

Detlev Ganten

Modellentwicklung in der Medizin

Aufgrund ihrer großen Bedeutung für die aktuelle Forschung und auch für die Art und Weise, wie über medizinische Fragen in der Öffentlichkeit diskutiert wird, möchte ich die Gene als Ausgangspunkt meiner kurzen, skizzenhaften Überlegungen zur Modellentwicklung in der Medizin nehmen.

Es gibt zwei historische Modelle, auf die die (derzeit) aktuellen Modellvorstellungen der Genetik zurückgehen. Das erste, nicht ganz unverbunden mit dem folgenden, ist von dem Physiker Max Delbrück in einer exemplarischen, epochemachenden, interdisziplinären Zusammenarbeit mit dem russischen Genetiker Timoféeff-Ressovsky entwickelt worden. Sie haben mit Experimenten, auf die hier nicht eingegangen werden kann, hergeleitet und in der berühmten Schrift „Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur“¹ im Jahre 1935 dargelegt, daß es sich bei den Genen um große Moleküle handeln müsse. Erstmals prägten sie für diese biologischen Moleküle den Ausdruck „Atomverband“. Das Gen erschien ganz materiell als quantenmechanisches System, dessen Stabilität aus der Energiedifferenz resultierte, die einen Zustand vom anderen trennte. Das war damals etwas völlig Neues, da zu dieser Zeit noch die alte Mendelsche/Morgansche Genetik vertreten wurde und man Gene nur als abstraktes Medium der Vererbung sah.

Nachdem 1858 Rudolph Virchow mit seinem Diktum „Omnis cellula e cellula“ alles Leben auf der Erde als einen ununterbrochenen Strom sich teilender Zellen dargestellt hatte, war man nun zur Vorstellung gekommen, daß im Inneren der Zelle noch kleinere informationstragende Einheiten verborgen waren, die diesen Strom in Gang halten, indem sie sich replizieren. Diese Vorstellung von der Erbinformation als Atomverband wurde wenig später von einem anderen Physiker aufgegriffen. Mit dem Buch „What is Life?“ sorgte Erwin Schrödinger², der kurz zuvor bereits mit seinem Beitrag zur Quantentheorie die Physik revolutioniert hatte, für eine neue Denkweise in der Biologie. Während viele Biologen noch von der Idee einer Lebenskraft beeinflusst waren, lokalisierte er das Ge-

¹ Timoféeff-Ressovsky, N. W., Zimmer, K. G. & M. Delbrück: Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. In: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, N. F. Bd. 1, S. 189–245.

² Schrödinger, E.: What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell, Cambridge: Cambridge University Press, 1944.

heimnis des Lebens in einer „höchst geordneten Gruppe von Atomen“, die einen „Code der Vererbung“ bilden.

Schrödinger diskutiert auf hundert Seiten seines 1944 erschienenen Buches das Delbrücksche Modell des Atomverbands. Dabei zeigt er sich absolut überzeugt von dem Modell, das er als Ausgangspunkt gewählt hat: „If the Delbrück picture should fail, we would have to give up further attempts, that is the first point I wish to make.“ Es geht ihm vor allem darum, wie Gene stabil bleiben können. Er formuliert das Prinzip „Ordnung aus Ordnung“ und glaubt, daß die genetische Information in so etwas wie einem „aperiodischen Kristall“ verschlüsselt sein könnte, der sich immer wieder aufzubauen vermag. Aus der Sicht von Delbrück und Schrödinger, die letztlich auf Weismann zurückgeht, war das Gen also eine stabile materielle Einheit. Gene wurden als kleinste Einheit des Lebens betrachtet, vergleichbar den Atomen in der Physik. Mutationen schienen eine Entsprechung in Quanten zu finden. Der Genetiker H. J. Muller schrieb bereits 1921: „It is not physics alone which has its quantum theory. Biological evolution too has its quanta – these are the individual mutations.“³ Es waren also nicht nur Physiker, die hier ein biologisches Modell entwickelt haben – das Modell selbst befindet sich in Analogie zu einem zentralen Modell der Physik.

Die heutige Vorstellung ist eine andere. Doch trotz der Defizite stellte der „Atomverband“ einen ungeheuren Ansporn für junge Wissenschaftler dar, so daß es nicht verwundert, daß weniger als zehn Jahre nach dem Erscheinen von „What is Life?“ jenes Modell der Struktur der DNA präsentiert wurde, das wir alle kennen und das wie eine Ikone der modernen Wissenschaften genutzt wird: die Doppelhelix, von der viele meinen, sie sei der Wirklichkeit nachgebildet. Tatsächlich war die als Illustration in *Nature* erschienene erste Darstellung dieser Doppelhelix eine Zeichnung von Odile Crick, der Frau von Francis Crick, einer Künstlerin, die die Forschung ihres Mannes sicher nicht in allen Einzelheiten verstanden, aber dennoch dieses schöne Modell entworfen hatte. Die Ästhetik der Doppelhelix war gewiß ein Schlüssel zum Erfolg des Modells, das beständig immer noch als Gen-Modell fortgeführt wird, obwohl es mit der Realität und dem heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand nur noch wenig zu tun hat. Keiner von uns trägt eine solche Doppelhelix tatsächlich mit sich herum. Das ursprüngliche Modell von Watson und Crick ist weit weniger ästhetisch. Wir kennen es von einem Bild, auf dem zu sehen ist, wie beide das komplexe DNA-Molekül mit Schrauben, Zangen und Klemmen am Drahtmodell herstellen.

³ Carlson, E. A.: An unacknowledged founding of molecular biology: H. J. Muller's contributions to gene theory, 1910–1936. In: *J. Hist. Biol.* 4 (1971), S. 149–170.

Die Nutzung des Modells in der ästhetisierten Fassung der Doppelhelix als Sinnbild mit seiner Aura der Unveränderlichkeit und der Ruhm, den Watson und Crick zu Recht ernteten, verführen uns dazu, es als Endpunkt der Modellbildung zu betrachten. Doch tatsächlich sind mit der Darstellung der Struktur längst nicht alle Fragen geklärt, insbesondere nicht jene nach der – wie Schrödinger formulierte – „an Wunder grenzenden“ Dauerhaftigkeit und Stabilität. Inzwischen wissen wir, daß das Geheimnis des Lebens (oder zumindest der DNA-Replikation) eine ganze Protein-Maschinerie zur Durchführung des Kopierprozesses und zur Vermeidung und Korrektur von Kopierfehlern und sonstigen Beschädigungen umfaßt. Der vermeintlich stabile Kristall hat sich als permanente, allerdings gut organisierte, Baustelle erwiesen. Das Bild hat sich erheblich gewandelt. Das Strukturmodell muß durch ein Prozeßmodell ergänzt werden. Solche Prozesse können heute mit Hilfe von Computern sehr anschaulich in Animationen abgebildet werden. Doch in der Biologie und in der Medizin kennen wir nicht nur Animationen, sondern auch tatsächlich lebende Modelle: Modellorganismen der hochkomplexen Art, auf die ich nun noch kurz eingehen möchte.

Lebende Modelle

In der Biologie geht es um sehr komplexe Vorgänge. Ich nehme einmal ein Beispiel aus meinem eigenen Arbeitsgebiet „Bluthochdruck“. Das Bluthochdruckmodell ist deshalb für komplexe genetische Krankheiten so interessant, weil praktisch alles im Körper in irgendeiner Weise mit der Blutdruckregulation, mit dem Strömen des Blutes verbunden ist. Alle Organe und alle etwa 200 differenzierten Zellarten sind mehr oder weniger an der Regulation des fließenden Blutes und an der Höhe des Blutdruckes beteiligt und somit auch alle etwa 30.000 Gene. Wir haben es mit einer Komplexität zu tun, die sich praktisch nicht auflösen läßt. Deshalb benötigen wir Modelle und abgeleitete Submodelle. Es wird von Gen-Modellen und von Protein-/Proteom-Modellen gesprochen – und daraus wird dann immer eine ganze Wissenschaft gemacht: Genetics, Genomics, Proteomics, Zellbiologie usw.

Ziel ist es, zumindest in vereinfachter Form die Funktion der Gene darzustellen, die beim Krankheitsgeschehen eine Rolle spielen. Hierzu gibt es in der Tat ganz ausgezeichnete, realitätsnahe Modelle mit großer Aussagekraft und außerordentlicher Konsequenz. Das ergibt sich aus der Tatsache, daß wir die Gene synthetisieren oder aus den Chromosomen von Zebrafisch, Wurm, Mensch oder einem anderen Modellorganismus heraus-schneiden und in mehr oder weniger beliebiger Art und Weise verändern können. Wir

können die Natur in Varianten nachbilden. In einem kurzen Zeitfenster der Reproduktion neuen Lebens, bei der Verschmelzung von Ei und Samenzelle, können wir mit verschiedenen Methoden neue Gene einführen oder Gene ausschalten (Transgene). Wir sprechen von „Knock-ins“ und „Knock-outs“. Es handelt sich dabei um eine außerordentlich flexible und schnelle Technologie mit fast unbegrenzten Möglichkeiten. Das Resultat sind sogenannte transgene Tiere wie Krebsmaus oder Bluthochdruckratte in den unterschiedlichen Ausprägungen, die als Krankheits- oder auch Gesundheitsmodell dienen. Diese lebenden, funktionellen Modelle nutzen wir für Fragestellungen aller Art, indem wir zum Beispiel menschliche Gene, die Krankheitswert haben, in Maus, Ratte oder ein anderes Modelltier einführen und dann an diesem Modell Experimente durchführen. Je nach Fragestellung ist neben dem *in vivo*-Modell auch die Zellkultur, die aus diesen transgenen Modellen hergestellt werden können, als *in vitro*-Modell von großem Nutzen.

Im Gegensatz zu Struktur- oder Prozeßmodellen, die in allen Disziplinen genutzt werden, ist der Modellorganismus in Biologie und Medizin also nicht in erster Linie ein Hilfsmittel der Theoriebildung, sondern sie dienen vor allem der experimentellen Forschung. Die Arbeit mit lebenden Modellen ist eine Möglichkeit, die uns fasziniert und für die Entwicklung neuer Methoden der Diagnose und Therapie von außerordentlichem Wert ist. Ohne diese experimentellen Modelle ist die Analyse komplexer Lebensvorgänge nicht möglich. Gleichzeitig gilt für diese Untersuchungen aber auch in besonderer Weise, daß Modelle in ihrer Aussagekraft für die Realität Einschränkungen haben, die uns an die Bescheidenheit der Wissenschaft mahnen.