät heute von wissenschaftlicher Seite im-

---

<sup>10</sup> Darauf weist z.B. Karafyllis (2003), 18 hin: „Wir haben in den letzten Jahrzehnten gesehen, wie biotechnisch erfolgreich mit dem Modell des Programms gearbeitet werden konnte.“

<sup>11</sup> Vgl. Oyama (2000).

<sup>12</sup> Vgl. Oyama (2000), 17: „Abnormality can certainly have either genetic or nongenetic origins, people readily agree, while *normality* is believed to be a result of the homunculoïd gene’s ability to organize matter into living beings.“

mer mehr in die Kritik. Sowohl in der Biologie als auch in der Biophilosophie kann man mittlerweile von einem interaktionistischen Konsens sprechen, d.h. hier ist es unstrittig, dass sowohl genetische als auch nicht-genetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Individualentwicklung spielen.

Kern der Kritik ist, dass ein Gen, im Sinne einer bestimmten DNA-Sequenz, nicht *allein* die Sequenz eines Proteins, geschweige denn ein komplexes Merkmal, festlegen kann. Für sich genommen, ohne die biochemische Umwelt in der Zelle, „bewirkt“ ein DNA-Molekül gar nichts.<sup>13</sup> Die bemerkenswert inerte, d.h. reaktionsträge DNA ist selbst nicht aktiv, erst recht nicht in so koordinierter und zielgerichteter Weise, wie es die Programmmetapher nahe zu legen scheint.

Entscheidend ist, dass die Entwicklung eines Lebewesens nicht durch ein in den Genen eindeutig festgeschriebenes Rezept oder Programm erklärt werden kann, da sie in hohem Maße *kontextabhängig* ist. Unter „Kontext“ verstehe ich im Folgenden die gesamte Umwelt eines Gens, d.h. sowohl die außergenischen Bereiche auf der DNA als auch nicht-genetische zelluläre und extrazelluläre Faktoren.

Die Kontextabhängigkeit der Entwicklung zeigt sich auf verschiedenen Ebenen. So finden wir z.B.

1. Kontextabhängigkeit des Gens
2. Kontextabhängigkeit des genetischen Codes
3. Kontextabhängigkeit der Genexpression
4. Kontextabhängigkeit der Individualentwicklung

Ich werde im Folgenden auf jeder dieser Ebenen ein Beispiel diskutieren, das besonders eindringlich auf die Schwierigkeiten der Vorstellung eines genetischen Programms hinweist.

Sowohl die Kontextabhängigkeit des genetischen Codes als auch des Gens zeigt sich bereits, wenn man versucht die grundlegende Frage zu beantworten: „Was ist überhaupt ein Gen?“ Bis vor wenigen Jahren schien die Antwort ganz eindeutig zu sein: Ein Gen ist ein bestimmter Abschnitt auf der DNA, der für ein funktionales Produkt (Protein) codiert. Seit den 1940er und mindestens bis in die 1980er Jahre war dieses so genannte *klassische molekulare Genkonzept* in der Biologie vorherrschend und es wird auch heute noch vor allem von vielen Nicht-Biologen als *das* Genkonzept schlechthin angesehen.

---

<sup>13</sup> Vgl. Vinci/Robert (2005), 204: „[...] without the highly structured cellular environment, [...] DNA is inert, relatively unstructured, non-functional, and so ontologically meaningless.“

Kennzeichnend für das klassische molekulare Genkonzept ist die Annahme einer 1:1-Beziehung zwischen Struktur (DNA-Sequenz) und Funktion (Proteinprodukt). Jedem Basentriplett der DNA ist genau *eine* Aminosäure zugeordnet, d.h. die Sequenz der Basen legt die Sequenz der Aminosäuren im Protein eindeutig fest.

Das „Zentrale Dogma der Molekulargenetik“ beschreibt diesen Fluss der genetischen Information von der DNA zum Protein: Zunächst wird in dem als Transkription bezeichneten Prozess von der in einem DNA-Abschnitt gespeicherten Sequenzinformation eines Gens ein „Negativabdruck“ in Form eines kürzeren Nukleinsäure-Moleküls (mRNA) gemacht. Die Basensequenz auf der mRNA dient dann in einem zweiten Schritt (Translation) als Vorlage für die Synthese des Proteins. Auf diese Weise sind Struktur und Funktion des Gens eindeutig verbunden.

In den letzten ca. 20 Jahren hat sich diese vergleichsweise simple Vorstellung von der Natur des Gens jedoch zunehmend als unhaltbar erwiesen. Ich möchte exemplarisch zwei biologische Prozesse aufgreifen, die gegen das klassische molekulare Genkonzept sprechen und die aus der Sicht des genetischen „Allgemeinwissens“ besonders überraschend erscheinen mögen.

### 1. Kontextabhängigkeit des Gens

Seit den 1970er Jahren weiß man, dass es in den Genen von komplexen Organismen kodierende DNA-Sequenzen (Exons) und nichtkodierende DNA-Sequenzen (Introns) gibt. Nur die Exons dienen als Vorlage für die Herstellung eines Proteins. Denn bevor die Basensequenz der mRNA während der Translation in die Aminosäure-Sequenz des Proteins „übersetzt“ wird, werden die Introns aus ihr „herausgeschnitten“ („gespleißt“). Die ursprünglich von der DNA transkribierte prä-mRNA ist also nur die Vorstufe der reifen RNA.

Das allein wäre noch keine allzu große Herausforderung für das molekulare Genkonzept. Überraschend war aber die Entdeckung des so genannten *alternativen Spleißens*: Von einem Gen ausgehend können *unterschiedliche* Proteine synthetisiert werden, je nachdem, welche Abschnitte der RNA herausgeschnitten werden und welche nicht. Eine bestimmte DNA- bzw. prä-mRNA-Sequenz kann also in Abhängigkeit von Ort und Entwicklungszeitpunkt durch alternatives Spleißen des primären RNA-Transkriptes zur Synthese unterschiedlicher funktioneller Produkte beitragen.

Wie sich in den letzten Jahren herausgestellt hat, ist das alternative Spleißen (besonders bei höher entwickelten Organismen) eher die Regel als die Ausnahme. Die Schätzungen



für den Anteil alternativ gespleißter Gene unter allen Genen des Menschen reichen von ca. 50%<sup>14</sup> bis zu ca. 70%.<sup>15</sup>

Im Hinblick auf das molekulare Genkonzept ist besonders problematisch, dass es in alternativ gespleißten Genen keine eindeutige Entsprechung zwischen DNA-Sequenz und Protein (Struktur und Funktion) mehr gibt. Denn die Regulation des alternativen Spleißens, d.h. die Entscheidung darüber, welche Proteinvariante aus einer gegebenen DNA-Sequenz entsteht, hängt nicht allein von dem zu spleißenden Gen selbst ab, sondern auch von gegenüber der RNA externen Faktoren, d.h. vom Gesamtzustand der Zelle.<sup>16</sup> So sind etwa Proteine, die an die RNA binden und dadurch den Spleißprozess positiv oder negativ beeinflussen, in vielen Fällen entweder Gewebe-spezifisch oder treten nur in bestimmten Phasen der Entwicklung eines Organismus auf. Die Frage, was ein Gen ist, kann also nicht nur durch den Blick auf eine bestimmte DNA-Sequenz entschieden werden. Der Kontext, der Zustand der gesamten Zelle legt fest, was ein Gen ist.

## *2. Kontextabhängigkeit des genetischen Codes*

Eine der wichtigsten Entdeckungen der Molekularbiologie in den 1960er/70er-Jahren war der nahezu universelle Charakter des genetischen Codes. Die Zuordnung eines bestimmten Basentriplets zu einer Aminosäure oder einem Stoppcodon ist bei fast allen Lebewesen – sowohl bei Eukaryoten als auch bei Archaeobakterien und Eubakterien – identisch. Diese erstaunliche Tatsache wird als ein wesentliches Argument für den gemeinsamen evolutionären Ursprung aller heute lebenden Organismen angesehen.

Es gibt jedoch eine Reihe von Ausnahmen im Hinblick auf die Universalität des genetischen Codes. Bei der so genannten Umwidmung des genetischen Codes („Codon Reassignment“) wird ein Codon einer anderen Aminosäure oder Funktion (z.B. der Stoppfunktion) zugeordnet als im „kanonischen Code“. Die meisten Umwidmungen treten in spezialisierten genomischen „Nischen“<sup>17</sup> auf. Bereits seit den Untersuchungen von Frederick Sanger Ende der 1970er-Jahre ist bekannt, dass besonders in mitochondrialen Genomen häufig ein Nicht-Standardcode verwendet wird. Aber „Nicht-Standardcodes sind auch von den Kerngenomen niederer Eukaryoten bekannt. Oft ist eine Modifikati-

---

<sup>14</sup> Vgl. Stetefeld/Ruegg (2005).

<sup>15</sup> Vgl. <http://www.eurasnet.info/alternative-splicing/what-is-alternative-splicing/AS> (letzter Aufruf 16.7.09).

<sup>16</sup> Vgl. <http://www.eurasnet.info/alternative-splicing/what-is-alternative-splicing/control> (letzter Aufruf 16.7.09).

<sup>17</sup> Vgl. Atkins/Baranov (2007), 1004.

on auf eine kleine Gruppe von Organismen beschränkt und häufig beinhaltet sie eine Neuordnung der Stoppcodons [...].<sup>18</sup>

Eine besondere Herausforderung für das klassische molekulare Genkonzept ist die *kontextabhängige* Umwidmung des genetischen Codes (context-dependent codon reassignment). Dabei kann die DNA- bzw. RNA-Sequenz, die ein Basentriplett umgibt, die Bedeutung des entsprechenden Codons innerhalb eines Organismus verändern. Es sprechen also nicht, wie im einfachen Fall der Umwidmung, zwei Organismen(gruppen) unterschiedliche genetische „Sprachen“, sondern ein Organismus kann ein Codewort – in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext – unterschiedlich „übersetzen“.

Eine kontextabhängige Umwidmung tritt nach bisherigem Forschungsstand vor allem dann auf, wenn das zu synthetisierende Protein die seltenen Aminosäuren Selenocystein oder Pyrrolysin enthält.<sup>19</sup> Die Codons für diese Aminosäuren „haben eine zweifache Bedeutung, da sie in den betreffenden Organismen außerdem als Stoppcodons dienen [...]. Ein selenocystein codierendes 5'-UGA-3'-Codon unterscheidet sich von dem, das tatsächlich die Termination bestimmt, durch die Anwesenheit einer Haarnadelschleife in der mRNA. [...] Die Erkennung des Selenocystein codons erfordert die Wechselwirkung zwischen der Haarnadelstruktur und einem speziellen Protein, das an der Translation dieser mRNAs beteiligt ist.“<sup>20</sup>

Wie Anton Turanov et al. an dem marinen Einzeller *Euplotes crassus* zeigen konnten, kann ein einziges Triplett nicht nur für eine Aminosäure und ein Stoppcodon stehen, sondern auch für zwei unterschiedliche Aminosäuren – und das sogar innerhalb eines einzigen Gens.<sup>21</sup> Auch hier ist der Bedeutungsunterschied wieder abhängig von der räumlichen Struktur der mRNA und damit vom Kontext. Befindet sich am Ende der prä-mRNA eine kurze räumliche Schleife, dann wird ein UGA-Triplett, das sich in der Nähe dieser Schleife befindet, in die Aminosäure Selenocystein translatiert, statt wie sonst üblich in Cystein.

Wie im Fall des alternativen Spleißens ist es also auch bei der kontextabhängigen Umwidmung des genetischen Codes nicht allein die lineare DNA-Sequenz, die die Struktur des zu synthetisierenden Proteins festlegt.

---

<sup>18</sup> Brown (2007), 24.

<sup>19</sup> Vgl. z.B. Atkins/Baranov (2007), 1004: „[...] the common perception has been that each triplet in the genetic code has an unambiguous meaning, coding for one of the 20 common amino acids or for stop. However, two additional amino acids – selenocysteine and pyrrolysin – are now known to be directly encoded in a tiny number of genes. They are specified by what are stop codons in essentially all other genes, and interpreting these codons involves a dynamic competition with the termination function.”

<sup>20</sup> Brown (2007), 25.

<sup>21</sup> Vgl. Turanov et al. (2009).

### 3. Kontextabhängigkeit der Genexpression

Die Kontextabhängigkeit biologischer Prozesse geht jedoch über die Bedeutung außer-genischer Regionen der DNA bzw. RNA noch hinaus. Dies zeigt sich etwa im Hinblick auf die zentrale Frage der Genregulation. Jede Zelle eines Organismus enthält grundsätzlich die gleiche DNA. Zur Entwicklung des Organismus ist es aber entscheidend, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt und in einem bestimmten Gewebe nur jeweils ganz bestimmte Gene exprimiert (d.h. die in ihnen enthaltene Information zur Synthese eines Proteins abgelesen) werden. Entsprechend gibt es unterschiedliche „Expressionsmuster“: In einer Zelle sind, je nach Ort und Entwicklungszeitpunkt, manche Gene angeschaltet (d.h. sie werden exprimiert), andere sind abgeschaltet (d.h. sie werden nicht exprimiert).

Schon die inhärente Raum-Zeitlichkeit dieser Expressionsmuster weist auf die starke Kontextabhängigkeit der Genexpression hin.<sup>22</sup> Die entscheidende Frage ist aber: wie erfolgt die Regulation der Genexpression? Wie entscheidet sich, wann ein Gen abgelesen wird und wann nicht?

Die klassische Antwort ist, dass die Regulation über Proteine mit spezifischer regulatorischer Funktion erfolgt. Aber neben den Regulationsproteinen (die ja letztlich wieder auf die Aktivität von Genen zurückzuführen sind) gibt es auch eine Reihe von Regulationsmechanismen, die als *epigenetisch* bezeichnet werden. Epigenetische Mechanismen im biologischen Sinn sind erbliche Veränderungen des Phänotyps, d.h. der beobachtbaren Merkmale des Organismus, ohne Veränderung des Genotyps.<sup>23</sup>

Ein Beispiel dafür, wie ein epigenetischer Mechanismus zur Regulation der Genexpression beitragen kann, ist die so genannte *DNA-Methylierung*, bei der eine Veränderung der Genomaktivität aufgrund einer chemischen Veränderung des DNA-Moleküls – dem Anhängen von Methylgruppen am Cytosin – stattfindet. Eine solche Methylierung ist verbunden mit dem vorübergehenden Abschalten der entsprechenden Regionen des Genoms, also mit einer Repression der Genaktivität in methylierten Bereichen der DNA. Die aktiven Gene befinden sich dagegen in nichtmethylierten Regionen.

---

<sup>22</sup> Vgl. Futuyma (2005), 476.

<sup>23</sup> Diese Form der „Epigenetik“ kann also nicht mit der „Epigenesis“ im klassischen Sinn gleichgesetzt werden – auch wenn die Entdeckung epigenetischer Mechanismen heute dazu beitragen, die durch die Betonung genetischer Faktoren insgesamt eher präformationistisch geprägte Vorstellung von der Individualentwicklung wieder mehr in Richtung eines Epigenesis-Konzeptes zu verschieben. Vgl. dazu z.B. Maienschein (2005).

Da das Methylierungsmuster nach einer Zellteilung erhalten bleibt, wird die Information darüber, welche Gene exprimiert werden sollen, an die Tochterzellen weitergegeben. Es entstehen Zelllinien mit einem bestimmten Methylierungsmuster. Man spricht in diesem Fall von Erhaltungsmethylierung. Auch im Laufe der Ontogenese finden Veränderungen des Methylierungsmusters (de novo-Methylierungen) statt, bei denen es zu einem vorübergehenden oder gewebespezifischen Abschalten von Genen kommt.

Interessant ist, dass der in spezifischer Weise modifizierte Zustand häufig vererbt wird. Durch die DNA-Methylierung trägt der sich entwickelnde Organismus also von Anfang an auch nicht-genetische (bzw. epigenetische) Informationen über die Aktivität oder Inaktivität bestimmter Bereiche des Genoms. Der epigenetische, außerhalb der DNA liegende Kontext hat damit starken Einfluss auf die Genexpression, also darauf, wann ein bestimmtes Gen abgelesen wird.

#### 4. Kontextabhängigkeit der Individualentwicklung

Das letzte Beispiel zeigt die große Bedeutung nicht-genetischer kontextueller Faktoren für die *gesamte* Ontogenese. Das „Startkapital“ der Zygote besteht keineswegs nur aus der DNA von Vater und Mutter, sondern darüber hinaus auch aus zahlreichen, bereits in der unbefruchteten Eizelle enthaltenen mütterlichen Proteinen und RNAs. Wichtig ist dies vor allem, weil für die Entwicklung des Embryos neben der genetischen Information auch so genannte *positionelle Informationen* vorhanden sein müssen, die die räumliche Anordnung der einzelnen Teile des Organismus markieren, z.B. das zukünftige Vorder- und Hinterende (oder die rechte und linke Seite).<sup>24</sup> Diese Informationen werden durch chemische Konzentrationsgradienten von Proteinen gegeben und die meisten dieser Proteine werden nicht von Genen im Embryo neu synthetisiert, sondern von RNAs, die von der *Mutter* in den Embryo gelangen. Bereits in der unbefruchteten Eizelle ist damit die Orientierung des späteren Embryos festgelegt – bevor dieser überhaupt sein vollständiges genetisches Material besitzt. Auch hier bestimmt also der Kontext die Entwicklung des Individuums entscheidend mit.

---

<sup>24</sup> vgl. Brown (2007), 489f.; Keller (2003), 174ff.

### 3. Der Organismus als Entwicklungssystem

Was bedeuten die dargestellten Befunde aus biophilosophischer Sicht? Vor allem zeigen sie: die DNA selbst kann nicht das gesuchte *Formprinzip* sein. Die Rede von einem *genetischen* Entwicklungsprogramm ist nicht nur irreführend, sondern schlicht falsch.<sup>25</sup>

Wie Susan Oyama zutreffend sagt, ist das Schlimme an der Erklärung biologischer Prozesse mit Vokabeln wie Rezept oder Programm nicht, dass damit *nichts* erklärt wird – sondern im Gegenteil: dass damit scheinbar *alles* erklärt wird.<sup>26</sup> Problematisch ist aus biophilosophischer Sicht vor allem, dass die DNA im Rahmen der Programmmetapher eben nicht nur als *ein* wichtiger Kausalfaktor bei der Individualentwicklung angesehen wird, sondern zugleich als Antwort auf die alte ontologische Frage nach dem Wesen eines Lebewesens. Die DNA erscheint als *Essenz*, als „Formprinzip“, das (wie ein Homunkulus) lenkend und regulierend *hinter* dem Entwicklungsprozess steht. Das ist aber eine Rolle, die der DNA, wie wir gesehen haben, nicht zukommt.

Denn alle genannten Prozesse weisen auf die grundlegende *Kontextabhängigkeit* der Entwicklung, der Gene und der Genexpression, sogar des genetischen Codes hin. Gene und die Informationen, die sie tragen, liegen nicht wie ein gebrauchsfertiges Rezept, als „Instruktionenbuch“, einfach in jeder Zelle bereit.<sup>27</sup> Stattdessen bestimmen zu jedem Zeitpunkt in der Entwicklung des Organismus die aktuell vorliegenden genetischen, zellulären und extrazellulären Faktoren, was ein Gen ist, welche Information vorliegt, wann diese Information zur Herstellung eines Proteins herangezogen wird und wie die Entwicklung weiter geht. Eine Erklärung der Entstehung organismischer Formen kann sich daher nicht auf die Vorstellung der Abarbeitung eines genetischen Programms beschränken.

---

<sup>25</sup> Man könnte den Begriff „Programm“ in diesem Zusammenhang sogar als eine genetische Variante des Vitalismus ansehen, wenn damit gemeint ist, dass es tatsächlich eine *immaterielle* Information in der DNA ist, die die Entwicklung im buchstäblichen Sinn steuert, vgl. Vinci/Robert (2005), 203.

<sup>26</sup> Oyama (2000), 73.

<sup>27</sup> Vgl. dazu Rehmann-Sutter (2005), 15: „Die Idee, dass das Genom eine Art von Instruktionenbuch sei, das die Zellen so anleite, dass sie sich zum reifen Organismus entwickeln, muss in einer nicht unwesentlichen Weise modifiziert werden. Die Instruktionen stehen nicht in Form von sequenzieller Information auf der DNA und warten darauf, abgerufen und umgesetzt zu werden. Es ist vielmehr so, dass die Instruktion, damit sie zu Stande kommt, gleichberechtigt neben der Sequenzinformation auch positionelle Information braucht. Erst gemeinsam bildet sich die für die Entwicklung relevante Information.“ Außerdem ist, wie wir gesehen haben, auch der Zusammenhang zwischen der physikalischen Existenz (der Struktur) eines Gens und seiner Funktion abhängig vom Kontext. Betrachtet man materielle (klassisch molekulare) „Gene“ – d.h. DNA – isoliert von allen anderen Zellbestandteilen, dann besitzen sie keinerlei Bedeutung für die Entwicklung eines Organismus. Erst die Zelle mit all ihren Zellbestandteilen macht die DNA-Sequenzen zu funktionellen Genen.

Aber bedeutet diese Kritik an der Vorstellung eines *genetischen* Programms, dass man vollständig auf die *Programmmetapher* in der Biologie verzichten muss?

Nicht unbedingt. Biophilosophen wie Evelyn Fox Keller sprechen sich stattdessen dafür aus, die Metapher vom „Entwicklungsprogramm“ zwar weiter zu verwenden, aber vor dem Hintergrund des interaktionistischen Konsensus den Blick wieder verstärkt auf den Organismus *als Ganzes* zu richten, statt sich auf die molekulare Genebene zu beschränken. In diesem Sinn würde ein *Entwicklungsprogramm*, in dessen Verlauf „Informationen“ über die Formen und Eigenschaften des Organismus umgesetzt werden, aus der Interaktion zahlreicher untereinander vernetzter genetischer und nicht-genetischer Kausalfaktoren bestehen.

Susan Oyama weist allerdings zu Recht darauf hin, dass das „Programmkonzept“ eigentlich nicht mehr *gebraucht* würde, wenn biologische Sachverhalte so als Merkmale des gesamten Systems „Organismus“ beschrieben werden.<sup>28</sup> Denn die Vielzahl von Prozessen, die in dem System ablaufen, bestimmen und kontrollieren die Entwicklung ganz von allein, ohne dass man eine *zusätzliche* Entität, einen „Plan“ oder ein „Programm“, *hinter* diesen Prozessen annehmen müsste. Der Begriff „Programm“ passt allenfalls dann auf biologische Prozesse, wenn er nicht als ein Satz von Instruktionen bzw. Rezepten verstanden wird, die die Prozesse anleiten („dirigieren“), sondern mit dem Prozess *selbst* identifiziert wird.<sup>29</sup> Prozess und Plan sind in diesem Fall identisch. Es wäre daher eine völlig unnötige Mystifizierung des *Entwicklungsprozesses*, weiter von einem *Entwicklungsprogramm* zu reden.

Dazu kommt: Auch wenn sich Biologen und Biophilosophen zum interaktionistischen Konsens bekennen und die Programmmetapher konsequent auf nicht-genetische Faktoren ausweiten, besteht immer noch die Gefahr, dass der Begriff „Programm“ so fest mit „den Genen“ verbunden ist, dass diesen weiterhin (vielleicht unbewusst) eine *besondere* Rolle bei der Entwicklung zugesprochen wird. Der Interaktionismus wäre dann allenfalls ein Lippenbekenntnis, von dem die hartnäckige Vorstellung vom Genom als Formprinzip weitgehend unberührt bleibt.

Um dieser Gefahr zu entgehen, schlägt Oyama in ihrem einflussreichen Buch „The Ontogeny of Information“ (1985) als radikalere und vielleicht überzeugendere Lösung vor, auf den Begriff des Programms ganz zu verzichten und die Individualentwicklung innerhalb eines neuen terminologischen und konzeptionellen Rahmens zu beschreiben.

---

<sup>28</sup> Vgl. Oyama (2000), 62.

<sup>29</sup> Vgl. Oyama (2000), 73f.

Kernthese ihrer “Entwicklungssystemtheorie” (Developmental Systems Theory, kurz DST) ist, dass die Dichotomie zwischen Organismus und Umwelt aufgegeben werden muss. Denn es entwickeln sich nicht die Organismen an sich, sondern Organismus-Umwelt-Systeme: Der sich entwickelnde Organismus *in seinem spezifischen Kontext* kann als ein Entwicklungssystem bezeichnet werden.<sup>30</sup>

Die DST untersucht daher alle Entwicklungsressourcen, d.h. die unterschiedlichsten Faktoren, die für die Entwicklung eines Organismus eine Rolle spielen, ohne dabei bestimmte Faktoren (z.B. Gene) als *besondere Art von Kausalfaktoren* herauszuheben, die innerhalb fester Rahmenbedingungen zwangsläufig zur Entwicklung einer bestimmten Form führen müssen. Kennzeichnend für die DST ist eine starke Betonung des Prozesscharakters biologischer Phänomene. So werden etwa *Gene* nach Oyama „eher erschaffen als vererbt“,<sup>31</sup> da durch den Entwicklungsprozess der informationelle Gehalt der Gene erst konstruiert wird<sup>32</sup> – und nicht etwa anders herum, wie die Programmmetapher nahe legt.

Entsprechend ist *Information* nichts, was man in der Zelle vorfindet und was entweder realisiert wird oder nicht. Auch Information (zur Herstellung eines Proteins und erst recht für einen komplexen Phänotyp) entsteht erst im aktuellen Prozess in der Zelle: Es gibt eine „Ontogenese“, eine Individualentwicklung der Information, wie es eine Ontogenese des Organismus gibt.

Und ebenso existiert keine von Anfang an vorgegebene (bzw. in den Genen verschlüsselt enthaltene) *Form* als Endziel der Entwicklung. Form ist nichts, was der Entwicklung organismischer Strukturen im Sinne eines Ziels oder Plans vorangestellt ist. Sie ist historisch und kontingent und wird erst im Entwicklungsprozess, durch die Veränderungen im Entwicklungssystem, konstruiert.<sup>33</sup> Daher ist es falsch, „Form“ (ob im ursprünglichen aristotelischen Sinn oder in der modernen Version des DNA-„Rezeptes“) als eine Entität anzusehen, die zum Entwicklungsprozess in einer Beziehung von Schöpfer und Schöpfung steht. Entwicklung kann vielmehr als „Abfolge von Zyklen der Interaktion“<sup>34</sup> zwischen den unterschiedlichen Entwicklungsressourcen verstanden werden.

---

<sup>30</sup> Vgl. Stotz (2005), 125.

<sup>31</sup> Vgl. Stotz (2006), 907.

<sup>32</sup> Vgl. Stotz (2006), 907: „The developmental process interactively constructs the informative-instructional content of genes.“

<sup>33</sup> Vgl. Moss (1992), 345; Oyama (2000), 26f. und 156f.

<sup>34</sup> Stotz (2005), 125.

Oyamas Theorie ist damit eine „radikale Absage an alle präformationistischen Ideen von Entwicklung“.<sup>35</sup> “The developmental system [...] does not have a final form, encoded before its starting point and realized at maturity. It has, if one focuses finely enough, as many forms as time has segments.”<sup>36</sup>

## Literaturverzeichnis

Aristoteles: De Generatione Animalium.

Atkins, John F./Baranov, Pavel V. (2007): Translation: Duality in the genetic code. In: Nature 448, 1004–1005.

Brown, Terry A. (2007): Genome und Gene. Lehrbuch der molekularen Genetik. Berlin: Spektrum Akad. Verl.

Condit, Celeste M./Condit, Deirdre M. (2001): Blueprints and Recipes: Gendered Metaphors for Genetic Medicine. In: Journal of Medical Humanities 22, 29–39.

Dawkins, Richard (2008): Geschichten vom Ursprung des Lebens. Eine Zeitreise auf Darwins Spuren. Berlin: Ullstein.

Delbrück, Max (1971): Aristotle-totle-totle. In: Monod, Jacques/Borek, Ernest/Lwoff, Andre (Hg.): Of Microbes and Life. New York: Columbia University Press, 50–55.

Futuyma, Douglas J. (2005): Evolution. Sunderland, Mass.: Sinauer Ass.

Karafyllis, Nicole C. (2003): Das Wesen der Biofakte. In: Karafyllis, Nicole C (Hg.): Biofakte. Versuch über den Menschen zwischen Artefakt und Lebewesen. Paderborn: mentis, 11–26.

Keller, Evelyn Fox (2003): Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors, and machines. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.

Maienschein, Jane (2005): Epigenesis and Preformationism. In: Stanford Encyclopedia of Philosophy (Online).

Moss, Lenny (1992): A Kernel of Truth? On the Reality of the Genetic Program. In: Philosophy of Science Association 1, 335–348.

---

<sup>35</sup> Stotz (2005), 126.

<sup>36</sup> Oyama (2000), 27.



- Oyama, Susan (2000): *The ontogeny of information. Developmental systems and evolution.* Durham, NC: Duke University Press.
- Rehmann-Sutter, Christoph (2005): *Zwischen den Molekülen. Beiträge zur Philosophie der Genetik.* Tübingen: Francke.
- Stetefeld, Jörg/Ruegg, Markus A. (2005): Structural and functional diversity generated by alternative mRNA splicing. In: *Trends in Biochemical Sciences* 30, 515–521.
- Stotz, Karola (2005): Organismen als Entwicklungssysteme. In: Krohs, Ulrich/Toepfer, Georg (Hg.): *Philosophie der Biologie. Eine Einführung.* Frankfurt am Main: Suhrkamp, 125–143.
- Stotz, Karola (2006): With ‘Genes’ Like That, Who Needs an Environment? ‘Postgenomics’ Argument for the ‘Ontogeny of Information’. In: *Philosophy of Science* 73, 905–917.
- Turanov, Anton A./Lobanov, Alexey V./Fomenko, Dmitri E./Morrison, Hilary G./Sogin, Mitchell L./Klobutcher, Lawrence A. et al. (2009): Genetic Code Supports Targeted Insertion of Two Amino Acids by One Codon. In: *Science* 323, 259–261.
- Vinci, Tom/Robert, Jason Scott (2005): Aristotle and Modern Genetics. In: *Journal of the History of Ideas* 66, 201–222.