

Kapitel 4:

Was ist das Gen nicht?

Der negative ontologische Status des Gens

Das in Abschnitt 1.3 vorgestellte klassisch-molekulare Gen scheint alle Voraussetzungen dafür zu erfüllen, die kausale Essenz des Organismus zu sein: Gene liegen im Inneren des Organismus verborgen und sie bestimmen das charakteristische Wesen – die Spezieszugehörigkeit und die individuelle Identität – des Individuums durch ihre besondere kausale Kraft. Mit der Krise des klassisch-molekularen Gens wurde jedoch auch der Glaube an genetische Essenzen erschüttert. Im Gegensatz zu den mit dem klassisch-molekularen Konzept verbundenen genessentialistischen Vorstellungen sind nahezu alle modernen Genkonzepte im Kern nichtessentialistisch. Allerdings weisen die jeweiligen Autoren nur selten explizit darauf hin. Ein Grund dafür ist vermutlich, dass die Ablehnung des Genessentialismus für sie so selbstverständlich ist, dass ihnen dieser Umstand nicht erwähnenswert erscheint. Wie wir in den letzten beiden Kapiteln anhand des Chimärenbeispiels und der Analyse der Gensprache gesehen haben, unterscheidet sich jedoch die Wahrnehmung des Gens zwischen Biologen und Biophilosophen einerseits und Fachfremden – sowohl Nicht-Wissenschaftlern als auch Philosophen anderer Disziplinen als der Biophilosophie – andererseits in ganz entscheidender Weise: Implizite essentialistische Vorstellungen sind bemerkenswert resistent gegen Veränderungen des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes. In den nun folgenden Kapiteln 4 und 5 werde ich daher versuchen, den nichtessentialistischen Charakter der modernen Biologie und Genetik explizit zu machen und durch empirische Belege zu stützen.

Um zu verstehen, warum »die Gene« nicht die ontologisch-kausale Essenz des Individuums sein können, werde ich in diesem Kapitel in einem ersten Schritt zeigen, dass Gene nicht die richtige ontologische Beschaffenheit haben, um als Essenz eines Organismus zu fungieren. Dazu versuche ich zunächst, den

ontologischen Status des Gens zu erhellen, soweit dies im Hinblick auf den gegenwärtigen Forschungsstand möglich ist. Nach einem Überblick über die Probleme des klassisch-molekularen Genkonzeptes (4.1) und über einige in der Biologie und Biophilosophie vorgeschlagene Lösungen (4.2) werden die wesentlichen Gemeinsamkeiten der vielfältigen modernen Genkonzepte herausgearbeitet (4.3). Durch die Frage, was Gene im Gegensatz zur allgemeinen Auffassung *nicht* sind und *nicht* können, sollen danach die Umrisse eines ontologischen Genkonzeptes gezeichnet werden, das die neuen biologischen Erkenntnisse angemessen berücksichtigt (4.4). Dabei wird sich zeigen, dass der am Ende von Kapitel 3 angesprochene Vorschlag, Gene als Prozesse zu begreifen, dem Bild des modernen postgenomischen Gens tatsächlich näher kommt, als die verbreitete Vorstellung von Genen als materiellen molekularen Dingen (4.5).

Die starke Kontextabhängigkeit des gesamten Prozesses der Proteinbiosynthese, die in modernen Genkonzepten besonders betont wird, lässt zugleich auch die Möglichkeit höchst zweifelhaft erscheinen, dass Gene in der Ontogenese eines Organismus die kausale Rolle einer Essenz spielen könnten. In einem zweiten Schritt soll diese Vermutung in Kapitel 5 dadurch gestärkt werden, dass die Bedeutung nichtgenetischer Faktoren für die Ontogenese, und insbesondere für die Regulation der Genomexpression, herausgestellt wird. Dabei zeigt sich, dass auch ein Verzicht auf die nähere Bestimmung des Genbegriffs und der Verweis auf das gesamte Genom als mögliche Essenz keine plausible Interpretation des genetischen Essentialismus liefert.

4.1 DIE DESINTEGRATION DES KLASSISCH-MOLEKULAREN GENS

In den frühen Jahren der Molekulargenetik bestand die Hoffnung, dass durch das klassisch-molekulare Genkonzept eine Verschmelzung der funktionalen und strukturellen Aspekte des Genbegriffs ermöglicht würde. Denn wenn konkrete Bereiche eines Chromosoms im strukturellen *und* funktionalen Sinn als Gen angesehen werden könnten, wären Gene – ähnlich wie Atome in der Physik – reale materielle Entitäten mit einer gemeinsamen Essenz:

»[...] if genes can be identified as fragments of chromosomal DNA, these fragments being both replicating units and functional units coding for amino-acid sequences, it seems reasonable to interpret genes philosophically as a class of real physical things. Genes, on this account, turn out to be robust ›natural kinds‹, just like organisms, tissues, cells, or chromosomes. They are clearly located somewhere, they have a well-identified molecular na-

ture (as stretches of DNA), and they perform well-defined functions (replicating and coding for polypeptides).«¹

Die Hoffnung auf eine problemlose Vereinigung der strukturellen und funktionalen Komponente des Gens auf molekularer Grundlage hat sich jedoch nicht erfüllt. Denn gerade die für das klassisch-molekulare Gen kennzeichnende Vorstellung einer eindeutigen 1:1-Beziehung zwischen der Genstruktur (einem Abschnitt auf dem DNA-Molekül) und der Genfunktion (dem funktionalen Produkt, für welches das Gen codiert), die zumindest außerhalb fachbiologischer Kreise immer noch überaus weit verbreitet ist, hat sich seit Mitte der 1970er Jahre zunehmend als wissenschaftlich nicht haltbar erwiesen. Es besteht jedoch keineswegs Einigkeit darüber, wie ein modernes Genkonzept aussehen sollte, das dem aktuellen Erkenntnisstand angemessen Rechnung trägt. Raphael Falk beschreibt das moderne Gen daher sehr zutreffend als ein »concept in tension«², andere Autoren kritisieren, dass momentan »keiner mehr so recht weiß, was man denn nun genau unter einem Gen zu verstehen habe«³.

Der Genbegriff befindet sich offenbar in einer Krise. Aber wie kam es dazu? Die Vielzahl empirischer Befunde, durch die das klassisch-molekulare Genkonzept immer mehr in die Kritik geraten ist, kann grob in vier Problemgruppen unterteilt werden.⁴

A) Gene haben keinen festen Ort auf der DNA. Sie können nicht verbindlich und als kontinuierliche Entitäten lokalisiert werden.

Dies zeigt zum einen die Existenz transponierbarer, beweglicher Genelemente, zum Beispiel der so genannten Transposons. Zwar sind die meisten von ihnen inaktiv, aber einige besitzen die Fähigkeit zu »springen«, das heißt ihre Position innerhalb des Genoms zu verändern.

Zum anderen, und das ist eine weit größere Herausforderung für das klassisch-molekulare Konzept, finden bei vielen Genen nach der Transkription umfangreiche Modifikationen der mRNA statt. Die ursprünglich von der DNA transkribierte prä-mRNA ist nur die Vorstufe der reifen mRNA. So weiß man seit den 1970er Jahren, dass es in den Genen von Eukaryoten (das heißt von komplexen Organismen mit Zellkern) codierende DNA-Sequenzen (Exons) und nicht-codierende DNA-Sequenzen (Introns) gibt. Nur die Exons dienen als Vorlage für

1 Gayon (2000), 80.

2 Falk (2000).

3 Beurton (2005).

4 Vgl. dazu zum Beispiel El-Hani (2007); Portin (2009).

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 entfernt (»gespleißt«) und die übrig bleibenden Exons werden neu verknüpft. Dabei können sogar Exons miteinander verbunden werden, die von entfernten Bereichen der DNA oder von unterschiedlichen RNA-Transkripten stammen. Wie Scherrer und Jost betonen, zeigt die Möglichkeit des Spleißens der prä-mRNA »that the coding sequence is in most cases fragmented at the genomic level. In other words, only fragments in place of entire genes are stored in the DNA [...]. From the point of view of the original genetic definition of the gene [...] this means that the gene has to be *created* from its parts encoded in the DNA before it can be expressed.«⁵

B) Gene sind keine diskreten Entitäten mit einer spezifischen materiellen Grundlage. Ein DNA-Bereich kann zu unterschiedlichen Genen gehören.

Ein bestimmter DNA-Abschnitt kann nicht immer ausschließlich einem einzigen Gen zugeordnet werden. Dies zeigt sich etwa am Beispiel der so genannten überlappenden Gene, die sich Basensequenzen teilen, aber für unterschiedliche Genprodukte codieren, »da die Transkripte von unterschiedlichen Startpunkten aus und in unterschiedlichen Leserastern translatiert werden«⁶. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass überlappende Transkripte nicht nur in Virengenomen, sondern auch in eukaryotischen Genomen wie dem des Menschen keineswegs selten sind: »The human transcriptome is composed of an interlaced network of overlapping transcripts. [...] transcripts encoded on both strands often use the same sequences. Such overlapping transcription is observed in almost 50% of the investigated cases [...]. We believe this estimate to be an underrepresentation.«⁷

Wie eine aktuelle Studie zeigt, können DNA-Abschnitte darüber hinaus gewebeabhängig eine duale Funktion haben: zum einen als proteincodierendes Exon und zum anderen als Enhancer für Nachbargene.⁸ Der gleiche Sequenzbereich kann also sowohl Teil eines Strukturgens als auch Regulatorgen sein. Die Vorstellung, dass Gene materielle DNA-»Partikel« sind, ist damit hinfällig. Zu

5 Scherrer/Jost (2007a), 67f.

6 Brown (2007), 271.

7 Cheng et al. (2005), 1152. Vgl. dazu auch Pearson (2006), 399: »Instead of discrete genes dutifully mass-producing identical RNA transcripts, a teeming mass of transcription converts many segments of the genome into multiple RNA ribbons of differing lengths.«

8 Vgl. Birnbaum et al. (2012).

einem ganz ähnlichen Ergebnis führen die Befunde der folgenden Problemgruppe.

C) Die räumlichen Grenzen des Gens verschwinden zunehmend zugunsten eines genetischen Kontinuums.

Es kann nicht eindeutig angegeben werden, welche Bereiche der DNA zu einem Gen mit einer bestimmten Funktion gehören und welche nicht: »Many scientists are now starting to think that the descriptions of proteins encoded in DNA knows no borders – that each sequence reaches into the next and beyond.«⁹ Manche Autoren sprechen gar von einem Kontinuum der Gene beziehungsweise Transkripte, das sich sogar über die Grenzen einzelner Chromosomen hinweg erstrecken kann.¹⁰ Der Grund dafür ist zum einen, dass, wie das ENCODE-Projekt gezeigt hat, ein Großteil der DNA fortlaufend transkribiert wird, wobei die Transkripte nicht nur als Vorlage für die Proteinsynthese dienen, sondern auch andere Funktionen haben können, zum Beispiel bei der Regulation der Genomexpression. Zum anderen können Transkripte von normalerweise getrennten Genen fusionieren und so ein vollständig anderes Protein erzeugen (»trans-Spleißen«). Und auch Enhancer, regulatorische DNA-Sequenzen, die die Transkriptionsrate eines Gens erhöhen und mehrere tausend Basenpaare vor dem Anfang oder nach dem Ende des »eigentlichen«, für ein Proteinprodukt codierenden Gens liegen, stellen eine Herausforderung für eine klare Grenzziehung dar. Ein weiteres damit verbundenes Problem ist, dass der Enhancer, da er auf dem DNA-Strang weit entfernt liegt, seine regulatorische Funktion nur ausüben kann, wenn die DNA eine ephemere Schleife bildet und ihn so in räumliche Nähe eines Gens bringt. Der Raum, der für die Konstituierung eines Gens von Bedeutung ist, ist also nicht zweidimensional, das heißt allein durch die lineare DNA-Sequenz bestimmt, sondern kann besser als eine dreidimensionale Matrix aufgefasst werden.¹¹

Die drei bisher diskutierten Problemgruppen machen Modifizierungen des klassisch-molekularen Genkonzeptes erforderlich, aber sie stellen es nicht notwendigerweise vollständig in Frage. So kann man sowohl im Hinblick auf bewegliche Genelemente als auch auf überlappende Gene argumentieren, dass die Sequenz des jeweils gebildeten Proteins immer noch eindeutig durch die Sequenz einer mRNA festgelegt wird, die ausgehend von einem bestimmten Bereich der DNA transkribiert wird. Auch wenn der genaue Ort eines Gens auf

9 Pearson (2006), 399.

10 Vgl. Pearson (2006), 400.

11 Vgl. dazu Beurton (2005); Scherrer/Jost (2007a).

dem Chromosom nicht ein für alle Mal festgelegt werden kann und DNA-Abschnitte Bestandteil verschiedener Gene sein können, so ist doch jede *konkrete* Expression eines Proteins eindeutig auf die Aktivität eines bestimmten Bereichs auf der DNA zurückführbar. In diesem Sinne könnte die Definition des molekularen Gens als eines DNA-Abschnitts, der durch seine Sequenz für ein funktionales Produkt wie ein Polypeptid codiert, durchaus beibehalten werden.

Ähnlich verhält es sich bei der Frage nach den räumlichen Grenzen des Gens. Im Gegensatz zum klassisch-molekularen Konzept werden regulatorische Elemente wie Enhancer und Promotoren, die dem codierenden Bereich unmittelbar vorangehen, heute von manchen Biologen als Bestandteil des Gens interpretiert, da sie unverzichtbar für die Expression des Gens sind.¹² Allerdings ist diese Form der Modifizierung des klassisch-molekularen Genkonzeptes höchst umstritten, da eine Integration aller Regulationselemente die räumlichen Ausmaße des jeweiligen Gens extrem erweitern würde. Zudem kann die Ebene der Regulation der Genomexpression vom Prozess der Expression selbst eindeutig unterschieden werden. Zwar sind Enhancer von zentraler Bedeutung für die Regulation der Expression. Aber in diesem Fall geht es im Wesentlichen um die Frage, wann beziehungsweise wo ein spezifisches Gen in welchem Ausmaß exprimiert wird – und nicht darum, welche Funktion dieses Gen besitzt, das heißt zu welchem funktionalen Produkt die Expression führt. Die meisten Biologen halten Enhancer daher nicht für einen Bestandteil des Gens. Anders ist es mit Regulationsfaktoren, die nicht nur – wie Enhancer und Promotoren – für Zeitpunkt, Ort und Ausmaß der Expression eines bestimmten Gens bedeutsam sind, sondern für die spezifische Konstitution des Gens und seiner Produkte. Weit verbreitet ist etwa die Erweiterung des ursprünglichen klassisch-molekularen Genkonzeptes durch die Integration von DNA-Bereichen, die für ncRNAs mit regulatorischer Funktion codieren.¹³

Allen bisher genannten Problemen könnten Verfechter des klassisch-molekularen Gens also mit einer geringfügigen Umformulierung des Genkonzeptes begegnen. Eine grundsätzlichere Kritik, die das klassisch-molekulare Konzept letztlich zum Scheitern verurteilt, ist jedoch mit der folgenden Gruppe von Erkenntnissen verbunden.

12 Vgl. etwa Snyder/Gerstein (2003).

13 Vgl. die Ansätze von Gerstein et al. (2007) und von Scherrer/Jost (2007a), auf die ich Abschnitt 4.2 näher eingehen werde.

D) *Die DNA-Sequenz allein legt die Funktion eines Gens nicht fest.*

Aufgrund der Kontextabhängigkeit des Prozesses der Proteinsynthese (die auch schon für die vorangehenden Punkte eine wichtige Rolle spielt) enthält die DNA selbst allenfalls einen Teil der für die Synthese der funktionalen Produkte notwendigen Information.¹⁴ Die für das klassisch-molekulare Genkonzept sehr unangenehme Folge ist, dass keine eindeutige 1:1-Beziehung zwischen Genstruktur (Basensequenz) und Genfunktion (Aminosäuresequenz und Proteinfunktion) besteht. Beispiele für diese »molekulare Pleiotropie«¹⁵ findet man auf allen Schritten der Proteinsynthese:

- *Post-transkriptionale Ebene:* Nach der Transkription wird die prä-mRNA durch Prozesse wie alternatives Spleißen und RNA-Editing in unterschiedlicher Weise modifiziert, sodass zwischen der Struktur der prä-mRNA und der Struktur beziehungsweise Sequenz der reifen mRNA keine 1:1-Beziehung bestehen muss.¹⁶
- *Während der Translation:* Auch zwischen der Sequenz der reifen mRNA und der Aminosäuresequenz besteht keine 1:1-Beziehung, da die Nucleotidsequenz in Abhängigkeit vom jeweiligen zellulären Kontext durch Umwidmung des genetischen Codes oder programmierte Rasterverschiebung sowie durch

14 Als Kontext bezeichne ich im Folgenden die gesamte Umwelt eines Gens, das heißt sowohl extragenische Bereiche auf der DNA als auch zelluläre oder extrazelluläre nichtgenomische Faktoren. Den Informationsbegriff verwende ich, soweit nicht anders vermerkt, in dem in der Biologie üblichen Sinn als Fachterminus: Die genetische Information zur Herstellung eines funktionalen Produktes ist in Form spezifischer Basensequenzen in der DNA gespeichert und wird im Expressionsprozess »freigesetzt und für die Zelle verfügbar gemacht« (Brown [2007], 727). Wie in Kapitel 3 bereits angesprochen, wird Bedeutung, Berechtigung und Status des Begriffs der (genetischen oder biologischen) Information in der Biophilosophie heftig diskutiert, vgl. dazu die Überblicksdarstellung in Godfrey-Smith (2007).

15 Burian (2004), 59 bezeichnet als »molecular pleiotropy« alle Prozesse, bei denen »distinct molecules are derived from a single putative gene«.

16 Vgl. zum alternativen Spleißen Graveley (2001) und zum RNA-Editing Knoop (2011) mit weiteren Literaturangaben. Das Phänomen des alternativen Spleißens ist auch aus biophilosophischer Sicht bereits ausführlich diskutiert worden, vgl. Burian (2004); Downes (2004).

strukturelle Veränderungen der an der Translation beteiligten Proteine unterschiedlich »übersetzt« werden kann.¹⁷

- *Post-translationale Ebene:* Selbst zwischen einer gegebenen Aminosäuresequenz und der Funktion des Proteins besteht keine 1:1-Beziehung, da dem Protein nach der Translation durch Prozesse wie »gene sharing«¹⁸, posttranslationale Modifikationen und Multifunktionalität unterschiedliche molekulare und physiologische Rollen zugewiesen werden können.

Ich möchte im Folgenden auf jeder dieser drei Stufen der Proteinsynthese einige Mechanismen etwas näher betrachten, die den Aspekt der Kontextabhängigkeit genetischer Prozesse besonders gut verdeutlichen.

Post-transkriptionale Ebene: Alternatives Spleißen und RNA-Editing

Durch alternatives Spleißen, eine Variante des seit den 1970er Jahren bekannten Spleißens der primären prä-mRNA, können von einem einzigen »Gen« auf der DNA-Ebene ausgehend unterschiedliche Proteine synthetisiert werden, je nachdem, welche Abschnitte der prä-mRNA nach der Transkription als Introns herausgeschnitten und welche als Exons zusammengefügt und exprimiert werden. Eine bestimmte DNA-Sequenz kann dadurch in Abhängigkeit von Ort und Entwicklungszeitpunkt zur Entstehung von ganz unterschiedlichen funktionalen Produkten beitragen, was die Anzahl der in einer Zelle mithilfe eines gegebenen Gensatzes synthetisierbaren Proteine deutlich erhöht. 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

17 Vgl. zur Umwidmung des genetischen Codes Atkins/Baranov (2007) und Turanov et al. (2009) und zur Rasterverschiebung Farabaugh (1996). Ein Beispiel für den Einfluss struktureller epigenetischer Veränderungen auf die Translation ist das Psi⁺-Prion, eine abweichend gefaltete Form des Proteins Sup35p, welches in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* an der Termination des Translationsprozesses beteiligt ist, vgl. dazu Lancaster et al. (2010). Bei der Prion-Variante kommt es zu einem »readthrough« der Ribosomen, bei dem die Polypeptidkette über das Stoppcodon hinaus verlängert wird. Dies beeinflusst die Stabilität und Assoziativität des entsprechenden Proteins und damit unter Umständen auch den Phänotyp. Zugleich sind Prionen wie Psi⁺ ein Beispiel für nichtgenetische strukturelle Vererbung. Vgl. dazu Jablonka/Lamb (2006), 270f.

18 Vgl. dazu Piatigorsky (2007); Burian (2004).

den Anteil alternativ gespleißter Gene unter allen Genen des Menschen reichen von ca. 50 Prozent¹⁹ bis zu ca. 70 Prozent.²⁰

Im Hinblick auf das klassisch-molekulare Genkonzept ist besonders problematisch, dass es durch die Möglichkeit des alternativen Spleißens keine eindeutige Entsprechung zwischen DNA- und Protein-Sequenz mehr gibt. Denn die Regulation des alternativen Spleißens, das heißt 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 und damit vom Gesamtzustand der Zelle. So sind etwa Proteine, die an die prä-mRNA binden und dadurch den Spleißprozess positiv oder negativ beeinflussen, in vielen Fällen entweder gewebespezifisch oder treten nur in bestimmten Phasen der Entwicklung eines Organismus auf.²¹

Ähnliches gilt für den Mechanismus des RNA-Editing, bei dem die Basensequenz eines RNA-Transkriptes gezielt verändert wird.²² Die editierte RNA besitzt also eine andere Sequenz als die durch die DNA codierte und trägt damit eine andere genetische Information. Im Gegensatz zum alternativen Spleißen findet beim Editing keine Umstrukturierung bereits vorhandener Sequenzabschnitte statt, sondern eine chemische Modifikation in Form eines Austausches oder Verlustes einzelner Nucleotide. Häufig sind dies Umwandlungen von Cytidin zu Uridin, aber auch der umgekehrte Prozess ist möglich.²³ RNA-Editing kommt in einer Vielzahl von Organismen vor und dient unterschiedlichen regulatorischen und strukturellen Funktionen. Besonders hoch ist das Ausmaß an editierten Nucleotiden in den Mitochondrien von Landpflanzen. So werden bei einigen Bärlappgewächsen bis zu 250 Positionen auf einem einzigen Gen editiert.²⁴ Auch die Mechanismen der Editierung sind vielfältig. Besonders kritisch im Hinblick auf das klassisch-molekulare Genkonzept ist auch hier: Welche RNA wann und

19 Vgl. Stetefeld/Ruegg (2005).

20 Vgl. <http://www.eurasnet.info/alternative-splicing> vom 19.08.2013.

21 Vgl. <http://www.eurasnet.info/alternative-splicing> vom 19.08.2013.

22 Vgl. dazu den Überblick in Koslowsky (2004). Wie Li et al. (2011) zeigen ist das Ausmaß an Unterschieden zwischen DNA- und RNA-Sequenz viel größer als bisher angenommen und beschränkt sich nicht auf das RNA-Editing: »[...] we have uncovered thousands of exonic sites where the RNA sequences do not match those of the DNA sequences; including transitions and transversions. These findings challenge the long-standing belief that in the same individuals, DNA and RNA sequences are nearly identical.«

23 Vgl. Grewe et al. (2011); Hecht et al. (2011).

24 Vgl. dazu Knoop (2011); Hecht et al. (2011).

wo editiert wird, hängt entscheidend vom zellulären Kontext ab. So codiert etwa in den Leberzellen ein Gen für das menschliche Apolipoprotein B in der Variante B100. In den Darmzellen führt dagegen eine Editierung der mRNA dazu, dass ausgehend von derselben DNA-Sequenz das kürzere Protein B48 synthetisiert wird.

Sowohl alternatives Spleißen als auch RNA-Editing zeigen, dass die Frage, was ein Gen ist, nicht nur durch den Blick auf eine bestimmte DNA-Sequenz entschieden werden kann. Der Kontext, der Zustand der gesamten Zelle legt fest, was ein Gen ist.

Während der Translation: Kontextabhängige Umwidmung und programmierte Rasterverschiebung

Eine der wichtigsten Entdeckungen der Molekularbiologie in den 1960er und 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 angeführt.

Es gibt jedoch eine Reihe von Ausnahmen im Hinblick auf die Universalität des genetischen Codes. Bei der so genannten Umwidmung des Codes (»codon reassignment«) wird ein Codon einer anderen Aminosäure oder Funktion zugeordnet als im kanonischen Code. Die meisten Umwidmungen treten in spezialisierten genomischen Nischen auf.²⁵ 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 auch bei eukaryotischen Kerngenomen kommen Nicht-Standardcodes zum Einsatz. »Oft ist eine Modifikation auf eine kleine Gruppe von Organismen beschränkt und häufig beinhaltet sie eine Neuordnung der Stoppcodons [...]«²⁶

Eine besondere Herausforderung für das klassisch-molekulare Genkonzept ist die *kontextabhängige* Umwidmung des genetischen Codes (»context-dependent codon reassignment«). Dabei kann die DNA-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 Or-

25 Vgl. Atkins/Baranov (2007), 1004.

26 Brown (2007), 24.

ganismus kann ein Code»wort« in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext unterschiedlich »übersetzen«.

Die kontextabhängige Umwidmung tritt nach bisherigem Forschungsstand vor allem dann auf, wenn das zu synthetisierende Protein die seltenen Aminosäuren Selenocystein oder Pyrrolysin enthält.²⁷ Die Codons für diese Aminosäuren

»haben eine zweifache Bedeutung, da sie in den betreffenden Organismen außerdem als Stoppcodons dienen [...]. Ein selenocysteincodierendes [...] UGA[...]Codon unterscheidet sich von dem, das tatsächlich die Termination bestimmt, durch die Anwesenheit einer Haarnadelschleife in der mRNA. [...] Die Erkennung des Selenocysteincodons erfordert die Wechselwirkung zwischen der Haarnadelstruktur und einem speziellen Protein, das an der Translation dieser mRNAs beteiligt ist.«²⁸

Wie Anton Turanov et al. an dem marinen Einzeller *Euplotes crassus* zeigen konnten, kann ein einziges Triplet nicht nur für eine Aminosäure und ein Stoppcodon stehen, sondern auch für zwei unterschiedliche Aminosäuren – und das sogar innerhalb eines einzigen Gens.²⁹ Auch hier ist der Bedeutungsunterschied wieder abhängig von der räumlichen Struktur der mRNA und damit vom Kontext. Befindet sich am Ende der 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.

Auch durch den Mechanismus der programmierten Rasterverschiebung (»programmed translational frameshifting«) werden RNA- und Aminosäuresequenz in Abhängigkeit vom jeweiligen zellulären Kontext entkoppelt. Dabei wechselt das Ribosom während der Translation gezielt an eine andere Stelle im Transkript und damit in ein neues Leseraster. »Since these events are nearly always much less than 100% efficient, frameshifting also allows for the expression of two primary translational products from a single mRNA that share the N-

27 Vgl. 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.«

28 Brown (2007), 25.

29 Vgl. Turanov et al. (2009).

terminal sequence encoded upstream of the shift, and differ in the sequence encoded downstream of the shift.«³⁰

Wie im Fall von alternativem Spleißen und RNA-Editing ist es also auch bei der kontextabhängigen Umwidmung und der programmierten Rasterverschiebung nicht allein die lineare DNA-Sequenz, die die Struktur des zu synthetisierenden Proteins festlegt.

Post-translationale Ebene: »gene sharing«

Die im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzeptes vorausgesetzte 1:1-Beziehung zwischen strukturellem und funktionalem Aspekt des Gens kann nicht nur im Hinblick auf die Kontextabhängigkeit der »Übersetzung« der Basensequenz der DNA in die Aminosäuresequenz des Proteins bezweifelt werden. Wie das Phänomen des so genannten »gene sharing« zeigt, besteht darüber hinaus auch keine eindeutige und vorgegebene Beziehung zwischen Aminosäuresequenz und molekularer Funktion eines Proteins. Joran Piatigorsky definiert »gene sharing« wie folgt: »In general, the term ›gene sharing‹ means that one gene produces a polypeptide that has more than one molecular function: Two or more entirely different functions of a polypeptide share the identical gene.«³¹

»Gene sharing« geht über die weit verbreitete Multifunktionalität von Proteinen hinaus, bei der ein Protein zum Beispiel innerhalb verschiedener Stoffwechselwege oder in unterschiedlichen Geweben zur Entwicklung unterschiedlicher phänotypischer Merkmale beiträgt. Denn in diesen Fällen hat das Protein *auf molekularer Ebene* jedes Mal die gleiche Funktion, auch wenn das Ergebnis auf der phänotypischen Ebene ein gänzlich verschiedenes sein kann. Ein Enzym wie die ATPase ist in einer Vielzahl von Kontexten von funktionaler Bedeutung für den Organismus – es katalysiert aber immer die gleiche Reaktion, nämlich die Aufspaltung von ATP in ADP und Phosphat. Beim »gene sharing« spielen die Proteine dagegen unterschiedliche molekulare *Rollen*: »[...] distinct specialized functions required for life are carried out by the same proteins cast as different characters [...]«³²

Die ersten Proteine, bei denen man diese besondere Form der Multifunktionalität gefunden hat, waren Kristallinproteine: Strukturproteine, die im Auge von Wirbeltieren für die Lichtbrechungseigenschaften der transparenten Linsen verantwortlich sind. Neben dieser strukturellen Funktion besitzen Kristallinproteine jedoch auch eine metabolische Funktion, das heißt sie können als aktive Enzyme

30 Farabaugh (1996), 508f.

31 Piatigorsky (2007), 4.

32 Piatigorsky (2007), xiii

fungieren. Die aktuelle Proteinfunktion dieser »Enzym-Kristalle« wird durch die Stärke der Genomexpression bestimmt: Bei niedriger Expressionsrate überwiegt die enzymatische, bei hoher Expressionsrate dagegen die strukturelle Rolle.

Entscheidend für die Kritik am klassisch-molekularen Genkonzept ist vor allem, dass die Veränderung der Proteinfunktion beim »gene sharing« nicht etwa durch eine Mutation stattfindet (wie es bei der Evolution von Proteinen häufig der Fall ist), sondern durch Veränderungen in der intrazellulären Umwelt oder der Lokation des Proteins im zellulären Mikrokosmos:

»The gene sharing concept postulates that protein function is determined not only by primary amino acid sequence, which remains the same in the multiple functions that are performed by the protein, but also by the microenvironment within the cell and by the expression of its gene. Awareness of gene sharing cautions against assuming that a protein will be used in the same way wherever or whenever it is present, or that it has always done what it is doing at any giving moment.«³³

Nicht nur die Funktion eines Gens, sondern auch die Funktion eines Proteins mit einer bestimmten Aminosäuresequenz ist also in hohem Maße kontextabhängig.

Alle diskutierten Forschungsergebnisse verdeutlichen die starke Kontextabhängigkeit bei der Umsetzung der genetischen Information. Vor allem die Beispiele für eine uneindeutige Beziehung zwischen Genstruktur und Genfunktion in Problemgruppe D) stellen für das klassisch-molekulare Gen eine echte Herausforderung dar, der nicht durch eine geringfügige Modifikation des Konzeptes begegnet werden kann. Vor dem Hintergrund der vielfältigen Abweichungen von der ursprünglichen Definition erscheint es daher nicht übertrieben, von einer *Desintegration* des klassisch-molekularen Genkonzepts zu sprechen. Statt wie bisher eine eindeutige Verbindung zwischen molekularer Struktur und Funktion – DNA und Protein – zu verkörpern, ist das Gen in eine Vielzahl struktureller genetischer Elemente und Module mit unterschiedlichen Funktionen zerfallen, die nicht mehr problemlos unter ein gemeinsames Genkonzept gebracht werden können. Und bei jedem Versuch, dennoch zu einer einheitlichen Neu-Definition des Gens zu gelangen, besteht die Gefahr, dass diese durch neue Forschungsergebnisse bald wieder in Frage gestellt wird.³⁴ Denn die Biologie und insbesonde-

33 Piatigorsky (2007), 5.

34 So wird eine bloße Erweiterung des klassisch-molekularen Gens um »klassische« Regulationselemente auf der DNA-Ebene (Promotoren und Enhancer) den Erkenntnissen des ENCODE-Projektes über die bedeutende Rolle nichtcodierender RNAs für die Genregulation nicht gerecht. Ein entsprechendes Umdenken zeigt sich etwa darin,

re die Genetik befinden sich, wie wir gesehen haben, mitten in einer Umbruchphase, in der sich die Vorstellungen von Struktur und Funktion der Gene rasant weiterentwickeln und ständig neu justiert werden müssen. Die klare konzeptuelle Bestimmung »des Gens« stößt dadurch immer wieder an neue Grenzen. Moderne Genkonzepte können zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt stets nur vorläufigen Charakter haben. Und es ist durchaus fraglich, ob die Probleme bei der Erarbeitung eines einheitlichen Genkonzeptes – selbst mit wachsendem biologischem Erkenntnisstand – überhaupt je gelöst werden *können*, oder ob sie nicht vielmehr darauf zurückzuführen sind, dass die mit dem Begriff »Gen« bezeichneten Entitäten eben keine allen Genen gemeinsamen intrinsischen Eigenschaften, keine reale Essenz besitzen.

Sicher ist: Die biologischen Erkenntnisse der letzten Jahre weisen eindeutig darauf hin, dass das Genkonzept in seiner klassisch-molekularen Form nicht länger uneingeschränkt vertreten werden kann. Aber bislang ist unklar, was genau an seine Stelle treten soll. Die Frage ist vor allem, was vom Gen auf der ontologischen Ebene übrig bleibt. Existiert ein »Gen« im Sinn einer realen und potentiell auffindbaren Entität überhaupt? Oder können wir das Genkonzept nur als Abstraktion einer Ansammlung heterogener biologischer Phänomene und Prozesse verstehen? Die Beantwortung dieser Fragen mag aus biologischer Sicht zweitrangig sein – aus biophilosophischer Sicht muss sie jedoch als eine der größten Herausforderungen der modernen Biologie für die Wissenschaftstheorie angesehen werden.

4.2 DAS MODERNE GEN

Der biophilosophische Forschungsstand im Hinblick auf die Ontologie des Gens – das heißt auf die Frage nach Struktur und Funktion der Gene (Was sind Gene?) und ihrer Rolle innerhalb der Ontogenese (Was können Gene?) – kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt, positiv formuliert, als höchst pluralistisch bezeichnet werden. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Lösungsvorschläge als Reaktion auf die Krise des klassisch-molekularen Genbegriffs und auf die Erweite-

dass der Vorschlag von Snyder/Gerstein (2003) regulatorische DNA-Elemente noch einschließt, während sie in der aktuellen Version des Genkonzeptes von Gerstein et al. (2007) nicht mehr Bestandteil des Gens sind. Ich werde auf den Ansatz von Gerstein in Abschnitt 4.2.2 zurückkommen.

rung des genzentrierten Blickwinkels innerhalb der Biologie.³⁵ Insgesamt können vier Gruppen von Strategien zur Lösung der Probleme des klassisch-molekularen Gens und zur Etablierung eines modernen Genkonzeptes unterschieden werden.

A) Das klassisch-molekulare Genkonzept wird aufgegeben.

Neben dem Vorschlag der vollständigen Eliminierung des Genbegriffs aus dem molekularbiologischen Sprachgebrauch zählt auch die verbreitete pragmatische Strategie der Aufgabe des Genkonzeptes auf der *ontologischen* Ebene bei gleichzeitiger Beibehaltung des klassisch-molekularen Gens im Sinne eines Konsensustems auf *methodologischer* Ebene zu dieser Kategorie.

B) Das klassisch-molekulare Genkonzept wird durch ein neues einheitliches Genkonzept ersetzt.

Als Reaktion auf die Probleme des molekularen Gens wurde eine Reihe von alternativen monistischen Ansätzen entwickelt, bei denen das klassisch-molekulare Genkonzept mehr oder weniger deutlich modifiziert wurde – etwa durch die Berücksichtigung des explanatorischen und zellulären Kontextes, die Integration überlappender funktionaler Produkte oder die Einbeziehung des evolutionären Aspektes. Eine Gemeinsamkeit dieser Ansätze ist, dass zunehmend die Funktionskomponente des Gens gegenüber der Strukturkomponente in den Vordergrund tritt.

C) Klassische und klassisch-molekulare Aspekte und/oder Struktur- und Funktionskomponenten des Gens werden entkoppelt.

Durch die Trennung des klassisch-molekularen Konzeptes von Aspekten, die ursprünglich Bestandteil anderer Genkonzepte oder eines anderen Forschungskontextes waren, werden bei den pluralistischen Ansätzen dieser Kategorie jeweils mehrere parallele Genkonzepte sichtbar. Jedes Einzelkonzept für sich genommen wird als konzeptuell unproblematisch und wissenschaftlich hilfreich interpretiert. Erst durch die Vermischung der Konzepte entsteht der Eindruck einer Krise des

35 Die Krise des klassisch-molekularen Genkonzeptes hat sicher auch zu der deutlichen Verschiebung des philosophischen Interesses an der Biologie beigetragen – von der fast ausschließlichen Beschäftigung mit der Evolutions- und Populationsbiologie in den 1970er bis 1990er Jahren hin zu einer stärkeren Auseinandersetzung auch mit molekulargenetischen und entwicklungsbiologischen Fragestellungen. Vgl. dazu die Beiträge in aktuellen biophilosophischen Sammelbänden wie Hull/Ruse (2007); Ruse (2011); Sarkar/Plutynski (2008).

Gens. Eine ähnliche Strategie ist die Entkopplung von Struktur- und Funktionskomponente oder von unterschiedlichen funktionalen Ebenen des molekularen Gens.

D) Das klassisch-molekulare Genkonzept wird um Elemente außerhalb des kanonischen Gens erweitert.

Im Gegensatz zu den moderat modifizierten Genkonzepten in Gruppe B) beinhalten die Vorschläge in dieser Kategorie nicht nur eine Erweiterung des ursprünglichen Konzeptes um ungewöhnliche genische Bereiche (etwa Regionen, die nicht für ein Protein codieren) oder um extragenische oder nichtgenetische Regulationsfaktoren, sondern einen grundlegenden Perspektivwechsel, durch den Gene etwa als Ergebnis eines Prozesses oder gar als der Prozess selbst interpretiert werden.

Zwischen den vier genannten Gruppen moderner Genkonzepte bestehen, wie wir gleich sehen werden, eine Reihe von Überlappungen. Darüber hinaus werden in einigen Fällen unterschiedliche Lösungsstrategien kombiniert. So geht etwa die Erweiterung des molekularen Genkonzeptes oft mit einem pluralistischen Ansatz einher. Und monistisch-modifizierte Interpretationen des molekularen Gens bewegen sich häufig auf der pragmatischen Ebene. Tatsächlich können die auf den ersten Blick so unterschiedlichen Vorschläge in viel höherem Maß integriert werden, als die Vertreter der einzelnen Konzepte anzunehmen scheinen.

Bevor die einzelnen Lösungsstrategien näher vorgestellt werden, ist eine terminologische Klärung im Hinblick auf die strukturellen und funktionalen Elemente, die in den jeweiligen Ansätzen als Bestandteil eines modernen molekularen Gens angesehen werden, notwendig. Eine erste Unterscheidung erfolgt zwischen der genetischen und der nichtgenetischen Ebene. Als *genetisch* werde ich im Folgenden alle Faktoren bezeichnen, die auf der DNA liegen, das heißt, die sich aus der zweidimensionalen Anordnung der DNA-Basen ergeben. *Nicht-genetisch* sind entsprechend alle außerhalb des eigentlichen Nucleinsäurestrangs liegenden Faktoren, etwa epigenetische Modifikationen des DNA-Moleküls,³⁶

36 Die Begriffe »epigenetisch« und »Epigenetik« besitzen in der Biologie unterschiedliche Bedeutungsebenen. Vgl. dazu etwa die Definition von Costa (2010), 2: »Epigenetics is a general term that refers to any genetic and/or environmental influence that intervenes between genotype (*i.e.* how genes are expressed and regulated) and phenotype. However, a narrower definition in molecular biology describes epigenetics as the study of the chemical modifications in the DNA molecule that can change its conformation, and consequently, gene expression.« Zwischen enger und weiter Definition liegt eine weitere Bedeutungsebene, die als epigenetisch alle (auf Tochter-

aber auch charakteristische Eigenheiten der Zellstruktur oder des Zellinhaltes sowie extrazelluläre Faktoren.

Zweitens kann auf der genetischen Ebene zwischen genischen und extragenischen Elementen unterschieden werden. Als *genisch* bezeichne ich, soweit nicht anders vermerkt, alle DNA-Abschnitte, die für ein funktionales Transkript codieren. Dies sind zum einen die proteincodierenden Bereiche, die die kanonischen Gene des klassisch-molekularen Genkonzeptes bilden. Aber auch nicht proteincodierende Bereiche können aus heutiger Sicht zu den genischen Elementen gezählt werden, etwa wenn sie für eine regulativ wirksame ncRNA codieren. *Extragenische* Elemente liegen dagegen zwar auf der DNA, sind aber normalerweise nicht Bestandteil eines Gens, da sie nicht transkribiert werden.³⁷ Auch üblicherweise als extragenisch angesehene Elemente, etwa Promotoren oder Enhancer, können wichtige regulative Aufgaben im Expressionsprozess haben.

Drittens kann man unterscheiden zwischen *nichtgenetischen* Faktoren, die außerhalb der DNA liegen, und *nichtgenischen* (also sowohl extragenischen als auch nichtgenetischen) Elementen außerhalb des *Gens*.

4.2.1 Aufgabe des klassisch-molekularen Genkonzeptes

Eliminierung des Genbegriffs

Angesichts der vielfältigen Probleme, mit denen der Genbegriff heute konfrontiert ist, haben einige Autoren den Eindruck gewonnen, dass die Rede von »Ge-

liegt eine weitere Bedeutungsebene, die als epigenetisch alle (auf Tochterzellen oder Nachkommen) vererbaren Veränderungen der Genomexpression oder des Phänotyps ansieht, die nicht mit einer Veränderung des Genotyps, das heißt der DNA-Sequenz einhergehen. Neben den chemischen Modifikationen der DNA umfasst diese Definition zum Beispiel Veränderungen der Proteinkomponenten der Chromosomen, der so genannten Histone. Soweit nicht anders vermerkt, gehe ich im Folgenden von dieser mittleren Bedeutungsebene aus. Ich werde in Kapitel 5 ausführlicher auf unterschiedliche Formen molekularer epigenetischer Mechanismen eingehen.

- 37 Wie das ENCODE-Projekt gezeigt hat, ist die Trennung zwischen genischen und extragenischen Bereichen allerdings schwieriger als ursprünglich angenommen, da nahezu das gesamte Genom transkribiert werden kann. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Unterscheidung genisch/extragenisch beizeiten gegenstandslos werden wird. Darüber hinaus schließen einige moderne Gendefinitionen extragenische Bereiche der DNA oder gar nichtgenetische Faktoren ausdrücklich ein. Die Bezeichnung »genisch« muss daher relativ zu der jeweils verwendeten Definition von »Gen« verstanden werden.

nen« (zumindest innerhalb der Molekularbiologie) nicht mehr zu vertreten ist. Statt des einzelnen molekularen Gens sollte das genetische Material, das heißt das gesamte Genom, als Grundlage der Vererbung angesehen und molekularbiologisch untersucht werden. So schreibt Richard Burian:

»My conclusion is that even when one works at the molecular level, what counts as a gene is thoroughly context-dependent. [...] This has the consequence that precise definitions of genes must be abandoned, for there are simply too many kinds of genes, delimited in too many ways. [...] when we reach full molecular detail, we are better off to abandon specific gene concepts and to adopt, instead, a molecular biology of the genetic material.«³⁸

Auch Sonja J. Prohaska und Peter F. Stadler halten den Genbegriff auf der molekularen Ebene für verzichtbar: »In order to describe a cell at molecular level, a notion of a ›gene‹ is neither necessary nor helpful. It is sufficient to consider the molecules (i.e., chromosomes, transcripts, proteins) and their interactions to describe cellular processes.«³⁹

Der Vorschlag, den Begriff »Gen« durch »genetisches Material« zu ersetzen, käme dem postgenomischen Interesse am Genom als Ganzem entgegen. Die Frage ist jedoch, ob man damit nicht das Kind mit dem Bade ausschüttet. Vielleicht wäre es hilfreicher, nicht den Genbegriff vollständig aufzugeben, sondern lediglich die Vorstellung, dass dieser auf eine Entität »Gen« im ontologischen Sinn verweist? Eine solche pragmatische Variante der Strategie der Aufgabe des klassisch-molekularen Genkonzeptes bestimmt das Verständnis des Gens in weiten Teilen der biologischen Forschung.

Pragmatische Genkonzepte

Die Reaktion der meisten Biologen (vor allem der Molekularbiologen) auf die zunehmenden Zweifel am klassisch-molekularen Genkonzept ist von Pragmatismus geprägt. Das Fehlen einer präzisen Gendefinition wird innerhalb der Biologie im Allgemeinen als nahezu unproblematisch empfunden. Wie eine Befragung unter Biowissenschaftlern gezeigt hat, wird der Begriff »Gen« innerhalb der Biologie häufig auch weiterhin in der klassisch-molekularen Bedeutung verwendet.⁴⁰ Allerdings bezeichnet er nun nicht mehr eine real existierende Entität, sondern wird auf der methodologischen Ebene als Stereotyp, Konsensusterm

38 Burian (2005), 175. Vgl. auch Kitcher (1982).

39 Prohaska/Stadler (2008), 215.

40 Vgl. Stotz et al. (2004).

oder »generic term«⁴¹ verstanden. So gesteht etwa das in der biologischen Praxis weit verbreitete *nominale Genkonzept* dem konkreten Gegenstand der genetischen Untersuchung durchaus Abweichungen vom »Idealgen« des klassisch-molekularen Konzeptes zu.⁴² Eine DNA-Sequenz gilt als nominales Gen, wenn sie genug Ähnlichkeit mit anderen Genen hat, wenn sie also zum Beispiel einen transkribierbaren offenen Leserahmen (ORF) zwischen einem Start- und Stoppcodon und einen Promotor besitzt. Das nominale Genkonzept ist häufig die Grundlage für die Quantifizierung und Identifizierung von Genen in Genomsequenzen: »The identification of most genes in sequenced genomes is based either on their similarity to other known genes, or the statistically significant signature of a protein-coding sequence. In many cases, the gene effectively became identified as an annotated ORF in the genome [...]«⁴³

Auch von biophilosophischer Seite wird auf die praktische wissenschaftliche Bedeutung des Genkonzeptes hingewiesen. So ist das Gen für Hans-Jörg Rheinberger ein epistemisches »boundary object«, das gerade aufgrund seiner konzeptuellen Vagheit unterschiedliche Forschungsdisziplinen verbinden kann:

»[...] the fruitfulness of boundary objects in research does not depend on whether they can be given a precise and codified meaning from the outset. Stated otherwise, it is not necessary, indeed it can be rather counterproductive, to try to sharpen the conceptual boundaries of vaguely bounded research objects while in operation. As long as the objects of research are in flux, the corresponding concepts must remain in flux, too [...]«⁴⁴

Der Versuch einer präzisen philosophischen Analyse des Genkonzeptes oder anderer wissenschaftlicher Konzepte ist daher für Rheinberger nicht nur von vornherein zum Scheitern verurteilt, sondern stellt eine unnötige und unerwünschte Einmischung des Philosophen in die Arbeit des Biologen dar.

»[...] it is not the task of the epistemologist either to criticize or try to specify vague concepts in the hope of helping scientists clarify their convoluted minds and do better science with them. [...] Instead of trying to codify precision of meaning, we need an epistemology of the vague and the exuberant. Boundary objects and boundary concepts operate on and derive their power from a peculiar epistemic tension: To be tools of research, they must reach out into the realm of what we do not yet know.«⁴⁵

41 Falk (2000), 340.

42 Vgl. zum Begriff des nominalen Gens Burian (2004).

43 Gerstein et al. (2007), 670.

44 Rheinberger (2000), 221.

45 Rheinberger (2000), 222f.

Die Desintegration des Gens auf ontologischer Ebene impliziert also nicht, dass der Genbegriff, mit all seinen Spannungen und Mehrdeutigkeiten, nicht weiterhin auf der methodologischen Ebene als nützliches konzeptuelles Werkzeug verwendet werden kann. Die pragmatische Rede vom Gen im Sinne eines Konsensbegriffs kann beibehalten werden, weil Gene im wissenschaftlichen Kontext vor allem als Einheiten mit *methodologischem* Wert behandelt werden und nicht als ontologische Einheiten: Gene sind das, was wir Gene nennen. Die unzweifelhafte heuristische Funktion des Genbegriffs erklärt die privilegierte Rolle, die den Genen in der Biologie selbst weiterhin zukommt.⁴⁶

4.2.2 Ersetzung des klassisch-molekularen Genkonzepts

Aber ist das *klassisch*-molekulare Gen tatsächlich der ideale Kandidat für die Rolle des Konsensusgens? Da die Abweichungen und Anomalien so vielfältig und weit verbreitet sind, dass das Gen in seiner klassisch-molekularen Form eher die Ausnahme als die Regel zu sein scheint, ist es möglicherweise sinnvoller, einen *modifizierten* molekularen Genbegriff zur Grundlage eines pragmatischen Genkonzepts zu machen.

Viele der Versuche, ein neues einheitliches und umfassendes Konzept des molekularen Gens zu formulieren, stammen aus den Reihen der Biowissenschaftler selbst und sind entsprechend am praktischen Nutzen orientiert. Der Wert eines modifizierten Genkonzeptes auf der methodologisch-pragmatischen Ebene der Forschung steht daher auch in dieser zweiten Kategorie von Lösungsvorschlägen im Vordergrund. Die einzelnen Konzepte unterscheiden sich zum Teil deutlich darin, welche Aspekte des klassisch-molekularen Gens sie beibehalten oder durch Modifizierung stärken wollen. Dadurch kommt es zu einer unterschiedlich starken Betonung der Struktur- beziehungsweise Funktionskomponente, wenn auch nicht zur vollständigen Ausblendung der jeweils anderen Komponente.

Wie bereits erwähnt, stand die Strukturkomponente in der frühen Phase der Molekulargenetik im Mittelpunkt des Interesses. Die Entdeckung der linearen Struktur der DNA-Sequenz ermöglichte es, die mutmaßlich in der DNA lokali-

46 Vgl. dazu etwa Rheinberger/Müller-Wille (2004); Falk (2000); Neumann-Held (2001). Auch einige aktuelle biophilosophische Lösungsvorschläge für die Probleme des genetischen Essentialismus, zum Beispiel das HPC-Konzept von Boyd (1999) und der pluralistische Ansatz von Dupré (2006), können in diesem Sinn interpretiert werden, da sie Genen zwar eine reale Essenz absprechen, aber die Rede von Genen als nominalen Essenzen beibehalten.

sierte genetische Information mit der Herstellung spezifischer Proteine und damit letztlich mit dem Phänotyp in Beziehung zu setzen. Allerdings scheinen die meisten der oben geschilderten Probleme des klassisch-molekularen Genkonzeptes gerade Probleme auf der Strukturebene zu sein, da nicht mehr kontext-unabhängig bestimmt werden kann, welche Bereiche auf der DNA zu einem bestimmten Gen gehören.

Orientieren sich moderne Genkonzepte dennoch vorrangig an der Strukturkomponente, so sind sie dem klassisch-molekularen Konzept häufig noch sehr ähnlich. Aber außer in der pragmatischen Variante des nominalen Gens sind rein DNA-zentrierte Interpretationen des Gens, die in der Hochzeit des klassisch-molekularen Gens noch weit verbreit waren, heute kaum mehr zu finden.⁴⁷ Vielmehr ist bei vielen Versuchen zur Modifizierung des molekularen Genkonzeptes, so auch bei den drei im Folgenden diskutierten, eine Stärkung des Funktionsaspektes, teilweise gar eine Rückbesinnung auf das ursprüngliche klassische Genkonzept von Johannsen zu beobachten.

Das molekulare Gen als gemischt funktionales Konzept

Der Philosoph C. Kenneth Waters ist der Meinung, dass man im Rahmen eines reduktionistischen Ansatzes auch heute noch zu einem klaren Verständnis von Genen auf der molekularen Ebene kommen kann.⁴⁸ Denn das zentrale Dogma der Molekularbiologie, nach dem alle Genprodukte durch die DNA-Sequenz vollständig spezifiziert werden, trifft nach Waters trotz der Probleme des klassisch-molekularen Konzeptes immer noch zu.⁴⁹

Ausgangspunkt von Waters' Überlegungen ist die Frage der Reduzierbarkeit des klassischen auf das molekulare Genkonzept.⁵⁰ Während viele Biophilosophen einem solchen reduktiven Schritt auf die molekulare Ebene heute kritisch

47 Neumann-Held (2001) nennt den Ansatz von C. Kenneth Waters als ein Beispiel für ein DNA-zentriertes Konzept. Wie ich im folgenden Abschnitt zeigen werde, ist jedoch gerade die Berücksichtigung der *funktionalen* Komponente des Gens für Waters ein ganz entscheidender Aspekt.

48 Vgl. zum Folgenden Waters (1994); Waters (2000).

49 Stotz (2006) bezeichnet Waters daher als einen modernen Vertreter des zentralen molekularbiologischen Dogmas.

50 Das von Waters als »molecular gene« bezeichnete Konzept hat zwar deutliche Ähnlichkeiten mit dem klassisch-molekularen Genkonzept, weist diesem gegenüber aber auch einige Besonderheiten auf (s. unten). Waters' Vorschlag kann daher, neben dem klassisch-molekularen Genkonzept, als eine weitere Variante eines molekularen Genkonzeptes angesehen werden.

gegenüber stehen,⁵¹ hält Waters ihn für durchaus möglich. Sein Hauptargument dafür ist, dass durch das molekulare Konzept auch solche Phänomene erklärt werden können, die eigentlich in den Bereich des klassischen Genkonzeptes fallen. Das gilt insbesondere für die von Waters als »klassisches Dogma« bezeichnete Vorstellung, dass genetische Unterschiede zu Unterschieden im Phänotyp führen.

Der inklusive Charakter des molekularen Genkonzeptes zeigt sich für Waters besonders deutlich wenn man analysiert, welche Bedeutung der Genbegriff innerhalb der Molekularbiologie besitzt. Das molekulare Gen kann demnach wie folgt definiert werden:

»a gene g for linear sequence l in product p synthesized in cellular context c is a potentially replicating nucleotide sequence, n , usually contained in DNA, that determines the linear sequence l in product p at some stage of DNA expression. When I say that a nucleotide sequence, n , is a gene I mean that the sequence is a gene for l in p synthesized in c .«⁵²

Waters Genkonzept kann damit als ein 4-Tupel aus vier miteinander verbundenen Aspekten $\langle n, l, p, c \rangle$ beschrieben werden: der Nucleotidsequenz des Gens (n), der linearen Sequenz des Produktes (l), dem funktionalen Produkt selbst (p) und dem Kontext, in dem die Genomexpression stattfindet beziehungsweise untersucht wird (c).

Wie unterscheidet sich dieser Vorschlag von der üblichen Definition des klassisch-molekularen Gens als DNA-Abschnitt, der durch seine Sequenz für ein funktionales Produkt wie ein Polypeptid codiert? Wie Waters selbst betont, soll sein Ansatz nicht als grundsätzlich neue Definition verstanden werden, sondern als der Versuch einer Analyse des einheitlichen Genkonzeptes, das dem Denken der Molekularbiologen faktisch zugrunde liegt.⁵³ Sein Ziel ist es nicht, »das klassische Gen« und »das molekulare Gen« zu einem einzigen Objekt zusammenzufassen, sondern auf die Übereinstimmungen zwischen klassischen und molekularen Konzeptualisierungen des Gens in unserem Denken hinzuweisen. Es handelt sich also nicht um ein Konzept des *vereinheitlichten Gens* als realem Objekt der Konzeptualisierung auf ontologischer Ebene, sondern um ein *vereinheitlichtes Genkonzept* auf der methodologischen Ebene.

51 Waters (2007) spricht in diesem Zusammenhang von einem anti-reduktionistischen Konsens. Vgl. dazu etwa den anti-reduktionistischen Ansatz von Dupré (1993).

52 Waters (2000), 544. Vgl. ähnlich auch Waters (1994), 178.

53 Vgl. Waters (1994), 182.

Waters möchte mit seiner Definition nicht nur den strukturellen Kern des molekularen Konzeptes (Gene sind DNA-Abschnitte) erfassen, sondern auch den funktionalen Kern des klassischen vormolekularen Konzeptes (genetische Unterschiede führen zu Unterschieden im Phänotyp). Wie im Rahmen des klassisch-molekularen Konzeptes besitzt dabei die DNA, deren Struktur nach Waters Aminosäure- beziehungsweise RNA-Sequenz und damit letztlich den Phänotyp determiniert, im Vergleich mit anderen Kausalfaktoren eine besondere Bedeutung.⁵⁴ Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Waters Definition und dem klassisch-molekularen Konzept ist, dass nur transkribierbare Regionen, die für funktionale Produkte codieren, nicht aber regulatorische Sequenzen wie Promotoren zum Gen gezählt werden.⁵⁵

Aber der Vorschlag von Waters weist gegenüber dem klassisch-molekularen Gen auch einige Veränderungen auf. So entstehen im Verlauf des Expressionsprozesses (zum Teil in sukzessiver Folge) unterschiedliche Produkte p mit einer linearen Struktur l , zum Beispiel prä-mRNAs, prozessierte RNAs, nichtcodierende RNAs und Proteine. Entscheidend ist, dass nach Waters auf der Ebene der DNA zu jedem dieser Produkte ein anderes Gen gehören kann. Während die Synthese eines Proteins mithilfe der genetischen Information der DNA im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzepts als *Gesamtprozess* zur Identifizierung und Charakterisierung eines Gens herangezogen wurde, zerfällt der Expressionsprozess bei Waters in getrennt zu betrachtende Stufen. Ein Teil der Schwierigkeiten des klassisch-molekularen Genkonzeptes kann so vermieden werden. Denn auf die Frage, welche DNA-Abschnitte zu einem bestimmten Gen gehören, kann man im Rahmen von Waters Konzept antworten: Das hängt davon ab, welche Stufe der Genomexpression ich mir gerade ansehe. So entpuppen sich die scheinbar widersprüchlichen Antworten bei der Beurteilung eines gespleißten Gens als Antworten auf ganz unterschiedliche Fragen: Intron-Sequenzen müssen als Teil des Gens angesehen werden, wenn es sich bei p um die transkribierte prä-mRNA handelt. Sie sind jedoch nicht Teil des Gens, wenn p die prozessierte RNA oder das am Ende des Expressionsprozesses stehende Protein ist. Darüber hinaus umfasst Waters' molekulares Gen, im Gegensatz zur klassisch-molekularen Variante, nicht nur proteincodierende Gene, sondern auch RNA-Gene, die für funktionale ncRNAs codieren. Wie bereits erwähnt, ist eine solche Erweiterung des Genbegriffs angesichts der in den letzten Jahren entdeckten Vielzahl an funktionalen RNAs unumgänglich und findet sich heute bei nahezu allen Varianten des modernen Gens.

54 Vgl. Waters (2000), 542f.

55 Vgl. Waters (1994), 180.

Eine weitere Besonderheit von Waters' Konzept ist die Betonung der Rolle des Kontextes für die Bewertung eines DNA-Abschnittes als Gen. »Kontext« kann hier in einem zweifachen Sinn verstanden werden. Zum einen spricht Waters vom explanatorischen oder investigativen Kontext der biologischen Forschung, der festlegt, auf welcher Stufe des Expressionsprozesses sich die Untersuchung eines Gens bewegt.⁵⁶ Darüber hinaus sind aber auch der genetische und der nichtgenetische zelluläre Kontext entscheidend für die Frage, welcher Sequenz-Bereich zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Individualentwicklung und in einer bestimmten Zelle als Gen zählt.⁵⁷ Dies zeigt sich besonders deutlich im Hinblick auf alternativ gespleißte Gene. Was ein Gen ist, hängt von beiden Formen des Kontextes ab.

Die dritte entscheidende Modifizierung des klassisch-molekularen Konzeptes ist die deutliche Betonung der funktionalen Komponente des Genkonzeptes: »The key to understanding the molecular biologists' conception of the gene is to view it as a functional concept.«⁵⁸ Die Kontextabhängigkeit des Gens führt dazu, dass das molekulare Genkonzept nicht rein strukturell interpretiert werden kann, sondern zugleich auch eine funktionale Ebene besitzt. Ein Gen zu sein ist keine rein intrinsische Eigenschaft eines bestimmten DNA-Abschnitts – sie ist abhängig von der funktionalen Rolle des Gens im gesamten Zellsystem.

Allerdings bezeichnet Waters sein molekulares Genkonzept nicht als rein funktionales, sondern als gemischt funktionales (»mixed functional«) Konzept: »Being conceived of as a molecular gene for linear sequence *l* in product *p* synthesized in cellular context *c* includes being conceived of as having an internal structure comprised of a nucleotide sequence as well as being conceived of as having the potential to play a type of causal role within a highly-specialized, biological system.«⁵⁹ Das molekulare Gen kann demnach weder rein materiell (als DNA-Abschnitt mit einer spezifischen Struktur) noch rein funktional (als Kausalfaktor innerhalb des Systems der Zelle oder des Organismus) verstanden werden. Nur die Berücksichtigung des strukturellen und funktionalen Aspektes sowie des explanatorischen und zellulären Kontextes ermöglichen es, zu einer angemessenen Interpretation des Genbegriffs zu gelangen.

Waters inklusives Genkonzept vermag eine Reihe der Probleme des klassisch-molekularen Konzeptes erfolgreich zu lösen. Allerdings bringt es dafür einige neue Schwierigkeiten mit sich. So hält Karola Stotz Waters' Vorschlag

56 Vgl. etwa Waters (1994), 178.

57 Vgl. etwa Waters (1994), 181.

58 Waters (2000), 554.

59 Waters (2000), 550.

sowohl aus philosophischer als auch aus molekularbiologischer Sicht für höchst problematisch.⁶⁰ Denn obwohl es ihm bei dem Versuch der Neuformulierung des zentralen molekularbiologischen Dogmas, nach dem alle Genprodukte allein durch die DNA-Sequenz spezifiziert werden, eigentlich um den *pragmatischen* Wert des Genkonzeptes innerhalb der Molekularbiologie geht, kann seine These nach Stotz leicht als *ontologische* Beschreibung der herausgehobenen Rolle der Gene missverstanden werden.

Eine solche Übertragung von Waters' molekularem Genkonzept auf die ontologische Ebene würde in mehrfacher Hinsicht empirischen molekularbiologischen Befunden widersprechen. Zum einen können die einzelnen Stufen der Expression nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden. So existiert zum Beispiel zu keinem Zeitpunkt während der Expression eine vollständig sequenzierte prä-mRNA, die als funktionales (Zwischen-)Produkt *p* für die Bestimmung eines Gens herangezogen werden könnte. Denn Transkription und Prozessierung verlaufen bei Eukaryoten nahezu zeitgleich und koordiniert entlang einer »mRNA assembly line«: »Well before a full-length pre-mRNA can be completed, the nascent RNA is already modified by factors that work co-transcriptionally.«⁶¹ In vielen Fällen existieren daher keine festen funktionalen Referenzpunkte für die Identifizierung eines Gens in einem bestimmten Kontext.

Ein weiteres Problem ist für Stotz, dass durch Waters' Stützung des zentralen Dogmas die durch die klassisch-molekulare Geninterpretation entstandene Neigung zugunsten »echter«, das heißt proteincodierender Gene weiter verstärkt wird. Die Komplexität des Genoms, die zentrale Rolle nicht proteincodierender DNA-Abschnitte für die Genregulation und das im Zeitalter der Postgenomik erforderliche systemische Denken werden dadurch ihrer Meinung nach vernachlässigt.

Der entscheidende Kritikpunkt ist jedoch, dass Waters' Konzept strittige Fälle, bei denen das funktionale Produkt der Genomexpression nicht allein durch die transkribierte DNA-Sequenz spezifiziert, sondern von unterschiedlichen extragenischen und zellulären Faktoren co-determiniert wird, nicht ausreichend berücksichtigen kann. Zwar verweist Waters auf die Kontextabhängigkeit des Expressionsprozesses und auf einige Ausnahmefälle. So schlägt er etwa im Hinblick auf alternativ gespleißte Gene vor:

»If [differential RNA splicing] occurs within the same cell structure at the same time, then differences in the linear sequences in polypeptides resulting such differential processing

60 Vgl. zum Folgenden Stotz (2006).

61 Vgl. etwa Bentley (2002), 336.

might be conceived as being caused by differences in splicing factors, rather than differences in DNA. [...] I think it would be reasonable to say about such cases that the splicing factors, as well as molecular genes, played a special causal role in determining differences in the linear structure of the polypeptides.«⁶²

Aber diese aus Waters' Sicht eher seltenen Abweichungen vom regulären Ablauf der Proteinsynthese gefährden für ihn nicht die allgemeine Gültigkeit der These, dass Unterschiede in der linearen Struktur verschiedener Polypeptide auf Unterschiede in der Struktur der exprimierten DNA-Abschnitte und nicht auf Unterschiede zwischen nichtgenischen Kausalfaktoren zurückzuführen sind.

Die Frage ist, ob es angesichts der postgenomischen Erkenntnisse über das Ausmaß der unterschiedlichen »Ausnahmen« tatsächlich weiterhin vertretbar ist, die Spezifizierung funktionaler Produkte allein durch die DNA als Normalfall anzusehen. Gegen Waters spricht die Vielzahl der in Abschnitt 4.1 beschriebenen biologischen Mechanismen, durch die eine gegebene DNA-Sequenz in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext zu verschiedenen funktionalen Produkten führt. Die Annahme einer singulären und eindeutig zu bestimmenden Funktion des jeweiligen molekularen Gens im Zellgeschehen erweist sich im postgenomischen Zeitalter als unhaltbar. Die Autoren des im folgenden Abschnitt vorgestellten Ansatzes versuchen daher im Gegensatz zu Waters, bei ihrer Modifizierung des klassisch-molekularen Genkonzeptes ausdrücklich auch die zahlreichen Unregelmäßigkeiten und Problemfälle einzubeziehen.

Das Gen post-ENCODE

Ausgangspunkt für die Neudefinition des Gens durch die molekularbiologische Forschergruppe um Mark B. Gerstein sind die bis 2007 ermittelten Daten des ENCODE-Projektes, die bereits eine Ausweitung des proteinzentrierten Blickes auf das Gen nahelegen.⁶³ Ihre Frage »What is a gene, post-ENCODE?« beantworten Gerstein und Kollegen, indem sie ein Gen als Einheit genomischer Sequenzen definieren, die für einen kohärenten Satz potentiell überlappender funktionaler Produkte codieren.⁶⁴

Der Vorschlag von Gerstein et al. wird in neueren Texten zum Genbegriff weitgehend zustimmend aufgenommen.⁶⁵ Wie unterscheidet er sich vom klassisch-molekularen Genkonzept und wie soll er dessen Probleme lösen? Zunächst

62 Waters (2000), 543.

63 Vgl. Gerstein et al. (2007).

64 Vgl. Gerstein et al. (2007), 677.

65 Vgl. etwa Reydon (2009); Rheinberger/Müller-Wille (2009); Portin (2009).

gibt es auch hier eine Reihe von Überschneidungen: »In simple cases where the gene is not discontinuous or there are no overlapping products, our definition collapses to the classical version of being a DNA sequence that codes for a protein or RNA product.«⁶⁶ Die neue Definition ist also rückwärts kompatibel: DNA-Abschnitte, die bisher eindeutig als Gen bezeichnet wurden, werden dies auch weiterhin. Zudem schließt auch die neue Formulierung von Gerstein et al. regulatorische Sequenzen nicht mit ein.⁶⁷

Ähnlich wie bei Waters zeigen sich die Unterschiede erst in den Fällen, die im Rahmen des alten Genkonzepts strittig sind, etwa weil sich mehrere funktionale Produkte aufgrund alternativen Spleißens oder überlappender Gene eine DNA-Region teilen. Hier liegt der entscheidende Vorteil der neuen Definition: Die Sequenzen der finalen funktionalen Produkte derselben Klasse (also entweder Proteine *oder* RNA-Moleküle) können auf die primäre genomische Sequenz zurück projiziert und so zu einem einzigen Gen zusammengefasst werden.⁶⁸ Nicht alle zusammengehörigen funktionalen Produkte müssen dafür eine gemeinsame Subsequenz besitzen, aber zwischen den einzelnen Mitgliedern einer Gruppe sollen zumindest Sequenz-Überlappungen bestehen. Für diskontinuierliche, das heißt alternativ oder trans-gespleißte Gene bedeutet dies: Alle Exons, zu denen die Sequenzen von mindestens zwei funktionalen Produkten (hier: Proteinen) passen, gehören zum selben Gen – unabhängig davon, wo die »Mitglieder« eines Gens auf der DNA lokalisiert sind und ob sie sich auf demselben Chromosom befinden.⁶⁹ Auch der Fall des RNA-Editings ist aus dieser Sicht unproblematisch: Apolipoprotein B100 und B48 gehören zum selben Gen, da sie deutliche Sequenzüberlappungen aufweisen, die auf die Transkription derselben DNA-Bereiche zurückgeführt werden können. Die Vereinigung einzelner DNA-Abschnitte zu einem Gen muss jedoch im Hinblick auf die Art der projizierten

66 Gerstein et al. (2007), 677.

67 Vgl. aber im Gegensatz dazu die ältere Gendefinition von Snyder/Gerstein (2003), 258: »[...] we now define a gene in molecular terms as »a complete chromosomal segment responsible for making a functional product.« Zur Kritik des inklusiven Ansatzes von Snyder und Gerstein vgl. Piatigorsky (2007), 39.

68 Vgl. Gerstein et al. (2007), 677.

69 Allerdings ist die bloße Sequenz-Identität nicht ausreichend für die Gruppierung zu einem Gen. Die funktionalen Produkte müssen darüber hinaus auch direkt durch dieselbe genomische Region codiert werden. Im Gegensatz dazu gehen paraloge Proteine, bei denen einzelne Sequenzblöcke identisch sind, nicht auf ein einziges Gen zurück, da die für sie codierenden sequenzgleichen DNA-Abschnitte in unterschiedlichen Bereichen des Genoms lokalisiert sind.

Sequenzen kohärent sein. Bei einem Bereich der DNA, der für die Synthese funktionaler Produkte aus *unterschiedlichen* Klassen (also etwa eines Proteins und einer nichtcodierenden RNA) verwendet wird, handelt es sich daher um zwei verschiedene Gene, auch wenn es auf der Ebene der primären genomischen Sequenz deutliche Überlappungen geben mag.

Wie Waters betonen auch Gerstein et al. den funktionalen Aspekt als zentral für das Verständnis des modernen Genkonzeptes. Erst die Identifizierung *funktionaler* Produkte ermöglicht es, die Gene im strukturellen Sinn, als konkrete Bereiche auf der DNA, zu lokalisieren. Der Hauptgrund für die Betonung der funktionalen Komponente ist für Gerstein et al., dass ihre Definition dadurch eine hohe praktische Bedeutung erlangt: »By focusing on the functional products of the genome, this definition sets a concrete standard in enumerating unambiguously the number of genes it contains.«⁷⁰ Die Quantifizierung der Gene des Menschen, eine zugleich zentrale und heftig diskutierte Aufgabe von genomischen und postgenomischen Großprojekten wie HGP und ENCODE, kann durch das neue Konzept wesentlich vereinfacht werden. Ein weiterer Vorteil ist aus Sicht der Autoren, dass im Vergleich mit dem strukturell-orientierten klassisch-molekularen Konzept ein erleichtertes und verbessertes Verständnis biologischer und insbesondere genetischer Prozesse in der Öffentlichkeit möglich wird.⁷¹

Es handelt sich also auch hier um einen pragmatischen Vorschlag, bei dem die Nützlichkeit des Konzeptes im Vordergrund steht. Dass es Gerstein et al. allein um den methodologischen Wert der Gendefinition geht und nicht um die Beschreibung einer ontologischen Entität »Gen«, zeigt sich auch daran, dass sie die Möglichkeit einer alternativen (aber aus ihrer Sicht weniger hilfreichen) Definition nicht ausschließen.⁷²

Im Unterschied zu Waters ist der Referenzpunkt für die Gruppierung der Gene ausdrücklich das *finale* funktionale Produkt, nicht die unterschiedlichen

70 Gerstein et al. (2007), 679.

71 Vgl. http://info.gersteinlab.org/What_is_a_gene%3F vom 25.08.2011: »We expect this functional view of genes to achieve better public perception, since it focuses on the biological processes the genes are involved in, which when described at a certain level would be much easier for the public to understand compared to the structure of those genes.«

72 Vgl. Gerstein et al. (2007), 678: »[...] if we tried to cluster entire transcripts together to form overlapping transcript clusters (a potential alternate definition of a gene), then we would find that large segments of chromosomes would coalesce into these clusters. This alternate definition of a gene would result in far fewer »genes«, and would be of limited utility.«

Zwischenstufen. Stotz' erster Einwand gegen Waters' Ansatz, die Flüchtigkeit intermediärer Produkte im Verlauf der Genomexpression, spricht also nicht gegen das Konzept von Gerstein et al. Umso wichtiger für die Praktikabilität des neuen Konzeptes ist jedoch, dass bestimmt werden kann, welche Endprodukte der DNA funktional sind und welche nicht. Was ist überhaupt eine biologische Funktion? Muss man davon ausgehen, dass jedes RNA-Fragment, das im Rahmen der Genomexpression transkribiert wird, eine Funktion besitzt? Und wenn nicht, wie unterscheidet man dann funktionale und nicht funktionale Produkte? Zwar steht die grundsätzliche biochemische Funktionalität eines bestimmten Proteins oder eines RNA-Moleküls in vielen Fällen außer Frage, auch wenn ihre spezifischen Funktionen in sämtlichen biologischen Prozessen vielleicht noch nicht vollständig geklärt sein mögen. Aber da der endgültige Nachweis des vollständigen *Fehlens* einer Funktion kaum möglich ist, werden diese Fragen im Hinblick auf die Vielzahl der im ENCODE-Projekt entdeckten »TARs« (»transcriptionally active regions«) ohne bekannte Funktion die Forschergemeinde wohl noch lange beschäftigen. Auch Gerstein et al. wollen mit ihrem Ansatz nicht das Problem der biologischen Funktion lösen. Aber sie liefern den Anstoß zu einer Veränderung des Fokus biologischer Forschung: »[...] we move the hard question from ›what is a gene?‹ to ›what is a function?‹.«⁷³

Trotz der Unklarheiten im Hinblick auf die Bedeutung des Funktionsbegriffs gehen die Autoren davon aus, dass durch ihre neue Definition das Konzept des molekularen Gens als einer Einheit von Struktur und Funktion gerettet werden kann. So vermuten Gerstein et al., ähnlich wie Waters, zwischen Genotyp (DNA-Struktur) und Phänotyp (Protein-Funktion) weiterhin eine eindeutige Kausalbeziehung: »What has not changed is that genotype determines phenotype, and at the molecular level, this means that DNA sequences determine the sequences of functional molecules.«⁷⁴ Dieser Befund erscheint vor dem Hintergrund der bisherigen Befunde des ENCODE-Projektes einigermaßen überraschend. Wie ich im Folgenden zeigen werde, beurteilen andere Autoren den unmittelbaren kausalen Einfluss des molekularen Gens auf den Phänotyp weit weniger deterministisch. Zwar setzen sich Gerstein et al. der von Stotz geäußerten Kritik im Hinblick auf die Missachtung der genomischen Komplexität nicht im gleichen Maße aus wie Waters, da sie ausdrücklich versuchen, auch solche Fälle in ihr Genkonzept zu integrieren, die dem klassisch-molekularen Konzept widersprechen. Dennoch ist ihre Formulierung »genotype determines phenotype« problematisch, da sie leicht als genetischer Determinismus im ontologi-

73 Gerstein et al. (2007), 679.

74 Gerstein et al. (2007), 679.

schen Sinn missverstanden werden kann. Die eindeutig pragmatische Ausrichtung des Konzeptes, bei dem es allein um den methodologischen Wert des Genbegriffs und nicht um den ontologischen Status des Gens geht, könnte, ebenso wie bei Waters, schnell in Vergessenheit geraten. Raphael Falk, dessen Lösungsvorschlag im nun folgenden Abschnitt diskutiert wird, versucht, dieser Gefahr durch die Einbeziehung der evolutionären Geschichte der einzelnen Gene entgegenzuwirken.

Das Gen als epistemische Repräsentation selektierter Zellfunktionen

Der Ansatz von Raphael Falk kann als ein Extremfall der Stärkung der Funktionskomponente angesehen werden.⁷⁵ Denn im Gegensatz zu Waters und Gerstein et al. beinhaltet Falks Konzept nicht nur eine besondere Betonung der funktionalen Komponente des *molekularen* Gens, sondern eine teilweise Rückkehr zu Johannsens Originalkonzept des Gens als Einheit der Vererbung und damit zum *klassischen* Gen des beginnenden 20. Jahrhunderts.

Falk stellt die These auf, dass das Genkonzept, entgegen dem ersten Anschein, heute gerade dadurch gestärkt wird, dass das Genom zunehmend in den Vordergrund tritt. Zwar ist der reduktionistische Versuch einer vom funktionalen Aspekt weitgehend unabhängigen Definition des Gens allein auf der Grundlage seiner strukturellen Eigenschaften (und damit die Definition des Gens im klassisch-molekularen Sinn) gescheitert. Noch vor wenigen Jahren hatte Falk daher vom Gen als einem »concept in tension«⁷⁶ gesprochen. Aber heute, im postgenomischen Zeitalter, liefert das Genom einen neuen strukturellen Rahmen für das Gen in seinem ursprünglichen *funktionalen* Sinn: »The analysis of the genome as a complex interactive phenotype restores the role of genes as functionally meaningful units of reference, by and large, irrespective of their structural organization.«⁷⁷ Eine unerwartete Folge der postgenomischen Revolution könnte daher eine Stabilisierung des Genkonzeptes »after nearly a century of constructive unrest«⁷⁸ sein.

Falks Grundgedanke ist, dass der Begriff »Gen« nicht materielle Entitäten bezeichnet, sondern in erster Linie epistemische Repräsentationen einer be-

75 Vgl. zum Folgenden Falk (2004).

76 Falk (2000).

77 Falk (2004), 106. Falk (2004), 118 spricht zwar vom »age of the genome«, bezieht sich dabei aber auf die aktuelle genetische Forschung, die von Rheinberger und anderen als »postgenomisch« bezeichnet wird.

78 Falk (2004), 106.

stimmten zellulären Funktion, die aufgrund ihres Nutzens für den Organismus positiv selektiert wurde. In Umkehrung des klassisch-molekularen Genkonzeptes, in dem die DNA-Struktur das Gen und seine Funktion spezifiziert, wird das Gen nach Falk durch seine funktionale Rolle definiert. Zugleich legt die zelluläre Funktion eines Gens aber auch einen strukturellen Referenten auf der DNA fest.

»Structures that happened to secure specific functions that were essential for or conducive to the survival of cells were selected for. With natural selection being the etiological background of genes as functions, genes obtain again their theoretical role as intervening variables, abstractive variables that purely ›summarize‹ characters. The importance of DNA sequences is that of all possible phenotypes these are the most basic ones from which we can read off the genotype directly.«⁷⁹

Demnach könnten Gene heute wieder als invariante funktionale Einheiten der Vererbung im Sinne Johannsens aufgefasst werden. Die Kenntnis der spezifischen materiellen Grundlage einer einzelnen Erbinheit ist, ähnlich wie zu Zeiten der klassischen Genetik, für den epistemischen Nutzen dieses funktionalen Genbegriffs im postgenomischen Zeitalter nicht zwingend erforderlich.

Ein wesentlicher Bestandteil von Falks Konzept ist die Trennung zwischen der abstrakten Vorstellung des *Gens* als Einheit der Vererbung auf der einen und dem materiellen *Genom*, der Gesamtheit der DNA, auf der anderen Seite.

»[...] the genome refers to the hereditary *material*, namely to the [...] totality of DNA. [...] genes refer to the *notion* of inheritance and its units. Put differently, genes [...] maintain their role in Johannsen's definition as ›something‹ that refers to an *invariant entity of inheritance and development*, whereas genome takes its position as the material realization of these abstractions, with no commitment to the existence of any entities, other than that of being composed of a sequence of base pairs.«⁸⁰

Die Beobachtung, dass die funktionalen Einheiten, die wir als Gene bezeichnen, häufig mit spezifischen strukturellen Merkmalen auf der materiellen Ebene des Genoms verbunden sind (zum Beispiel mit einem offenen Leseraster, dem eine Promotorsequenz vorangeht und an deren Ende ein Stoppcodon steht), ist historisch zu erklären. Die Entstehung der strukturellen Ebene eines Gens wird durch die Kontingenzen und Beschränkungen des jeweiligen evolutionären Prozesses bestimmt. So hat der Selektionsdruck auf zelluläre und organismische

79 Falk (2004), 105.

80 Falk (2004), 109.

Funktionen offenbar in vielen (aber nicht in allen) Fällen zu einer räumlichen Gruppierung unterschiedlicher struktureller Elemente geführt, die bei der Synthese eines bestimmten funktionalen Produktes zusammenwirken.⁸¹ Das Ergebnis ist eine strukturelle Einheit, die in mehr oder weniger großem Maße dem Konsensusgen des klassisch-molekularen Genkonzeptes entspricht. Die der molekularbiologischen Untersuchung zugängliche Struktur des Genoms ist, mit den Worten von Moss, »the impress of the genotype onto the matter of the genome«⁸². Das Gen (als abstrakte, invariante Einheit der Vererbung) prägt dem materiellen Genom einen strukturellen Stempel auf, der es diesem ermöglicht, eine bestimmte, evolutionär vorteilhafte Funktion zu erfüllen. Und da diese Prägung durch die Einwirkung der natürlichen Selektion zustande kommt, ist die strukturelle Repräsentation des Gens auf der DNA im Sinne eines *ätiologischen* beziehungsweise historisch-kausalen Funktionskonzeptes notwendig funktional determiniert.⁸³ Entscheidend ist nicht, ob ein fest umgrenzter DNA-Abschnitt heute eine bestimmte Funktion erfüllt oder ob sich der strukturelle Abdruck eines Gens über weit verstreute Bereiche des Genoms erstreckt. Entscheidend ist allein die evolutionäre Entstehungsgeschichte des Gens: »Whatever sequence of DNA available that may provide the functions (even if not »perfect« in retrospect) would do.«⁸⁴ Damit kann ein Gen als »a genome's way of making a [...] function«⁸⁵ beschrieben werden.

Der Vorschlag von Falk unterscheidet sich insbesondere durch die Einbeziehung des evolutionär-historischen Aspektes deutlich von den Ansätzen von Waters und Gerstein et al. und stellt damit einen wichtigen Beitrag zur Diskussion um den Genbegriff dar. Allerdings weist Lenny Moss auf einen gravierenden Kritikpunkt hin.⁸⁶ Da Falk sein Konzept offenbar, ähnlich wie Waters, nicht lediglich als eine Modifizierung des molekularen Gens, sondern als eine Neuformulierung des gesamten Genkonzeptes versteht, kann man fragen, ob es in dieser Form tatsächlich umfassend genug ist. Nach Moss klammert Falk wesentliche Bedeutungsebenen des Genbegriffs, etwa die Auswirkungen der Gene auf den Phänotyp des Organismus, aus. Wie ich im folgenden Abschnitt zeigen werde,

81 Vgl. dazu auch den Ansatz von Beurton (2000).

82 Moss (2004), 127.

83 Vgl. zur Verwendung des Funktionsbegriffs in den unterschiedlichen Genkonzepten Abschnitt 4.3.3.

84 Falk (2004), 113.

85 Falk (2004), 108.

86 Vgl. Moss (2004).

versuchen Autoren wie Moss einer solchen Verengung des Genbegriffs durch die sprachliche Entkopplung unterschiedlicher Genkonzepte zu begegnen.

4.2.3 Entkopplung unterschiedlicher Genkonzepte

Die bisher diskutierten pragmatischen Vorschläge, insbesondere der von Gerstein und Kollegen, stoßen unter Biologen auf große Zustimmung. Aber für einige Biologen und Biophilosophen ist die Ersetzung des klassisch-molekularen Genkonzeptes durch ein pragmatisches, dem momentanen Forschungsstand und -interesse besser angepasstes Konzept nicht befriedigend. Denn die Schwierigkeiten beim Abgleich des klassisch-molekularen Konzeptes mit der biologischen Realität weisen für sie auf eine tiefer liegende Ebene konzeptueller Probleme hin, die nicht durch ein neues einheitliches Konzept gelöst werden können. Ihrer Meinung nach gibt es, abhängig vom jeweiligen Forschungskontext und der explanatorischen Zielsetzung, eine Vielzahl von Genkonzepten – »unifying frameworks are too simplistic«⁸⁷. Und der Bedeutungsvielfalt des Genbegriffs kann nur im Rahmen eines pluralistischen Genkonzeptes angemessen Rechnung getragen werden, das die einzelnen Bedeutungs- und/oder Funktionskomponenten des Gens eindeutig unterscheidet.

Alle pluralistischen Ansätze, die ich im folgenden Abschnitt vorstelle, setzen auf eine vergleichbare Strategie: Das klassisch-molekulare Gen muss zunächst von den Überresten verwandter Konzepte bereinigt werden. Durch sorgfältige konzeptuelle und sprachliche Analyse des Begriffs »Gen« zeigt sich, dass die Krise des molekularen Gens in erster Linie durch die Vermischung verschiedener Bedeutungsebenen entstanden ist, die dazu geführt hat, dass heute an das molekulare Gen Erwartungen gestellt werden, die es nicht erfüllen kann.

Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Vorschlägen zeigen sich vor allem bei den Gründen, die sie für die Entstehung solcher überzogener Vorstellungen anführen. Während sie für Moss historisch bedingt sind und auf die Verschmelzung instrumenteller und struktureller Interpretationen des klassischen Genkonzeptes zurückgehen, entstehen sie nach Neumann-Held und Griffiths durch die Überschreitung disziplinärer Grenzen. In beiden Fällen wird das klassisch-molekulare Genkonzept in einem Kontext verwendet, für den es nicht geschaffen ist. Darüber hinaus kann, wie Scherrer und Jost zeigen, auch die fehlende Trennung unterschiedlicher Funktionen des Genbegriffs auf der molekularen Ebene selbst zu Missverständnissen führen.

87 Neumann-Held (2006), 239.

Gen-P und Gen-D

Der Zellbiologe und Biophilosoph Lenny Moss unterscheidet zwei verschiedene Genkonzepte – Gen-P und Gen-D –, die in der Biologie zum Teil parallel verwendet wurden und werden.⁸⁸ Die beiden von Moss ausgemachten Interpretationen des Genbegriffs unterscheiden sich vor allem im Hinblick auf ihre explanatorische Rolle innerhalb der biologischen Forschung.

Das Konzept eines Gens kann, erstens, als Werkzeug verwendet werden, um *Vorhersagen* über den wahrscheinlichen Phänotyp eines Lebewesens zu treffen. Moss bezeichnet dieses Genkonzept aufgrund des damit verbundenen instrumentellen Präformationismus als *Gen-P*.

»To speak of a gene for a phenotype is to speak as if, but *only* as if, it directly determines the phenotype. It is a form of preformationism but one deployed for the sake of instrumental utility. I call this sense of the gene – Gene-P, with the P for preformationist [...]. Genes for phenotypes, i.e., Genes-P, can be found, generally [...] where some deviation from a normal sequence results with some predictability in a phenotypic difference.«⁸⁹

Ein Gen-P wird also im Hinblick auf einen Phänotyp definiert, ist aber unbestimmt bezüglich einer damit möglicherweise verbundenen spezifischen DNA-Sequenz.

Gene können jedoch, zweitens, auch als Entwicklungsressource für die Ontogenese eines Individuums verstanden werden. Ein solches *Gen-D* wird durch seine molekulare Struktur als Abschnitt auf der DNA beziehungsweise als Transkriptionseinheit definiert, die in verschiedenen Kontexten als Ressource für verschiedene Ereignisse dient, etwa als Matrize zur Herstellung eines Genproduktes. Ein Gen-D ist unbestimmt im Hinblick auf den Phänotyp, da die phänotypischen Konsequenzen, die sich aus dem Besitz eines spezifischen Gen-D ergeben, vielfältig sein können. Seine explanatorische Rolle besteht im Unterschied zum Gen-P in der *Analyse* entwicklungsbiologischer und physiologischer Zusammenhänge.

Moss' Interpretation der beiden Genkonzepte erscheint auf den ersten Blick eher konservativ, da Gen-P beziehungsweise Gen-D *historisch* weitgehend dem klassisch-instrumentellen beziehungsweise dem molekular-materiellen Gen entsprechen. Allerdings weist Moss ausdrücklich darauf hin, dass das Gen-P aus heutiger Sicht nicht mit dem instrumentellen und das Gen-D nicht mit dem molekularen Gen identisch ist, da *beide* Konzepte sich auf Referenten auf der mole-

88 Vgl. zum Folgenden Moss (2001); Moss (2003).

89 Moss (2003), 45.

kularen Ebene beziehen können.⁹⁰ Denn das explanatorische Spiel des Gen-P ist heute nicht mehr auf die klassischen Methoden der Vorhersage von Phänotypen aus Vererbungsmustern beschränkt – auch das Vorliegen einer bestimmten Gensequenz wird, wie wir in Kapitel 3 gesehen haben, als Hinweis auf die mutmaßliche Entwicklung eines spezifischen Phänotyps herangezogen.

Der entscheidende und innovative Punkt in Moss' Analyse liegt nicht so sehr in der Definition der beiden unterschiedlichen Genkonzepte, sondern vielmehr darin, dass er die Bedeutung einer klaren *Trennung* ihrer jeweiligen explanatorischen Rolle herausarbeitet. Der Genbegriff kann nach Moss in beiden Interpretationen, für sich genommen, produktiv verwendet werden – Gen-P als Prognose-Werkzeug etwa in der Populationsgenetik, Gen-D als Analyse-Werkzeug in der Entwicklungs-genetik. Problematisch ist jedoch die weit verbreitete Verschmelzung der beiden Konzepte, die zu unzutreffenden deterministischen und essentialistischen Vorstellungen hinsichtlich der Natur und Wirkungsweise von Genen führt.

So betont Moss, dass es weder ein genetisches Entwicklungsprogramm noch eine in der DNA lokalisierte semantische Information »für« phänotypische Merkmale gibt. Da ein systematischer Zusammenhang zwischen Gen-P und dem entsprechenden Phänotyp besteht kann man zwar sagen, dass ein Gen-P Informationen über den Phänotyp enthält – dass es also etwa ein Gen-P *für* blaue Augen oder *für* die Erkrankung an Cystischer Fibrose gibt. Aber der »Besitz« eines solchen Gen-P ist nicht gleichbedeutend mit dem Besitz einer bestimmten DNA-Sequenz im Sinne eines Gen-D. Häufig ist eine Voraussage über einen charakteristischen Phänotyp nur deshalb möglich, weil dieser durch die *Abwesenheit* eines bestimmten Proteins, das heißt durch die Abweichung vom »normalen« Phänotyp entsteht. Die Suche nach der materiellen Struktur des Gen-P muss daher erfolglos bleiben. Die Rede von Genen »für« blaue Augen darf also keineswegs so verstanden werden, als gäbe es eine materielle Entität im Sinne eines Gen-D, die für die Herausbildung dieser Eigenschaft kausal verantwortlich ist. Vielmehr ist ein Gen-D immer ein Kausalfaktor unter vielen. Nur durch die fälschliche Kopplung von Gen-P und Gen-D entsteht der unzutreffende Eindruck, dass es tatsächlich ein materielles Gen »für« alle phänotypischen Eigenschaften geben muss, die vom Gen-P vorhergesagt werden und dass »die Gene« damit den Phänotyp determinieren. Der Wert einer DNA-Sequenz bei der Vorhersage eines phänotypischen Merkmals (explanatorische Rolle des Gen-P) sagt nichts über seine tatsächliche Funktion innerhalb des kausalen Netzwerkes aus,

90 Vgl. etwa Moss (2003), 45; Moss (2001), 85 und 87f.

dass zur Herausbildung des Merkmals führt (explanatorische Rolle des Gen-D) – und umgekehrt.

Bei einer klaren Trennung der beiden Genbegriffe würden sich nach Moss die Probleme des klassisch-molekularen Genkonzeptes als Scheinprobleme herausstellen: Nur, wenn man Gen-P und Gen-D vermischt, wird man von einem Genkonzept erwarten, dass ein Gen nicht nur eine Entwicklungsressource unter anderen ist, sondern dass zugleich auch die Möglichkeit einer eindeutigen Vorhersage des Phänotyps aus der DNA-Struktur besteht. Trennt man die beiden Konzepte, dann lassen sich die neueren Forschungsergebnisse dagegen gut vereinbaren mit der Vorstellung des Gen-D als Transkriptionseinheit, die in verschiedenen Kontexten als Ressource für verschiedene Produkte dient.⁹¹

Evolutionäres und molekulares Gen

Moss' Unterscheidung von Gen-P und Gen-D beruht im Wesentlichen auf den unterschiedlichen explanatorischen Rollen der beiden Genkonzepte in der Biologie. Das von Paul Griffiths und Eva Neumann-Held eingeführte und ganz ähnlich definierte verwandte Begriffspaar des evolutionären beziehungsweise molekularen Gens unterscheidet sich dagegen vor allem hinsichtlich des Forschungsbereichs, in dem die beiden Konzepte verwendet werden. Das *evolutionäre Genkonzept* findet vor allem im Bereich der Populationsgenetik und der Evolutionsbiologie Verwendung. Neumann-Held beschreibt die charakteristischen Eigenschaften des evolutionären Gens wie folgt:

»[...] *evolutionary genes* do not have to correspond to *specific* stretches of DNA. [...] evolutionary change can be traced back – in principle – to *any* change in frequencies of *any* of the conditions necessary for developing a trait (that is, the *developmental resources*) which result in *stable inheritance of differential expression of that trait* [...]. In summary: *evolutionary gene* denotes that set of conditions [...] which causes a heritable difference in the expression of that trait in an evolutionary scenario. [...] A concept according to which ›genes‹ in evolutionary modeling have to be particular DNA sequences [...], or are nothing more than DNA, is not defensible.«⁹²

Das *molekulare Genkonzept*, das vom evolutionären Gen eindeutig unterschieden werden muss, wird dagegen hauptsächlich im Bereich der Molekular- und Entwicklungs-genetik eingesetzt. Wie Griffiths und Neumann-Held ausführen, kann das molekulare Gen am besten als »process molecular gene« (PMG)

91 Vgl. Moss (2001), 90.

92 Neumann-Held (2006), 242.

beschrieben werden, das im Gegensatz zum klassisch-molekularen Gen nicht nur DNA-Abschnitte umfasst, sondern auch alle nichtgenetischen Faktoren, die zur Synthese eines Polypeptids nötig sind. Ich werde auf das Konzept des PMG in Abschnitt 4.2.4 näher eingehen.

Gen und Genon

Das von Klaus Scherrer und Jürgen Jost entwickelte Genon-Konzept geht noch einen Schritt weiter als die bisher diskutierten Vorschläge zur Entkopplung unterschiedlicher Interpretationen des Genbegriffs.⁹³ Auch für Scherrer und Jost sind die Probleme des molekularen Gens in erster Linie auf eine Vermischung unterschiedlicher Aspekte des klassischen und des klassisch-molekularen Genkonzeptes zurückzuführen. Aber anders als in den Ansätzen von Moss beziehungsweise von Griffiths und Neumann Held können sie für Scherrer und Jost nicht dadurch gelöst werden, dass alternative Genkonzepte für verschiedene explanatorische Rollen oder investigative Kontexte unterschieden werden. Kern ihres Lösungsvorschlags ist vielmehr die Trennung verschiedener Aspekte des Genbegriffs *innerhalb* des molekularbiologischen Forschungskontextes. Das verbreitete molekulare Genkonzept ist nach Scherrer und Jost ein »conceptual hybrid«⁹⁴ – das molekulare Gen *selbst*, in seiner Rolle als Gen-D, besitzt unterschiedliche Aufgaben und funktionale Ebenen, die getrennt werden müssen.

Das bedeutet, erstens, dass das funktionale, für ein Protein- oder RNA-Produkt codierende Gen (das molekulare Gen im eigentlichen Sinn) und seine materielle Entsprechung auf der DNA klar unterschieden werden müssen. Phänomene wie das alternative Spleißen zeigen, dass die DNA-Sequenz in vielen Fällen nicht unmittelbar für ein funktionales Produkt codiert, sondern dass die auf der DNA gespeicherten Informationsfragmente erst zu einem Gen zusammengesetzt werden müssen. Ein Gen kann daher nach Scherrer und Jost nicht mit einem bestimmten DNA-Abschnitt gleichgesetzt werden.

Darüber hinaus müssen, zweitens, zwei verschiedene Aufgaben des funktionalen Gens getrennt werden – die Codierung eines RNA- oder Proteinproduktes und die Regulation der Genomexpression. Denn für das Gelingen des Expressionsprozesses sind neben der genetischen Information im eigentlichen Sinn (also der in der Nucleinsäuresequenz codierten Information über die Sequenz des funktionalen Produktes) weitere Arten von Information, etwa regulatorische oder strukturelle, unverzichtbar. Um den Unterschied zwischen Codierungs- und Re-

93 Vgl. zum Folgenden Scherrer/Jost (2007a); Scherrer/Jost (2007b); Scherrer/Jost (2009).

94 Scherrer/Jost (2007a), 65.

gulationsfunktion deutlich zu machen ist es nach Scherrer und Jost notwendig, eine neue Terminologie zu entwickeln. Ihr Vorschlag ist, das codierende *Gen* vom regulatorischen *Genon* zu unterscheiden, welches die Zusammensetzung der DNA-Fragmente zum Gen steuert.

»Since there are two distinct aspects involved in the production of a collection of polypeptides from coding fragments in the DNA, namely translation of triplets into amino acids, and regulation of the assembly of those sequences of triplets from the initiation of transcription to the final mRNA prior to translation, two distinct concepts are needed. One is the gene that then becomes freed from all ballast and can again assume a pure role of a functional unit, and the other is the genon that guides and controls the assembly of the gene through the steps of the expression process.«⁹⁵

Durch die »Befreiung« des codierenden Gens von dem damit verwobenen Konzept der Regulation zeigt sich nach Scherrer und Jost auch: Nicht die DNA, sondern die mRNA ist der angemessene Ausgangspunkt für eine funktionale Gendefinition. Denn anders als die im Verlauf der Genomexpression fragmentierte, alternativ kombinierte oder überlappende DNA-Sequenz liefert die Sequenz der reifen mRNA eine kontinuierliche und verlässliche Vorlage für die Sequenz eines funktionalen Produktes. Scherrer und Jost definieren ein Gen daher als »uninterrupted nucleic acid stretch of the coding sequence in the mRNA that corresponds to a polypeptide or another functional product«⁹⁶.

Das Genon umfasst dagegen alle Regulationsfaktoren, die zur Entstehung und Expression eines Gens beitragen. Neben dem *cis*-Genon – den Regulationsfaktoren, die auf dem gleichen mRNA-Molekül liegen wie das entsprechende Gen, zum Beispiel Sequenzabschnitte mit regulatorisch wirksamer räumlicher Struktur – führen die Autoren das Konzept des *trans*-Genons ein, das aus zellulären Regulationsfaktoren außerhalb der jeweiligen mRNA besteht. Diese *trans*-Faktoren können ebenfalls aus Nucleinsäuren aufgebaut sein (zum Beispiel ncRNAs), es kann sich aber auch um nichtgenetische Faktoren wie Proteine oder Vitamine handeln. Scherrer und Jost fassen ihr Konzept wie folgt zusammen:

»[...] the genon represents a regulatory program superimposed and attached to a given coding sequence. It is materialized in *cis* by the ensemble of signals within mRNA secondary structure that control the expression of the contained coding sequence. These signals are either present in the coding sequence or in the [...] UTR [untranslatierter Bereich] of

95 Scherrer/Jost (2007a), 105f.

96 Scherrer/Jost (2007a), 106.

the mRNA sequence; the mRNA sequence carrying a given program is, therefore, longer than the coding sequence which it contains. In this manner, a specific *cis*-genon is defined for every gene [...]. The implementation of the genon-program in *cis* is carried out in *trans* by nucleic-acid binding proteins [...] on the one side, and by interfering small RNAs [...] on the other; all together, these factors constitute the transgenon, the program in *trans*.«⁹⁷

Sowohl *cis*- als auch *trans*-Genon sind überaus flexible Programme, die auch ohne eine Veränderung der DNA-Sequenz modifiziert werden können.

»In *cis*, the [...] genon is modified when somatic or heritable epigenetic modifications occur, for example by DNA methylation. In somatic cells, the transgenon is constantly adapted by addition and elimination of factors of genomic or environmental origin and there are heritable protein and RNA factors involved in genetic and epigenetic regulation [...].«⁹⁸

Das Genon-Konzept trägt durch die Verlagerung des Ortes des molekularen Gens von der DNA- auf die RNA-Ebene und durch die Trennung zwischen Codierungs- und Regulationsfunktion zur Entschärfung der Krise des klassisch-molekularen Gens bei. Denn obwohl Gene erst aus der Kombination diskontinuierlicher DNA-Fragmente entstehen und daher keinen fest umgrenzten Ort auf der DNA besitzen, können sie im Rahmen des Konzeptes von Scherrer und Jost auf der RNA eindeutig lokalisiert werden. Auch räumliche Grenzen (nämlich Anfang und Ende der codierenden Sequenz) können den Genen auf der RNA-Ebene zugesprochen werden. Darüber hinaus legt die mRNA-Sequenz (im Gegensatz zur DNA-Sequenz) nach Scherrer und Jost eindeutig die Sequenz eines Polypeptids fest. Auch die strittige Frage, welche der an der Expression beteiligten genetischen Elemente zum Gen zählen und welche nicht, kann aus der Sicht des Genon-Konzeptes beantwortet werden: Allein der codierende Bereich eines RNA-Transkriptes gehört zum Gen im eigentlichen Sinne. Alle weiteren Faktoren, die den Verlauf der Genomexpression beeinflussen, werden stattdessen zum regulatorischen *cis*- und *trans*-Genon gezählt.

Aber auch das Genon-Konzept bietet nicht bloß Lösungen für die Probleme des molekularen Gens im postgenomischen Zeitalter an, es wirft zugleich neue

97 Scherrer/Jost (2007a), 81. Scherrer und Jost unterscheiden darüber hinaus das Proto-Genon (die regulatorischen Signale auf der DNA) und das Prä-Genon (den Vorläufer des Genons auf der Ebene der prä-mRNA).

98 Scherrer/Jost (2007b), 5.

Fragen auf – etwa im Hinblick auf den Funktionsbegriff. Der Ansatz von Scherrer und Jost kann als eine Kombination der zweiten und dritten Strategie zur Lösung der Probleme des klassisch-molekularen Gens verstanden werden. Die Autoren fordern nicht nur eine terminologische und konzeptuelle Trennung von Struktur- und Funktionskomponente (DNA und Gen) einerseits und von unterschiedlichen Funktionen (Gen und Genon) andererseits. Sie verstehen ihr Konzept auch ausdrücklich als eine Rückwendung zu einem funktionalen Verständnis des Gens. Anders als bei Waters oder Gerstein et al. dienen jedoch weder die unterschiedlichen funktionalen (Zwischen-)Produkte noch das finale Produkt der Genomexpression als Referenzpunkt zur Bestimmung eines Gens, sondern der kontinuierliche Nucleinsäurestrang der prozessierten mRNA. Obwohl das funktionale Produkt in ihrer Gendefinition auftaucht, ist daher weniger dessen *Funktion* entscheidend zur Definition eines Gens, als vielmehr seine *Struktur*, beziehungsweise die zugrunde liegende Struktur der RNA. Prohaska und Stadler stellen daher zu Recht fest, dass die Repräsentation des Gens im Rahmen des Genon-Konzeptes, wie im klassisch-molekularen Konzept, weiterhin aus einem »contiguous stretch of code«⁹⁹ besteht. Die Frage ist, ob man in diesem Fall tatsächlich noch von einem funktionalen Genkonzept sprechen kann, und wenn ja, was hier mit »funktional« gemeint ist. Ich werde auf diesen Punkt in Abschnitt 4.3.3 zurückkommen.

Darüber hinaus kann man fragen, ob die von den Autoren betonte größere Verlässlichkeit der RNA-Vorlage im Vergleich zur DNA nicht dadurch deutlich relativiert wird, dass, wie wir gesehen haben, auch die Schritte zwischen reifer mRNA und Polypeptid kontextabhängig sind. Aufgrund von Prozessen wie der Umwidmung des genetischen Codes oder der programmierten Rasterverschiebung ist die »Übersetzung« der RNA- in die Aminosäuresequenz keineswegs so eindeutig, wie Scherrer und Jost bisweilen anzunehmen scheinen.¹⁰⁰ Wie bereits erwähnt, betonen die Autoren selbst allerdings ausdrücklich, dass die Sequenzinformation allein nicht das Endprodukt spezifiziert, sondern dass dazu noch weitere Arten struktureller oder regulatorischer genonischer Informationen notwendig sind. Die zur Erzeugung eines funktionalen Produktes notwendige Information kann nicht kontextunabhängig aus der DNA- oder RNA-Sequenz abgelesen werden, sondern bedarf zusätzlich der durch das Genon bereitgestellten

99 Prohaska/Stadler (2008), 216.

100 Vgl. etwa Scherrer/Jost (2007a), 68: »Since translation is faithful [...], this mRNA sequence constitutes the equivalent of the polypeptide chain as the underlying unit of genetic function and analysis.« Vgl. jedoch den Hinweis auf das Phänomen der Rasterverschiebung in Scherrer/Jost (2007b), 8.

Information. Gen und Genon (und damit auch DNA und Zelle) können nur gemeinsam wirksam werden. Und zwar nicht nur, im Sinne des klassisch-molekularen Genkonzeptes, weil die genetische Information zu ihrer Realisierung eine passive »Zellmaschinerie« benötigt wie eine CD zum Abspielen ein Lesegerät. Die genetische Information liegt nicht unabhängig vom Genon in der Zelle bereit – sie entsteht erst im Verlauf des Expressionsprozesses. »In other words, it is a process and not a product information.«¹⁰¹ Damit ist aber das von Scherrer und Jost vorgeschlagene Konzept des Gens, *für sich allein genommen*, nicht ausreichend. Nur in der gemeinsamen Betrachtung der beiden Teilkonzepte können wir uns dem Gen nähern, denn ohne Genon existieren auch keine Gene.

Scherrer und Jost weisen zu Recht auf die Notwendigkeit einer terminologischen Trennung zwischen Codierungs- und Regulationsfunktion des Gens hin. Aber statt nur erstere als »Gen« zu bezeichnen und vom »Genon« zu unterscheiden, könnte man, wie die Ansätze im folgenden Abschnitt zeigen, diese Erkenntnis auch dazu nutzen, ein erweitertes Konzept des molekularen Gens zu entwickeln, das sowohl das codierende Gen als auch das regulierende Genon umfasst.

4.2.4 Erweiterung des klassisch-molekularen Genkonzepts

Eine in den letzten Jahren verstärkt angewandte Strategie des Umgangs mit den Problemen des klassisch-molekularen Gens setzt statt auf Anpassung oder Differenzierung des Genkonzeptes auf einen Wechsel der Perspektive. Eine auffällige Tendenz, die sich schon bei den Ansätzen von Gerstein et al., Falk oder Scherrer und Jost angekündigt hat, gewinnt bei den Vorschlägen dieser vierten Gruppe noch mehr an Bedeutung: Die Expression einzelner Gene wird im postgenomischen Zeitalter nicht isoliert vom übrigen Zellgeschehen, sondern im Kontext des gesamten Expressionsprozesses betrachtet. Dabei wird das Genkonzept zum Teil so stark um zuvor nichtgenische Elemente erweitert, dass das kanonische Gen der klassisch-molekularen Interpretation nicht mehr lediglich als modifiziert bezeichnet werden kann, sondern ein völlig neues Gesicht erhält. Wie bereits erwähnt, sind die Grenzen zwischen den unterschiedlichen Strategien jedoch fließend.

Das postgenomische Gen

Die neuen technischen Möglichkeiten der Postgenomik haben dazu geführt, dass Gene keine Forschungspriorität vor anderen genetischen Elementen mehr be-

101 Scherrer/Jost (2007b), 9.

sitzen. Zwar sind sie im Kontext des gesamten Genoms, als wesentliche Bestandteile des komplexen Zellgeschehens, weiterhin von großem biologischem Interesse. Aber für die postgenomischen Forscher ist es nicht mehr so wichtig, ob das, was sie »Gen« nennen, einen strukturellen Zusammenhang besitzt und als diskrete Einheit im Genom erkennbar ist. Zudem wird immer deutlicher, dass der mit dem klassisch-molekularen Konzept verbundene proteinzentrierte Blick für das Verständnis regulativer Prozesse auf der molekularen Ebene eher hinderlich ist. Denn die Genregulation erfolgt nicht nur durch Regulationsproteine, sondern darüber hinaus zum Beispiel durch RNA-Moleküle und epigenetische Markierungen an DNA und Histonen. Die auf diese Erkenntnisse zurückzuführenden Veränderungen in den Forschungsschwerpunkten zeigen sich im Vorgehen der meisten aktuellen Genomprojekte. So wurden bei dem 2010 veröffentlichten Vergleich der Genome von Huhn und Zebrafink auch solche Bereiche der DNA intensiv untersucht, die nicht zur Synthese von Proteinen, sondern zur Transkription von ncRNAs führen.¹⁰²

Die Wissenschaftsphilosophen Paul Griffiths und Karola Stotz greifen diese Entwicklung auf und beschreiben Gene im Rahmen ihres postgenomischen Genkonzeptes nicht mehr als eindeutig bestimmbare chromosomale Segmente, sondern als flexible, kontextabhängige Entitäten, die erst im Verlauf der Genomexpression im eigentlichen Sinne gebildet werden.¹⁰³ Der Organismus, nicht das Genom oder gar die einzelnen Gene, steht dabei als »center of agency« im Mittelpunkt – Gene sind lediglich

»things an organism can do with its genome« [...]: they are ways in which cells utilize available template resources to create biomolecules that are needed in a specific place at a specific time. [...] the information for a product is not simply encoded in the DNA sequence but has to be read into that sequence by mechanisms that go beyond the sequence itself.«¹⁰⁴

Entscheidend ist das Repertoire an Transkripten, das ein Organismus (in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext) mithilfe seines Genoms produzieren kann.

Ähnlich wie Waters geben auch Griffiths und Stotz nicht vor, damit ein völlig neues Genkonzept entwickelt zu haben. Vielmehr verstehen sie ihren Vorschlag als eine Beschreibung des Konzeptes, das in der modernen Molekular-

102 Vgl. Warren et al. (2010).

103 Vgl. zum Folgenden Griffiths/Stotz (2006); Griffiths/Stotz (2007); Stotz et al. (2006).

104 Stotz (2008), 364.

biologie in der postgenomischen Ära seit der Erleichterung der Analyse und Erlangung von Daten zur Genomtranskription bereits implizit angewendet wird.¹⁰⁵ Das postgenomische Gen spielt weiterhin die *funktionale* Rolle des klassisch-molekularen Gens, das heißt es codiert für ein funktionales Produkt wie ein Protein oder eine funktionale ncRNA. Allerdings entspricht es nicht in allen Fällen dem *strukturellen* Stereotyp: Es besteht aus einer Ansammlung unterschiedlicher DNA-Elemente, deren Zusammenhalt als Gen erst durch den Expressionsprozess, in Abhängigkeit von der zellulären Umgebung und den Interaktionen mit anderen Zellbestandteilen, zustande kommt. Auch regulatorische Sequenzen sind Teil des postgenomischen Gens – ein entscheidender Unterschied gegenüber den Ansätzen von Waters und Gerstein et al. Wie Stotz et al. betonen, sind Gene »as much acted upon as they are actors. What a ›gene‹ is and what it does depends on the cellular environment, on interactions with other genomic elements, gene products and other factors present in the cell. Even at the level of the ›gene‹, we may find that wholes determine parts as well as parts determining wholes.«¹⁰⁶

Das bedeutet zum einen, dass das postgenomische Genkonzept, trotz seines unzweifelhaft pragmatischen Charakters, nicht mit dem nominalen Genkonzept gleichzusetzen ist, da es strukturell nicht dem am klassisch-molekularen Konzept orientierten Konsensusgen entspricht. Griffiths und Stotz verstehen das postgenomische Gen vielmehr als eine Variante von Moss' Gen-D.¹⁰⁷ Das klassisch-molekulare Gen, mit seiner eindeutigen Beziehung zwischen Struktur und Funktion, kann als ein Sonderfall des postgenomischen Gens angesehen werden.¹⁰⁸

Zum anderen beinhaltet das postgenomische Genkonzept im Vergleich zu den Vorschlägen von Waters und Gerstein et al. einen deutlicheren Bruch mit der Tradition des klassisch-molekularen Gens.

»We use the phrase ›postgenomic molecular gene‹ to refer to the entities that continue to play the functional role of the molecular gene – making gene products – in contemporary molecular biology. The post-genomic gene embodies the continuing project of understanding how genome structure supports genome function, but with a deflationary picture of the gene as a structural unit.«¹⁰⁹

105 Vgl. Griffiths/Stotz (2006).

106 Stotz et al. (2006), 195.

107 Vgl. dazu Griffiths/Stotz (2007), 99.

108 Vgl. Griffiths/Stotz (2006).

109 Griffiths/Stotz (2007), 99f.

Das Gen wird zu einer flüchtigen Entität, die nicht mehr fest an die materielle Grundlage der DNA gebunden ist. Der *Prozess* der Protein- beziehungsweise RNA-Synthese selbst gewinnt gegenüber den an diesem Prozess beteiligten materiellen Komponenten an Bedeutung.

Im Rahmen ihres »molecular epigenesis«-Ansatzes konkretisiert Karola Stotz die Struktur des postgenomischen Gens und seine Entstehung im Expressionsprozess. Dabei betont Stotz besonders die Parität zwischen den kausalen Rollen genischer, extragenischer und nichtgenetischer Faktoren bei der Spezifizierung eines funktionalen Produktes. Das komplette regulatorische Netzwerk, nicht nur die DNA, legt die Struktur eines Gens und die Art seiner Produkte fest.

»A gene product is specified as much by the genomic template as by the differential recruitment of agents of genome expression mechanisms that *activate, select, and modify* the transcript specifically. [...] These template-modifying mechanisms are the rule rather than exceptions in normal gene product synthesis. [...] The factors that interactively regulate genomic expression are on a par with coding information since they co-specify the linear sequence of the gene product together with the target DNA sequence. From this follows the radical thesis of »molecular epigenesis«: *Networks of genome regulation made up of cis-regulatory sequences, trans-acting factors and environmental signals causally specify the physical structure of a gene and the range of its products through the activation, the selective use, and, more radically, the creation of nucleotide sequence information* [...].«¹¹⁰

Das postgenomische Gen umfasst damit weite Bereiche des Genoms, die im klassisch-molekularen Konzept als extragenisch angesehen wurden, zum Beispiel Regulationsfaktoren und ncRNA-codierende Regionen.¹¹¹ Darüber hinaus gewinnt der zelluläre und extrazelluläre Kontext, in dem sich ein Gen im Verlauf des Expressionsprozesses entwickelt, an Bedeutung: »The factors that interactively regulate genomic expression are far from mere background conditions or supportive environment; rather, they are on a par with genetic information since they co-specify the linear sequence of the gene product together with the target DNA sequence.«¹¹² Aber obwohl auch nichtgenetischen Faktoren damit als Teil

110 Stotz (2006), 535f. Stotz verwendet den Begriff »epigenesis« hier offenbar im weiten Sinn.

111 Wie die bisher diskutierten modernen Genkonzepte zeigen, werden DNA-Abschnitte, die für ncRNA codieren, heute jedoch in den meisten Fällen in den Genbegriff integriert und können daher als genisch angesehen werden.

112 Stotz (2008), 364.

dieses Kontextes eine entscheidende Funktion für die Konstituierung des Gens zugesprochen wird, werden sie nicht als ein Teil des Gens angesehen. Das Gen bleibt letztlich, fast wie im klassisch-molekularen Konzept, an die DNA als seiner materiellen Grundlage gekoppelt.

Petter Portin greift den Vorschlag eines flexiblen postgenomischen Gens auf, entwickelt ihn jedoch weiter.¹¹³ Sein mehrstufiges, relationales und systemisches Genkonzept schließt epigenetische Regulationsfaktoren mit ein. Auch nichtgene-tische Elemente können damit nicht nur ein Teil des Kontextes, sondern des Gens selbst sein. Für Portin ist das Genom ein »complicated network of different complexes of heritable functional elements«¹¹⁴.

»The gene is a union of genomic sequences and the regulatory factors associated structurally or functionally with them. The gene, together with other genes, and being part of the genotype, residing in the DNA (or RNA) sequence of the genome, or inherited in extra-genomic fashion, determines the norm of reaction. The norm of reaction affects, in collaboration with the environment in which the organism at a given time finds itself, the phenotype of the organism. [...] This is called the relational or systemic view of the gene because it also takes into account, besides the transcriptionally active sequences of the genome, the regulatory factors of the development of the organism residing both in the genome and in the environment.«¹¹⁵

Portin untermauert seine weite Interpretation des postgenomischen Gens mit aktuellen Forschungsergebnissen. So weist er zum Beispiel auf das Phänomen der »genetic restoration« hin: »What was observed is that organisms can sometimes rewrite their DNA on the basis of RNA messages inherited from generations past. Plants and animals can inherit allele-specific DNA sequence information that was not present in the genome of their parents but was present in previous generations.«¹¹⁶ Nicht der DNA, sondern der RNA kommt in diesem Fall die Rolle des Trägers vererbbarer Information zu. Lolle et al. sprechen in diesem Zusammenhang von nichtmendelscher Vererbung extragenomischer Information.¹¹⁷ Nicht nur der Begriff des Gens, sondern auch der Begriff der Vererbung wird damit bei Portin um extragenetische und epigenetische Elemente erweitert.

113 Vgl. Portin (2009).

114 Portin (2009), 114.

115 Portin (2009), 115.

116 Portin (2009), 114.

117 Vgl. Lolle et al. (2005).

Vergleicht man Portins Variante des postgenomischen Gens mit dem Genon-Konzept so fällt auf, dass er aus ähnlichen Befunden, etwa zur Bedeutung der Regulationsfaktoren für den Expressionsprozess, ganz andere konzeptuelle Schlüsse zieht. Statt die beiden Ebenen der Codierung und der Regulation terminologisch zu trennen, vereinigt er sie zu einem umfassenden Genbegriff. Während das klassisch-molekulare Genkonzept bei Scherrer und Jost in seine Einzelteile zerlegt wird, ist das postgenomische Genkonzept sowohl bei Portin als auch bei Griffiths und Stotz gegenüber dem klassisch-molekularen deutlich erweitert. Für alle drei Ansätze ist aber die Erkenntnis zentral, dass die codierende Nucleotidsequenz allein keine singuläre Position im Expressionsprozess einnimmt, sondern nur in Interaktion mit bisher als nichtgenisch angesehenen Faktoren Bedeutung besitzt.

Das molekulare Prozessgen

Ein noch deutlicheres Beispiel für einen stark erweiterten Genbegriff ist Eva M. Neumann-Helds »process molecular gene concept« (PMG).¹¹⁸ Auch Neumann-Held sieht in der vollständigen Verwerfung des Genkonzeptes keine angemessene Reaktion auf die Schwierigkeiten des klassisch-molekularen Genbegriffs. Denn wegen der spezifischen Form der Beziehung zwischen Gen und Protein und der immensen Bedeutung der Proteinsynthese für den Organismus können wir ihrer Meinung nach auf ein Genkonzept, das den Besonderheiten dieses speziellen Prozesses gerecht wird, nicht verzichten. Allerdings kann unter »Gen« im strukturellen Sinn nicht mehr lediglich eine materielle DNA-Sequenz verstanden werden. Das von Neumann-Held vorgeschlagene Konzept des molekularen Prozessgens umfasst stattdessen die Gesamtheit aller relevanten genetischen und nichtgenetischen Faktoren, die für den zeitlich und räumlich regulierten molekularen Prozess notwendig sind, der zur Bildung eines spezifischen Polypeptids führt:

»Gene« is the process (i.e., the course of events) that binds together DNA and all other relevant non-DNA entities in the production of a particular polypeptide. The term *gene* in this sense stands for processes which are specified by (1) specific interactions between specific DNA segments and specific non-DNA located entities, (2) specific processing mechanisms of resulting mRNAs in interactions with additional non-DNA located entities.

118 Vgl. dazu etwa Griffiths/Neumann-Held (1999); Neumann-Held (1999); Neumann-Held (2001); Neumann-Held (2006).

These processes, in their specific temporal order, result (3) in the synthesis of a specific polypeptide.«¹¹⁹

Im Gegensatz zum postgenomischen Genkonzept, das seinen Ursprung vor allem in der modernen Molekularbiologie hat, ist das PMG eng mit dem Bereich der Entwicklungsbiologie verbunden und kann als eine Erweiterung des Entwicklungssystemansatzes (»Developmental Systems Approach«, DSA) auf molekularer Ebene verstanden werden.¹²⁰ Ziel des DSA ist es, Entwicklungsbiologie, Genetik und Evolutionsbiologie zusammenzuführen. Dazu soll zunächst ein neuer begrifflicher Rahmen für die Biologie geschaffen werden, der ohne Dichotomien wie Organismus/Umwelt (»nature«/»nurture«) auskommt. Die Aufhebung der Trennung zwischen Organismus und Umwelt ist entscheidend, weil sich aus Sicht des DSA nicht die Organismen an sich entwickeln, sondern Organismus-Umwelt-Systeme oder Entwicklungssysteme.¹²¹

Eine Hauptthese dieses konstruktionistischen Ansatzes ist, dass die Entwicklung eines Organismus und damit auch sein Phänotyp nicht (wie das klassisch-molekulare Genkonzept impliziert) von einem einzigen Molekültyp bestimmt wird, sondern auf einem heterogenen Satz von Entwicklungsressourcen beruht. Weder DNA noch Umwelteinflüsse oder andere Faktoren können als *besondere Art von Kausalfaktoren* herausgehoben werden, die innerhalb bestimmter Rahmenbedingungen zwangsläufig zur Entwicklung einer bestimmten Form führen. Es gibt keine von Anfang an vorgegebene und in den Genen als Information gespeicherte »Form« als Endziel der Entwicklung – die Form des Entwicklungssystems (und damit auch die Form des Organismus) wird immer erst im Verlauf des Entwicklungsprozesses co-konstruiert. Vertreter des DSA, etwa Susan Oyama und Russell Gray, sehen die Ontogenese als eine Abfolge von Zyklen der Interaktion zwischen den unterschiedlichen Entwicklungsressourcen.¹²² Sowohl genetische als auch zahlreiche nichtgenetische Faktoren (zum Beispiel zelluläre oder organismische Strukturen, ökologische oder soziale Interaktionen) sind an diesem Prozess beteiligt. »A gene can be functionally defined only in a specific developmental context, a gene as such does not contain any information, genes are not autonomous [...]«¹²³ Diese Tatsache wird vom klassisch-molekularen Genkonzept nicht angemessen berücksichtigt.

119 Neumann-Held (2001), 74.

120 Vgl. zum Entwicklungssystemansatz etwa Oyama et al. (2001); Stotz (2005).

121 Vgl. dazu Stotz (2005), 125.

122 Vgl. Oyama et al. (2001).

123 Neumann-Held (1999), 113.

Neumann-Held stimmt den konstruktionistischen Einwänden des DSA gegen die Betonung der singulären Rolle des Gens grundsätzlich zu. Allerdings geht die Kritik ihrer Meinung nach nicht weit genug, da sie sich einseitig auf die *funktionale* Ebene des Gens konzentriert. Nicht nur die Hervorhebung der besonderen Bedeutung der Gene für den Entwicklungsprozess sollte aus konstruktionistischer Sicht kritisiert werden. Auch die strukturelle Seite des klassisch-molekularen Genkonzeptes weist deutliche präformationistische Tendenzen auf:

»Regarding its functional aspect, constructionists accuse the classical-molecular gene concept of preformationist tendencies. They emphasize that a functional definition of the gene must be context dependent. Constructionists overlook, however, the preformationist tendencies in the *structural* sense. Just this segment on the DNA is further treated as a structured entity, as a gene, which in a certain sense seems to exist independently of the system of the organism [...]. There seems to be an agreement that the co-defining and co-constructing processes of phenotypic trait development first start above the structural level of genes.«¹²⁴

Für Neumann-Held muss auch die Strukturkomponente des Gens auf molekularer Ebene konstruktionistisch verstanden werden. Und das bedeutet, dass das Gen als solches nicht unabhängig vom Prozess der Genomexpression existiert, sondern im Verlauf dieses Prozesses co-konstruiert wird – ebenso wie die Form des Organismus erst im Entwicklungsprozess entsteht.

Neumann-Held versteht ihr molekulares Prozessgen im Wesentlichen als Modifizierung des klassisch-molekularen Gens.¹²⁵ Tatsächlich besteht zwischen beiden Konzepten ein hohes Maß an Kontinuität im Hinblick auf die Zuordnung eines bestimmten DNA-Abschnittes zu einem Gen. Man kann daher sagen, dass es durchaus *empirische* Überschneidungen zwischen klassisch-molekularem Gen und PMG gibt: Ein DNA-Abschnitt, der als Gen im klassisch-molekularen Sinn angesehen wurde, weil er als strukturelle Grundlage für die Synthese eines Proteins dient, ist in vielen Fällen auch ein wesentlicher Bestandteil eines Prozessgens, das zur Ausbildung desselben Polypeptides führt.

Aber *konzeptuell* unterscheiden sich die beiden Sichtweisen grundlegend. Das PMG ist in mehrfacher Hinsicht keine bloße Anpassung (wie etwa der Ansatz von Waters oder Gerstein et al.), sondern eine radikale Veränderung und Erweiterung des klassisch-molekularen Konzeptes. So bezieht auch der konstruktionistische Ansatz von Neumann-Held, ähnlich wie Portins Variante des

124 Neumann-Held (1999), 114f.

125 Vgl. etwa Griffiths/Neumann-Held (1999), 659.

postgenomischen Genkonzeptes, nichtgenetische Faktoren und bisher extragenische Bereiche der DNA, die direkt am Expressionsprozess beteiligt sind, in die Definition des Gens ein statt sie lediglich als notwendige Hintergrundstrukturen zu klassifizieren.

Der entscheidende konzeptuelle Unterschied gegenüber dem klassisch-molekularen Gen liegt jedoch nicht allein in der Erweiterung des Genkonzepts um Faktoren außerhalb des kanonischen Gens. Neumann-Held vollzieht darüber hinaus zugleich einen zweifachen Perspektivwechsel. Erstens geht sie, ähnlich wie Gerstein et al., von der üblichen, auf das Endprodukt gerichteten Zuschreibung der Kategorie »Gen« für einen bestimmten DNA-Abschnitt zu einer zurückblickenden Zuschreibung über.¹²⁶ Bisher wurde nicht nur die DNA-Sequenz (also der strukturelle Aspekt des Gens) als informationelle und materielle Grundlage für den folgenden Expressionsprozess und für die Entstehung des funktionalen Endproduktes angesehen. Auch die (Prä-)Existenz des Gens selbst wurde im Allgemeinen als gegeben angenommen – Gene erschienen als Entitäten, die unabhängig von und zeitlich vor dem spezifischen Prozess der Proteinsynthese bestehen. Im Gegensatz dazu entsteht das PMG erst *durch* den gesamten Expressionsprozess und kann daher nur im *Rückblick* als Gen identifiziert werden.

Wie Scherrer und Jost betont auch Neumann-Held, wie wichtig in diesem Zusammenhang eine klare konzeptuelle Trennung zwischen materieller DNA-Sequenz und Gen ist: Nur die Abfolge der Nucleotide auf der DNA existiert vor und während des Prozesses der Proteinsynthese. Die Einbettung dieser Sequenz in den Prozess, ihre Rolle bei der Entstehung eines bestimmten Proteins, kann dagegen erst im Nachhinein, durch die Umkehr der Blickrichtung und unter Einbeziehung von nichtgenetischen Faktoren, als »Gen« zusammengefasst werden.

»Almost as in the classical sense, a gene then has a function, to code for a polypeptide, and a gene includes certain segments of the DNA. However, in contrary to the classical-molecular concept a *gene is not situated on the DNA*, but the term »gene« describes processes, which under certain environmental conditions structure the DNA [...] and result in a polypeptide. The gene becomes relational.«¹²⁷

126 Die Methode der zurückblickenden Erklärung des Expressionsprozesses durch die »Konstruktion« eines Gens anhand der Ergebnisse des Prozesses könnte man, in Anlehnung an die nachträgliche Erklärung der Entstehung funktionaler Adaptationen in der Evolutionsbiologie, als »reverse engineering« bezeichnen. Vgl. dazu den Vorschlag von Noble (2008a), 3013.

127 Neumann-Held (1999), 131.

Neumann-Held wechselt damit, zweitens, vom entitätenzentrierten Denken zum Prozessdenken: Das PMG unterscheidet sich auf der ontologischen Ebene grundlegend vom klassisch-molekularen Gen, da es nicht als materielle Entität, als beständiger Abschnitt auf der DNA verstanden wird, sondern als Prozess. Das bedeutet aber zugleich, dass das Genkonzept für Neumann-Held nicht lediglich ein vom menschlichen Denken abhängiges Konstrukt ist. Gene existieren tatsächlich in einem ontologischen Sinn, wenn auch in einer, im Vergleich mit dem klassisch-molekularen Gen, strukturell flüchtigen Form und nur innerhalb eines Systems wie der Zelle. Denn nicht nur der Mensch beziehungsweise der Forscher »liest« bestimmte DNA-Sequenzen als Gene. Auch die Maschinerie der Zelle kann der DNA-Sequenz durch den Prozess der Proteinsynthese Bedeutung verleihen und so Gene oder Promotoren konstruieren.

»Regulatory sequences and coding regions do not exist on the DNA or mRNA independently of the system (or of somebody who can read, which is exhibited by the cell in the ›act‹ of expression). [...] [The DNA ›text‹] is not structured into smaller and larger units [...] but [...] it is only a sequence of letters, which is structured only by the experienced reader (developmental context) in reciprocal contingency.«¹²⁸

Wie bereits angesprochen, ist das PMG für Neumann-Held ein Genkonzept neben anderen. Denn wie sie ausdrücklich betont, geht es ihr nur um die Beziehung zwischen einem Gen und einem funktionalen Polypeptid.¹²⁹ Nur diese eine, ganz besondere Beziehung, die auf einen für die weiteren Entwicklungsprozesse zentralen Vorgang auf molekularer Ebene hinweist, sollte ihrer Meinung nach durch den Begriff »Gen« ausgezeichnet werden. Mögliche Kausalbeziehungen, die über die rein molekulare Ebene hinausgehen (etwa Beziehungen zwischen Genen und phänotypischen Merkmalen), werden dagegen von Neumann-Helds Genkonzept nicht erfasst.

Eine Grenze des PMG-Konzeptes ist daher, dass dieses nur in Forschungskontexten relevant ist, die sich auf die Beziehung zwischen DNA und Polypeptid als zentrale Komponente des Entwicklungsprozesses auf der molekularen Ebene konzentrieren – also zum Beispiel im Bereich der Entwicklungsgenetik, nicht aber der Evolutionsbiologie. Für diesen Bereich schlägt Neumann-Held das evolutionäre Genkonzept vor. Ebenso wie das postgenomische Genkonzept geht also auch das PMG-Konzept mit einem pluralistischen Ansatz und mit einer Entkopplung von Genkonzepten für unterschiedliche Forschungskontexte einher.

128 Neumann-Held (1999), 124.

129 Vgl. etwa Neumann-Held (2001), 76.

Was unterscheidet Neumann-Helds PMG von dem im letzten Abschnitt vorgestellten postgenomischen Gen? Auf den ersten Blick überwiegen die Gemeinsamkeiten. Auch das postgenomische Gen stellt eine deutliche Erweiterung des kanonischen Gens dar. So umfassen beide Konzepte extragenische, außerhalb des transkribierten Bereiches liegende Regionen des Genoms, die eine regulative oder konstitutive Funktion ausüben. Das Gen erfährt eine Fragmentierung in zahlreiche Sequenzelemente, die über das gesamte Genom verstreut sein können, und verliert seinen festen, linearen Ort auf der DNA. Beide Konzepte betonen darüber hinaus die Bedeutung extragenischer und nichtgenetischer Faktoren nicht nur für die Genomexpression, sondern für die Bestimmung der strukturellen Elemente eines Gens.

Allerdings tritt im Rahmen des postgenomischen Konzeptes der Prozesscharakter des Gens weit weniger in den Vordergrund, als dies beim PMG-Konzept der Fall ist. Zwar ist auch das postgenomische Gen eng mit dem Expressionsprozess verbunden. Denn ebenso wie beim PMG ist nicht kontextunabhängig (das heißt hier: unabhängig vom konkreten Syntheseprozess) festgelegt, was ein Gen ist und welche DNA-Abschnitte zu einem bestimmten Gen gehören. Der Zusammenhalt einzelner materieller Komponenten des Genoms zu einem Gen kommt erst im Verlauf des Prozesses durch den Prozess zustande. Aber es handelt sich hier nur um einen eingeschränkt prozessualen Aspekt, denn im Gegensatz zum Ansatz von Neumann-Held ist das postgenomische Gen immer noch eine Entität. Die strukturelle Zusammensetzung des postgenomischen Gens, seine strukturelle Repräsentation, ist zwar das *Ergebnis* von Prozessen, aber das Gen ist nicht *selbst* der Prozess. Dies erklärt auch, warum außerhalb der DNA liegende Faktoren im postgenomischen Genkonzept zwar eine zentrale Rolle für die Regulation der Genomexpression spielen und damit Teil des Expressionsprozesses sind, aber (anders als bei Neumann-Held) nicht als Teil des Gens angesehen werden.

Zwar erwecken einige Formulierungen bei Neumann-Held den Anschein, dass auch sie Gene als *Resultate* der in der Zelle ablaufenden Expressionsprozesse versteht. So schreibt sie etwa in einem frühen Aufsatz: »the gene became a product of processes«¹³⁰. Spätere Aussagen deuten jedoch eindeutig darauf hin, dass ihre Interpretation weitergeht als das postgenomische Genkonzept, indem sie das PMG mit dem Prozess *gleichsetzt*.¹³¹ Was wir als »Gen« bezeichnen ist kein Körper, keine Entität, auch wenn es durch das Wechselspiel von Entitäten

130 Neumann-Held (1999), 134.

131 Vgl. etwa die bereits zitierten Stellen Neumann-Held (1999), 131 und Neumann-Held (2001), 74.

aufgebaut wird und entsteht. Ein Gen ist ein Prozess. Das impliziert natürlich (in einem schwächeren Sinn) auch, dass es das *Resultat* dieser Prozesse ist. Das Gen, das wir im Rückblick ausmachen können, existiert nur deshalb, weil der entsprechende Prozess bereits stattgefunden hat – ohne den Prozess gäbe es kein Gen.

4.3 GEMEINSAMKEITEN MODERNER GENKONZEPTE

Die Krise des klassisch-molekularen Genkonzeptes hat dazu geführt, dass das Bild des modernen Gens heute, im Zeitalter der Postgenomik, viel offener und facettenreicher ist als noch vor wenigen Jahren. Die Frage ist, wie man mit der Vielfalt an Vorschlägen umgehen soll. Fast alle im letzten Abschnitt vorgestellten Autoren verfahren nach der Strategie, durch Kritik konkurrierender Konzepte den eigenen Ansatz als überlegen herauszustellen. Ziel ist in diesem Fall, den einzigen wahren Erben des klassisch-molekularen Gens zu finden – *das* moderne Gen.

Allerdings haben alle diskutierten Konzepte, wie wir gesehen haben, Vor- und Nachteile (vgl. dazu auch die Zusammenfassung in Tabelle 1). Viele von ihnen stellen dabei durchaus plausible und substantielle (Teil-)Lösungen für die mit dem Genkonzept verbundenen Probleme in Aussicht, die bei einer Eliminierung aller Alternativen des bevorzugten Ansatzes verloren gehen würden. Ich möchte daher dem Vorschlag von James Griesemer folgen und einen weniger konfrontativen Weg einschlagen: Statt die unterschiedlichen modernen Genkonzepte als unvereinbar anzusehen und gegeneinander auszuspielen, sollte es das Ziel sein, ihre positiven Seiten zu integrieren.¹³² Denn die einzelnen Ansätze sind keine *Konkurrenten* im Rahmen eines Wettbewerbs um die Erkenntnis der »biologischen Wahrheit«, sondern repräsentieren unterschiedliche *Standpunkte*, von denen aus man Vererbung und Ontogenese und die Frage, was ein Gen ist und tut, untersuchen kann. Bei einem solchen integrativen Vorgehen fallen einige durchgehende Tendenzen und Gemeinsamkeiten in der Vielfalt moderner Genkonzepte auf (vgl. dazu Tabelle 1), die ich im Folgenden noch einmal explizit herausarbeiten möchte. Wie wir sehen werden unterscheidet sich der charakteristische postgenomische Blick auf das Gen besonders in vier Punkten deutlich von der Wahrnehmung des klassisch-molekularen Gens: in seiner pluralistischen, genomischen, funktionalen und prozessualen Perspektive.

132 Vgl. etwa Griesemer (2006).

4.3.1 Pluralistische Perspektive

Viele, wenn auch nicht alle, moderne Genkonzepte sind explizit pluralistisch. Es gibt nicht mehr *das* Gen beziehungsweise *das* Genkonzept – das Gen hat heute viele Gesichter. Als Hauptkritik gegen monistische Ansätze wird häufig angeführt, dass diese nur auf einen bestimmten Forschungsbereich anwendbar sind und so die Komplexität des Genbegriffs in unzulässiger Weise vereinfachen. Denn was ein Gen ist, hängt nicht nur vom biologischen Kontext (etwa von Raum, Zeit und Ort der Genomexpression) ab, sondern auch vom jeweiligen explanatorischen und investigativen Kontext. Ein inklusives Konzept allein reicht nicht aus, um die Bedeutungsvielfalt und die unterschiedlichen Funktionen des Genkonzeptes in der biologischen Forschung zu umfassen. So betonen etwa Prohaska und Stadler: »The concept of the ›Gene‹ is common ground to most disciplines of biology and historically has been instrumental in the synthesis of sub-disciplines, e.g., evolution and development. We therefore argue that a meaningful notion of ›Gene‹ cannot be constructed with only a particular sub-discipline in mind.«¹³³

Versuche zur Modernisierung des Genkonzeptes erfassen meist nur einen Teilbereich des möglichen Anwendungsfeldes. Fast alle Neudefinitionen des Gens beschränken sich dabei auf die molekulare Ebene. Die auffällige Konzentration auf das molekulare Gen ist leicht dadurch zu erklären, dass hier eine grundlegende Modifikation am dringendsten erforderlich zu sein scheint. Denn es ist ja das klassisch-*molekulare* Gen, das sich in der Krise befindet. Dagegen wird das evolutionäre Gen auch heute noch weitgehend unverändert verwendet, zum Beispiel im Kontext der Evolutionsbiologie, wo es als konzeptuelles Werkzeug und heuristisch hilfreiches abstraktes Konstrukt dient, das keine ontologisch reale Entität bezeichnet, aber dennoch Vorhersagen über die Verteilung phänotypischer Merkmale in Populationen erlaubt.

Der Versuch, ein vereinheitlichtes und modifiziertes Konzept des *molekularen* Gens zu finden, schließt nicht zwangsläufig die Möglichkeit einer divergierenden Verwendung des Genbegriffs in anderen Forschungsbereichen aus. Moderne molekulare Genkonzepte sind daher nicht unbedingt im strengen Sinn monistisch. Man mag darüber streiten, ob für das molekulare Gen ein neues, einheitliches Konzept gefunden werden kann und wenn ja, wie dieses aussehen könnte. Im Hinblick auf das gesamte Spektrum der Verwendungsmöglichkeiten des Genbegriffs in verschiedenen Forschungsfeldern ist die pluralistische Perspektive aber sicher plausibler.

133 Prohaska/Stadler (2008), 217.

Tabelle 1: Wesentliche Eigenschaften moderner Genkonzepte

Modernes Genkonzept	Definition Gen	Was gehört (nicht) zum Gen?	Vorteile und Besonderheiten	Nachteile und Kritik
<i>Gemischtfunktionales Konzept</i> (Waters)	Nucleotidsequenz n ist ein Gen für die lineare Sequenz l in Produkt p synthetisiert in Kontext c	– genisch sind alle DNA-Sequenzen, die für funktionale Produkte codieren – keine regulatorischen Sequenzen	– Unterteilung des Expressionsprozesses in mehrere Stufen – Einbeziehung des Kontextes – Betonung der funktionalen Ebene des Genkonzeptes	– pragmatisches Konzept, kann leicht als ontologisches missverstanden werden – Einfluss extragenischer und zellulärer Faktoren wird nicht ausreichend berücksichtigt
»post- <i>ENCODE</i> «-Konzept (Gerstein et al.)	Ein Gen ist eine Einheit genomischer Sequenzen, die für einen kohärenten Satz potentiell überlappenden funktionaler Produkte codieren	– genisch sind alle DNA-Sequenzen, die für funktionale Produkte codieren – keine regulatorischen Sequenzen	– strittige Fälle werden auf gemeinsame Subsequenzen projiziert und zusammengefasst – Betonung der funktionalen Ebene – genomische Perspektive	– pragmatisches Konzept, kann leicht als ontologisches missverstanden werden – Unklarheit des Funktionsbegriffs
<i>Evolutionäres Konzept</i> (Falk)	Gene sind epistemische Repräsentationen einer bestimmten zellulären Funktion, die aufgrund ihres Nutzens für den Organismus positiv selektiert wurde	– Gen als abstrakte Einheit, eine strukturelle genetische Prägung aller Bereiche des Genoms ist möglich	– Betonung der funktionalen Ebene im ätiologischen Sinn – Trennung zwischen Vorstellung des Gens (Erbinheit) und materiellem Genom – genomische Perspektive	– klammert wesentliche Bedeutungsebenen des Genbegriffs aus
<i>Gen-P/Gen-D</i> (Moss)	– Gen-P: strukturell unbestimmtes Gen »für« einen bestimmten Phänotyp – Gen-D: DNA-Sequenz, die in verschiedenen Kontexten als Ressource für verschiedene Entwicklungsereignisse dient	– Gen-P: kann sich auf Referenzen auf der molekularen Ebene (DNA) beziehen – Gen-D: genisch sind alle transkribierbaren Bereiche der DNA, die als Entwicklungsressourcen dienen	– Trennung verschiedener explanatorischer Rollen des Genbegriffs (pluralistische Perspektive)	

<i>Gen/Genom</i> (Scherer/Jost)	Ein Gen ist ein Nucleinsäurestrang der mRNA, der mit einem funktionalen Produkt korrespondiert	– genisch sind alle durchgehenden mRNA-Sequenzen, die für funktionale Produkte codieren – keine regulatorischen Sequenzen, diese gehören zum Genom	– Trennung verschiedener Bedeutungsebenen des Genbegriffs im molekularbiologischen Kontext (pluralistische Perspektive) – mRNA als Ausgangspunkt der Gendefinition – Trennung von Gen und DNA – Betonung der funktionalen Ebene	– Unklarheit des Funktionsbegriffs – Kontextabhängigkeit des Expressionsprozesses auch nach Synthese der reifen mRNA – Gen und Genom im Expressionsprozess nicht trennbar
<i>Post-genomisches Gen</i> (Griffiths/Stotz)	Gene sind Dinge, die ein Organismus mit dem Genom tun kann (Variante des Gen-D)	– genisch sind codierende und regulatorische DNA-Sequenzen	– Gen als flexible, flüchtige Entität, die während der Expression gebildet wird (Prozessperspektive) – Entgrenzung des Gens (genomische Perspektive) – Betonung der funktionalen Ebene und des intra- und extrazellulären Kontextes – pluralistische Perspektive	– Einbeziehung des nicht-genetischen Kontextes in das Genkonzept geht nicht weit genug (vgl. Portins Variante des postgenomischen Genkonzeptes)
<i>PMG</i> (Neumann-Held)	Ein Gen ist der Prozess, der DNA und alle relevanten nichtgenetischen Faktoren in der Produktion eines spezifischen Polypeptids verbindet	– zum Gen gehören alle codierenden und regulatorischen, genetischen und nicht-genetischen Faktoren, die zur Spezifität des Proteinproduktes beitragen	– starke Form der Prozessperspektive (Gen als Prozess) – Trennung von Gen und DNA – genomische und pluralistische Perspektive	– PMG-Konzept umfasst nur proteincodierende molekulare Gene

Wenn wir auf den Begriff »Gen« nicht ganz verzichten und ihn vollständig durch neue Begriffe ersetzen wollen, müssen wir mit seiner Polyvalenz zu leben lernen und die Notwendigkeit eines Genpluralismus anerkennen. Wie in den meisten pluralistischen Ansätzen ausdrücklich betont wird, ermöglicht aber erst die klare Trennung der einzelnen Ebenen und Bedeutungsvarianten des Genbegriffs den problemlosen Umgang mit mehreren parallelen Genkonzepten. Wichtig ist dabei nicht nur, dass etwa das evolutionäre Gen im Hinblick auf explanatorische Rolle und Anwendungsbereich von der Ebene des molekularen Gens unterschieden wird. Auch ein falsches oder den aktuellen Forschungsergebnissen nicht angemessenes Verständnis des molekularen Gens selbst kann in die Irre führen. Wie der Ansatz von Scherrer und Jost zeigt, kommt es zum Beispiel auf der molekularen Ebene leicht zu Vermischungen unterschiedlicher Aspekte des Gens (Codierungs- und Regulationsfunktion), die durch eine sprachliche Trennung der Bedeutungsebenen vermieden werden könnten. Aufgrund der unterschiedlichen Funktionen des molekularen Gens kann man daher auch hier von einer pluralistischen Position sprechen.

Die aktuelle Tendenz zu explizit pluralistischen Interpretationen des Genkonzeptes könnte den Eindruck erwecken, dass der Pluralismus ein typisches Kennzeichen des *modernen* Gens ist. Ein Blick auf die Geschichte der Genetik zeigt jedoch, dass dies keineswegs der Fall ist.¹³⁴ Vielmehr steht »das Gen« seit jeher für eine Vielzahl von Konzepten und ist daher eigentlich immer schon pluralistisch.¹³⁵ Seit seiner Einführung durch Johannsen hat der Genbegriff Schicht für Schicht an zusätzlicher Bedeutung angesammelt. Die semantische und konzeptuelle Mehrdeutigkeit des Genkonzeptes hat sich dabei bereits vor dem Aufkommen der Molekulargenetik, in der Aufspaltung des klassischen Konzeptes in eine instrumentelle und eine materielle Interpretation, angedeutet. Wie ein heterogener »Baumkuchen« ist das Genkonzept mit jeder neuen genetischen und molekularbiologischen »Erkenntnisschicht« und jeder neuen Vorstellung über Struktur und Funktion der Gene weiter angewachsen: Gene sind die Einheiten der Vererbung, können auf den Chromosomen lokalisiert werden, bestehen aus DNA, codieren für Proteine, sind Teil eines komplexen regulatorischen Netzwerks und so weiter.

134 Vgl. zur Geschichte des genetischen Denkens und zu den vielfältigen Bedeutungsebenen des Genbegriffs Falk (2009).

135 Vgl. etwa Piro (2011), 595: »During over hundred years of genetic research, gene concepts have often and dynamically changed to accommodate novel experimental findings, without ever providing a generally accepted definition of the ›gene.««

Die verbreitete Einteilung der Entwicklung des Genbegriffs in drei eindeutig voneinander abgrenzbare Stufen (klassisches, klassisch-molekulares und modernes Genkonzept) wird daher der Komplexität des Genkonzeptes nicht vollständig gerecht. Da die ursprüngliche Bedeutung bei der Konstruktion einer »neuen« Stufe des Konzeptes nicht eliminiert oder vollständig ersetzt, sondern vielmehr um weitere Bedeutungsaspekte ergänzt wird, ist die Vorstellung einer graduellen Veränderung im Zuge einer »organic extension«¹³⁶ des klassischen Genkonzeptes zutreffender. So wurde beim Übergang zum klassisch-molekularen Gen das klassische Konzept um die molekulare Komponente erweitert, ohne dass dabei zugleich die funktionale Bedeutung des Gens für die Vererbung von Merkmalen grundsätzlich in Frage gestellt wurde. Wie die in Abschnitt 4.2.3 diskutierten pluralistischen Konzepte zeigen, ist dieses Vorgehen jedoch nicht unproblematisch, da das jeweils aktuelle Genkonzept stets mit dem »Ballast« der mit der vorherigen Interpretation des Gens verbundenen Vorstellungen beladen ist und unbemerkt mit diesen vermischt wird.

Dass gerade moderne Genkonzepte den genetischen Pluralismus besonders betonen ist als Reaktion darauf zu verstehen, dass es nach der Identifizierung der DNA als materieller Trägerin der Erbinformation für kurze Zeit die Hoffnung gab, alle wesentlichen strukturellen und funktionalen Bedeutungsaspekte in einem einzigen monistischen Genkonzept – dem klassisch-molekularen Gen – vereinen zu können. Wie die Probleme des klassisch-molekularen Konzeptes zeigen, hat sich diese Hoffnung nicht erfüllt. Obwohl es, wie wir in Abschnitt 4.2.2 gesehen haben, immer noch Versuche zu einer Reduktion des Genkonzeptes auf einen fest umrissenen Bedeutungsaspekt gibt, erscheint die Rückkehr zum Pluralismus als der natürlichere Ausweg. Denn aus heutiger Sicht ist es zunehmend zweifelhaft, ob ein Konzept allein sämtliche Bedeutungsschichten tragen kann. Nicht alle mit der Zeit hinzugefügten Bedeutungsaspekte sind untereinander sowie mit der ursprünglichen Idee von Johannsen vollständig kompatibel, auch wenn hinter allen die Frage nach der funktionalen und/oder strukturellen Einheit der Vererbung steht. Sowohl im Hinblick auf die unterschiedlichen explanatorischen Rollen des Gens (Gen-P und Gen-D) und die unterschiedlichen Forschungsbereiche (evolutionäres und molekulares Gen) als auch auf die verschiedenen funktionalen Aspekte des molekularen Gens (codierendes Gen und regulatorisches Genon) und die unterschiedlichen Produkte der Genomexpression (Proteine und ncRNAs) ist vor diesem Hintergrund eine terminologische und konzeptuelle Aufspaltung des vielfältigen Genkonzeptes zumindest bedenkenswert. Eine differenzierende Terminologie, wie sie mit den in

136 Falk (2009), 4.

Abschnitt 4.2.3 vorgestellten Ansätzen vorschlagen wird, ist hilfreich, um den jeweiligen Unterschied zwischen den einzelnen Ebenen des Genbegriffs besser zu verdeutlichen. Die notwendige Klarheit könnte damit sicher leichter erreicht werden als durch den aktuellen Sprachgebrauch, in dem meist einheitlich von »dem Gen« die Rede ist.

4.3.2 Genomische Perspektive

Eine weitere wesentliche Gemeinsamkeit moderner Genkonzepte ist, dass Genen keine festen Grenzen und kein genau bestimmbarer Ort auf der DNA zugeschrieben wird. Die strukturelle und konzeptuelle Bindung zwischen Gen und DNA, die zu Zeiten des klassisch-molekularen Gens noch so eng war, dass das eine kaum ohne die andere gedacht werden konnte, wird zunehmend schwächer. Wie das ENCODE-Projekt und die aktuelle Genomforschung zeigen, können die räumlichen Umrisse des Gens, vor allem aufgrund von Transkriptüberlappungen und vielfältigen post-transkriptionalen Modifikationen wie dem alternativen Spleißen, nur mehr in Ausnahmefällen unmittelbar an der DNA-Sequenz abgelesen werden. Häufiger sind die einzelnen Bestandteile des Gens über das ganze Genom verteilt und werden erst während des Expressionsprozesses kontextabhängig kombiniert.

Auf der strukturellen Ebene ändert sich daher unsere Wahrnehmung der materiellen Grundlage des Erbgutes: Es findet ein Wechsel von der genischen zur genomischen Perspektive statt. Da Gene nicht mehr als diskrete strukturelle Einheiten angesehen werden, tritt die Frage nach der Struktur des einzelnen Gens im Zeitalter der Postgenomik in den Hintergrund und wird durch die Frage nach den durch das »genetische Kontinuum« des Genoms vermittelten Mechanismen von Vererbung und Entwicklung ersetzt. Zudem scheint nahezu das gesamte Genom transkribierbar zu sein, wobei die Transkripte in den meisten Fällen nicht proteincodierende mRNAs sondern ncRNAs sind. Wo letzteren eine Funktion zukommt (zum Beispiel bei der Regulation der Genomexpression oder epigenetischer Prozesse), werden die entsprechenden DNA-Abschnitte heute im Allgemeinen als Teil des »Genpools« angesehen.¹³⁷ Der Fokus der molekularbiologischen Forschung entfernt sich daher insgesamt vom einzelnen Gen und konzentriert sich stattdessen auf die Betrachtung des gesamten Genoms.

Das führt gegenüber dem klassisch-molekularen Genkonzept im mehrfachen Sinn zu einer Neubewertung des ontologischen Status des Gens. Vor allem kann und muss das *Gen* eindeutig vom genetischen *Material* der DNA bezie-

137 Vgl. etwa Costa (2010).

hungsweise des Genoms unterschieden werden. Gene haben keine *dauerhafte* strukturelle und materielle Entsprechung auf der DNA, sie sind ontologisch nicht mit fest umrissenen DNA-Abschnitten gleichzusetzen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Begriff des Gens in der Biowissenschaft überflüssig geworden ist und vollständig durch den Genombegriff ersetzt werden kann. In den meisten modernen Genkonzepten spielen Gene weiterhin eine zentrale Rolle. Aber die Trennung von Gen und genomischem Material führt zu einer zunehmenden Dissoziation von Struktur- und Funktionskomponente des Gens, die eng mit einem weiteren Perspektivwechsel verbunden ist: Dem Wechsel von der strukturellen zur funktionalen Perspektive.

4.3.3 Funktionale Perspektive

Die konstatierte Bedeutungsschwächung der strukturellen Genkomponente geht häufig mit einer Stärkung der funktionalen Komponenten des Genbegriffs, teilweise sogar mit einer partiellen Rückkehr zur ursprünglichen Interpretation des Gens als funktionaler Entwicklungsinvarianten einher. Diese Entwicklung ist in den unterschiedlichen Ansätzen verschieden stark ausgeprägt. Zwar geht sie nur selten so weit, dass die strukturelle Komponente nahezu vollständig ausgeklammert wird.¹³⁸ Dennoch unterscheiden sich moderne Genkonzepte durch den Wechsel des Schwerpunktes von der strukturellen zur funktionalen Perspektive insgesamt vom klassisch-molekularen Genkonzept.

Wie Gerstein et al. zu Recht betonen, lautet die große Frage im Hinblick auf den modernen Genbegriff zum gegenwärtigen Zeitpunkt damit nicht mehr »Was ist ein Gen?«, sondern »Was ist Funktion?«. Dass dieses Problem keineswegs trivial ist, zeigt sich wenn man vergleicht, wie der Funktionsbegriff in Konzepten verstanden wird, die für sich eine funktionale Interpretation des Genbegriffs in Anspruch nehmen. Die einzelnen Ansätze unterscheiden sich nicht nur im Hinblick auf ihre Interpretation des Funktionsbegriffs, sondern auch auf die Art der Elemente, der sie ihren funktionalen Charakter verdanken.

In Abhängigkeit davon, was ein biologisches Funktionskonzept erklären soll, kann es entweder ätiologisch oder dispositional interpretiert werden.¹³⁹ Im Rahmen eines *ätiologischen* oder historisch-kausalen Funktionskonzeptes soll durch die Funktionszuschreibung erklärt werden, woher ein bestimmtes Merkmal kommt. »[...] functions are identified with those past effects that explain the cur-

138 Eine besonders starke Betonung des funktionalen Aspektes findet man im Ansatz von Falk, vgl. Abschnitt 4.2.2.

139 Vgl. dazu etwa McLaughlin (2005).

rent presence of a thing by means of a historical selection process [...].¹⁴⁰ Bei der Entstehung eines *biologischen* Merkmals ist die natürliche Selektion der entscheidende Faktor, auf den die Funktionalität eines Merkmals zurückgeführt werden kann.

Dispositionale oder system-analytische Funktionskonzepte versuchen dagegen zu erklären, was das funktionale Element *aktuell* zur Leistung eines Systems (etwa einer Zelle oder eines Organismus) beiträgt, das heißt was seine kausale Rolle innerhalb des Systems ist.¹⁴¹ Die dispositionale Funktionszuschreibung erfolgt dabei unabhängig von der historischen Entstehungsgeschichte des Merkmals.

Beide Interpretationen des Funktionsbegriffs, die ätiologische und die dispositionale, sind bei modernen funktionalen Genkonzepten zu finden. So wird Funktion bei Falk explizit im ätiologisch-historischen Sinn verstanden. Falks Genbegriff ist funktional, weil er die Entstehung funktionaler Merkmale auf molekularer Ebene (etwa die Fähigkeit zur Synthese von Proteinen) durch die evolutionäre Entstehungsgeschichte und das Wirken der natürlichen Selektion erklärt.

Im molekulargenetischen Kontext wird der Funktionsbegriff jedoch meist dispositional-systemisch interpretiert. Im Fokus molekularbiologischer Forschung steht die Frage, welche aktuelle Funktion ein bestimmtes molekulares Element, etwa ein Gen oder ein Protein, für biologische Prozesse wie die Entwicklung der Eigenschaften und Verhaltensweisen des Organismus hat. Diese Tendenz zeigt sich auch bei einem Großteil der Genkonzepte, die die funktionale Ebene des molekularen Gens gegenüber der strukturellen Ebene betonen. Besonders deutlich wird dies beim Ansatz von Waters, der die funktionale Rolle des Gens in den interaktiven kausalen Netzwerken der Zelle und des Organismus hervorhebt. Die Zuschreibung einer Funktion der Gene erfolgt hier aufgrund ihrer spezifischen kausalen Wirkungen innerhalb eines Systems.

Insgesamt impliziert die Einnahme einer funktionalen Perspektive also, dass dem Gen eine ätiologische und/oder eine dispositionale Funktion zugesprochen wird. Beide Perspektiven können im Hinblick auf die Funktion eines Gens sinnvoll verwendet werden: Gene wurden einerseits, zurückblickend, aufgrund ihrer ätiologischen Funktion selektiert und besitzen andererseits, aktuell, eine dispositionale Funktion für den Organismus.

140 Allen (2002), 375.

141 Vgl. Allen (2002), 375: »Functions of components are identified with their causal contributions to broader capacities of the system.«

Allerdings ist damit noch nicht gesagt, dass alle als funktional bezeichneten Definitionen des Gens tatsächlich eine funktionale Perspektive *auf das Gen* einnehmen. Der dispositionale Funktionsbegriff kommt in vielen Genkonzepten nicht unmittelbar aufgrund der Funktionalität der Gene ins Spiel, sondern mittelbar, durch die Funktionalität *nichtgenetischer* Biomoleküle wie Proteinen oder RNAs. Dabei wird die Funktionskomponente mit dem funktionalen Produkt gleichgesetzt, zu dessen Synthese das Gen beiträgt. Ein Produkt besitzt eine Funktion, wenn es im Rahmen biologischer Prozesse eine bestimmte Aufgabe erfüllt, etwa die enzymatische Funktion eines Proteins oder die regulatorische Funktion eines RNA-Moleküls. Und allein aufgrund seiner maßgeblichen kausalen Rolle bei der Synthese eines solchen funktionalen Moleküls wird in vielen funktionalen Genkonzepten auch dem entsprechenden Gen eine funktionale Bedeutung für das Gesamtsystem des Organismus zugeschrieben.

Schon im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzeptes wurde die funktionale Ebene des Gens im Allgemeinen in diesem Sinn interpretiert – die strukturelle Seite des Gens ist seine DNA-Sequenz, die funktionale Seite ist das Produkt, für welches das Gen codiert. Auch bei Gerstein et al., die nach eigener Einschätzung ein funktionales Konzept vertreten, wird der Funktionsbegriff auf die Genprodukte bezogen. Die Funktionalität der Produkte dient dabei zugleich zur Lokalisierung eines Gens auf der DNA: Nur Produkte, die eine Funktion besitzen, können zur Vereinigung überlappender Transkripte zu einem Gen herangezogen werden. Ähnlich ist es beim Genom-Konzept. Obwohl Scherrer und Jost, im Gegensatz zu Gerstein et al., den »Ort« des Gens von der Ebene der DNA auf die Ebene des kontinuierlichen RNA-Transkriptes verlegen, setzen auch sie Funktion mit dem funktionalen Genprodukt gleich.

Die verbreitete Gleichsetzung von Funktion und Genprodukt ist jedoch in mehrfacher Hinsicht problematisch. Zum einen führt sie, wie Prohaska und Stadler kritisieren, zu der falschen Vorstellung, dass die Funktion eines Gens *allein* durch den Nachweis des entsprechenden Genproduktes bestimmbar ist. Aber »[...] the existence of a product does not imply that it has any function at all, and conversely, the same product may have multiple and mechanistically diverse biochemical functions, depending on its context«¹⁴². Zwischen DNA und Proteinfunktion besteht zwar häufig eine Korrelationsbeziehung, aber keine gerichtete Kausalitätsbeziehung.¹⁴³ Daher fordern Prohaska und Stadler, dass die Funktion eines Gens durch einen Funktionalitätstest experimentell messbar sein muss, der über den bloßen Nachweis des Produktes hinausgeht.

142 Prohaska/Stadler (2008), 219.

143 Vgl. Turner (2010), 216.

Zum anderen kann sich der Wechsel hin zu einer funktionalen Interpretation des modernen Gens nicht auf die Betonung der Funktionalität der Genprodukte beschränken, die dann zur Identifizierung struktureller genischer Komponenten auf DNA oder RNA verwendet werden. Ein solches Vorgehen mag zwar von großem pragmatischem Wert sein. Aber an der Wahrnehmung des Gens im ontologischen Sinn ändert sich damit nichts, da das Gen auf der strukturellen Ebene weiterhin als ein materieller »stretch of code«¹⁴⁴ gilt, auch wenn dieser gegenüber dem klassisch-molekularen Konzept seine Beschaffenheit verändert haben mag und nun etwa aus RNA oder aus nichtkontinuierlichen DNA-Abschnitten besteht.

Das Festhalten an der Funktionalität des finalen Protein- oder RNA-Produktes als Kriterium zur Spezifizierung eines Gens trägt dazu bei, dass sich weder der Ansatz von Gerstein et al. noch der von Scherrer und Jost vollständig von der engen Verbindung zwischen struktureller und funktionaler Ebene lösen. Durch die Rückkopplung der funktionalen Komponente an die materielle Grundlage der Nucleinsäure tendieren beide Ansätze, ähnlich wie das klassisch-molekulare Genkonzept, stark zur strukturellen Ebene des Gens und können damit nur eingeschränkt als funktionale Genkonzepte im eigentlichen Sinn verstanden werden.¹⁴⁵

Für einen wirklichen Perspektivwechsel muss entweder die Funktionalität des Gens unabhängig von seiner möglichen strukturellen Basis im Mittelpunkt stehen. Damit könnten, wie der Ansatz von Falk zeigt, eine ätiologische Interpretation des Funktionsbegriffs und eine zumindest partielle Rückwendung zum klassischen instrumentellen Genkonzept verbunden sein. Oder aber dem Gen selbst (nicht nur seinen Produkten) wird, wie im Ansatz von Waters, eindeutig eine funktionale Komponente im dispositionalen Sinn, das heißt eine bestimmte funktionale Rolle im System Organismus, zugesprochen, durch die das Gen definiert wird. Zwar klammert auch Waters' »mixed functional«-Konzept die strukturelle Komponente nicht aus: Das molekulare Gen besitzt eine spezifische Nucleinsäuresequenz und damit eine innere materielle Struktur. Anders als bei Gerstein et al. kann jedoch bei Waters nicht nur das eindeutig funktionale Endprodukt (das heißt ein Protein oder eine ncRNA) zur Identifizierung eines Gens auf der DNA-Ebene herangezogen werden, sondern alle (Zwischen-)Produkte des Expressionsprozesses mit einer linearen und durch die DNA-Sequenz spezifizierten Struktur. Diese Zwischenprodukte müssen nicht notwendigerweise

144 Prohaska/Stadler (2008), 216.

145 Vgl. dazu auch Prohaska/Stadler (2008), 218, die den Ansatz von Gerstein et al. als strukturelle Definition des Gens interpretieren.

im üblichen Sinne funktional sein, also etwa eine enzymatische oder regulatorische Aufgabe für den Organismus erfüllen. Denn für das Genkonzept von Waters ist nicht die Funktion der *Produkte* ausschlaggebend, sondern die funktionale Rolle der *Gene*.

Nimmt man die funktionale Perspektive ernst, so führt diese nicht nur (wie in den Ansätzen von Gerstein et al. oder Scherrer und Jost) zu einer veränderten Vorstellung von der Genstruktur, sondern darüber hinaus (wie bei Falk oder Waters) zu einem neuen Blick auf die Ontologie des Gens, der im Hinblick auf die materiellen Grundlagen des Gens viel flexibler ist, als im Rahmen des klassisch-molekularen Konzeptes. Statt als strukturelle Einheiten der Vererbung müssen wir Gene wieder als erbliche *funktionale* Einheiten verstehen. Wie Prohaska und Stadler anmerken, zeichnet sich eine Einheit dadurch aus, dass sie eine stärkere Kohäsion unter seinen eigenen Bestandteilen zeigt als gegenüber anderen Komponenten, »thereby ensuring its integrity in isolation. Consequently, a unit of function should execute its function in isolation, thereby representing a ›building block‹ or ›basis element‹ of the space of functions.«¹⁴⁶ Gene bilden nicht deshalb eine Erbeinheit, weil sie durch einen kontinuierlichen Abschnitt auf der DNA oder RNA repräsentiert werden, sondern weil die unterschiedlichen materiellen Komponenten, die Teil des Gens sind oder zu seiner Funktion beitragen (genische Elemente, aber auch extragenische und nichtgenetische) nur gemeinsam – als eine Einheit – die funktionale Rolle des Gens erfüllen können.

Die Strukturkomponente verschwindet jedoch auch in der funktionalen Perspektive nicht vollständig. So kann man im Hinblick auf die Kohäsion der funktionalen genischen Einheiten durchaus von einer strukturellen *Repräsentation* der Gene auf DNA-Ebene sprechen. Die Entwicklung dieser Repräsentation kann sowohl ontogenetisch als auch phylogenetisch interpretiert werden. Im ersten Fall ist die strukturelle Seite des Gens flüchtig und tritt erst im beziehungsweise durch den Verlauf der Proteinsynthese in Erscheinung. Das genomische Material wird durch die funktionalen Produkte des Syntheseprozesses oder durch den Prozess selbst *rückblickend* genisch strukturiert, das heißt in strukturelle Geneinheiten unterteilt.¹⁴⁷ Im zweiten Fall erfolgt die Strukturierung des Genoms in evolutionären Zeiträumen. Die strukturellen genischen Einheiten bleiben dabei zwar über einen längeren Zeitraum bestehen. Ihre Entstehung wird aber durch die Selektion der gemeinsamen zellulären *Funktion* unterschiedlicher DNA-Abschnitte bestimmt. Die strukturelle Komponente des Genoms ist daher

146 Prohaska/Stadler (2008), 219.

147 Vgl. das in Abschnitt 4.2.4 diskutierte PMG-Konzept von Neumann-Held.

auch hier der funktionalen Komponente des eigentlichen Gens zeitlich und konzeptuell nachgeordnet.¹⁴⁸

Die funktionale Interpretation des modernen Gens führt nicht nur zu einer Verschiebung des Forschungsschwerpunktes von der DNA- auf die RNA- oder Protein-Ebene. Sie ist insgesamt viel umfassender als das klassisch-molekulare Konzept und besitzt das Potential dazu, auch bisher nichtgenische Elemente wie Regulationsfaktoren oder epigenetische Markierungen in das Genkonzept zu integrieren und so den empirischen Befunden der postgenomischen Forschung angemessen Rechnung zu tragen. Die zunehmende Entkopplung von Struktur- und Funktionskomponente ermöglicht aber noch einen weiteren Perspektivwechsel, der über die funktionale Perspektive hinausgeht.

4.3.4 Prozessperspektive

Wie wir gesehen haben, ist bei vielen modernen Genkonzepten anstelle der bisherigen starken Konzentration auf die strukturelle Seite des Gens eine Tendenz zur funktionalen Interpretation zu beobachten. Damit ist, neben der Einnahme der funktionalen und der genomischen Perspektive, die Möglichkeit eines weiteren Perspektivwechsels eng verbunden: die Ergänzung der strukturellen und funktionalen Sicht durch eine *Prozessperspektive*. Erste Hinweise auf eine stärkere Betonung des prozessualen Aspektes finden sich bereits innerhalb von funktionalen Ansätzen, da hier Gene verstärkt als Teil eines Prozesses betrachtet werden. So stellen etwa Gerstein et al. auf ihrer Homepage zum ENCODE-Projekt fest: »[The] functional view [...] focuses on the biological processes the genes are involved in.«¹⁴⁹ Indem statt materieller Entitäten biologische Prozesse in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses rücken, macht die funktionale Perspektive im Vergleich mit der entitätenzentrierten Perspektive des klassisch-molekularen Konzeptes bereits einen entscheidenden Schritt in Richtung Prozessdenken. Besonders deutlich kommt der prozessuale Charakter des Gens aber in den in Abschnitt 4.2.4 vorgestellten Konzepten des postgenomischen Gens und des PMG zum Vorschein. Wie ich im Folgenden zeigen werde, ist die durch die Prozessperspektive ermöglichte radikale Änderung der Interpretation des Konzeptes »Gen«, obwohl insgesamt nicht so weit verbreitet wie die funktionale Interpretation, für die Annäherung an den ontologischen Status des Gens im Zeitalter der Postgenomik besonders hilfreich.

148 Vgl. den in Abschnitt 4.2.2 diskutierten Ansatz von Falk.

149 http://info.gersteinlab.org/What_is_a_gene%3F vom 25.08.2011.

Bevor wir uns der Frage zuwenden, ob das Gen tatsächlich als biologischer Prozess interpretiert werden kann, muss zunächst präzisiert werden, was mit »Prozess« gemeint ist. Auf den ersten Blick erscheint die Bedeutung klar. So definiert etwa Neumann-Held »Prozess« als »course of events«¹⁵⁰, also als einen Verlauf oder eine Abfolge von Ereignissen. Allerdings beinhaltet der Prozessbegriff bei näherem Hinsehen noch weitere Aspekte. So folgen die einzelnen Ereignisse nicht zufällig aufeinander, sondern sind miteinander räumlich und zeitlich verbunden. Mahner und Bunge definieren »Prozess« daher genauer als »eine Sequenz von Ereignissen« oder als ein »komplexes Ereignis«:

»Während ein Einzelereignis als geordnetes Paar (Ausgangszustand, Endzustand) beschreibbar ist, wird [...] ein Prozeß als eine Reihe von mehr als zwei, vielleicht sogar unendlich vielen Zuständen beschrieben, d.h. als Kurve oder Trajektorie in einem Zustandsraum. [...] Um einen Prozeß zu bilden, muß eine Menge von Ereignissen folgende Bedingungen erfüllen: (a) die Ereignisse dürfen nur in einem Ding, wie komplex es auch sei, auftreten und (b) die Ereignisse müssen intrinsisch geordnet sein, d.h. sie müssen sich als Kurve in einem Zustandsraum darstellen lassen.«¹⁵¹

Ähnlich versteht Nicholas Rescher »Prozess« als »a sequentially structured sequence of successive stages or phases«¹⁵². Nach Rescher ist ein Prozess komplex, da er unterschiedliche Zustände beinhaltet, und er hat sowohl eine kohärente zeitliche als auch eine räumliche Dimension oder Struktur.

Darüber hinaus findet bei vielen Prozessen ein auf ein Endergebnis *gerichteter* Ablauf eines Geschehens – eine Entwicklung – statt, der jedoch nicht notwendigerweise deterministisch verlaufen muss.¹⁵³ Dieser teleologische Aspekt betrifft vor allem (bio)chemische Prozesse, bei denen eine Umwandlung einer Entität in eine andere stattfindet. Auch im Bereich der Technik, wo Prozesse häufig als Blackbox mit bekanntem Input und Output angesehen werden, ist der Aspekt der Zielgerichtetheit von Bedeutung.

Für eine möglichst fruchtbare Diskussion des Genkonzeptes führe ich die genannten Merkmale eines Prozesses in der folgenden Arbeitsdefinition des Prozessbegriffs zusammen: *Ein Prozess ist eine zeitlich und räumlich strukturiert ablaufende Folge von Ereignissen, während der eine Entität (die komplex, das heißt aus mehreren Entitäten zusammengesetzt sein kann) sich hinsichtlich ihrer*

150 Neumann-Held (2001), 74.

151 Mahner/Bunge (2000), 19f.

152 Rescher (2008).

153 Vgl. dazu etwa Carrier/Wimmer (1995).

Beschaffenheit oder ihres Aufbaus so verändert, dass sich ihr Zustand am Ende des Prozesses vom Anfangszustand unterscheidet.

Im Vergleich mit vielen anderen Wissenschaften liegt das Prozessdenken in der Biologie besonders nahe, da Lebewesen sich *per definitionem* in einem ständigen Stoff- und Energiefluss befinden und notwendigerweise in zahlreiche intra- und extrakorporale Prozesse eingebunden sind. Biologische Prozesse, etwa Evolutions-, Entwicklungs-, Stoffwechsel- oder Regenerationsprozesse, sind seit jeher zentrale biologische Forschungsgegenstände. Aber interessanterweise stößt das Prozessdenken meist dort an Grenzen, wo wir es mit Genen zu tun haben. Gene werden natürlich als ein *Teil* biologischer Prozesse, etwa der Proteinsynthese oder des Vererbungsprozesses, wahrgenommen und untersucht. Aber sowohl im Rahmen des klassisch-molekularen Genkonzeptes als auch bei vielen modernen molekularen Genkonzepten gelten Gene letztlich als eine spezifische Art von Biomolekül, das heißt als eine dingliche Entität, die Akteur in beziehungsweise Bestandteil von Prozessen ist.

Die prozessuale Interpretation des Genkonzeptes geht jedoch über die übliche wissenschaftliche Auseinandersetzung mit biologischen Prozessen hinaus und könnte so auch zu einer neuen Einschätzung des ontologischen Status des Gens führen. Der zentrale Perspektivwechsel, den Neumann-Held mit ihrem PMG vollzieht, besteht darin anzuerkennen, dass Gene in grundlegend anderer Weise ein Teil biologischer Prozesse sind, als dies etwa bei materiellen Komponenten wie einem Enzym oder einem DNA-Strang der Fall ist. Es besteht ein bedeutender Unterschied zwischen einem Gen und einem biochemischen Molekül, das als greifbarer Interakteur innerhalb eines Stoffwechselprozesses fungiert: Gene *sind* Prozesse, sie sind keine Dinge.

Was folgt aus dieser Interpretation für unser Verständnis der funktionalen Rolle des Gens? Überträgt man die oben vorgeschlagene Definition des Prozessbegriffs auf den Prozess der Genomexpression, dann ist die komplexe Entität, welche sich im Laufe des Prozesses verändert, nicht etwa das Gen (wie es aus klassisch-molekularer Sicht naheliegen würde), sondern die Zelle beziehungsweise der die Zelle beherbergende Organismus. Beide sind aus zahlreichen Einzelkomponenten unterschiedlichster Art zusammengesetzt (neben der DNA etwa RNA, Proteine, Lipide und weitere strukturelle Komponenten der Zelle), die ebenso wie extrazelluläre Umwelteinflüsse während des Expressionsprozesses interagieren können.¹⁵⁴ Zwar lassen Bezeichnungen wie Transkription, posttran-

154 Wie das Beispiel der Lipide zeigt, gilt keineswegs für alle in biologischen Prozessen essentiell wichtigen Zellkomponenten, dass ihre Struktur in Form einer DNA-Sequenz codiert sein muss. Vgl. dazu Noble (2008a), 3004.

skriptionale Modifikation oder Translation den Expressionsprozess als eine Abfolge deutlich voneinander abgrenzbarer Entwicklungsstufen erscheinen. Wie bereits erwähnt, kann er jedoch besser als eine *kontinuierliche*, zeitlich und räumlich strukturiert ablaufende Folge von Ereignissen beschrieben werden. Der Endzustand der Zelle und des Organismus unterscheidet sich vom Ausgangszustand unter anderem darin, dass nun ein neues Protein- oder RNA-Molekül in der Zelle vorliegt. Setzt man das Gen mit dem gesamten Prozess der Expression gleich, so wird davon nicht nur die ursprüngliche strukturelle und funktionale Komponente des Genbegriffs (die DNA als ein materieller Bestandteil der im Prozess umgewandelten Entität Zelle sowie der durch das Produkt veränderte Endzustand der Zelle) erfasst. Durch die räumliche und zeitliche Komponente des Expressionsprozesses wird darüber hinaus auch der genetische und nicht-genetische Kontext einbezogen, der beim klassisch-molekularen Konzept weitgehend ausgeblendet wurde.

Die Interpretation des Gens im Sinne eines genetischen Prozesses besitzt damit auch aus biophilosophischer Sicht deutliche Vorteile gegenüber dem entitätenzentrierten Denken. Zwar spielte das Prozessdenken in der Biophilosophie bis vor wenigen Jahren eine eher untergeordnete Rolle. Aber mit der Krise des klassisch-molekularen Gens und der zunehmenden Etablierung von Systembiologie und Entwicklungssystemtheorien gewinnen Überlegungen zum Prozesscharakter biologischer Phänomene heute immer mehr an Bedeutung. Neben Neumann-Helds PMG versucht etwa James Griesemer, im Bereich der Entwicklungsbiologie und Genetik eine radikale Prozessperspektive durchzusetzen.¹⁵⁵ Für Griesemer sind Prozesse, nicht Strukturen oder Funktionen, die fundamentalen Entitäten der Biologie. Er fordert daher einen grundlegenden Perspektivwechsel in Genetik und Entwicklungsbiologie:

»Genetics is about genetic processes. Development is about developmental processes. Whether, when, and how entities of a particular structural or functional kind serve such processes are empirical questions. [...] The functions that are carried by such structures when they serve a process of reproduction are determined by the relation between heredity and development in the process: Functions need not be invariant to changes of structure and structures need not be invariant to changes of function in order to serve reproduction.«¹⁵⁶

155 Vgl. Griesemer (2000); Griesemer (2006).

156 Griesemer (2000), 240f.

Eine Definition des Gens auf der Grundlage von strukturellen und/oder funktionalen Merkmalen kann deshalb nach Griesemer nicht funktionieren. Die Frage nach der Beziehung zwischen Struktur- und Funktionskomponente des Gens wird bedeutungslos, da sich beide Aspekte im Verlauf des jeweiligen genetischen Prozesses und in Abhängigkeit vom zellulären Kontext fortwährend verändern. Noch weiter gehen John Dupré und Maureen O'Malley, die ein Prozessdenken auf allen Ebenen der Biologie fordern, da scheinbar ontologisch stabile Entitäten wie Gene oder Organismen nur idealisierte Abstraktionen hierarchischer biologischer Prozesse sein können.¹⁵⁷ Auch Evelyn Fox Keller denkt über mögliche Vorteile einer biologischen Prozessperspektive nach. Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, schlägt sie vor, den Begriff »Gen« nicht mehr als Nomen (im Sinne eines materiellen Dinges) zu verwenden, sondern als Verb zur Kennzeichnung eines Prozesses.¹⁵⁸

4.4 WAS IST EIN GEN NICHT?

Der vierfache Perspektivwechsel, den moderne Genkonzepte in mehr oder weniger ausgeprägter Form vollziehen, eröffnet einen neuen Blick auf das Gen im postgenomischen Zeitalter. Allerdings steht in den meisten Ansätzen die methodologisch-pragmatische Ebene des Gens im Forschungskontext im Mittelpunkt. Zur Widerlegung der Vorstellung, dass Gene die kausale Essenz des Organismus sind, ist dagegen die ontologische Beschaffenheit der Gene entscheidend: Was *sind* Gene auf der ontologischen Ebene? Diese Frage lässt sich nach der vergleichenden Analyse der modernen Genkonzepte nicht auf direktem Wege beantworten. Der gemeinsame ontologische Kern der Genkonzepte (so es ihn denn gibt) ist offenbar nicht einfach zu finden. Denn durch die Integration heterogener Konzepte erscheint der Genbegriff so ambivalent und schillernd, dass ein verlässlicher, fester Kern des Konzeptes nicht zu sehen ist. Will man nicht einem einzigen Konzept den Vorzug vor allen anderen geben, so stellt sich die Frage, wie man entscheidet, welche Komponenten der einzelnen modernen Ansätze nicht nur auf der methodologischen, sondern auf der ontologischen Ebene sinnvoll integriert werden könnten. Die Tatsache, dass sich die Molekularbiologie zur Zeit in einer Phase des Umbruchs befindet, lässt den Versuch, den ontologischen Status des Gens eindeutig zu bestimmen, als verfrüht oder gar grundsätzlich vergeblich erscheinen. Denkbar ist allenfalls ein vorläufiges ontologisches

157 Vgl. Dupré/O'Malley (2007).

158 Vgl. Keller (2005), 9.

Konzept mit dem Vorbehalt, dass neue empirische Ergebnisse jederzeit Modifizierungen erforderlich machen könnten.

Mein Vorschlag ist daher, die Umriss des Genbegriffs sichtbar zu machen, indem wir ermitteln, was ein Gen *nicht* ist. Bei dieser Annäherung an den ontologischen Status des Gens sind die im letzten Abschnitt herausgearbeiteten Gemeinsamkeiten moderner Genkonzepte überaus hilfreich. Denn die Überlegungen zur pluralistischen, genomischen, funktionalen und prozessualen Perspektive geben eine Reihe von Hinweisen darauf, welche Eigenschaften das Gen auf ontologischer Ebene sicher nicht besitzen kann. Statt unmittelbar auf den Kern des Genkonzeptes zuzusteuern und ihn dabei höchstwahrscheinlich zu verfehlen, kreisen wir ihn also zunächst ein und legen ihn dadurch bloß, dass wir weg-schneiden und streichen, was heute mit hoher Wahrscheinlichkeit (wenn auch vielleicht entgegen der üblichen Auffassung) nicht oder nicht mehr zum Genkonzept gehört.

Das Bestreben, den ontologischen Kern des Gens so weit wie möglich einzugrenzen und sich nicht mit der Konstatierung einer heterogenen Ansammlung von Einzelphänomenen zu begnügen, ist nicht nur für das Problem des genetischen Essentialismus von Bedeutung. Zwar liegt angesichts des eingangs erwähnten postmodernen Zweifels an letztgültigen wissenschaftlichen Definitionen eine »anything goes«-Einstellung gegenüber dem Genkonzept nahe. Und auf den ersten Blick gehen auch die Biologen einen ähnlichen Weg, wenn sie unterschiedliche genähnliche Strukturen (von überlappenden bis zu alternativ gespleißten Genen) als Gene bezeichnen, obwohl sie dem Stereotyp des nominalen, methodisch hilfreichen Konsensusgens nur zum Teil entsprechen. Solange das nominale Genkonzept innerhalb des jeweiligen Forschungskontextes zufriedenstellend funktioniert, gibt es aus biologisch-pragmatischer Sicht tatsächlich wenig Anlass, es gegen ein ontologisch vielleicht angemesseneres aber methodologisch weniger nützliches Konzept einzutauschen. Die pragmatische Definition des Gens könnte vor diesem Hintergrund als ein Annehmen der notwendigen ontologischen Unbestimmtheit und Diversität oder gar der Nicht-Existenz des Gens jenseits seiner Rolle als epistemischem Objekt der Forschung verstanden werden.

Diese Strategie ist jedoch nicht unproblematisch. Die in Kapitel 1 angesprochene postmoderne Erkenntniskepsis gegenüber der Möglichkeit präziser und widerspruchsfreier Definitionen mag zwar bei kulturwissenschaftlichen Konzepten wie »Literatur« oder »Kunst« durchaus plausibel sein. Aber im Hinblick auf den Genbegriff ist es trotz berechtigter Zweifel an einem absoluten wissenschaftlichen Wahrheitsanspruch aus mehreren Gründen unerlässlich, wenigstens den

Versuch zu unternehmen, zu einer umfassenden und eindeutigen Begriffsbestimmung jenseits der methodologischen Ebene des Konsensusgens zu gelangen.

Zum einen besteht die Gefahr, dass durch die Fokussierung auf das idealisierte Konsensusgen die unproblematischen Fälle erneut so weit in den Vordergrund rücken, dass die problematischen (sowohl auf epistemischer als auch auf ontologischer Ebene) wie zu Zeiten des klassisch-molekularen Gens marginalisiert werden. Darauf weist Thomas Fogle hin:

»The consensus gene implies a high degree of uniformity among genes and seems, at first glance, to be an internally consistent description of parts and action. However, no simple description embodies the breadth of molecular genes claimed by empiricists [...]. Therefore, it is impossible to retreat to abstraction about genes without masking the diversity within. The consensus gene is a framework, not a full elaboration of biochemical detail.«¹⁵⁹

Gerade durch die Abstraktion im Rahmen eines pragmatischen Konsensuskonzeptes droht die Vielfalt molekularer Prozesse verdeckt zu werden – von einer Integration heterogener Konzepte kann in diesem Fall nicht mehr die Rede sein. In ähnlicher Weise können, wie wir gesehen haben, auch inklusive Genkonzepte wie das von Waters als unterkomplex kritisiert werden. Das ist eine sehr wichtige Kritik, wenn man bedenkt, dass die scheinbaren »Problemfälle« heute angesichts postgenomischer Projekte wie ENCODE immer mehr zum Normalfall werden.¹⁶⁰

Zum anderen könnten gerade die Krise des klassisch-molekularen Genbegriffs, die daraus resultierende ontologisch unbestimmte Stellung des Gens und die pragmatischen Lösungsversuche der Biologen einen überaus negativen Einfluss auf die öffentliche Wahrnehmung der Biologie haben. Bleibt die Frage »Was ist ein Gen?« auf ontologischer Ebene unbeantwortet, so entsteht eine Leerstelle in der öffentlichen Wahrnehmung der Genetik. Aufgrund der enormen kulturellen und sozialen Bedeutung, die die DNA und das Konzept des Gens heute besitzen,¹⁶¹ muss dieser Zustand der Unsicherheit beunruhigen: Wenn die Biologen eine Entität, die einen so großen Einfluss auf das menschliche Leben besitzt wie das Gen, nicht wissenschaftlich exakt definieren, kategorisieren und beschreiben können, wie wollen sie dann zum Beispiel die Folgen gentechnischer Veränderungen von Organismen kontrollieren und die Gesellschaft vor

159 Fogle (2000), 6.

160 Vgl. dazu etwa Costa (2010).

161 Vgl. dazu Nelkin/Lindee (2004).

Schaden bewahren? Angesichts dieser möglichen Sorge ist zu vermuten, dass pragmatische Lösungsvorschläge der Wissenschaftler umso dankbarer aufgegriffen werden, je vollständiger diese die mit der Krise des klassisch-molekularen Gens entstandene Lücke scheinbar wieder auffüllen. Dies gilt besonders für Genkonzepte wie die von Waters oder Gerstein et al., die mit rein pragmatischer Zielsetzung entwickelt wurden, aber dem klassisch-molekularen Konzept auf den ersten Blick so sehr ähneln, dass sie außerhalb der Fachwissenschaft fast zwangsläufig im *ontologischen* Sinn missverstanden werden müssen. Auf diese Gefahr weist zum Beispiel Karola Stotz hin, die die Unvereinbarkeit einer ontologischen Interpretation pragmatischer Genkonzepte mit den empirischen molekularbiologischen Befunden kritisiert.¹⁶²

Als eine weitere unangenehme Folge der Ontologisierung pragmatischer Genkonzepte kann angeführt werden, dass die Kritik an der strukturellen und funktionalen Einheit des klassisch-molekularen Gens außerhalb der Biologie bislang nur unzureichend wahrgenommen wird. Wie wir in Kapitel 3 gesehen haben, trägt vor allem das Festhalten an genetischen Metaphern aus den Bereichen Aktivität und Text dazu bei, dass sich dem biologischen Laien ein eher konservatives Bild des modernen Gens aufdrängt. Zwar wird auch in populärwissenschaftlichen Darstellungen zunehmend darauf hingewiesen, dass die biologische Forschung in den letzten Jahren zahlreiche neue Details über die genaue Struktur und Funktion von Genen herausgefunden hat. Interpretiert man die darauf aufbauenden modifizierten Genkonzepte jedoch im ontologischen Sinn, dann hat sich dadurch an der Antwort auf die Frage, was ein Gen *ist*, scheinbar nichts Grundlegendes geändert: Ein Gen kann immer noch als eine Nucleinsäuresequenz verstanden werden, die für ein spezifisches funktionales Produkt codiert.

Das als unproblematisch und stabil wahrgenommene »öffentliche Gen« unterscheidet sich damit deutlich vom widerspenstigen Gen des Forschungskontextes.¹⁶³ Entscheidend ist, dass mit dieser Einschätzung auch mit dem klassisch-molekularen Gen verbundene und aus heutiger biologischer Sicht unzutreffende Vorstellungen über die mutmaßliche Kraft der Gene am Leben erhalten werden – Gene erscheinen weiterhin als die Essenz, die »Seele« des Organismus, die den Phänotyp determiniert. Wie die Diskussion um die Herstellung biologischer Chimeren zeigt, kann diese Beeinflussung der öffentlichen Wahrnehmung biologischer Forschung durch essentialistische Vorstellungen zu unbegründeten Ängs-

162 Vgl. Stotz (2006).

163 Zum gleichen Schluss kommen Eriksson/Webster (2008) im Hinblick auf die öffentliche und wissenschaftliche Einschätzung embryonaler Stammzellen. Vgl. dazu auch Marks (2010).

ten gegenüber der biologischen und vor allem der gentechnischen Forschung führen.

Der bewusste Verzicht auf eine konzeptuelle Schärfung des Genbegriffs, wie ihn etwa Rheinberger fordert, erscheint vor diesem Hintergrund höchst problematisch. Denn hinter der pragmatischen Verwendung des Genbegriffs im Forschungskontext darf keine ontologische Leerstelle bestehen bleiben, die explizit oder implizit mit tief sitzenden genessentialistischen Überzeugungen gefüllt werden kann. Trotz aller Schwierigkeiten muss möglichst klar gesagt werden, was ein Gen *im ontologischen Sinn* heute noch auszeichnet und wie sich dieses Bild von dem des klassisch-molekularen Konzeptes unterscheidet.

Das klassisch-molekulare Genkonzept definierte das Gen als eindeutig bestimmbar und fest umgrenzten DNA-Abschnitt, dessen Basensequenz die Information für die Synthese eines spezifischen funktionalen Produktes und damit letztlich für den Phänotyp des Organismus trägt. Von dieser ursprünglichen Vorstellung von Struktur und Funktion eines Gens sollen nun alle Aspekte entfernt werden, die angesichts der im letzten Abschnitt diskutierten postgenomischen Perspektivwechsel nicht länger haltbar sind. Wenn wir den Genbegriff in dieser Weise von seinen konzeptuellen »Rändern« ausgehend umreißen, indem wir fragen, was ein Gen nicht ist, so erhalten wir keine singuläre und endgültige Definition im konventionellen Sinn, die potentiell ein Gegenstand neuer konzeptueller Krisen und Spannungen wäre. Stattdessen sollte die hervortretende Kontur des ontologischen Status des Gens im Zeitalter der Postgenomik flexibel und offen genug sein, um sie an neue und unter Umständen überraschende zukünftige Forschungsergebnisse anpassen und durch diese zugleich weiter präzisieren zu können. So kann sie die Leerstelle jenseits des pragmatischen Genkonzeptes vielleicht nicht exakt ausfüllen, aber zumindest von falschen Vorstellungen frei halten. Der problematische Zustand des Gens als ein ewiges »concept in tension« würde damit in positiver und konstruktiver Weise durch ein »concept in flux« ersetzt.

4.4.1 Es gibt nicht »das« Gen

Auf der methodologischen Ebene hängt die Bedeutung des Begriffs »Gen« und seine wissenschaftliche Verwendung entscheidend vom Forschungskontext (zum Beispiel Molekularbiologie, Entwicklungsbiologie oder Evolutionsbiologie) und vom Gegenstand der jeweiligen Untersuchung ab. Die Versuche, dennoch eine eindeutige Definition »des« Gens zu liefern, beziehen sich entweder explizit auf einen bestimmten, meist molekularbiologischen Kontext, oder sie umfassen aus-

drücklich unterschiedliche Varianten des Gens und tragen damit der Heterogenität des Genkonzeptes Rechnung.

Im Hinblick auf die Frage nach dem ontologischen Status des Gens reicht die Unbestimmtheit jedoch noch tiefer. Selbst wenn wir uns auf einen bestimmten explanatorischen Kontext beschränken und etwa fragen, was das *molekulare* Gen ontologisch ist, dürfen wir keine eindeutige Antwort erwarten. Denn erstens besitzt das molekulare Genkonzept, wie Scherrer und Jost zeigen, unterschiedliche Bedeutungsschichten (zum Beispiel im Hinblick auf Regulations- und Codierungsfunktion der am Expressionsprozess beteiligten Komponenten), die sprachlich und konzeptuell unterschieden werden müssen. Und zweitens unterscheiden sich die einzelnen »token« molekularer Gene in struktureller und funktionaler Hinsicht zum Teil sehr deutlich. So können etwa die DNA-Abschnitte, die im klassisch-molekularen Konzept als materielle Grundlage des Gens angesehen werden, als kontinuierlicher, räumlich zusammenhängender Bereich auf einem Chromosom vorliegen, aber auch über unterschiedliche Chromosomen verteilt sein. Ähnlich vielfältig sind die funktionalen Produkte der Genomexpression, zum Beispiel Proteine und verschiedene Formen von RNAs, sodass eine Unterscheidung von Protein-Genen und RNA-Genen, wie sie Scherrer und Jost vorschlagen, angemessen und notwendig erscheint. Darüber hinaus ist das molekulare Gen kein aus DNA oder RNA bestehendes »Stück Code«, das eindeutig identifizier- und beschreibbar ist. Der biologische Kontext der Zelle und des gesamten Organismus hat einen entscheidenden Einfluss darauf, was im Rahmen eines konkreten Expressionsprozesses als Gen anzusehen ist. Das Konzept »(molekulares) Gen« bildet daher nicht im traditionellen Sinn ein »natural kind«, dessen Mitglieder alle einen Satz essentieller Eigenschaften teilen.¹⁶⁴ Die on-

164 Statt das Konzept des molekularen Gens als ein »natural kind« im traditionellen essentialistischen Sinn zu interpretieren, schlägt Robert Wilson vor, es als ein »homeostatic property cluster« (HPC) zu verstehen. In Wilson (2005), 56 beschreibt er die Grundannahmen des HPC-Ansatzes wie folgt: »The basic claim of the HPC view is that natural kind terms are often defined by a cluster of properties. No one or particular n-tuple of this cluster need be possessed by any individual to which the term applies, but some n-tuple of the cluster must be possessed by all such individuals. The properties mentioned in HPC definitions are homeostatic in that there are mechanisms and constraints that cause their systematic coinstantiation or clustering. Thus, an individual's possession of any one of them significantly increases the probability that that individual will also possess other properties that feature in the definition.« Wilsons monistischer Ansatz könnte durchaus hilfreich sein, um ein methodologisch fruchtbares Genkonzept zu entwickeln, das auch Varianten und Ausnahme-

tologische Frage »Was ist ein (molekulares) Gen?« kann nicht im Rahmen eines monistisch-inklusiven Ansatzes beantwortet werden, da es »das« Gen nicht gibt.

4.4.2 Ein Gen ist kein Abschnitt auf der DNA

Gene sind keine materiellen Entitäten, deren Grenzen wir auf der DNA lokalisieren können, denn ein Gen kann strukturell nicht mit einem Abschnitt auf der DNA gleichgesetzt werden. Zwar besteht durchaus eine Verbindung zwischen Gen und DNA, aber sie ist lediglich temporär: Durch den Expressionsprozess entsteht eine strukturelle Repräsentation des Gens auf der DNA, die im Rückblick lokalisiert werden kann. Diese methodologisch hilfreiche Genrepräsentation besteht aus allen DNA-Bereichen, die faktisch am Expressionsprozess beteiligt waren, unabhängig davon, ob diese auf der DNA in räumlicher Nachbarschaft stehen. Der vorübergehende Zusammenhalt der DNA-Abschnitte zu einer Gen-Einheit verschwindet jedoch, sobald der Prozess abgeschlossen ist. Er kann zwar bei einer erneuten Expression des »gleichen« Gens wieder hergestellt werden. Aber die einzelnen DNA-Abschnitte können, im Verlauf eines alternativen Expressionsprozesses, auch zu Bestandteilen eines anderen Gens werden. Auf der ontologischen Ebene sind Gene darum keine diskreten materiellen Entitäten, deren Grenzen wir auf der DNA lokalisieren können.

4.4.3 Gene werden nicht als strukturelle oder funktionale Einheiten vererbt

Die Gleichsetzung von Genen mit Einheiten der Vererbung, deren Besitz zur Ausprägung eines bestimmten erblichen Merkmals führt, ist eine Kernbedeutung des Genkonzeptes sowohl im klassischen als auch im klassisch-molekularen Sinn. Da Gene ontologisch keine dauerhafte materielle Entsprechung auf der

fälle umfasst. Er sagt jedoch, anders als die Vorstellung essentialistischer »natural kinds«, nicht viel darüber aus, was ein Gen auf ontologischer Ebene ist. Eine Entität, die Mitglied des »natural kind« »klassisch-molekulares Gen« ist, besitzt notwendigerweise eine Reihe essentieller Eigenschaften: Es besteht aus einem lokalisierbarem DNA-Abschnitt, trägt die Information für die Synthese eines Proteins und so weiter. Ein Mitglied des HPC-»kinds« »Gen« kann diese Eigenschaften besitzen, muss es aber nicht. Ich denke daher, dass uns die Umformulierung der ontologischen Frage (»Was ist ein Gen nicht?«) dem ontologischen Status des Gens näher bringt, als eine Auflistung der Eigenschaften, die ein bestimmtes Gen möglicherweise besitzt.

DNA besitzen, können sie jedoch nicht als eindeutig lokalisierbare *strukturelle* Einheiten vererbt werden. Als eine mögliche Rettung der Vorstellung von genischen Erbeinheiten bietet sich an, von einer Vererbung *funktionaler* Einheiten auszugehen. Die Kohäsion, die eine Vererbung als Einheit ermöglicht, käme in diesem Fall nicht durch eine bestimmte strukturelle Anordnung einzelner Bestandteile auf der DNA zustande, sondern durch ihr ätiologisch oder dispositional funktionales Zusammenwirken bei der Hervorbringung eines Merkmals.¹⁶⁵

Aber nicht nur Chromosomen werden molekular vererbt, sondern die komplette väterliche Samen- und mütterliche Eizelle, mit all ihren zellulären Strukturen und Inhaltsstoffen wie Proteinen, RNAs und Lipiden. Und wie Denis Noble betont, ist die (Ei-)Zelle, anders als das klassisch-molekulare Genkonzept glauben lässt, nicht nur ein passives »Lesegerät« für ein »DNA-Programm«:

»If epigenetic marking is important, then the egg cell also plays a determining, not a purely passive, role. There are therefore two kinds of influence that the egg cell exerts. The first is that it is totally necessary for any kind of organism at all to be produced. It is therefore a primary ›genetic cause‹ in the sense that it is essential to the production of the phenotype and is passed on between the generations. The second is that it exerts an influence on what kind of organism we find.«¹⁶⁶

Die funktional gekoppelten Komponenten einer Erbeinheit können also nicht allein aus DNA-Abschnitten bestehen, da nicht nur die DNA, sondern zahlreiche weitere Zellkomponenten eine aktive Rolle bei der Entstehung phänotypischer Merkmale spielen. Damit muss die funktionale Perspektive zu einer entscheidenden Erweiterung des klassisch-molekularen Genkonzeptes führen.

Auf der methodologischen Ebene der Analyse und Prädiktion ist die Interpretation des Gens als funktionale Erbeinheit sicherlich sehr hilfreich, wenn man die ursprüngliche Vorstellung von Genen als Erbeinheiten nicht vollständig aufgeben und das Genom als ein Kontinuum untersuchen möchte. Die Frage ist jedoch, inwieweit die Rede von funktionalen »Einheiten« vor dem Hintergrund der an der Entstehung einzelner Merkmale beteiligten komplexen und wechselnden Interaktionsmuster unterschiedlicher zellulärer Bestandteile auch auf der ontologischen Ebene sinnvoll sein kann. Denn ebenso wie einzelne DNA-Abschnitte in verschiedenen räumlichen und zeitlichen Kontexten und im Verlauf unterschiedlicher Expressionsprozesse Teil der strukturellen Repräsentation verschiedener

165 Vgl. etwa Falk (2004), der Gene jedoch ausdrücklich als funktionale Einheiten im epistemischen Sinn versteht.

166 Noble (2008a), 3008.

Gene sein können, können Zellkomponenten kontextabhängig in unterschiedlicher Weise funktional gekoppelt sein. Wie die strukturelle Komponente des Gens widersetzt sich damit auch die funktionale einer persistenten Existenz – Gene sind sowohl strukturell als auch funktional allenfalls temporär (im Rahmen eines aktuellen Expressionsprozesses) als Einheiten zu verstehen. Dies gilt in noch höherem Maße für den Vererbungsprozess selbst, da »Geneinheiten« durch diesen (anders als durch den Expressionsprozess) nicht einmal temporär in Erscheinung treten, geschweige denn in Form diskreter Einheiten an die nachfolgende Generation übermittelt werden. Wie Noble betont, muss die gesamte Zelle implizit ein Bestandteil des ursprünglichen (klassischen) Genkonzeptes sein.¹⁶⁷ Auf der ontologischen Ebene gibt es daher keine unterscheidbaren genischen Einheiten – allenfalls die befruchtete Eizelle kann als »Erbinheit« angesehen werden.

4.4.4 Die funktionale Rolle des Gens liegt nicht allein in der Proteinsynthese

Eine weitere wichtige Änderung des klassisch-molekularen Konzeptes ist, dass die funktionale Rolle des Gens nicht, wie ursprünglich angenommen, bis auf wenige Ausnahmen (rRNAs, tRNAs) darin besteht, im Prozess der Proteinsynthese für die Sequenz eines Polypeptids zu codieren. Wie das ENCODE-Projekt gezeigt hat, wird nahezu das gesamte Genom transkribiert, aber nur ein geringer Prozentsatz der Transkripte werden translatiert. Der weit größere Anteil, etwa die verschiedenen Typen von ncRNAs, besitzt dennoch vielfache regulatorische Funktionen.¹⁶⁸ Der genische Anteil des Genoms kann also nicht auf die »typischen« proteincodierenden Gene beschränkt werden – nahezu das gesamte Genom ist im postgenomischen Zeitalter als genisch anzusehen, wenn man darunter alle DNA-Bereiche versteht, deren Sequenz als Vorlage für funktionale Transkripte dient.

4.4.5 Gene tragen keine Information

Im Hinblick auf die Erneuerung des molekularen Genkonzeptes ist die wohl wichtigste Folge der Kontextabhängigkeit genetischer Prozesse, dass Gene auf der ontologischen Ebene nicht als zum Ablesen bereite, fertige Informationsein-

167 Vgl. dazu auch Noble (2008a), 3013.

168 Costa (2010), 7 gibt an, dass etwa zwei bis drei Prozent des Genoms für Proteine codieren und 70 bis 90 Prozent für funktionale ncRNAs.

heiten in der Zelle vorliegen, die an die nachfolgende Generation weitergegeben werden. Der Begriff der genetischen Information ist eine für die molekularbiologische Arbeit hilfreiche Metapher, die die Tatsache aufgreift, dass zwischen transkribierter DNA- beziehungsweise RNA-Sequenz und der entsprechenden Aminosäuresequenz eines Polypeptids eine Beziehung von hoher Spezifität besteht. Er sollte aber nicht in dem Sinne missverstanden werden, dass die Gene in jeder Zelle bereitstehendes »Instruktionenbuch«¹⁶⁹ für die Synthese von Proteinen oder, in ihrer Gesamtheit, gar für den Bau eines kompletten Organismus bilden. Die Synthese eines funktionalen Produktes wird nicht im Sinne des klassisch-molekularen Konzeptes durch das Gen »instruiert« – Gene »tragen« keine Information. Vielmehr konstituiert umgekehrt der Syntheseprozess, mit seinem Zusammenspiel unterschiedlichster genischer, extragenischer und nicht-genetischer Elemente, das Gen, das uns lediglich rückblickend als eine bereits vor dem Prozess existierende und auf der DNA lokalisierbare Entität erscheint.

4.4.6 Gene existieren nicht als Entitäten außerhalb der genetischen Prozesse

Molekulare Gene existieren nicht außerhalb des Prozesses, der zur Synthese eines Proteins oder eines anderen funktionalen Produktes führt: Gene sind, anders als zum Beispiel Proteine, keine persistenten Dinge. Die Rede von Genen als Entitäten, die isoliert von ihrem zellulären und extrazellulären Kontext betrachtet werden können, ist daher nicht sinnvoll. Ein DNA-Molekül kann, für sich allein genommen, im Verlauf eines Expressionsprozesses nicht nur faktisch nicht als Gen wirksam werden, weil ihm die dafür notwendige »Zellmaschinerie« fehlt. Da während des genetischen Prozesses, das heißt bei der Konstituierung des Gens im Prozess, sowohl genische als auch extragenische und nichtgenetische Elementen interagieren, sind Gene vielmehr ohne den Kontext der Zelle und des Organismus ontologisch nicht existent. Der daraus folgenden Parität genischer und nichtgenischer Komponenten auf der molekularen Ebene der Genomexpression entspricht die von den Vertretern des DSA betonte Parität genetischer und nichtgenetischer Faktoren für die Individualentwicklung. Auch die Bedeutung der DNA als materieller Grundlage von Vererbung und Ontogenese ist damit gegenüber anderen Kausalfaktoren, die ebenfalls ein Teil genetischer Prozesse sind, nicht mehr singulär.

169 Rehmann-Sutter (2005c), 15.

4.5 DAS POSTGENOMISCHE GEN ALS PROZESSGEN

Insgesamt hat die Frage danach, was ein Gen auf der ontologischen Ebene *nicht* ist, den Umriss des Genkonzeptes gegenüber unserem bisherigen Bild merklich verändert: Gene sind keine Abschnitte auf der DNA, die als Einheit vererbt werden, ihre funktionale Rolle ist nicht auf die Proteinsynthese beschränkt. Ja, sie sind nicht einmal materielle Entitäten und tragen keine besondere Form der biologischen Information. Vom klassisch-molekularen Gen bleibt damit wenig mehr übrig, als eine sich im Verlauf der Expression konstituierende spezifische Relation zwischen der strukturellen Repräsentation des Gens auf der DNA und dem funktionalen Produkt des Prozesses.

Entscheidend ist nun die Frage, ob nach der Entfernung unzutreffender Vorstellungen dennoch ein fester *Kern* des Genkonzeptes sichtbar wird, oder ob sich das Gen im ontologischen Sinn vollends im postmodernen Nebel auflöst. Anders gefragt: Existieren Gene immer noch als vom menschlichen Verstand unabhängige Entitäten auf der ontologischen Ebene? Und kann das moderne Gen die ontologische Leerstelle auffüllen, die durch die Desintegration des klassisch-molekularen Gens zurückgeblieben ist? Oder können wir von Genen nun nur noch auf der methodologischen Ebene reden, als rein nominalen Kategorien mit durch pragmatische Zielsetzungen und Bedingungen vorgegebenen Grenzen?

Wie eingangs erwähnt, wäre ein vollständiger Verzicht auf eine nähere Bestimmung des ontologischen Status des Gens angesichts der wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Bedeutung des Genkonzeptes höchst problematisch. Und wie die Annäherung an die Kontur des Gens im postgenomischen Zeitalter zeigt, ist die ontologische Frage »Was ist ein Gen?« tatsächlich weiterhin sinnvoll, auch wenn wir momentan keine eindeutige Antwort darauf geben können. Gene sind immer noch reale Entitäten, die auch auf der ontologischen Ebene existieren. Aber *was* ontologisch existiert – soviel können wir mit einiger Sicherheit sagen – ist nicht das, was ursprünglich angenommen wurde. Das heißt: Wir können den Umriss eines neuen Genkonzeptes im ontologischen Sinn zwar errahnen. Zugleich sind diese Gene aber offenbar viel *flüchtiger* als gedacht. Wie Dupré und O'Malley es ausdrücken, sind Gene (wie andere »objektartige« Abstraktionen in der Biologie) »temporarily stable nexuses in the flow of upward and downward causal interaction«¹⁷⁰. Sie sind weder an eine spezifische DNA-Sequenz gebunden noch auf eine bestimmte Rolle im Zellgeschehen festgelegt, sondern entstehen in jedem Augenblick der Expressions-, Vererbungs- und Entwicklungsprozesse auf der Grundlage der jeweils vorhandenen materiellen

170 Dupré/O'Malley (2007), 842.

und strukturellen Ressourcen und deren Beziehungen untereinander immer wieder neu. Der ontologische Kern des molekularen Gens ist nicht statisch (wie es das klassisch-molekulare Bild der strukturell vererbaren Einheiten nahelegt), sondern dynamisch und veränderlich.

Entscheidend ist, dass der verbleibende Kern des molekularen Gens im post-genomischen Zeitalter durch seinen Aufbau (strukturelle Komponente), seine Aufgaben und Fähigkeiten (funktionale Komponente) und hinsichtlich des Kontextes, in dem es diese Strukturen und Funktionen entwickelt (prozessuale Komponente) eindeutig an einen ganz bestimmten Syntheseprozess – den Genomexpressionsprozess – gekoppelt ist. Zwischen Gen und dem am Ende des Prozesses stehenden Produkt besteht eine besondere Beziehung, die in dieser Form in keinem anderen biologischen Prozess besteht und die zur konstanten Synthese strukturell hochspezifischer Moleküle führt. Nur im Verlauf eines genetischen Prozesses findet in der Zelle die zeitlich und räumlich strukturierte Abfolge von Ereignissen statt, die in der Synthese eines spezifischen Proteins oder RNA-Moleküls aus einzelnen Aminosäuren beziehungsweise Nucleinsäuren mündet.

Wie wir in Kapitel 3 gesehen haben, ist bei der analytischen Zerlegung biologischer Prozesse jedoch Vorsicht geboten.¹⁷¹ Die Interpretation von Genen als molekularen »Dingen«, die im Verlauf eines Prozesses interagieren oder umgesetzt werden, wäre eine ontologische Abstraktion von Entitäten, die sich in ständiger Veränderung befinden. Dies ist vor allem problematisch, wenn durch die Zusammenfügung der in Einzeldinge zerlegten genetischen Prozesse erneut die Vorstellung einer materiellen und dauerhaften Entität »Gen« erweckt wird, die das Konzept des klassisch-molekularen Gens zu bestätigen scheint. Wie wir gesehen haben, kann diese Vorstellung auf der ontologischen Ebene nicht aufrechterhalten werden. Nimmt man die in den modernen Genkonzepten angeregten Perspektivwechsel ernst, dann können Gene nicht in dieser Weise ontologisiert werden, sondern müssen vielmehr *selbst* als Prozesse angesehen werden. Das wird deutlich, wenn man die in den modernen Genkonzepten angedachte Entkopplung der funktionalen von der strukturellen Perspektive konsequent weiterdenkt. Wie wir gesehen haben, besitzt das »Etwas«, das sich im Verlauf des Expressionsprozesses entwickelt und das von uns den Namen »Gen« erhält, auf der ontologischen Ebene keine persistente materielle Realität – es wird lediglich auf der methodologischen Ebene durch die rückwärts gerichtete (das heißt nach dem Expressionsprozess erfolgende) Lokalisierung auf der DNA strukturell repräsentiert. Aber wenn die *strukturelle* Seite des Gens lediglich in der nachträglich rekonstruierten temporären Repräsentation des Gens auf der DNA besteht,

171 Vgl. dazu Dupré/O'Malley (2007).

dann kann auch die *funktionale* Rolle des Gens nicht allein darin liegen, dass es zu einem bestimmten Zeitpunkt mit anderen zellulären Komponenten interagiert und dabei als ein *materieller* Kausalfaktor unter anderen (als eine Entwicklungsressource, die eine bestimmte Position innerhalb einer strukturellen Hierarchie einnimmt) wirksam ist. Da der funktionale Aspekt dem strukturellen konzeptuell vorgeordnet ist, kann der ontologische Status des Gens also weder der einer persistenten noch der einer materiellen Entität sein: Ein Gen ist kein Ding, das unabhängig von seiner Funktion und vom Expressionsprozess existiert. Es entsteht vielmehr erst während des Prozesses.

Aber es »entsteht« nicht auf dieselbe Weise, wie etwa ein neues Molekül durch die Interaktion von anderen Molekülen, Enzymen und Zellbestandteilen synthetisiert wird. Endpunkt des Expressionsprozesses ist nicht die Synthese eines materiellen »Genmoleküls«, sondern die Synthese eines Polypeptids oder einer ncRNA. Das Gen entsteht vielmehr durch den Expressionsprozess, weil es selbst der Expressionsprozess ist: Es ist *während* des Prozesses (und *nur* während des Prozesse) *als* Prozess existent. Dass Gene keine mit anderen Biomolekülen vergleichbare Entstehungsgeschichte und keine dauerhafte materielle Struktur besitzen, bedeutet daher nicht, dass sie ontologisch nicht existent sind – sie existieren nur nicht als Dinge unter anderen Dingen. Wenn der Begriff »Gen« nicht nur methodologische Bedeutung hat, sondern darüber hinaus auf der ontologischen Ebene einen realen Referenten besitzt, dann muss es sich dabei um einen Prozess handeln. Nur aus der Prozessperspektive ist verständlich, wie das Gen eine funktionale Rolle und eine temporäre strukturelle Repräsentation haben kann, obwohl es keine dauerhafte materielle Struktur besitzt. Gene sind keine materiellen Komponenten, die an einem Prozess beteiligt sind. Sie *sind* vielmehr *genetische Prozesse*, die aus der Interaktion materieller Komponenten entstehen. Als Prozesse gehören Gene damit in eine völlig andere ontologische Kategorie als dingliche Biomoleküle wie DNA-Stränge oder Proteine.

Die sich abzeichnende Kontur des Gens im postgenomischen Zeitalters ähnelt mit ihrem flexiblen und prozessualen Charakter dem von Neumann-Held vorgeschlagenen Konzept des PMG deutlicher als allen anderen hier diskutierten modernen Genkonzepten. Auf der ontologischen Ebene können »Gene« nach dem aktuellen biologischen Erkenntnisstand am besten als genetische Prozesse verstanden werden. Anders formuliert: Ohne damit eine eindeutige Positivdefinition zu geben, kann man sagen, dass das Gen im Zeitalter der Postgenomik ein *molekulares Prozessgen* sein muss. Im Gegensatz zu Neumann-Held möchte ich mit dieser Bezeichnung aber nicht nur die besondere Beziehung zwischen Gen und Protein charakterisieren. Da das Genkonzept, wie wir gesehen haben, als pluralistisch und heterogen verstanden werden muss, umfasst meine Variante des

Prozessgens darüber hinaus auch den Prozess der Expression funktionaler ncRNAs. In Anlehnung an Scherrer und Jost könnte man von *Protein-Prozessgenen* und *RNA-Prozessgenen* sprechen, wenn die beiden Klassen funktionaler Produkte des genetischen Prozesses unterschieden werden sollen. Im Hinblick auf die unterschiedlichen funktionalen Bedeutungsebenen des molekularen Prozessgens, zum Beispiel seine Regulations- und Codierungsfunktion, wäre eine strikte terminologische Trennung von Gen und Genon dagegen wenig sinnvoll.¹⁷² Denn dass der Expressionsprozess (und damit das Prozessgen selbst) beide Aspekte in untrennbarer Weise umfasst, wird sowohl in Stotz' Konzept des postgenomischen Gens als auch im PMG-Konzept betont.¹⁷³

Eine grundlegende Veränderung der Bedeutung des Genkonzeptes im Sinne einer dynamischen und relationalen Prozessperspektive erscheint auf den ersten Blick vielleicht unpraktikabel oder allzu radikal. Die Frage ist, ob diese Vorbehalte mit zunehmender Gewöhnung verschwinden würden oder ob sie auf ernst zu nehmende konzeptuelle Probleme hinweisen. So lautet ein häufig gegenüber Prozesskonzepten in der Biologie geäußelter Vorwurf, dass diese die Gleichförmigkeit biologischer Phänomene und die Konstanz der Ergebnisse dieser Prozesse nicht erklären können. Am Ende eines Entwicklungsprozesses steht im Allgemeinen ein Individuum mit einem für die jeweilige Art charakteristischen Phänotyp. Ein bestimmter Expressionsprozess führt regelmäßig zur Synthese eines Produktes p mit der Sequenz l . Und ein an diesem Prozess beteiligtes Gen (auch wenn es ein im Rahmen dieses Prozesses kurzfristig entstandenes molekulares Prozessgen ist) entspricht strukturell im Wesentlichen den Genen, die zu

172 Dazu kommt, dass neuere empirische Befunde den Schluss nahelegen, dass auch »Strukturgene« eine regulatorische Funktion besitzen können, die unabhängig von ihren Produkten ist, sodass nicht mehr sinnvoll zwischen Regulator- und Strukturgenen unterschieden werden kann. Vgl. dazu Poliseno et al. (2010); Piro (2011).

173 Im Sinne einer weiteren Einbeziehung der pluralistischen Perspektive kann man fragen, ob das Prozessgenkonzept nicht nur auf der Ebene molekularer Prozesse fruchtbar verwendet werden kann, sondern auch auf den organismischen Ebenen der Vererbungs- und Entwicklungsprozesse. So ist es denkbar, neben dem Expressionsprozess weitere biologische Prozesse und damit weitere zelluläre und extrazelluläre Komponenten transgenerational stabiler Interaktionsmuster in den Genbegriff einzubeziehen, wenn diese etwa zur Ausbildung eines bestimmten phänotypischen Merkmals beitragen. Neben dem molekularen Prozessgen (das weitgehend Neumann-Helds PMG entspricht) könnte man dann ein ontogenetisches Prozessgen ausmachen, das eher Moss' Gen-P ähnelt. Ich werde auf diese Überlegungen in Kapitel 6 zurückkommen.

anderen Zeiten und an anderen Orten im Organismus zur Synthese von p beitragen.

Im Rahmen eines entitätenzentrierten Ansatzes wie dem klassisch-molekularen Genkonzept können diese Regelmäßigkeiten durch die generationenübergreifende Konstanz der Gene als Entitäten mit materieller Existenz auf der DNA erklärt werden. Die Vererbung der Chromosomen und der darauf lokalisierten genetischen Information in weitgehend unveränderter Form ermöglichen es aus dieser Sicht, dass Entwicklungs- und Expressionsprozesse stets nach dem gleichen genetisch determinierten Programm ablaufen, sofern es nicht zu gravierenden Störungen kommt. Aus einer Prozessperspektive scheinen die beobachtbaren »Gesetzmäßigkeiten« dagegen auf den ersten Blick problematisch zu sein. Wäre nicht eine viel größere Variationsbreite im Hinblick auf die Ergebnisse von Entwicklung und Vererbung zu erwarten, wenn der Kern dieser Phänomene nicht das Gen als materiell vererbbarer Partikel ist, sondern ein flüchtiger und kontextabhängiger Prozess?

Entgegen dieser Befürchtungen ist die Gleichförmigkeit biologischer Phänomene jedoch auch innerhalb eines Prozesskonzeptes begründbar, wenn man von einem konstanten Muster der interagierenden Komponenten ausgeht.¹⁷⁴ Denn für die Konstanz in der Entwicklung eines Lebewesens ist, wie Russell Gray betont, nicht die Konstanz einzelner materieller Faktoren wie der klassisch-molekularen Gene verantwortlich, sondern der weitgehend konstante Verlauf des Prozesses. Und dieser ist auch im Rahmen eines konstruktionistischen Prozessansatzes nicht beliebig, sondern zu jedem Zeitpunkt durch den Zustand und die Interaktionen der einzelnen Komponenten des Entwicklungssystems beschränkt. Im Hinblick auf die vermeintliche Notwendigkeit der Annahme eines Entwicklungsprogramms schreibt Gray:

»Developmental and evolutionary constancy are due to the constancy of patterns of interaction rather than the constancy of any single factor. Any adequate view of development must explain the remarkable developmental constancy that exists across generations [...]. Dichotomous views of development achieve this by appealing to either the constancy of a preformed genetic programme or to the constancy of the environment. However, [...] in development it is the *constancy of process* that counts. [...] The absence of an underlying programme controlling development does not mean that the transgenerational *reconstruction* of the phenotype is free to proceed in any direction. At any point in development it is constrained by the current state of the organism (which is the product of past organism-

174 Vgl. dazu auch Neumann-Held (2001), 119.

environment transactions) and its current environmental context. Phenotypic reconstruction is reciprocally constrained.«¹⁷⁵

Ähnliches gilt auch für die prozessuale Interpretation des Genkonzeptes. Es muss kein genetisches Programm existieren und es müssen keine materiellen genischen Entitäten vererbt werden, um die Konstanz genetischer Prozesse in der Ontogenese erklären zu können. Die Einheit der Replikation ist keine Entität – weder ein molekulares Gen noch eine spezifische nichtgenetische Entität – sondern eine Beziehung. Vererbt werden neben einigen materiellen Komponenten des Interaktionsnetzes weitgehend konstante Interaktionsmuster, die zur Rekonstruktion der genetischen und Entwicklungsinformationen führen. »The unit of replication is these temporally structured patterns of developmental interactions – life history trajectories.«¹⁷⁶

Der eben diskutierte Zweifel daran, ob die Prozessperspektive der weitgehenden Verlässlichkeit und Vorhersagbarkeit biologischer Phänomene gerecht werden kann, liefert damit keinen generellen Einwand gegen biologische Prozesskonzepte. Dennoch verweist die Kritik auf eine wichtige Einschränkung der Prozessperspektive: Es ist logisch nicht plausibel, die Interpretation biologischer Phänomene *ausschließlich* auf einer Prozessperspektive aufzubauen. Es müssen darüber hinaus auch zahlreiche Interaktionskomponenten existieren, die selbst *keine* Prozesse sind, sondern Dinge. Der Versuch, einen »Prozess an sich«, unabhängig von den sich verändernden Dingen und ihren Eigenschaften und Funktionen innerhalb des Prozesses, zu definieren, ist nach Mario Bunge und Martin Mahner

»logisch unhaltbar, weil es unmöglich ist, den Eigenschaftsbegriff mithilfe des Ereignisbegriffs zu definieren. Da ein Ereignis *per definitionem* eine Veränderung von Eigenschaften eines Dings beinhaltet, sind der Ding- und der Eigenschaftsbegriff dem Ereignisbegriff logisch vorgeordnet. Verlässt man sich zu sehr auf die Alltagssprache, wozu viele sprachphilosophisch orientierte Ontologen neigen, dann scheint es, als hätten nicht nur Dinge, sondern auch Ereignisse und Prozesse Eigenschaften. [...] Bei genauerer Betrachtung zeigt sich aber auch hier, dass es um die Intensität der Zustandsänderung der beteiligten Dinge geht, d.h. Veränderungsraten werden wiederum mithilfe des Zustandsbegriffs definiert [...]. Und alle Zustände sind Zustände von Dingen: Es gibt keine Zustände an sich. Ebenso vergessen wir in unserer Rede von Prozessen leicht, dass es keine Ereignisse oder Prozesse an sich gibt, d.h. unabhängig von sich verändernden Dingen: Wir sprechen

175 Gray (1992), 181f.

176 Gray (1992), 187.

über sie, als handle es sich um eigenständig existierende Entitäten. Dies ist durchaus zulässig, solange klar ist, dass es sich dabei um eine Form methodischer Abstraktion handelt, [...] nicht um eine ontologische These über den Primat von Ereignissen und Prozessen über Dinge. Daher sollte eine präzise Beschreibung eines Ereignisses oder Prozesses das zugrunde liegende sich verändernde Ding nennen.«¹⁷⁷

Damit ist klar, dass es sich bei der Hinwendung zur Prozessperspektive beim Entwurf moderner Genkonzepte in der Biophilosophie nicht um eine Prozessphilosophie im Sinne Alfred North Whiteheads handeln kann, bei der »Ereignis« und »Prozess« als undefinierte Basisbegriffe verstanden werden und die »letzten Bausteine der Realität [...] nicht unveränderlich [sind], sondern [...] Prozesscharakter [haben]«¹⁷⁸. Die These von Neumann-Held und anderen Vertretern der biologischen Prozessperspektive ist nicht, dass Prozesse statt Dingen die ontologische Grundlage für *alle* biologischen (und nichtbiologischen) Phänomene sind, sondern dass *Gene* (im Gegensatz etwa zu DNA-Molekülen) keine Dinge sind, sondern Prozesse. Ziel des Perspektivwechsels ist eine neue, erweiterte Sicht auf biologische Vorgänge und Entwicklungen, die sich nicht durch die *ausschließliche* Wahrnehmung von dinglichen Entitäten, die miteinander interagieren, selbst einschränkt. Der Blick auf den Prozess *als Prozess* (und nicht als Ansammlung von Einzelteilen) darf nicht ausgeklammert werden.

Wenn, wie Griesemer annimmt, Prozesse und nicht Strukturen oder Funktionen die fundamentalen Entitäten der Biologie sind, dann kann das Gen nicht allein auf der Grundlage von strukturellen oder funktionalen Merkmalen definiert werden. Aber andererseits kann die Prozessperspektive kein vollständiger Ersatz für die strukturelle und funktionale Perspektive sein. Gene sind alles zugleich: Sie besitzen eine temporäre strukturelle Komponente (bestehend aus ihrer strukturellen Repräsentation auf der DNA sowie weiteren am Expressionsprozess beteiligten materiellen Entitäten), eine funktionale Ebene (sie spielen eine bestimmte kausale Rolle im System des Organismus) und eine prozessuale Ebene, die ihren ontologischen Status auf eine Existenz jenseits der Dinglichkeit eingrenzt. Am sinnvollsten erscheint für die Interpretation des Gens im postgenomischen Zeitalter daher eine integrative Sicht, bei der sowohl die strukturelle als auch die funktionale und prozessuale Perspektive berücksichtigt werden.

Es bleibt die Frage, wie wir uns angesichts dieser Neubewertung des ontologischen Status des Gens, die sich gegenüber dem klassisch-molekularen Genkonzept grundlegend verändert hat, verhalten sollen. Das molekulare Prozessgen

177 Bunge/Mahner (2004), 61.

178 Carrier/Wimmer (1995), 386. Vgl. dazu Whitehead (2008).

ist ontologisch offenbar so fragil, dass es im Bereich der biologischen Forschung weder die explanatorische Rolle des Gen-D (die Analyse molekular- und entwicklungsbiologischer Interaktionen) noch die des Gen-P (Vorhersagen über Phänotypen) uneingeschränkt übernehmen kann. Gerade für einen Großteil der experimentellen molekularbiologischen Arbeit, vor allem wenn es dabei um die gezielte Manipulation des Genoms geht, erscheint der pragmatische Weg, den die meisten Biologen gewählt haben, durchaus sinnvoll. Um weiterhin wissenschaftlich handhabbar zu sein kann sich das molekulare Genkonzept in diesem Forschungskontext entweder am Idealbild des klassisch-molekularen Konsensusgens orientieren oder an einem der Vorschläge für ein modifiziertes molekulares Genkonzept. In anderen Forschungsbereichen, etwa bei der Untersuchung von Vererbungs- und Entwicklungsprozessen, könnten die mit dem Prozessgenkonzept verbundenen Perspektivwechsel jedoch durchaus hilfreich sein. Dass eine Ausweitung des Blicks von der DNA auf den gesamten genetischen Prozess und auf dessen Wechselwirkungen mit anderen biologischen Prozessen (auf molekularer und zellulärer Ebene sowie auf der Ebene des Organismus und seiner Umwelt) bereits stattfindet, zeigt das Beispiel der Systembiologie.

Bei der Bewertung von biologischen Prozessen und Phänomenen, seien es natürliche oder im Forschungslabor stattfindende, sollten wir uns auf die genannten Einschränkungen des klassisch-molekularen Genkonzeptes auf der ontologischen Ebene besinnen, um die Wirkmächtigkeit sowohl »der Gene« als auch der Forscher, die mit ihnen arbeiten, nicht zu überhöhen. Das gilt besonders für die Darstellung molekularbiologischer Forschung in der Öffentlichkeit. Gerade hier brauchen wir, nach der Aufspaltung des Genkonzeptes in eine Vielzahl unterschiedlicher moderner »Gene« als Reaktion auf die Krise des klassisch-molekularen Gens, ein integrierendes Genkonzept, das strukturelle, funktionale und prozessuale Aspekte vereint. Dieses sollte jedoch nicht als letztgültige Antwort verstanden werden, sondern den Unwägbarkeiten und Unsicherheiten aktueller und zukünftiger Forschungsergebnisse flexibel Rechnung tragen können und zugleich die ontologische Leerstelle, die das klassisch-molekulare Gen zurückgelassen hat, von essentialistischen Vorstellungen freihalten. Die Diskussion um die Postmoderne birgt vor diesem Hintergrund auch für Biologie und Genetik eine wichtige Lektion: Wir könnten etwas verpassen, wenn wir alternative Perspektiven von vornherein aus unseren Überlegungen ausschließen. Stattdessen sollten wir die Mehrdeutigkeit und Unsicherheit biologischer und genetischer Konzepte annehmen und zu unserem Vorteil nutzen: »While uncertainty, literal and figurative, may overwhelm or confuse investigators in such a post-modern era of biology, it also provides the door to astonishing potential [...]. We

should embrace such change with energetic creativity, balanced of course by rigorous experimental testing and careful assessments of reproducibility.«¹⁷⁹

Zwar können Gene nicht länger als materielle Entitäten angesehen werden, die ein Lebewesen besitzt, die es an seine Nachkommen weitergeben kann und die seine Eigenschaften und seine Entwicklung bestimmen – aber vielleicht könnte man in Anlehnung an Fox Keller stattdessen sagen, dass eine Zelle oder ein Organismus in seinen Expressions- und Entwicklungsprozessen »gent« oder Prozesse des »Genens« durchläuft, in deren Verlauf unterschiedliche Komponenten in räumlich und zeitlich strukturierter Weise interagieren und durch die sich der Zustand des Organismus in signifikanter Weise verändert? Wem dieser Vorschlag albern erscheint, der möge sich an den Wandel in der Verwendung des Lebensbegriffs in der Biologie erinnern. Wegen der hartnäckigen Probleme bei dem Versuch, »Leben« im Sinne einer Entität zu definieren, hat sich die Aufmerksamkeit der Biologie von der Beantwortung der ontologischen Frage »Was ist Leben?« zunehmend auf die Untersuchung der Eigenschaften, Fähigkeiten und Kriterien lebender Systeme – und damit auf die Frage »Was heißt es zu leben?« – verlagert.¹⁸⁰ »Leben« ist nicht länger eine Entität, die ein Organismus besitzt oder nicht besitzt, sondern etwas, das ein Organismus tut. Der Wechsel vom entitätenzentrierten Denken zum Prozessdenken könnte im Hinblick auf den Genbegriff ebenso fruchtbar sein.

Insgesamt zeigt die vergleichende Analyse moderner Genkonzepte nicht nur, dass das klassisch-molekulare Genkonzept in der eingangs beschriebenen Form heute in der Biologie nicht mehr vertreten wird. Die dargestellten aktuellen biologischen Forschungsergebnisse sprechen zugleich auch gegen die Annahme, dass Gene im ontologisch-kausalen Sinn als Essenz eines Organismus verstanden werden können, die kausal zur Entwicklung der wesentlichen Eigenschaften, charakteristischen Merkmale und Verhaltensweisen eines Organismus führt. Auch wenn dieser Aspekt in den meisten Ansätzen nicht ausdrücklich angesprochen wird, ist er eine logische Folge der Negativbestimmung des Gens. Das Hauptargument dafür ist die grundsätzliche Kontextabhängigkeit aller Prozesse auf molekularer und genetischer Ebene. Die Verbindung zwischen DNA-Struktur und Gen-Funktion ist keine 1:1-Beziehung, sondern hängt von zahlreichen nichtgenischen Faktoren ab. Gene sind keine diskreten Einheiten mit materieller Existenz und sie tragen keine den Vererbungs- und Expressionsprozess überdauernde Information über Eigenschaften und Wesen des Organismus. Auch

179 Theise (2006), 342.

180 Vgl. etwa Toepfer (2005).

die inhärente Dynamik und Veränderlichkeit des Prozessgens deutet auf diesen für unsere Diskussion zentralen Aspekt des ontologischen Status des Gens hin.

Wie ich im folgenden Kapitel zeigen werde, kann auch die Gesamtheit der Gene – das Genom – nicht als Essenz eines Organismus verstanden werden. Dies wird deutlich, wenn wir uns nun die Bedeutung genetischer gegenüber nicht-genetischen Faktoren für die Entwicklung eines Individuums näher anschauen.

