

# Was ist ein Gen nicht?

Kirsten Schmidt

## 1. Was ist ein Gen im postgenomischen und postmodernen Zeitalter?

Was ist ein Gen? Bis vor wenigen Jahren schien die Antwort auf diese Frage, abgesehen von einigen Kontroversen um definitorische Details, klar zu sein: Ein Gen ist ein fest umgrenzter Abschnitt der DNA, dessen Basensequenz für die Sequenz eines funktionalen Produktes wie etwa eines Proteins codiert. Obwohl die Verteidigung dieses *klassischen molekularen Genkonzeptes* seit den 1970er-Jahren immer problematischer wurde, konnte es sich bis zum Ende des 20. Jahrhunderts weitgehend gegen kritische Stimmen behaupten. Eine deutliche Erschütterung des klassisch-molekularen Konzeptes setzte erst in den 1990er-Jahren ein und ist heute, im „Zeitalter der Postgenomik“,<sup>1</sup> nicht mehr zu übersehen. Der Ausdruck „Postgenomik“ bezeichnet, wie Staffan Müller-Wille und Hans-Jörg Rheinberger ausführen, „die Phase, in der sich die Lebenswissenschaften befinden, seit es Anfang der neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts gelang, über einzelne Chromosomenabschnitte hinaus ganze Chromosomensätze vollständig zu sequenzieren“.<sup>2</sup> Seit dem Beginn der ersten großen Genomprojekte (wie dem *Human Genome Project* (HGP), das von 1990 bis 2004 durchgeführt wurde) haben sich die technischen Möglichkeiten entscheidend weiter entwickelt. Sowohl die Erlangung als auch die Analyse von Daten, selbst zu komplexen Fällen der Genomtranskription, sind heute deutlich erleichtert. Dies wirkt sich nicht nur quantitativ auf die Menge der in kurzer Zeit zu erhebenden Daten aus, es ermöglicht auch eine Verschiebung bzw. Erweiterung der wissenschaftlichen Zielsetzung hin zu Fragen der Genregulation. Im Mittelpunkt des Interesses steht nun nicht mehr die Zusammensetzung, sondern die Funktionsweise des Genoms. Das Hauptziel postgenomischer Forschungsvorhaben ist nicht die Kartierung der strukturellen Einzelgene, die im Rahmen der Proteinsynthese transkribiert bzw. exprimiert werden,<sup>3</sup> sondern die Erfassung aller funktionalen Bereiche des Genoms und des Transkriptom, d.h. der Gesamtheit aller RNA-Moleküle in einer Zelle. Dazu gehören auch so genannte ncRNAs, d.h. RNA-Transkripte, die nicht für ein Protein codieren, aber z.B. eine Rolle in regulatorischen Prozessen spielen.

Ein Beispiel für diesen neuen Ansatz ist das 2003 gestartete ENCODE-Projekt, ein Folgeprojekt des HGP, das eine vollständige Identifizierung und Charakterisierung der funktionalen Elemente von Genom und Transkriptom anstrebt. Bereits die ersten von der ENCODE-Forschungsgruppe 2007 veröffentlichten Ergebnisse machen deutlich, dass, erstens, nahezu die gesamte DNA (nicht nur die bisher als „Gene“ bezeichneten Bereiche) transkribiert wird, und dass, zweitens, das Ausmaß an ncRNAs mit spezifischer Funktion deutlich höher ist, als bisher angenommen wurde. „[...] ENCODE highlighted the number and complexity of the RNA transcripts that the genome produces. [...] The discrepancy between our previous protein-centric view of the gene and one that is revealed by the extensive transcriptional activity of the genome prompts us to reconsider now what a gene is.“<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Müller-Wille/Rheinberger (2009).

<sup>2</sup> Müller-Wille/Rheinberger (2009), 9.

<sup>3</sup> Als Expression wird der zelluläre Prozess der Biosynthese eines Polypeptids oder einer funktionalen RNA bezeichnet, der mit der Transkription (d.h. der Synthese einer RNA-Kopie eines DNA-Bereiches) beginnt. Im Allgemeinen wird dieser Prozess auch als *Genexpression* bezeichnet. Da die Zuordnung einzelner an der Expression beteiligter DNA-Abschnitte zu einem bestimmten Gen jedoch umstritten sein kann und die Analyse *einzelner Gene* im Zeitalter der Postgenomik zunehmend durch eine Betrachtung der Prozesse im gesamten *Genom* ersetzt wird, werde ich mich im Folgenden am Sprachgebrauch von Brown (2007) orientieren und stattdessen von *Genomexpression* sprechen.

Das klassische molekulare Genkonzept, das noch dem HGP zugrunde lag, muss vor dem Hintergrund der postgenomischen Forschung grundlegend modifiziert und dem neuen Erkenntnisstand angepasst werden. Die entscheidende Frage ist: Was können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt über das Gen sagen? Was ist ein Gen *heute* – im Zeitalter der Postgenomik?

Angesichts der aktuellen Forschungsergebnisse könnte man geneigt sein, an der Existenz des Gens zu zweifeln. Verweist der Begriff „Gen“ – ähnlich wie die Begriffe „Sonnenblume“, „Planet“ oder „Bohrmaschine“ – tatsächlich auf eine real existierende Entität, wie das klassische molekulare Genkonzept glauben macht? Oder führt vielmehr bereits die Frage „Was ist ein Gen?“ in die Irre, da sie nicht eindeutig zu beantworten ist? Vielleicht können wir ebenso wenig eine klare Definition des Genbegriffs geben, wie wir etwa sagen können, was Literatur ist, weil „das Gen“ in einem ontologischen Sinn, als eine von menschlichen Konzepten unabhängige Entität wie die Sonnenblume, gar nicht existiert?<sup>5</sup> Ohne einen eindeutigen ontologischen Bezugspunkt und damit einen außersprachlichen Referenten wäre das Genkonzept in einem weit höheren Maße abhängig von kulturellen und sozialen Faktoren, einschließlich dem jeweiligen Forschungskontext und seiner investigativen Zielsetzung, als es die Definition des klassischen molekularen Gens vermuten lässt. „Das Gen“ würde abgelöst von einer Vielzahl unterschiedlichster Genkonzepte, die alle eine andere Antwort auf die Frage nahe legen, was ein Gen ist.

Angesichts solcher Überlegungen entsteht der Verdacht, dass die Ähnlichkeit der Begriffe „Postgenomik“ und „Postmoderne“ nicht rein zufällig ist. Die Interpretation des Gens als vieldeutig und unbestimmbar entspricht dem postmodernen Trend zum Verzicht auf eindeutige Definitionen. Ein Kennzeichen des postmodernen Denkens ist, dass keine unter mehreren Perspektiven als allein gültig herausgehoben werden kann. Ziel ist vielmehr das gleichberechtigte Nebeneinander unterschiedlicher Perspektiven. Folgt man den Denkern der Postmoderne, dann sollten die Unsicherheiten im Hinblick auf das Genkonzept nicht durch den nur scheinbaren Beweis der „Gültigkeit“ einer einzelnen Definition eliminiert, sondern ausgehalten werden.

Darüber hinaus bedeutet „postmodern“ aber auch, auf eine Unterscheidung zwischen dem Zentrum und der Peripherie eines Forschungsgegenstandes zu verzichten. Auch die vermeintlichen „Ränder“ einer wissenschaftlichen Disziplin verdienen eine nähere Untersuchung. Für die Biologie bedeutet dies vor allem die Forderung zur Abkehr von der Hierarchisierung ihrer Forschungsbereiche im Hinblick etwa auf Förderungswürdigkeit und Prestige, bei der Genetik bzw. Molekulargenetik an der Spitze und vermeintlich „unpräzisere“ Disziplinen wie Ökologie und Evolutionsbiologie am unteren Ende der Hierarchie stehen. Dass eine Hinwendung zu bisher vernachlässigten Fragen in der Biologie heute bereits stattfindet zeigt das Beispiel der rasant an Bedeutung gewinnenden Systembiologie, die als Einbeziehung der Ebene des Organismus interpretiert werden kann, welche durch die Fokussierung auf die molekulargenetische Ebene an den Rand der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit gedrängt wurde.<sup>6</sup>

---

<sup>4</sup> Gerstein et al. (2007), 669. Nach Costa (2010) werden bis zu 90% der eukaryotischen genomischen DNA transkribiert. Ein hoher Prozentsatz davon sind ncRNAs, deren vielfältige Funktionen erst in den letzten Jahren allmählich deutlich werden. Costa vermutet daher: „The ncRNA revolution has just began [...]“

<sup>5</sup> Mit dem Begriff „ontologisch“ bezeichne ich im Folgenden die Ebene der tatsächlichen Realität bzw. der Natur der Dinge („Was ist ein Gen?“), im Gegensatz zur erkenntnisbezogenen methodologisch-epistemischen Ebene der wissenschaftlichen Untersuchung dieser Dinge („Was können wir über Gene wissen, wie können wir Wissen über Gene erwerben und wie gehen wir mit diesem Wissen um?“).

<sup>6</sup> Kennzeichnend für die Systembiologie ist, dass sie den zellulären Kontext genomischer Prozesse stärker berücksichtigt und die gleichzeitige Untersuchung komplexer Interaktionen biologischer Netzwerke auf unterschiedlichen Ebenen anstrebt. Neben Genom und Transkriptom rücken dabei

Unabhängig davon, wie man Relevanz und Plausibilität postmoderner Ansätze und die daraus abgeleiteten Schlüsse bewerten mag, ist nicht zu leugnen, dass die Frage nach dem Gen heute, im Vergleich mit der Hochzeit des klassischen molekularen Gens, nicht nur auf einem anderen wissenschaftlichen Erkenntnisstand gestellt wird, sondern auch innerhalb eines veränderten wissenschaftstheoretischen und gesellschaftlichen Kontextes, der von einer grundlegenden Erkenntniskepsis geprägt ist und Wissenschaft zunehmend als fragmentarisch und vorläufig versteht. Ohne den Modebegriff der Postmoderne in der Biologie allzu sehr strapazieren zu wollen, soll dieser neue Kontext jenseits der „großen Erzählungen der Moderne“<sup>7</sup> im Folgenden vereinfachend mit dem Etikett „postmodern“ versehen werden. Wir können die Ausgangsfrage daher erneut modifizieren: Was ist ein Gen heute – nicht nur im *postgenomischen*, sondern im *postmodernen* Zeitalter?

Auf den ersten Blick scheint es, als könnte das Gen *selbst* zum gegenwärtigen Zeitpunkt als „postmodern“ bezeichnet werden, und zwar in zweifacher Hinsicht. Zum einen muss ein Genkonzept heute unbestreitbar eine besondere Flexibilität und Heterogenität besitzen, um dem ständigen Zuwachs an neuen molekularbiologischen Erkenntnissen Rechnung tragen zu können, ohne damit zugleich einen Anspruch auf eine allgemein gültige biologische „Wahrheit“ zu erheben. Und zum anderen würde ein solches „postmodernes Gen“ der Vielfalt *moderner* Konzepte der letzten Jahre, die auf unterschiedliche Weise eine Modifizierung des klassisch-molekularen Gens anstreben, zeitlich nachfolgen und die Epoche des „modernen Gens“ ablösen. Allerdings zeigt sich gerade an dieser Stelle deutlich die Grenze der Übertragbarkeit des Konzeptes der Postmoderne auf das Genkonzept. Denn der Begriff „postmodern“ impliziert (ebenso wie der Begriff „postgenomisch“), dass damit zugleich ein Bruch mit der davor liegenden und bereits abgeschlossenen modernen bzw. genomischen Phase verbunden ist. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. So steht im Mittelpunkt postgenomischer Forschungen immer noch das Genom, es ist „point of departure, not a finished event“.<sup>8</sup> Und obwohl einige Aspekte moderner Genkonzepte aus postgenomischer Sicht kritisiert werden müssen, können wir uns dem Gen im postgenomischen und postmodernen Zeitalter am besten nähern, indem wir bestimmte Teilaspekte moderner Konzepte aufgreifen, integrieren und dabei unterschiedliche neue Perspektiven nebeneinander bestehen lassen.

Ich werde im Folgenden versuchen, den ontologischen Status des Gens zu erhellen, soweit dies im Hinblick auf den gegenwärtigen Forschungsstand möglich ist. Dazu sollen, nach einem Überblick über die Probleme des klassischen molekularen Genkonzeptes (2.) und über einige in der Biologie und Biophilosophie vorgeschlagene Lösungen (3.), die wesentlichen Gemeinsamkeiten der vielfältigen modernen Genkonzepte analysiert werden (4.). Durch die Frage, was Gene (im Gegensatz zur allgemeinen Auffassung) *nicht* sind und *nicht* können, zeichne ich danach die Umriss eines ontologischen Genkonzeptes, das den neuen biologischen Erkenntnissen gerecht wird (5.). Abschließend gebe ich einen Ausblick darauf, welche Rolle dieses „neue“ Gen in Vererbungs- und Entwicklungsprozessen spielen kann (6.).

## 2. Die Desintegration des klassischen molekularen Gens

Der Begriff „Gen“ wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Wilhelm Johannsen eingeführt. Johannsen bezeichnete damit die hypothetischen partikulären Einheiten der Vererbung, ohne bereits eine Aussage über die materielle Beschaffenheit dieser genetischen „Atome“ treffen zu wollen. Das *klassische Genkonzept* Johannsens wurde in den folgenden Jahrzehnten zunächst vor allem im Sinne eines funktionalen, instrumentellen Konzeptes

---

auch Proteom und Metabolom, die Gesamtheit aller funktionalen Proteine und Stoffwechselwege, in den Blickpunkt. Vgl. für einen Überblick über den systembiologischen Ansatz Kitano (2002).

<sup>7</sup> Vgl. dazu Lyotard (2009).

<sup>8</sup> Parry/Dupré (2010), 4.

eingesetzt. Anhand von bekannten Vererbungsmustern (etwa den Mendelschen Regeln) konnten damit Aussagen über die wahrscheinlichen Merkmale nachfolgender Generationen von Organismen getroffen werden. Von Interesse waren vor allem die Veränderungen der sichtbaren Merkmale (d.h. des Phänotyps), nicht so sehr die materielle Natur der Veränderung der Erbinheiten bzw. Gene.

Die strukturelle Komponente des Gens konnte erst durch die Verbesserung der experimentellen Möglichkeiten und durch die Identifizierung der DNA als „Erbsubstanz“ langsam in den Vordergrund rücken. Im Rahmen des *klassischen molekularen* (oder neoklassischen) *Genkonzeptes*, das seit den 1940er-Jahren das klassische Genkonzept ablöste und die Genetik in weiten Bereichen bis zum Ende des 20. Jahrhunderts dominierte, wird die DNA als materielle Grundlage der Vererbung angesehen.<sup>9</sup> Das klassische molekulare Gen ist definiert als ein eindeutig lokalisierbarer DNA-Abschnitt, der durch seine Sequenz für ein spezifisches funktionales Produkt wie ein Polypeptid codiert.<sup>10</sup>

In den frühen Jahren der Molekulargenetik bestand die Hoffnung, dass durch das klassische molekulare Genkonzept eine Verschmelzung der funktionalen und strukturellen Aspekte des Genbegriffs ermöglicht würde, da bestimmte Bereiche eines Chromosoms im strukturellen *und* funktionalen Sinn als „Gen“ angesehen werden können. Gene wären dann – ähnlich wie etwa 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 nature (as stretches of DNA), and they perform well-defined functions (replicating and coding for polypeptides).“<sup>11</sup>

Die Hoffnung auf eine problemlose Vereinigung der strukturellen und funktionalen Komponente des Gens auf molekulargenetischer Grundlage hat sich jedoch nicht erfüllt. Denn gerade die für das klassische 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. Ein grundlegender Wandel in der Interpretation des Genbegriffs durch die Entwicklung eines *modernen Genkonzeptes* erscheint vielen Biologen und Biophilosophen im Hinblick auf die aktuellen (molekular)biologischen Forschungen daher heute als unabdingbar.<sup>12</sup> Es besteht jedoch keineswegs Einigkeit darüber, wie das neue Gen aussehen sollte. Raphael Falk beschreibt das moderne Gen sehr zutreffend als ein „concept in tension“,<sup>13</sup> andere Autoren

---

<sup>9</sup> Zur historischen Entwicklung des Genkonzeptes vgl. z.B. Carlson (1966); Falk (2000); Portin (1993); Portin (2002).

<sup>10</sup> Ich verstehe das klassische molekulare Genkonzept im Folgenden als die bisher einflussreichste Variante des *molekularen Genkonzeptes*. Der Oberbegriff „molekulares Gen“ umfasst neben der klassisch-molekularen Interpretation alle Genkonzepte, bei denen (anders als in Johannsens klassischem Konzept) die DNA als materielle bzw. strukturelle Grundlage des Gens ein wesentlicher Bestandteil des Genbegriffs ist. Wie ich in Abschnitt 3. zeigen werde, steht das molekulare Gen auch im Mittelpunkt der meisten modernen Genkonzepte, die sich ausdrücklich vom *klassischen molekularen Gen* abgrenzen.

<sup>11</sup> Gayon (2000), 80.

<sup>12</sup> Vgl. dazu den Überblick in Griffiths/Stotz (2007).

<sup>13</sup> Falk (2000).

kritisieren, dass momentan „keiner mehr so recht weiß, was man denn nun genau unter einem Gen zu verstehen habe.“<sup>14</sup>

Der Genbegriff befindet sich offenbar in einer Krise. Aber wie kam es dazu? Die Vielzahl empirischer Befunde, durch die das klassische molekulare Genkonzept immer mehr in die Kritik geraten ist, kann grob in vier Problemgruppen unterteilt werden:<sup>15</sup>

*1. Gene haben keinen festen Ort auf der DNA. Sie können nicht verbindlich und als kontinuierliche Entität lokalisiert werden.*

Dies zeigt sich zum einen an der Existenz transponierbarer, beweglicher Genelemente, z.B. den so genannten Transposons. Zwar sind die meisten von ihnen inaktiv, aber einige besitzen die Fähigkeit zu „springen“, d.h. ihre Position innerhalb des Genoms zu verändern.

Zum anderen, und das ist eine weit größere Herausforderung für das klassische molekulare Konzept, finden bei vielen Genen nach der Transkription umfangreiche Modifizierungen 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 (d.h. von komplexen Organismen mit Zellkern) kodierende DNA-Sequenzen („Exons“) und nichtkodierende DNA-Sequenzen („Introns“) gibt. Nur die Exons dienen als Vorlage für die Herstellung eines Proteins. Denn bevor die Basensequenz der mRNA während der Translation in die Aminosäure-Sequenz des Proteins „übersetzt“ wird, werden die Introns aus ihr entfernt („gespleißt“) und die übrig bleibenden Exons 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.“<sup>16</sup>

*2. 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“.<sup>17</sup> 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.“<sup>18</sup>

Die Vorstellung, dass Gene materielle DNA-„Partikel“ sind, ist damit hinfällig. Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis führen die Befunde der folgenden Problemgruppe.

---

<sup>14</sup> Beurton (2005).

<sup>15</sup> Vgl. dazu z.B. den Überblick in El-Hani (2007).

<sup>16</sup> Scherrer/Jost (2007a), 67f.

<sup>17</sup> Brown (2007), 271.

<sup>18</sup> 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.“

### 3. 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.“<sup>19</sup> Manche Autoren sprechen gar von einem Kontinuum der Gene bzw. Transkripte, das sich sogar über die Grenzen einzelner Chromosomen hinweg erstrecken kann.<sup>20</sup> Der Grund dafür ist nicht nur, dass, wie das ENCODE-Projekt gezeigt hat, ein Großteil der DNA fortlaufend transkribiert wird und dass auch Transkripte von normalerweise getrennten Genen fusionieren und so ein vollständig anderes Protein erzeugen können („trans-Spleißen“). 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, d.h. allein durch die lineare DNA-Sequenz bestimmt, sondern kann besser als eine dreidimensionale Matrix aufgefasst werden.<sup>21</sup>

Im Gegensatz zum klassischen molekularen Konzept werden regulatorische Elemente wie Enhancer und Promotoren, die dem codierenden Bereich unmittelbar vorangehen, heute dennoch von manchen Biologen als Bestandteil des Gens interpretiert, da sie unverzichtbar für die Expression des Gens sind.<sup>22</sup> Weit verbreiteter ist die Integration von DNA-Bereichen, die für ncRNAs mit regulatorischer Funktion codieren, in das Genkonzept.<sup>23</sup>

### 4. 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 nur einen Teil der für die Synthese der funktionalen Produkte notwendigen Information.<sup>24</sup> Die für das klassische molekulare Genkonzept sehr unangenehme Folge ist, dass keine eindeutige 1:1-Beziehung zwischen Genstruktur (Basensequenz) und Genfunktion (Proteinsequenz und -funktion) besteht. Diese „molekulare Pleiotropie“<sup>25</sup> zeigt sich auf unterschiedlichen Ebe-

---

<sup>19</sup> Pearson (2006), 399.

<sup>20</sup> Vgl. Pearson (2006), 400.

<sup>21</sup> Vgl. dazu Scherrer/Jost (2007a); Beurton (2005).

<sup>22</sup> Vgl. etwa Snyder/Gerstein (2003). Allerdings ist diese Form der Modifizierung des klassischen molekularen Genkonzeptes nicht unumstritten, da eine Integration aller Regulationselemente die räumlichen Ausmaße des jeweiligen Gens extrem erweitern würde.

<sup>23</sup> Vgl. etwa die Ansätze von Gerstein et al. (2007) und von Scherrer/Jost (2007a), auf die ich Abschnitt 3. näher eingehen werde.

<sup>24</sup> Als *Kontext* verstehe ich im Folgenden die gesamte Umwelt eines Gens, d.h. sowohl extragenische Bereiche auf der DNA als auch zelluläre oder extrazelluläre nicht-genomische Faktoren. Bedeutung, Berechtigung und Status des Begriffs der (genetischen oder biologischen) *Information* wird in der Biophilosophie heftig diskutiert (vgl. die Überblicksdarstellung in Godfrey-Smith (2007)). Ich werde mich in Kapitel XXX näher mit dem Informationsbegriff beschäftigen, ihn jedoch an dieser Stelle zunächst nicht hinterfragen, sondern im allgemein üblichen metaphorischen Sinne verwenden. Die genetische Information zur Herstellung eines funktionalen Produktes ist demnach in Form spezifischer Basensequenzen in der DNA gespeichert und wird im Expressionsprozess „freigesetzt und für die Zelle verfügbar gemacht“ (Brown (2007), 727).

<sup>25</sup> Burian (2004), 59 bezeichnet als „molecular pleiotropy“ alle Prozesse, bei denen „distinct molecules are derived from a single putative gene“.

nen und bei unterschiedlichen Schritten im Verlauf der Proteinsynthese. So können etwa von einem „Gen“ ausgehend unterschiedliche Proteine synthetisiert werden, je nachdem, welche Abschnitte des primären RNA-Transkriptes (prä-mRNA) nach der Transkription gespleißt werden und welche nicht. Durch dieses so genannte *alternative Spleißen* kann eine bestimmte DNA- bzw. prä-mRNA-Sequenz in Abhängigkeit von Ort und Entwicklungszeitpunkt zur Synthese unterschiedlicher funktionaler Produkte beitragen.<sup>26</sup>

Aber auch zwischen der Struktur bzw. Sequenz der reifen mRNA und der Aminosäuresequenz besteht keine 1:1-Beziehung. So kann die Nucleotidsequenz in Abhängigkeit vom jeweiligen zellulären Kontext durch Umwidmung des genetischen Codes (*context-dependent codon reassignment*) unterschiedlich „übersetzt“ werden.<sup>27</sup> Auch eine programmierte Rasterverschiebung (*programmed translational frameshifting*), bei der das Ribosom während der Translation gezielt an eine andere Stelle im Transkript und damit in ein neues Leseraster wechselt, ist möglich. „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-terminal sequence encoded upstream of the shift, and differ in the sequence encoded downstream of the shift.“<sup>28</sup>

Selbst zwischen einer gegebenen Aminosäuresequenz und der Funktion des Proteins besteht keine 1:1-Beziehung, da dieses nach der Transkription durch Prozesse wie das so genannte *gene sharing*<sup>29</sup> unterschiedliche molekulare Rollen zugewiesen bekommen kann.

Vor dem Hintergrund der vielfältigen Abweichungen von der ursprünglichen Definition erscheint es nicht übertrieben, von einer *Desintegration* des klassischen molekularen Gens zu sprechen. Statt wie bisher eine eindeutige Verbindung zwischen Struktur und Funktion (DNA und Protein) zu verkörpern, ist das Gen in eine Vielzahl unterschiedlichster struktureller genomischer Elemente und Module mit vielfältigen Funktionen zerfallen, die nicht mehr problemlos unter ein gemeinsames Genkonzept gebracht werden können. Vor allem die uneindeutige Beziehung zwischen Genstruktur und Genfunktion (Problemgruppe 4.), stellt für das klassische molekulare Gen eine echte Herausforderung dar, der nicht durch eine geringfügige Modifikation des Konzeptes begegnet werden kann. Viele Versuche, dennoch zu einer einheitlichen Definition des Gens zu gelangen, wurden bald durch neue Forschungsergebnisse zunichte gemacht.<sup>30</sup> Die Biologie und insbesondere die Genetik befinden sich mitten in einer Umbruchphase, in der sich die Vorstellungen von Struktur und Funktion der Gene entwickeln und beständig angepasst werden müssen. Die klare ontologische Bestimmung „des Gens“ stößt dadurch immer wieder an neue Grenzen. Moderne Genkonzepte können zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt immer nur vorläufigen Charakter haben. Und es ist durchaus fraglich, ob die Probleme bei der Erarbeitung eines einheitlichen Genkonzeptes – selbst mit wachsendem biologischen Erkenntnisstand – überhaupt je gelöst werden *können*, oder ob sie nicht vielmehr darauf zurückzuführen sind, dass

---

<sup>26</sup> Vgl. zum alternativen Spleißen aus biophilosophischer Sicht Burian (2004); Downes (2004).

<sup>27</sup> Vgl. dazu Atkins/Baranov (2007); Turanov et al. (2009).

<sup>28</sup> Farabaugh (1996), 508f.

<sup>29</sup> Piatigorsky (2007), 4 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.“ Vgl. dazu auch Burian (2004).

<sup>30</sup> So wird eine bloße Erweiterung des klassischen molekularen Gens um „klassische“ Regulations-elemente 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, dass der Vorschlag von Snyder/Gerstein (2003) regulatorische DNA-Elemente noch mit einschließt, während diese 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 3.2.2 zurückkommen.

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.

### 3. *Das moderne Gen*

Der biophilosophische Forschungsstand im Hinblick auf die Ontologie des Gens – d.h. 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 klassischen molekularen Genbegriffs und auf die Erweiterung des genzentrierten Blickwinkels innerhalb der Biologie.<sup>31</sup> Insgesamt können vier Gruppen von Strategien zur Lösung der Probleme des klassischen molekularen Gens und zur Etablierung eines modernen Genkonzeptes unterschieden werden:

#### *1. Das klassische molekulare Genkonzept wird aufgegeben.*

Neben dem Vorschlag der vollständigen Eliminierung des Genbegriffs aus dem molekularbiologischen Sprachgebrauch (3.1.1) zählt auch die verbreitete pragmatische Strategie der Aufgabe des Genkonzeptes auf der *ontologischen* Ebene bei gleichzeitiger Beibehaltung des klassischen molekularen Gens im Sinne eines Konsensustems auf *methodologischer* Ebene (3.1.2) zu dieser Kategorie.

#### *2. Das klassische 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 klassische molekulare Genkonzept mehr oder weniger deutlich modifiziert wurde – etwa durch die Berücksichtigung des explanatorischen und zellulären Kontextes (3.2.1), die Integration überlappender funktionaler Produkte (3.2.2) oder die Einbeziehung des evolutionären Aspektes (3.2.3). Eine Gemeinsamkeit dieser Ansätze ist, dass zunehmend die Funktionskomponente des Gens gegenüber der Strukturkomponente in den Vordergrund tritt.

#### *3. Klassische und neoklassische Aspekte und/oder Struktur- und Funktionskomponenten des Gens werden entkoppelt.*

Durch die Trennung des klassischen molekularen Konzeptes von Aspekten, die ursprünglich Bestandteil anderer Genkonzepte (3.3.1) oder eines anderen Forschungskontextes

---

<sup>31</sup> Die Krise des klassischen molekularen Genkonzeptes hat sicher mit 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. z.B. die Themen der Beiträge in aktuellen biophilosophischen Sammelbänden wie Hull/Ruse (2007); Sarkar/Plutynski (2008).



(3.3.2) waren, werden bei den pluralistischen Ansätzen dieser Kategorie jeweils mehrere parallele Genkonzepte sichtbar. Jedes Einzelkonzept für sich genommen ist konzeptuell unproblematisch und wissenschaftlich hilfreich. Erst durch die Vermischung der Konzepte entsteht der Eindruck einer Krise des Gens. Eine ähnliche Strategie ist die Entkopplung von Struktur- und Funktionskomponente oder von unterschiedlichen funktionalen Ebenen des molekularen Gens (3.3.3).

#### 4. Das klassische molekulare Genkonzept wird um Elemente außerhalb des kanonischen Gens erweitert.

Im Gegensatz zu den moderat modifizierten Genkonzepten in Gruppe 2. 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 gar nicht-genomische Regulationsfaktoren, sondern zumeist auch einen grundlegenden Perspektivwechsel, durch den Gene etwa als Ergebnis eines Prozesses (3.4.1) oder gar als der Prozess selbst (3.4.2) interpretiert werden.

Zwischen den 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, wie ich in den Abschnitten 4. und 5. zeigen werde, in viel höherem Maß integriert werden, als die Vertreter der einzelnen Konzepte annehmen.

Bevor ich die Lösungsstrategien näher vorstelle, ist eine terminologische Klärung im Hinblick auf die strukturellen und funktionalen Elemente, die in den einzelnen Ansätzen als Bestandteil eines modernen molekularen Gens angesehen werden, notwendig. Eine erste Unterscheidung erfolgt zwischen der genomischen und der nicht-genomischen Ebene. Als *genomisch* werde ich im Folgenden alle Elemente bezeichnen, die sich auf der DNA befinden. *Nicht-genomisch* sind entsprechend alle außerhalb des eigentlichen Nukleinsäure-Strangs liegenden Elemente, etwa epigenetische Modifikationen des DNA-Moleküls,<sup>32</sup> aber auch charakteristische Eigenheiten der Zellstruktur oder des Zellinhaltes sowie extrazelluläre Faktoren. Auf der genomischen Ebene kann darüber hinaus 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 Protein-codierenden Bereiche, die die „kanonischen“ Gene des klassischen molekularen Genkonzeptes bilden. Aber auch nicht-Protein-codierende Bereiche können aus heutiger Sicht zu den genischen Elementen gezählt werden, wenn sie etwa für eine regulativ wirksame ncRNA codieren. *Extragenische* Elemente liegen dagegen zwar auf der DNA, sind aber normalerweise nicht Bestandteil eines Gens, da sie nicht tran-

---

<sup>32</sup> Der Begriff „epigenetisch“ bzw. „Epigenetik“ besitzt in der Biologie unterschiedliche Bedeutungen. 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 Tochterzellen und/oder Nachkommen) vererbbaaren Veränderungen der Genomexpression bzw. des Phänotyps ansieht, die nicht mit einer Veränderung des Genotyps, d.h. der DNA-Sequenz einhergehen. Neben den chemischen Modifikationen der DNA umfasst diese Definition z.B. Veränderungen der Proteinkomponenten der Chromosomen, der so genannten Histone. Soweit nicht anders vermerkt, gehe ich im Folgenden von dieser mittleren Bedeutungsebene aus.

skribiert werden.<sup>33</sup> Auch extragenische Elemente, etwa Promotoren oder Enhancer, können wichtige regulative Aufgaben im Expressionsprozess haben. Im Gegensatz zu den *nicht-genomischen* Faktoren, die außerhalb des *Genoms* liegen, liegen *nicht-genische* (also sowohl extragenische als auch nicht-genomische) Elemente außerhalb des *Gens*.

### 3.1. Aufgabe des klassischen molekularen Genkonzepts

#### 3.1.1 Eliminierung des Genbegriffs

Angesichts der vielfältigen Probleme, mit denen besonders der molekulare Genbegriff heute konfrontiert ist, haben einige Autoren den Eindruck gewonnen, dass die Rede von „Genen“ (zumindest innerhalb der Molekularbiologie) nicht mehr zu vertreten ist. Statt des einzelnen molekularen Gens sollte das „genetische Material“, d.h. das gesamte Genom, auf molekularer Ebene als Grundlage der Vererbung angesehen und molekularbiologisch untersucht werden. So schreibt etwa 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.“<sup>34</sup>

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.“<sup>35</sup>

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 klassischen molekularen Genkonzeptes bestimmt das Verständnis des Gens in weiten Teilen der biologischen Forschung.

#### 3.1.2 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 klassischen molekularen Bedeutung verwendet.<sup>36</sup> Allerdings bezeichnet er nun nicht mehr eine real existierende Entität, sondern wird auf der methodologischen Ebene als Stereotyp bzw. Konsensusterm oder „generic term“<sup>37</sup> verstanden. So gesteht etwa das in der biologischen

<sup>33</sup> Wie das ENCODE-Projekt gezeigt hat, ist die Trennung zwischen genischen und extragenischen Bereichen allerdings schwieriger als ursprünglich angenommen, da offenbar nahezu das gesamte Genom transkribiert werden kann. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Unterscheidung genisch/extragenisch beizeiten gegenstandslos werden wird. Darüber hinaus schließen, wie ich im Folgenden zeigen werde, einige moderne Gendefinitionen extragenische Bereiche der DNA oder gar nicht-genomische Faktoren ausdrücklich ein. Die Bezeichnung „genisch“ muss daher relativ zu der jeweils verwendeten Definition von „Gen“ verstanden werden.

<sup>34</sup> Burian (2005), 175. Vgl. auch Kitcher (1982).

<sup>35</sup> Prohaska/Stadler (2008), 215.

<sup>36</sup> Vgl. Stotz et al. (2004).

<sup>37</sup> Falk (2000), 340.

Praxis weit verbreitete *nominale Genkonzept* dem konkreten Gegenstand der genetischen Untersuchung durchaus Abweichungen vom „Idealgen“ des klassischen molekularen Konzepts zu.<sup>38</sup> Eine DNA-Sequenz gilt als nominales Gen, wenn sie genug Ähnlichkeit mit anderen Genen hat, wenn sie also z.B. einen transkribierbaren offenen Leserahmen (ORF) zwischen einem Start- und Stopcodon und einen Promotor besitzt. Das nominale Genkonzept ist häufig die Grundlage für die Quantifizierung und Identifizierung von Genen in Genom-Sequenzen: „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 [...]“<sup>39</sup>

Auch von biophilosophischer Seite wird auf die wissenschaftliche Bedeutung des Genbegriffs 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 [...]“<sup>40</sup>

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.“<sup>41</sup>

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 verstanden werden kann. Die pragmatische Rede vom Gen im Sinn eines Konsensusbegriffs 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.<sup>42</sup>

### 3.2. Ersetzung des klassischen molekularen Genkonzepts

---

<sup>38</sup> Vgl. zum Begriff des nominalen Gens Burian (2004).

<sup>39</sup> Gerstein et al. (2007), 670.

<sup>40</sup> Rheinberger (2000), 221.

<sup>41</sup> Rheinberger (2000), 222f.

<sup>42</sup> Vgl. dazu etwa Rheinberger/Müller-Wille (2004); Falk (2000); Neumann-Held (2001). Auch einige der aktuellen biophilosophischen Lösungsvorschläge, z.B. Boyds HPC-Konzept oder Duprés pluralistischer Ansatz (vgl. Boyd (1999); 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.

Aber ist das *klassische* 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 klassischen 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 klassischen molekularen Gens sie beibehalten bzw. durch Modifizierung stärken wollen. Dadurch kann es zu einer unterschiedlich starken Betonung der Struktur- bzw. Funktionskomponente kommen, 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 lokalisierte 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 klassischen 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 klassischen 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 klassischen molekularen Gens noch weit verbreitet waren, heute kaum mehr zu finden.<sup>43</sup> 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 Johanssen zu beobachten.

### 3.2.1 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.<sup>44</sup> Denn das zentrale Dogma der Molekularbiologie, nach dem alle Genprodukte durch die DNA-Sequenz vollständig spezifiziert werden, trifft nach Waters trotz der Probleme des klassischen molekularen Konzeptes immer noch zu.<sup>45</sup>

Ausgangspunkt von Waters' Überlegungen ist die Frage der Reduzierbarkeit des klassischen auf das molekulare Genkonzept.<sup>46</sup> Während viele Biophilosophen einem solchen reduktiven Schritt auf die molekulare Ebene heute kritisch gegenüber stehen,<sup>47</sup> hält Waters ihn für durchaus möglich. Sein Hauptargument dafür ist, dass durch das molekulare Kon-

---

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Vgl. zum Folgenden Waters (1994); Waters (2000).

<sup>45</sup> Stotz (2006) bezeichnet Waters daher als einen modernen Vertreter des zentralen molekularbiologischen Dogmas.

<sup>46</sup> Das von Waters als „molecular gene“ bezeichnete Konzept hat zwar deutliche Ähnlichkeiten mit dem klassischen molekularen Genkonzept, weist diesem gegenüber aber auch einige Besonderheiten auf (s. unten). Waters' Vorschlag kann daher, neben dem klassischen molekularen Genkonzept, als eine weitere Variante des allgemeinen Konzeptes des molekularen Gens angesehen werden.

zept 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  $c$ .“<sup>48</sup> Waters Genkonzept kann damit als ein 4-Tupel aus vier miteinander verbundenen Aspekten  $\langle n, l, p, c \rangle$  beschrieben werden: der Nukleotidsequenz des Gens ( $n$ ), der linearen Sequenz des Produktes ( $l$ ), dem funktionalen Produkt selbst ( $p$ ) und dem Kontext, in dem die Genomexpression stattfindet bzw. untersucht wird ( $c$ ).

Wie unterscheidet sich dieser Vorschlag von der üblichen Definition des klassischen 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.<sup>49</sup> 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.

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 klassischen molekularen Konzeptes besitzt die DNA, deren Struktur nach Waters Aminosäure- bzw. RNA-Sequenz und damit letztlich den Phänotyp determiniert, im Vergleich mit anderen Kausalfaktoren eine besondere Bedeutung.<sup>50</sup> Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Waters Definition und dem klassischen molekularen Konzept ist, dass nur transkribierbare Regionen, die für funktionale Produkte codieren, nicht aber regulatorische Sequenzen wie Promotoren zum Gen gezählt werden.<sup>51</sup> Aber der Vorschlag von Waters weist gegenüber dem klassischen molekularen Gen auch einige Veränderungen auf.

1. Im Verlauf des Expressionsprozesses entstehen (zum Teil in sukzessiver Folge) unterschiedliche Produkte  $p$  mit einer linearen Struktur  $l$ , z.B. 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 klassischen molekularen Genkonzeptes 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 klassischen molekularen Genkon-

---

<sup>47</sup> Waters (2007) spricht in diesem Zusammenhang von einem anti-reduktionistischen Konsensus. Vgl. dazu etwa den anti-reduktionistischen Ansatz von Dupré (1993).

<sup>48</sup> Waters (2000), 544. Vgl. ähnlich auch Waters (1994), 178.

<sup>49</sup> Vgl. Waters (1994), 182.

<sup>50</sup> Vgl. Waters (2000), 542f.

<sup>51</sup> Vgl. Waters (1994), 180.

zeptes 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 etwa 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 Protein-codierende Gene, sondern auch RNA-Gene, die z.B. 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.

2. 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 bzw. investigativen Kontext der biologischen Forschung, der festlegt, auf welcher Stufe des Expressionsprozesses sich die Untersuchung eines Gens bewegt.<sup>52</sup> Darüber hinaus sind aber auch der genomische und der nicht-genomische zelluläre Kontext entscheidend für die Frage, welcher Sequenz-Bereich zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Individualentwicklung und in einer bestimmten Zelle als Gen zählt.<sup>53</sup> Dies zeigt sich besonders deutlich im Hinblick auf alternativ gespleißte Gene. Was ein Gen ist, hängt von beiden Formen des Kontextes ab.

3. Waters' wichtigste Modifizierung des klassischen 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.”<sup>54</sup> 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.“<sup>55</sup> 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 bzw. 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 auf den ersten Blick eine Reihe der Probleme des klassischen molekularen Konzeptes erfolgreich zu lösen. Allerdings bringt es dafür einige neue Schwierigkeiten mit sich. So hält etwa Karola Stotz den Vorschlag von Waters sowohl aus philosophischer als auch aus molekularbiologischer Sicht für höchst problema-

---

<sup>52</sup> Vgl. etwa Waters (1994), 178.

<sup>53</sup> Vgl. etwa Waters (1994), 181.

<sup>54</sup> Waters (2000), 554.

<sup>55</sup> Waters (2000), 550.

tisch.<sup>56</sup> 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.<sup>57</sup>

Eine solche Übertragung von Waters' molekularem Genkonzept auf die ontologische Ebene würde in mehrfacher Hinsicht empirischen molekularbiologischen Befunden widersprechen. Zum einen können, anders als Waters annimmt, die einzelnen Stufen der Expression nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden. So existiert z.B. zu keinem Zeitpunkt 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.“<sup>58</sup> 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 klassische molekulare Geninterpretation entstandene) Neigung zugunsten „echter“, d.h. Protein-codierender Gene weiter verstärkt wird. Die Komplexität des Genoms, die zentrale Rolle nicht-Protein-codierender DNA-Abschnitte für die Genregulation und das im Zeitalter der Postgenomik erforderliche systemische Denken werden dadurch vernachlässigt.<sup>59</sup>

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 unterschiedlichsten 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 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.“<sup>60</sup>

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 nicht-genischen Kausalfaktoren) zurückzuführen sind.

Die Frage ist, ob es angesichts der postgenomischen Erkenntnisse über das Ausmaß der unterschiedlichsten „Ausnahmen“ tatsächlich weiterhin vertretbar ist, die Spezifizierung funktionaler Produkte allein durch die DNA als Normalfall anzusehen. Gegen Waters sprechen zahlreiche Beobachtungen, bei denen eine gegebene DNA-Sequenz in Abhängigkeit

---

<sup>56</sup> Vgl. zum Folgenden Stotz (2006).

<sup>57</sup> Ich werde auf das Problem der Ontologisierung pragmatischer Genkonzepte in Abschnitt 4. zurückkommen.

<sup>58</sup> Vgl. etwa Bentley (2002), 336.

<sup>59</sup> Stotz versucht diesem „Bias“ mit ihrem Konzept der „*molecular epigenesis*“ entgegenzuwirken. Ich werde auf diesen Ansatz in Abschnitt 3.4.1 zurückkommen.

<sup>60</sup> Waters (2000), 543.

vom jeweiligen Kontext zu ganz unterschiedlichen funktionalen Produkten führt. Ein eindrucksvolles Phänomen, das nur schwer in Waters' Konzept integriert werden kann, ist das RNA-Editing, bei dem die Basensequenz eines RNA-Transkriptes gezielt verändert wird.<sup>61</sup> Die editierte RNA besitzt also eine andere Sequenz als die durch die DNA codierte und trägt damit einen anderen Informationsgehalt. Im Gegensatz zum alternativen Spleißen findet beim Editing keine Umstrukturierung bereits vorhandener Sequenzabschnitte statt, sondern eine chemische Modifizierung bzw. ein Austausch oder Verlust einzelner Nukleotide. RNA-Editing kommt in einer Vielzahl von Organismen vor und dient unterschiedlichen regulatorischen und strukturellen Funktionen. Auch die Mechanismen der Editierung sind vielfältig. Besonders kritisch im Hinblick auf Waters' Konzept ist: Welche RNA wann und 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 bzw. vom selben molekularen Gen, das kürzere Protein B48 synthetisiert wird.

Die Annahme einer singulären Funktion der molekularen Gene im Zellgeschehen erweist sich im postgenomischen Zeitalter zunehmend als unhaltbar. Die Autoren des im folgenden Abschnitt vorgestellten Ansatzes versuchen daher im Gegensatz zu Waters, bei ihrer Modifizierung des klassischen molekularen Genkonzeptes ausdrücklich auch die zahlreichen Unregelmäßigkeiten und Problemfälle einzubeziehen.

### 3.2.2 *Das Gen post-ENCODE*

Ausgangspunkt für die Neudefinition des Gens durch die molekularbiologische Forschergruppe um Mark B. Gerstein sind die bislang ermittelten Daten des ENCODE-Projektes, die eine Ausweitung des Protein-zentrierten Blicks auf das Gen nahe legen.<sup>62</sup> Ihre Frage „What is a gene, post-ENCODE?“ beantworten sie, indem sie ein Gen als Einheit genomischer Sequenzen definieren, die für einen kohärenten Satz potentiell überlappender funktionaler Produkte kodieren.<sup>63</sup>

Der Vorschlag von Gerstein et al. wird in neueren Texten zum Genbegriff weitgehend zustimmend aufgenommen.<sup>64</sup> Wie unterscheidet er sich vom klassischen molekularen Genkonzept und wie soll er dessen Probleme lösen? Zunächst 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.”<sup>65</sup> 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.<sup>66</sup>

Ähnlich wie bei Waters zeigen sich die Unterschiede erst in den Fällen, die im Rahmen des alten Genkonzeptes 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 pri-

<sup>61</sup> Vgl. dazu den Überblick in Koslowsky (2004).

<sup>62</sup> Vgl. Gerstein et al. (2007).

<sup>63</sup> Vgl. Gerstein et al. (2007), 677.

<sup>64</sup> Vgl. etwa Reydon (2009); Rheinberger/Müller-Wille (2009); Portin (2009).

<sup>65</sup> Gerstein et al. (2007), 677.

<sup>66</sup> Vgl. aber im Gegensatz dazu die frühere 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.



märe genomische Sequenz zurück projiziert und so zu einem einzigen Gen zusammengefasst werden.<sup>67</sup> 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, d.h. 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.<sup>68</sup> 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 Sequenzen kohärent sein. Bei einem Bereich der DNA, der für die Synthese funktionaler Produkte aus *unterschiedlichen* Klassen (also etwa eines Proteins und einer nicht-codierenden 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. [...]“<sup>69</sup> 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.<sup>70</sup>

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.<sup>71</sup>

Im Unterschied zu Waters ist der Referenzpunkt für die Gruppierung der Gene ausdrücklich das *finale* funktionale Produkt, nicht die unterschiedlichen Zwischenstufen. Stotz' erster Einwand gegen Waters' Ansatz, die Flüchtigkeit intermediärer Produkte im Verlauf der

---

<sup>67</sup> Vgl. Gerstein et al. (2007), 677.

<sup>68</sup> 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.

<sup>69</sup> Gerstein et al. (2007), 679.

<sup>70</sup> Vgl. [http://wiki.gersteinlab.org/pubinfo/What\\_is\\_a\\_gene](http://wiki.gersteinlab.org/pubinfo/What_is_a_gene): „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.“

<sup>71</sup> 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.“

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?‘“<sup>72</sup>

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.“<sup>73</sup> Dieser Befund erscheint, gerade vor dem Hintergrund der bisherigen Befunde des ENCODE-Projektes, einigermaßen überraschend. Wie ich in Abschnitt 3.4 zeigen werde, beurteilen andere Autoren den unmittelbaren kausalen Einflusses 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 klassischen molekularen Konzept widersprechen. Dennoch ist ihre Formulierung „genotype determines phenotype“ problematisch, da sie leicht als genetischer Determinismus im ontologischen 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 folgenden Abschnitt diskutiert werden soll, versucht, dieser Gefahr durch die Einbeziehung der evolutionären Geschichte der einzelnen Gene entgegenzuwirken.

### 3.2.3 Das Gen als epistemische Repräsentation selektierter Zellfunktionen

Der Ansatz von Raphael Falk kann als ein Extremfall der Stärkung der Funktionskomponente angesehen werden.<sup>74</sup> 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 invarianter Einheit von Vererbung und Entwicklung, und damit zum klassischen Gen des beginnenden 20. Jahrhunderts.

Falks These ist, dass das Genkonzept, entgegen dem ersten Anschein, heute gerade dadurch gestärkt wird, dass das Genom zunehmend in den Vordergrund tritt. Zwar ist der re-

<sup>72</sup> Gerstein et al. (2007), 679.

<sup>73</sup> Gerstein et al. (2007), 679.

<sup>74</sup> Vgl. zum Folgenden Falk (2004).

duktionistische Versuch einer vom funktionalen Aspekt weitgehend unabhängige 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“<sup>75</sup> gesprochen. Aber heute, im postgenomischen Zeitalter,<sup>76</sup> 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.“<sup>77</sup> Eine unerwartete Folge der genomischen Revolution könnte daher eine Stabilisierung des Genkonzeptes „after nearly a century of constructive unrest“<sup>78</sup> sein.

Falks Grundgedanke ist, dass der Begriff „Gen“ nicht materielle Entitäten bezeichnet, sondern in erster Linie epistemische Repräsentationen einer bestimmten zellulären Funktion, die aufgrund ihres Nutzens für den Organismus positiv selektiert wurde. In Umkehrung des klassischen 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.“<sup>79</sup>

Demnach können Gene heute, im Sinne von Johannsen, wieder als invariante funktionale Einheiten der Vererbung 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.“<sup>80</sup>

Die Beobachtung, dass die funktionalen Einheiten, die wir als Gene bezeichnen, häufig mit spezifischen strukturellen Merkmalen auf der materiellen Ebene des Genoms verbunden sind (z.B. mit einem offenen Leseraster, dem eine Promotorsequenz vorangeht und an deren Ende ein Stoppcodon steht), ist historisch zu erklären. Die Entstehung der strukturellen

---

<sup>75</sup> Falk (2000).

<sup>76</sup> Falk spricht in diesem Zusammenhang vom „age of the genome“ (vgl. Falk (2004), 118), bezieht sich dabei aber auf die aktuelle genetische Forschung, die von Rheinberger und anderen als „postgenomisch“ bezeichnet wird.

<sup>77</sup> Falk (2004), 106.

<sup>78</sup> Falk (2004), 106.

<sup>79</sup> Falk (2004), 105.

<sup>80</sup> Falk (2004), 109. Ich werde auf die Bedeutung der Trennung von Gen und Genom für das postmoderne Genkonzept in Abschnitt 4.2 zurückkommen.

Ebene eines Gens wird durch die Kontingenzen und Beschränkungen des jeweiligen evolutionären Prozesses bestimmt. So hat der Selektionsdruck auf zelluläre und organismische 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.<sup>81</sup> Das Ergebnis ist eine strukturelle Einheit, die in mehr oder weniger großem Maße dem Konsensusgen des klassischen 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“.<sup>82</sup> Das Gen (eine abstrakte, invariante Einheit der Vererbung) prägt dem materiellen Genom eine Struktur auf, die 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* bzw. historisch-kausalen Funktionskonzeptes notwendig funktional determiniert.<sup>83</sup> 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.“<sup>84</sup> Damit kann ein Gen, wie Falk schreibt, auch als „a genome’s way of making a [...] function“<sup>85</sup> beschrieben werden.

Der Vorschlag von Falk unterscheidet sich insbesondere durch die Einbeziehung des evolutionären bzw. 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.<sup>86</sup> 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, versuchen Autoren wie Moss einer solchen Verengung des Genbegriffs durch die sprachliche Entkopplung unterschiedlicher Genkonzepte zu begegnen.

### 3.3. *Entkopplung unterschiedlicher Genkonzepte*

Die bisher diskutierten pragmatischen Vorschläge, insbesondere der von Gerstein et al., stoßen zwar unter Biologen auf große Zustimmung. Aber für viele Biophilosophen ist die Ersetzung des klassischen molekularen Genkonzeptes durch ein pragmatisches, dem momentanen Forschungsstand und -interesse besser angepasstes Konzept allein nicht befriedigend. Die Schwierigkeiten beim Abgleich des klassisch-molekularen Konzeptes mit der biologischen Realität weisen für Autoren wie Lenny Moss (3.3.1), Eva Neumann-Held und Paul Griffiths (3.3.2) oder Klaus Scherrer und Jürgen Jost (3.3.3) 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 frame-

---

<sup>81</sup> Vgl. dazu auch den Ansatz von Beurton (2000).

<sup>82</sup> Moss (2004), 127.

<sup>83</sup> Vgl. zur Verwendung des Funktionsbegriffs in den unterschiedlichen Genkonzepten Abschnitt 4.2.

<sup>84</sup> Falk (2004), 113.

<sup>85</sup> Falk (2004), 108.

<sup>86</sup> Vgl. Moss (2004).

works are too simplistic“.<sup>87</sup> Der Bedeutungsvielfalt des Genbegriffs kann für sie nur im Rahmen eines pluralistischen Genkonzeptes, das die einzelnen Bedeutungs- und/oder Funktionskomponenten des Gens eindeutig unterscheidet, angemessen Rechnung getragen werden.

Die pluralistischen Ansätze, die ich im folgenden Abschnitt kurz vorstellen möchte, verfolgen eine vergleichbare Lösungsstrategie: Das klassische 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. Dies hat dazu geführt, dass heute an das molekulare Gen Erwartungen gestellt werden, die es nicht erfüllen kann.

Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Vorschlägen zeigen sich vor allen in den Gründen, die sie für die Entstehung solcher überzogener Vorstellungen anführen. Während sie für Moss historisch bedingt sind und auf die Verschmelzung der instrumentellen bzw. strukturellen Interpretationen des klassischen Genkonzeptes zurückgehen, entstehen sie nach Neumann-Held und Griffiths durch die Überschreitung disziplinärer Grenzen. In beiden Fällen wird das klassische 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.

### 3.3.1 *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.<sup>88</sup> Die beiden von Moss ausgemachten Interpretationen des Genbegriffs unterscheiden sich vor allem im Hinblick auf ihre explanatorische Rolle innerhalb der biologischen Forschung.

*Erstens* kann das Konzept eines Gens 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.“<sup>89</sup> 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 Entwicklungsressourcen für die Ontogenese eines Individuums verstanden werden. Ein solches *Gen-D* wird durch seine molekulare Struktur, als Abschnitt auf der DNA bzw. als Transkriptionseinheit, definiert, die in verschiedenen Kontexten als Ressource für verschiedene Ereignisse (etwa als Matrize zur Herstellung eines Genproduktes) dient. 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 zu Gen-P in der *Analyse* entwicklungsbiologischer und physiologischer Zusammenhänge.

Moss' Interpretation der beiden Genkonzepte erscheint auf den ersten Blick eher konservativ, da Gen-P bzw. Gen-D *historisch* weitgehend dem klassisch-instrumentellen bzw. dem

<sup>87</sup> Neumann-Held (2006), 239.

<sup>88</sup> Vgl. zum Folgenden Moss (2001); Moss (2003).

<sup>89</sup> Moss (2003), 45.

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 molekularen Ebene beziehen können.<sup>90</sup> 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 als Hinweis auf die wahrscheinliche 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 Rollen 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 Entwicklungsgenetik. Problematisch ist jedoch die weit verbreitete Verschmelzung der beiden Konzepte, die zu unzutreffenden Einschätzungen der Natur und Wirkungsweise von Genen (etwa zu der Vorstellung eines genetischen Determinismus) führt.

So betont Moss, dass es weder ein genetisches Entwicklungsprogramm noch eine in der DNA lokalisierte semantische genetische 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 den Phänotyp nur deshalb möglich, weil der charakteristische Phänotyp durch die *Abwesenheit* eines bestimmten Proteins, d.h. 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, 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 klassischen 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 „developmental resource“ 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.<sup>91</sup>

### 3.3.2 Evolutionäres und molekulares Gen

Moss' Unterscheidung von Gen-P und Gen-D beruht im Wesentlichen auf den unterschiedlichen explanatorischen Rollen der beiden Genkonzepte. Das von Paul Griffiths und Eva

<sup>90</sup> Vgl. etwa Moss (2003), 45; Moss (2001), 85, 87f.

<sup>91</sup> Vgl. Moss (2001), 90.

Neumann-Held eingeführte und ganz ähnlich definierte verwandte Begriffspaar des evolutionären bzw. molekularen Gens unterscheidet sich dagegen vor allem hinsichtlich des Forschungsbereichs, in dem das jeweilige Konzept verwendet wird. 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.“<sup>92</sup>

Das *molekulare Genkonzept*, das vom evolutionären Gen eindeutig unterschieden werden muss, wird dagegen hauptsächlich im Bereich der Molekular- und Entwicklungsgenetik eingesetzt. Wie Griffiths und Neumann-Held ausführen, kann das molekulare Gen am besten als „molecular process gene“ (PMG) beschrieben werden, das im Gegensatz zum klassischen molekularen Gen nicht nur DNA-Abschnitte umfasst, sondern auch alle nicht-DNA-Faktoren, die zur Synthese eines Polypeptids nötig sind. Ich werde auf das Konzept des PMG in Abschnitt 3.4.2 näher eingehen.

### 3.3.3 Gen und Genom

Das von Klaus Scherrer und Jürgen Jost entwickelte Genom-Konzept geht noch einen Schritt weiter als die bisher diskutierten Vorschläge zur Entkopplung unterschiedlicher Interpretationen des Genbegriffs.<sup>93</sup> Auch für Scherrer und Jost sind die Probleme des molekularen Gens in erster Linie auf eine Vermischung unterschiedlicher Aspekte des klassischen und des klassischen molekularen Genkonzeptes zurückzuführen. Aber anders als in den Ansätzen von Moss bzw. von Griffiths und Neumann Held können die Probleme des molekularen Konzeptes für Scherrer und Jost nicht dadurch gelöst werden, dass alternative Genkonzepte für verschiedene explanatorische Rollen bzw. 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“<sup>94</sup> – 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 genomische 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 gene-

<sup>92</sup> Neumann-Held (2006), 242.

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

<sup>94</sup> Scherrer/Jost (2007a), 65.

tischen Information im eigentlichen Sinn (der in der Nukleinsäuresequenz codierten Information über die Sequenz des funktionalen Produktes), weitere Arten von Information, etwa regulatorische oder strukturelle, unverzichtbar. Um den Unterschied zwischen Codierungs- und Regulationsfunktion 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.“<sup>95</sup>

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”.<sup>96</sup>

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, z.B. 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 Nukleinsäuren aufgebaut sein (z.B. ncRNAs), es kann sich aber auch um nicht-genomische 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 5'- and 3'-side UTR [untranslatierter Bereich] of 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*.“<sup>97</sup>

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

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

<sup>96</sup> Scherrer/Jost (2007a), 106.

<sup>97</sup> 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).



tion of factors of genomic or environmental origin and there are heritable protein and RNA factors involved in genetic and epigenetic regulation [...].<sup>98</sup>

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 klassischen 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 genomischen 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 die Genomexpression beeinflussen, werden stattdessen zum regulatorischen cis- und trans-Genon gezählt.

Aber das Genon-Konzept bietet nicht bloß Lösungen für die Probleme des molekularen Gens im postgenomischen Zeitalter an, es wirft zugleich neue Fragen auf – etwa im Hinblick auf den Funktionsbegriff. Der Ansatz von Scherrer und Jost kann als eine Kombination der 2. und 3. Strategie zur Lösung der Probleme des klassischen 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 Nukleinsäurestrang 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*, bzw. 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 klassischen molekularen Konzept, weiterhin aus einem „contiguous stretch of code“<sup>99</sup> 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 4.2 zurückkommen.

Darüber hinaus könnte man fragen, ob die von den Autoren betonte größere Verlässlichkeit der RNA-Vorlage im Vergleich zur DNA nicht dadurch deutlich relativiert wird, dass auch die Schritte zwischen reifer mRNA und Polypeptid Kontext-abhängig sind. Aufgrund von Prozessen wie der Umwidmung des genetischen Codes oder der programmierten Rasterverschiebung (vgl. Abschnitt 2.) ist die „Übersetzung“ der RNA- in die Aminosäuresequenz keineswegs so eindeutig, wie Scherrer und Jost bisweilen anzunehmen scheinen.<sup>100</sup> 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 genomischer Informationen notwendig sind. Die zur Erzeugung eines funktionalen Produktes notwendige Information kann nicht Kontext-unab-

<sup>98</sup> Scherrer/Jost (2007b), 5.

<sup>99</sup> Prohaska/Stadler (2008), 216.

<sup>100</sup> 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.

hängig aus der DNA- oder RNA-Sequenz abgelesen werden, sondern bedarf zusätzlich der durch das Genom bereitgestellten Information. Gen und Genom (und damit auch DNA und Zelle) können nur gemeinsam wirksam werden. Und zwar nicht nur, im Sinne des klassischen molekularen Genkonzeptes, weil die genetische Information zu ihrer Realisierung einer passiven „Zellmaschinerie“ benötigt, wie eine CD zum Abspielen ein Lesegerät. Die genetische Information liegt nicht unabhängig vom Genom in der Zelle bereit – sie entsteht erst im Verlauf des Expressionsprozesses. „In other words, it is a process and not a product information.“<sup>101</sup> 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 Genom 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 „Genom“ 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 Genom umfasst.

### *3.4. Erweiterung des klassischen molekularen Genkonzeptes*

Eine in den letzten Jahren verstärkt angewandte Strategie des Umgangs mit den Problemen des klassischen molekularen Gens setzt statt auf Anpassung oder Differenzierung des Genkonzeptes auf einen Wechsel der Perspektive. Eine auffällige Tendenz, die sich schon beim Ansatz von Gerstein et al., Falk oder Scherrer und Jost angekündigt hat, gewinnt bei den Vorschlägen dieser vierten Gruppe noch mehr an Bedeutung: Wir können die Expression einzelner Gene im postgenomischen Zeitalter nicht isoliert vom übrigen Zellgeschehen, sondern nur noch im Kontext des gesamten Expressionsprozesses betrachten. Dabei wird das Genkonzept zum Teil so stark um zuvor nicht-genetische Elemente erweitert, dass das „kanonische Gen“ der klassischen 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.

#### *3.4.1 Das postgenomische molekulare Gen*

Die neuen technischen Möglichkeiten der Postgenomik haben unter anderem dazu geführt, dass Gene keine Forschungspriorität vor anderen genomischen Elementen mehr besitzen. Zwar sind sie weiterhin im Kontext des gesamten Genoms, als wesentliche Bestandteile des komplexen Zellgeschehens, 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 ein Protein-zentrierter Blick vor allem für das Verständnis regulativer Prozesse auf der molekularen Ebene eher hinderlich ist. Denn die Genregulation erfolgt nicht nur durch die „klassischen“ Regulationsproteine, sondern darüber hinaus z.B. durch RNA-Moleküle und epigenetische Markierungen an DNA und Histonen. Die auf diese Erkenntnisse zurückzuführende Veränderung in den Forschungsschwerpunkten zeigt sich etwa 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.<sup>102</sup>

<sup>101</sup> Scherrer/Jost (2007b), 9.

<sup>102</sup> Vgl. Warren et al. (2010). <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/1026832> versteht den Artikel sogar so, als seien alle „aktiven“, d.h. transkribierten Bereiche Gene.

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, Kontext-abhängige Entitäten, die erst im Verlauf der Genomexpression im eigentlichen Sinne gebildet werden.<sup>103</sup> 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.“<sup>104</sup> Entscheidend ist das Repertoire an Transkripten, das ein Organismus (in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext) mit Hilfe 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 Molekularbiologie in der postgenomischen Ära seit der Erleichterung der Analyse und Erlangung von Daten zur Genomtranskription bereits implizit angewendet wird.<sup>105</sup> Das postgenomische Gen spielt weiterhin die *funktionale* Rolle des klassischen molekularen Gens, d.h. 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 betont 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.“<sup>106</sup>

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 klassischen molekularen Konsensusgen entspricht. Griffiths und Stotz verstehen das postgenomische Gen (ebenso wie das nominale Gen) vielmehr als eine Variante von Moss’ Gen-D.<sup>107</sup> Das klassische molekulare Gen, mit seiner eindeutigen Beziehung zwischen Struktur und Funktion, kann als ein Sonderfall des postgenomischen Gens angesehen werden.<sup>108</sup>

Zum anderen beinhaltet das postgenomische Genkonzept, im Vergleich zu den in Abschnitt 3.2 diskutierten Vorschlägen von Waters und Gerstein et al., einen deutlichen Bruch mit der Tradition des klassischen 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 postgenomic 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.“<sup>109</sup> Das Gen wird dabei zu einer flüchtigen Entität, die nicht mehr fest an die materielle Grundlage der DNA gebunden ist. Der *Prozess* der Protein- bzw. RNA-Synthese selbst

---

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

<sup>104</sup> Stotz (2008), 364.

<sup>105</sup> Vgl. Griffiths/Stotz (2006), 4. [Originalseite?](#)

<sup>106</sup> Stotz et al. (2006), 195.

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

<sup>108</sup> Vgl. Griffiths/Stotz (2006), 5. [Originalseite?](#)

<sup>109</sup> Griffiths/Stotz (2007), 99f.

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 nicht-genomischer 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* [...].“<sup>110</sup>

Das postgenomische Gen umfasst damit weite Bereiche des Genoms, die im klassischen molekularen Konzept als extragenisch angesehen wurden, z.B. Regulationsfaktoren und ncRNA-codierende Regionen.<sup>111</sup> 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.“<sup>112</sup> Aber obwohl nicht-genomischen Faktoren (etwa epigenetischen Markierungen) damit als Teil 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.<sup>113</sup> Sein mehrstufiges, relationales bzw. systemisches Genkonzept schließt epigenetische Regulationsfaktoren mit ein. Auch nicht-genomische 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“.<sup>114</sup>

„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

---

<sup>110</sup> Stotz (2006), 535f. Stotz verwendet den Begriff „epigenesis“ hier offenbar im weiten Sinn, vgl. S. XXX.

<sup>111</sup> 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.

<sup>112</sup> Stotz (2008), 364.

<sup>113</sup> Vgl. Portin (2009).

<sup>114</sup> Portin (2009), 114.

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.“<sup>115</sup>

Portin untermauert seine weite Interpretation des postgenomischen Gens mit aktuellen Forschungsergebnissen. So weist er z.B. 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.“<sup>116</sup> 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 nicht-mendelscher Vererbung extragenomischer Information.<sup>117</sup> Nicht nur der Begriff des Gens, sondern auch der Begriff der Vererbung wird damit bei Portin um extragenetische und epigenetische Elemente erweitert.

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 Ebene der Codierung bzw. Regulation terminologisch zu trennen, vereinigt er beide Aspekte in 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 beide Ansätze ist aber die Erkenntnis zentral, dass die codierende Nukleotidsequenz allein keine singuläre Position im Expressionsprozess einnimmt, sondern nur in Interaktion mit bisher als nicht-genisch angesehenen Faktoren Bedeutung besitzt.

### 3.4.2 Das molekulare Prozessgen

Ein noch deutlicheres Beispiel für einen stark erweiterten Genbegriff ist Eva M. Neumann-Helds *process molecular gene concept* (PMG).<sup>118</sup> Auch Neumann-Held sieht in der vollständigen Verwerfung des Genkonzeptes keine angemessene Reaktion auf die Schwierigkeiten des klassischen molekularen Genbegriffs. Denn wegen der besonderen Form der Beziehung zwischen Gen und Protein und der immensen Bedeutung der Proteinsynthese für Entwicklungsprozesse 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 DNA- und nicht-DNA-Faktoren, die für den zeitlich und räumlich regulierten molekularen Prozess notwendig sind, der zur Bildung eines bestimmten 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

---

<sup>115</sup> Portin (2009), 115 [Hervorhebung von mir].

<sup>116</sup> Portin (2009), 114.

<sup>117</sup> Vgl. Lolle et al. (2005).

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

non-DNA located entities. These processes, in their specific temporal order, result (3) in the synthesis of a specific polypeptide.“<sup>119</sup>

Im Gegensatz zum postgenomischen Genkonzept, das seinen Ursprung vor allem in der modernen Molekularbiologie hat, ist das PMG-Konzept eng mit dem Bereich der Entwicklungsbiologie verbunden und kann als eine Erweiterung des Entwicklungssystemansatzes („Developmental Systems Approach“, DSA) auf molekularer Ebene verstanden werden.<sup>120</sup> 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 nicht die Organismen an sich entwickeln, sondern Organismus-Umwelt-Systeme bzw. Entwicklungssysteme.<sup>121</sup>

Eine Hauptthese dieses konstruktionistischen Ansatzes ist, dass die Entwicklung eines Organismus, und damit auch sein Phänotyp, nicht (wie das klassische 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 (bzw. in den Genen enthaltene) „Form“ als Endziel der Entwicklung – die Form des Entwicklungssystems (und damit auch 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“<sup>122</sup> zwischen den unterschiedlichen Entwicklungsressourcen. Sowohl genomische als auch zahlreiche nicht-genomische Faktoren (z.B. zelluläre oder organismische Strukturen, ökologische oder soziale Interaktionen) sind an diesem Prozess beteiligt. Dies wird vom klassischen molekularen Genkonzept nicht angemessen berücksichtigt. „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 [...]“<sup>123</sup>

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 klassischen 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.“<sup>124</sup>

<sup>119</sup> Neumann-Held (2001), 74.

<sup>120</sup> Vgl. zum Entwicklungssystemansatz etwa Oyama/Griffiths/Gray (2001); Stotz (2005).

<sup>121</sup> Vgl. dazu Stotz (2005), 125.

<sup>122</sup> Vgl. Oyama/Griffiths/Gray (2001).

<sup>123</sup> Neumann-Held (1999), 113.

<sup>124</sup> Neumann-Held (1999), 114f.

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 klassischen molekularen Gens.<sup>125</sup> 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 vermeintlich 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 klassischen molekularen Konzeptes. So bezieht auch der konstruktionistische Ansatz von Neumann-Held, ähnlich wie Portins Variante des postgenomischen Genkonzeptes, nicht-genomische Faktoren und bisher extragenische Bereiche der DNA, sofern diese z.B. an der Regulation des Expressionsprozesses beteiligt sind, unmittelbar in die Definition des Gens mit ein, statt sie lediglich als notwendige Hintergrundstrukturen zu klassifizieren. Der entscheidende konzeptuelle Unterschied gegenüber dem klassischen molekularen Gen liegt jedoch nicht nur 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 rückblickenden Zuschreibung über.<sup>126</sup> 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 von vornherein 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 Nukleotide auf der DNA existiert vor bzw. 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 auch von nicht-genomischen 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

---

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

<sup>126</sup> Diese Methode der rückwärts blickenden 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 (2008), 3013.

‘gene’ describes processes, which under certain environmental conditions structure the DNA [...] and results in a polypeptide. The gene becomes relational.<sup>127</sup>

Neumann-Held wechselt damit, zweitens, vom Entitäten-zentrierten Denken zum Prozessdenken: Das PMG unterscheidet sich auf der ontologischen Ebene grundlegend vom klassischen molekularen Gen, da es nicht als materielle Entität, als beständiger Abschnitt auf der DNA verstanden wird, sondern als Prozess.<sup>128</sup> 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 klassischen molekularen Gen, strukturell flüchtigen Form und nur innerhalb eines Systems wie der Zelle. Denn nicht nur der Mensch bzw. 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.“<sup>129</sup>

Wie bereits angesprochen, ist das PMG für Neumann-Held ein Genkonzept neben anderen. Denn wie Neumann-Held ausdrücklich betont, geht es ihr nur um die Beziehung zwischen einem Gen und einem funktionalen Polypeptid.<sup>130</sup> Nur diese eine, ganz besondere Beziehung, die auf einen speziellen, für die weiteren Entwicklungsprozesse zentralen Vorgang auf molekularer Ebene hinweist, soll 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 z.B. im Bereich der Entwicklungsgenetik, nicht aber der Evolutionsbiologie. Für diesen Bereich schlägt Neumann-Held das evolutionäre Genkonzept vor (vgl. Abschnitt 3.3.2). Ebenso wie das postgenomische Genkonzept geht also auch das PMG-Konzept mit einem pluralistischen Ansatz bzw. mit einer Entkopplung von Genkonzepten für unterschiedliche Forschungskontexte einher.

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 auch 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 nicht-genomischer Faktoren nicht nur für die Genomexpression, sondern für die Bestimmung der strukturellen Elemente eines Gens.

---

<sup>127</sup> Neumann-Held (1999), 131.

<sup>128</sup> Ich werde auf den wichtigen Aspekt des Prozesscharakters des modernen Gens im Abschnitt 4.3 zurückkommen.

<sup>129</sup> Neumann-Held (1999), 124.

<sup>130</sup> Vgl. etwa Neumann-Held (2001), 76.



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 (d.h. unabhängig vom konkreten Syntheseprozess) festgelegt, was ein Gen ist bzw. welche DNA-Abschnitte zu einem bestimmten Gen gehören. Der Zusammenhalt einzelner materiellen Komponenten des Genoms zu einem Gen kommt erst im Verlauf des Prozesses bzw. durch den Prozess zustande. Aber es handelt sich hier nur um einen eingeschränkt prozessualen Aspekt. Im Gegensatz zum Ansatz von Neumann-Held geht es beim postgenomischen Gen immer noch um Entitäten. Die strukturelle Zusammensetzung des postgenomischen Gens, seine strukturelle Repräsentation, ist zwar das Ergebnis von Prozessen, aber es 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“.<sup>131</sup> Spätere Aussagen deuten jedoch eindeutig darauf hin, dass ihre Interpretation weiter geht als das postgenomische Genkonzept, indem sie das PMG mit dem Prozess *gleichsetzt*.<sup>132</sup> Was wir als „Gen“ bezeichnen ist kein Körper, keine Entität, auch wenn es durch das Wechselspiel von Entitäten 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. Gemeinsamkeiten moderner Genkonzepte

Wie dieser kurze Überblick zeigt, hat die Krise des klassischen molekularen Genkonzeptes 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 klassischen molekularen Gens zu finden – *das* moderne Gen.

Allerdings stellen *viele* der diskutierten Konzepte durchaus plausible und substantielle (Teil-)Ansätze zu einer möglichen Lösung der mit dem Genkonzept verbundenen Probleme in Aussicht, die bei einer Eliminierung aller Alternativen des bevorzugten Ansatzes verloren gehen würden. Eine andere Strategie geht daher einen weniger konfrontativen Weg: Statt die unterschiedlichen modernen Genkonzepte als unvereinbar anzusehen, ist es das Ziel, sie zu integrieren.<sup>133</sup> Sie sind aus dieser Sicht keine *Konkurrenten* – im Rahmen eines Wettbewerbs um die Erkenntnis der „biologischen Wahrheit“ – sondern repräsentieren unterschiedliche *Perspektiven*, unter denen man die Fragen der Vererbung und Ontogenese, und die Frage, was ein Gen ist und tut, untersuchen kann.

Durch eine vollständige und gleichberechtigte Integration aller denkbaren Konzepte würde der Genbegriff jedoch so ambivalent und schillernd, dass ein verlässlicher, fester ontologischer Kern des Konzeptes wohl nicht mehr zu erkennen wäre. Eine solche „anything

<sup>131</sup> Neumann-Held (1999), 134.

<sup>132</sup> Vgl. etwa die bereits zitierten Stellen Neumann-Held (1999), 131 und Neumann-Held (2001), 74: „'Gene' is the process [...] that binds together DNA and all other relevant non-DNA entities in the production of a particular polypeptide.“

<sup>133</sup> Vgl. etwa Griesemer (2006).

goes“-Einstellung gegenüber dem Genkonzept scheint angesichts des eingangs erwähnten postmodernen Zweifels an letztgültigen wissenschaftlichen Definitionen nahe zu liegen. Auf den ersten Blick scheinen die Biologen einen ganz ähnlichen Weg zu gehen, wenn sie auf der ontologischen Ebene zahlreiche „genähnliche“ Phänomene (von überlappenden bis zu alternativ gespleißten Genen) anerkennen, die 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 wenig Anlass, es gegen ein ontologisch vielleicht angemesseneres, aber methodologisch weniger nützlich Konzept einzutauschen. Die pragmatische Definition des Gens könnte vor diesem Hintergrund als ein Annehmen der notwendigen ontologischen Unbestimmtheit und Vielseitigkeit oder gar der Nicht-Existenz des Gens jenseits seiner Rolle als epistemischem Objekt der Forschung verstanden werden.

Auch diese Strategie ist jedoch nicht unproblematisch. Die 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 postmoderner 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 klassischen molekularen Gens nahezu ausgeblendet werden. Darauf weist etwa 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.“<sup>134</sup>

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.<sup>135</sup> Das ist eine sehr wichtige Kritik, wenn man bedenkt, dass die scheinbaren „Problemfälle“ (überlappende und alternativ gespleißte Gene, Regulation der Genomexpression durch ncRNAs etc.) heute angesichts postgenomischer Projekte wie ENCODE immer mehr zum Normalfall werden.<sup>136</sup>

Zum anderen könnten gerade die Krise des klassischen 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,<sup>137</sup> muss dieser Zustand der Unsicherheit beunruhigen: Wenn die Biologen eine Entität, die mutmaßlich einen so großen Einfluss auf das menschliche Leben

---

<sup>134</sup> Fogle (2000), 6.

<sup>135</sup> Vgl. Abschnitt 3.2.1 zur Kritik von Stotz an Waters.

<sup>136</sup> Vgl. dazu etwa Costa (2010).

<sup>137</sup> Vgl. dazu Nelkin/Lindee (2004).

besitzt wie das Gen, nicht wissenschaftlich exakt definieren, kategorisieren und beschreiben können, so die verbreitete Kritik, wie wollen sie dann z.B. die Folgen gentechnischer Veränderungen von Organismen kontrollieren und die Gesellschaft vor Schaden bewahren? Angesichts dieser Sorge werden pragmatische Lösungsvorschläge der Wissenschaftler umso dankbarer aufgegriffen, je vollständiger diese die mit der Krise des klassischen molekularen Gens entstandene Lücke scheinbar wieder auffüllen. Moderne Genkonzepte wie die von Waters, Gerstein et al. oder Scherrer und Jost – mit rein pragmatischer Zielsetzung entwickelt – werden daher außerhalb der Fachwissenschaft fast zwangsläufig im *ontologischen* Sinn missverstanden.

Auf diese Gefahr weist z.B. Karola Stotz hin.<sup>138</sup> Neben der von Stotz kritisierten Unvereinbarkeit einer ontologischen Interpretation pragmatischer Genkonzepte mit empirischen molekularbiologischen Befunden kann als eine weitere unangenehme Folge der Ontologisierung angeführt werden, dass die Kritik an der strukturellen und funktionalen Einheit des klassischen molekularen Gens außerhalb der Biologie bislang nur unzureichend wahrgenommen wird. Aus der Perspektive des biologischen Laien drängt sich stattdessen das folgende, eher konservative Bild des modernen Gens auf: „Die biologische Forschung hat zwar in den letzten Jahren zahlreiche neue Details über die genaue Struktur und Funktion von Genen herausgefunden. An der Antwort auf die Frage, was ein Gen *ist*, hat sich dadurch aber nichts Grundlegendes geändert. Ein Gen kann immer noch als eine Nukleinsäure-Sequenz verstanden werden, die für ein spezifisches funktionales Produkt codiert.“ Entscheidend ist, dass mit dieser Einschätzung auch mit dem klassischen 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. Dies kann zu unbegründeten Ängsten gegenüber der biologischen und vor allem der gentechnischen Forschung führen.<sup>139</sup>

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 genesentialistischen und gendeterministischen Überzeugungen gefüllt werden kann. Trotz aller Schwierigkeiten des klassischen molekularen Konzeptes muss möglichst klar gesagt werden, was ein Gen *im ontologischen Sinn* heute noch auszeichnet und wie sich dieses Bild vom klassisch-molekularen unterscheidet.

Will man nicht einem einzigen Konzept den Vorzug vor allen anderen geben, dann stellt sich jedoch die Frage, wie man entscheidet, welche Komponenten der einzelnen modernen Ansätze sinnvoll integriert werden können. Denn der gesuchte „ontologische Kern“ des Genkonzeptes (so es ihn denn gibt) ist offenbar nicht einfach zu finden. 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 als grundsätzlich vergeblich erscheinen. Die meisten der bisher diskutierten biologischen und biophilosophischen Genkonzepte sind daher entweder rein methodologisch-pragmatisch oder allenfalls „vorläufig ontologisch“, mit dem Vorbehalt, dass neue empirische Ergebnisse jederzeit neue Modifizierungen erforderlich machen könnten.

Mein Vorschlag ist daher, die Umriss des Genbegriffs sichtbar zu machen, indem wir ermitteln, was ein Gen sicher *nicht* ist und kann. Statt unmittelbar auf den Kern des Genkonzeptes zuzusteuern, kreisen wir diesen zunächst ein und legen ihn dadurch bloß, dass wir

---

<sup>138</sup> Vgl. dazu S. 15XXX; sowie Stotz (2006).

<sup>139</sup> Vgl. Kapitel XXX zur Kritik am genetischen Essentialismus, sowie Kapitel XXX zur Beeinflussung der öffentlichen Wahrnehmung biologischer Forschung durch essentialistische Vorstellungen. Vgl. auch Nelkin/Lindee (2004).

wegschneiden und streichen, was heute mit hoher Wahrscheinlichkeit (wenn auch vielleicht entgegen der üblichen Auffassung) nicht bzw. nicht mehr zum Genkonzept gehören kann. Was zurück bleibt, wenn wir den Genbegriff in diesem negativen Sinne von seinen konzeptuellen „Rändern“ ausgehend umreißen, ist keine Definition im konventionellen Sinn, sondern eine flexible Kontur des ontologischen Status des Gens im Zeitalter der Postgenomik und Postmoderne, die die Leerstelle jenseits des pragmatischen Genkonzeptes vielleicht nicht exakt ausfüllen, aber zumindest von falschen Vorstellungen frei halten kann.

Was also ist ein Gen nicht? Als Ausgangspunkt zur Beantwortung dieser Frage bieten sich einige durchgehende Tendenzen und Gemeinsamkeiten in der Vielfalt moderner Genkonzepte an. Der damit verbundene neue Blick auf das Gen – die pluralistische, die genomische bzw. funktionale und die prozessuale Perspektive – unterscheidet sich insgesamt deutlich von der Interpretation des klassischen molekularen Gens.

#### 4.1. Pluralistische Perspektive

Als erstes fällt auf, dass moderne Genkonzepte sehr oft pluralistisch sind. Es gibt nicht mehr *das* Gen bzw. *das* Genkonzept – das Gen hat heute viele Gesichter. Als Hauptkritik gegen monistische Ansätze wird 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 subdisciplines, 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.“<sup>140</sup>

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 dringlichsten erforderlich scheint. Denn es ist ja das klassische *molekulare* Gen, das sich in der Krise befindet. Dagegen wird das evolutionäre Gen auch heute noch weitgehend unverändert verwendet, z.B. im Kontext der Evolutionsbiologie, wo es als konzeptuelles Werkzeug und heuristisch hilfreiches abstraktes Konstrukt dient, das keine ontologisch reale Entität bezeichnet, aber dennoch zuverlässige 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 solchen 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.

Wenn wir auf den Begriff „Gen“ nicht ganz verzichten und ihn vollständig durch neue Begriffe ersetzen wollen, müssen wir also 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

<sup>140</sup> Prohaska/Stadler (2008), 217.

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 etwa auf der molekularen Ebene leicht zu Vermischungen unterschiedlicher Aspekte des Gens (Codierungs- und Regulationsfunktion), die durch 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 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.<sup>141</sup> Vielmehr steht „das Gen“ seit jeher für eine Vielzahl von Konzepten und ist daher immer schon pluralistisch. 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 (Gene sind die Einheiten der Vererbung, können auf den Chromosomen lokalisiert werden, bestehen aus DNA, codieren für Proteine, sind Teil eines komplexen regulatorischen Netzwerks, etc.) weiter angewachsen.

Die verbreitete Einteilung der Entwicklung des Genbegriffs in drei eindeutig voneinander abzugrenzende Stufen (klassisches, neoklassisches und modernes Genkonzept) wird daher der Komplexität des Genkonzeptes nicht vollständig gerecht. Da die ursprüngliche Bedeutung bei der Konstruktion eines „neuen“ Konzeptes nicht eliminiert oder vollständig ersetzt, sondern vielmehr um weitere Bedeutungsaspekte ergänzt wird, ist die Vorstellung einer graduellen Veränderung im Zuge einer „organic extension“<sup>142</sup> des klassischen Genkonzeptes zutreffender. So wurde beim „Übergang“ zum klassischen molekularen Gen das klassische Konzept um die molekulare Komponente erweitert, ohne dass dabei zugleich die funktionale Bedeutung des Gens für die Vererbung von Merkmalen (Gene sind „Erbeinheiten“) grundsätzlich in Frage gestellt wurde. Wie die in Abschnitt 3.3 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.

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 klassischen molekularen Gen – vereinigen zu können. Wie die Probleme des klassisch-molekularen Konzeptes deutlich machen, hat sich diese Hoffnung nicht erfüllt. Obwohl es, wie wir in Abschnitt 3. 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 ur-

---

<sup>141</sup> Vgl. zur Geschichte des genetischen Denkens und den vielfältigen Bedeutungsebenen des Genbegriffs etwa Falk (2009).

<sup>142</sup> Falk (2009), 4. Diese Beschreibung trifft auch auf den von mir angestrebten Übergang vom modernen zum „postmodernen“ Gen zu.

sprünglichen 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/Gen-D) und die unterschiedlichen Forschungsbereiche (evolutionäres/molekulares Gen), als auch auf die verschiedenen funktionalen Aspekte des molekularen Gens (codierendes Gen/regulatorisches Genom) und die unterschiedlichen Produkte der Genomexpression (Proteine/ncRNAs) ist vor diesem Hintergrund eine terminologische und konzeptuelle Aufspaltung des vielfältigen Genkonzeptes zumindest bedenkenswert. Eine differenzierende Terminologie, wie sie mit den in Abschnitt 3.3 vorgestellten Ansätzen vorgeschlagen 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.

#### 4.2. Genomische und funktionale Perspektive

Eine weitere wesentliche Gemeinsamkeit der modernen Genkonzepte ist, dass Genen keine festen Grenzen und kein genau bestimmbarer Ort auf der DNA mehr zugeschrieben wird. Die strukturelle und konzeptuelle Bindung zwischen Gen und DNA, die zu Zeiten des klassischen 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 posttranskriptionalen 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.

Diese wichtigen biologischen Erkenntnisse verlangen gegenüber dem klassischen molekularen Genkonzept im mehrfachen Sinn eine Neubewertung des ontologischen Status des Gens. Vor allem kann und muss das *Gen* aufgrund seines (zumindest partiell) funktionalen Charakters eindeutig vom genetischen oder besser genomischen *Material* der DNA bzw. des Genoms unterschieden werden. Gene haben keine *dauerhafte* strukturelle bzw. materielle Entsprechung auf der DNA, sie sind ontologisch nicht mit fest umrissenen DNA-Abschnitten gleichzusetzen. Mit der Trennung von Gen und genomischem Material ist eine zunehmende Dissoziation von Struktur- und Funktionskomponente des Gens verbunden, die zu einem doppelten Perspektivwechsel führt.

##### 4.2.1 Genomische Perspektive

Auf der strukturellen Ebene ändert sich 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 Protein-codierende mRNAs sondern ncRNAs sind. Wo letzteren eine Funktion (z.B. bei der Regulation der Genomexpression oder epigenetischer Prozesse) zukommt, werden die entsprechenden DNA-Abschnitte heute im Allgemeinen als Teil des „Genpools“ angesehen.<sup>143</sup> Der Fokus der molekularbiologischen Forschung entfernt sich daher insgesamt vom einzelnen Gen und konzentriert sich stattdessen auf die Betrachtung des gesamten Genoms.

---

<sup>143</sup> Vgl. etwa Costa (2010).

#### 4.2.2 Funktionale Perspektive

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 der in Abschnitt 3. vorgestellten modernen Genkonzepten spielen Gene weiterhin eine zentrale Rolle. Dabei geht die konstatierte Bedeutungsschwächung der *strukturellen* Genkomponente 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.<sup>144</sup> Dennoch kann man festhalten, dass im Wechsel von der strukturellen zur *funktionalen Perspektive* ein weiterer Perspektivwechsel moderner gegenüber klassisch-molekularen Genkonzepten liegt.

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.<sup>145</sup> 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 current presence of a thing by means of a historical selection process [...]“<sup>146</sup> 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, d.h. was seine kausale Rolle innerhalb des Systems ist. „Functions of components are identified with their causal contributions to broader capacities of the system.“<sup>147</sup> Die dispositionale Funktionszuschreibung erfolgt dabei unabhängig von der historischen Entstehungsgeschichte des Merkmals.

Beide Interpretationsmöglichkeiten des Funktionsbegriffs, die ätiologische und die dispositionale, sind unter den in Abschnitt 3. vorgestellten funktionalen Genkonzepten zu finden. So wird der Funktionsbegriff bei Falk explizit im ätiologisch-historischen Sinn verwendet. 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 eher dispositional-systemisch interpretiert. Im Fokus molekularbiologischer Forschung steht die Frage, welche aktuelle Funktion ein bestimmtes molekulares Element, etwa ein Gen oder ein Protein, für die Entwicklung, die Eigenschaften oder das Verhalten 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 kau-

<sup>144</sup> Eine besonders starke Betonung des funktionalen Aspektes findet man etwa im Ansatz von Falk, vgl. Abschnitt 3.2.3.

<sup>145</sup> Vgl. dazu etwa McLaughlin (2005).

<sup>146</sup> Allen (2002), 375.

<sup>147</sup> Allen (2002), 375.

salen 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, rückwärtsblickend, aufgrund ihrer ätiologischen Funktion selektiert und besitzen andererseits, aktuell, eine dispositionale Funktion für den Organismus.

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 *nicht-genomischer* 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 klassischen 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 Genon-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.“<sup>148</sup> 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.

Zum anderen kann der Wechsel hin zu einer funktionalen Interpretation des modernen Gens sich 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“<sup>149</sup> gilt, auch wenn dieser gegenüber dem klassischen molekularen Konzept seine Beschaffenheit verändert haben mag und nun etwa aus RNA oder aus nicht-kontinuierlichen DNA-Abschnitten besteht.

---

<sup>148</sup> Prohaska/Stadler (2008), 219.

<sup>149</sup> Prohaska/Stadler (2008), 216.



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 DNA tendieren beide Ansätze, ähnlich wie das klassische molekulare Genkonzept, stark zur strukturellen Ebene des Gens und können damit nur eingeschränkt als funktionale Genkonzepte im eigentlichen Sinn verstanden werden.<sup>150</sup>

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 etwa im Ansatz von Waters, eindeutig eine funktionale Komponente im dispositionalen Sinn, d.h. 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 vollständig aus: Das molekulare Gen besitzt eine spezifische Nukleinsäuresequenz und damit eine innere materielle Struktur. Anders als bei Gerstein et al. kann jedoch bei Waters nicht nur das eindeutig funktionale Endprodukt (d.h. 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, nach Waters, durch die DNA-Sequenz spezifizierten Struktur. Diese Zwischenprodukte müssen nicht notwendigerweise 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 klassischen 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.“<sup>151</sup> Gene bilden nicht deshalb eine Erbinheit, 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 nicht-genomische) 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 bzw. durch den Verlauf der Proteinsynthese in Erscheinung. Das genomische Material wird durch die funktionalen Produkte des Syntheseprozesses oder durch den Prozess

---

<sup>150</sup> Vgl. dazu Abschnitt 3.3.3, sowie Prohaska/Stadler (2008), 218, die den Ansatz von Gerstein et al. als strukturelle Definition des Gens interpretieren.

<sup>151</sup> Prohaska/Stadler (2008), 219.

selbst *rückblickend* genisch strukturiert, d.h. in strukturelle Geneinheiten unterteilt.<sup>152</sup> 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 auch hier der funktionalen Komponente des eigentlichen Gens zeitlich und konzeptuell nachgeordnet.<sup>153</sup>

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 klassische molekulare Konzept und besitzt das Potential dazu, auch bisher nicht-genische Elemente wie Regulationsfaktoren oder epigenetische Markierungen in das Genkonzept zu integrieren und so den empirischen Befunden der postgenomischen Forschung angemessen Rechnung zu tragen. Wie ich im folgenden Abschnitt zeigen möchte, ermöglicht die zunehmende Entkopplung von Struktur- und Funktionskomponente darüber hinaus aber noch einen weiteren Perspektivwechsel, der über die rein funktionale Perspektive hinausgeht.

### 4.3. 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/oder 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“.<sup>154</sup> Indem statt materieller Entitäten biologische Prozesse in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt werden, macht die funktionale Perspektive (im Vergleich mit der Entitäten-zentrierten Perspektive des klassisch-molekularen Konzeptes) bereits einen entscheidenden Schritt in Richtung Prozessdenken. Besonders deutlich tritt der prozessuale Charakter des Gens jedoch in den in Abschnitt 3.4 vorgestellten Konzepten des postgenomischen Gens und des PMG zum Vorschein. Wie ich im Folgenden zeigen möchte, 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 das Gen im Zeitalter der Postgenomik besonders hilfreich.

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“,<sup>155</sup> also als einen Verlauf, 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“ bzw. als ein „komplexes Ereignis“:

---

<sup>152</sup> Vgl. etwa das in Abschnitt 3.4.2 diskutierte PMG-Konzept von Neumann-Held.

<sup>153</sup> Vgl. den in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Ansatz von Falk.

<sup>154</sup> [http://wiki.gersteinlab.org/pubinfo/What\\_is\\_a\\_gene](http://wiki.gersteinlab.org/pubinfo/What_is_a_gene).

<sup>155</sup> Neumann-Held (2001), 74.

„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.“<sup>156</sup>

Ähnlich versteht Nicholas Rescher „Prozess“ als „a sequentially structured sequence of successive stages or phases“.<sup>157</sup> Nach Rescher ist ein Prozess komplex, da er unterschiedliche Zustände beinhaltet, und er hat sowohl eine kohärente zeitliche als auch eine räumliche Dimension bzw. 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.<sup>158</sup> 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 Black Box mit bekanntem Input und Output angesehen werden, ist der Aspekt der Zielgerichtetheit von Bedeutung.

Für eine möglichst fruchtbare Diskussion des Genkonzeptes möchte ich die genannten Merkmale eines Prozesses zusammen führen und folgende Arbeitsdefinition des Prozessbegriffs vorschlagen:

*Ein Prozess ist eine zeitlich und räumlich strukturiert ablaufende Folge von Ereignissen, während der eine Entität (die komplex, d.h. aus mehreren Entitäten zusammen gesetzt sein kann) sich hinsichtlich ihrer 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 unleugbar als ein *Teil* biologischer Prozesse, etwa der Proteinsynthese oder des Vererbungsprozesses, wahrgenommen und untersucht. Aber sowohl im Rahmen des klassischen molekularen Genkonzeptes, als auch bei vielen modernen molekularen Genkonzepten gelten Gene letztlich als eine spezifische Art von Biomolekül, d.h. als eine dingliche Entität, die Akteur in bzw. Bestandteil von Prozessen ist.

Die prozessuale Interpretation des Genkonzeptes geht jedoch über diese verbreitete wissenschaftliche Auseinandersetzung mit biologischen Prozessen hinaus und führt zu einer neuen Einschätzung des ontologischen Status des Gens. Der zentrale Perspektivwechsel, den etwa 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.

---

<sup>156</sup> Mahner/Bunge (2000), 19f.

<sup>157</sup> Rescher (2008).

<sup>158</sup> Vgl. dazu etwa Carrier/Wimmer (1995).

Dies wird deutlich, wenn man die Entkopplung der funktionalen von der strukturellen Perspektive konsequent weiter denkt. Das „Etwas“, das sich im Verlauf des Expressionsprozesses entwickelt und das von uns den Namen „Gen“ erhält, besitzt auf der ontologischen Ebene keine persistente materielle Realität – es wird lediglich auf der methodologischen Ebene durch die „rückwärts gerichtete“ (d.h. 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, 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 Prozesses) *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.

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 nahe liegen würde), sondern die Zelle bzw. der die Zelle beherbergende Organismus. Beide sind aus zahlreichen Einzelkomponenten unterschiedlichster Art zusammen gesetzt (neben der DNA etwa RNA, Proteine, Lipide und strukturelle Komponenten der Zelle), die ebenso wie extrazelluläre Umwelteinflüsse während des Expressionsprozesses interagieren können.<sup>159</sup> Zwar lassen Bezeichnungen wie Transkription, posttranskriptionale Modifikation oder Translation den Expressionsprozess als eine Abfolge deutlich voneinander abgrenzbarer Entwicklungsstufen erscheinen. Wie bereits erwähnt,<sup>160</sup> kann er jedoch besser als eine *kontinuierliche*, zeitlich und räumlich strukturiert ablaufende Folge von Ereignissen beschrieben werden. Der Endzustand der Zelle bzw. 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

---

<sup>159</sup> 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 (2008), 3004.

<sup>160</sup> Vgl. dazu Stotz' Kritik am Konzept von Waters in Abschnitt 3.2.1.

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 genomische und epigenetische Kontext einbezogen, der beim klassisch-molekularen Konzept weitgehend ausgeblendet wurde.

Die Interpretation des Gens im Sinne eines genetischen Prozesses besitzt damit aus biophilosofischer Sicht deutliche Vorteile gegenüber dem Entitäten-zentrierten Denken. Zwar spielte das Prozessdenken in der Biophilosophie bis vor wenigen Jahren eine eher untergeordnete Rolle. Aber mit der Krise des klassischen 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.<sup>161</sup> 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.“<sup>162</sup>

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.

Auch Evelyn Fox Keller denkt über die möglichen Vorteile einer biologischen Prozessperspektive nach. Ihr Vorschlag ist, den Begriff „Gen“ nicht mehr als Nomen (im Sinne eines materiellen Dinges) zu verwenden, sondern als Verb zur Kennzeichnung eines Prozesses.

„For too long we have tried to build a biology out of nouns, a science constructed around entities. Perhaps it is time for a biology built out of verbs, a science constructed around processes. Perhaps even gene can be revived for the 21st century by re-conceptualizing them as verbs. [...] I envision [...] a conceptual framework that rests on a dynamic and relational epistemology. [...] what is [...] incontrovertible, is the need of post-genomics molecular biology both for new methods of analysis, for new conceptual frameworks, and for new language.“<sup>163</sup>

Gene können 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 stattdessen sagen, dass eine Zelle oder ein Organismus in seinen Expressions- und Entwicklungsprozessen „gent“ bzw. 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

---

<sup>161</sup> Vgl. Griesemer (2000).

<sup>162</sup> Griesemer (2000), 240f.

<sup>163</sup> Keller (2005), 9.

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.<sup>164</sup> „Leben“ ist nicht länger eine Entität, die ein Organismus besitzt oder nicht besitzt, sondern etwas, das ein Organismus tut. Der Wechsel vom Entitäten-zentrierten Denken zum Prozessdenken könnte im Hinblick auf den Genbegriff vielleicht ebenso fruchtbar sein.

### *Kritik an der Prozessperspektive*

Eine grundlegende Veränderung der Bedeutung des Genkonzeptes im Sinne einer dynamischen und relationalen Prozessperspektive oder gar eine Verbalisierung des Genbegriffs erscheint auf den ersten Blick vielleicht unpraktikabel oder allzu radikal. Die Frage ist, ob solche Vorbehalte mit zunehmender Gewöhnung verschwinden würden, oder ob sie auf ernst zunehmende konzeptuelle Probleme hinweisen. Ein häufig gegenüber Prozesskonzepten in der Biologie geäußelter Vorwurf ist, 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 Proteins  $p$  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 anderen Zeiten und an anderen Orten im Organismus zur Synthese von  $p$  beitragen.

Im Rahmen eines Entitäten-zentrierten Ansatzes wie dem klassischen 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 kontext-abhängiger 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.<sup>165</sup> 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

<sup>164</sup> Vgl. etwa Toepfer (2005).

<sup>165</sup> Vgl. dazu auch Neumann-Held (2001), 119.

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-environment transactions) and its current environmental context. Phenotypic reconstruction is reciprocally constrained.<sup>166</sup>

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 in der Entwicklung zu erklären. Die Einheit der Replikation ist keine Entität – weder ein molekulares Gen noch eine spezifische nicht-genomische Entität –, sondern eine Beziehung. Vererbt werden (neben einigen materielle 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.“<sup>167</sup> 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 über sie, als handele 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.“<sup>168</sup>

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 unverän-

<sup>166</sup> Gray (1992), 181f.

<sup>167</sup> Gray (1992), 187.

<sup>168</sup> Bunge/Mahner (2004), 61.

derlich [sind], sondern [...] Prozesscharakter [haben]“.<sup>169</sup> Die These von Neumann-Held und anderen Vertretern der biologischen Prozessperspektive ist nicht, dass Prozesse statt Dingen die ontologische Grundlage für *alle* biologischen (und nicht-biologischen) Phänomene sind, sondern dass *Gene* (im Gegensatz etwa zu DNA-Molekülen) keine Dinge sind, sondern Prozesse. Ziel des Perspektivwechsels ist eine neue bzw. 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,<sup>170</sup> 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.

## 5. Was ist ein Gen nicht?

Inwiefern können die im letzten Abschnitt herausgearbeiteten Gemeinsamkeiten und Trends moderner Genkonzepte zu einer Annäherung an den ontologischen Status des Gens beitragen? Unsere Überlegungen zur pluralistischen, genomischen, funktionalen und prozessualen Perspektive geben eine Reihe von Hinweisen darauf, was das Gen auf ontologischer Ebene *nicht* sein kann. Das klassische 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 im Folgenden alle Aspekte entfernt werden, die mit dem heutigen biologischen und biophilosophischen Erkenntnisstand nicht länger vereinbar sind. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass die Konturen des Genkonzeptes hervortreten, ohne dass eine singuläre und endgültige Definition formuliert werden müsste, die potentiell ein Gegenstand neuer konzeptueller Krisen und Spannungen wäre. Die nach der Eliminierung unzutreffender Vorstellungen über den ontologischen Status des Gens zurückbleibende Negativbestimmung sollte flexibel und offen genug sein, um sie an neue und unter Umständen überraschende zukünftige Forschungsergebnisse anpassen und durch diese zugleich weiter präzisieren zu können. Der problematische Zustand des Gens als ein ewiges „concept in tension“ würde damit in positiver und konstruktiver Weise durch ein „concept in flux“ ersetzt.

Die diskutierten Perspektivwechsel und die damit verbundenen Negativaussagen über den ontologischen Status des Gens führen zu folgenden Einschränkungen und Veränderungen des klassisch-molekularen Konzeptes.

### 5.1 Pluralistische Perspektive: Es gibt nicht „das“ Gen

Auf der methodologischen Ebene ist die Bedeutung des Begriffs „Gen“ und seine wissenschaftliche Verwendung entscheidend vom Forschungskontext (Molekularbiologie, Ent-

<sup>169</sup> Carrier/Wimmer (1995), 386. Vgl. dazu Whitehead (2008).

<sup>170</sup> Vgl. dazu etwa Griesemer (2000); Griesemer (2006).



wicklungsbiologie, Evolutionsbiologie etc.) und vom Gegenstand der jeweiligen Untersuchung abhängig. Die Versuche, dennoch eine eindeutige Definition „des“ Gens zu liefern, beziehen sich entweder explizit auf einen bestimmten (meist molekularbiologischen) Kontext, oder sie umfassen ausdrücklich unterschiedliche Varianten des Gens und tragen damit der Heterogenität des Genkonzeptes Rechnung.<sup>171</sup>

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 etwa Scherrer und Jost zeigen, unterschiedliche Bedeutungsschichten (z.B. im Hinblick auf Regulations- und Codierungsfunktion der am Expressionsprozess beteiligten Komponenten), die sprachlich und konzeptuell unterschieden werden müssen. Und zweitens unterscheiden sich, wie wir gesehen haben, die einzelnen *token* molekularer Gene in struktureller und funktionaler Hinsicht zum Teil sehr deutlich. So können etwa die DNA-Abschnitte, die im klassischen 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, z.B. 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.<sup>172</sup> Die ontologische Frage „Was ist ein (molekulares) Gen?“ kann nicht im Rahmen eines monistisch-inklusive Ansatzes beantwortet werden, da es „das“ Gen nicht gibt.

## 5.2 Genomische und funktionale Perspektive: Ein Gen ist kein Abschnitt auf der DNA, der für ein Protein codiert

---

<sup>171</sup> Ein Beispiel für die zweite Strategie ist die Bestimmung des Gens als *homeostatic property cluster* (HPC), vgl. dazu die folgende Fußnote.

<sup>172</sup> Statt das Konzept des molekularen Gens als ein *natural kind* im traditionellen Sinn zu interpretieren, schlägt etwa Wilson (2005) vor, es als *natural kind* im Sinne eines *homeostatic property clusters* (HPC) zu verstehen. Wilson (2005), 56 beschreibt 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 Ausnahmefälle 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* „klassisches molekulares Gen“ ist, besitzt notwendigerweise eine Reihe essentieller Eigenschaften (es besteht aus einem lokalisierbarem DNA-Abschnitt, trägt Information für die Synthese eines Proteins etc.). 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.

a) Gene sind keine materiellen Entitäten, deren Grenzen wir auf der DNA lokalisieren können.

b) Gene werden nicht als strukturelle oder funktionale Einheiten vererbt.

c) Die funktionale Rolle des Gens liegt nicht allein in der Proteinsynthese.

a) 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 Gen-Repräsentation 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.

b) Die Gleichsetzung von Genen mit „Einheiten der Vererbung“, deren Besitz zur Ausprägung eines bestimmten erblichen Merkmals führt, muss als eine Kernbedeutung des Genkonzeptes, sowohl im klassischen als auch im klassisch-molekularen Sinn, angesehen werden. Da Gene ontologisch keine dauerhafte materielle Entsprechung auf der 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.<sup>173</sup>

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 klassische 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.”<sup>174</sup>

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. Wie bereits in Abschnitt 4.2 erwähnt, führt die funktionale Perspektive damit zu einer entscheidenden Erweiterung des klassisch-molekularen Genkonzeptes.

Auf der methodologischen Ebene der Analyse und Prädiktion ist diese 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 beteilig-

<sup>173</sup> Vgl. etwa Falk (2004), der Gene jedoch ausdrücklich als funktionale Einheiten im epistemischen Sinn versteht.

<sup>174</sup> Noble (2008), 3008.

ten 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 bzw. im Verlauf unterschiedlicher Expressionsprozesse Teil der strukturellen Repräsentation verschiedener Gene sein können, können Zellkomponenten Kontext-abhängig 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 übermittleit werden. Wie Noble betont, muss die gesamte Zelle implizit ein Bestandteil des ursprünglichen (klassischen) Genkonzeptes sein.<sup>175</sup> Auf der ontologischen Ebene gibt es daher keine unterscheidbaren genischen Einheiten – nur die befruchtete Eizelle kann als Erbinheit angesehen werden.

c) Eine weitere wichtige Änderung des klassischen 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.<sup>176</sup> Der genische Anteil des Genoms kann also nicht auf die „typischen“ Protein-codierenden 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.

### 5.3 Prozessperspektive: Gene tragen keine Information

a) Gene existieren nicht außerhalb des genetischen Prozesses und des zellulären und extrazellulären Kontextes.

b) Gene sind keine Informationsträger.

a) Aus der Prozessperspektive wird klar, dass Gene nicht außerhalb des Prozesses existieren, der zur Synthese eines Proteins oder eines anderen funktionalen Produktes führt: Gene sind, anders als z.B. Proteine, keine persistenten Dinge, sondern transiente Prozesse. 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 ihr die dafür notwendige „Zellmaschinerie“ fehlt. Da während des genetischen Prozesses, d.h. bei der Konstituierung des Gens im Prozess, sowohl genische als auch extragenische und nicht-genomische Elementen interagieren, sind Gene vielmehr ohne den Kontext der Zelle und des Organismus ontologisch nicht existent. Der daraus folgenden Parität bisher genischer bzw. nicht-genischer Komponenten auf der molekularen Ebene der Genomexpression entspricht die von den Vertretern des DSA betonte Parität genomischer und nicht-genomischer Faktoren für die Individualentwicklung. Auch die Bedeutung der DNA als materieller Grundlage der Vererbung und für die Ontogenese ist damit gegenüber anderen Kausalfaktoren, die ebenfalls ein Teil genetischer Prozesse sind, nicht mehr singulär.

b) Im Hinblick auf die Erneuerung des molekularen Genkonzeptes ist die wohl wichtigste Folge der Kontextabhängigkeit des Prozessgens, dass Gene auf der ontologischen Ebene

<sup>175</sup> Vgl. dazu auch Noble (2008), 3013.

<sup>176</sup> Costa (2010), 7 gibt an, dass etwa 2-3% des Genoms für Proteine codieren und 70-90% für funktionale ncRNAs.

nicht als zum Ablesen bereite, fertige Informationseinheiten in der Zelle vorliegen, die an die nachfolgende Generation weiter gegeben werden. Der Begriff der genetischen Information ist eine für die molekularbiologische Arbeit hilfreiche Metapher, die die Tatsache aufgreift, dass zwischen transkribierter DNA- bzw. 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 ein in jeder Zelle bereit stehendes „Instruktionenbuch“<sup>177</sup> 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 klassischen molekularen Konzeptes durch das Gen „instruiert“ – Gene „tragen“ keine Information. Vielmehr konstituiert umgekehrt der Syntheseprozess, mit seinem Zusammenspiel unterschiedlichster genischer, extragenischer und nicht-genomischer Elemente, das Gen, das uns lediglich rückblickend als eine bereits vor dem Prozess existierende und auf der DNA lokalisierbare Entität erscheint.

Insgesamt hat die Frage nach dem, was ein Gen ontologisch gesehen nicht ist, den Umriss des Genkonzeptes gegenüber unserem bisherigen Bild merklich verändert: 1. Die Frage, was ein Gen ist, kann nicht mehr eindeutig beantwortet werden. 2. Gene sind keine Abschnitte auf der DNA, ja nicht einmal materielle Entitäten. 3. Gene tragen keine Informationen. Vom klassischen molekularen Gen bleibt damit wenig mehr übrig, als ein 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 gesagt: Existieren Gene als vom menschlichen Verstand unabhängige Entitäten auch auf der ontologischen Ebene? Oder können wir von Genen lediglich auf der methodologischen Ebene reden? Und hat diese Frage überhaupt noch eine Bedeutung, wenn der Genbegriff negativ umrissen wird und dabei nicht das Gen als solches, sondern nur ein „Schattenriss“ eines Konzeptes zurückbleibt?

Auch das „postmoderne“ Gen unterscheidet sich in seinem Aufbau (strukturelle Komponente), seinen Aufgaben und Fähigkeiten (funktionale Komponente) und hinsichtlich des Kontextes, in dem es diese Strukturen und Funktionen entwickelt (prozessuale Komponente) eindeutig von einem „Nicht-Gen“, da es eine ganz bestimmte Art von Syntheseprozess – die Genomexpression – bezeichnet. Zwischen dem „Gen-als-Prozess“ 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 bzw. Nukleinsäuren mündet. Gene können daher keine rein nominalen, vom menschlichen Bewusstsein abhängigen Kategorien mit durch pragmatische Zielsetzungen und Bedingungen vorgegebenen Grenzen sein – die ontologische Frage „Was ist ein Gen?“ ist weiterhin sinnvoll. Und die sich abzeichnende Kontur des Gens im postgenomischen und postmodernen 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, was wir bisher wissen, am besten als genetische Prozesse verstanden werden. Ohne damit eine eindeutige Positivdefinition zu geben, kann man doch sagen, dass das „postmoderne“ Gen ein *Prozessgen* sein muss. Anders als Neumann-Held möchte ich mit dieser Bezeichnung aber nicht nur die besondere Beziehung zwischen Gen und Protein charakterisieren. Da das

---

<sup>177</sup> Rehmann-Sutter (2005), 15.

Genkonzept, wie wir gesehen haben, als pluralistisch und heterogen verstanden werden muss, soll meine Variante des Prozessgens darüber hinaus, erstens, auch den Prozess der Expression funktionaler ncRNAs umfassen. In Anlehnung an Scherrer und Jost könnte man etwa 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, z.B. seine Regulations- und Codierungsfunktion, wäre eine strikte terminologische Trennung von Gen und Genon dagegen m.E. wenig sinnvoll. Dass der Expressionsprozess (und damit das Gen selbst) beide Aspekte in untrennbarer Weise umfasst, wird sowohl im Konzept des postgenomischen Gens als auch im PMG-Konzept betont.

Aber das Prozessgenkonzept kann, zweitens, nicht nur auf der Ebene *molekularer* Prozesse fruchtbar verwendet werden, sondern auch auf der organismischen Ebene der Vererbungs- und Entwicklungsprozesse. Ich werde darauf im letzten Abschnitt des Textes noch kurz eingehen. So wäre 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 Neumann-Helds PMG ähnelt) könnte man dann z.B. ein *phänotypisches* Prozessgen ausmachen, das eher Moss' Gen-P entspricht.

Gene sind demnach reale Entitäten. Sie existieren auch auf der ontologischen Ebene – aber was ontologisch existiert ist nicht das, was ursprünglich angenommen wurde. Das heißt: Wir können den Umriss eines neuen Genkonzeptes im ontologischen Sinn zwar erahnen. Zugleich sind diese Gene aber offenbar viel *flüchtiger*, als wir ursprünglich angenommen hatten. 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 und strukturellen Ressourcen und deren Beziehungen untereinander immer wieder neu. Der ontologische Kern des Gens ist nicht statisch (wie es das klassisch-molekulare Bild der strukturell vererbaren Einheiten nahe legte), sondern dynamisch und veränderlich.

Diese inhärente Dynamik des Prozessgens deutet noch auf einen weiteren zentralen, wenn auch bisher nur beiläufig angesprochenen Aspekt des ontologischen Status des Gens hin: Gene können nicht mit der „Essenz“ des Organismus gleichgesetzt werden, wenn man darunter eine Essenz im ontologisch-kausalen Sinn versteht, d.h. eine innere Entität, die kausal zur Entwicklung der wesentlichen Eigenschaften, charakteristischen Merkmale und Verhaltensweisen eines Organismus führt.<sup>178</sup> Im Gegensatz zu der mit dem klassisch-molekularen Genkonzept verbundenen genessentialistischen Vorstellung, dass Gene den Wesenskern eines Individuums determinieren, sind nahezu alle modernen Genkonzepte implizit oder explizit *nicht-essentialistisch*. Auch wenn dieser Aspekt in den meisten Ansätzen nicht ausdrücklich angesprochen wird, ist er eine logische Folge der Negativbestimmung des Gens: Das Gen muss als eine Kontext-abhängige Entität verstanden werden. Die Verbindung zwischen DNA-Struktur und Gen-Funktion ist keine Eins-zu-eins-Beziehung, sondern abhängig von zahlreichen nicht-genischen Faktoren. Gene sind keine diskreten Einheiten mit materieller Existenz und sie tragen keine den Vererbungs- und Expressionsprozess überdauernde Information über Eigenschaften und Wesen des Organismus. Darüber hinaus kann auch die Gesamtheit der Gene – das Genom – nicht als Essenz eines Organismus verstanden werden. So tragen einerseits, aufgrund von Phänomenen wie natürlicher Chimären- und Mosaikbildung, bei vielen Individuen nicht alle Zellen dasselbe Genom. Und andererseits besitzen eineiige Zwillinge ein Genom, dessen DNA-Sequenz weitge-

---

<sup>178</sup> Vgl. dazu meinen Text „Essentialismus in der Biologie“.

hend übereinstimmt. Die genomische Identität ist daher weder notwendig noch hinreichend für biologische Individualität und Einzigartigkeit.<sup>179</sup>

Gene und Genom legen weder das essentielle Wesen eines Individuums und seinen Phänotyp eindeutig fest, noch den Ausgang eines einzelnen Expressionsprozesses. Diese Feststellung beinhaltet zum einen eine Abkehr vom kruden genetischen Determinismus, die heute sowohl in der Biologie als auch in der Biophilosophie als selbstverständlich gilt. Man kann hier von einem interaktionistischen Konsens sprechen, da unstrittig ist, dass sowohl genomische als auch nicht-genomische Faktoren eine wichtige Rolle in der Individualentwicklung spielen.

Die nicht-essentialistische Sicht auf genetische Prozesse geht aber noch darüber hinaus. Denn die genetische Ausstattung eines Organismus kann nun nicht länger als wissenschaftliche Version seiner „Seele“ angesehen werden, die die charakteristische Entwicklung des Organismus vollständig bestimmt – Gene sind keine Instruktionen für den Bau von Organismen und sie liefern kein „genetisches Programm“. Wie Susan Oyama zutreffend sagt, ist das Schlimme an der Erklärung biologischer Prozesse mit Vokabeln wie Rezept oder Programm nicht, dass damit *nichts* erklärt wird – sondern im Gegenteil: dass damit scheinbar *alles* erklärt wird.<sup>180</sup> Problematisch ist aus biophilosophischer Sicht vor allem, dass die Gene bzw. die DNA im Rahmen der Programmmetapher nicht nur als *ein* wichtiger Kausalfaktor bei der Individualentwicklung angesehen werden, sondern zugleich als Antwort auf die ontologische Frage nach dem Wesen eines Lebewesens. Die Gene erscheinen als Formprinzip, das lenkend und regulierend *hinter* dem Entwicklungsprozess steht. Das ist aber eine Rolle, die ihnen, wie wir gesehen haben, nicht zukommt. Zu jedem Zeitpunkt in der Entwicklung des Organismus bestimmen die aktuell vorliegenden genomischen, zellulären und extrazellulären Faktoren, was ein Gen ist, welche Information vorliegt, wann diese Information zur Herstellung eines Proteins herangezogen wird und wie die Entwicklung weiter geht. Eine Erklärung der Entstehung organismischer Formen kann sich daher nicht auf die Vorstellung der Abarbeitung eines genetischen Programms beschränken.

Die Programmanalogie ist aber auch dann problematisch, wenn man statt von einem genetischen Programm von einem Entwicklungsprogramm spricht, in dessen Verlauf Informationen über die Formen und Eigenschaften des Organismus umgesetzt werden, die aus der Interaktion zahlreicher untereinander vernetzter genomischer und nicht-genomischer Kausalfaktoren bestehen. Susan Oyama weist zu Recht darauf hin, dass das „Programmkonzept“ eigentlich nicht mehr *gebraucht* würde, wenn biologische Sachverhalte so als Merkmale des gesamten Systems „Organismus“ beschrieben werden.<sup>181</sup> Denn die Vielzahl von Prozessen, die in dem System ablaufen, bestimmen und kontrollieren die Entwicklung ganz von allein, ohne dass man eine *zusätzliche* Entität, einen „Plan“ oder ein „Programm“, *hinter* diesen Prozessen annehmen müsste. Der Begriff „Programm“ passt allenfalls dann auf biologische Prozesse, wenn er nicht als ein Satz von Instruktionen bzw. Rezepten verstanden wird, die die Prozesse anleiten („dirigieren“), sondern mit dem Prozess *selbst* identifiziert wird.<sup>182</sup> Prozess und Plan sind jedoch in diesem Fall identisch. Es wäre daher eine unnötige Mystifizierung des Entwicklungsprozesses, weiter von einem Entwicklungsprogramm zu reden.

Die bewusste Einnahme eines nicht-essentialistischen Standpunktes ist noch aus einem weiteren Grund vorteilhaft. Wie wir in Abschnitt 3. gesehen haben, wird das Gen in modernen Ansätzen bis auf wenige Ausnahmen nicht *selbst* als Prozess verstanden, sondern als materieller Kausalfaktor *innerhalb* eines Prozesses, obwohl die biologischen Forschungsergebnisse der letzten Jahre eindeutig auf den prozessualen Charakter des Gens

<sup>179</sup> Vgl. dazu Dupré (2010).

<sup>180</sup> Vgl. Oyama (2000), 73.

<sup>181</sup> Vgl. Oyama (2000), 62.

<sup>182</sup> Vgl. Oyama (2000), 73f. Vgl. dazu auch Noble (2008), 3010.

verweisen. Die funktionale Rolle des Gens ist weiterhin, ähnlich wie im klassisch-molekularen Konzept, eng an die strukturelle Repräsentation des Gens auf der DNA gebunden und der entscheidende Perspektivwechsel (vom Gen-als-Ding zum Gen-als-Prozess) wird nicht in letzter Konsequenz vollzogen. Ein wichtiger Grund für dieses Zögern ist meiner Meinung nach das unbewusste Festhalten an genesentialistischen Vorstellungen, die mit der Prozessperspektive nicht vereinbar sind. Denn aus essentialistischer Sicht sind Gene konkrete innere Entitäten, die vererbt werden und die die Prozesse in der Zelle und im Organismus aktiv lenken. Die klassisch-molekulare Vorstellung, bei der Gene mit DNA-Abschnitten gleichgesetzt werden, scheint diese Voraussetzungen mit Leichtigkeit erfüllen zu können. Dagegen bietet sich der dynamische und temporäre Charakter eines *Prozesses* nicht in gleicher Weise dazu an, als Essenz interpretiert zu werden. Die eindeutige Ablehnung genesentialistisch geprägten Denkens könnte daher dazu führen, dass die Idee vom genetischen Prozess (oder gar vom „genen“ des Organismus) plausibler erscheint, als dies bisher der Fall ist.

### 6. Ausblick: Das Prozessgen im Vererbungs- und Entwicklungsprozess

Nachdem die Umrisse des molekularen Prozessgens so weit als möglich offen gelegt worden sind, muss die nächste Aufgabe nun darin bestehen, die Gemeinsamkeiten moderner Genkonzepte mit dem in Beziehung zu setzen, was das Genkonzept, über die Rolle des molekularen Gens im Expressionsprozess hinaus, ursprünglich erklären sollte: die Phänomene der Vererbung individueller und artspezifischer Eigenschaften und der Individualentwicklung. Ich möchte an dieser Stelle nur einen kurzen Ausblick darauf geben, wie das negativ definierte Gen seine Aufgabe in diesen biologischen Prozessen erfüllen könnte.<sup>183</sup>

Zentral für die veränderte Rolle des Prozessgens im Vererbungsprozess ist zum einen die Feststellung, dass nicht Gene (im Sinne von strukturellen oder funktionalen Einheiten) vererbt werden, sondern *Muster* unterschiedlichster genomischer und nicht-genomischer Komponenten. Erst die Interaktion zwischen diesen Komponenten führt einerseits im Rahmen von Expressionsprozessen zur Bildung von temporären strukturellen Repräsentationen des Gens auf der DNA und zur Synthese von Proteinen und RNA-Molekülen und andererseits, ergänzt um weitere biologische Prozesse auf molekularer, zellulärer und organismischer Ebene, zur Entstehung von phänotypischen Merkmalen.

Was dabei an die nachfolgende Generation vererbt wird, sind die materiellen Ressourcen, die für die Entstehung von unterschiedlichen Genen in unterschiedlichen Kontexten der Ontogenese erforderlich sind (die Chromosomen, aber auch zahlreiche nicht-genomische zelluläre Inhaltsstoffe und Strukturelemente), sowie die Beziehungen zwischen diesen Komponenten, die ein transgenerational weitgehend konstantes Muster ergeben.

Zugleich werden dadurch aber auch ontogenetische und phylogenetische *Beschränkungen* vererbt. Mit Blick auf den ontogenetischen Entwicklungsprozess bedeutet das vor allem eine Einschränkung der phänotypischen Formen, die sich innerhalb eines individuellen Organismus unter allen denkbaren Voraussetzungen und in allen Kontexten entwickeln *können* – aus einem Hühnerei wird nie ein Elefant schlüpfen und ein Mausembryo entwickelt sich nicht zu einem Menschenkind. Ähnlich schreibt Walsh über das aristotelische Konzept der Natur: „A shared nature [...] does not determine any specific features of what we now call ‘phenotype’ (or, for that matter, genotype). Instead it imposes a set of constraints upon the range of phenotypes that organisms sharing that nature might possess.“<sup>184</sup> Auch in dieser Hinsicht haben wir es also mit einer Negativbestimmung zu tun: Die Gene eines Individuums markieren die Grenzen dafür, was aus der anfänglichen Sammlung von Ressourcen in einer einzelnen Zelle entstehen kann. Es wird nicht vererbt, was aus einer Zygote wird,

---

<sup>183</sup> Vgl. dazu ausführlicher Kapitel XXX.

<sup>184</sup> Walsh (2006), 429.

sondern was *nicht* aus ihr wird. Aus prozessualer Perspektive können Gene damit als Begrenzer und als Ermöglicher von Variation und Konstanz angesehen werden. Auch im Hinblick auf den Vererbungsprozess kommt den Prozessgenen damit eine andere Rolle zu als ihren konzeptuellen Vorläufern. Im Gegensatz zum klassischen Genkonzept (und anders, als Falk vermutet) können Gene nicht mehr als Entwicklungsinvarianten angesehen werden. Denn Gene-als-Prozess sind in hohem Maße variabel, und ihre strukturellen und funktionalen Komponenten können in Abhängigkeit vom Kontext und dem konkreten Verlauf des genetischen Prozesses ebenso deutlich variieren. Mit der Abkehr vom klassisch-molekularen Konzept müssen wir darüber hinaus auch die Vorstellung von Genen als Essenzen des Organismus, die dessen Entwicklung und die Ausprägung seiner phänotypischen Merkmale determinieren, aufgeben. Entscheidend ist dabei vor allem, dass nicht mehr bestimmt werden kann, welche Faktoren für die Ontogenese essentiell und welche bloß akzidentiell oder Teil der für die Entwicklung notwendigen Hintergrundbedingungen sind: Eine Veränderung des Genoms ist nicht von vornherein grundlegender für eine „Wesensveränderung“ als z.B. Veränderungen der Umwelt oder des genetischen Milieus. Die Form eines Lebewesens, eines Entwicklungssystems, wird durch seine genomische Ausstattung nicht eindeutig und dauerhaft festgelegt, sondern entwickelt sich im Laufe seines Lebens beständig weiter: „The developmental system [...] does not have a final form, encoded before its starting point and realized at maturity. It has, if one focuses finely enough, as many forms as time has segments.“<sup>185</sup>

Abschließend möchte ich die Frage stellen, wie wir uns angesichts unserer heutigen Beurteilung des ontologischen Status des Gens, die sich gegenüber dem klassisch-molekularen Genkonzept grundlegend verändert hat, verhalten sollen. Das Prozessgen 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. Das molekulare Genkonzept kann sich in diesem Forschungskontext entweder am Idealbild des klassisch-molekularen Konsensusgens oder an einem der Vorschläge für ein modifiziertes molekulares Genkonzept orientieren, um weiterhin wissenschaftlich handhabbar zu sein. 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 etwa 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 klassischen molekularen Gens, ein *integrierendes* Genkonzept. Dieses sollte 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 klassische molekulare Gen zurückgelassen hat, von essentialis-

---

<sup>185</sup> Oyama (2000), 27.



tischen 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 postmodern 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.“<sup>186</sup>

---

<sup>186</sup> Theise (2006), 342.

## Literaturverzeichnis

- Allen, Colin (2002): Real Traits, Real Functions? In: Ariews, Andre/Cummins, Robert/Perlman, Mark (Hg.): *Functions. New Essays in the Philosophy of Psychology and Biology*. Oxford: Oxford University Press, 373-389.
- Atkins, John F./Baranov, Pavel V. (2007): Translation: Duality in the Genetic Code. In: *Nature* 448, 1004-1005.
- Bentley, David (2002): The mRNA Assembly Line. Transcription and Processing Machines in the Same Factory. In: *Current Opinion in Cell Biology* 14, 336-342.
- Beurton, Peter (2000): A Unified View of the Gene, or How to Overcome Reductionism. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 286-314.
- Beurton, Peter (2005): Genbegriffe. In: Krohs, Ulrich/Toepfer, Georg (Hg.): *Philosophie der Biologie. Eine Einführung*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 195-211.
- Boyd, Richard (1999): Homeostasis, Species, and Higher Taxa. In: Wilson, Robert A. (Hg.): *Species. New Interdisciplinary Essays*. Cambridge: MIT Press, 141-185.
- Brown, Terry A. (2007): *Genome und Gene. Lehrbuch der molekularen Genetik*. Berlin: Spektrum.
- Bunge, Mario/Mahner, Martin (2004): *Über die Natur der Dinge. Materialismus und Wissenschaft*. Stuttgart: Hirzel.
- Burian, Richard M. (2004): Molecular Epigenesis, Molecular Pleiotropy, and Molecular Gene Definitions. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 26, 59-80.
- Burian, Richard M. (2005): Too Many Kinds of Genes? Some Problems Posed by Discontinuities in Gene Concepts and the Continuity of the Genetic Material. In: Burian, Richard M.: *The Epistemology of Development, Evolution, and Genetics. Selected Essays*. Cambridge: Cambridge University Press, 166-178.
- Carlson, Elof Axel (1966): *The Gene. A Critical History*. Philadelphia/London: Saunders.
- Carrier, Martin/Wimmer, Reiner (1995): Prozeß. In: Mittelstraß, Jürgen (Hg.): *Enzyklopädie Philosophie und Wissenschaftstheorie*. Stuttgart/Weimar: Metzler, 385-387.
- Cheng, Jill/Kapranov, Philipp/Drenkow, Jorg/Dike, Sujit/Brubaker, Shane/Patel, Sandeep et al. (2005): Transcriptional Maps of 10 Human Chromosomes at 5-Nucleotide Resolution. In: *Science* 308, 1149-1154.
- Costa, Fabrício F. (2010): Non-coding RNAs: Meet thy masters. In: *BioEssays* 32, 1-10.
- Downes, Stephen M. (2004): Alternative Splicing, the Gene Concept, and Evolution. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 26, 91-104.
- Dupré, John (1993): *The Disorder of Things. Metaphysical Foundations of the Disunity of Science*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Dupré, John (2006): Is 'Natural Kind' a Natural Kind Term? In: Dupré, John: *Humans and Other Animals*. Oxford: Oxford University Press, 103-123.
- Dupré, John (2010): The Polygenomic Organism. In: Parry, Sarah/Dupré, John (Hg.): *Nature After the Genome*. Malden, Mass.: Wiley-Blackwell, 19-31.

- El-Hani, Charbel Niño (2007): *Between the Cross and the Sword: The Crisis of the Gene Concept*. In: *Genetics and Molecular Biology* 30, 297-307.
- Falk, Raphael (2000): *The Gene – A Concept in Tension*. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 317-348.
- Falk, Raphael (2004): *Long Live the Genome! So Should the Gene*. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 26, 105-121.
- Falk, Raphael (2009): *Genetic Analysis. A History of Genetic Thinking*. Cambridge, New York: Cambridge University Press.
- Farabaugh, P. J. (1996): *Programmed Translational Frameshifting*. In: *Annual Review of Genetics* 30, 507-528.
- Fogle, Thomas (2000): *The Dissolution of Protein Coding Genes in Molecular Biology*. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 3-25.
- Gayon, Jean (2000): *From Measurement to Organization: A Philosophical Scheme for the History of the Concept of Heredity*. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 69-90.
- Gerstein, Mark B./Bruce, Can/Rozowsky, Joel S./Zheng, Deyou/Du, Jiang/Korbel, Jan O. et al. (2007): *What Is a Gene, Post-ENCODE? History and Updated Definition*. In: *Genome Research* 17, 669-681.
- Godfrey-Smith, Peter (2007): *Information in Biology*. In: Hull, David L./Ruse, Michael (Hg.): *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology*. New York, NY u. a.: Cambridge University Press, 103-119.
- Gray, Russell D. (1992): *Death of the Gene: Developmental Systems Fight Back*. In: Griffiths, Paul (Hg.): *Trees of Life. Essays in Philosophy of Biology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers (Australasian studies in history and philosophy of science, 11), 165-209.
- Griesemer, James R. (2000): *Reproduction and the Reduction of Genetics*. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 240-285.
- Griesemer, James R. (2006): *Genetics from an Evolutionary Process Perspective*. In: Neumann-Held, Eva M./Rehmann-Sutter, Christoph (Hg.): *Genes in Development. Re-Reading the Molecular Paradigm*. Durham: Duke University Press, 199-237.
- Griffiths, Paul E./Neumann-Held, Eva M. (1999): *The Many Faces of the Gene*. In: *BioScience* 49, 656-662.
- Griffiths, Paul E./Stotz, Karola (2006): *Genes in the Postgenomic Era*. In: *Theoretical Medicine and Bioethics* 27, 499-521.
- Griffiths, Paul E./Stotz, Karola (2007): *Gene*. In: Hull, David L./Ruse, Michael (Hg.): *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology*. New York, NY u. a.: Cambridge University Press, 85-102.
- Hull, David L./Ruse, Michael (Hg.) (2007): *The Cambridge Companion to the Philosophy of Biology*. New York, NY u. a.: Cambridge University Press.

- Keller, Evelyn Fox (2005): The Century Beyond the Gene. In: *Journal of Bioscience* 30, 3-10.
- Kitano, Hiroaki (2002): Systems Biology: A Brief Overview. In: *Science* 295, 1662-1664.
- Kitcher, Philip (1982): Genes. In: *British Journal for the Philosophy of Science* 33, 337-359.
- Koslowsky, Donna J. (2004): A Historical Perspective on RNA Editing. How the Peculiar and Bizarre Became Mainstream. In: Gott, Jonatha M. (Hg.): *RNA Interference, Editing, and Modification. Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 161-197.
- Lolle, Susan J./Victor, Jennifer L./Young, Jessica M./Pruitt, Robert E. (2005): Genome-wide Non-mendelian Inheritance of Extra-genomic Information in Arabidopsis. In: *Nature* 434, 505-509.
- Liotard, Jean-François (2009): *Das postmoderne Wissen. Ein Bericht*. Wien: Passagen-Verlag.
- Mahner, Martin/Bunge, Mario (2000): *Philosophische Grundlagen der Biologie*. Berlin: Springer.
- McLaughlin, Peter (2005): Funktion. In: Krohs, Ulrich/Toepfer, Georg (Hg.): *Philosophie der Biologie. Eine Einführung*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 19-35.
- Moss, Lenny (2001): Deconstructing the Gene and Reconstructing Molecular Developmental Systems. In: Oyama, Susan/Griffiths, Paul E./Gray, Russell D. (Hg.): *Cycles of Contingency*. Cambridge, Mass., London: Cambridge University Press, 85-97.
- Moss, Lenny (2003): *What Genes Can't Do*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Moss, Lenny (2004): Commentary on Falk and Downes. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 26, 123-129.
- Müller-Wille, Staffan/Rheinberger, Hans-Jörg (2009): *Das Gen im Zeitalter der Postgenomik. Eine wissenschaftshistorische Bestandsaufnahme*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Nelkin, Dorothy/Lindee, M. Susan (2004): *The DNA Mystique. The Gene as a Cultural Icon*. Ann Arbor: University of Michigan Press.
- Neumann-Held, Eva M. (1999): The gene is dead - Long Live the Gene! In: Koslowski, Peter (Hg.): *Sociobiology and Bioeconomics: The Theory of Evolution in Biological and Economic Theory*. Berlin, 105-137.
- Neumann-Held, Eva M. (2001): Let's Talk about Genes: The Process Molecular Gene Concept and Its Context. In: Oyama, Susan/Griffiths, Paul E./Gray, Russell D. (Hg.): *Cycles of Contingency*. Cambridge, Mass., London: Cambridge University Press, 69-84.
- Neumann-Held, Eva M. (2006): Genes – Causes – Codes. In: Neumann-Held, Eva M./Rehmann-Sutter, Christoph (Hg.): *Genes in Development. Re-Reading the Molecular Paradigm*. Durham: Duke University Press, 238-271.
- Noble, Denis (2008): Genes and Causation. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 366, 3001-3015.
- Oyama, Susan (2000): *The Ontogeny of Information. Developmental Systems and Evolution*. Durham: Duke University Press.
- Oyama, Susan/Griffiths, Paul E./Gray, Russell D. (Hg.) (2001): *Cycles of Contingency*. Cambridge, Mass., London: Cambridge University Press.

- Parry, Sarah/Dupré, John (Hg.) (2010): *Nature After the Genome*. Malden, Mass.: Wiley-Blackwell.
- Pearson, Helen (2006): *Genetics: What Is a Gene?* In: *Nature* 441, 398-401.
- Piatigorsky, Joram (2007): *Gene Sharing and Evolution. The Diversity of Protein Functions*. Cambridge: Harvard University Press.
- Portin, Petter (1993): *The Concept of the Gene: Short History and Present Status*. In: *The Quarterly Review of Biology* 68, 173-223.
- Portin, Petter (2002): *Historical Development of the Concept of the Gene*. In: *Journal of Medicine and Philosophy* 27, 257-286.
- Portin, Petter (2009): *The Elusive Concept of the Gene*. In: *Hereditas* 146, 112-117.
- Prohaska, Sonja/Stadler, Peter (2008): "Genes". In: *Theory in Biosciences* 127, 215-221.
- Rehmann-Sutter, Christoph (2005): *Zwischen den Molekülen. Beiträge zur Philosophie der Genetik*. Tübingen: Francke.
- Rescher, Nicholas (2008): *Process Philosophy*. In: *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Online).
- Reydon, Thomas A. C. (2009): *Gene Names as Proper Names of Individuals: An Assessment*. In: *The British Journal for the Philosophy of Science* 60, 409-432.
- Rheinberger, Hans-Jörg (2000): *Gene Concepts. Fragments from the Perspective of Molecular Biology*. In: Beurton, Peter/Falk, Raphael/Rheinberger, Hans-Jörg (Hg.): *The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 219-239.
- Rheinberger, Hans-Jörg/Müller-Wille, Staffan (2004): *Gene*. In: *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Online).
- Rheinberger, Hans-Jörg/Müller-Wille, Staffan (2009): *Vererbung. Geschichte und Kultur eines biologischen Konzepts*. Frankfurt am Main: Fischer.
- Sarkar, Sahotra/Plutynski, Anya (Hg.) (2008): *A Companion to the Philosophy of Biology*. Malden u.a.: Blackwell.
- Scherrer, Klaus/Jost, Jürgen (2007a): *Gene and Genon Concept: Coding versus Regulation. A Conceptual and Information-theoretic Analysis of Genetic Storage and Expression in the Light of Modern Molecular Biology*. In: *Theory in Biosciences* 126, 65-113.
- Scherrer, Klaus/Jost, Jürgen (2007b): *The Gene and the Genon Concept. A Functional and Information-theoretic Analysis*. In: *Molecular Systems Biology* 3, 1-11.
- Scherrer, Klaus/Jost, Jürgen (2009): *Response to Commentaries on Our Paper 'Gene and Genon Concept: Coding versus Regulation'*. In: *Theory in Biosciences* 128, 171-177.
- Snyder, Michael/Gerstein, Mark B. (2003): *Genomics: Defining Genes in the Genomics Era*. In: *Science* 300, 258-260.
- Stotz, Karola (2005): *Organismen als Entwicklungssysteme*. In: Krohs, Ulrich/Toepfer, Georg (Hg.): *Philosophie der Biologie. Eine Einführung*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 125-143.
- Stotz, Karola (2006): *Molecular Epigenesis. Distributed Specificity as a Break in the Central Dogma*. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 28, 527-544.
- Stotz, Karola (2008): *The Ingredients for a Postgenomic Synthesis of Nature and Nurture*. In: *Philosophical Psychology* 21, 359-381.

- Stotz, Karola/Bostanci, A./Griffiths, Paul E. (2006): Tracking the Shift to 'Postgenomics'. In: *Community Genetics* 9, 190-196.
- Stotz, Karola/Griffiths, Paul E./Knight, Rob (2004): How Biologists Conceptualize Genes: An Empirical Study. In: *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 35, 647-673.
- Theise, Neil D. (2006): Implications of 'Postmodern Biology' for Pathology: the Cell Doctrine. In: *Laboratory Investigation* 86, 335-344.
- Toepfer, Georg (2005): Der Begriff des Lebens. In: Krohs, Ulrich/Toepfer, Georg (Hg.): *Philosophie der Biologie. Eine Einführung*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 157-174.
- Turanov, Anton A./Lobanov, Alexey V./Fomenko, Dmitri E./Morrison, Hilary G./Sogin, Mitchell L./Klobutcher, Lawrence A. et al. (2009): Genetic Code Supports Targeted Insertion of Two Amino Acids by One Codon. In: *Science* 323, 259-261.
- Walsh, Denis M. (2006): Evolutionary Essentialism. In: *The British Journal for the Philosophy of Science* 57, 425-448.
- Warren, Wesley C./Clayton, David F./Ellegren, Hans/Arnold, Arthur P./Hillier, LaDeana W./Kunstner, Axel et al. (2010): The Genome of a Songbird. In: *Nature* 464, 757-762.
- Waters, C. Kenneth (1994): Genes Made Molecular. In: *Philosophy of Science* 61, 163.
- Waters, C. Kenneth (2000): Molecules Made Biological. In: *Revue Internationale de Philosophie* 54, 539-564.
- Waters, C. Kenneth (2007): Molecular Genetics. In: *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Online).
- Whitehead, Alfred North (2008): *Prozeß und Realität. Entwurf einer Kosmologie*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Wilson, Robert A. (2005): *Genes and the Agents of Life. The Individual in the Fragile Sciences: Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.