

*Hans-Jörg Rheinberger*

## *Überlegungen zum Begriff des Modellorganismus in der biologischen und medizinischen Forschung*

Mit den folgenden Bemerkungen über Modellorganismen in der biologischen und medizinischen Forschung des 20. Jahrhunderts aus wissenschaftshistorischer Perspektive ist eine doppelte Behauptung verbunden. Die erste betrifft das In-Existenz-Treten von Organismen als Modellorganismen, die zweite die Verwendung von Modellorganismen in der Medizin. Schließen möchte ich dann mit einer allgemeinen Überlegung zu Modellen in der Wissenschaft. Es ist klar, daß sehr viel mehr Bedeutungen mit dem Begriff des Modells verbunden sind, als sie im zusammengesetzten Begriff des Modellorganismus zum Ausdruck kommen. Ich kann mich hier auf ihn beschränken, weil viele andere Aspekte des Modellbegriffs in weiteren Statements angesprochen werden. Ich möchte nur eines gleich zu Beginn sagen, nämlich daß es mir scheint, daß die experimentelle Tätigkeit als solche immer schon in einem gewissen und ganz fundamentalen Sinne eine Modellaktivität ist, insofern jedes notwendigerweise partikuläre Experiment als ein solches immer schon als *pars pro toto* zu nehmen ist. Und insofern das Experiment als das Wahrzeichen der modernen Wissenschaft gilt, ist Modellieren grundsätzlich Bestandteil der wissenschaftlichen Tätigkeit.

Ich komme zu meinem ersten Punkt. Daß der Begriff des Modellorganismus im letzten Jahrhundert überhaupt aufkommen konnte, setzt das Bewußtsein und die Anerkennung voraus, daß es so etwas wie eine allgemeine Biologie gibt, mit anderen Worten: daß es grundlegende Eigenschaften des Lebendigen gibt, die für alle Lebewesen charakteristisch sind. Es ist historisch besehen wohl kein Zufall, daß während der ersten Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts die disziplinäre Spezialisierung, die ihre Wurzeln in der Entwicklung der Biowissenschaften im 19. Jahrhundert hat, nicht mehr nur als eine Voraussetzung für den Zuwachs an Erkenntnissen über den Schichtenbau des Organischen und über spezielle Organismen gesehen wurde, sondern daß sie auch zu einem erneuten Interesse an den allgemeinen Aspekten der lebenden Welt führte. So waren „Allgemeine Biologien“ in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts an der Tagesordnung. Um nur ein Beispiel anzuführen, möchte ich aus Max Hartmanns „Allgemeiner Biologie“ von 1927 zitieren,

der diese definiert als „die Lehre von den Vorgängen, die sich an den lebenden Körpern abspielen“.<sup>1</sup> Der klassische Graben zwischen Botanik und Zoologie einerseits und die im 19. Jahrhundert etablierte Kluft zwischen den an den verschiedenen Ebenen der Lebensäußerungen orientierten biologischen Disziplinen andererseits sollte in dieser Perspektive keine Rolle mehr spielen.

Im 17. und 18. Jahrhundert waren es gerade die Differenzen zwischen den Organismen, die das Interesse der Forscher erweckten, die in der Tradition der Naturgeschichte standen und das Ziel hatten, das ganze Tableau der Diversität der Lebensformen zu entfalten. Biologie um 1800, als dieser Begriff erstmals Einzug in die Wissenschaft hielt, bedeutete zu fragen, was Lebewesen im Gegensatz zu nicht-lebenden Dingen auszeichnete; Biologie um 1900 bedeutete, zu fragen, was allen Lebewesen als solchen gemein ist. Unter dem Regime der allgemeinen Biologie verschwanden nun diese Unterschiede zwar nicht, aber sie wurden zu Werkzeugen, die man dazu verwenden konnte, um die allgemeinsten Eigenschaften von Lebewesen aufzuklären. Aus dieser neuen Perspektive sind Besonderheiten einzelner Organismen nicht mehr als solche interessant, sondern nur insofern, als sie die Suche nach verallgemeinerbaren Eigenschaften ermöglichen. Im Prinzip bedeutet das, daß einzelne Organismen nicht mehr um ihrer selbst willen analysiert werden, sondern aufgrund eines Erkenntniszieles, das jenseits aller besonderen Lebewesen liegt. Unter diesen Erkenntnisbedingungen sind der Begriff und die gegenwärtige Bedeutung des Ausdrucks „Modellorganismus“ entstanden. Man könnte wohl sogar behaupten, daß die allgemeine Biologie sich Modellorganismen geradezu schaffen mußte, um selbst eine experimentelle Wissenschaft zu werden.

Ein Modellorganismus läßt sich also definieren als ein – experimentell zugerichtetes – Lebewesen aus dem Reich der Pflanzen, Tiere oder der Bakterien, dessen Manipulation zu Einsichten in die Konstitution, das Funktionieren, die Entwicklung oder die Evolution einer ganzen Klasse von Organismen, wenn nicht gar zu ubiquitär gültigen Einsichten über Organismen führt. Als operationale Kriterien gelten nach Richard Burian die vergleichsweise leichte Zugänglichkeit des fraglichen Phänomens, einfache Handhabung sowie bereits vorhandenes weiteres Wissen über den betreffenden Organismus. Diese Kriterien werden sinnfällig, wenn wir etwa die Serie von Modellorganismen betrachten, welche die Entwicklung der klassischen und der molekularen Genetik im Laufe des 20. Jahrhunderts bestimmten. Bei diesen Organismen lassen sich Trends in einigen Charakteristika feststellen, die keine essentielle Beziehung zur genetischen Fragestellung selbst be-

---

<sup>1</sup> Hartmann, M.: Allgemeine Biologie, Jena: Gustav Fischer, 1927, S. 11.

sitzen, die jedoch entscheidend für die Labormanipulation sind. Das sind etwa die Größe des Organismus und seine Reproduktionszeit. Beide nehmen in der Reihenfolge von Erbsen oder Mais zu *Drosophila*, zu *Escherichia coli* und zu Viren wie dem Tabakmosaikvirus und den T-Phagen ab. Es trifft sich jedoch, daß dabei auch genetikrelevante Größen wie die Zahl der Chromosomen abnehmen. Das Vorhandensein von Riesenchromosomen in den Speicheldrüsen von *Drosophila* zeigt hingegen für die Zytogenetik eine umgekehrte Größenabhängigkeit. Neben diesen gibt es andere Charakteristika, die enger mit einem bestimmten Forschungsprogramm verbunden sein können. Wenn man etwa das Genkartierungsprogramm von Thomas Hunt Morgan und seinen Mitarbeitern mit *Drosophila* und das Programm einer physiologischen Genetik von Alfred Kühn und seinem Team mit *Ephestia* vergleicht, sieht man, daß die geringe Chromosomenzahl von *Drosophila* (4) für die Kartierung von entscheidender Bedeutung war, während die große Chromosomenzahl von *Ephestia* (30) am Beginn der Bestimmung von Genwirkketten keine Bedeutung hatte – hier kam vielmehr die Eignung der Mehlmotte zur Gewebetransplantation vorteilhaft ins Spiel.

In beiden Fällen zeigt sich auch, daß Modellorganismen eine zeitlich begrenzte Rolle spielen, die wesentlich von der Konjunktur der Entwicklung des betreffenden Forschungsfeldes abhängt. *Drosophila* war entscheidend für die Grundlegung der klassischen formalen Genetik mit ihrer Kartierung und relativen Lokalisierung von Gen-Orten; die Fruchtfliege wurde jedoch im darauffolgenden goldenen Zeitalter der molekularen Genetik marginalisiert; und sie erstand erst wieder als Modellorganismus im Kontext der rezenten molekularen Entwicklungsbiologie. Die Mehlmotte *Ephestia* war ein ideales Analyseobjekt für die Etablierung der grundlegenden Beziehungen einzelner Gene zu Abschnitten von Stoffwechsellaskaden, in diesem Falle zum Aufbau von Pigmenten; sie wurde aber ihrerseits marginal, als George Beadle und Edward Tatum *Neurospora* einführten: Der Pilz erlaubte es, ganze Stoffwechselfade durch ein systematisches Screening von Mangelmutanten der Ernährung zu kartieren.

In der Geschichte der Molekularbiologie zeigt sich noch ein anderer Trend: der Übergang zu immer einfacheren Systemen. In der Phagenforschung der 1940er und 1950er Jahre resultierte die Miniaturisierung der lebenden Systeme in deren Kollaps mit der physikalischen Charakterisierung von Genen selbst. Die Biologie ist immer noch traumatisiert vom Erfolg dieses Kollapses, an dem wir die subversive Bedeutung von Claude Lévi-Strauss' Bemerkung ermessen können, nämlich daß im Modell „die Erkenntnis des

„Ganzen dem Verständnis der Teile vorangeht“.<sup>2</sup> Der Teil ist nämlich in diesem Fall ganz einfach zum Ganzen geworden. Dieses *quid pro quo* wird dort zum Problem, wo die Wahrnehmung eines Ganzen in einer Welt, die bequem übersehen werden kann, zurückprojiziert wird in die Welt komplexer Systeme, aus denen sie ausgesondert worden war. Das passierte grosso modo im Alltagsverständnis der molekularen Genetik und hat in den letzten Jahrzehnten unter dem Etikett des genetischen Reduktionismus, als dessen einsame Spitze man das „selfish gene“ von Richard Dawkins betrachten kann, so viel Aufsehen erregt.

Noch eine andere Eigenart bestimmter Modellorganismen wäre zu erwähnen. Sie können nämlich auch besondere Forschungsprogramme überleben, weil über sie schon so viel Hintergrundwissen angesammelt wurde. Als Beispiel dafür möge der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* dienen. Er wurde zunächst von Sidney Brenner als ein Modellorganismus ausgewählt, um Zelllinien in der Entwicklung vollständig auszuzählen. Danach avancierte er zu einem der ersten Organismen, dessen Genom vollständig sequenziert wurde. Heute ist er zu einem Modell für das Studium des biologischen Alterns und des Zelltodes geworden. An dieser Stelle kann auch nochmals auf *Drosophila* verwiesen werden, die zunächst ein Modell für Genkartierung war und dann nach einer Zwischenpause zum Modell für molekulare Embryogenese wurde.

Ein besonders interessanter Fall in dieser Hinsicht ist die sich über ein ganzes Jahrhundert hinziehende Tabakmosaikvirus-Forschung. Wenn man etwa die von Karen-Beth Scholthof, John Shaw und Milton Zaitlin 1999 herausgegebene Sammlung von Originalarbeiten durchblättert,<sup>3</sup> sieht man den Modellorganismus Tabakmosaikvirus (TMV) in vier verschiedene, mit Unterbrechungen aufeinanderfolgende Konjunkturen eingebettet. In den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts war TMV ein Modell für eine ultrabakterielle, auf Infektion beruhende Pflanzenkrankheit. Während der 1930er Jahre wurde TMV zum Emblem eines Objekts auf der Grenze zwischen dem Lebenden und dem Nichtlebenden, zu einem Organismus mit dem Charakter eines kristallisierbaren Proteins und gleichzeitig einem Modellobjekt zur Kalibrierung der neuen Instrumente der Molekularbiologie wie Ultrazentrifuge, Elektrophorese und Elektronenmikroskop. Während der 1950er Jahre avancierte das Virus zu einem Modellobjekt für das Studium der Beziehungen zwischen Nukleinsäuren und Proteinen, der molekularen Assembly und des genetischen Codes.

---

<sup>2</sup> Lévi-Strauss, C.: *La pensée sauvage*, Paris: Plon, 1962, S. 35.

<sup>3</sup> Scholthof, K.-B. G., Shaw, J. G. & M. Zaitlin (Hg.): *Tobacco Mosaic Virus. One Hundred Years of Contributions to Virology*, St. Paul: APS Press, 1999.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten schließlich wurde es zu einem Modell der gentechnologischen Resistenzerzeugung in Pflanzen.

Nun möchte ich noch kurz auf meinen zweiten Punkt eingehen. Soweit ich es sehen kann, werden Modellorganismen in der Medizin aufgrund eines prinzipiell anderen epistemologischen Regimes als in der biologischen Forschung ausgewählt, und sie spielen dort auch eine andere Rolle. Denn wenn biologische Modellorganismen aufgrund ihres Potentials zur Aufklärung von allgemeinen oder *ubiquitären Charakteristika* von Lebewesen zum Einsatz kommen, so selektiert man Modellorganismen in der medizinischen Forschung im allgemeinen aufgrund ihrer *spezifischen Nähe* zur menschlichen Kondition. Hier sind sie nicht Werkzeuge zur Schaffung eines allgemeinen biologischen Wissens, sondern sie sind vielmehr möglichst spezifische Substitute für das Experimentieren, und sie kommen aufgrund ihrer Besonderheit und Eignung in gerade dieser Hinsicht zum Zuge. Natürlich spielen auch hier bis zu einem gewissen Grad extrinsische Überlegungen eine Rolle – so zum Beispiel eine bequeme Versuchstierhaltung –, aber im wesentlichen stellt im medizinischen Bereich ein Modellorganismus epistemologisch ein Surrogat dar. Mäuse werden dazu verwendet, menschliche Krankheiten zu imitieren, und Probleme entstehen hier, wenn die Übereinstimmung zwischen dem Tiermodell und dem Menschen sich als defizient erweist. Ich wollte auf diesen Punkt als eine Herausforderung zum Nachdenken hinweisen, denn er deutet auf möglicherweise grundlegende Differenzen in biologischen und medizinischen Forschungstraditionen.

Das bringt mich zu einer abschließenden allgemeinen Bemerkung über Modelle. Modelle stehen in einem basalen Sinne niemals für sich selbst, sie sind immer Modelle für etwas anderes. Es liegt in der Natur der Modelle, daß sie in einer Repräsentationsbeziehung zum Modellierten stehen. Diese Beziehung ist nun genau der interessante Punkt. In Anlehnung an Georges Canguilhem, der einmal gesagt hat, daß Modelle konstitutiv auf der Ebene einer gewissen Verarmung arbeiten, habe ich argumentiert, daß Modelle genau so lange forschungsrelevant sind, als sie etwas zu wünschen übrig lassen.<sup>4</sup> Vom Standpunkt des Forschungsprozesses aus betrachtet sind und bleiben sie Modelle gerade so lange, wie die Repräsentationsrelation noch etwas im Unbestimmten liegt, noch etwas in der Schwebe ist. Wir brauchen sie als Modelle nur so lange, wie wir eben noch keine volle Kenntnis dessen haben, wofür sie stehen. Denn genau in dem Moment, in dem eine solche Gewißheit sich einstellt, kollabiert die Funktion des Modells. Dann nämlich ist der Punkt erreicht, da für diese bestimmte Frage kein Modell mehr nö-

---

<sup>4</sup> Vgl. Rheinberger, H.-J.: *Experimentalsysteme und epistemische Dinge. Eine Geschichte der Proteinsynthese im Reagenzglas*, Göttingen: Wallstein, 2001.

tig ist. Hierin liegt auch der Grund dafür, daß wir Erbsen nicht mehr als Modelle für die Mendelschen Vererbungsbeziehungen brauchen – vielleicht mit Ausnahme von einführenden Lehrbüchern.