

Nicht Baukasten, sondern Netzwerk – die Idee des Organismus in Genetik und Epigenetik¹

Johannes Wirz

Zusammenfassung

Der rasche Fortschritt in der molekularen Biologie kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die grundlegende Beziehung zwischen den Erscheinungsformen der Organismen (Phänotyp) und ihrer genetischen Konstitution (Genotyp) noch weitgehend ungeklärt ist. Diese Klärung, so die erste These, ist nicht möglich, weil Lebewesen nicht Realisierungen ihres genetischen Programms darstellen, sondern es im Gegenteil aktiv interpretieren.

Ein Überblick über die Entwicklung vom zentralen Dogma der Genetik zum heutigen Stand der Molekularbiologie zeigt, dass auch die Prozesse zwischen DNA, RNA und Protein im molekularen Netzwerk ohne Bedeutungsvergabe durch die Organismen selber nicht verstanden werden können. Außerdem zeigen die Ergebnisse der molekularen Biologie, dass zwischen Lebewesen und Umwelt ein Kontinuum besteht, das die Trennung von Variation und Selektion als zwei unabhängigen Prozessen aufhebt.

Die goethesche Theorie des Lebendigen erlaubt, ein Verständnis der Organismen zu entwickeln. Sie postuliert ein «doppeltes Gesetz» mit einem konstituierenden Prinzip – der inneren Natur – und einem modifizierenden – den äußeren Bedingungen. Ersteres trägt der aktiven Bedeutungsvergabe Rechnung, Letzteres umfasst alle molekularen und zellulären Prozesse ebenso wie Interaktionen mit der Umwelt. An Beispielen von unbeabsichtigten Effekten der genetischen Transformation von Kulturpflanzen wird die Fruchtbarkeit des goetheschen Gesetzes in der modernen Biologie aufgezeigt.

Summary

The rapid progress of molecular biology cannot elude the fact that the fundamental relationship between phenotype and genotype remains obscure. I postulate that this obscurity will persist because living beings are not realizations of their own genetic program, but – on the contrary – its active interpreters. A review of the development of molecular biology from its central dogma to its actual advances reveals that the processes in the molecular network between DNA, RNA and protein cannot be understood either, unless meaning is given by the organisms themselves. In addition, the results of molecular biology show that a continuum exists between living being and environment, and thus abolish the separation of variation and selection as two independent processes.

1 Vorabdruck, aus *Baars et al.* (2008).

Goethe's theory of the living allows for a thorough understanding of organisms. It introduces a 'double law' with a constituting principle – the inner nature – and a modifying principle – the outer conditions. The first takes into account an active and species specific interplay of the organism with its milieu. The second encompasses all molecular and cellular processes, i.e. the inner environment, as well as the interactions with the outer environment. The presentation of non-target effects of the genetic modification of crop plants demonstrates the usefulness of Goethe's law in modern biology.

Einleitung

Meisterhaft beschreibt *Pablo Jensen* (2001), Wissenschaftshistoriker und Quantenphysiker an der Universität Claude-Bernard in Lyon, Möglichkeiten und Grenzen einer quantenphysikalischen Betrachtung der makroskopischen Welt.

«Die rigorose Erklärung der Eigenschaften verschiedener Materialien mit Hilfe von Atomen bleibt schwierig und fragmentarisch. [...] Darüber hinaus ist diese Beziehung gepflastert mit Approximationen, die man ohne Kenntnis des endgültigen Ergebnisses gar nicht hätte machen können.» (Übersetzung JW)

Ersetzt man «Materialien» durch «Organismen» und «Atome» durch «Gene», so trifft der Satz auch für die Situation in der molekularen Genetik zu. Die Existenz von Genen ist so wenig bestritten wie diejenige von Elementarteilchen, die Beziehung zwischen genetischer Information und organismischer Bedeutung jedoch bis heute weitgehend ungeklärt. Diese Behauptung mag angesichts der schwindelerregenden Fortschritte in der Grundlagenforschung und der großen Medienpräsenz der molekularen Genetik absurd erscheinen. Ihre Richtigkeit zu zeigen ist Ziel des vorliegenden Beitrags. In einem ersten Schritt wird dazu die Beziehung zwischen Phänotyp und molekularem Gen thematisiert. Anschließend wird an Beispielen aus der aktuellen Forschung die Erweiterung des Zentralen Dogmas der Genetik, das Watson und Crick in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts formuliert haben, vorgeschlagen. Und schließlich wird auf dem Hintergrund der goetheschen Arbeiten zur organischen Natur ein Konzept, die «Organismusidee», vorgestellt, die das Problem der Bedeutungsvergabe und genetischer Information löst und impliziert, dass das genetische Programm durch die Lebewesen selbst aktiv interpretiert und gesteuert wird.

Dieser Ansatz verneint die Möglichkeit, Lebewesen ausschließlich als Epiphänomen molekularer Prozesse zu verstehen, und kann daher als anti-reduktionistisch oder holistisch bezeichnet werden. Er führt zusammen, was die moderne Naturwissenschaft strikt trennen möchte, Erkenntnis und Ethik. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass die goethesche Forschungsmethode auch einen Perspektivenwechsel von der dritten zur

ersten Person nahelegt – das Innere der Natur kann nur im Innern des Menschen erfahren werden.

Das Gen in der phänotypischen und molekularen Genetik

Die phänotypische Genetik wurde von Mendel begründet und hat seither mit großem Erfolg Vererbungsvorgänge untersucht. Beim Menschen sind bis heute ca. 5000 Erbkrankheiten phänotypisch beschrieben (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>), und in der Tier- und Pflanzenzüchtung stellt sie ihr Potential eindrücklich unter Beweis; Kenntnis und Verständnis molekularer genetischer Prozesse sind dafür nicht nötig. Demgegenüber hat die molekulare Genetik seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts die Funktionen vieler Gene beschrieben und glaubt auf dem Hintergrund der Genomprojekte sogar, einen vollständigen Katalog aller Gene von verschiedenen Organismen, einschließlich des Menschen, erstellt zu haben. Hingegen bleibt die Beziehung zwischen Phänotyp und Gen in den allermeisten Fällen weitgehend im Dunkeln, wie das folgende Beispiel zeigt.

1995 erhielt Edward Lewis zusammen mit Christiane Nüsslein-Vollhard und Eric Wieschaus den Nobelpreis für Medizin. Mit genialen Kreuzungsexperimenten und phänotypischer Analyse hatte er die Genetik der Segmentidentität bei *Drosophila* studiert und durch Inaktivierung eines so genannten homöotischen Gens (Ubx) eine Fliege mit vier Flügeln erzeugt (Lewis 1978) (Abb. 1). Ubx durfte also als Repressor der Flügelbildung auf dem dritten Brustsegment betrachtet werden. Zehn Jahre später wurden die Entwicklungsgene der Fruchtfliege kloniert und charakterisiert. Die erste Veröffentlichung betraf Ubx (Bender *et al.* 1983) und zeigte, dass dieses Gen einen Transkriptionsfaktor codiert, ein Enzym, das die Expression anderer

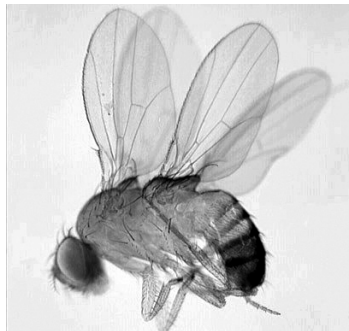


Abb. 1: Fruchtfliege mit vier Flügeln. Dieser Phänotyp entsteht durch Inaktivierung des Ubx-Gens; Quelle: <http://www.pbs.org/wgbh/nova/genes/fate-nf.html>

Gene reguliert. Die Produkte dieser Gene waren wiederum Transkriptionsfaktoren, zuständig für die Regulierung weiterer, anderer Gene – das Bild einer Kaskade von Genaktivitäten wurde sichtbar, und das Projekt, die Segmentidentifikation auf molekularer Ebene zu verstehen, vorerst auf Eis gelegt. Ob der molekulare Bauplan, d.h. die Vernetzung aller relevanten Gensequenzen, die schließlich bei *Drosophila* zu Kopf-, Brust- oder Abdominalsegmenten führen, je entschlüsselt werden wird, ist ungewiss. Vergleichende Studien mit verschiedenen Organismengruppen sprechen klar dagegen, weil diese Gene auch bei Maus und Mensch mit völlig anderen Bauplänen als *Drosophila* vorkommen (Wirz 2000). Als notwendige Bedingung sind sie zwar auch hier in der Embryonalentwicklung unabdingbar, jedoch nicht hinreichend für die Erklärung spezifischer, «kausaler» Entwicklungsprozesse. Selbst bei Tieren wie den Schmetterlingen, die den Zweiflüglern relativ nahe verwandt sind, zeigten sich Überraschungen. Obwohl Ubx bei den Lepidopteren ebenfalls einen Transkriptionsfaktor codiert, ist seine organismische Bedeutung diametral verschieden (Levine 2002, Ronshaugen et al. 2002). Die Flügelbildung bei Schmetterlingen wird durch Ubx nicht unterdrückt, sondern stimuliert! Die organismische Bedeutungsvergabe ist also von der jeweiligen Tierart abhängig. Die Gensequenz wird artspezifisch interpretiert – sie ist nicht hinreichende Ursache, sondern notwendige Bedingung für die Realisierung von Entwicklungsvorgängen. Die Ursache für die phänotypische Ausprägung ist das Lebewesen als Ganzes.

Dass aus der Kenntnis der molekularen Funktion oder der Basensequenz in einem Gen kein phänotypisches Merkmal abgeleitet werden kann und dass Bedeutungsvergaben nicht in den Genen, sondern in ihren Trägern liegen, bestätigen Untersuchungen anderer Genaktivitäten eindrücklich (siehe z.B. Moss 2005, der diesen Befund intensiv diskutiert; Wirz 1997). In der modernen Genetik wird die Erbsubstanz oft als Text, das menschliche Genom als Buch des Lebens bezeichnet. Deshalb mag ein einfaches Beispiel den beschriebenen Sachverhalt verdeutlichen. Welche Bedeutung hat die Zeichenfolge «HAT»? In der deutschen Sprache ist es eine Verbform. Der Engländer bezeichnet mit ihr eine Kopfbedeckung und für den Norweger bedeutet sie «Hass». Je nach Sprache wird dieser Code anders interpretiert. Jeder Versuch, den Sinn alleine aus der Reihenfolge der Buchstaben abzuleiten, muss scheitern.

Die Erweiterung des zentralen Dogmas der Genetik

Für eine positivistische Naturwissenschaft haben solche Überlegungen wenig Gewicht. Sie wird mit einem gewissen Recht argumentieren, dass für den Brückenbau zwischen molekularer und phänotypischer Genetik noch Bausteine fehlen, zumal die molekularen Grundlagen auch nach fünfzig

Jahren erst anfänglich erforscht sind. Ein Blick auf das Zentrale Dogma der Genetik (Watson 1968) und seine Entwicklung in den letzten Jahren lässt jedoch an diesem Brückenbau zweifeln (Abb. 2 und 3).



Abb. 2: Das Zentrale Dogma der Genetik nach Watson und Crick. Der Kreispfel weist auf die semikonservative Replikation; die geraden Pfeile suggerieren die Unumkehrbarkeit des Informationsflusses.

Acetylasen, Methylasen, Mutasen, gerichtete Mutation

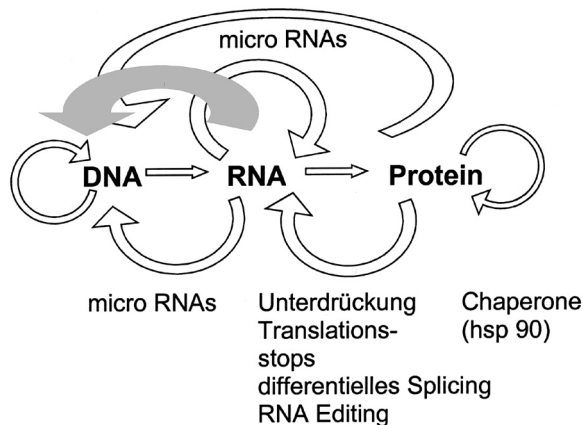


Abb. 3: Die Erweiterung des Zentralen Dogmas. Die DNA ist Teil eines großen molekularen Netzwerks mit vielfältigen Rückkoppelungen von RNA und Protein; im Text werden ausgewählte Prozesse beschrieben; der graue Pfeil bezeichnet Vorgänge nicht-mendelscher Vererbung (ohne DNA), deren Wirkungsweisen noch ungeklärt sind.

Das Dogma beinhaltet zwei zentrale Aussagen, die das Forschungsprogramm der modernen Biologie impulsieren und nachhaltig geprägt haben. Die erste besagt, dass in der DNA eines Lebewesens die gesamte Information, d.h. der Bauplan, codiert vorliegt, nach welchem Entwicklungsprozesse gesteuert, Gestalt gebildet, Stoffwechsellösungen erbracht und bei Tieren neurologische Funktionen ausgeführt werden. Der Informationsfluss folgt einer Einbahnstraße und kann von Lebewesen nicht beeinflusst werden. Änderungen in der DNA sind daher stets Folgen zufälliger äußerer Einwirkungen wie kosmischer Strahlung, mutagener Substanzen o.ä. – Evolution ist ein

Würfelspiel – ohne Würfler. Zweitens legt die Struktur der DNA eine Verdoppelung nahe, die als semikonservative Replikation rein chemisch bedingt erscheint. Wird eine Doppelhelix in Einzelstränge aufgeschmolzen, so lagern sich die einzelnen Bausteine so an, dass die beiden Tochterstränge identisch aufgebaut sind. Die zwei zentralen Motive, die Leben auszeichnen, werden nach dem Dogma eindeutig den Eigenschaften der DNA zugeschrieben: Stabilität und Konstanz in der Vererbung, Plastizität und zufällige Variation als Motor der Evolution.

Diese Sichtweise deckt sich nur bedingt mit der Wirklichkeit. Eine korrekte Replikation der DNA benötigt mehr als die chemische Präzision (Tab. 1). Eine Fehlerquote von 1:300 hätte die Entstehung von Leben schlichtweg nicht zugelassen. Beim Menschen würden bei jedem Verdoppelungsvorgang, d.h. bei jeder einzelnen Zellteilung, ca. 10 Millionen Nukleotide falsch eingebaut.

Replikationsart	Fehlerrate
Chemisch/thermodynamisch	3×10^{-2}
Enzymatisch ohne Korrektur	1×10^{-4}
Enzymatisch mit proof reading	1×10^{-7}
Proof reading & mismatch repair	1×10^{-10}

Tabelle 1: Die Präzision der Replikation von DNA. Die bescheidene Genauigkeit bei einer rein chemischen Verdoppelung wird durch Polymerasen zunehmend verbessert. Die höchste Präzision wird erreicht, wenn nach Abschluss des Replikationsprozesses Enzyme falsche Paarungen (mismatch) im Doppelstrang korrigieren.

Die Fehlerquote wird durch Enzyme, die DNA-Polymerasen, beträchtlich erniedrigt. Enzymatisch vermittelte Replikation erhöht die Genauigkeit der Verdoppelung, ein Fehler pro 10 000 Basenpaaren ist zu erwarten. Diese Präzision genügt vielen Viren mit kleinen Genomen, wäre jedoch immer noch zu hoch, um Evolution und Fortbestehen von Einzellern und höheren Organismen zu garantieren. Mit «proof reading», d.h. der Korrektur falsch eingebauter Nukleotide während des Replikationsprozesses, wird die Fehlerquote nochmals reduziert und damit das Überleben und die Evolution vieler Bakterien gesichert. Erst durch «mismatch repair», d.h. Ersetzung falsch eingebauter Nukleotide nach Abschluss der Replikation, wird die Präzision erreicht, die auch das Überleben von Säugetieren und dem Menschen gewährleistet (ein Fehler pro 10^{10} eingebauten Nukleotiden). Zu viele nicht korrekt eingebaute Basenpaare würden kein Überleben, eine zu große Präzision keine Entwicklung erlauben. Im ersten Falle wären wir schon längst ausgestorben, im zweiten Falle immer noch Bakterien! Die Kopplung von

Mutationsrate und Komplexität eines Lebewesens ist subtil. Wird die Fehlerquote verringert, *bevor* eine höhere Stufe der Organisation erreicht ist, so ist die Chance zur Höherentwicklung minimal. Erfolgt sie erst *danach*, so ist der Fortbestand gefährdet. Eine innere Beziehung von Variabilität und Konstanz – vermittelt durch das Lebewesen selber – im Sinne eines Wechselursachenverhältnisses wird der Sache am ehesten gerecht. Diese Beziehung hat zwar chemisch-stoffliche Bedingungen, ist aber Ergebnis einer genuinen organismischen Leistung (siehe auch *Wirz* 1996).

Die letzten zwanzig Jahre Forschung machten eine Revision des Zentralen Dogmas weit über diese Tatsachen hinaus nötig (Abb. 3). Die DNA hat ihre Bedeutung als Schaltzentrale verloren und ist Teil des molekularen Regelnetzwerkes geworden. Darüber hinaus stehen Genregulierung, genetische Stabilität und Variabilität in enger Beziehung mit der zellulären und äußeren Umgebung der jeweiligen Organismen – Variation und Selektion sind nicht mehr zwei getrennte, unabhängige Bereiche, sondern bilden ein Kontinuum.

So ist heute klar, dass die Präzision der DNA-Replikation von Lebewesen aktiv gesteuert wird. Je nach Umweltbedingungen wird die Mutationsrate gesenkt oder erhöht (*Beaber et al.* 2004, *Björkman et al.* 2000), eine Tatsache, die unter künstlichen Laborbedingungen oft übersehen wird. Lebewesen sorgen dafür, dass unter ihren Nachkommen eine genügend große Anzahl von genetischen und damit phänotypischen Varianten zur Verfügung stehen, um das Überleben der Population zu sichern. Obwohl diese Befunde v.a. an Bakterien und Hefe beobachtet wurden, wo dank kurzer Verdoppelungszeiten viele Generationen untersucht werden können, darf geschlossen werden, dass die aktive Regulierung der Mutationsfrequenz auch bei Pflanzen und Tieren geschieht, die über ähnliche DNA-Polymerasen und Reparaturenzyme verfügen wie die Mikroben.

Unter dem Titel: «Mice are not furry petri dishes» haben *Bull* und *Levin* (2000) aus der Arbeit von *Björkman et al.* (2000) noch einen weiteren Aspekt hervorgehoben. In einem Bakterienstamm wird ein Antibiotika-Resistenz-Gen, das als Marker dient, unterschiedlich inaktiviert, je nachdem, ob die Zellen in Mäusen oder auf künstlichem Substrat (in Petrischalen) vermehrt werden. Aus Mäusen wurden Kolonien isoliert, welche alle die Resistenz durch exakt die gleiche Mutation *innerhalb* der codierenden Sequenz des Gens verloren hatten. Auf den Petrischalen ging bei den Kolonien der Verlust der Resistenz immer mit Mutationen einher, die *außerhalb* der codierenden Sequenz aufgetreten waren. Ganz offensichtlich nehmen die Bakterien ihre Umgebung wahr und reagieren entsprechend mit verschiedenen genetischen Anpassungen.

Das Instrumentarium der eigenaktiven Regulierung und Gestaltung des Bauplans ist damit aber noch längst nicht erschöpft. Es macht den

Anschein, als ergriffen Organismen jeden Prozess zwischen Ablese der DNA und Eiweißbildung, um mit Konstanz und Plastizität zu spielen. Die erste Möglichkeit betrifft die strukturelle Organisation der DNA und wird Epigenetik genannt. Die Chromosomen aller höheren Organismen sind komplexe Strukturen, in denen die DNA um Eiweiße, v.a. Histone, herum gewunden wird. Die Packungsdichte kann durch chemische Modifikationen (Acetylierung und Methylierung) sowohl der DNA als auch der Histone beeinflusst werden (*Jenuwein/Allis* 2001). Sie wird gelockert und für Transkription zugänglich, indem Methylgruppen entfernt werden. Sie wird vergrößert, wenn solche Gruppen an DNA oder Histone gebunden werden, was die Transkription dieser Regionen unterdrückt. Diese Gestaltung der chromosomalen Landschaft (*Chakalova et al.* 2005) mit Aktivierung oder Inaktivierung einer Vielzahl von Gensequenzen findet sowohl bei Entwicklungsprozessen und Differenzierung der verschiedenen Zelltypen als auch bei Veränderung der Umweltbedingungen statt. Studien an eineiigen Zwillingen zeigen, dass das Muster der epigenetischen Modifikationen bei der Geburt bei beiden Säuglingen noch weitgehend identisch ist, hingegen im späteren Leben sehr unterschiedlich gestaltet wird (Quelle: <http://epigenome.eu/en/1,4,0>). Nicht selten werden solche Modifikationen auch weiter vererbt. So zeigten in den Niederlanden Untersuchungen an Kindern, deren Großeltern unter dem Lebensmittelembargo der Nazis extremen Hunger gelitten hatten, ein geringeres Körpergewicht und eine Häufung verschiedener Stoffwechselerkrankungen (*Pray* 2004), denen nicht Mutationen, sondern epigenetische Veränderungen zu Grunde liegen. Auch bei *Arabidopsis thaliana* gibt es Änderungen, z.B. in der Blütenarchitektur, die durch DNA-Modifikation entstehen und stabil weiter vererbt werden (*Lachner* 2002). Diese Prozesse erinnern nicht nur bildlich gesprochen, sondern buchstäblich an die lamarcksche Weitergabe erworbener Eigenschaften (siehe auch *Jablonka/Lamb* 2003).

Rätselhaft sind Berichte über die Vererbung von Eigenschaften, die nicht auf der DNA codiert vorliegen. Bei *Arabidopsis* wurde nachgewiesen, dass eine erhöhte Rekombinationsfrequenz, die bei den Vorfahren durch Stressbedingungen induziert wurde, noch vier Generationen später auftrat (*Molinier et al.* 2006), und dass ein Phänotyp (Hothead), der eine Verklumpung der Blütenorgane zeigt, zur normalen Ausgangsform zurückkehrte, auch wenn die Eltern für die Eigenschaft «Hothead» homozygot waren (*Lolle et al.* 2005). Offensichtlich wurde von den Großeltern die Fähigkeit, eine normale Blütenarchitektur zu bilden, ohne DNA-Veränderung weitergegeben. «Non Mendelian Inheritance of Information» und «Transgeneration Memory of Stress», so wurden die Ergebnisse angekündigt, um die neue und noch unverstandene Art der Vererbung zu charakterisieren.

Alle höheren Organismen können das Spektrum an Proteinen weit über die im Zellkern codierten Anweisungen hinaus vergrößern. Obwohl Genomprojekte gezeigt haben, dass sich Mensch, Fliege, Maus und *Arabidopsis* in der Zahl der Gene nur geringfügig unterscheiden, sind die Unterschiede auf der Ebene der Eiweiße enorm. Wie kommen sie zustande? Im Zellkern liegen Gene als codierende Sequenzen, die Exons, getrennt durch nicht codierende Introns vor. Differentielles Spleißen erlaubt durch freie Kombination dieser Exons, ausgehend von einer Gensequenz Tausende von verschiedenen RNAs und damit Proteinen hervorzubringen (Fox Keller 2000). Ohne diese Mehrfachnutzung (Flexibilität) hätte die Komplexität der höheren Organismen nie erreicht werden können. Die Information, wann und wo welches Eiweiß hergestellt wird, kann nicht in der DNA-Sequenz enthalten sein; sie ist vom zellulären, intrazellulären, entwicklungsbiologischen und umweltlichen Milieu bedingt.

Schließlich verfügen alle Lebewesen über eine Vielzahl von Chaperones, «Anstandsdamen», zu denen auch die Hitzeschockeiweiße (Hsp) gehören. Bei Stresssituationen erhalten sie die funktionale Grundstruktur der Proteine des Grundstoffwechsels. Hsp 90 geht weit über diese Aufgabe hinaus. Bei Hefe, *Arabidopsis* und *Drosophila* hält es ein Potential phänotypischer Variabilität fest und leistet damit auf der Ebene der Proteine, was die Polymerasen, die durch Modulation der Replikation eine Vielfalt unterschiedlicher Sequenzen entstehen lassen, auf der Ebene der DNA tun. Wird die Synthese von Hsp 90 z.B. pharmakologisch unterdrückt, zeigt sich diese Vielfalt phänotypisch (Queitsch et al. 2002, Rutherford/Lindquist 1998, Sangster et al. 2007). Nachkommen einer vorher homogenen Population zeigen viele verschiedene morphologische Abweichungen vom Elterntyp, die selektiert und nach einigen Generationen stabil und unabhängig von Hsp 90 weiter vererbt werden können. Hsp 90 erlaubt Pflanzen und Tieren, auf veränderte Umweltsituationen rasch mit neuen Phänotypen zu reagieren – als «capacitor of evolution» hat Susan Lindquist (Rutherford/Linquist 1998) diese Chaperones bezeichnet. Ohne Anstandsdamen ist ein langfristiges Überleben nicht möglich. Fehlt bei der Bäckerhefe Hsp 90, so stirbt die Population in wechselnden Umwelten nach wenigen Generationen aus.

Alle beschriebenen Vorgänge weisen auf eine ausgeprägte kontextspezifische, hoch differenzierte Reaktion der Organismen. Sie lassen das Bild eines Kontinuums von Lebewesen und Umgebung entstehen, in dem Pflanzen und Tiere diese Möglichkeiten ihrer Art oder Natur gemäß nutzen und mit Bedeutung versehen, ähnlich wie «Sprache» die Zeichenfolge HAT benutzt und interpretiert. Die eigenaktive Leistung gibt es demnach nicht nur in Bezug auf die Beziehung von Phänotyp und molekularer Funktion, sondern auch innerhalb des molekularen Netzwerkes selber. Diese Leistung

erfolgt sowohl retrospektiv – bei epigenetischen Prozessen und Vererbung ohne DNA – als auch prospektiv – bei der Regulierung der Mutationsfrequenzen und Hsp 90. Im ersten Falle kann man von Weitergabe erworbener Eigenschaften sprechen, im zweiten Falle passen Ausdrücke wie «Spiel» und «Zufall», insofern Erscheinungsformen bereitgestellt werden, die sich in möglichen, aber nicht vorauszusehenden neuen Umgebungsbedingungen erst bewähren müssen.

Diese Auffassung sollte nicht naiv verstanden werden. Lebewesen greifen im Laufe ihres Lebens nicht direkt in den molekularen Bereich ein. Vielmehr haben die Vorgänge eine Ähnlichkeit zu neurologischen Prozessen bei buddhistischen Mönchen in der Meditation oder zu den körperlichen Reaktionen nach dem Genuss von Schokolade. In beiden Fällen ist die Aufmerksamkeit auf eine Tätigkeit und/oder einen Genuss gerichtet. Ein Blick auf zelluläre oder molekulare Prozesse zeigt, dass die meditative Versenkung zu Veränderungen von Gehirnaktivitäten führt, die mit modernen bildgebenden Methoden aufgezeichnet werden können, und dass Schokolade zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt und in einer komplexen Kaskade die Ausschüttung von Insulin stimuliert, welches die Reduktion der Zuckerkonzentration veranlasst.

Goethes Theorie des Lebendigen

Die Erforschung immer neuer Möglichkeiten der Genregulation, der Produktion einer Vielfalt von Eiweißen und der Steuerung von genetischer Konstanz oder Plastizität, die heute in der molekularen Biologie beschrieben werden und deren Ende nicht abzusehen ist, erinnert an ein stetig wachsendes Orchester, in dem immer neue Instrumente entdeckt werden. Wer aber ist der Dirigent? Die Antwort scheint zunächst trivial: Es sind die Bakterien, Pflanzen, Tiere und der Mensch selber! Lebewesen als Dirigenten wiederzuentdecken ist jedoch auf dem Hintergrund des physikalisch-chemischen Weltbildes in der Biologie alles andere als einfach, obwohl es eine lange biologische und philo-sophische Tradition gibt, Lebewesen in ihrer nicht auf Physik und Chemie reduzierbaren Totalität zu verstehen (*Brenner 2007*). Ein Vertreter dieser Tradition ist Goethe, der sie in eine wissenschaftliche Methode umsetzte. In den erst posthum veröffentlichten «Vorarbeiten zu einer Physiologie der Pflanzen» formuliert er ein «doppeltes Gesetz», nach dem Pflanzen – und ich meine Lebewesen überhaupt – gebildet werden. Er unterscheidet dabei zwei Aspekte: das Gesetz der inneren Natur, nach dem Lebewesen konstituiert werden, und das Gesetz der äußeren Umstände, nach dem sie modifiziert werden (*Kranich 2007, Kuhn 1964, Steiner 1891, Wirtz 2000*).

Für die Erfassung des Gesetzes der äußeren Umstände werden sieben Hilfswissenschaften genannt, zu denen auch die Morphologie «im engeren

Sinne» gehört (Abb. 4). Goethe antizipiert hier die modernen Naturwissenschaften und nimmt die Synthese des Evolutionsdenkens (Mayr 1984) vorweg. Der Kanon muss heute durch Evolution, Genetik und Ökologie ergänzt werden, die sich wie alle anderen Hilfswissenschaften mit Beobachtungen im Physischen beschäftigen. Wie Steiner (1891) nachweist, ist Vererbung nach Goethe Folge des Erscheinens von Lebewesen, nicht ihre Ursache. Sie garantiert die Konstanz der Tier- und Pflanzenformen in der Generationenfolge. Plastizität, d.h. die Potenz, diese Formen während der Entwicklung und Evolution zu verändern, ist Eigenschaft der inneren Natur, die auch als Typusidee (Steiner 1886) bezeichnet wird. Wie die Erfahrung zeigt, reagieren Lebewesen kraft dieser Idee auf Veränderungen der äußeren Bedingungen immer ganzheitlich, integral. Auf diesem Hintergrund kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Lebewesen und im Besonderen Pflanzen auf punktuelle Eingriffe in die genetische Konstitution durch molekulargenetische Methoden ähnlich reagieren wie auf Änderungen von Licht-, Boden- oder Düngeverhältnissen (siehe unten).

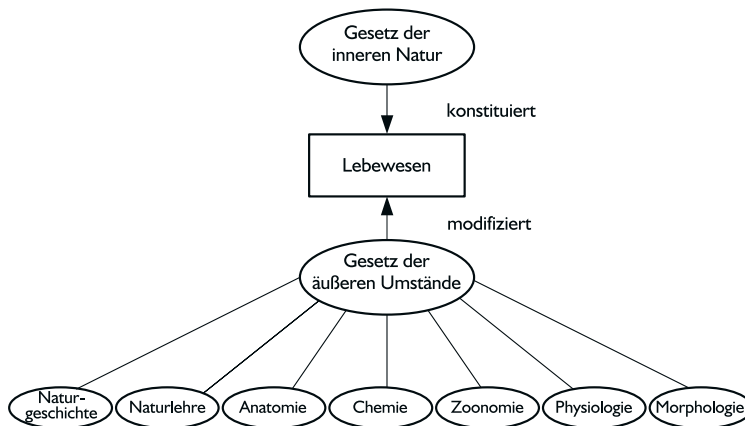


Abb. 4: Das Doppelte Gesetz nach Goethe

Was aber ist das Gesetz der inneren Natur? In dem erwähnten Fragment tönt es eher kryptisch, wenn Goethe sagt, das Gesetz wahrzunehmen oder zu erkennen sei Morphologie im umfassenden Sinne: «Betrachtung des organischen Ganzen durch Vergegenwärtigung aller dieser Rücksichten und Verknüpfung derselben durch die Kraft des Geistes» (vgl. Kuhn 1964). Aus anderen Schriften (Steiner 1897) wird deutlich, dass das Innere der Natur sich erst und ausschließlich im Inneren des Menschen als Idee manifestiert.

Es ist innere Erfahrung, die erlaubt, die Vielfalt der Arten und Umwelten in ein Ganzes zu fassen; eine Erfahrung, die einen Perspektivenwechsel vom Beobachter (dritte Person) zum Beteiligten (erste Person) erfordert. Goethes Typusbiologie ist «idealistisch», solange sie nach Ursprüngen des Lebens und seiner Sinnhaftigkeit fragt, sie ist «materialistisch», wenn sie Lebewesen in ihrer Beziehung zur äußeren und zellulären Umwelt untersucht.

Non-target effects

Weil Änderungen der äußeren Umstände immer integrale Effekte zeigen, muss eine gentechnische Modifikation an der ganzen Pflanze sichtbar werden – so die Arbeitshypothese in einem Forschungsprojekt mit gentechnisch veränderten Pflanzen, das an unserem Institut durchgeführt wurde. Solche nicht beabsichtigten Effekte, auch als non-target effects bezeichnet, werden in Publikationen zwar hie und da beschrieben, aber immer noch als Missgeschick einer sonst erfolgreichen Technologie betrachtet. Aus einer goetheschen Perspektive gehören sie notwendigerweise zu den Folgen jeder genetischen Transformation, die als «äußere Umstände» die Erscheinungsweise von Pflanzen modifiziert. Bei Kartoffeln, Tomaten und Sommerweizen mit insgesamt fünf verschiedenen eingeführten Fremdgenen wurden unbeabsichtigte Änderungen untersucht. Sie betrafen Entwicklungsdynamik, Gestalt, Blattarchitektur und Organisation der Blüten- und Fruchstände und konnten bei jeder GV-Pflanze nachgewiesen werden. Viele der qualitativen Beobachtungen konnten mit Hilfe eines randomisierten Blockdesigns und genügend Wiederholungen auch statistisch abgesichert werden.

An der Schweizerischen Forschungsanstalt in Changins wurde versucht, in die Kartoffelsorte Bintje mit zwei Strategien eine Resistenz gegen die Krautfäule *Phytophthora infestans* einzubauen. Im ersten Fall wurden Pflanzen mit dem Viscotoxin-I-Gen aus der Mistel transformiert, dessen Produkt fungizide Wirkung zeigt. Im zweiten wurde das Gen für Amino-laevulinat-Synthase eingebaut, die eine zelltoxische Substanz anreichert und damit die vom Pilz befallenen Zellen abtöten sollte. Beide Strategien zeigten nur geringe Wirkung. Hingegen konnten u.a. Störungen in der Entwicklungsdynamik, eine veränderte Pflanzengestalt und auffällig unterschiedliche Blattformen beobachtet werden (Abb. 5) (Richter 2002, Richter et al. submitted). Die Unterschiede in den Blattformen im Vergleich zu den nicht manipulierten Kontrollpflanzen waren ebenso groß wie zwischen verschiedenen kommerziellen Sorten.

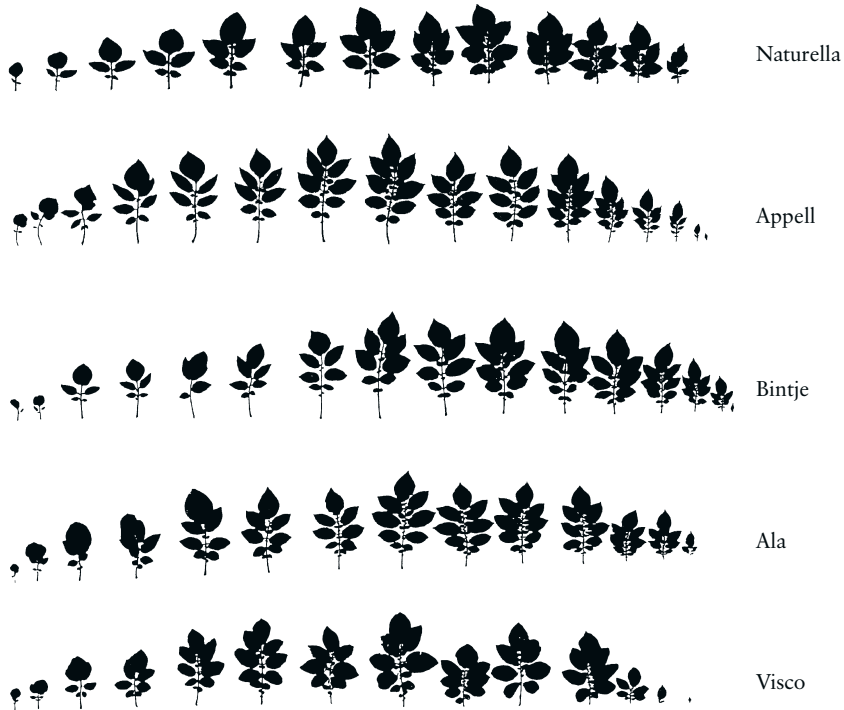


Abb. 5: Blattrihen von Kartoffeln. Die ersten drei Reihen stammen von den kommerziell angebauten Sorten Naturella, Appell und Bintje; die beiden letzten von GV-Pflanzen mit einem Gen für Aminolaevulinat-Synthase und für das Viscotoxin 1 aus der Mistel. Visco zeigt große Unregelmäßigkeiten in der Metamorphose, kleine Blätter mit runden Fiedern. Bei Ala ist die Unregelmäßigkeit in der Reihe weniger ausgeprägt, die Fiedern sind schmäler als bei Bintje, die Blätter haben eine größere Anzahl an Zwischenfiederblättchen.

Ebenso deutliche non-target effects konnten bei Tomaten nachgewiesen werden (Schätzl 2007). Abbildung 6 zeigt eine Zusammenfassung aller Veränderungen, die im Rahmen einer Diplomarbeit dokumentiert wurden. Verglichen wurde die nicht manipulierte Kontrollpflanze GCR 161, eine Inzuchtlinie der Sorte Moneymaker, mit Pflanzen, in die im Labor von M. Haring an der Universität Amsterdam das GUS-Gen von E.coli eingebaut worden war. Dieses Gen codiert eine Glukuronidase und wird oft als Marker verwendet, um Genaktivitäten zu verfolgen. Weil in den Tomaten das Substrat (Glukuronsäure) für das Enzym fehlt, wurden keine non-target effects erwartet. Wie die Abbildung zeigt, ist das Spektrum der Veränderungen jedoch groß und betrifft die Entwicklungsdynamik und alle Pflanzenorgane.

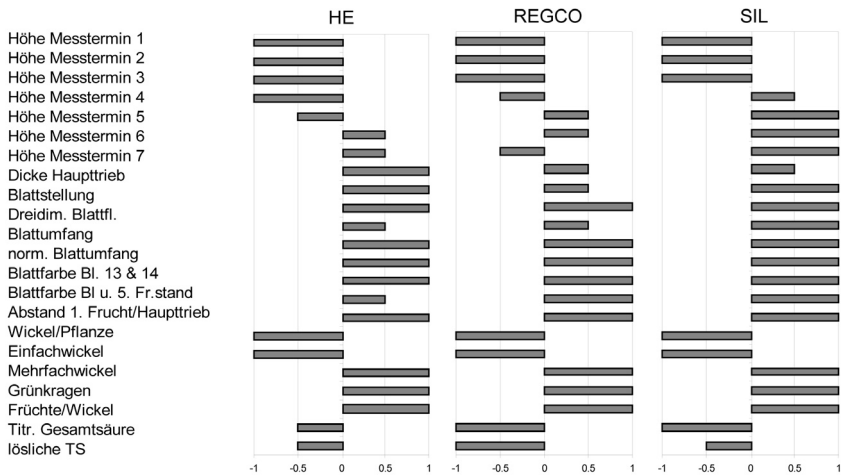


Abb.6: Zusammenfassung von non-target effects bei GV-Tomaten. Die Balken zeigen Abweichungen im Vergleich zur nicht manipulierten Sorte GCR 161, Balken nach rechts bedeuten größere Werte, nach links kleinere Werte als bei der Kontrolle. ± 1 zeigt statistisch signifikante Unterschiede, ± 0.5 zeigt Tendenzen; HE ist eine GV-Linie mit hoher GUS-Expression; REGCO ist eine GV-Linie, die das GUS-Gen durch Auskreuzung wieder verloren hat, SIL bezeichnet eine GV-Linie ohne GUS-Expression, die Aktivität des Fremdgens ist durch «gene silencing» unterdrückt. Aus der ersten Spalte ist ersichtlich, dass die genetische Transformation zu Änderungen in der Entwicklungsdynamik, in der Stängeldicke, in Blattmerkmalen, in der Geometrie der Fruchtstände, in der Anzahl der Früchte pro Wickel und auch in den Inhaltsstoffen führt.

Die Ergebnisse zeigen, dass, so gering ein gentechnischer Eingriff auch sein mag, Pflanzen integral darauf reagieren. Stellt man die Größe der eingeführten Sequenzen (ca. 10 000 bp) in ein Verhältnis zur Größe des Genoms der beiden Pflanzen (850 Mbp bei der Kartoffel, 950 Mbp bei der Tomate), so entspricht die Veränderung der Einfügung eines einzigen Wortes in einem Buch mit zweihundert Seiten. Die Neuinterpretation des genetischen Textes durch die Pflanzen selber ist eine Bestätigung der goetheschen Organismusidee. Die Hypothese, dass auf dem Hintergrund dieser Idee non-target effects erwartet werden müssen, konnte bestätigt werden. Aus dieser Perspektive ist der kommerzielle Anbau von mehr als 100 Millionen Hektar gentechnisch veränderter Kulturpflanzen im Jahr 2007 (<http://www.isaaa.org>) schlichtweg ein Desaster, wurde er doch nur unter der falschen Prämisse möglich, dass GV-Kulturen im Vergleich zu den nicht veränderten Ausgangspflanzen substantiell äquivalent seien.

Fazit

Die moderne Biologie ist auf dem Wege, Sinnhaftigkeit und Bedeutung des Lebendigen neben den biologischen und molekularen Funktionen neu zu entdecken. Diese Qualitäten bestimmen Lebewesen ideell, als innere Natur. Die Beispiele aus den Projekten zu nicht beabsichtigten Effekten zeigen, dass auf dem Hintergrund der Organismusidee prüfbare Vorhersagen abgeleitet werden können. In Experimenten dürfen Ganzheit und Kontext nicht aus den Augen verloren werden. Qualitative, ästhetische Erscheinungen an Pflanzen und Tieren sind in ihrem Ausdrucksgehalt und Erkenntniswert ebenso ernst zu nehmen wie quantitativ messbare Größen.

Der Beitrag soll darüber hinaus anregen, Ergebnisse aus der Literatur der aktuellen biologischen Forschung kritisch-konstruktiv zu lesen, Voraussetzungen von Aussagen zu hinterfragen und in der angewandten Forschung zu untersuchen, ob einige der vorgestellten Ergebnisse wie die epigenetische Strukturierung der chromosomalen Landschaften oder die Fixierung eines morphologischen und physiologischen Spektrums durch Chaperones in der Züchtung genutzt werden können. Eine Konsequenz des Dargestellten wären Projekte mit dem Ziel, das Konzept der erworbenen Eigenschaften neu zu prüfen.

Nicht zuletzt kann Goethes Ansatz Anlass geben für das Bewusstsein der Tatsache, dass Mensch und Lebewesen hinsichtlich ihrer inneren Natur existenziell miteinander verbunden sind. Nur eine respektvolle Haltung gegenüber Pflanzen und Tieren kann daher Achtung und Würde auch für den Menschen gewährleisten. Vielleicht wird zukünftig eine Maxime des Dichters Programm: «Wenn der Naturforscher sein Recht einer freien Beschaulichkeit und Betrachtung behaupten will, so mache er sich zur Pflicht, die Rechte der Natur zu sichern; nur da, wo sie frei ist, wird er frei sein, da, wo man sie mit Menschensatzungen bindet, wird auch er gefesselt sein.»

Danksagung

Für wertvolle Anregungen und Korrekturen danke ich Ruth Richter, Barbara Schmocker und Florian Leiber ganz herzlich.

Literatur

- Baars, T. et al. (Hg.) (2008): Forschung am Lebendigen. Wissenschaftsphilosophische Hintergründe, Wissenschaftsergebnisse und Forschungsansätze der biologisch-dynamischen Landwirtschaft, Darmstadt (erscheint demnächst).
- Beaber, J. W., Hochhut, B., Waldor, M. K. (2004): SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature* 427, S. 72–74.
- Bender, W. et al. (1983): Molecular genetics of the bithorax complex in *Drosophila melanogaster*. *Science* 221, S. 23–29.

- Björkman, J. et al.* (2000): Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance. *Science* 287, S. 1479–1482.
- Brenner, A.* (2007): *Leben. Eine philosophische Untersuchung.* Publikationen der EKAH, Bern; als kostenloses PDF bei www.ekah.ch erhältlich.
- Bull, J., Levin, B.* (2000): Mice are not furry petri dishes. *Science* 287, S. 1409–1410.
- Chakalova, L. et al.* (2005): Replication and transcription: Shaping the landscape of the genome. *Nature Reviews Genetics* 6, S. 669–677.
- Fox Keller, E.* (2000): *The century of the gene.* Cambridge, Ma.
- Jablonka, E., Lamb, M. J.* (2005): *Evolution in Four Dimensions – Genetic, Epigenetic, Behavioral and Symbolic.* Cambridge, Ma.
- Jensen, P.* (2001): *Entrer en matière: Les atomes expliquent-ils le monde?* Paris.
- Jenuwein, T., Allis, C. D.* (2001): Translating the histone code. *Science* 293, S. 1074–1080.
- Kranich, E.-M.* (2007): Goetheanismus – seine Methode und Bedeutung in der Wissenschaft des Lebendigen. *Ele. d. N.* 86, S. 31–45.
- Kuhn, D.* (1964): *Goethe, die Schriften zur Naturwissenschaft.* 10. Band: Aufsätze, Fragmente, Studien zur Morphologie. Weimar.
- Lachner, M.* (2002): Epigenetics: SUPERMAN dresses up. *Current Biology* 12, S. 434–436.
- Levine, M.* (2002): Evolutionary biology. How insects lose their limbs. *Nature* 415, S. 848–849.
- Lewis, E. B.* (1978): A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276, S. 565–570.
- Lolle, S. J. et al.* (2005): Genome-wide non-mendelian inheritance of extra-genomic information in *Arabidopsis*. *Nature* 434, S. 505–509.
- Mayr, E.* (1984): *Die Entwicklung der biologischen Gedankenwelt.* Berlin, Heidelberg et al.
- Molinier, J. et al.* (2006): Transgeneration memory of stress in plants. *Nature* 442, S. 1046–1049.
- Moss, L.* (2005): Darwinism, dualism and biological agency. In: *Hösle, V., Illies, C.* (Hg.): *Darwinism & Philosophy.* Notre Dame, Indiana.
- Pray, L. A.* (2004): Epigenetics: Genome, meet your environment. As the evidence accumulates for epigenetics, researchers reacquire a taste for Lamarckism. *The Scientist* 18, unter www.the-scientist.com.
- Queitsch, C., Sangster, T. A., Lindquist, S.* (2002): Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation. *Nature* 417, S. 618–624.
- Richter, R.* (2002): Phenomenological studies on transgenic potatoes: genetic modifications add more than intended traits. In: *Heaf, D., Wirz, J.* (Hg.): *Genetic engineering and the intrinsic value and integrity of animals and plants.* Ifgene Proceedings of a workshop at the royal botanic garden, Edinburgh.
- Richter, R., van Damme, J., Wirz, J.* (sub): Unintended effects of single gene insertions in potatoes – assessing developmental dynamics and leaf morphology.
- Ronshaugen, M., McGinnis, N., McGinnis, W.* (2002): Hox protein mutation and macroevolution of the insect body plan. *Nature* 415, S. 914–917.
- Rutherford, S. L., Lindquist, S.* (1998): Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, S. 336–342.

- Sangster, T. A. et al.* (2007): Phenotypic diversity and altered environmental plasticity in *Arabidopsis thaliana* with reduced Hsp90 levels. PLoS ONE 2: e648.
- Schätzl, A.* (2007): Nicht beabsichtigte Effekte von gentechnischen Veränderungen bei Tomaten (*Lycopersicon esculentum* Mill.). Untersuchungen der Entwicklungsdynamik, des Habitus und ausgewählter Fruchtmerkmale. Diplomarbeit an der Fachhochschule Weihenstephan.
- Steiner, R.* (1886): Grundlinien einer Erkenntnistheorie der Goetheschen Weltanschauung. Dornach 1979, GA 2.
- Steiner, R.* (1891): Über den Gewinn unserer Anschauungen von Goethes naturwissenschaftlichen Arbeiten durch die Publikation des Goethe-Archivs. In: Methodische Grundlagen der Anthroposophie. Dornach 1989, GA 30.
- Steiner, R.* (1897): Goethes Weltanschauung. Dornach 1963, GA 6.
- Watson, J. D.* (1968): Die Doppelhelix, (Übersetzung von Vilma Fritsch, 1969), Reinbek bei Hamburg.
- Wirz, J.* (1996): Schritte zur Komplementarität in der Genetik. Ele. d. N. 64, S. 37–52.
- Wirz, J.* (1997): DNA at the edge of contextual biology. In: *Wirz, J./ Lammerts van Bueren, E.* (Hg): The Future of DNA, Dordrecht, Boston, London.
- Wirz, J.* (2000): Typusidee und Genetik. In: *Heusser, P.* (Hg): Goethes Beitrag zur Erneuerung der Naturwissenschaften, Bern.

Johannes Wirz
Forschungsinstitut am Goetheanum
Hügelweg 59
CH – 4143 Dornach
johannes.wirz@goetheanum.ch