



Biologie ist anders – warum?

Mathias Gutmann und Peter Nick

- 1.1 **Vom Lebewesen zum Modellorganismus – 17**
- 1.2 **Für welche Fragen sind Modellorganismen zentral? – 23**
- 1.3 **Kriterien und Begrenzungen von Modellorganismen – 31**
- 1.4 **Idee und Aufbau des Buchs – 36**
Literatur – 37

■ Künstliches Leben?

„Wir sind Gott! Es ist eine Jahrtausend-sensation“, „Konkurrenz für Gott“, „Die Schöpfung im Labor“, „Forscher auf der Suche nach der Formel des Lebens“ – so titelten Anfang 2010 die führenden deutschen Zeitungen. Was war geschehen? Wenige Tage zuvor hatte Craig Venter, der zehn Jahre früher das menschliche Genom sequenziert hatte (was wohlgerne etwas anderes ist als „entschlüsselt“), verkündet, dass es ihm gelungen sei, künstliches Leben zu schaffen. Als er im Fernsehen gefragt wurde, ob er damit nicht, wenigstens ein bisschen, „Gott gespielt“ habe, antwortete er trocken: „No, we're not playing anything. We're learning the rules of life.“

Das Produkt seiner Bemühungen, mit einem gewaltigen Aufwand von geschätzten 40 Mio. US\$ hervorgebracht, waren Kolonien eines Bakteriums (*Mycoplasma mycoides*), dessen Erbgut komplett entfernt und durch eine mittels einer „Maschine“ chemisch synthetisierten Version des Erbguts einer verwandten Art, *Mycoplasma genitalium*, ersetzt worden war. Das eingesetzte Genom war zuvor noch etwas abgewandelt worden, indem man unter anderem einen Syntheseweg einfügte, der zur Bildung eines blauen Farbstoffs führte – propagandistisch sicherlich ein geschickter Kniff, denn der Welt erste künstliche Lebensform sah nun sozusagen ihren Erzeuger von einer Petrischale aus mit blauen Augen an.

Ein zweiter Blick zeigt, dass Craig Venter keineswegs *künstliches* Leben geschaffen hat – denn im Grunde veränderte er nur eine existierende, lebende Zelle in einer sehr radikalen Weise. Gleichwohl erregte diese „Gentechnologie auf einer besonders umfassenden Stufe“ sowohl Bewunderung und Abscheu in einem kaum zu erwartenden Ausmaß. Was hier (natürlich bewusst und in provokanter Absicht) zelebriert wurde, war letztlich nur eine neue Stufe von Kontrolle – die ihren Ausdruck insbesondere in Beschreibungen fand, welche wir von Maschinen, nicht aber von Lebewesen her kennen: Es sei nämlich zum ersten Mal gelungen, so jedenfalls die Botschaft, eine Lebensform nach unseren Plänen

völlig neu zu konstruieren. Damit *schien* gezeigt, dass es keine grundsätzliche Grenze zwischen Leben und Technik gebe, dass es uns nun möglich sei, Leben technisch bis ins Letzte zu beherrschen und mithin den Unterschied von „herstellen“ und „erzeugen“ aufzuheben. Ein Auto zu entwerfen und dann zu bauen, oder eine Lebensform zu entwerfen und dann zu bauen, haben in dieser Beschreibung etwas Wesentliches gemeinsam: Wir beherrschen das Werk bis in die Einzelheiten. Aber haben wir es damit auch verstanden, durchdrungen und vollkommen *erklärt*?

Dies jedenfalls ist die Antwort, die Craig Venter in dem genannten Fernsehinterview gab – durch die Schaffung künstlichen Lebens wollte er die Regeln des Lebendigen „erlernen“. Es ging ihm also (auch) darum, Leben zu *erklären* – und zwar durch die Aneignung von Kontrolle.

Jedoch zeigen schon Beispiele aus dem Alltag, dass das Verhältnis von Kontrolle und Erklären nicht so einfach ist, wie es hier unterstellt wird: wir können beispielsweise einen Hefeteig herstellen und dabei jeden einzelnen Schritt so weit kontrollieren, dass wir immer wieder ein standardisiertes Produkt erzielen. Doch haben wir damit auch schon das „Aufgehen“ des Teiges erklärt, oder was genau vor sich geht, wenn die Oberfläche des Gebäcks sich dunkel verfärbt? Ebenso können wir ein Auto lenken, ohne dass wir dazu die Energietransformation im Zylinder oder die Arbeitsweise und Funktion der Nockenwelle verstehen müssen. Wir werden das Verhältnis von Standardisierung, Kontrolle und Erklärung später genauer betrachten (► Kap. 8 Modellbildung); hier genügt es festzuhalten, dass bestimmte Formen von Kontrolle zwar notwendige Voraussetzung von Erklärung sind, aber noch keine hinreichende.

Dasselbe zeigt sich, wenn wir bedenken, dass seit etwa 10.000 Jahren Menschen durch Haltung, Kultivierung und Züchtung den Vererbungsprozess anderer Lebewesen verändern, nämlich von Haustieren und Nutzpflanzen,

und dies in massiver Weise. Doch erst seit etwa anderthalb Jahrhunderten beginnen wir ansatzweise zu *verstehen*, was dabei eigentlich vor sich geht. Die Fähigkeit etwas zu verändern heißt für sich allein also noch lange nicht, dass damit irgendetwas *erklärt* sei. Zum Wesen einer Erklärung muss demnach noch etwas hinzukommen. Was bei einer echten Erklärung hinzukommt, ist *Handeln*, das zu *gezielten Veränderungen* führt. Die Veränderungen werden nicht durch blindes Herumstochern vorgenommen, sondern zuvor wurde etwas überlegt, und aus diesen Überlegungen wurde die Erwartung abgeleitet, dass, *wenn man* in dieser oder jener Form Veränderungen vornehme, *dann* ein bestimmtes Ergebnis zu erwarten sei.

Es ist dieses gezielte, von einem *Verständnis* des Gegenstandes abgeleitete Handeln, was wir wissenschaftliche Methode nennen. Als Ergebnis dieses Handelns entwickeln wir *Erklärungen*, die wir zu *Theorien* zusammenfügen. So entsteht das lebendige Gebäude, das wir *Wissenschaft* nennen. Es ist eine technische, also zutiefst künstliche Welt, und während wir das für unbelebte Gegenstände, seien es Moleküle (Chemie), Energie (Physik) oder eben Maschinen (Technik) ohne groß nachzudenken als Herangehensweise akzeptieren, prallen in der Biologie zwei Welten aufeinander, denn die Gegenstände dieses technischen Zugangs tragen eine Eigenschaft, die wir mit „Leben“ bezeichnen und von der wir annehmen, dass sie durch etwas, was wir „Natur“ nennen, entstanden sei. Diese „Natur“ wird meist in ihrem innersten Wesen als der menschlichen Kunst (Technik) entgegengesetzt verstanden.

Dieser Gegensatz zwischen „natürlich“ und „technisch“ ist keine akademische Spielerei, sondern prägt die Art, wie wir *wissenschaftlich* mit „Lebewesen“ umgehen. Die Spannung, von der Venter behauptete, er habe sie aufgelöst – nämlich zur Seite der Herstellung hin –, ist aber durchaus produktiv, denn von ihr lebt letztendlich dieses

Buch und übrigens auch der Großteil der modernen Biologie. Dabei müssen wir aber bedenken, dass es unterschiedliche Formen von Gegensätzen gibt. Gegensätze können einerseits absolut und ausschließend sein: Die Wahrheit eines Satzes schließt dessen Falschsein aus. Gegensätze können aber auch relativ sein: Für etwas Helles muss nicht unbedingt gelten, dass es nicht dunkel ist; es ist nur hell im Vergleich zu etwas anderem, was uns dunkel erscheint. Wenn Technik und Natur aber nicht absolute, sondern relative Gegensätze darstellen, können wir die „Technik der Natur“ mit einem neuen Zugang verstehen – wir kommen noch darauf zurück.

Auf den Punkt gebracht gibt es zwei Wege, wie wir einen Gegenstand wissenschaftlich bearbeiten können. Diese Wege lassen sich überspitzt mit *beschreiben* und *erklären* bezeichnen. Aber auch diese Begriffe bedeuten keine Wertigkeit und kein Gegensatz, der sich ausschliesse: Denn zwar gelangen wir ohne genaue Beschreibung einer Erscheinung nie zu einer guten Erklärung, zugleich aber können wir gute Beschreibungen nur anfertigen, wenn wir zumindest ein *Vorverständnis* dessen haben, *was* wir beschreiben wollen. *Beschreibung* und *Erklärung* gehören also eng zusammen und sind häufig zwei Seiten derselben Medaille. Wenn man die Medaille in die Hand nehmen möchte, wenn man eine Erscheinung verstehen will, braucht man beide Seiten. Der Unterschied zwischen beschreiben und erklären hängt also vor allem davon ab, von welcher Seite wir auf die Medaille blicken. Dennoch geht Erklärung noch einen Schritt über Beschreibung hinaus und umfasst, wie im Folgenden kurz erläutert wird, eine eigentlich technische Herangehensweise.

■ Beschreiben oder erklären?

Gerade im Vergleich zu einer voll entfalteten Naturwissenschaft wie der Physik, die bis heute Vorbildcharakter auch für andere, jüngere Disziplinen hat, fällt beim Blick auf die Biologie vor allem die ungeheure Vielfalt und Vielgestaltigkeit ihrer Gegenstände

und deren Beziehungen untereinander auf. Die geschätzte Zahl von Arten, die unseren Planeten bevölkern, wird fortwährend nach oben korrigiert – allein für die Landpflanzen geht man inzwischen von etwa 400.000 Arten aus, für Tiere vermutet man gar eine Zahl im Bereich von mehreren bis vielen Millionen. Es verwundert also nicht, dass in der Geschichte der Biologie als Wissenschaft die genaue Beschreibung und *Klassifizierung* unterschiedlicher Lebensformen lange Zeit im Mittelpunkt stand. Die Naturgeschichtsschreibung, die bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts die belebte Natur zum Gegenstand hatte, wurde so zur Wissenschaft der vielen (und gelegentlich Staunen erregenden) Einzelfälle, deren Beschreibung sich häufig an der äußeren Erscheinung orientierte (was wir etwa an den wunderschönen Darstellungen Sybille Merians sehen können).

Als Ergebnis dieser beschreibenden Biologie entstanden umfangreiche Darstellungen, in denen die Besonderheiten der unterschiedlichen Lebensformen in Wort und Bild sehr genau festgehalten sind – wie zum Beispiel die Reisebeschreibungen von Autoren des 18. und 19. Jahrhunderts zeigen (etwa bei Georg Forster, Alexander v. Humboldt, aber auch noch beim jungen Darwin). Wie sich Sommer- und Wintergoldhähnchen farblich und in ihrer Lebensweise voneinander unterscheiden, wie sie ihr Nest bauen, wie viele Eier sie legen und zu welcher Zeit sie sich paaren – das sind wichtige und wertvolle Informationen, die nicht nur erlauben, diese Lebensformen zu unterscheiden. Sie sind auch bedeutsam, wenn man mit diesen Lebensformen nutzbringend umgehen will. Jeder Landwirt, der sein Feld mit Pflanzenschutzmitteln behandelt, wird nur dann erfolgreich sein, wenn dieser Behandlung sehr genaue Beschreibungen der agrochemischen Entwickler vorausgegangen sind. Beschreibungen sind also wertvoll und bedeutsam.

Es wird jedoch oft übersehen, dass für ein *wissenschaftliches*, also nicht nur alltägliches *Verstehen* von Gegenständen auch Beschreibungen eines anderen Typus gebraucht werden – solche nämlich, die es erlauben, Annahmen, Vermutungen und Erklärungen anzufertigen, zu überprüfen, zu stützen und gelegentlich auch zu widerlegen. Auch solche Versuche hat es in der Vorgeschichte der Biologie (die ihren Namen erst im Laufe des 19. Jahrhunderts erhielt) immer schon gegeben. Als besonders wichtig haben sich dabei jene Ansätze erwiesen, die explizit auf als sicher geltendes wissenschaftliches Wissen zurückgriffen. Anfangs waren dies vor allem die Mathematik (man denke nur an die Formalisierungsversuche durch Linné) und die Mechanik (ein Beispiel wäre die durch Descartes inspirierte sogenannte Jatromechanik des 18. Jahrhunderts). Später kamen vermehrt auch weitere physikalische Disziplinen hinzu (etwa Optik und Elektrik) bis hin zur Nutzung chemischen und ingenieurstechnischen Wissens.

Auf dieser Grundlage war es möglich, Lebewesen gezielt zu zerteilen und ihre Teile zu beschreiben und zu strukturieren. Damit konnte man die Art und Weise klären, *wie* Merkmale untereinander zusammenhängen, *wie* Arten voneinander abgegrenzt sind oder *wie* sie sich auf ihre jeweilige Umgebung beziehen. Solche Fragen und Antworten liegen nicht offen zutage, sondern werden durch bisweilen anstrengende geistige Arbeit von uns entwickelt – ebenso wie die Methoden und Werkzeuge, die wir für die Beschreibungen, Präparationen und Messungen benötigen. Wer schon einmal nach erfolgreicher Teilnahme an Bestimmungsübungen durch die Natur gegangen ist, hat sicher schon bemerkt, dass nun viel mehr unterschiedliche Arten von Tieren und Pflanzen wahrgenommen werden. Der Versuch, die Vielfalt von Formen zu ordnen und einzuteilen, verändert also unmittelbar die Art, wie wir diese Vielfalt beschreiben.

Schon die ersten überlieferten Formen wissenschaftlicher Beschreibung gründen auf Erklärungen: In seinem Versuch, die Vielfalt der in der Natur gefundenen Formen zu ordnen, formuliert Aristoteles einige wenige Prinzipien und setzt diese dann ein, um danach die Einteilung vorzunehmen (Das Aristotelische Vier-Ursachen-Schema). Er

sortiert also nicht nur, sondern bemüht sich darum, die besonderen Formen und Ausprägungen sowohl der belebten als auch der unbelebten Natur zu erklären. Grundlage dafür waren grundsätzliche Überlegungen zur Frage der Ursächlichkeit, die in einem Vier-Ursachen-Schema mündeten (Abb. 1.1).

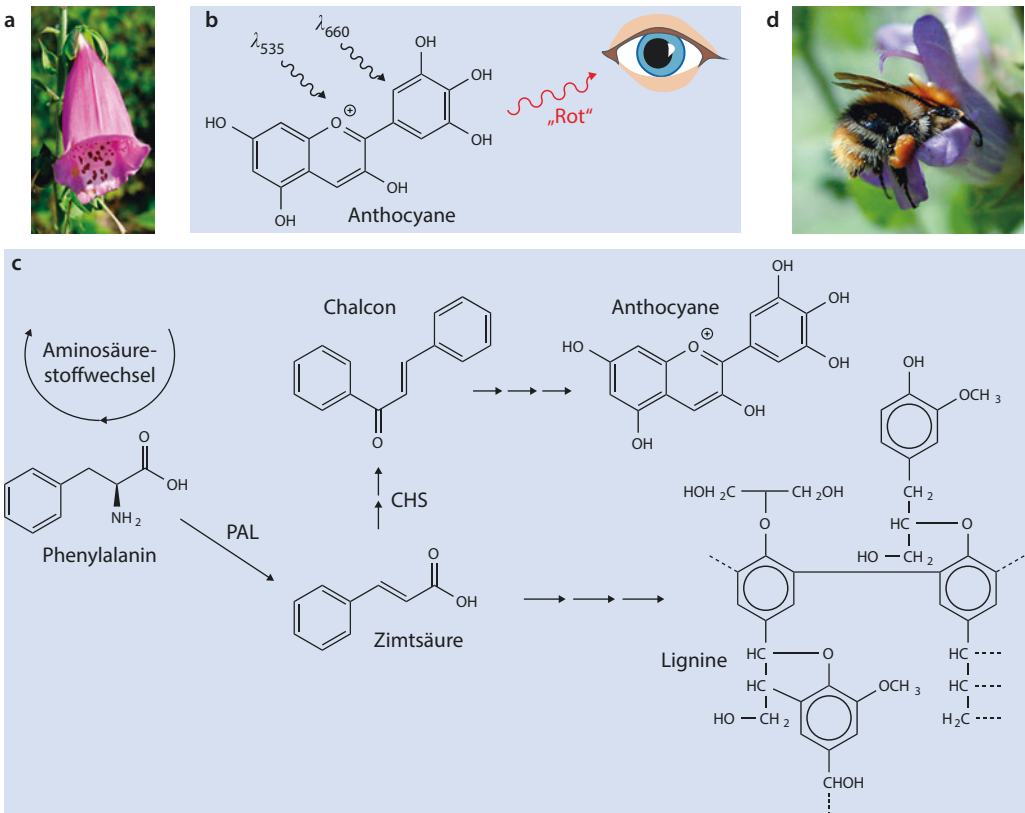


Abb. 1.1 Anwendung des Vier-Ursachen-Schemas auf die Bildung von Anthocyanen in den Blüten der Angiospermen. **a** Formursache: Anthocyane auf der Unterlippe des Fingerhuts werden in bestimmten Zellen der Epidermis gebildet. Das Muster dieser sog. Saftmale ahmt Staubblätter nach. **b** Stoffursache: Anthocyane enthalten viele konjugierte Doppelbindungen, wodurch ein durch elektromagnetische Strahlung leicht anregbares π -Orbital entsteht. Dieses wird durch grünes Licht der Wellenlänge 535 nm optimal angeregt, während rotes Licht der Wellenlänge 660 nm nicht absorbiert werden kann. Dem an der Blüte reflektierten Tageslicht fehlt also der Grünanteil, und wir nehmen die Farbe „rot“ wahr. **c** Wirkursache: Das Enzym Phenylalanin-Ammonium-Lyase (PAL) desaminiert die Aminosäure Phenylalanin zu Zimtsäure, daraus werden über mehrere enzymatische Reaktionen die Lignine gebildet. Die Zimtsäure kann aber auch über Zwischenstufen durch das Enzym Chalcon-Synthase (CHS) zu einem Chalconring zusammengefügt werden, woraus dann in weiteren Reaktionen die gefärbten Anthocyane entstehen. **d** Zweckursache: Das in den Blüten des Salbeis gebildete Anthocyan hat den Zweck, Hummeln anzulocken, die dann den Pollen auf andere Blüten derselben Art übertragen und so den Genfluss der selbst ja unbeweglichen Pflanze sichern

Das Aristotelische Vier-Ursachen-Schema und seine Bedeutung für die Biologie

In seinem Werk *Physik* geht Aristoteles der Frage nach, was begründetes Wissen eigentlich bedeute und wie ein solches Wissen über Naturgegenstände möglich wird. Er kommt zur Schlussfolgerung, dass wir etwas erst dann wirklich wissen, wenn wir seine „Ursachen“ (*aitiai*) kennen. Wissenschaft muss also die Frage nach dem Warum (*dia ti*) stellen und beantworten. Er stellt dann fest, dass es vier Ebenen (*tetrachôs legetai*) gibt, auf denen man eine solche Warum-Frage beantworten kann. Unter anderem über den Vergleich mit Gebrauchsgegenständen versucht er, diese vier Ebenen klar zu machen. Beziehen wir uns etwa auf eine silberne Pferdestatue, dann können folgende sinnvolle Fragen unterscheiden:

- Die Formursache (griech. *eidôs*, lat. *causa formalis*) wäre Gestalt und Begriff einer Statue, aber auch eines Pferdes.
- Die Stoffursache (griech. *hyle*, lat. *causa materialis*) wäre das Silber, aus dem die Statue besteht, aber auch das „Fleisch“ und die „Knochen“ des Pferdes.
- Die Wirkursache (griech. *arche tes kineseos*, lat. *causa efficiens*) wäre der Bildhauer, der die Statue geschaffen hat, aber auch die „Elterntiere“ des Pferdes.
- Die Zweckursache (griech. *telos*, lat. *causa finalis*) wäre die Absicht, das Zimmer mit der Statue zu schmücken, aber auch Pferd selber, welches als geschlechtsreifes Tier wiederum durch Fortpflanzung für die Erhaltung seines *genos* sorgt.

Diese Auftrennung in vier Sichtweisen mag uns auf den ersten Blick fremd erscheinen: Denn für moderne naturwissenschaftliche Erklärungen wird vor allem die *causa efficiens* bemüht.

Damit werden zugleich die „Warum“- durch „Wie“-Fragen ersetzt. Aber auch die anderen Sichtweisen setzen wir immer noch ein, wenn auch häufig, ohne uns dessen bewusst zu sein. Gerade in der Biologie ist die *causa finalis* sehr wichtig, denn Organismen sind zweckmäßig gebaut, und es war bis zu Darwins Buch *On the Origin of Species* sehr schwierig bis unmöglich, die Entstehung solcher „zweckmäßigen“ Gebilde ohne Zuhilfenahme metaphysischer Kräfte oder starker Analogien zu erklären. Auch die *causa formalis* spielt eine große Rolle – nämlich immer dann, wenn es um die Ordnung von Molekülen oder Prozessen in Raum und Zeit geht, zentrale Themen von Zell- und Entwicklungsbiologie. Die *causa materialis* wiederum spielt herein, wenn wir chemische Eigenschaften von Molekülen heranziehen, um biologische Phänomene zu erklären. Die Zeiten des dialektischen Materialismus, als man noch postulierte, „die Zelle kristallisiere aus der Mutterlauge aus“, sind definitiv vorbei, aber wenn wir die Vorgänge bei der Replikation auf chemische Eigenschaften von Nucleinsäuren wie etwa die Zahl und Stabilität von Wasserstoffbrücken zurückführen, setzen wir genau diese Sichtweise der *causa materialis* ein. Aristoteles stellte die vier Ursachen nicht ohne Absicht auch mit Blick auf von Menschen geschaffene Gegenstände dar, weil sich diese Ursachen hier klarer voneinander trennen lassen als bei Beispielen aus der Natur, wo sie miteinander verschränkt sind.

Moderne Erklärungen berufen sich vor allem auf Wirkursachen, seit den großen Fortschritten der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts stark auch auf Stoffursachen. Für Aristoteles spielte vor allem der Begriff der Funktion (also die Zweckursache) eine zentrale Rolle, wobei die

Struktur auf die Funktion abgebildet, also letztlich vollständig aus ihr erklärt werden sollte. Damit hatte er intuitiv eine wichtige Besonderheit der Biologie erfasst – lebende Organismen erscheinen nämlich in hohem Maße zweckmäßig aufgebaut. Die Entstehung dieser Zweckmäßigkeit war lange Zeit eine der schwierigsten Fragen in der Biologie und konnte eigentlich erst durch die Selektionstheorie von Darwin und Wallace auf eine rationale Grundlage gestellt werden.

Obwohl Aristoteles diesen Erklärungsansatz nicht kennen konnte, sind einige seiner auf der Basis der Zweckursache entwickelten Vorstellungen – etwa seine embryologischen Konzepte – bis heute gültig geblieben. Es sei freilich nicht verschwiegen, dass die starke Gewichtung der Zweckursache auch für einige Fehldeutungen und Missgriffe verantwortlich war – nämlich immer dann, wenn der Zweck faktisch als Erklärung für die Struktur von Organen auftritt. So verfügten wir etwa über Augen, *weil* wir sehen, oder Beine, *weil* wir laufen, diesen Organen entsprechen also bestimmte, festgelegte Funktionen, womit weder die Möglichkeit der Umnutzung noch deren Transformation vorgesehen ist. Bezogen auf den Gesamtorganismus und seine Einbindung in die Umgebung ist damit aber schon die Möglichkeit der Veränderung der Arten, in welche das Lebendige geordnet ist, ein Problem: Denn es zeugt eben das Pferd das Pferd, und der Mensch den Menschen. Ein evolutionärer Wandel ist so von vorneherein ausgeschlossen.

Gegenüber Erklärungen in Physik und Chemie, wo nur Wirk- und Stoffursachen als Erklärungswege üblich sind, spielen Zweckzuschreibungen in der Biologie aber eine ebenso bedeutsame wie umstrittene Rolle – was der funktionalen und letztlich der evolutionären Betrachtungsweise geschuldet ist. *Methodisch* ist das durchaus sinnvoll, solange man, auch sprachlich, darauf achtet, dass nicht der Eindruck einer inneren Zielgerichtetheit (Teleologie) entsteht (dazu unten mehr).

Die erste der Aristotelischen Ursachen, die Formursache, war vor allem für die Entwicklungsbiologie wichtig – wenn wir untersuchen, wie sich eine zunächst symmetrische

Zelle polarisiert, wie sich ein zunächst rundes Ei zu einem Organismus mit verschiedenen Körperachsen entwickelt, oder wie aus der räumlichen Ordnung verschiedener Zelltypen ein übergeordnetes Muster entsteht, dann geht es letztlich um Erklärungen, die Form als *Ursache* heranziehen, auch wenn dies selten offen ausgesprochen wird.

Wie wir schon am Beispiel der Aristotelischen Naturbetrachtungen sehen können, fußen beschreibende Einteilung auf Prinzipien, die nicht unabhängig sind von Vermutungen, Annahmen und Erklärungen. Die Biologie als „Wissenschaft der vielen Einzelfälle“ musste also, um diese vielen Einzelfälle sinnvoll *beschreiben* zu können, immer auch *erklären*. Freilich blieb und bleibt das zumeist ungesagt und verborgen – wie umgekehrt der direkte Übergang von Beschreibung zu Erklärung regelmäßig zu Verkürzungen und Fehlteilen führte. Doch selbst diese einfachen Formen des Beschreibens sind schon durch eine präparative Praxis gestützt – in diesem Fall war es die der medizinischen Sektion nahestehende Präparation, die bis in das 19. Jahrhundert hinein für die Naturkunde bestimmend blieb. Auch die bloße Autopsie erfolgt nämlich nicht ohne funktionale Annahmen, wie jeder weiß, der schon einmal anatomische Präparate angefertigt hat. Dem Präparieren traten mit zunehmender Entfaltung der Lebenswissenschaften auch weitere experimentelle Ansätze an die Seite, die nach heutigen Standards gelegentlich krude anmuten, die aber für die Erarbeitung gesetzlicher Zusammenhänge unerlässlich waren – man denke etwa an die galvanischen Experimente mit Fröschen oder an Pfeffers Untersuchungen der Osmose.

Dass trotz großer Verschiedenheit die unterschiedlichen Lebensformen allgemeinen Gesetzmäßigkeiten gehorchen, rückte erst deutlich später in den Brennpunkt der Aufmerksamkeit. Die Zelltheorie von Schwann und Schleiden (1838) legte mit ihrer Aussage, dass alles Leben aus ähnlich gestalteten Einheiten, den Zellen bestehe, das Fundament dafür, dass man einerseits mit Blick auf die Physik, andererseits unter Entwicklung eigener laborgestützter

Zugänge damit begann, solche allgemeinen Gesetzmäßigkeiten des Lebens überhaupt zu suchen. Die Verbindung von kausaler und funktionaler Betrachtung führte dabei zu einer neuen Disziplin, der Physiologie (für tierische Organismen von Johannes Müller und seiner Schule vorangetrieben, während Wilhelm Pfeffer, Julius Sachs und andere die Pflanzenphysiologie begründeten). Die Physiologie verstand sich immer auch als quantitative Wissenschaft und förderte so den Brückenschlag zur Physik. Auch für die beginnende Vererbungslehre rückten spätestens seit Mendel Zahlen und mathematische Beschreibungen in den Vordergrund. Auf der anderen Seite bewegte sich die Chemie über die seit Wöhlers Harnstoffsynthese neu entstandene „organische“ Chemie und die Entdeckung von „Enzymen“ näher an die Biologie heran. Diese Suchbewegungen führten zu drei Schlussfolgerungen, die für die stürmische Entwicklung der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts wegweisend waren:

- Auch für lebende Organismen muss es Gesetze geben, die bei aller Verschiedenheit der Lebensformen gleich oder zumindest ähnlich sind.
- Diese Gesetze hängen mit chemischen und physikalischen Prinzipien zusammen.
- Diese Gesetze lassen sich in messbarer oder zählbarer Form quantifizieren.

Solche Einsichten und die durch sie deutlich gewordene Verbindung mit den Wissenschaften des nicht Belebten ließen auch die Morphologie nicht unberührt – jene Disziplin also, die noch am stärksten mit dem Formproblem verbunden war. Weit über die bloß vergleichenden Ansätze, wie sie etwa durch Goethe und Lavater, aber auch Haeckel, Dorn und Schindewolf verfolgt wurden, führte die Verbindung mit der Physiologie zu einem vertieften Formverständnis, das nach den Kräften und Prinzipien fragte, die Formen erzeugen (etwa Gegenbauer, Uexküll, D’Arcy Thompson). Dieses tiefere Verständnis von Form führte schließlich in Verbindung mit Ingenieurwissenschaften und Architektur zu Konstruktionsmorphologie und Bionik.

Der Blick auf diese Entwicklung der Wissenschaft vom Leben bestärkt unsere Intuition, eine Bestärkung, dass wir in diesem Bereich der Biologie dem, was wir „Erklärung“ nennen, schon weit näher gerückt sind. Was allgemeine Gesetzmäßigkeiten von Lebensformen anbelangt, erscheint auch der Unterschied zur Physik nicht mehr so groß: Wenn der Fall eines Würfels wissenschaftlich behandelt wird, erscheint es ja irrelevant, ob der Würfel grün oder rot ist, ob er vor dem Experiment drei Wochen auf einem Regal gelegen hat, und wer den Würfel wann und wo gekauft hat. All diese Details sind hier wohl nicht von Bedeutung. Ähnlich ist es vielleicht nicht von Bedeutung, ob eine mRNA, die in ein Protein translatiert wird, nun vom Sommer- oder vom Wintergoldhähnchen stammt, obwohl sich diese beiden Arten in der Farbe ihres Scheitels deutlich unterscheiden.

Beim Erklären nehmen wir also jedenfalls Verallgemeinerungen vor – in der Physik ebenso wie in der Biologie. Freilich wirkt die Gleichsetzung der Fallbewegungen eines roten und eines grünen Würfels mit jener Bewegung, die die Schleuderzunge eines Chamäleons vollzieht, doch deutlich weniger irritierend als die Abstraktionsleistung, die nötig ist, um die Translation einer mRNA bei Sommer- und Wintergoldhähnchen (und womöglich die eines Regenwurms) als *gleichartigen* Vorgang zu betrachten. Es liegt auf der Hand, dass man gerade bei diesem Abstraktionsschritt leicht fehlgehen kann. Was, wenn man ein scheinbar belangloses Detail als wichtig erachtet oder, umgekehrt, wenn man einen wichtigen Unterschied als belangloses Detail missversteht? Man wird bei einer völlig anderen Erklärung landen.

Gibt es einen Weg, wie man in der Biologie „wichtig“ und „unwichtig“ erkennen kann, um auf diesem Wege gültige Erklärungen zu finden? Den gibt es durchaus: *Vergleichen*, dann *Abstrahieren* und schließlich *Folgern*.

■ **Vergleichen, Abstrahieren, Folgern – Schlüsseltätigkeiten der Biologie**

Lebensformen sind sehr vielfältig, und diese Vielfalt stellt eine große Herausforderung dar,

wenn man Lebewesen beschreiben will. Selbst Individuen einer Art sind unterschiedlich. Diese Unterschiede sind manchmal so groß, dass es schwierig wird, diese Individuen als Angehörige derselben Art zu erkennen – die manchmal schon weltanschauliche Maße annehmenden Debatten in der Taxonomie legen dafür beredtes Zeugnis ab. Unabhängig von den vielen Grenzfällen gelingt es uns in der Regel jedoch erstaunlich gut, etwa die völlig verschieden aussehenden Hunderassen als Angehörige der Art *Canis lupus familiaris* zu erkennen. Was wir hier – zumeist unbewusst – vornehmen, ist ein *Vergleich*: Wir stellen den Hund vor unseren Augen gedanklich neben die anderen Vertreter dieser Art, die wir früher gesehen und als Hunde erkannt haben, und wir betrachten im nächsten Schritt, ob dieses Tier hinsichtlich bestimmter Gesichtspunkte gleich ist oder eben nicht. Wenn das Wesen vor uns haarig ist, bellende Laute von sich gibt und mit dem Schwanz wedelt, so werden wir zu dem Schluss kommen, dass es sich um einen Hund handeln muss, auch wenn seine Beine so kurz sind, wie wir es sonst nur von Ratten kennen. Diese kurzen Beine werden also von uns als weniger wichtig angesehen und daher ausgeklammert – wir „sehen von ihnen ab“ und genau darin liegt das mit „Abstrahieren“ bezeichnete Vorgehen. Genauso, wie wir bei den Wörtern *noir*, *black* und *niger* von der unterschiedlichen Schreibweise absehen, wenn wir nach ihrer Bedeutung fragen – nämlich die im Deutschen durch „schwarz“ ausgedrückte „Farbe“ –, werden wir also von der konkreten Ausprägung eines Merkmals (etwa der Beinlänge) absehen, wenn wir sowohl Pudel als auch Windhund als Exemplare von *Canis* bezeichnen. Andererseits führt eine Übereinstimmung in einem bestimmten Merkmal nicht automatisch dazu, dass wir zwei Lebewesen derselben Gruppe zuordnen. Auch wenn die Beine eines Windhundes ebenso lang sind wie die einer Meeresspinne (Majidae), kämen wir dennoch nicht auf die Idee, beide Tiere als „zur selben Gruppe gehörig“ zu betrachten.

Was ist hier eigentlich geschehen? Wir haben auf *erklärende* Prinzipien zurückgegriffen, um eine *Abstraktion* vorzunehmen.

Wir behandeln hierbei zwei Gegenstände als gleich in einer bestimmten Hinsicht:

$$A \stackrel{x}{=} B$$

Soll heißen: A ist B gleich in Hinsicht auf „x“. Das „x“ gibt den Gesichtspunkt an, unter dem wir vergleichen und feststellen, dass beide einander gleichen. Indem wir so verfahren „sehen wir ab“ davon, dass es sich nicht um *dieselben* Dinge handelt – es liegen ja eben zwei davon vor. Das „Absehen“ von und das „Hinsehen auf“ sind also die beiden Seiten desselben Verfahrens: der *Abstraktion*. Die beiden Gegenstände können also zugleich einander gleich und ungleich sein. Hinsichtlich der von uns als relevant eingeschätzten Gesichtspunkte Fell, Bellen, Schwanzwedeln ist das Wesen vor uns den früher gesehenen Hunden gleich, in puncto Stummelbeine allerdings nicht. Wir gelangen auf diese Weise zu Typen von Lebewesen, denen wir die einzelnen Exemplare (als Repräsentanten) zuordnen. Dies stellen wir auch genau so dar: durch ihre Typenexemplare in naturkundlichen Sammlungen oder Bestimmungsbüchern.

Solche Vergleiche erlauben uns nicht nur, das Wesen vor uns als Hund zu erkennen, sie vermitteln uns gleichzeitig Wissen über dieses Wesen, das wir gar nicht selbst empirisch überprüft haben: Da das Tier vor uns ein Hund ist, und wir wissen, dass Hunde Wirbeltiere sind, können wir *folgern*, dass im Rücken dieses Wesens vor uns eine Wirbelsäule zu finden ist, in deren Innern wichtige Nervenbahnen verlaufen. Wir wissen das, obwohl wir den Hund vor uns gar nicht aufgeschnitten haben. Dieses Wissen gründet also nicht auf unsere konkrete Erfahrung mit diesem Hund vor uns, sondern ist *nicht-empirisches* Wissen – auch wenn es unstrittig ist, dass unser Wissen über Hunde, deren Wirbelsäule und die Ähnlichkeiten zu der Wirbelsäule von Fischen nicht „ausgedacht“, sondern empirisch erworben wurde (freilich nicht von uns selbst am Beispiel des Hundes vor unseren Augen).

Warum können wir das? Wir nutzen hier zwei logische Prinzipien, nämlich die

Symmetrie (wenn „A gleich B“, dann gilt auch „B gleich A“) und die *Transitivität* (wenn „A gleich B“ und „B gleich C“, dann gilt auch „A gleich C“). Das funktioniert deswegen, weil der Begriff „Hund“ dem Begriff „Wirbeltier“ untergeordnet ist (*Subordination*). Die umgekehrte Richtung ist nicht zwingend – die Erkenntnis, dass das Wesen vor mir ein Wirbeltier ist, erlaubt nicht zwingend den Schluss, dass es sich um einen Hund handeln muss. Das muss ich erst anhand anderer, für Hunde charakteristische Merkmale (Fell, Bellen, Schwanzwedeln) empirisch überprüfen.

Es finden sich auch andere Vergleiche in der Biologie, bei welchen aber etwas anders argumentiert wird. So können wir sicher sagen, dass etwa der Arm eines Menschen kein Hebel ist; er kann aber so beschrieben werden, als ob er einer wäre. Wir können dann zum einen die Hebelgesetze nutzen, um die Arbeitsweise (die Funktion) einer Vertebraten-Vorderextremität mechanisch zu verstehen. Zugleich aber können wir auch gewisse Eigenschaften der Bauelemente dieser Extremität folgern, die vorliegen müssen, damit eine Hebelfunktion überhaupt stattfinden kann (etwa was deren Steifigkeit oder Elastizität anbelangt).

Die Unterscheidung von empirischem und nichtempirischem Wissen ist schon deshalb wichtig, weil gelegentlich hinter scheinbar empirischen Fragen nichtempirische stehen – ein schönes Beispiel ist etwa die Frage nach der Definition von Leben, die ein gut biologisches, echt empirisches Problem zu sein *scheint*, es aber nicht ist! Wir kommen im Schlußkapitel darauf noch zurück.

Gerade im Vergleich zu einer „klassischen“ Naturwissenschaft wie der Physik fällt auf, dass in der Biologie einerseits ein höheres Maß von verallgemeinernder Abstraktion und Typenbildung investiert werden muss. Andererseits spielt selbst bei der Gewinnung von Prinzipien das Vergleichen eine wichtige Rolle. Um nämlich interessante Abstraktionen richtig vollziehen zu können, werden zwei Voraussetzungen benötigt:

- Eine klare und robuste Vorstellung davon, wie ich in diesem unwegsamem Gelände einen Weg suche, nach welchen Suchkriterien also „wichtig“ und „unwichtig“ erkannt werden können. Diese wissenschaftliche Suchstrategie (*Heuristik*) gehört zum Handwerkszeug einer jeden erklärenden (sog. nomothetischen) Wissenschaft, die Wissen um Gesetzmäßigkeiten nutzt. Diese Suchstrategie ist das, was der Begriff *Modellbildung* eigentlich umschreibt, und die auch auf die Gesetze abzielt, die wir bei der Beschreibung und Strukturierung lebendiger Körper nutzen können. Wie und warum diese Suche so gestaltet wird, wird im Schlussteil dieses Buches behandelt.
- Eine möglichst genaue und fundierte *Beschreibung* des Vorgangs, den ich erklären möchte, am besten für die Lebensform, für die ich diese Erklärung anfertigen will. Je hochwertiger meine Beschreibung, desto sicherer und präziser kann ich die Suche nach einer Erklärung gestalten. Es gibt also keinerlei Grund, über beschreibende (sog. idiografische oder deskriptive) Wissenschaft die Nase zu rümpfen. Keine gute Erklärung ohne gute Beschreibung! Gute Wissenschaft braucht beides.

Vergleichen und Abstrahieren sind nicht nur zentrale Techniken, um die Vielfalt von Lebensformen beschreibend ordnen zu können, sie bilden auch die Voraussetzung, um Biologie folgernd erklären zu können. Zwar wissen wir oft intuitiv, was vergleichbar ist und was nicht, aber um von einem unbestimmten „Bauchgefühl“ zu einer rationalen Heuristik zu gelangen, brauchen wir noch eine systematische Methode. Diese Methode hat sich interessanterweise ebenfalls aus einem Vergleich entwickelt, nämlich dem Vergleich zwischen Maschinen und Lebewesen.

■ Lebewesen als Maschinen: der Weg von der Metapher zur Modellbildung als zentraler Methode

Schon seit der Antike spielen Technikvergleiche eine wichtige Rolle bei der Erklärung von Lebewesen, wobei sich die Antike natürlich auf klassische Maschinen wie Hebel-, Seilzugkonstruktionen und Puppen, aber auch auf andere künstliche Hervorbringungen wie den Hausbau oder sogar die Haushaltung bezog. Auf der Grundlage solcher Vergleiche versucht Aristoteles die Besonderheit lebendiger Organisation zu erklären und zugleich die Prinzipien zu bestimmen, nach denen sich Belebtes von Unbelebtem unterscheidet. Parallel zur Rolle von Technik als Metapher für Lebewesen entfalteten die technischen Disziplinen auch unmittelbar einen großen Einfluss auf die Lebenswissenschaften. Maschinenbau, Elektrotechnik, Optik und vor allem die Informatik stellten nicht nur neue und immer ausgefeiltere Bilder, Modelle und Vorstellungen für den erkennenden Vergleich von biologischen Organismen zur Verfügung, sondern lieferten der Biologie auch ganz konkret neue methodische Werkzeuge. Die stürmische Entwicklung der Molekularbiologie der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts, die heute letztlich alle biologischen Teildisziplinen geprägt hat, hätte ohne dieses Fundament vermutlich nie stattfinden können.

Maschinen und Maschinentypen änderten sich also im Laufe der Geschichte, ja es wurden gänzlich neue Typen hervorgebracht. Dennoch blieb der Vergleich mit technischen Systemen bis heute ein wichtiger Weg, um Lebendiges verstehen und erklären zu können. Oder anders ausgedrückt: Der Bezug auf Technik war für die Biologie über viele Jahrhunderte hinweg eine wichtige heuristische Triebkraft. So finden wir in der neuzeitlichen Auseinandersetzung zwischen Mechanizismus und Vitalismus (s. unten) beide Elemente wieder, nämlich zum einen den Technikvergleich, zum anderen die Erkenntnis, dass Belebtes und Unbelebtes grundsätzlich verschieden

seien. Aber erst mit dem Siegeszug der physikalischen Wissenschaften im 18. und der Chemie im 19. Jahrhundert wurde von den ursprünglich vielfältigen Wegen der Erklärung (**Das Aristotelische Vier-Ursachen-Schema**) der Schwerpunkt auf Kausalerklärungen (Wirkursachen) gelegt. Die Frage danach, ob es möglich sei, Bestandteile von lebenden Organismen oder die Materialien, aus denen sie aufgebaut sind, auch auf „anorganische“ Weise hervorzubringen, erhielt zwar mit den beeindruckenden Erfolgen der chemischen Synthese eine erste Antwort. Die Debatte, ob und in welcher Weise lebende Organismen auf Chemie und Physik reduzierbar sind, dauert dagegen auch heute noch an.

Ein Grund dafür ist sicherlich die offensichtliche Funktionalität von lebenden Organismen, die man, anders als einen physikalischen oder chemischen Vorgang, eben nicht allein über Kausalerklärungen befriedigend erklären kann. Vielmehr muss man hierfür auch Zweckursachen („Wozu ist es gut?“) heranziehen. Genau an dieser Stelle werden die Vergleiche mit Maschinen wieder wichtig – Maschinen sind ja offensichtlich „für etwas gut“, sie erfüllen einen Zweck, und der heuristische Weg, eine biologische Erscheinung durch einen Vergleich mit einer passenden Maschine zu erklären, erlaubt daher nicht nur, den Vorgang zu verbildlichen, sondern schlägt gleichzeitig auch noch die Brücke zur Funktion.

Nehmen wir als Beispiel die in Durchmesser und Dicke kontrollierbare Linse im Wirbeltierauge, dann kann deren Funktion bestimmt werden als „fokussiert Licht, das die Hornhaut durchdringt, auf die Netzhaut“. Wenn wir dies nun mit der Linse in einem Brennglas vergleichen, weil diese Lichtstrahlen bündeln kann, ereignet sich nun zweierlei: zum einen wird eine Struktur – die „Linse“ des Auges – so beschrieben, dass sie eine Leistung hervorbringt, nämlich die Beugung und Brechung des Lichts. Zum zweiten wird explizit auf eine technische Form verwiesen – Linsen sind ja technische Gebilde und werden in Brillen, Lupen, Kameras oder Teleskopen verbaut.

Wir stellen also eine Gleichheitsbeziehung zwischen dem technischen Artefakt und der biologischen Struktur her. Das geht weit über die Linse als technisches Bild für das Auge hinaus. Wir können nun nämlich die Gesetze, die wir an technischen Linsen formuliert haben (also den gesamten Bereich der geometrischen und physikalischen Optik) einfach auf das Auge übertragen und damit dessen Funktion beschreiben. Und diese Übertragung bringt uns auf ganz neue Gedanken – plötzlich verstehen wir, warum ein etwas zu langer Augapfel dazu führt, dass jemand kurzsichtig ist oder warum ältere Menschen eine Lesebrille benötigen.

Dieser Gedankenweg (der historisch nicht so zielgerichtet verlief) – die technische Linse als (zunächst funktionelles) Bild für das Auge, die genauere und systematische Betrachtung dieses Bilds und die Rückübertragung der an diesem Modell gefundenen Gesetzmäßigkeiten auf das „Vorbild“ Auge – ist zur zentralen Methode der modernen Biologie geworden. Genau dieser Gedankenweg ist mit dem Begriff Modellierung gemeint (Phasen der Modellierung, eine weitergehende Darstellung in ► Kap. 8 Modellbildung).

Phasen der Modellierung

Das Wort *Modell* stammt aus dem italienischen *modello*, womit eine Person gemeint ist, die in der Malerei als Vorbild dient. Aber schon in der Antike bezeichnet *modulus* den Maßstab, nach welchem die Proportionen von Baugliedern oder Baukörpern aufeinander bezogen werden können (etwa das Verhältnis von Säulenlänge und -durchmesser als Grundmaß für einen Tempel im dorischen oder ionischen Stil). Damit ist nicht das „Abbildern“ die entscheidende Operation, sondern die Erzeugung von Vorbildern und Maßstäben, an denen letztlich etwas „ins Maß gebracht“ wird. Wer modelliert, bildet also durchaus auch ab – wesentlich aber,

indem er „auf ein Maß bringt“. Dies geht über den reinen Vergleich von Längen natürlich weit hinaus. Damit ist auch gleichzeitig klar, dass in der wissenschaftlichen Modellierung immer auch etwas gemessen wird. Modelle führen also letztendlich in der einen oder anderen Form zu Zahlen. Das ist wichtig, denn die Qualität eines Modells wird auch daran gemessen, wie genau die daraus abgeleiteten Vorhersagen sind – und dazu muss quantifiziert werden. Diese etymologischen Wurzeln deuten schon an, dass es nicht darum geht, etwas abzubilden, sondern dass man mithilfe dieser Abbildung in einem zweiten Schritt etwas vorhersagen möchte. Der Karlsruher Physiker Heinrich Hertz hat den Kern der Modellierung (1894) in einer berühmt gewordenen Passage so dargestellt:

» ... erlaubt uns, zukünftige Erfahrungen vorauszusehen. Das Verfahren ... ist dieses: Wir machen uns innere Scheinbilder oder Symbole der äußeren Gegenstände, und zwar machen wir sie von solcher Art, dass die denotwendigen Folgen der Bilder stets wieder die Bilder seien von den naturnotwendigen Folgen ...

Entscheidend für den Erfolg einer Modellierung ist nicht nur der metaphorische Anfang (Adern sind wie Leitungen, Knochen sind wie Hebel), sondern vor allem auch das Gespür bei der sogenannten *Explikation* dieser anfänglichen Metapher. Denn hieraus gewinnt man Schlussfolgerungen, an welchen sich die Qualität der Modellierung überprüfen lässt (etwa bezüglich der sich aus dem Modell ergebenden Elastizität der Gefäßwände oder der Eigensteifigkeit der Knochen). Der Weg von der bildlichen Darstellung zum Werkzeug der quantitativen Vorhersage erfolgt also in charakteristischen Phasen, die mit Metapher,

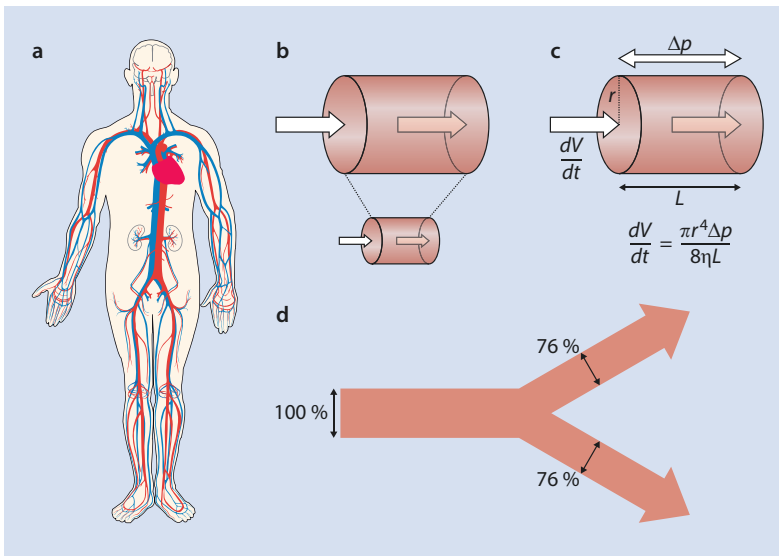
systematischer Explikation, Modellierung und Vorhersage (Implikation) beschrieben werden können und kurz am Beispiel des Blutkreislaufs erläutert seien (■ Abb. 1.2): Ausgangspunkt der Modellierung ist eine möglichst gute und genaue *Beschreibung* eines Phänomens, hier etwa des Verlaufs von Arterien und Venen im menschlichen Körper (■ Abb. 1.2a). Achtung: In dieser Beschreibung sind schon sehr viele Annahmen, bildliche Vorstellungen und Überlegungen versteckt – der von Harvey erstmals beschriebene Blutkreislauf lag nämlich nicht offen zutage, sondern musste in einer Verbindung aus mühsamer Beobachtung und für die damalige Zeit recht verwegenen Überlegungen erschlossen werden. In einer Zeit, als das Sezieren eines menschlichen Leichnams noch verboten war und daher heimlich, nachts, bei schummriger Beleuchtung stattfinden musste, war es ein heroisches Unterfangen, den Verlauf der Blutadern im menschlichen Körper kartieren zu wollen. Anhand eines oft blutigen und oft nicht mehr vollständigen (nicht ohne Grund verfügten im Mittelalter die Scharfrichter über die besten medizinischen Kenntnisse) Körpers zu entscheiden, ob sich Adern wirklich entsprachen oder nur aufgrund individueller Abweichungen oder der Umstände auf dem Richtplatz zufällig beieinanderlagen, war eine große wissenschaftliche Leistung, bei der genaue Beobachtung, gute Intuition beim Vergleichen, aber auch ziemlicher Scharfsinn beim Schlussfolgern gefordert waren. Die uns heute selbstverständlich erscheinende Vorstellung eines Kreislaufs konnte Harvey übrigens gar nicht beobachten (an lebenden Menschen kann man den Blutfluss in den Adern ja gar nicht verfolgen, an Leichen kann man

zwar den Verlauf der Adern sehen, das Blut fließt aber nicht mehr). Harvey hat diese Vorstellung aus einer logischen, aber für die damalige Zeit eigentlich sehr kühnen Überlegung abgeleitet: Da das Herz ständig Blut durch den Körper pumpt, müssten gewaltige Mengen an Blut erzeugt und gleichzeitig an anderer Stelle verbraucht werden. Da Menschen selbst beim Verlust kleiner Mengen von Blut ihr Leben verlieren, muss die Menge des Blutes andererseits begrenzt sein. Diese Widersprüche lassen sich zur Deckung bringen, wenn man annimmt, dass das Blut in einem geschlossenen Kreislauf durch den Körper wandert. Im nächsten Schritt wird nun das Phänomen (eigentlich die Beschreibung dieses Phänomens) in ein Bild (*Metapher*) übersetzt (■ Abb. 1.2b). Typisch für diese Phase sind „Das-ist-so-wie-jenes“-Aussagen („Der Blutkreislauf des Menschen ist *so wie* ein in sich geschlossenes System kommunizierender Röhren“). Diese Abbildung ist vermutlich der intuitivste Schritt bei der gesamten Modellierung überhaupt. Ob die Wahl des Bildes gelungen war oder nicht, erweist sich nämlich oft erst viel später. Merkwürdigerweise lässt man das ursprüngliche Phänomen erst einmal links liegen, wenn man die Metapher gefunden hat. Der Anatom verlässt also den Seziertisch und beschäftigt sich in den nächsten zwei Phasen gar nicht mit den Adern in der vor ihm untersuchten Leiche, sondern mit dem Verhalten der kommunizierenden Röhren, die er als Bild für die Adern herangezogen hat. An diesen Röhren beobachtet und überlegt er, wie sich der Durchfluss verändert, wenn die Röhre enger oder weiter ist, was passiert, wenn mehr oder weniger Druck angelegt wird oder wenn man

1

statt flüssigem Wasser zähen Honig durch die Röhre fließen lässt. Natürlich liest er auch nach, wie die alten Römer ihre Wasserleitungen gebaut haben und was die Physik über den Transport von Flüssigkeiten in Röhren herausgefunden und diskutiert hat. Am Ende dieser am Modell vorgenommenen *systematischen Explikation* wird er erkennen, dass eine doppelt so dicke Röhre nicht nur doppelt, sondern mehr als zehnmals so viel Wasser transportieren kann, dass der Transport mit dem Druck zu- und mit der Zähigkeit der Flüssigkeit abnimmt und dass der Fluss durch eine lange Röhre deutlich schwieriger zu bewerkstelligen ist als durch eine kurze.

Die in dieser systematischen Explikation gefundenen Gesetzmäßigkeiten lassen sich nicht nur in Worten, sondern auch in mathematischer Form beschreiben, und damit ist der Übergang zur *Modellierung* vollzogen (■ Abb. 1.2c). Aus der Metapher hat sich nun ein Modell entwickelt, mit dem man über mathematisches Schlussfolgern Vorhersagen ableiten kann. Etwa sagt das Gesetz von Hagen-Poiseuille voraus, dass der Volumenfluss in der vierten Potenz zunimmt, wenn der Radius steigt. Daraus lässt sich ableiten, dass (wohlgemerkt unter Annahme eines geschlossenen Kreislaufs) eine sich symmetrisch verzweigende Ader zwei Töchter bildet, deren Radius um



■ **Abb. 1.2** Phasen der Modellierung am Beispiel des menschlichen Blutkreislaufs. **a** Stark vereinfachtes Schema von Arterien (rot) und Venen (blau) im menschlichen Organismus, die nach Harvey einen geschlossenen Kreislauf bilden. **b** Man stellt sich den Blutkreislauf „so wie“ ein System von Röhren vor (Metapher). Nun überlegt man sich, was in Röhren geschieht, wenn man sie etwa verengt oder erweitert (systematische Explikation). **c** Nun folgt die Modellierung: Aufgrund von physikalischen Überlegungen leitet man Gesetzmäßigkeiten über den Volumenfluss in Abhängigkeit von Druckabfall (Δp), Viskosität der Flüssigkeit (η), Radius (r) und Länge (L) der Röhre ab. Dabei stellt man fest, dass der Volumenfluss mit der vierten Potenz des Radius ansteigt. **d** Aus der Modellierung lassen sich nun experimentell überprüfbare Voraussagen (Implikationen) ableiten, etwa über die Weite sich symmetrisch verzweigender Adern

ein Viertel geringer ist (■ Abb. 1.2d). Mit dieser Ableitung (*Implikation*) des Modells kann nun der Anatom an den Seziertisch zurückkehren und nachmessen, ob das stimmt.

Dieser Kreislauf der Modellierung ist in der Regel kein Kreislauf, sondern eine Spirale, wobei die Präzision der Aussagen bei jeder Runde zunimmt. Dennoch muss man im Bewusstsein behalten, dass das Modell in unserer Vorstellung durch die Auseinandersetzung mit dem Gegenstand unserer Forschung entsteht. Das Modell „ist“ nicht dieser Gegenstand. Herbert Stachowiak hat diese Beziehung in seinen berühmten gewordenen drei Kriterien von Modellen auf den Punkt gebracht (Stachowiak 1973):

1. *Abbildung*: Ein Modell ist stets eine Abbildung von etwas.
2. *Verkürzung*: Ein Modell erfasst nur jene Attribute des Originals, die relevant erscheinen.
3. *Pragmatismus*: Ein Modell ersetzt das Original in Bezug auf etwas, für einen bestimmten Zweck.

Wichtig ist dabei aber, dass jedes Modellieren mit dem dritten Aspekt beginnt – es muss schon bestimmt sein, was genau eigentlich zu modellieren ist, bevor geeignete Vergleichsgegenstände gefunden werden können.

Aber die aus dem Technikvergleich entstandene, systematische Suchstrategie zur Erklärung von Lebewesen entwickelte sich noch weiter. Nachdem viele grundsätzliche Gesetzmäßigkeiten von Lebewesen beschrieben und erklärt waren, oft sogar in mathematischer Weise mit quantitativen Beziehungen, wurde nämlich eine neue Stufe eingezogen. An die Stelle des technischen Artefakts trat nun immer häufiger ein schon genau bekanntes Lebewesen, von dem man dann vergleichend für andere, weniger bekannte Lebewesen Schlussfolgerungen

ableitete und an dem man, *stellvertretend für andere Lebewesen*, bestimmte Gesetzmäßigkeiten untersuchte. Durch diese Weiterentwicklung war der Schritt von der Modellbildung zu den Modellorganismen vollzogen, und damit sind wir beim Thema dieses Buchs angelangt.

1.1 Vom Lebewesen zum Modellorganismus

■ Vitalismus versus Physikalismus/ Mechanismismus

Der deutlich höhere Abstraktionsgrad und die darauf aufbauende Formalisierung sind nicht die einzigen Merkmale, die Physik und Biologie trennen. Neben die Typenbildung tritt das zweite Alleinstellungsmerkmal der Zweckmäßigkeit. Lebewesen erscheinen in hohem Maße funktional – sie *können* nur überleben, *weil* sie in der Lage sind, Widrigkeiten und Probleme zu überwinden und zu lösen. Darin scheint eine Art von „Intelligenz“ auf, die man im Fall eines Würfels vergeblich sucht. Diese auf einen „Zweck“ ausgerichtete Organisation von Lebewesen prägte die Biologie über lange Strecken ihrer Geschichte und führte zu dem Versuch, die Eigenständigkeit von Biologie als Wissenschaft durch die Annahme zu begründen, dass in Lebewesen eigene Gesetzmäßigkeiten gälten, die nicht durch die Gesetze von Physik und Chemie zu erklären seien, sondern über diese hinausgingen. Auch wenn dieser sogenannte Vitalismus aus heutiger Sicht ein Irrweg war, war er für die Entwicklung der Biologie fruchtbar, weil er einen neuen Forschungsweg in Gang setzte. Ziel dieses Forschungswegs war es, die in der Biologie augenfällige Zweckmäßigkeit mit den Gesetzmäßigkeiten der nichtbiologischen Naturwissenschaft in Einklang zu bringen. Das bedeutet nicht, dass man letztendlich Biologie als Spezialfall von Physik und Chemie behandelt (sog. Physikalismus oder wegen des Bezugs auf Maschinen auch Mechanizismus). Der Versuch, die Meiose

quantenphysikalisch (oder, um eine geringere Fallhöhe zu nennen, proteinchemisch) zu erklären wäre, obwohl theoretisch machbar, nicht direkt fruchtbar, weil er eben nur Teile der Meiose erklären könnte, während die ganzen funktionalen Aspekte (Folgen der Meiose für die genetische Verschiedenheit und die Wechselwirkung der Nachkommen mit ihrer Umwelt) außen vor blieben. Wir müssten also schon ein Verständnis des zu erklärenden Vorganges (hier: Meiose) entwickelt haben, um etwa eine proteinchemische Erklärung anfertigen zu können. Vitalismus und Physikalismus/Mechanismus scheinen also Extrempositionen zu formulieren, die zwar jeweils wahre Kerne enthalten, aber offenbar ebenso spezifisch blinde Flecken.

Der wahre Kern des Vitalismus ist das Augenmerk auf die Funktionalität von lebenden Organismen, sein blinder Fleck liegt darin, dass er ignoriert, dass die Gesetze von Physik und Chemie natürlich auch in lebenden Organismen gültig sind und den Rahmen bilden müssen, um lebende Organismen, ihren Aufbau, ihr Verhalten etc. zu erklären. In dieser Erkenntnis liegt der wahre Kern des Physikalismus/Mechanismus. Sein blinder Fleck liegt wiederum darin, dass Funktionalität weder in der Physik noch in der Chemie vorkommen, und dass der Versuch, diese Besonderheit von lebenden Organismen zu ignorieren, daher keine wirkliche Erklärung *biologischer* Phänomene erlaubt, weil diese unvollständig bleiben muss. Gibt es einen „dritten Weg“, der den Gegensatz von Vitalismus und Physikalismus überwindet?

Die Biologie hat diesen Weg schon längst eingeschlagen, aber dies ist nur wenigen bewusst. Dieser Weg, nach einem von W.E. Ritter (1919) geprägten Begriff als *Organizismus* bezeichnet, richtet das Augenmerk darauf, dass Lebewesen in vielschichtiger und dynamischer Weise organisiert sind. Als Grundeinheit des Lebens wird üblicherweise die Zelle angesehen, die sich ihrerseits in funktionelle Einheiten wie Organellen und Kompartimente untergliedert, die sich wiederum aus Komplexen von Makromolekülen

aufbauen. In der anderen Richtung sind Zellen zu Geweben zusammengefasst, die sich wiederum zu Organen zusammenschließen, welche jeweils bestimmte Funktionen erfüllen. Bei einem solch vielschichtigen System werden auf der Ebene des Ganzen neue Eigenschaften und Gesetzmäßigkeiten sichtbar, die sich auf der Ebene seiner Teile nicht finden lassen, in den Worten von W.E. Ritter (1919):

» Wholes are so related to their parts that not only does the existence of the whole depend on the orderly cooperation and interdependence of its parts, but the whole exercises a measure of determinative control over its parts.

Das ist nicht neu – schon Kant formulierte:

» In einem solchen Produkte der Natur wird ein jeder Teil, so, wie er nur durch alles Übrige da ist, auch als um der anderen und des Ganzen willen existierend, d.i. als Werkzeug (Organ) gedacht.

Kant sieht diese *natürliche* Zweckmäßigkeit eher als Eigenschaft unserer Beschreibung, was wir in ► Kap. 8 Modellbildung noch im Detail besprechen wollen. An dieser Stelle genügt es, wenn wir uns klarmachen, dass die Debatte um Physikalismus und Vitalismus in die Irre führt, weil es in der Biologie eigentlich gar nicht um *Lebewesen* geht, sondern um *Organismen* – und damit sind Lebewesen gemeint, *die als funktionale Einheiten strukturiert und beschrieben wurden*.

Die Begründung für diese These wird in ► Kap. 8 Modellbildung noch genauer dargelegt werden. Hier zunächst einmal eine stark verkürzte Darstellung, die sich mit einigen Gedanken von Ernst Mayr aus seinem Buch *This is Biology* auseinandersetzt, weil daraus auch recht schnell klar wird, warum Modellorganismen für die Biologie so wichtig sind. Mayr beginnt damit, dass er erst einmal klarstellt, dass es „Leben“ als „Ding“ oder „Objekt“ gar nicht geben kann – allenfalls gibt es eine Aktivität, die „Leben“ heißt:

- » To elucidate the nature of this entity called 'life' has been one of the major objectives of biology. The problem here is that 'life' suggests some 'thing' – a substance or force – and for centuries philosophers and biologists have tried to identify this life substance or vital force, to no avail. In reality, the noun 'life' is merely a reification of the process of living. It does not exist as an independent entity. One can deal with the process of living scientifically, something one cannot do with the abstraction 'life'.

Diese vorsichtige – und gelegentlich als reduktiv verstandene – Auffassung von „Leben“ ist deshalb wichtig, weil sie eine versteckte Mahnung enthält, dass es nämlich ein Irrweg wäre, die Besonderheit der Biologie mit einer „Lebenssubstanz“ oder „Lebenskraft“ begründen zu wollen. Der Irrweg besteht darin, dass sich Biologie gar nicht damit befasst, „was“ Leben ist, sondern lediglich damit, „wie“ Lebewesen sind; „Leben“ bezeichnet damit nichts anderes als besondere Form, in der Lebewesen *tätig* sind (nämlich indem sie z. B. wachsen, sich ernähren, sich bewegen, oder sich fortpflanzen). Die „Substanz“ (die Moleküle) und die „Kräfte“ (die physikalischen Gesetze) können dafür getrost dieselben sein wie in der unbelebten Natur.

Biologie als eigenständige Wissenschaft beruht also auf der Besonderheit von „Leben“ als *Aktivität*. Diese Aktivität entsteht aus der Verbindung zahlreicher physikalisch-chemischer Prozesse man denke etwa an die zahlreichen enzymatischen Reaktionen, die gleichzeitig in einer Zelle ablaufen und die natürlich alle den Gesetzen der Thermodynamik gehorchen, aber auf eine „geschickte“ Weise miteinander verknüpft sind, oder um es mit einem Bonmot von Manfred Eigen zu sagen „*Life does not break the laws of physics, but it moves along their borders*“. Die Besonderheit von „Leben“ liegt also in biologischer Sichtweise in dieser besonderen Art, in welcher diese

physikalisch-chemischen Prozesse verknüpft und organisiert sind. Wenn man nun, von der physiko-chemischen Beschreibung dieser Prozesse ausgehend, zur Ebene des ursprünglichen Lebewesens in seiner Lebendigkeit wieder zurückkehrt, erkennt man auf der Ebene dieser Gesamtheit Eigenschaften, die auf der physiko-chemischen Ebene nicht zu finden waren – diese werden häufig mit *Emergenz* bezeichnet, um deren besonderen Charakter zu markieren. Der Status solcher Phänomene ist aber umstritten. Biologie als Wissenschaft beschäftigt sich also damit, wie diese physikalisch-chemischen Prozesse sich so organisieren, dass dieses so entstandene Ganze „lebt“ (Mayr 1997):

- » The demise of vitalism, rather than leading to the victory of mechanicism, resulted in a new explanatory system. This new paradigm accepted that processes at the molecular level could be explained exhaustively by physicochemical mechanisms, but that such mechanisms played an increasingly smaller, if not negligible, role at higher levels of integration. There, they are supplemented or replaced by emerging characteristics of the organized systems. The unique characteristics of living organisms are not due to their composition, but rather to their organization.

Eine biologische Definition von „Leben“ versuchen zu wollen, die über jene von Mayr gegebene Liste wesentlich hinausreicht, ist also ein vergebliches Unterfangen – jedenfalls dann, wenn wir vermuten, dass sich der Ausdruck ebenso auf Gegenstände bezieht wie z. B. „Tisch“ oder „Bär“. Evident ist, dass sich der Ausdruck „Bär“ durch Vorführen von Beispielen und Gegenbeispielen einführen, indem wir im Zoo auf einen solchen zeigen und ihn von dem Hund vor dem Gehege oder dem Kamel im Nachbargehege abgrenzen. Nur durch die Verwendung des Artikels „das Leben“ werden wir überhaupt dazu verleitet, darunter einen Gegenstand

wie andere zu verstehen. Am ehesten noch scheint es sich im besten Sinne des Wortes um einen abstrakten, höherstufigen Ausdruck zu handeln – so wie etwa „Freiheit“ oder „Solidarität“. Es ist freilich weit fruchtbarer, die nominale Verwendung „das Leben“ zu verlassen und das verbale „leben“ und das attributive „lebendig“ anzuschauen, denn dazu lässt sich nun Einiges mehr sagen. So werden wir, wenn wir erläutern wollen, was einer tut, der „lebt“, etwa darauf verweisen, dass er vermutlich atmet, sich bewegt, gelegentlich redet und wahrnimmt, vielleicht etwas zu sich nimmt, wächst und sich gar vermehrt. Verstehen wir nun den Nominalausdruck „das Leben“ als zusammenfassenden Begriff solcher Tätigkeiten, dann können wir damit durchaus auch definieren, welche Gegenstände lebendig sind: Es sind eben solche, die alle oder einige dieser Regungen oder Eigenschaften aufweisen. Es ist damit auch möglich, *biologisch* über lebendige Gegenstände – Lebewesen – zu reden, nämlich indem wir aufzeigen, wie die physikalisch-chemischen Prozesse organisiert sein müssen, damit der entstehende Organismus „lebt“. Wiederum ist der Unterschied von Lebewesen und Organismus wichtig. Lassen wir also „das Leben“ mal für eine Zeit links liegen und schauen uns an, was lebendige Organismen auszeichnet:

- **Entstanden, nicht gemacht.** Zunächst einmal sind lebende Organismen in einem *evolutionären* Prozess entstanden. Das klingt erst einmal trivial, ist es aber nicht. Es bedeutet nämlich, dass alle Vorformen dieser Organismen zu jedem Zeitpunkt dieser Geschichte *funktional* gewesen sein müssen. Ein „wegen Umbau geschlossen“ kann es in der Evolution nicht geben. Bei einem technisch hergestellten Produkt ist das nicht so. Die Vorstufe eines Autos auf dem Montageband fährt nicht, will noch kein Motor verbaut ist. Wir erwarten dies auch gar nicht, und es ist auch überhaupt nicht notwendig, damit am Ende ein fahrfähiges Auto entsteht. Zudem werden Autos nicht durch Autos hervorgebracht:

Sowohl die Produktion als auch die Reproduktion von technischen Gebilden sind also grundlegend anders als bei lebenden Organismen.

- **Offen und doch autonom.** Lebende Organismen nehmen ständig Energie und Materie aus ihrer Umgebung auf. Dadurch können sie räumlich und zeitlich begrenzt dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik widerstehen und eine Ordnung aufbauen. Diese Ordnung ist nicht statisch, sondern dynamisch – innerhalb weniger Wochen tauschen sich fast alle Moleküle unseres Körpers aus, und dennoch wird während dieser ganzen Zeit unser individueller Körper erhalten. Die Identität unseres Körpers lässt sich also von den Molekülen abtrennen, die durch ihn hindurchgehen. Diese Identität entsteht durch die besondere Weise, in der der Fluss dieser Moleküle durch unseren Körper organisiert ist. Hier wird etwas sichtbar, was sich in seiner Eigenständigkeit (*Autonomie*) selbst erhalten kann. Wohlgermerkt: Diese Autonomie ist nicht dasselbe wie Autarkie – alle lebenden Organismen brauchen Energie und Materie von außen als notwendige Voraussetzung.
- **Selbststeuerung und Selbsthervorbringung.** Da die Umwelt eines Organismus ständigem Wandel unterworfen ist, müssen Organismen ihre Autonomie gegenüber Schwankungen dieser Umwelt behaupten. Dies geschieht durch eine Vielzahl von Regelkreisen, wobei die Stärke eines bestimmten Prozesses davon abhängt, wie aktiv die anderen Prozesse sind, mit denen er zusammenwirken muss. Ähnlich wie der Thermostat einer Zentralheizung durch Kopplung der Heizung an die aktuell gemessene Temperatur eine mehr oder minder konstante Situation erhält, sorgen in lebenden Organismen eine Vielzahl von Rückkopplungen dafür, dass trotz Schwankungen der Umwelt ein internes Gleichgewicht erhalten wird. Achtung: die Autonomie eines

Organismus darf man sich nicht als völlig konstantes Gleichgewicht vorstellen – ein Gleichgewicht stellt sich letztlich erst bei dessen Tod ein. Vielmehr bedingt die autonome Aktivität von Organismen, dass sie selber um solche thermodynamischen Gleichgewichte *oszillieren*.

- **Zweckmäßigkeit und kausale Strukturierung.** Die chemisch-physikalischen Prozesse „in“ Organismen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen in der unbelebten Natur (auch wenn viele Moleküle wie Nucleinsäuren, Proteine, Lipide oder Zucker nur unter Einfluss lebender Organismen gebildet werden können, jedenfalls auf unserer heutigen Erde). Organismen lassen sich jedoch als zweckmäßig organisiert verstehen, nämlich so, dass dieser Organismus *wächst* und sich in mehr oder minder ähnlichen Kopien *vermehrt*. Diese Zweckmäßigkeit war lange Zeit die härteste Nuss der Biologie und letztlich der Grund für die Blüte des Vitalismus im 19. Jahrhundert. Die Bedeutung von Darwins Werk liegt vor allem darin, dass er diese Zweckmäßigkeit ohne Zuhilfenahme intelligenter Lebenskräfte erklären konnte. Lebende Organismen, so beschrieben als seien sie für die besonderen Bedingungen ihrer jeweiligen Umwelt zweckmäßiger organisiert als ihre Konkurrenten, werden schneller wachsen und sich häufiger vermehren als diese Konkurrenten. Bei vielzelligen Organismen wird die Zweckmäßigkeit jedoch auch in der Weise sichtbar, wie sie sich im Verlaufe ihres Lebens in einem gesetzmäßig ablaufenden Prozess aus einer einfachen, in der Regel einzelligen, Vorstufe zu einem vielzelligen und vielschichtigen Ganzen entwickeln.

Diese Liste ist natürlich nicht abschließend; sie wird vielmehr für verschiedene Typen von lebenden Organismen unterschiedlich sein.

■ Warum sind Modellorganismen wichtig?

Vielleicht fragen wir uns an dieser Stelle einmal, wie wir diese Aussagen über lebendige Organismen eigentlich gewonnen haben. Die Antwort ist: So wie man in der Biologie eben Erkenntnis gewinnt – indem man vergleicht, abstrahiert und folgert. Dazu verwendet man ursprünglich aus der Technik entlehnte Modelle, an denen man sich klar macht, wie bestimmte Vorgänge in lebendigen Organismen ablaufen – man denke etwa an die Modellierung des Blutkreislaufs als geschlossenes System von Röhren (**Phasen der Modellierung**). Wie oben schon beiläufig erwähnt wurde, hat sich die Biologie mit fortschreitendem Wissen zunehmend von solchen technischen Modellen gelöst und ist auf lebendige Organismen als Modell für andere, weniger gut erforschte übergegangen. Solche Modellorganismen sind aus zwei Gründen besonders interessant:

- Sie sind selbst das Resultat einer funktionalen Modellierung, viele dieser Organismen werden schon seit vielen Jahrzehnten bearbeitet, manche „Klassiker“ wie der Hühnchen-Embryo ja schon seit der Antike. Diese Modellorganismen sind also hinsichtlich gewisser Vorgänge oder Eigenschaften sehr gut bekannt und modelliert.
- Diese Modellorganismen werden nun dafür herangezogen, Vorgänge in anderen Organismen zu modellieren, die entweder weniger gut untersucht, schwieriger zu halten oder experimentell nicht zugänglich sind. Dies schließt übrigens auch ethische Beweggründe ein, man denke nur an das Thema Versuchstiere, die letztendlich Versuche am Menschen ersetzen sollen.

Beide Aspekte werden in diesem Buch auf die eine oder andere Weise im Zentrum stehen. Für beide gilt aber das, was für andere Modelle auch gilt: Modellorganismen sind verkürzte Abbildungen, die pragmatisch für bestimmte Zwecke eingesetzt werden. Wenn etwa *Mus musculus domesticus* für gewisse

Stoffwechselforgänge des Menschen Wissen liefert, dass modellhaft relevant ist, muss dies noch lange nicht heißen, dass dasselbe auch für die Springmäuse (Dipodidae) gilt, obwohl auch diese „Mäuse“ sind. Umgekehrt kann es sein, dass der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* hilft, die Genetik des Alterns beim Menschen zu verstehen, obwohl er noch nicht einmal demselben Stamm zugeordnet werden kann.

Wenn wir Modellorganismen erfolgreich einsetzen wollen, müssen wir diese eisernen Regeln befolgen:

- Mache Dir klar, für welchen Zweck der Modellorganismus eingesetzt werden soll (*Pragmatik*).
- Mache Dir klar, hinsichtlich welcher Aspekte der Modellorganismus verglichen werden soll (*Verkürzung*).
- Mache Dir klar, in welchen Aspekten Modellorganismus und zu modellierender Organismus ähnlich, aber nicht äquivalent sind (*Abbildung*).

Es gibt hier nämlich ganz verschiedene Zwecke, und abhängig davon ist unsere notwendigerweise verkürzte Betrachtung des Modellorganismus zulässig oder eben nicht: Soll nur ein Standard für eine Beschreibung geliefert werden („Die Gastrulation der Stabheuschrecke verläuft im Prinzip so wie bei *D. melanogaster*“); soll eine Funktionsklärung gegeben werden („In Analogie zur Spaltöffnungs-Anlage bei *A. thaliana* muss man davon ausgehen, dass auch die Stomata-Anlagen beim Hirtentäschel durch Diffusion eines hemmenden Peptids in einem Mindestabstand gehalten werden“); wird gar eine evolutionäre Ableitung gebildet („Die Kernhülle als wichtigstes Mikrotubuli-Organisationszentrum der Pflanzen korrespondiert funktionell und teilweise auch molekular mit dem Spindelpolkörper, wie er bei der Bäckerhefe oder *Aspergillus* intensiv analysiert wurde); oder geht es um echt exploratives Modellieren von Vorgängen, die

wir noch kaum verstehen („Auf der Suche nach molekularen Komponenten, die für die Kälteresistenz der Antarktischen Eissegge verantwortlich sind, wurde die Antwort des Transkriptom von *A. thaliana* auf einen Gefrierschock von -7 °C und 2 h Dauer untersucht“).

Nur wenn wir verstehen, dass Modellorganismen ein durch mühsame Modellierung entwickeltes Werkzeug menschlicher Forschung sind, welches für ganz unterschiedliche Formen forschenden Handelns eingesetzt wird, sind wir vor Irrwegen der Abstraktion gefeit! Modellorganismen sind also nicht Lebewesen, die uns in der „freien Natur“ über den Weg laufen, sondern eigentlich Gebilde geistiger und experimenteller Tätigkeit. Letztendlich wird also „Natur“ durch „Technik“ und „Kunst“ ersetzt. Modellorganismen sind nicht „natürlich“, sondern von Menschen „semi-technisch“ erzeugt, „um“ damit bestimmte Dinge tun zu können. Die Modellierung mithilfe eines Modellorganismus ist damit eigentlich ein System, das aus mehreren Elementen besteht:

- dem (wirklichen) Lebewesen (z. B. der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*),
- dem experimentellen System (wozu neben dem Lebewesen auch die benötigten Vorrichtungen zur Messung und Kultivierung gehören),
- dem Experimentator (der die Zwecke der Modellierung formuliert und deren Erreichung kontrolliert),
- den Theorien und geistigen Konzepten („Modelle“), anhand derer die Wechselwirkung zwischen Lebewesen, Experimentalsystem und Experimentator geordnet wird.

Modellorganismen umfassen daher immer auch drei Ebenen von „Geschichte“: Die biologische Geschichte ihres Werdens (Phylogenie, Ontogenie), die technische Geschichte ihrer „Zurichtung“ (Präparation, Züchtung, Standardisierung) sowie die reflexive Geschichte ihrer Nutzung, um Erklärungen anzufertigen

(Theoriebildungen, Hypothesen, Diskussionen, Widerlegungen).

1.2 Für welche Fragen sind Modellorganismen zentral?

Nachdem die Biologie über Jahrhunderte damit beschäftigt war, die Vielfalt von Lebensformen gliedernd (und damit auch erklärend) zu beschreiben, ging es in den letzten beiden Jahrhunderten vor allem darum, hinter dieser Vielfalt allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu finden. Wichtige Ergebnisse dieser Suche waren etwa die Erkenntnis, dass alles Leben in Zellen organisiert ist (Zelltheorie von Schwann und Schleiden), dass Eigenschaften von lebenden Organismen vererbt werden können, ohne notwendigerweise während der Lebensspanne eines Individuums sichtbar zutage zu treten (Theorie der dominant-rezessiven Vererbung von Mendel), oder dass die Umsetzung der in der DNA vererbten Information in Proteine (und damit in sichtbare Merkmale) bei allen lebenden Organismen nach demselben Code erfolgt (das von Matthäi und Nirenberg entwickelte Modell der „Codon-Sonne“).

Auf dieser Basis geht es in der modernen Biologie vor allem darum, für die gefundenen Basensequenzen die biologische Funktion zu entschlüsseln (*Annotation*), die Entwicklung von Organismen im Verbund mit den räumlich-zeitlichen Mustern der Genexpression zu erklären (*Entwicklungsbiologie*), die Entstehung von Organismen in ihrem geschichtlichen Zusammenhang zu verstehen (*Evolutionsbiologie*) und schließlich *neue Methoden und Technologien* zur Erforschung und gezielten Manipulation von Lebewesen zu testen (gerade auch in Hinblick auf medizinische Forschung, an deren Ende letztendlich

die therapeutische Behandlung von Menschen steht). Für diese vier Forschungsfelder sind Modellorganismen ein zentrales Werkzeug der Forschung.

■ Zuordnung Gen und Funktion

Die Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie ab den 90er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts erlaubten es, die Genomsequenzen zahlreicher Organismen zu lesen und in international vernetzten Datenbanken zugänglich zu machen. Mit nur geringer Verzögerung wurden auch andere Biomoleküle im Hochdurchsatz untersucht und mit den Genomsequenzen verknüpft. Für Proteine lässt sich das aufgrund des genetischen Codes noch relativ einfach durch Übersetzung bewerkstelligen. Andere Biomoleküle sind jedoch nur indirekt mit der Genomsequenz verbunden, weil sie durch das Zusammenspiel verschiedener Proteine umgesetzt oder verändert werden – für das Metabolom ist die Zuordnung also alles andere als trivial. Dasselbe gilt für andere phänotypische Merkmale von Organismen, wie etwa Wachstum, Gestalt oder Antwort auf Signale aus der Umwelt. Letztendlich ist die Übersetzung einer Gensequenz in eine entsprechende Aminosäuresequenz für sich allein genommen auch nicht sehr informativ, weil man das Problem der Funktionszuordnung (*Annotation*) nur verlagert hat. Solange ich nicht weiß, was dieses Protein innerhalb der organismischen Strukturierung und Beschreibung bewirkt, nutzt mir das Wissen um diese Sequenz erst einmal herzlich wenig.

Für Studierende der Biologie wirkt diese Aussage vielleicht befremdlich – man könnte doch die Sequenz einfach über eine BLAST-Analyse in gängige Datenbanken wie NCBI, EMBL oder Swiss-Prot einspeisen und prüfen, welche Hits zurückgespielt werden,

um dann nachschauen, was über die Funktion dieser hinsichtlich ihrer Sequenz ähnlichen Proteine bekannt ist. Wenn man sich das aber genauer durchdenkt, wird man feststellen, dass wir mit diesem Vorgehen genau gemäß der oben geschilderten Sequenz *Vergleichen, Abstrahieren, Folgern* verfahren. Mit anderen Worten: Hinsichtlich dieser Sequenz ist das über die BLAST-Analyse gefundene Gen unserer Ausgangssequenz ähnlich, also können wir daraus folgern, dass die Funktionen beider Gene ebenfalls ähnlich sind. Da es sich aber um verschiedene Organismen handelt, müssen wir diese Übereinstimmung aus den ebenfalls mehr oder minder vorhandenen Verschiedenheiten durch Abstraktion gleichsam herausfiltern.

Wenn wir diesen für die moderne Biologie alltäglichen Vorgang unter diesem Blickwinkel betrachten, werden wir gleich feststellen, worin die Begrenzungen liegen: Je verwandter der Organismus ist, aus dem die Information über die Funktion stammt, umso wahrscheinlicher ist es, dass die Funktion meiner Ausgangssequenz ebenfalls übereinstimmt. Was aber, wenn ich etwas wirklich Neues gefunden habe und die über BLAST-Analyse gefundene ähnlichste Sequenz aus einem ganz anderen Organismus stammt? Was, wenn es zwar ähnliche Sequenzen gibt, aber keine Information darüber, welche Funktionen annotiert sind? Was hilft mir die Aussage, dass der nächste bekannte Verwandte meines aus Weinreben isolierten Proteins bei *Homo sapiens* mit der Entstehung von Epilepsie in Zusammenhang steht? Nicht besonders viel. Natürlich kann ich ein paar Jahre warten und hoffen, dass in der Zwischenzeit ein Labor in China oder USA weitere Verwandte meines Proteins aus anderen Pflanzen findet und dessen Sequenz nebst einer Aussage über die Funktion in den Datenbanken ablegt, aber wenn ich die Annotation jetzt und ohne fremde Hilfe vornehmen will, komme ich offensichtlich mit reiner Datenbankanalyse nicht wirklich weiter. Hier rücken nun Modellorganismen

ins Zentrum, weil sich dort die Zuordnung Gen-Funktion leichter vornehmen lässt.

Dabei gibt es zwei Wege – entweder beginnt man bei der Funktion und arbeitet sich zur Ebene des zugeordneten Gens vor (Vorwärtsgenetik), oder man beginnt bei der Gensequenz und manipuliert den Modellorganismus, indem man die Expression des fraglichen Gens entweder hochfährt oder ausschaltet und dann untersucht, welche phänotypischen Änderungen diese Manipulation zur Folge hat (reverse Genetik; **Vorwärts- und reverse Genetik**).

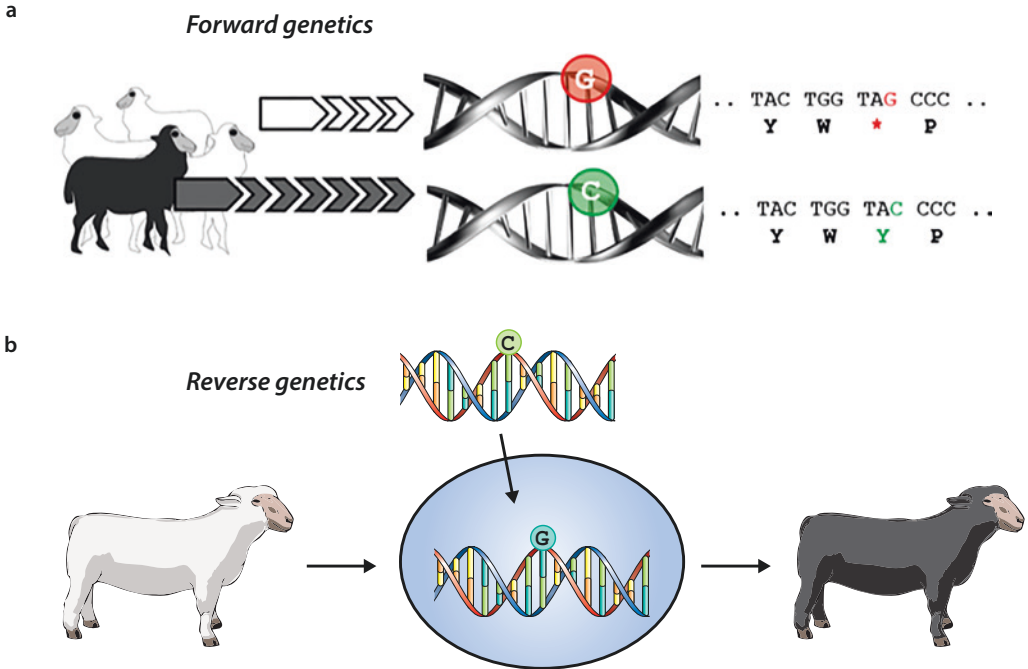
Vorwärts- und reverse Genetik

Für die Annotation von Genfunktionen braucht man Wissen jenseits der DNA-Sequenz, nämlich Wissen, das an einem lebendigen Organismus gewonnen wurde. Häufig ist das nicht der Organismus, aus dem das Gen stammt, sondern der nächst verwandte Modellorganismus. Welche Kriterien eine Lebensform zum Modellorganismus prädestinieren, wird in ► Abschn. 1.3 noch ausführlich erläutert. Eines dieser Kriterien ist jedoch die Möglichkeit, diesen Modellorganismus genetisch zu manipulieren. Dies ist für die Annotation von entscheidender Bedeutung, weil man hier eine *Korrelation* von Genfunktion und Phänotyp vornehmen muss. Dabei gibt es zwei Situationen: Entweder ist die Expression des fraglichen Gens inaktiviert und man untersucht am Modellorganismus, welche Funktionen nun ausgefallen sind (*Loss of Function*). Es kann aber auch die Expression des fraglichen Gens verstärkt sein oder das Genprodukt so verändert, dass es immer aktiv ist (*Gain of Function*).

So wie ein Tunnel von zwei Richtungen her gebohrt werden kann, gibt es bei der Annotation auch zwei Suchstrategien (► Abb. 1.3):

Die erste Strategie, Vorwärtsgenetik (*forward genetics*), ist historisch älter

1.2 · Für welche Fragen sind Modellorganismen zentral?



■ **Abb. 1.3** Annotation von Genfunktionen über Vorwärts- und reverse Genetik. **a** Der Weg vom Phänotyp (weißes Schaf) zu einer Mutation (hier ein vorzeitiges Stopcodon in einem Gen der Melaninbiosynthese) wird *Vorwärts-genetik (forward genetics)* genannt. **b** Wenn man die befruchtete Eizelle eines weißen Schafs durch Eintransformation eines intakten Allels für dieses Melaninbiosynthese-Gen erfolgreich komplementieren kann, sodass ein schwarzes Schaf entsteht, wäre dies ein Beispiel für *reverse Genetik (reverse genetics)*. Beide Wege stellen eine Verknüpfung zwischen einem bestimmten Allel eines Gens und einem bestimmten Phänotyp (also der Funktion dieses Gens) her

(weil sie schon vor der Entwicklung von Techniken zur genetischen Transformation möglich war) und geht von Mutanten aus, bei denen die Funktion von Interesse verändert ist. Wenn man nun herausfindet, welches Gen hier betroffen ist, hat man damit gleichzeitig die Funktion dieses Gens entschlüsselt. Der Weg vom Phänotyp einer Mutante zur Identifizierung des mutierten Gens ist häufig sehr lang und verläuft über genetische Kartierung. Man untersucht also, wie das Merkmal der Mutante im

Vergleich zu anderen Merkmalen, deren genetischer Ort schon bekannt ist, im Lauf eines Kreuzungsgangs rekombiniert und versucht den Ort des mutierten Gens so genau wie möglich einzugrenzen. Klassische Beispiele für diesen Weg wären die vielen Mutationen, die an *Drosophila* mithilfe von Röntgenbestrahlung erzeugt wurden und, schon lange bevor DNA als Erbsubstanz erkannt war, zu einer recht präzisen genetischen Karte für diesen Modellorganismus geführt hatten. Ein Beispiel für einen erfolgreichen

Vorwärtsgenetik-Ansatz wäre die Entschlüsselung des für den pflanzlichen Phototropismus verantwortlichen Photorezeptors, Phototropin (► Kap. 5 Arabidopsis). An diesem Beispiel können wir übrigens auch sehr schön sehen, dass man auch bei *Vorwärtsgenetik* beim letzten Schritt Sequenzinformation benötigt, nämlich dann, wenn unter den zumeist mehreren Genkandidaten in einem feinkartierten Genlocus das verantwortliche Gen identifiziert und danach durch Komplementation der Mutante gezeigt wird, dass eine intakte Version dieses Gens hinreichend ist, um die betroffene Funktion wieder zu heilen. Die zweite Strategie, reverse Genetik, geht in der Gegenrichtung vor – am Anfang steht also eine Gensequenz, deren Funktion unbekannt ist. Man erzeugt nun einen transgenen Organismus, bei dem dieses Gen beispielsweise unter Kontrolle eines konstitutiven Promotors exprimiert wird (*Gain of Function*). Alternativ kann man über mehrere Verfahren wie RNAi oder *targeted knock-out* die Expression dieses Gens unterbrechen (*Loss of Function*). Bei Organismen, wo eine derart gezielte genetische Manipulation (noch) nicht möglich oder bei denen die genetische Transformation schwierig oder unmöglich ist (es wird gerne vergessen, dass dies für die Mehrzahl von Organismen zutrifft), wird häufig auch mit Mutantenkollektionen gearbeitet. Bei solchen Kollektionen sind durch ungerichtete Insertion eines Markers unterschiedliche Gene inaktiviert. Da man die Sequenz des Markers kennt, kann man nun relativ einfach die flankierende Sequenz erschließen und damit feststellen, in welches Gen dieser Marker eingebaut wurde. Da diese Mutantenkollektionen über öffentlich zugängliche Datenbanken durchsucht werden können, kann man also für das jeweilige Gen

von Interesse nach der entsprechenden Mutante suchen und sich diese dann bestellen, um daran zu analysieren, wie sich diese Mutante vom entsprechenden Wildtyp unterscheidet. Ein Beispiel für dieses Vorgehen wären etwa die *Tos17*-Retrotransposon-Kollektionen, die für die funktionelle Genomik von Reis von zentraler Bedeutung sind (► Kap. 6 Reis).

Die ganze Information über die Annotation von Genen, die in den heute so viel genutzten Datenbanken öffentlich zur Verfügung steht, ist letztlich über solche Verfahren erzeugt worden. Aber trotz der inzwischen kaum noch überschaubaren Informationsflut in diesen Datenbanken sind noch viele Genfunktionen unbekannt. Selbst bei den gängigsten Modellorganismen ist immer noch etwa ein Viertel der proteincodierenden Gene nicht annotiert, was über den Zusatz *hypothetical protein* oder *unknown function* markiert wird. Natürlich umfasst Annotation inzwischen auch automatisierte Schritte. Kein Mensch gibt die zahllosen vorausgesagten Proteinsequenzen in die BLAST-Suchmaske ein und wartet darauf, welche Listen ähnlicher Proteine ausgegeben werden. Dies geschieht gewöhnlich über automatisierte Suchalgorithmen, die dann auch mehr oder minder benutzerfreundliche, gefilterte Information zurückgeben. Freilich, am Ende dieser automatisierten Phase folgt dann eine „manuelle“ Bewertung der Information, und diese benötigt letztlich biologische Erfahrung, muss also von Menschen mit Expertise geleistet werden. Bei dieser Bewertung und Einordnung fließt auch die Einschätzung mit ein, inwiefern die aus dem Modellorganismus stammende Information über die Funktion des fraglichen Gens übertragbar ist.

■ Verständnis von Entwicklung

Während bei der Annotation von Genfunktionen die genetische Zugänglichkeit von Modellorganismen im Vordergrund steht, kommt es bei der Nutzung für entwicklungsbiologische Fragen vor allem darauf an, die

1.2 · Für welche Fragen sind Modellorganismen zentral?

Entwicklung gut beobachten und experimentell manipulieren zu können. Eines der ältesten Modellorganismen, das Hühnchen, war schon von Aristoteles eingeführt worden und spielt bis heute eine wichtige Rolle, obwohl dieser Modellorganismus bis heute nicht gut transformierbar ist. Entscheidend war hier die Möglichkeit des „Fensterens“, wobei man das befruchtete Ei vorsichtig an einer Stelle öffnet und so durch dieses Fenster zusehen kann, wie sich im Dotter um das als roter pulsierender Punkt sichtbare Herz (den sprichwörtlichen „springenden Punkt“) herum ein Embryo herausbildet.

Viele unserer entwicklungsbiologischen Konzepte sind durch Arbeiten an Amphibien entwickelt worden, obwohl die meisten der hier maßgeblichen Modellorganismen wie der Krallenfrosch oder der Bergmolch bis heute genetisch nicht besonders gut erschlossen sind (► Kap. 7 Xenopus). Mutantensammlungen, wie sie für die Annotation von Genfunktionen so wichtig sind, gibt es hier ebenso wenig wie effiziente Transformationsmethoden, ohne die reverse Genetik kaum denkbar ist, wobei man dies zumindest teilweise durch alternative Verfahren, wie die sogenannten Morpholinos, umgehen kann (► Kap. 7 Xenopus). Entscheidend für die Auswahl von Amphibien als Modell war vor allem die Möglichkeit, Embryogenese außerhalb des mütterlichen Organismus verfolgen zu können, ohne den Prozess durch die Beobachtung zu sehr zu stören. Gleichzeitig kann man hier Teile des Embryos entnehmen oder gar verpflanzen und dann beobachten, wie sich die Entwicklung verändert. Durch Verwendung unterschiedlich pigmentierter Embryonen kann man außerdem leicht feststellen, ob sich das verpflanzte Gewebe orts- oder herkunftsgemäß entwickelt. Schon im ersten Drittel des vergangenen Jahrhunderts entstanden so detaillierte Karten, in denen einzelnen Regionen des Eis bestimmte Entwicklungsschicksale zugeschrieben werden konnten (interessanterweise geht es auch hier, ähnlich wie bei der Annotation, um eine Zuordnung).

■ Verständnis von Evolution

Es gehört zu den Merkwürdigkeiten der Wissenschaftsgeschichte, dass die Biologie in den zwei Jahrtausenden nach Aristoteles eine im Wesentlichen zutreffende Klassifizierung hervorbringen konnte, die zwar viele Lebensformen in ihrer Funktion und Individualentwicklung richtig zu schildern vermochte, aber nicht erklären konnte, worauf diese Ähnlichkeiten zwischen Lebewesen ihrerseits beruhen. Diese Tatsache verliert jedoch etwas von ihrer Merkwürdigkeit, wenn wir bedenken, dass die Ähnlichkeit von Eltern und Nachkommen sehr leicht zur Annahme führt, dass der Typus eines Lebewesens unveränderlich sei. Schon Aristoteles wies ja mit seinem Satz *anthropos anthropon ginna* darauf hin, dass noch immer ein Mensch vom Menschen stamme, ebenso wie ein Frosch vom Frosch – und noch keiner von uns hat je ein Säugetier aus einem Vogelei kriechen sehen (mit der Ausnahme der mythischen Helena, deren Mutter Leda allerdings von einem Schwan begattet wurde).

Der Gedanke, dass Lebewesen einander ähnlich sind, weil sie von gemeinsamen Vorfahren abstammen, liegt für uns also auf der Hand. Damit ist jedoch noch nicht gesagt, dass sich die Typen ineinander umwandeln können. Neben der Ähnlichkeit von Eltern und Nachkommen waren aber auch nichtbiologische Faktoren dafür verantwortlich, dass die Konzeption einer Verwandlung von Arten zunächst nicht ernsthaft verfolgt wurde: Über viele Jahrhunderte lang stand dieser Gedanke nämlich in der Kritik, weil er der kirchlichen Lehre von der Schöpfungsgeschichte widersprach. Andererseits fehlte den auch vor der Grundlegung der modernen Evolutionstheorie durchaus schon diskutierten Ideen zu einer Transformation von Arten nicht nur jegliche empirische Evidenz, sondern vor allem auch ein überzeugendes Konzept, wie Transformation und Fortpflanzung zusammengeführt werden könnten. Noch Kant weist in der Kritik der Urteilskraft darauf hin, dass Transformation

(*generatio heteronyma*) zwar nicht widersprüchlich sei – und insofern denkmöglich; dass sich aber in der Erfahrung dafür kein Beleg finde.

Auch das Konzept der *Homologie*, das sich später zusammen mit weiteren paläontologischen, geologischen und ökologischen Einsichten zu einem zentralen Pfeiler der Evolutionstheorie entwickelte, entstammte ursprünglich einer nichtevolutionären Anschauung. Als Homologie bezeichnen wir Ähnlichkeiten im Aufbau von Organismen, die nicht auf gleiche Nutzung, sondern auf Abstammung von gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen sind. Arme und Vogelflügel sehen zwar unterschiedlich aus, sitzen jedoch an entsprechenden Stellen des Wirbeltierkörpers (*Homologiekriterium der Lage*), Wirbeltierzahn und Haifischschuppe erfüllen zwar unterschiedliche Funktionen, sind aber hinsichtlich ihrer Feinstruktur und vieler zellulärer und chemischer Details so ähnlich, dass es schwer vorstellbar wird, dass sie unabhängig voneinander genau auf dieselbe Weise entstanden sein könnten (*Homologiekriterium der spezifischen Qualität*), der Huf eines Pferdes lässt sich auf den ersten Blick nicht mit der fünffingrigen Hand der Wirbeltiere in Beziehung bringen, aber fossile Funde im Pariser Becken erlaubten es Georges Cuvier, zahlreiche Zwischenformen zu finden, die belegen, dass die modernen Pferde auf ihrem Mittelfinger gehen, während die anderen Finger zunehmend reduziert wurden (Homologiekriterium der Kontinuität). An diesen Kriterien können wir schon erkennen, dass bei der Konstruktion von Homologien sehr intensiv auf das „typisch biologische“ Verfahren des Vergleichens zurückgegriffen wird.

Es ist bemerkenswert, dass Cuvier trotz dieser Kontinuität nicht sehen konnte oder wollte, dass die modernen Pferde durch eine Verwandlung solcher fünffingriger Formen entstanden sein müssen. Er betonte die Konstanz der Bauformen, weil jede Veränderung mit größerer Wahrscheinlichkeit eher schädlich als nützlich sein sollte. Die von ihm

selbst an eindrucklichen Beispielen (etwa den fossilen Elefantenformen im Pariser Becken) gezeigte Verschiedenheit von fossilen und heute lebenden Typen erklärte er so, dass eine Serie von lokalen Katastrophen zum Aussterben von Formen führte, wonach neue Formen einwanderten. Aufgrund seiner vehementen Verteidigung der Artkonstanz wird er bis heute als Kronzeuge für kreationistische Theorien herangezogen. Er selbst vermied als Verfechter der Aufklärung einen solchen Bezug auf göttliche Schöpfungsakte.

Homologiekonzepte werden auch heute noch für phylogenetische Rekonstruktionen genutzt. Dabei spielen Modellorganismen eine wesentliche Rolle, und zwar sowohl als Systeme, an denen man Daten gewinnt für die Konstruktion der eigentlichen Stammbäume, wie auch deren Deutung über evolutionsbiologische Szenarien.

Freilich müssen wir uns im Klaren darüber sein, dass „Merkmale“ nicht voraussetzungsfrei sind. Homologien fallen nicht vom Himmel, sie müssen mühsam und mit viel Erfahrung erschlossen werden. Selbst wenn man Sequenzen homologisiert, muss erst einmal über eine sogenannte Alinierung der Nucleotide festgestellt werden, welche Bereiche der verglichenen Sequenzen sich überhaupt entsprechen. Das „Merkmal“ (etwa Nucleotid 283 in Exon 3 von Kinesin 1) wird erst dadurch zum „Merkmal“, dass wir die Position innerhalb der Sequenz genau zuordnen können. Das klingt ein wenig nach einem Zirkelschluss und ist es zu einem gewissen Grade auch. Auf dieses Problem hat schon Hertwig hingewiesen, in dem er lapidar feststellte (O. Hertwig, zitiert nach Weingarten 1992):

- » Die Homologie soll auf gemeinsamer Abstammung beruhen, die gemeinsame Abstammung wird aber erst aufgrund der Homologien erschlossen; also liegt ein vollendeter methodischer *circulus vitiosus* vor.

Obwohl sie weder genetisch zugänglich sind noch hinsichtlich ihrer Embryonalentwicklung experimentelle Vorteile bieten,

1.2 · Für welche Fragen sind Modellorganismen zentral?

sind die fossilen Pferde der Cuvier'schen Reihe dennoch wichtige Modellorganismen gewesen, weil sich an ihnen durch Vergleich wichtige allgemeine Regeln evolutionären Wandels erkennen und untersuchen ließen. Inzwischen haben vor allem die unter dem Begriff *Next Generation Sequencing* populären methodische Fortschritte in der DNA-Analyse die anfangs recht enge Auswahl „entschlüsselter“ Genome stark erweitert. Freilich meint hier der Begriff „entschlüsselt“ nur, dass die gesamte Sequenz der DNA erfolgreich ausgelesen wurde. Von einer wirklichen „Entschlüsselung“ kann eigentlich erst die Rede sein, wenn die Annotierung abgeschlossen ist (was streng genommen noch für keinen einzigen Modellorganismus bewältigt wurde). Trotz dieser Einschränkung lässt sich derzeit beobachten, dass nun zahlreiche lange Zeit vernachlässigte Modellorganismen auch auf molekularer Ebene betrachtet werden können, und dies eröffnet der Evolutionsforschung völlig neue Wege. Dabei zeigt sich, dass für evolutionsbiologische Fragestellungen ein bisher noch nicht genanntes Kriterium in den Vordergrund tritt: Vielfalt von rezenten Varietäten.

Eine Organismengruppe, von der wir viele unterschiedliche Formen kennen, lässt sich deutlich einfacher in einen phylogenetischen Zusammenhang einordnen als eine Gruppe, von der nur noch eine Art als sogenanntes lebendes Fossil untersucht werden kann. Der Grund liegt darin, dass es deutlich einfacher ist, Gemeinsamkeiten zu erkennen und die Abwandlungen von diesen Gemeinsamkeiten vergleichend zu erklären, wenn das Feld mit vielen Zwischenformen gut aufgelöst ist. Wenn nur eine einzige Form bekannt ist, ist der Abstraktionsgrad deutlich höher und man gelangt recht schnell zu sehr spekulativen Aussagen, weil Zwischenformen angenommen werden müssen, für die keine wirklichen Belege mehr angeführt werden können.

Evolutionenbiologische Modellorganismen sind daher typischerweise Gruppen, bei denen eine bestimmte phylogenetische

Entwicklung möglichst vollständig und in annähernd gleichmäßiger Folge durch noch lebende (und damit einer molekulargenetischen Untersuchung zugängliche) Formen belegt ist. Berühmt geworden sind etwa die Volvocales, eine Gruppe der Grünalgen, wo man von einzelligen Formen wie *Chlamydomonas* bis hin zu Formen mit echter Vielzelligkeit wie der Kugelalge *Volvox* verschiedene Stufen einer Zelldifferenzierung anschauen kann. Es sei hier erwähnt, dass *Chlamydomonas* unabhängig von dieser evolutionsbiologischen Sichtweise als genetisches Modell sehr intensiv erschlossen wurde, was die molekulare und mechanistische Untersuchung dieser *Volvox*-Reihe stark befördert hat. Auch für andere, zunächst als genetische Modelle untersuchte Organismen lässt sich derzeit eine ähnliche Entwicklung beobachten – Wildarten der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* sind inzwischen ebenso in den Fokus gerückt wie verschiedene domestizierte und wilde Süßgräser, die man nun mithilfe der Modellpflanze Reis auch molekulargenetisch besser erschließen kann (► Kap. 6 Reis).

■ Testen von Technologien und Methoden

Bei der Annotierung ebenso wie bei entwicklungsbiologischen und evolutionsbiologischen Fragestellungen dienen Modellorganismen vor allem dazu, neue Erkenntnisse zu gewinnen. Dabei darf nicht vergessen werden, dass sie auch eine wichtige methodische Rolle spielen. Die meisten heute in der Biologie gebräuchlichen Methoden wurden letztendlich mithilfe von Modellorganismen entwickelt. Dies gilt, allerdings aus unterschiedlichen Gründen, für den gesamten Bereich der Molekularbiologie, aber auch für den Großteil der medizinischen Forschung.

In dem Jahrhundert zwischen 1850 und 1950 gelang es, die Regeln der Vererbung auf eine rationale (letztlich mathematische) Grundlage zu stellen. Nach wie vor blieb jedoch die klassische Züchtung über Erzeugung von genetischer Variabilität im Verbund mit Selektion der einzige Weg,

wie man Vererbung manipulieren konnte. Nachdem man verstanden hatte, wie DNA als Erbsubstanz zu wirken vermag, wurde es möglich, die Umsetzung der genetischen Information in Merkmale zu untersuchen und natürlich auch direkter zu verändern. Der Weg vom Gen zum Merkmal ist am kürzesten, wenn man Enzyme als Beispiele heranzieht. Damit wurden Bakterien und Hefen zu den wichtigsten Modellorganismen der jungen Molekularbiologie. Die verhältnismäßig geringe Komplexität erlaubte es, den phänotypischen Effekt einer genetischen Manipulation leicht verstehen zu können, der kurze Generationszyklus machte es möglich, schon am nächsten Morgen zu sehen, welche Wirkung die genetische Manipulation vom Vortag zur Folge hatte, und die bei diesen Organismen auch in der Natur ausgeprägte Neigung, fremdes genetisches Material aufzunehmen und ins eigene Genom zu integrieren, erlaubte nicht nur binnen kurzer Zeit den Weg vom Gen zum Phän zu verstehen, sondern auch, diesen Weg technisch für eigene Zwecke zu verändern. Die Bedeutung von Laborstämmen von *Escherichia coli* (es wird gerne vergessen, dass diese „künstlich hergestellten“ Stämme in der Natur, also dem menschlichen Darm, gar nicht mehr überlebensfähig wären) oder Bäckerhefe als Modellorganismen ist also überwiegend technischer Natur, und das ist bis heute so geblieben: Zahlreiche Methoden der modernen Biologie greifen auf diese Modellorganismen als technische Systeme zurück. Wenn wir unser *Insert* von Interesse in ein Plasmid einfügen und über Nacht hochwachsen lassen, wenn wir den Interaktionspartner eines Proteins über einen *Yeast wo Hybrid Screen* suchen oder wenn wir ein Protein von Interesse rekombinant exprimieren, dann nutzen wir dafür einen, oft sogar mehrere dieser mikrobiellen Modellorganismen, und das ist ein so selbstverständlicher Bestandteil des biologischen Alltags geworden, dass den meisten vermutlich nicht einmal bewusst ist, dass sie gerade

einen Modellorganismus in ihr Reaktionsgefäß hinein pipettieren.

Auch die medizinische Forschung greift intensiv auf Modellorganismen zurück, um Methoden oder Techniken zu testen. Hierbei geht es jedoch weniger um eine bessere technische Zugänglichkeit, sondern um ethische Fragen: Ziel der medizinischen Forschung ist letztendlich ja die erfolgreiche Behandlung von Menschen, und dies stellt besonders hohe Anforderungen an Sicherheit und Verlässlichkeit der Methodik. Neue Methoden an Menschen zu entwickeln verbietet sich vor allem deshalb, weil hier Personen als Mittel zum Zweck missbraucht würden. Modellorganismen, die dem Menschen zwar vergleichbar, aber nicht mit Personalität ausgestattet sind, erlauben einen Ausweg aus diesem Dilemma. Häufig werden für die medizinische Forschung daher Säuger (vor allem Mäuse, für chirurgische Zwecke häufig auch Schweine) eingesetzt, um hier die Entstehung von Krankheiten studieren oder neue Methoden der Therapie ausprobieren zu können. Erst wenn hier ein recht hoher Grad an Vorhersagbarkeit und Kontrolle erreicht ist, wird es möglich, diese neuen Techniken an Menschen zu erproben, und auch dies zunächst in einem sehr begrenzten Rahmen als klinische Studie mit Freiwilligen. Wie bei allen anderen Vergleichen der Biologie stellt sich hier die Frage nach der Übertragbarkeit. Wenn es darum geht, höhere kognitive Funktionen des menschlichen Gehirns zu verstehen oder zu therapieren, kann es schwierig sein, so etwas an Labormäusen zu untersuchen, bei denen diese kognitiven Funktionen gar nicht vorkommen. Andererseits muss man sich bei Versuchen mit höheren Primaten fragen (lassen), ob hier ethische Grenzen übertreten werden. Nicht ohne Grund werden solche Forschungen in Deutschland durch gesetzlich geregelte Abläufe streng geprüft. Für viele Fragestellungen, die vor allem zelluläre Aspekte betreffen, können inzwischen auch zelluläre Modelle genutzt werden, und diese Entwicklung wurde durch die Möglichkeit,

induzierte pluripotente Stammzellen zu erzeugen und daraus sogenannte Organoide zu züchten, weiter vorangetrieben. Für andere Erscheinungen, die nur auf einer höheren Organisationsebene untersucht werden können, werden aber auch in der Zukunft Versuche mit Säugern als Modellorganismen nicht zu vermeiden sein. Dies betrifft nicht nur die schon erwähnten Leistungen des Gehirns, sondern auch ganzheitliche Phänomene wie Blutkreislauf, viele Aspekte der Immunität, aber auch Schmerz Wahrnehmung.

1.3 Kriterien und Begrenzungen von Modellorganismen

Bei dem kurzen Überblick über die wichtigsten Einsatzgebiete von Modellorganismen wurde immer wieder klar, dass Modellorganismen aufgrund bestimmter Besonderheiten ausgesucht wurden (► Abschn. 1.2). Dabei sollte man nie vergessen, dass Modellorganismen zumeist in einem historischen Prozess entstanden sind, sodass, wie bei anderen historischen Prozessen auch, persönliche Entscheidungen oder Vorlieben hineinspielen: Der Seeigel hat sich vielleicht auch deshalb als wichtiges Modell der Entwicklung (an dem Boveri die Chromosomentheorie der Vererbung entwickeln konnte) etablieren können, weil es in Neapel eine gut ausgestattete zoologische Meeresstation gab, wo viele wichtige Persönlichkeiten der gerade entstandenen Entwicklungsbiologie oft (und wegen der schönen Landschaft auch gerne) Station machten. Trotz dieser Zufälligkeiten gibt es dennoch einige allgemeine Kriterien, die für viele Modellorganismen gelten. Diese lassen sich leicht ableiten, wenn wir uns ein Szenario vor Augen führen, bei dem ein Phänomen in einem experimentell nur schwer zugänglichen Organismus auftritt:

Während Körpergröße, Wachstum und Lebensspanne des Menschen begrenzt sind, können Mammutbäume über ihre ganze Lebenszeit, die bis zu 3000 Jahre beträgt, wachsen und so die enorme Größe von beinahe 100 m er-

reichen. Auch wenn dieser Baum enorm spannende und wichtige Forschungsfragen aufwirft, wäre er dennoch nur denkbar schlecht geeignet, diese Fragen experimentell zu untersuchen. Ein Experiment, dessen Ergebnis frühestens von der eigenen Enkelgeneration beobachtet werden kann, wäre wenig praktikabel, und aufgrund der enormen Größe dieses Versuchsobjekts würde man hinsichtlich Laborgröße, Personal-ausstattung und Materialmengen schnell an die Grenzen des Machbaren stoßen.

Was tun? Durch anatomischen Vergleich einer Vielzahl von Pflanzen konnte man *abstrahieren*, dass alle Pflanzen an ihren beiden Polen über Bildegewebe (Meristeme) wachsen. Diese Meristeme bleiben das ganze Pflanzenleben lang aktiv, weil die sich teilenden Zellen immer wieder durch ein sogenanntes *ruhend*es Zentrum nachgeliefert werden. Die Frage, wie der Mammutbaum seine gewaltige Größe erreichen kann, lässt sich also herunterbrechen auf die Frage, wie die Stammzellen im ruhenden Zentrum daran gehindert werden, sich so wie die anderen Zellen des Meristems durch Teilung zu verbrauchen. Eine zweite Frage wäre dann, wie die Teilung der Stammzellen – abhängig von der Menge durch Differenzierung in Organe „verbraucher“ Zellen – so moduliert wird, dass das Meristem dauerhaft erhalten bleibt. Aufgrund der (abstrahierten) Übereinstimmung in Bau und Wachstum der Pflanzen muss ich also nicht notwendigerweise den für einen experimentellen Zugang nicht geeigneten Mammutbaum heranziehen, um meine Frage zu stellen, sondern kann im Grunde jede andere Pflanze, die nach demselben Prinzip wächst, untersuchen. Um die Signale zu identifizieren, die das ruhende Zentrum steuern, bietet sich vor allem ein genetischer Ansatz an. Bei einer Mutante, der die hemmenden Signale fehlen, würde sich das ruhende Zentrum schnell verbrauchen, und das Meristem wäre endlich, weil sich alle Zellen schnell in Organe (etwa Blätter) differenzieren. Bei einer Mutante, der die fördernden Signale fehlen, würden hingegen keine

Organe gebildet, und das Meristem würde im Laufe der Entwicklung anschwellen. Genetik beruht auf Generationszyklen – je kürzer die Generationszeiten, umso schneller lässt sich das Experiment auswerten. Aus diesem Grund wurde die Frage nach dem ruhenden Zentrum an der Modellpflanze *Arabidopsis* untersucht und beantwortet (► Kap. 5 *Arabidopsis*).

Wenn wir nun wiederum von diesem Beispiel abstrahieren, lassen sich übergeordnete Kriterien für Modellorganismen leicht erschließen (wobei kein Modellorganismus alle diese Kriterien in gleicher Weise erfüllt; wie in ► Abschn. 1.2 dargestellt, stehen je nach Anwendungsbereich unterschiedliche Kriterien im Vordergrund):

Modellorganismen lassen sich gut im Labor anziehen und vermehren Modellorganismen werden zu Modellorganismen, weil sie experimentell gut zugänglich sind. Ein nur auf den ersten Blick triviales Kriterium; denn daraus folgt: Ein Organismus, den ich nicht im Labor in einer kontrollierten Weise anziehen und vermehren kann, ist experimentell nicht gut zugänglich. Selbst bei klassischen Modellorganismen entscheidet dieser Punkt über Wohl und Wehe des Experiments. Die meisten Experimente scheitern nicht aufgrund falscher Annahmen oder fehlerhafter Geräte, sondern schlicht und ergreifend daran, dass die untersuchten Modellorganismen nicht in dem Zustand sind, in dem man das Experiment überhaupt vernünftig durchführen kann. Pflanzen, die unregelmäßig gewachsen sind, machen es unmöglich, eine Wachstumsänderung aufgrund einer Mutation überhaupt sehen zu können, Mäuse, die aufgrund schlechter Ernährung nur ein schwaches Immunsystem aufweisen, werden auf die immunmodulierende Substanz, die ich testen möchte, gar nicht reagieren können, Hefezellen, die aufgrund eines fehlerhaft angesetzten Mediums nur langsam wachsen können, zeigen mir bei einem *Yeast Two Hybrid Screen* eine Interaktion nicht an und produzieren damit ein falsch

negatives Resultat. Die Hälterung und Vorbereitung eines Modellorganismus für ein Experiment erfordert nicht nur, dass man die Bedingungen standardisiert hat, sondern auch, dass man diesen Modellorganismus vorher so genau untersucht hat, dass man präzise feststellen kann, in welchem Zustand er sich überhaupt befindet. Diese Vorbereitungen sind übrigens gut investiert – viele Methoden der modernen Biologie sind kostspielig, und ungewollte experimentelle Variabilität aufgrund von ungenügend standardisierter oder suboptimaler Kultivierung oder Haltung oder Hälterung ist vermutlich einer der Hauptgründe für gescheiterte Experimente.

Modellorganismen pflanzen sich schnell fort Vor allem für genetische Untersuchungen ist die Generationsdauer entscheidend. Für die Annotierung von Genen waren und sind daher vor allem einzellige Systeme wichtig – natürlich gibt es Genfunktionen, die in einzelligen Modellen gar nicht vorkommen, und hier bleibt nichts anderes übrig, als vielzellige Organismen zu nutzen. Aber auch dann gewinnen selbst kleine Unterschiede in der Generationszeit an Bedeutung. Die Auswahl von *Arabidopsis thaliana* als Modell für die höheren Pflanzen (► Kap. 5 *Arabidopsis*) war im Wesentlichen der extrem kurzen Generationsdauer von nur sechs Wochen geschuldet, dasselbe gilt für andere genetische Modelle wie *Drosophila*, Hefe (► Kap. 3 Hefe) oder *Caenorhabditis*. Es gibt natürlich auch Modellorganismen, die deutlich längere Generationszyklen aufweisen, aber diese Organismen werden dann häufig für andere Anwendungen eingesetzt. Beispiele wären etwa die Transplantation von Embryonalgewebe im Rahmen von entwicklungsbiologischen Untersuchungen (*Xenopus*, ► Kap. 7 *Xenopus*) oder genetische Mausmodelle für menschliche Krankheiten.

Modellorganismen lassen sich gut beobachten Die Möglichkeit, ein Hühnerei zu fenstern und so die Entwicklung des Embryos zu beobachten, stand Pate für den ersten

historisch belegten Modellorganismus, das Hühnchen des Aristoteles. Aber auch noch heute ist dies ein wichtiges Kriterium geblieben. Der Zebrafisch als Modell für die Wirbeltierentwicklung hat sich auch deshalb durchsetzen können, weil sich mithilfe von fluoreszierenden Markern die gesamte Entwicklung des weitgehend transparenten Embryos unter dem Mikroskop über alle Raumdimensionen hinweg verfolgen lässt. Die Möglichkeit, etwas gut beobachten zu können, hängt natürlich mit dem Kriterium der leichten Kultivierbarkeit zusammen. Ein Organismus, der nur unter großen Mühen zur Fortpflanzung gebracht werden kann, entzieht sich damit auch weitgehend der Beobachtung.

Modellorganismen sind genetisch gut zugänglich Vor allem für die Annotierung genetischer Funktionen über reverse Genetik ist die Transformierbarkeit von Modellorganismen ein zentrales Kriterium. Beispielsweise setzte sich *Arabidopsis* vor allem auch deshalb als pflanzliches Modellsystem durch, weil man hier über schlichtes Eintauchen der Blüten in eine Suspension von *Agrobacterium* recht gute Transformationsraten erzielt, was bislang bei keiner anderen Pflanze funktioniert (► Kap. 5 *Arabidopsis*). Für Vorwärtsgenetik sind dagegen umfangreiche und gut charakterisierte Mutantenkollektionen von zentraler Bedeutung, in der Regel mit hoch aufgelösten genetischen Karten und Genomsequenzen. Lange vor der Entdeckung der DNA als Erbsubstanz und lange vor der Möglichkeit genetischer Transformation trugen die von Morgan über Röntgenstrahlung erzeugten Mutantenkollektionen dazu bei, dass sich *Drosophila melanogaster* als Modellorganismus etablieren konnte. Es sei hier aber noch angemerkt, dass genetische Zugänglichkeit nicht für alle Modellorganismen gleichermaßen von Bedeutung ist – gerade für den Bereich der Entwicklungsbiologie wurde und wird häufig mit Modellorganismen gearbeitet, die nicht gut transformierbar sind oder für die nur wenige Mutanten zur Verfügung stehen. Hier sind oft andere Kriterien

wichtiger: Lässt sich die Embryonalentwicklung gut beobachten? Kann man leicht Gewebe von einer Region des Embryos in eine andere verpflanzen? Häufig konnte für diese schon lange etablierten Modellorganismen erst in verhältnismäßig jüngerer Zeit ein genetischer Zugang eröffnet werden, etwa im Zuge von Genomprojekten.

Modellorganismen sind physiologisch gut charakterisiert Dieser Punkt wird gerne übersehen, weil dies keine Eigenschaft des Organismus selbst ist, sondern eher mit der Geschichte seiner Modellierung zu tun hat, also streng genommen ein Ergebnis der Arbeit mit diesem Organismus darstellt. Ob eine Annotierung gelingt oder nicht, hängt ganz entscheidend davon ab, ob man den beobachteten Phänotyp bei Aktivierung oder Inaktivierung der entsprechenden Genfunktion überhaupt deuten kann. Es wäre naiv anzunehmen, dass jedem Gen nur eine Funktion zukommt. In der Regel treten eine ganze Reihe von Effekten auf (*Pleiotropie*), die oft so komplex sind, dass es sehr schwierig werden kann, dieses Wirkungsgefüge zu durchschauen. Die Aufgabe einer Annotation wird damit recht umfassend – es geht letztlich nicht nur darum, die Funktion eines einzelnen Gens zu ergründen, sondern das gesamte dynamische Geflecht seiner Wechselwirkungen. Je mehr man über das Zusammenwirken verschiedener Funktionen in einem Organismus weiß, umso genauer und umfassender kann man verstehen, wie sich dieses Zusammenwirken verändert, wenn ein bestimmtes Gen aus- oder hochschaltet wird. Für die meisten gängigen Modellorganismen gibt es eine reiche und detaillierte Literatur, wo über viele Jahrzehnte hinweg die Physiologie beschreibend und erklärend charakterisiert wurde. Dieses Wissen ist ungeheuer wertvoll – selbst die umfassendste Hochdurchsatzanalyse, ganz gleich ob auf Ebene von Genomik, Transkriptomik, Proteomik oder Metabolomik, bleibt vollkommen wertlos, wenn man nicht mithilfe dieser physiologischen Charakterisierung die beobachteten

Muster interpretieren kann. An diesem Beispiel lässt sich übrigens sehr gut erkennen, dass ein Modellorganismus eben nicht eine in der Natur vorkommende Lebensform ist. Ein Modellorganismus ist diese Lebensform im Verbund mit der gesamten an dieser Lebensform vorgenommenen Forschungsarbeit.

Modellorganismen werden von Vielen untersucht Dieses Kriterium mag auf den ersten Blick merkwürdig erscheinen; denn es wirkt vollkommen von der jeweiligen Lebensform abgelöst und betrifft eigentlich nur die menschliche Tätigkeit mit dieser Lebensform. Ist eine Lebensform nicht aus sich selbst heraus zum Modellorganismus prädestiniert? Ja und nein – natürlich ist *E. coli* als molekularbiologischer Modellorganismus geeignet, weil diese Zellen sehr einfach fremde DNA aufnehmen und weitergeben, genauso wie die Transparenz des Zebrafischembryos ideale Bedingungen für die Beobachtung der Embryogenese anbietet. Andererseits hängt die Erkenntnis, die ich an diesem Modellorganismus gewinnen kann, entscheidend davon ab, welche Werkzeuge für diesen Organismus zur Verfügung stehen, wie gut seine Physiologie charakterisiert wurde und wie weit sein Genom schon annotiert ist. In anderen Worten: Der Modellorganismus wird umso ertragreicher, je mehr Forschungsarbeit zuvor schon investiert wurde. Und dies hat nichts, aber auch gar nichts mit der Biologie dieser Lebensform zu tun, sondern ist letztendlich eine rein kulturelle (technische) Komponente. Es geht hier also um die Netzwerke derjenigen, die sich mit diesem Modellorganismus befassen. Dies hat zum einen ganz pragmatische Facetten: Eine Mutantenkollektion zu erstellen und in einer öffentlich zugänglichen Datenbank abzulegen ist zunächst einmal eine sehr aufwendige, aufreibende und auch ein wenig langweilige Aufgabe, die mit viel Routinetätigkeiten und einfach sehr viel repetitiver Arbeit einhergeht.

Wer dies tut, hat selbst zunächst wenig Nutzen davon. Der Nutzen entsteht erst in dem Moment, wenn jemand mit einer bestimmten Fragestellung diese Mutantenkollektion durchsucht. Plötzlich wird dann die zuvor völlig uninteressante Mutantenlinie XY2345 zum hoch spannenden Forschungsgegenstand, bei dem das Gen für Cyclin B1 ausgefallen ist, sodass man nun die Bedeutung von Cyclin B1 für die Entwicklung der Maus studieren kann. An dieser Überlegung wird schnell klar, dass ein Modellorganismus eigentlich ein soziales Projekt einer bestimmten Forschungsgemeinschaft ist. Je größer diese Gemeinschaft, umso einfacher lassen sich solche gemeinsamen Werkzeuge wie Datenbanken und Kollektionen verwirklichen. Solche Einflüsse sozialer Gängigkeit kennt man auch aus anderen Bezügen unter dem Begriff *Network Payoff* – wenn sich ein bestimmtes Rechner-Betriebssystem durchsetzt, heißt das nicht notwendigerweise, dass es das Beste der auf dem Markt erhältlichen Systeme ist (häufig gerade nicht), es heißt schlicht, dass es das System ist, das von den meisten genutzt wird, sodass der Austausch von Informationen mit der großen Mehrheit einfach zu bewerkstelligen ist. Selbst der spannendste und von seinen biologischen Eigenschaften her ideale Organismus wird nicht zu einem guten Modellorganismus, wenn es nicht gelingt, ein entsprechendes Netzwerk aufzubauen.

Grenzen der Übertragbarkeit Bei der Arbeit mit Modellorganismen greifen wir immer wieder auf den Vergleich als zentrale Methode zurück. Damit das nicht auf den Holzweg führt, müssen wir uns immer wieder fragen, inwieweit das, was wir hier vergleichen, überhaupt vergleichbar ist. Solange ich eng miteinander verwandte Organismen vergleiche, ist das verhältnismäßig unproblematisch – die Schlussfolgerung, dass ein beim Hirtentäschel gefundenes Gen dieselbe Funktion ausübt wie sein beim Modell *Arabidopsis* ausführlich

untersuchtes Homolog, erscheint solide, vor allem, wenn die Sequenzen ein hohes Maß an Übereinstimmung zeigen.

Häufig werden jedoch Vergleiche über große evolutionäre Distanzen hinweg gezogen. Dies hat oft methodische Gründe. Beispielsweise ist es ein gängiger Ansatz, Signalproteine zu finden, indem man eine Hefemutante, bei der diese Signalfunktion fehlt, mit einer cDNA-Bank aus dem Organismus von Interesse transformiert und dann nach Klonen sucht, bei denen die Funktion wiederhergestellt wurde. Ein typisches Beispiel war die Identifizierung eines Osmosensors aus *Arabidopsis*, der durch einen solchen Komplementationsscreen einer osmosensitiven Hefemutante gefunden wurde. Die Mutante war nicht in der Lage, in Gegenwart von Kochsalz zu wachsen, sodass sich vor diesem Hintergrund die funktionell komplementierten Klone leicht aufspüren ließen. Dies war erfolgreich, weil die zellulären Mechanismen der Osmoregulation evolutionär sehr alt und daher zwischen verschiedenen Organismen vermutlich konserviert sind. Weniger sinnvoll wäre ein entsprechender Ansatz, wenn man etwa den Blaulichtrezeptor von *Arabidopsis* auf diesem Wege suchen wollte, diese Funktion tritt bei der Hefe einfach nicht auf.

Problematischer als solche Fälle, bei denen bestimmte Funktionen einfach fehlen und der entsprechende Ansatz daher von vorneherein gar nicht infrage kommt, sind solche Fälle, wo es eine scheinbare funktionelle Übereinstimmung gibt, die aber nicht auf Homologie, sondern auf Konvergenz beruht – diese Thematik wurde oben schon im Zusammenhang mit der Rolle von Modellorganismen für die Evolutionsbiologie diskutiert. Dieses Problem tritt relativ häufig auch bei der Arbeit mit Modellorganismen auf und ist dort weniger leicht zu erkennen, weil evolutionäre Überlegungen nicht im Brennpunkt stehen. Die Schwierigkeit der funktionellen Zuordnung hat damit zu tun, dass unterschiedliche Lebensformen bei aller grundsätzlichen Gemeinsamkeit

auch ganz unterschiedliche Strategien entwickelt haben, um ihr Überleben zu sichern. Diese Unterschiede sind oft sehr tiefgreifend und betreffen sogar zelluläre Details. Dieser Punkt lässt sich beispielhaft am Cytoskelett demonstrieren: Aufgrund ihrer photosynthetischen Lebensweise sind Pflanzen dazu gezwungen, ihre Oberfläche nach außen zu vergrößern, während tierische Lebensformen in der Regel ihre Oberflächen nach innen vergrößern, um so ihre Beweglichkeit zu erhalten (man denke an die Mikrovilli im Darm oder die Alveolen der Lunge). Als Konsequenz dieser architektonischen Randbedingung haben Pflanzen feste Zellwände entwickelt, was zur Folge hat, dass sie unbeweglich sind. Dies spiegelt sich in funktionellen, organisatorischen und molekularen Unterschieden des Cytoskeletts wider – während die Actinfilamente bei tierischen Zellen vor allem mit Zellbewegung befasst sind, haben sie bei Pflanzenzellen ganz andere, teilweise neue Funktionen, beispielsweise die Steuerung des Phytohormontransports, übernommen. Dabei wurden bisweilen sogar neuartige Proteine entwickelt, häufig aber auch Proteine, die auch bei tierischen Zellen vorkommen, in einen ganz neuen *funktionalen Kontext* gerückt. Wenn ich beim Vergleichen diesen funktionalen Kontext ignoriere, werde ich zu falschen Schlüssen gelangen. Bildlich ausgedrückt: Die Worte des Lebens stimmen oft überein, aber jede Lebensform hat ihre eigene „Grammatik“. Diese „Grammatik“ muss ich kennen, wenn ich die Bedeutung der Worte verstehen will. Gerade beim Vergleich über große evolutionäre Distanzen hinweg muss also der jeweilige funktionale Kontext sehr sorgfältig betrachtet werden, um sinnvolle Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Besonders tückisch sind Fälle, wo dieser funktionale Kontext auch zwischen nahe verwandten Organismen unerwartet groß ist. So etwas kommt gar nicht so selten vor und hat damit zu tun, dass die Lebensformen, die zu Modellorganismen weiterentwickelt wurden, ja nicht im Labor entstanden sind, sondern

als Ergebnis eines natürlichen Evolutionsprozesses. Sie sind also an eine bestimmte ökologische Situation angepasst und unterscheiden sich hinsichtlich dieser Anpassung von verwandten Organismen, die eben an andere ökologische Gegebenheiten angepasst sind. Diese Anpassung betrifft häufig gerade die Eigenschaften, die eine Lebensform zum Modellorganismus prädestinieren. Viele der in der Genetik eingesetzten Modellorganismen sind aus ökologischer Sicht sogenannte r-Strategen, die auf ein punktuell Nahrungangebot mit einer schnellen und effizienten Fortpflanzung reagieren (also auf maximales Populationswachstum hin optimiert sind). Hefe, *Arabidopsis*, *Drosophila* oder *Caenorhabditis* sind klassische Beispiele für solche Modellorganismen. Dies bedeutet aber auch, dass die Entwicklung dieser Organismen auf schnelle Reproduktion hin optimiert ist und daher nicht notwendigerweise modellhaft für die entsprechende Gruppe verläuft. Beispielsweise ist die stereotype Zelldifferenzierung in der Embryogenese von *Arabidopsis* zwar ungemein praktisch, wenn es darum geht, die Funktion der hier beteiligten Transkriptionsfaktoren zu annotieren, sie ist aber für die mit hoher Entwicklungsplastizität ausgestatteten Pflanzen eher untypisch und vermutlich als Folge der Therophytenstrategie von *Arabidopsis* zu deuten. Wie in ► Kap. 5 zu dieser Modellpflanze noch ausgeführt wird, bedurfte es recht ausgefallener Laser-Ablationsexperimente, um zu zeigen, dass sich hinter dieser Stereotypie der „Modellpflanze“ eigentlich doch dieselben, eher flexiblen Mechanismen verbergen, wie sie bei anderen Pflanzen typisch sind.

Schließlich sollte noch ein Problem bedacht werden, dass aus der besonderen *Form von Kontrolle* besteht, die wir als Standardisierung angesprochen haben. Auf der einen Seite ist diese notwendig: Nur wenn wir das Material sehr gut kennen, sein Verhalten unter definierten Bedingungen beurteilen und dieses Verhalten experimentell hervorrufen können, sind wir

überhaupt in der Lage, kausale oder funktionale Abhängigkeiten sicher zu identifizieren. Auf der anderen Seite bedeuten aber Kontrolle und Standardisierung immer auch Ausschluss: Wir lassen eine bestimmte Varianz nicht mehr zu und erhalten damit zusehends ein System, das für mein Experiment ideal ist, dem aber andererseits „in der Natur“ nichts mehr entspricht. Wir forschen also in einer dialektischen Spannung: Auf der einen Seite brauchen wir artifizielle und bewusst artifiziell gemachte Organismen, um in einem experimentellen Zusammenhang Erklärungen zu gewinnen; auf der anderen Seite wollen wir diese Erklärung irgendwann auch auf natürliche Vorgänge anwenden. Diese Dialektik aus Erklärungsstärke und Anwendungsstärke kann zu Fehlurteilen Anlass geben, insbesondere dann, wenn wir das Labor fälschlicherweise mit der Natur selber identifizieren.

1.4 Idee und Aufbau des Buchs

In dieser Einführung versuchten wir darzulegen, was die Besonderheit der Biologie im Gegensatz zu den anderen Naturwissenschaften ausmacht und warum Vergleichen für biologische Forschung so wichtig ist. Daraus haben wir abgeleitet, warum Modellorganismen zu einer (vielleicht sogar der) zentralen Methode der modernen Biologie geworden sind, und dann beispielhaft die wichtigsten Anwendungen dieser Methode geschildert. Schließlich haben wir noch die Kriterien bestimmt, die beim Weg von einer natürlich entstandenen Lebensform zum Modellorganismus entscheidend sind und auch noch auf die Begrenzungen und Fallstricke bei der Arbeit mit Modellorganismen hingewiesen.

Diese allgemeinen Überlegungen werden nun in den folgenden Kapiteln an konkreten Beispielen im Detail entwickelt. Es kann hier nicht darum gehen, alle Organismen, die momentan in der Biologie als Modelle bearbeitet werden, darzustellen, vielmehr

soll beispielhaft (gewissermaßen als Modell) gezeigt werden, wie sich mithilfe von Modellorganismen biologische Erkenntnis gewinnen und anwenden lässt. Dabei wird schnell klar werden, dass hierfür eine vielschichtige, integrierte Betrachtungsweise notwendig ist. Was in den ersten Semestern der meisten Biologie-Curricula oft als voneinander getrennte Themenbereiche gelehrt wird, muss hier miteinander verknüpft und vernetzt werden. Das Buch eignet sich also nicht nur dafür, eine zentrale Methode der modernen Biologie zu verstehen, sondern zwingt auch dazu, die Grenzen der einzelnen Disziplinen (Zellbiologie, Histologie, Morphologie, Biochemie, Molekularbiologie, Genetik, Botanik, Zoologie) zu überschreiten und einen ganzheitlichen Zugang zur modernen Biologie zu gewinnen.

Um diese Ziele umzusetzen, ist das Buch in zwei Teile gegliedert:

Steckbriefe von Modellorganismen In einer evolutionär inspirierten Reihung (Prokaryoten, Pilze, Pflanzen, Tiere) werden zunächst Steckbriefe gängiger Modellorganismen dargestellt. Nach einem kurzen Überblick wird dargestellt, für welche Art von Forschung der jeweilige Organismus eingesetzt wird und welche Gründe hier eine Rolle spielen. Nachdem auf methodische Ansätze und Besonderheiten bei der Arbeit mit diesem Modellorganismus eingegangen wurde, werden wichtige Aspekte seiner Biologie, vor allem auch die Stationen im Lebenszyklus geschildert und auch klassische Beispiele vorgestellt, wo die Arbeit mit diesem Modell die Biologie entscheidend vorangebracht hat. Nach einem Blick auf verwandte Organismen, die ebenfalls als Modellorganismen eingesetzt werden, schließt jeder Steckbrief mit einer kritischen Betrachtung der jeweiligen Limitierungen und Fallstricke

und einer Liste mit Quellen zur weiteren Vertiefung.

Wissenschaftstheoretischer Hintergrund zur Modellbildung In den Lebenswissenschaften wird den wissenschaftstheoretischen Grundlagen oft weniger Aufmerksamkeit geschenkt als in anderen Disziplinen wie etwa der Physik. Da wir es in der Biologie mit sehr vielschichtigen und komplexen Phänomenen zu tun haben, kommt es daher häufig zu Fehlinterpretationen oder suboptimal konzipierten Ansätzen. Gerade in der Medizin wimmelt es von „falschen Kausalitäten“, die dann in die falsche Richtung führen. Daher ist es gerade auch für den Umgang mit Modellorganismen wichtig, dass über die wissenschaftstheoretischen Grundlagen reflektiert wird und nicht nur aus „dem Bauch heraus“ agiert. Im zweiten Teil des Buchs wird daher versucht, einige der wichtigsten Grundsätze zu vermitteln.

Literatur

- Hertz H (1894) Die Prinzipien der Mechanik. J. A. Barth, Leipzig
- Mayr E (1997a) This is biology. Harvard University Press, Cambridge
- Michael W (1992) Organismuslehre und Evolutionstheorie. Kovač, Hamburg, S 206
- Ritter WE (1919) The unity of the organism. Or, the organismal conception of life. Badger, Boston
- Schleiden MJ (1838) Beiträge zur Phytogenesis. Arch Anat Physiol wiss Med 5:137–176
- Stachowiak H (1973) Allgemeine Modelltheorie. Springer, Wien

Weiterführende Literatur

- Mayr E (1997) This is biology. Harvard University Press, Cambridge (gut zu lesende Darstellung über das Verhältnis von Biologie zu den anderen Wissenschaften und zur Auseinandersetzung zwischen Vitalismus und Mechanismus)