

## Geleitwort

Der 1922 geborene Verfasser dieses Buches, Ernst J. M. Helmreich, ist Professor emeritus an der Universität Würzburg. Der Untertitel nennt das Werk bescheiden »Betrachtungen eines Biochemikers«. Was das Buch gegenüber vielen Reflexionen und Reminiszenzen von Naturwissenschaftlern über ihr Fach auszeichnet, ist der historische Blick des Verfassers. So verwundert es nicht, wenn man erfährt, dass er sein Medizinstudium 1949 mit einer medizinhistorischen Arbeit über Ärzte der frühen Neuzeit abschloss, um sich danach erst dem Studium der Biochemie zuzuwenden. Anschließend ging er als Stipendiat der National Academy of Sciences nach Amerika, wo er Lehrjahre bei Nobelpreisträger Carl F. Cori an der Washington University in St. Louis verbrachte. Dort wurde er auch zum Professor für Biochemie berufen, bevor er, nach einem Gastaufenthalt bei Manfred Eigen am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen als Professor für Physiologische Chemie nach Deutschland, an die Universität Würzburg, zurückkehrte. Helmreich hat sein wissenschaftliches Leben der Arbeit an Enzymen und der Zellregulation gewidmet. Im vorliegenden Buch hat er seine Forschungen in den Kontext der Entwicklung der experimentellen Biologie im 20. Jahrhundert gestellt.

Kein Hehl macht Helmreich aus seiner Überzeugung, dass die großen Durchbrüche in der Biologie des 20. Jahrhunderts weniger theorie- als vielmehr experiment-getrieben und damit wesentlich durch die Einführung neuer Forschungstechnologien bedingt waren. Über den gegenwärtigen Trend zur Systembiologie äußert sich Helmreich vorsichtig. Historisch verortet er ihn als Fortsetzung der Kybernetik der Mitte des 20. Jahrhunderts mit anderen Mitteln – mit experimentellen Mitteln, die erst die Molekularbiologie der vergangenen Jahrzehnte zur Verfügung stellte. Dass Helmreich bei seiner *tour d'horizon* nicht nur mit dem biologischen Forschungsstand, sondern auch mit wissenschaftshistorischer Literatur vertraut ist, gibt diesen Überlegungen ihr besonderes Gepräge. Überzeugt von der epistemologischen Eigenständigkeit biologischer gegenüber rein physikalisch-chemischer Forschung, ist der Autor aber dennoch jeglichem biologischen Holismus abhold. Patentrezepte zur Integration von systemischer Biologie, biochemischer Feinanalyse und evolutionärer Perspektive bietet er keine, bleibt aber von deren Notwendigkeit überzeugt. Dieses Buch ist das ehrliche Dokument eines Forschers, der sich von den Erfolgen seiner Wissenschaft nie hat überwältigen lassen und der dem vorläufigen, in die Zukunft offenen Charakter wissenschaftlichen Wissens hier ein nüchternes, aber sichtbares und bleibendes Denkmal gesetzt hat. Möge es aufmerksam gelesen werden.

Berlin, im Sommer 2010

Hans-Jörg Rheinberger

## Danksagung

Gespräche mit Kollegen und Freunden hatten direkt oder indirekt Einfluss auf das, was ich niedergeschrieben habe. Unter den Wissenschafts- und Biochemiehistorikern war es Hans-Jörg Rheinberger vom Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte in Berlin, dessen Interesse an der Rolle der Entwicklung von Techniken für den Fortschritt der Biochemie und der experimentellen Biologie mich sehr beeindruckt hat. Ich bin ihm dankbar, dass er mich mit seinen eigenen Arbeiten und denen seiner Kollegen vertraut gemacht hat. Da ich selbst seit 1968/69 wissenschaftliche Beziehungen zu Jacques Monod, Henri Buc und deren Laboratorien am Pasteur-Institut in Paris hatte, war für mich die von Hans-Jörg Rheinberger vermittelte Bekanntschaft mit Jean-Paul Gaudillière in Paris ausgesprochen wichtig. Dieser hat mir den Zugang zu seiner Doktorarbeit und zu den Arbeiten seiner Kollegen in Paris über die französische Variante der Molekularbiologie, speziell über den Allosterismus und das Jacob-Monod-Operon-Modell, eröffnet. Zu großem Dank bin ich auch meinem Kollegen Henri Buc verpflichtet, dem Bio- und Physikochemiker am Pasteur-Institut in Paris. Durch ihn erhielt ich Einblick in seine interessanten Studien über die Ansichten von Jeffrey Wymans und Francis Crick zu Jacques Monods Allosterismus. Ohne die Hilfe meiner Cousine, der Romanistin Dr. Gertraud Specht in München, hätte ich jedoch die französische Originalliteratur nicht nutzen können. Für ihre Unterstützung bin ich ihr sehr dankbar.

Besonderen Dank schulde ich Bernd-Olaf Küppers, dem Physiker und Wissenschaftsphilosophen in Jena, von dem ich viel gelernt habe und der darüber hinaus mein Manuskript sorgfältig gelesen und Fehler korrigiert hat. Aus dem Kreis meiner Zeitgenossen machte mich vor allem Ernst Mayr, der Evolutionsbiologe, während seines Aufenthaltes als Humboldt Scholar in Würzburg in den späten 1980er Jahren mit der Geschichte des Darwinismus bekannt. Der Freiburger Biologe Peter Sitte gab mir wertvolle Hinweise auf die ersten Publikationen über horizontalen Gentransfer, und von Martin Lindauer<sup>1</sup> und Berthold Hölldobler wurde ich über die Sichtweise der Soziobiologen auf die Biologie unterrichtet.

Allerdings veranlassten mich erst die Ermutigungen meiner Kollegen, der Mikrobiologen Jörg Hacker in Würzburg und August Böck in München, und vor allem der Zuspruch meines Freundes, des Biochemikers Walter Neupert in München, meine Sammlung von Essays zu publizieren.

Zu ganz besonderem Dank verpflichtet bin ich meiner Lektorin, Frl. Anima Meier in München, die sorgfältig und intelligent mein von Anglizismen durchsetztes Deutsch in einen lesbaren Text umgewandelt hat. Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Ralf Schreck in Würzburg, der mir bei der Überprüfung der Literatur und bei der Beschaffung der Genehmigungen für die Reproduktion von Abbildungen sehr geholfen hat, sowie bei Mrs. Sharin Armantrout in München für die Zeichnungen und bei der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München, die meine Publikation finanziell unterstützt hat.

---

1 Lindauer/Schöpf 1984.

# 1 Einleitung

Wir pflügten das Feld mit geduldigen Taten  
Ihr schwinget die Sicheln und schneidet die Saaten.  
[...]  
Und was wir an gültigen Sätzen gefunden,  
Und unsere Töne, Gebilde, Gedichte  
Erkämpfen den Lorbeer in strahlendem Lichte.<sup>1</sup>

Mehr als ein halbes Jahrhundert habe ich mich als Biochemiker darum bemüht zu verstehen, was biologische Systeme »im Innersten zusammenhält«. Im Alter fand ich Zeit und Muße, über meine Erkenntnisse nachzudenken. Bei der Niederschrift meiner Erfahrungen und Ansichten trieb mich die Hoffnung an, meine Kollegen wie auch ich selbst könnten daraus Hinweise auf empfehlenswerte Vorgehensweisen für künftige Forschungen erhalten. Dies scheint mir besonders in einer Zeit wichtig zu sein, in der wir den Weg von der Biochemie einzelner Moleküle zur Biochemie einer lebenden Zelle und eines Organismus beschreiten, den Weg in das Herz der organismischen Biologie, von Genen zu genetischen Netzwerken, von einzelnen Proteinen zu allen Proteinen, die zusammenarbeiten, um eine Funktion der Zelle zu ermöglichen, oder als Bausteine verwendet werden, um zelluläre Maschinen zu bauen. Mittels der »Systembiologie« erhofft man sich heute Einsicht in die komplexen Erscheinungsmuster und Funktionen lebender Systeme in Raum und Zeit.<sup>2</sup> Ich sehe mich in meiner Absicht durch das große Interesse bestärkt, das die experimentelle Biologie heute auch bei Nichtwissenschaftlern findet, da der Mensch inzwischen selbst mit der benevolenten Absicht, sein Leben zu verbessern und zu verlängern, ein Objekt der biologischen Manipulation geworden ist.

Zunächst musste ich mir jedoch darüber Klarheit verschaffen, was ich überhaupt schreiben wollte, oder ehrlicher gesagt, was ich schreiben konnte. Ich wollte meine Leser und mich nicht mit einer Darstellung meiner eigenen Forschung und meiner wissenschaftlichen Interessen langweilen, die ich bereits anderenorts<sup>3</sup> beschrieben habe. Da ich weder Historiker<sup>4</sup> noch Philosoph oder Epistemologe bin, konnte ich zudem weder eine Geschichte der Biologie oder der Biochemie schreiben noch eine epistemologische Erklärung der Biologie geben, obgleich meine Analyse relevante historische Bezüge berücksichtigt. Im übrigen besteht kein Bedarf an einer solchen Arbeit, da die Geschichte speziell der Molekularbiologie bereits eingehend behandelt wurde.<sup>5</sup> Ich stelle den Leser daher vor eine sehr persönliche Sicht einiger Entwicklun-

---

1 Aus dem Gedicht »Der Chor der Toten« von Conrad Ferdinand Meyer.

2 Deshalb organisierten Rainer Jaenicke und ich zusammen mit Günter Schulz und Gunter S. Fischer vom 11. bis 13. Oktober 2007 in Berlin das Symposium der Deutschen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina) unter dem Titel *Die Molekularbiologie des 21. Jahrhunderts. Vom Molekül zum System* (siehe Futura 4, 2007).

3 Helmreich 1994a; Helmreich 1994b.

4 Allerdings promovierte ich 1949 mit einer medizinhistorischen Arbeit bei Werner Leibbrand in Erlangen.

5 Olby 1974; Judson 1996; Kay 2000; Morange 2000; Tauber/Podolsky 2000. Diese Informationen habe ich gegebenenfalls verwendet und zitiert.

gen der experimentellen Biologie, die ich beurteilen kann, weil ich sie zum Teil selbst miterlebt und mitgestaltet habe. Dabei spiegeln meine Ansichten für mich prägende Eindrücke wider, ebenso wie Ideen all derer, mit denen ich zusammen gearbeitet habe, die Auffassungen meiner Lehrer und die Anregungen der Zeitgenossen, mit denen ich befreundet war und die ich bewundert habe. Ich bin mir bewusst, dass eine derart individuelle Sicht der Vergangenheit und die daraus abgeleiteten, sehr persönlichen Ausblicke auf künftige Entwicklungen Angriffsfläche für Kritik und Widerspruch bieten, zumal meine willkürlich erscheinende Auswahl der Themen und meine oft vereinfachten Erklärungsversuche kritisierbar sind. Nicht jeder Leser wird meine Ansichten teilen, doch ich erhoffe mir eine lebhaftige Diskussion.

Möglicherweise könnten meine Ausführungen als Material für Vorlesungen von Nutzen sein. Persönlich habe ich als Hochschullehrer der Biochemie die Erfahrung gemacht, dass die Studenten zu wenig Gelegenheit haben, aus der Entstehung unserer Vorstellungen von Prozessen und Problemen zu lernen, die sie heute mit neuen Methoden erklären wollen. Ich habe stets bedauert, dass meine jungen Kollegen sich oft nicht mehr an die Entdeckungen erinnern, auf denen ihre eigene Forschung aufbaut. Um so mehr würde ich mich freuen, wenn meine Betrachtungen Interesse weckten und vielleicht der ein oder andere Abschnitt in heutige Vorlesungen Eingang fände.

Eine kritische »Anamnese« unserer Wissenschaft ist zugleich Teil unserer wissenschaftlichen Kultur. Folglich könnte das eine oder andere Argument auch für Gespräche mit interessierten Nichtwissenschaftlern relevant sein. Vor fünfzig Jahren, am 7. Mai 1959, prangerte Charles Percy Snow, ein Physiker, der sich zu einem bekannten Novellisten entwickelte, in der *Rede Lecture* der Cambridge University in England die Kluft zwischen den zwei Kulturen an, zwischen den Naturwissenschaften und den Geisteswissenschaften. Das Unverständnis der Geisteswissenschaftler für die Naturwissenschaften verdeutlichte er an folgendem Beispiel:

»Once or twice I have been provoked and have asked the company (of intellectuals) how many of them could describe the Second Law of Thermodynamics. The response was cold. It was also negative. Yet I was asking something which is about the scientific equivalent of: Have you read a work of Shakespeare's?«<sup>6</sup>

Vielleicht ist dieser Vergleich unglücklich gewählt. Ignoranz und Missachtung der Wissenschaft jedoch können wir uns keinesfalls mehr leisten, da wir heute in einer von Technik und Wissenschaft beherrschten Welt leben. Gleichermaßen brauchen wir die Ethik der Religionen und die Philosophie, um uns an die Verantwortung zu erinnern, die wir als Wissenschaftler für unsere Mitmenschen und für die von uns veränderte Umwelt tragen, wie auch die Geisteswissenschaften in der Lage sein müssen, die Naturwissenschaften und deren Fortschritte nachzuvollziehen, die für das Verständnis der heutigen »condition humaine« essentiell sind. Nur in Kenntnis der wissenschaftlichen Entwicklungen kann man sie steuern, oder, um mit Bernd-Olaf Küppers zu sprechen, *Nur Wissen kann Wissen beherrschen*.<sup>7</sup>

---

6 Dieser bekannte und oft zitierte Ausspruch von C. P. Snow findet sich u. a. auch in Kemp 2009.

7 *Nur Wissen kann Wissen beherrschen. Macht und Verantwortung der Wissenschaft* ist der Titel eines Buches von Bernd-Olaf Küppers (Küppers 2008).

Ich weiß um die Erschwerung gegenseitiger Verständigung unter Wissenschaftlern aufgrund der ausgeprägten Spezialisierung. Aus diesem Grund habe ich viel Wert darauf gelegt, mich möglichst verständlich und einfach auszudrücken. Bei der Literatur habe ich außer der Originalliteratur auch grundlegende Bücher und Übersichtsartikel in leicht zugänglichen Zeitschriften wie *Nature* oder *Science* berücksichtigt und darüber hinaus habe ich eine Liste mit Begriffserläuterungen beigelegt. So möchte ich dem Leser den Zugang zu meinen Themen erleichtern und zur weiteren Vertiefung anregen.<sup>8</sup>

Mit dem vorliegenden Buch wende ich mich an alle, die die lebende Welt in ihrer Vielfalt bewundern und sie verstehen wollen. Ein besonderes Anliegen ist mir zudem, Missverständnisse zu beseitigen, die nach wie vor den Dialog erschweren zwischen experimentellen Biologen, Genetikern, Biochemikern, Chemikern und Physikern auf der einen Seite, die lebende Objekte manipulieren und auf deren molekulare Struktur und Funktion reduzieren, und organismischen Biologen auf der anderen Seite, die ihre Einsichten vorwiegend der Interpretation von Beobachtungen verdanken.

Die von mir ausgewählten Themen behandeln die Einflüsse, die aus meiner Sicht die experimentelle Biologie prägen: Biochemie und Genetik, Chemie und Physik, Darwins Evolutionstheorie und die Entwicklung relevanter Untersuchungs- und Manipulationstechniken.

Daher beschreibe ich im Kapitel 2.1 die Entstehung der Biochemie als Sprössling der Naturstoffchemie, sodann im Kapitel 2.2 die Entstehung der Zellbiologie an Beispielen aus der Immunologie, die als erste die Zelle zum Forschungsobjekt gemacht hat.

Die Kapitel 3 und 4 thematisieren die Genetik. In Kapitel 3 vollziehe ich den Weg von Mendels Genetik sowie Delbrücks und Schrödingers Beschreibungen eines Gens zur funktionellen Genetik nach. Darüber hinaus gehe ich auf die Methoden Klonen, Vervielfältigen und Sequenzieren von Genen ein, die sich revolutionär auf die Biochemie ausgewirkt haben, bevor ich die bedauerliche Konfrontation von »molekularer« und »klassischer« Biologie als Folge des Triumphs der Genetik in der Biologie anspreche.

Die »Genetik von heute« bildet den Gegenstand der drei Teile des vierten Kapitels: Im ersten Teil stehen die Expression der Gene in der lebenden Zelle, die Regulation der Genexpression durch »nichtkodierende« Gene und die Rolle der Epigenetik im Vordergrund. Der zweite Teil behandelt die Rolle des »single nucleotide polymorphism« in der Humangenetik sowie deren Individualisierung, der dritte Teil unterrichtet über die Aufgabe der Gene in der Morphogenese.

Der erste und zweite Teil des fünften Kapitels beschreiben den Weg vom Gen zum Protein mit den Schwierigkeiten einer zuverlässigen Voraussage des Proteoms aus dem Genom. Im ersten Teil bespreche ich die Proteinfaltung, die andere Hälfte des genetischen Codes. Im zweiten Teil behandle ich die Frage, ob die Verformbarkeit

---

8 Für weitere Informationen empfehle ich das Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford 2000, und das Buch, Molecular Biology of the Cell von Alberts et al. 2004 und neuere Auflagen. Bezüglich der älteren chemischen und biochemischen Literatur verweise ich auf die Bibliographie J. S. Frutons (Fruton 1995) sowie auf die vielen, sorgfältigen und vorzüglichen Analysen von Robert Kohler (siehe Literaturverzeichnis).

mancher Proteine, z. B. die der Antikörper und der Zellrezeptoren, die essentiell für die Regulation biologischer Systeme ist, Schlüsse vom Gen auf das Protein, vom Genotyp zum Phänotyp, unmöglich macht.

Darwins Evolution in den Augen eines Genetikers steht im Mittelpunkt des ersten Teils im folgenden Kapitel. Hervorgehoben werden die Bedeutung des Gentransfers, die Stabilität und Plastizität des Genoms sowie die Ökonomie der Evolution, die sich die heutige synthetische Biologie zu Nutze macht. Im zweiten Teil wird die Evolution aus der Sicht der Chemiker, Physiker und Kreationisten behandelt. Schwerpunkte der Besprechung liegen auf Versuchen, die den Beginn des Lebens simulieren, und auf *in-vitro*-Experimenten, die die Evolution als Prozess der Selbstorganisation und Optimierung der genetischen Information darstellen. Abschließend gehe ich auf die Kompartimentierung der Zelle als Voraussetzung des Übergangs vom einzelnen Gen zum Genom ein und widerlege die Ansichten der Jünger der »*Intelligent design*«-Sekte.

Der erste Teil des siebten Kapitels wendet sich den Techniken zu, auf denen der Fortschritt in der experimentellen Biologie der letzten 100 Jahren basiert. Sie werden hier eingehend behandelt, da die technischen Aspekte als Voraussetzung für den Erfolg experimenteller Forschung im Vergleich zu Paradigmen und Ideen meist vernachlässigt werden. Die Entwicklung der Röntgenstrahlenkristallographie und die Geschichte der Strukturbiologie finden Eingang in meine Untersuchungen. Der Wert der Strukturbiologie für das Verständnis der Enzymregulation wird am Beispiel der Konformationsänderungen der Proteine ausgelöst durch Ligandenbindung verdeutlicht. Nachdem die Bedeutung der kernmagnetischen Resonanzanalyse anhand von Untersuchungen der Proteindynamik beleuchtet wurde, würdige ich die Entwicklung neuer optischer und spektroskopischer Methoden, die die Beobachtung von Strukturen und Prozessen in der lebenden Zelle ermöglichen. Der zweite Teil des siebten Kapitels unter dem Vorzeichen der Biochemie der Zukunft zeigt den Weg vom Molekül zum System unter Einbeziehung der Entwicklung von Systembiologie und Kybernetik als deren Vorläufer. Schließlich wird gezeigt, dass die Systembiologie ein Teil der Systemanalyse und ein Kind der Informationstechnologie ist.

Der Mensch als biologisches Objekt bestimmt den ersten Teil des achten Kapitels. Nach der Frage zu künftigen genetischen Veränderungen und genetischen Unterschieden der Menschen geht es um das menschliche Gehirn und »Darwins Dilemma«, den Altruismus. Im folgenden richte ich die Aufmerksamkeit auf die kulturelle Entwicklung des Menschen, die in den letzten 100.000 Jahren die genetische Entwicklung überholt hat. Dabei diskutiere ich, wie der Mensch seine Sprachfähigkeit erlangt hat, ob und inwieweit Gene das menschliche Verhalten bestimmen oder ob unser Verhalten durch die Umwelt geprägt wird, bevor ich einen Blick auf die Auseinandersetzung der Religion mit der Evolution werfe. Im zweiten Teil des achten Kapitels gehe ich auf die Beziehungen des Menschen zur Medizin ein, besonders auf die Stammzelledebatte, auf die Beziehungen von Wissenschaft und Politik und auf die Überlebenschancen des Menschen.

Ein Fazit dessen, was ich selbst aus der Niederschrift der vorangegangenen Kapitel gelernt habe, bietet der erste Teil des neunten Kapitels. Dabei betone ich die Besonderheiten der Biologie, die der experimentelle Forscher berücksichtigen muss, beginnend mit einer Einführung über die Art der Erklärungen in der Biologie. Sodann frage ich nach der Bedeutung des Reduktionismus für die experimentelle Biologie und

zugleich nach den Grenzen der Reduzierbarkeit biologischer Prozesse. Einer Definition von Teleologie und Teleonomie und einem Blick auf die historische Dimension der Biologie folgt der Versuch, die Unterschiede der lebenden und der toten Welt, der Biologie und der Physik, zu verstehen. Im zweiten Teil des letzten Kapitels weise ich auf die Funktion von Modellen in der Biologie und der Wahl des geeigneten Forschungsobjekts hin, bevor ich meinen Text mit der Andeutung einer Zukunftsperspektive für die experimentelle Biologie beschließe.

Die einzelnen Themen sind nicht miteinander verknüpft. Als Vorbild diente die Art und Weise, wie Peter und Jean Medawar in ihrem Buch die Leser unterhaltsam und amüsant über wichtige Fragen der Biologie informieren.<sup>9</sup> Meine Absicht war, meinen Lesern notwendige Einsichten in die biologische Forschung, die so sehr auf das Leben und Überleben jedes einzelnen von uns einwirkt, zu vermitteln, ohne mit meinen Aufzeichnungen den Eindruck schulmeisterlicher Belehrung zu erwecken. Ich hoffe, dass meine Leser die Lektüre ebenso lohnenswert empfinden wie ich die Arbeit an meinem Manuskript *Von Molekülen zu Zellen – 100 Jahre experimentelle Biologie*.

---

9 Medawar/Medawar 1985.