

**MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR WISSENSCHAFTSGESCHICHTE**

Max Planck Institute for the History of Science

**PREPRINT 24 (1995)**

Hans-Jörg Rheinberger

**Kurze Geschichte der Molekularbiologie**

# KURZE GESCHICHTE DER MOLEKULARBIOLOGIE<sup>1</sup>

Hans-Jörg Rheinberger

## 1. METHODISCHE VORBEMERKUNGEN

"Wie vor allem sich jenes Gefühl eines Labyrinths ohne Ausgang vergegenwärtigen, jene unablässige Suche nach einer Lösung, ohne darauf Bezug zu nehmen, was sich inzwischen als die Lösung erwiesen hat - ohne sich von ihrer Evidenz blenden zu lassen? Von diesem unruhigen, bewegten Leben bleibt oft nur eine kümmerliche, nüchterne Geschichte übrig, eine Reihe sorgfältig geordneter Resultate, die logisch erscheinen lassen, was damals keineswegs so logisch war." (Jacob 1988, S. 340-341).

Einen Überblick über die Geschichte der Molekularbiologie zu geben, ist aus zwei Gründen problematisch: zum ersten aufgrund der geringen historischen Distanz, zum zweiten wegen der anhaltenden Diskussion darüber, was als Molekularbiologie zu gelten habe.<sup>2</sup> Biologiehistoriker wie Robert Olby (1990) haben eine 'weite' von einer 'engen' Definition unterschieden. Letztere

---

<sup>1</sup> Dieser Beitrag entstand während eines Aufenthalts als Fellow des Akademischen Jahres 1993/94 am Wissenschaftskolleg zu Berlin. Mein Dank gilt dem Kolleg und seinem Rektor Wolf Lepenies. Gelegenheit zur Überarbeitung gab ein Forschungsaufenthalt am Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte im Sommer 1995. Danken möchte ich weiterhin einer Reihe von Kolleginnen und Kollegen, die bereit waren, das Manuskript kritisch zu sichten: Gerhard Czihak, Ute Deichmann, Ernst Peter Fischer, David Gugerli, Rudolf Hagemann, Wolfgang Lefèvre, Knud H. Nierhaus, Heinz Penzlin, Hans Querner und Peter Wurmbach.

<sup>2</sup> John Kendrew beginnt seine Bemerkungen über die Geschichte der Molekularbiologie von 1970 mit dem folgenden Satz: "Die größte Schwierigkeit in der Diskussion der Geschichte der Molekularbiologie liegt in dem Problem, welche Bedeutung man diesem Ausdruck geben soll, und was für Demarkationslinien zwischen der Molekularbiologie und anderen Bereichen der Biologie gezogen werden können." Kendrew 1970, S. 5.

faßt unter dem Begriff die Erforschung des genetischen Informationsflusses und seiner molekularen Details. In diesem Zusammenhang wird heute oft auch der Ausdruck 'molekulare Genetik' verwendet. Es ist evident, daß die enge Definition selbst ein Ergebnis der Entwicklung dieser biologischen Forschungsrichtung darstellt, ihr also in der historischen Darstellung nicht 'anachronistisch' vorausgesetzt werden darf. Im Gegensatz dazu umfaßt die weite Definition unter dem Begriff Molekularbiologie ganz allgemein die Beschäftigung mit der Struktur und der Funktion biologischer Makromoleküle. Man kann sagen, daß, ähnlich wie die Evolutionstheorie im 19. Jahrhundert (vgl. Lefèvre 1984), die Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gewissermaßen in einen Doppelstatus hineingewachsen ist: als Spezialdisziplin (molekulare Genetik) im Rahmen der übrigen biologischen Disziplinen und als allgemeines, die ganze Biologie durchziehendes experimentelles und theoretisches Paradigma (molekulare Biologie).

Zu den Voraussetzungen der "molekularbiologischen Revolution" (Judson 1979) gehören erstens die Einführung neuer Darstellungstechniken in die Analyse von Organismen, unter denen Röntgenstrukturanalyse, Ultrazentrifugation, diverse Arten von Chromatographie, radioaktive Markierung, Elektronenmikroskopie und die Techniken der Phagen- sowie der Bakteriengenetik nur die wichtigsten sind; zweitens der Übergang zu neuen Modellorganismen bzw. Quasi-Organismen, wie niederen Pilzen (*Neurospora*), Protozoen, Bakterien, Viren und Phagen;<sup>3</sup> drittens eine neue Art der Förderung von Forschung und interdisziplinärer Kooperation, wie sie seit den dreißiger Jahren in Amerika und Europa (in Frankreich, England, Schweden, zunächst auch noch in Deutschland) vor allem von der Rockefeller Foundation betrieben wurde mit der Absicht, physikalische, chemische und mathematische Zugänge zu den Phänomenen des Lebens zu bündeln und zu vernetzen;<sup>4</sup> schließlich die Ablösung der Konzeptualisierung der Lebensvorgänge in Begriffen der Mechanik und Energetik durch solche der (molekularen) Verarbeitung von Information.

Wir haben es hier mit einer außerordentlich komplexen Entwicklung zu tun, die keineswegs etwa durch die Verschmelzung bereits existierender biologischer Disziplinen wie Genetik,

---

<sup>3</sup> Vgl. etwa die Beiträge von Muriel Lederman und Sue A. Tolin, William C. Summers, Doris T. Zallen und Richard M. Burian in Burian 1993.

<sup>4</sup> Die Natural Sciences Section der Rockefeller Foundation gab zwischen 1932 und 1959 mehr als 90 Millionen Dollar an Forschungsgeldern aus - ein großer Teil davon ging in die biologischen Wissenschaften (Olby 1974, S. 440). Von den 18 Nobelpreisen, die zwischen 1953 und 1965 im weiteren Bereich der Molekularbiologie vergeben wurden, gingen 17 an Wissenschaftler, die von der Rockefeller Foundation unter Warren Weaver unterstützt worden waren (Kay 1993, S. 8). Zur Rolle der Rockefeller Foundation bei der Förderung einer 'neuen Biologie' vgl. auch Kohler 1976, Abir-Am 1982.

Biochemie, Biophysik usw. hinreichend beschrieben werden kann, und deren Resultat auch nicht einfach eine weitere biologische Disziplin darstellt, die den historisch gewachsenen Fächerkanon ergänzen würde.<sup>5</sup>

Was man mit Michel Foucault die 'diskursive Formation' der molekularen Biologie nennen könnte, ist auch nicht das Ergebnis der Bemühungen einiger weniger genialer Köpfe mit ihren gut ausgestatteten Teams an einigen wenigen Zentren - etwa der Phagengruppe am California Institute of Technology in Pasadena (Caltech), der Röntgenstrukturanalytiker am Cavendish in Cambridge und am Caltech sowie der Equipe vom Institut Pasteur in Paris. Das ist ein Mythos, den einige Festschriften beschworen haben (vgl. u.a. Rich and Davidson 1968, Monod and Borek 1971, Cairns et al. 1992). Sie ist offensichtlich ebensowenig das Ergebnis einer forschungsleitenden, übergreifenden Theorie. Richard Burian sieht in der Molekularbiologie überhaupt keine vereinheitlichende Theorie am Werk und hält sie für als eine "Batterie von Techniken" (Burian 1994).

Was Warren Weaver, der Direktor der Natural Sciences Section der Rockefeller Foundation, 1938 zum ersten Mal als "Molekularbiologie" bezeichnete<sup>6</sup> - ein Ausdruck, der von William Astbury (1940) rasch aufgegriffen wurde - entstand vielmehr aus einer Vielzahl zunächst weit auseinanderliegender, institutionell ganz unterschiedlich eingebetteter und wenn überhaupt, lediglich lose verknüpfter Experimentalsysteme zur physikalischen, chemischen und funktionellen Charakterisierung von Lebewesen auf der Ebene biologisch relevanter Makromoleküle. Durch die Einbeziehung neuer Analysetechniken und Instrumente halfen diese Systeme, einen neuen epistemisch-technischen Raum der Darstellung auszubilden, in dem die unscharfen Begriffe der Molekularbiologie sich nach und nach artikulierten.

Im Hinblick auf seine historische Entwicklung ist dieser Prozeß immer noch schlecht verstanden. Es gilt zunächst einmal, eine angemessene Ebene der Analyse zu finden, auf der die Schlüsselmerkmale seiner schließlich die ganze Biologie erfassenden Dynamik sichtbar werden. Zweifellos ist in Weavers Vision einer 'neuen Biologie' und ihrer massiven finanziellen

---

<sup>5</sup> Es ist demnach nicht einfach als tautologischer Scherz aufzufassen, wenn Francis Crick vorschlägt, Molekularbiologie zu definieren "als alles, was Molekularbiologen interessiert". Crick 1970, S. 613.

<sup>6</sup> "... ein neuer Zweig der Wissenschaft ... der sich als ebenso revolutionär erweisen könnte ... wie die Entdeckung der lebenden Zelle ... Eine neue Biologie - Molekularbiologie - hat sich als eine kleine Strömung im Rahmen der biologischen Forschung gebildet." Warren Weaver, *The Natural Sciences, Reports of the Rockefeller Foundation* 1938, S. 203-225. Das Biologie-Programm der Rockefeller Foundation war Bestandteil ihrer "Science of Man"-Agenda und änderte zwischen 1933 und 1938 mehrmals den Namen - von "Psychobiologie" über "Lebensprozesse" und "experimentelle Biologie" zu "Molekularbiologie" oder "Biologie der Moleküle" (Kay 1993, S. 48).

Förderung der Kontext der Diskussion um Eugenik und soziale Kontrolle in den Vereinigten Staaten virulent (Kay 1993). Zweifellos gibt es Gründe, wissenschaftstheoretisch von einem 'reduktionistischen' Programm zu sprechen (Olby 1990).<sup>7</sup> Die historische Bewegung jedoch, der sich die Entstehung der Molekularbiologie verdankt, ist weder durch den globalen sozialen, politischen und finanziellen Kontext noch durch ebenso globale methodologische Prämissen hinreichend bestimmt: Der ganze Vorgang ist letztlich besser als Prozeß der Produktion von unvorwegnehmbarem Wissen und der Diffusion von zunächst lokalen Praktiken zu verstehen. Es waren zunächst lokal ausgebildete Experimentalsysteme sowie ausgewählte, vergleichsweise einfache Modellorganismen, die durch ihre anschließende Ausbreitung und Vernetzung die Dynamik der molekularbiologischen Revolution bestimmt haben. Eine solche Perspektive ist von einem technologischen Determinismus abzugrenzen, unterscheidet sich aber auch von einer sozial-institutionellen oder einer biographisch-ideengeschichtlichen Sichtweise.<sup>8</sup> Aus Platzgründen muß hier die angemessene Darstellung in Fallstudien unterbleiben.<sup>9</sup>

## 2. DIE WICHTIGSTEN ENTWICKLUNGSLINIEN ZWISCHEN 1930 UND 1950

In diesem Abschnitt werde ich exemplarisch auf einige Entwicklungslinien in der biologischen Forschung der dreißiger und vierziger Jahre eingehen, die sich zunächst relativ unabhängig voneinander etablierten, die aber im historischen Rückblick als die Voraussetzungen für jene erste Synthese erscheinen, die wir mit den Namen von James Watson und Francis Crick und mit dem Modell der DNA-Doppelhelix verbinden.

---

<sup>7</sup> Schaffner (1974) argumentiert, daß das molekularbiologische Programm mit der Reduktion biologischer Erscheinungen auf Physik und Chemie kompatibel ist, daß reduktionistische Ziele jedoch für die Forschungsstrategie der Molekularbiologie peripher bleiben. Für eine begriffliche Klärung vgl. Sarkar 1992.

<sup>8</sup> Vgl. dazu Rheinberger 1992.

<sup>9</sup> Auf das Defizit eines solchen zusammenfassenden Überblicks sei an dieser Stelle ausdrücklich verwiesen. Für weiteres Quellenmaterial, biographische Informationen sowie den sozialen und historischen Forschungskontext vgl. vor allem die Monographien von Olby 1974, Portugal and Cohen 1977, Judson 1979, Kay 1993 und Morange 1994.

## 2.1. VON DER KOLLOIDCHEMIE ZUM MAKROMOLEKÜL: ULTRAZENTRIFUGATION

Der "Weg zur Doppelhelix" ist nach Robert Olby (1974) nicht als eine kontinuierliche Entwicklung zu sehen, die einem langfristigen Forschungsprogramm zu verdanken wäre, dessen Anfänge sich etwa auf Friedrich Mieschers Charakterisierung von 'Nuclein' zurückführen ließen. Um die Jahrhundertwende war die organische Chemie eine Chemie kleiner Moleküle. Demgegenüber herrschte in Bezug auf das Protoplasma, dem seit den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Rolle der lebenden Substanz zugeschrieben wurde, die Vorstellung von einem kolloiden Aggregat. Das Protoplasma war ein kolloidales System.

Es war Hermann Staudinger in Zürich (später Freiburg), der aufgrund seiner Untersuchungen an Gummi in den zwanziger Jahren den Ausdruck "Makromolekül" in die Kolloidchemie einfuhrte und damit zunächst einen Sturm der Entrüstung bei den führenden Fachvertretern seiner Zeit hervorrief, der auf der Tagung der Deutschen Naturforscher und Ärzte in Düsseldorf 1926 seinen denkwürdigen Ausdruck fand. Die Debatte erfuhr eine entscheidende und nachhaltige Wende durch die ersten Versuche einer Molekulargewichtsbestimmung von Proteinen mittels Ultrazentrifugation durch Theodor Svedberg und Robin Fahraeus. Nach einem kurzen Aufenthalt in Wisconsin (1924) konstruierte der anerkannte Kolloidchemiker Svedberg in Uppsala die erste analytische Hochgeschwindigkeitszentrifuge, mit der man hoffen konnte, Partikel höheren Molekulargewichts zu sedimentieren. Dabei erwies sich Hämoglobin, eines der ersten Testproteine, nicht als ein heterogenes Kolloid, sondern als ein monodisperses System mit einem geschätzten Molekulargewicht von 68000. Die Ultrazentrifuge war ein technisches Gerät, das seine Konstruktion dem Programm einer Messung der physikalischen Eigenschaften von Kolloiden verdankte. Die Pointe der Geschichte liegt in dem Umstand, daß dieses Gerät entscheidend dazu beitrug, das Paradigma der Kolloidchemie durch dasjenige der makromolekularen Zusammensetzung des Protoplasmas zu ersetzen. Die äußerst aufwendige und diffizile Technik der analytischen Ultrazentrifugation blieb bis weit in die dreißiger Jahre hinein das Monopol der Gruppe um Svedberg in Schweden. Zusammen mit Staudingers viskosimetrischen Techniken erlaubte sie erste Abschätzungen des Molekulargewichts, der Kettenlänge und der Form von Proteinen.

Hinweise auf den makromolekularen Charakter von Nukleinsäuren erhielt Ende der dreißiger Jahre Torbjörn Caspersson aus Stockholm in Zusammenarbeit mit Staudingers Kollegen Rudolf Signer aus Bern. Zu dieser Zeit war die Nukleinsäure-Forschung noch immer durch die Tetranukleotid-Hypothese beherrscht, die ihre entscheidende Ausformung Phoebus Levene vom Rockefeller Institute in New York verdankt. Parallel zu und dann in Fortsetzung von Arbeiten Albrecht Kossels (Berlin, Marburg, Heidelberg) hatte Levene seit 1900 an der

chemischen Strukturaufklärung der Nucleinsäuren gearbeitet. Sein Buch "Nucleic Acids" (1931) bildete das Standardwerk über Nucleinsäuren der dreißiger Jahre. Die Tetranucleotid-Hypothese besagt, daß Nucleinsäuremoleküle aus je einem Satz ihrer vier Bausteine (A, C, G, T oder A, C, G, U), allenfalls aus kürzeren oder längeren monotonen Abfolgen solcher Tetranucleotide bestehen. Als Träger biologischer Spezifität schienen Nucleinsäuren damit nicht in Frage zu kommen.

## 2.2. RÖNTGENSTRAHL-KRISTALLOGRAPHIE

Die Methode der Röntgenstrukturanalyse geht auf Max von Laue und William sowie Lawrence Bragg zurück. Ursprünglich für Kristalle kleiner Moleküle entwickelt, stellte sich bald heraus, daß auch pulverförmige und faserige Substanzen Diffraktionsmuster zeigen. In den zwanziger Jahren waren es vor allem die Arbeiten von Reginald Oliver Herzogs Team am Kaiser-Wilhelm-Institut für Faserstoffchemie in Berlin-Dahlem, die zum Konzept regulär aufgebauter langer Kettenmoleküle, besonders der Zellulose, führten. Unter anderen arbeiteten bei Herzog Michael Polanyi, der 1923 zu Fritz Haber ans KWI für physikalische Chemie ging, und Herrmann Mark, der 1927 zu BASF wechselte. "Die entscheidenden Voraussetzungen für die Entwicklung der Molekularbiologie", schreibt Robert Olby, "waren, wie es scheint, in Dahlem gegeben - vor allem eine starke Schule theoretischer und praktischer Röntgenstrahl-Kristallographie. Aber 1933 war Hitler an die Macht gekommen" (Olby 1974, S. 40). Haber und Polanyi legten ihre Ämter nieder, Herzog ging nach Istanbul, Mark war bereits 1932 nach Wien zurückgekehrt. Mit William Astbury, der seine Ausbildung bei Bragg in London erhalten hatte und der 1928 nach Leeds kam, verlagerte sich der Schwerpunkt der europäischen Faserstoff-Forschung ins Zentrum der englischen Textilindustrie.

Hier begann Astbury seine Arbeiten über die Struktur von Keratin im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Elastizität von Wolle, die ab 1934 von der Rockefeller Foundation finanziell unterstützt wurden. Um 1935 machte er, zunächst eher beiläufig, erste Aufnahmen von Nucleinsäure-Fibern. Hochmolekulares Material konnte ihm Ende der dreißiger Jahre Torbjörn Caspersson aus Stockholm zur Verfügung stellen. In Zusammenarbeit mit Florence Bell entstand das erste Modell einer Nucleinsäure, das einer einsträngigen Helix, zu deren Achse die Basen senkrecht standen. Was Astbury auffiel und ihn faszinierte, war der molekulare 'Fit', d.h. der vergleichbare Abstand der Bausteine in Proteinen und Nucleinsäuren. Gemäß den herrschenden Vorstellungen über biologische Spezifität konzipierte

er das Genmaterial als ein Nukleoprotein, in dem das Proteinmolekül durch das DNA-Molekül gestreckt und damit zur Selbstreplikation in die Lage versetzt wird. Astburys Interesse an der Genetik wurde nicht zuletzt durch Diskussionen auf einigen von der Rockefeller Foundation finanzierten Konferenzen über die Struktur von Genen und Chromosomen geweckt (vor allem in Klampenborg 1938). Seine Arbeit kam jedoch nach Ausbruch des zweiten Weltkrieges weitgehend zum Erliegen ebenso wie die röntgenkristallographische Arbeit des Bragg-Schülers John Desmond Bernal, der bis 1937 in Cambridge lebte, wo ihm 1934 erste Bilder eines Protein-Einzelkristalls gelangen, ehe er sich dann in London mit Diffraktionsmustern kristallisierter Tabakmosaikviren befaßte.

Die Entwicklung der Röntgenstrukturanalyse - am Caltech in Kalifornien und vor allem an der Royal Institution in London (Vater und Sohn Bragg), an der University of Leeds (Astbury) und am Cavendish in Cambridge (Bernal, Max Perutz ab 1936, Lawrence Bragg ab 1937) - hatte Ende der dreißiger Jahre ein Niveau erreicht, das die Strukturaufklärung kristallisierter Makromoleküle in den Bereich des Möglichen rückte. Diese strukturorientierte 'Biologie von Molekülen' ist von Gunther Stent später als die "strukturalistische Schule" der Molekularbiologie bezeichnet worden (Stent 1968). Wie die noch zu beschreibende Phagen-Gruppe hatte sie einen ihrer Ausgangspunkte in einem informellen, transdisziplinären Kreis von Wissenschaftlern, den "biotheoretical gatherings", in dem Bernal eine führende Rolle spielte (Abir-Am 1987).

### 2.3. UV-SPEKTROSKOPIE

Einen cytologischen Zugang zur quantitativen, physikalischen und chemischen Charakterisierung von Nukleinsäuren entwickelte Torbjörn Caspersson im Anschluß an Einar Hammarstens Arbeiten zur Extraktion makromolekularer DNA in Stockholm. Caspersson quantifizierte die Feulgenreaktion und konnte damit die Vermehrung der DNA bei der Synthese des Kernmaterials nachweisen. Seit Beginn der dreißiger Jahre entwickelte er die Technik der Aufnahme von UV-Absorptionsspektren an Nukleinsäuren sowie die UV-Mikroskopie von Zellen. Um 1940 beobachtete er in Zusammenarbeit mit Jack Schultz vom California Institute of Technology in Pasadena eine Korrelation zwischen der Synthese von Proteinen und der Menge an cytoplasmatischer Ribonukleinsäure in stoffwechselaktiven Zellen. Ähnliche Beobachtungen machte um die gleiche Zeit der Embryologe Jean Brachet in Brüssel (Brachet 1942, Burian 1994). Seine Beobachtungen führten Caspersson jedoch keineswegs dazu, die

"Nukleoproteintheorie des Gens" (Olby 1974) zu revidieren. Gene sah er als "Proteine im weiteren Sinn", Nukleinsäuren als "Stützsubstanz": "Es scheint daher, daß diese einzigartige Struktur, welche - vielleicht aufgrund fortwährender Polymerisierung und Depolymerisierung - die Aktivität und Selbstreproduktion bedingt, vom Nukleinsäurebestandteil des Moleküls abhängt. Es ist möglich, daß die Eigenschaft eines Proteins, welche es ihm erlaubt, sich zu reproduzieren, in seiner Fähigkeit liegt, Nukleinsäure zu synthetisieren." (Caspersson and Schultz 1938, S. 295) Diese Äußerung ist charakteristisch für das in dieser Zeit den Diskurs der Genetik beherrschende "Proteinparadigma des Lebens" (Kay 1993, S. 104-120). In diesem Zusammenhang sind auch die zeitgleichen Befunde von Edgar Knapp und von Alexander Hollaender zu erwähnen, nach denen das Wirkungsspektrum der Mutationsauslösung durch UV-Strahlung sich mit dem Absorptionsspektrum der in den Chromosomen enthaltenen DNA deckte. Aber weder Knapp und seine Kollegen in Deutschland noch Hollaender am National Institute of Health in Bethesda waren willens, daraus den Schluß zu ziehen, daß die DNA der Chromosomen das vererbungsentscheidende Molekül darstellte.

#### 2.4. BIOCHEMISCHE GENETIK: NEUROSPORA

In dieses Paradigma fügen sich auch Arbeiten, die um 1945 zur Formulierung der "Ein Gen - Ein Enzym-Hypothese" durch George Beadle und Edward Tatum führten (Beadle 1945). Beadle sprach noch 1952 von Protein-Makromolekülen als dem Schlüssel zur genetischen Replikation (Kay 1993, S. 210). Mit Neurospora hatte sich Beadle in Stanford seit 1937 einem Modellorganismus zugewandt, der aufgrund seines leicht kontrollierbaren Stoffwechsels und seiner raschen Vermehrungsweise ins Zentrum eines der produktivsten Experimentalsysteme biochemisch orientierter Genetik rücken sollte (Kay 1989, Kohler 1991).

In Deutschland hatte sich mit Richard Goldschmidt und Carl Correns relativ früh eine Tradition physiologischer Genetik etabliert (Harwood 1993), die dann unter anderen von Fritz von Wettstein, Alfred Kühn, Georg Melchers und Adolf Butenandt weitergeführt wurde, aber bald in die kriegsbedingte Isolation geriet. Die Transplantationsexperimente, die Boris Ephrussi und George Beadle am Caltech und in Paris zwischen 1934 und 1936 an *Drosophila*-Mutanten durchführten, schlossen methodisch an die Göttinger Ephestia-Experimente von Kühn und Ernst Caspari an. Kühn legte 1937 sein Amt an der Göttinger Universität nieder und wurde am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin Nachfolger Richard Goldschmidts, der, ebenso wie Caspari, in die USA emigrieren mußte. Burian hat allerdings zurecht darauf verwiesen, daß

Ephrussi Arbeitsperspektive eine embryologische und keine biochemische war. "Die klassische Darstellung besagt, daß Ephrussi und Beadle den Grundstein zum späteren Gebäude der biochemischen Genetik legten. ... Aber alles an dieser Geschichte ist ungenau, wie es für einen 'Mythos des Vorläufers' typisch ist" (Burian et al. 1988, S. 390-391). So ist es auch nicht verwunderlich, daß die Vorstellung gen-kontrollierter Stoffwechselfolgen in diesen frühen Arbeiten nicht aufscheint. Sie findet sich, wenn auch nicht in der expliziten Form der "Ein Gen - Ein Enzym-Hypothese", bei Beadle erst um 1939, aber auch bei Kühn, der 1941 von einer "Genwirkkette" der Pigmentbildung bei Insekten sprach (Kühn 1941). Die entscheidende biochemische Wende von Beadles genetischen Studien hing zweifellos mit dem Übergang zum *Neurospora*-System und mit dem biochemischen "know how" von Edward Tatum zusammen. Beides führte zu einer Umkehr genetischer Experimentalstrategien: Anstatt den klassischen Weg vom Gen zum Genprodukt zu gehen, schlugen Beadle, Tatum und ihre Mitarbeiter den Weg vom Gen-Produkt zum Gen ein.

## 2.5. DAS TABAKMOSAIKVIRUS

Als Wendell M. Stanley 1935 am Rockefeller Institute in Princeton die "Kristallisierung eines Proteins mit den Eigenschaften des Tabakmosaik-Virus" ankündigte (Stanley 1935; vgl. auch Kay 1986), kam dies einer Sensation gleich. Aus dem "contagium vivum fluidum" von Martinus Beijerinck (1899) war ein kristallines Partikel geworden. Viren galten damals als Prototypen von Vererbungspartikeln, die in der Lage waren, sich innerhalb von lebenden Zellen "autokatalytisch" zu vermehren. Stanley zögerte nicht, sein Virus als "autokatalytisches Protein" zu bezeichnen, und die Tatsache, daß man dieses Material kristallisieren konnte, schien die Grenze zwischen Biologie einerseits sowie Physik und Chemie andererseits endgültig zum Verschwinden zu bringen. Das TMV fügte sich nahtlos in das "Protein-Paradigma des Gens". Der zwei Jahre später durch Frederick Bawden und Norman Pirie in Cambridge erfolgende Nachweis einer Nukleinsäure im TMV veranlaßte Stanley ab 1938, etwas vorsichtiger von "Virus-Proteinen" als "Nukleoproteinen" zu sprechen, was jedoch nichts an seiner Auffassung änderte, den Proteinbestandteil als das eigentliche autokatalytische Agens des Virus zu betrachten. Dabei befand er sich in guter Gesellschaft, zu der unter vielen anderen auch George Beadle und Max Delbrück gehörten.

Das Tabak-Mosaikvirus wurde zu einem jener Modellorganismen, auf die sich die geballte Kraft der Ende der dreißiger Jahre im Spiel befindlichen physikalisch-chemischen Analysetechniken konzentrierte: Ultrazentrifugation (Svedberg in Uppsala, Stanley in Princeton), Röntgenstrukturanalyse (Bernal und Isidor Fankuchen in Cambridge und London), Elektronenmikroskopie (Ruska in Berlin, Stanley in Princeton). Weniger bekannt ist die biochemisch-genetisch orientierte TMV-Forschung der Arbeitsgruppe für Virusforschung an den Kaiser-Wilhelm-Instituten für Biologie und Biochemie um Gerhard Schramm, Georg Melchers, Rolf Danneel und Hans Friedrich-Freksa seit 1937, sowie von Gustav Kausche und Edgar Pfankuch an der Biologischen Reichsanstalt in Zusammenarbeit mit Hans Stubbe am KWI für Biologie (Deichmann 1992, S. 134-138, Macrakis 1993). Zu den frühen Befunden gehörte, daß bei verschiedenen Virus-Stämmen die elektrophoretische Mobilität der Nukleinsäure, nicht aber die des Proteins verändert war, daß nach chemischer Modifizierung des Proteins das Partikel weiterhin infektiös blieb, und daß eine Phosphatase die Infektivität des Partikels hemmte. Alle diese Befunde deuteten auf die Nukleinsäure als aktiven Bestandteil des TMV. Noch während des Krieges gelangen Schramm auch die ersten Rekonstitutions-Experimente. Diese Arbeiten wurden in England und Amerika zwar aufmerksam verfolgt, jedoch nur zum Teil unmittelbar bestätigt. Das Zentrum der biochemischen TMV-Forschung verlagerte sich nach dem Krieg, mit Stanleys Weggang von Princeton, an das neugegründete Viruslabor in Berkeley (Creager 1994).

## 2.6. ELEKTRONENMIKROSKOPIE

Pionier der Elektronenmikroskopie ist Ernst Ruska, der 1931 das erste Transmissions-Elektronenmikroskop baute, und der zusammen mit seinem Bruder Helmut in Berlin gegen Ende der dreißiger Jahre auch erste Aufnahmen von biologischem Material machte. Siemens produzierte 1939 ein kommerzielles Transmissionsmikroskop. Die Arbeit in Deutschland kam durch den Ausbruch des Weltkriegs jedoch zum Stillstand. Obwohl sich die Entwicklung der Elektronenmikroskopie in den vierziger Jahren weitgehend in den Vereinigten Staaten vollzog (Rasmussen 1996), gelangen Ruska und der Gruppe um Kausche noch 1939 erste Abbildungen von Tabakmosaikviren (Kausche, Pfankuch und Ruska 1939), 1940-41 von Phagen. 1942 folgten Thomas Anderson und Salvador Luria mit der elektronenoptischen Darstellung von Phagen (Luria and Anderson 1942).

Die eigentlichen, mit der neuen Technik verbundenen Schwierigkeiten lagen weniger auf der Seite der Bildauflösung, als vielmehr auf jener der Probenvorbereitung. Die Anwendung der Technik auf biologisches Material stellte die Elektronenmikroskopiker vor ganz neue präparative Anforderungen. Es bedurfte unter anderem einer gleichmäßigen Spreitung des Spezimens auf einer möglichst strukturlosen Unterlage, starker Fixierung, dünner Schichten und einer völligen Dehydrierung oder, als Alternative, der Metallbeschattung (Replika-Technik). 1944 gelang Ernest Fullam und Albert Claude vom Rockefeller-Institut in New York die Darstellung isolierter Mitochondrien. In Zusammenarbeit mit Keith Porter machten sie 1945 die ersten Aufnahmen von Zellen in situ (Porter et al. 1945), und 1946 folgten In situ-Aufnahmen des Rous-Sarkomvirus (RSV). Die große Zeit der ultrastrukturellen Darstellung von Zellmembran, Kern, endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien fällt jedoch erst in die fünfziger Jahre. Zu ihren Voraussetzungen zählte die Einbettung der Proben in harte Plastiksubstanzen, die Einführung von Glasmessern zum Abschilfern der Schnitte, ein Mikrotom mit reduzierter Vorschubrate und schließlich die gepufferte Osmiumtetroxid-Fixierung. Großen Anteil an dieser Entwicklung hatten George Palade vom Rockefeller-Institut in New York sowie Fritjof Sjöstrand vom Karolinska-Institut in Stockholm (Rasmussen 1996).

## 2.7. BAKTERIOPHAGEN

Das Protein-Paradigma des Gens wurde nicht auf dem Gebiet der Pflanzenvirus-Forschung ins Wanken gebracht, auch, zunächst jedenfalls, nicht auf dem Gebiet der Bakteriophagen-Forschung. Diese von Frederick Twort in England und von Félix d'Hérelle in Frankreich gegen Ende des ersten Weltkrieges zuerst charakterisierten virusartigen Entitäten, die Bakterien befielen und zur Lyse brachten, wurden von Emory Ellis am Caltech studiert, als Max Delbrück 1937 mit einem Rockefeller-Stipendium nach Kalifornien kam. Delbrück, ein ausgebildeter Physiker, hatte zunächst mit Karl Zimmer und Nikolaj Timoféeff-Ressovsky in Berlin über Genmutation und die physikalische Natur der Gene gearbeitet (Timoféeff-Ressovsky et al. 1935). Er war fasziniert von den relativ einfachen Visualisierungstechniken und den Möglichkeiten zur Quantifizierung durch Auszählen von Plaques und Verdünnungsreihen, die er in den nächsten Jahren zusammen mit Salvador Luria zu einem Standardinstrumentarium der Arbeit mit Phagen entwickelte (Luria and Delbrück 1943). In theoretischer Hinsicht sah er die Phagen als einfachste Genmodelle mit autokatalytischen Eigenschaften. 1942 faßte er seine Hoffnung mit folgenden Worten zusammen: "Es ist wahrscheinlich, daß die Lösung [des Problems der autokatalytischen Synthese] einfach und im wesentlichen für alle Viren und Gene

gleich sein wird. ... Das Studium der bakteriellen Viren könnte den Schlüssel zu grundlegenden Problemen der Biologie abgeben" (Delbrück 1942). Die Lösung stellte sich allerdings als weniger einfach heraus; und Phagen erwiesen sich in den fünfziger Jahren überraschend als Schlüssel zu Problemen, die Delbrück eher fernstanden, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Über die Phagen-Gruppe ist viel geschrieben worden (Vgl. u. a. Stent in Cairns et al. 1992; Stent 1968; Kay 1985a; Kay 1985b; Fischer 1988). Die hauseigene Geschichte besagt, daß der Ursprung der Molekulargenetik in Niels Bohrs, dann von Delbrück übernommener Vision lag (Bohr 1933), auf der Suche nach den Fundamentalgesetzen des Lebens einer neuen Komplementarität auf die Spur zu kommen. Zu dieser 'romantischen' Erzählung paßt, daß in der Phagen-Gruppe Erwin Schrödingers What is Life (1944) einen prägenden Einfluß auf die Konzeptualisierung des Vererbungsgeschehens in Kategorien der Informationsübertragung spielte. In diesem Buch hatte Schrödinger von Genen als "aperiodischen Kristallen" und "erblichem Code-Skript" gesprochen. Stent hat die Gruppe um Delbrück geradezu als "informationalistische Schule" apostrophiert (Stent 1968).

Zweifellos war Delbrück einer der führenden theoretischen Köpfe in der Entwicklung der Molekularbiologie. Im Rückblick besehen waren es aber weniger seine theoretischen Visionen als seine technischen und wissenschaftsorganisatorischen Innovationen, welche den Phagen ihren Platz in der Geschichte der Molekularbiologie zuwiesen: die Einführung quantitativer Techniken in die Analyse der Virus-Replikation, die 'Standardisierung' des Phagen-Systems, zu der die freiwillige Beschränkung auf die Arbeit mit T-Phagen gehörte, und der Aufbau eines Netzes von internationaler Zusammenarbeit und von Informationsaustausch, in dessen Zentrum seit 1945 der legendär gewordene jährliche Phagen-Kurs in Cold Spring Harbor stand. Delbrück verstand es, aus seinem Phagensystem eine Community-formierende Veranstaltung zu machen. Doch der erwartete Durchbruch zur Natur des Gens blieb vorerst aus.

## 2.8. DIE TRANSFORMATION VON PNEUMOKOKKEN

Zeitlich parallel zur Phagen-Arbeit am Caltech, aber in einem gänzlich verschiedenen disziplinären Kontext, wurde der Grundstein zum Studium der Vererbungserscheinungen bei Bakterien gelegt. Es sollte sich als äußerst folgenreich erweisen. Sowohl Delbrück als auch Luria hielten nicht viel von Biochemie und noch weniger von deren medizinischen Adaptationen. Sie suchten den Zugang zu den Genen mit den Methoden der Physik. Die Arbeit der Gruppe um Oswald Avery am Rockefeller Institute in New York mit virulenten und nicht-virulenten Pneumokokken hatte einen medizinischen Hintergrund - die Produktion effektiver Immunsereen. Sie wurde überwiegend von Medizinern durchgeführt und bediente sich aller damals am Rockefeller Institute in New York verfügbaren enzymologischen und biochemischen Methoden. Die Unterscheidung einer rauhen und einer glatten Form von Pneumokokken und die Beobachtung ihrer Interkonversion geht auf Frederick Griffith zurück, der am Pathologischen Labor des Ministeriums in London arbeitete, die typologische Klassifikation der Pneumokokken auf Fred Neufeld am Robert-Koch-Institut in Berlin. Die Typen wurden als verschiedene Spezies betrachtet, die S- und R-Formen als Mutanten innerhalb eines Typus. Als Griffith 1928 über die Transformation einer lebenden R-Form von Typ I durch eine abgetötete S-Form von Typ II berichtete, zögerte Avery, der von der Konstanz der Typen überzeugt war, dem Ergebnis Glauben zu schenken. Die Terminologie, in denen diese Ergebnisse zunächst diskutiert wurden, war keineswegs genetisch. Sie stand eher in der Tradition allgemeiner Vorstellungen vom Nährstoffwechsel einerseits und von Immunspezifität andererseits. Diese Vorstellungen bestimmten daher auch die Suche nach der Substanz, die für das Transformationsereignis verantwortlich war, das sich in den Versuchen von Griffith als thermolabil herausgestellt hatte.

Es war der Übergang zu einem In vitro-System, der es Avery erlaubte, in der Charakterisierung der transformierenden Substanz einen entscheidenden Schritt weiterzukommen. Lionel Alloway am Rockefeller Institute war es unter Verwendung des Detergens Desoxycholate gelungen, Pneumokokkenzellen aufzuschließen und den Zellsaft unter Verwendung eines Berkefeld-Filters von den Zellhüllen abzutrennen. Aus diesem Filtrat ließ sich mit Alkohol eine Substanz präzipitieren, die weiterhin in der Lage war, intakte Pneumokokken zu transformieren. Avery führte, im Gegensatz zu Griffith, enzymatische, chemische und physikalische Charakterisierungs-Techniken in das Transformations-System ein. Auf diesem Wege gelang ihm eine schrittweise Einengung der in Frage kommenden Stoffklasse. Als Maclyn McCarty 1942 zu der Gruppe stieß, sprachen die Indizien bereits für DNA als das transformierende Agens. Der Befund wurde schließlich 1944 veröffentlicht (Avery et al. 1944). Zu diesem Zeitpunkt war Avery die mögliche genetische Bedeutung seines Befundes wohl bewußt, doch hatte sich seine Arbeit keineswegs an kühnen genetischen Hypothesen orientiert. Die

Überzeugung, die ihn leitete, war einzig die, daß biologische Spezifität letztlich auf chemischer Spezifität beruhen mußte.

Die molekularbiologische Legende will es, daß die Arbeit der Rockefeller-Gruppe zunächst nicht oder nur ungenügend zur Kenntnis genommen wurde. Diese Legende bedarf einer Revision (vgl. Judson 1979, S. 57-63, 93-96). Bereits ein Jahr später (1945) berichteten André Boivin, Roger Vendrely und Yvonne Lehout aus Paris über ähnliche Transformationsexperimente mit Escherichia coli, die jedoch nicht unwidersprochen blieben. Avery, McCarty und Harriet Taylor, eine Mitarbeiterin Averys, berichteten über den Fortgang ihrer Arbeit auf dem Cold Spring Harbor Symposium 1946 (Teilnehmer der Symposiums waren unter anderen Albert Claude, Seymour Cohen, Max Delbrück, Boris Ephrussi, Alfred Hershey, Joshua Lederberg, Salvador Luria, André Lwoff, Jacques Monod, Sol Spiegelman, Wendell Stanley und Edward Tatum). Und auf dem Cold Spring Harbor Symposium 1947 waren neben Harriet Taylor unter anderen André Boivin, Jean Brachet, Erwin Chargaff und Alfred Mirsky anwesend. Boivin schloß bei dieser Gelegenheit: "Wir haben nun zumindest einen Schimmer von einer ganzen Serie katalytischer Reaktionen, die von primären organisierenden Zentren (Desoxyribonuklein-Gene) über sekundäre organisierende Zentren (Ribonuklein-Mikrosomen-Plasmagene) zu tertiären organisierenden Zentren (Enzyme) reichen, und die schließlich die Natur der involvierten Stoffwechselketten und damit alle Eigenschaften der in Betracht genommenen Zelle bestimmen" (Boivin 1947).

Andererseits ist nicht zu übersehen, daß führende Genetiker und Biochemiker wie Delbrück, Luria, Beadle, Pauling, Mirsky und Tracy Sonneborn vor dem Hintergrund der eingewurzelten Vorstellung über die repetitive Struktur der DNA, im Gegensatz zur sehr viel komplexeren Struktur der Proteine, die Tragweite des Befundes unterschätzten. Wenn Averys Experimente eine "Revolution" ankündigten, wie Boivin meinte, dann war es eine schleichende, die sich zwar unter den Augen der Öffentlichkeit vollzog, die aber zunächst nicht allgemein als Revolution wahrgenommen wurde (Morange 1982).<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Es ist jedenfalls bemerkenswert, daß 1946 in Cambridge auf einem Symposium über "Nukleinsäuren", an dem unter anderen J. Masson Gulland, Alexander Todd, William Astbury, Torbjörn Caspersson, Jean Brachet und Cyril D. Darlington teilnahmen, von 19 Referenten nur drei, nämlich Herman Kalckar, Maurice Stacey und Robert E. Stowell, auf die Arbeit von Avery, McCleod und McCarthy verwiesen.

## 2.9. BAKTERIENGENETIK

Beadles und Tatum's Analyse von *Neurospora*-Mutanten ebenso wie Avery's Transformation von Pneumokokken begannen, obwohl von ganz unterschiedlichen Voraussetzungen ausgehend und in ganz verschiedenen Experimental-Traditionen wurzelnd, ein neues Feld abzustecken - das Feld einer Genetik niederer Organismen (Brock 1990). Endgültig etabliert wurde die Bakteriengenetik durch Joshua Lederberg und Edward Tatum. Lederberg hatte als neunzehnjähriger Student an der Columbia University Avery's Arbeit gelesen und war fasziniert von der Aussicht, die bakterielle Vererbung im Sinne genetischer Rekombination analysieren zu können (Judson 1979, S. 40-41, 368-370). Mit Edward Tatum, der mittlerweile von Stanford nach Yale gewechselt war, führte er die ersten Experimente durch, die den Grundstein zur genetischen Rekombination bei Bakterien legten (Lederberg and Tatum 1946). Diese Experimente wurden zu einem der großen Themen auf dem Cold Spring Harbor Symposium 1946. Das System war so einfach wie genial. Tatum besaß aus seiner Zeit in Stanford eine Kollektion von Mutanten des Escherichia coli-Stammes K12, die jeweils in mehreren Stoffwechselschritten defizient waren. Lederberg brachte je zwei dieser Mutanten in einem Vollmedium zusammen, erntete sie und säte sie darauf in einem Minimalmedium aus. Tatsächlich fanden sich Kolonien, in denen die multiplen Defekte aufgehoben waren. Lederberg führte den Rekombinationsprozeß auf bakterielle "Konjugation" zurück - das Äquivalent zur sexuellen Vereinigung bei höheren Organismen.

Innerhalb der nächsten zehn Jahre sollte auf diesem Weg eine bakterielle Genkarte entstehen. Gegenüber der klassischen Genetik besaß die Bakteriengenetik den unschätzbaren Vorteil, daß die Vermehrungszyklen unter optimalen Bedingungen in der Größenordnung von einer halben Stunde lagen. Überdies waren mit der Variation des Nährmediums sowie der Züchtung von Bakterienrasen auf festem Agar in Petrischalen außerordentlich sensitive und gleichzeitig einfache Instrumente gegeben, um genetische Veränderungen durch phänotypische Selektion unter Millionen von Zellen rasch und sicher ausfindig zu machen.

## 2.10. NUKLEINSÄURE-PAPIERCHROMATOGRAPHIE

Lederberg hatte an Averys Bericht nicht so sehr der Befund interessiert, daß das "transformierende Prinzip" aus DNA bestand, im Gegenteil: Lederberg gehörte zu den Zweiflern. Was ihn vor allem beschäftigte, waren die Perspektiven einer formalen Genetik mit Bakterien. Anders verhielt es sich mit dem österreichischen Biochemiker Erwin Chargaff, der 1934 nach Aufenthalt in Berlin und Paris aus Europa emigrierte. An der Columbia University in New York hatte er während des Krieges über Rickettsien gearbeitet und war von daher mit den Prozeduren der Isolierung von DNA vertraut. Averys Befund veranlaßte ihn nach dem Krieg, sein Forschungsprogramm auf die chemische Analyse makromolekularer DNA zu orientieren (Chargaff 1979, S. 118-132). Seine einfache Überlegung war: Wenn DNA das Erbmaterial war, mußte sie spezifisch sein; wenn sie spezifisch war, sollte sie in ihrer Basenzusammensetzung bei verschiedenen Organismen variieren. Damit stand zugleich Levenes Tetranukleotid-Hypothese zur Disposition.

Chargaffs Arbeit, an der sein wissenschaftlicher Mitarbeiter Ernst Vischer aus Basel wesentlichen Anteil hatte, beruhte auf der Entwicklung eines für die Nukleinsäure-Biochemie neuen technischen Verfahrens, einer Adaptation der Papier-Chromatographie, die ursprünglich zur Identifizierung von Aminosäuren eingeführt worden war. Sie erwies sich als ein sensitives Verfahren, mit dem es möglich wurde, den relativen Anteil der vier verschiedenen Basen einer DNA-Präparation zu quantifizieren. Das Ergebnis dieser Arbeit ging später unter dem Namen "Chargaff-Regeln" in die Annalen der Molekularbiologie ein: Guanin stand zu Cytosin ebenso wie Adenin zu Thymin in einem Verhältnis von 1:1. Der relative Anteil der beiden Paare unterschied sich aber gemäß der Herkunft der DNA, je nachdem ob es sich um Kalbsthymus, Hefe oder Tuberkelbazillen handelte. Zweifellos hatte Chargaff eine dezidierte Vorstellung von der Spezies-Spezifität der DNA: das zeigen seine Experimente. Was jedoch die Interpretation der Zahlenverhältnisse angeht, so war er vorsichtig: Er hielt sie für "auffällig", aber "vielleicht bedeutungslos" (Vischer et al. 1949). Chargaff dachte zu diesem Zeitpunkt offensichtlich nicht in den Dimensionen einer makromolekularen DNA-Struktur.

## 2.11. PROTEIN-MODELLBAU

In den Dimensionen makromolekularer Strukturen dachte Linus Pauling am Caltech in Pasadena in den vierziger Jahren - jedoch keineswegs zu Beginn seiner Karriere als Strukturchemiker. Das Caltech war bereits das amerikanische Zentrum für Röntgenstrukturanalyse, als Pauling sich dort in den zwanziger Jahren zu etablieren begann. Er verstand es von Anfang an, die Rockefeller Foundation für seine Arbeit zu interessieren. Seine Projekte pflegten den Rand des finanziell bisher Dagewesenen ständig hinauszuschieben, wobei er geschickt seine früh erworbene Autorität als führender Chemiker Amerikas ausnutzte. Zunächst vorwiegend mit Quanten-Chemie und der Natur der chemischen Bindung beschäftigt, begann Pauling, sich im Laufe der dreißiger Jahre mehr und mehr mit der Struktur der Proteine, insbesondere mit Hämoglobin, zu beschäftigen. In diesem Zusammenhang entwickelte er das Konzept der Wasserstoffbrückenbindung und etablierte, in Zusammenarbeit mit Robert Corey, die planare Struktur der Peptidbindung. Seine Arbeitsweise unterschied sich insofern von derjenigen Astburys oder auch der von Perutz und Kendrew in Cambridge, als er sich einerseits der Konformation der Proteine von der Struktur ihrer Bausteine her näherte. Andererseits beschäftigte ihn im Zusammenhang mit immunologischen Projekten, die vor allem während des zweiten Weltkrieges die finanzielle Kontinuität der Forschung sicherten, das Problem der Spezifität der Proteine, die er auf definierte dreidimensionale Faltungen einer eindimensionalen Kette zurückführte. Damit bewegte er sich durchaus im klassischen Paradigma der immunologischen Instruktionstheorie, wonach es das Antigen war, das den Antikörper strukturell 'instruierte'.

Was es Pauling jedoch zwischen 1948 und 1951 schließlich erlaubte, der dreidimensionalen Struktur der Proteine einen entscheidenden Schritt näherzukommen, war nicht allein die detaillierte Kenntnis über die Atomkoordinaten von Aminosäuren und die Einsicht in die strukturbildende Funktion von nicht-kovalenten Bindungen wie den Van der Waals-Kräften, Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatischen Wechselwirkungen. Er machte sich vielmehr konsequent das Visualisierungspotential des molekularen Modellbaus zunutze und etablierte in der molekularen Arbeit endgültig den intuitiven Raum der 'Bastelei' makroskopischer Modelle. Seine Protein-Alpha-helix mit ihren nicht-integralen Windungen schockierte die Welt der Kristallographen. Sie hat jedoch bis auf den heutigen Tag ihre Gültigkeit als eine Form der Sekundärstruktur von Proteinen bewahrt. Alpha-helikale Modellvorstellungen hatte zwar bereits Maurice Huggins entwickelt, ein früherer Mitarbeiter von Pauling, und auch die Gruppe am Cavendish - Perutz, Kendrew, Bragg - war um 1950 der Lösung nahe (vgl. Olby 1974, Kapitel 17). Doch erwies sich Paulings unkonventionelle Schraube als die tragfähige (Pauling and Corey 1950).

## 2.12. RADIOAKTIVE MARKIERUNG UND PROTEINSYNTHESE

Der Einsatz von Ultrazentrifugen zur Aufklärung der Partikelstruktur des Cytoplasmas geht auf die dreißiger Jahre zurück (Rheinberger 1995). Normand Hoerr und Robert Bensley in Chicago begannen in den frühen dreißiger Jahren mit der Charakterisierung isolierter Mitochondrien. Ursprünglich aus der Virusforschung kommend, wandte sich Albert Claude in James Murphys Labor am Rockefeller Institute Ende der dreißiger Jahre der cytoplasmatischen Ultrasedimentation zu, mit deren Hilfe Partikel gewonnen wurden, die bald unter dem Namen 'Mikrosomen' bekannt wurden (Claude 1943). Solche 'makromolekularen' cytoplasmatischen Partikel untersuchten auch Jean Brachet und Raymond Jeener in Brüssel. Im Gegensatz zu den Mitochondrien waren diese Ribonukleinsäure-reichen Partikel jedoch mit den in den vierziger Jahren verfügbaren Enzymtests keiner bestimmten Stoffwechselfunktion eindeutig zuzuordnen.

Diese Situation änderte sich zwischen 1947 und 1952, jedoch vor dem Hintergrund einer ganz anderen Fragestellung und experimentellen Entwicklung. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden leicht handhabbare radioaktive Isotope wie Schwefel ( $^{35}\text{S}$ ) Phosphor ( $^{32}\text{P}$ ) und Kohlenstoff ( $^{14}\text{C}$ ) als 'Tracer'-Atome für physiologische Studien einem weiteren Kreis von Forschern zugänglich. Die Verfügbarkeit von radioaktiven Aminosäuren führte mehrere Gruppen, unter ihnen Henry Borsook am Caltech in Pasadena und Paul Zamecnik am Massachusetts General Hospital in Boston, zu einer neuen Attacke auf den Proteinmetabolismus (Rheinberger 1993). Zamecniks Forschungsprogramm stand zunächst im Rahmen der Erforschung des malignen Wachstums. Zwischen 1948 und 1952 arbeitete die Gruppe ein Verfahren aus, das es erlaubte, den Einbau von radioaktiven Aminosäuren in Rattenleber-Proteine im Reagenzglas zu verfolgen. Neben der radioaktiven Markierung wurde dabei die differentielle Zentrifugation des Zellsaftes angewendet. Im Laufe dieser Untersuchungen zeichnete sich ein Befund ab, der den ein Jahrzehnt zurückliegenden zytochemischen Untersuchungen Casperssons und Brachets neue Aktualität verlieh. Sowohl Caspersson als auch Brachet hatten bereits um 1940 beobachtet, daß das Zytoplasma Proteinsynthese-aktiver Zellen besonders viel Ribonukleinsäure enthielt. Auch Claudes cytoplasmatische Strukturforschungen erfuhren nun eine funktionelle Wende. Die Mikrosomen erwiesen sich nämlich als eine der für die In vitro-Proteinsynthese unerlässlichen Zellfraktionen. Mehr: Sie schienen die Partikel zu sein, an denen sich diese Synthese vollzog. Damit war der Grundstein zu einer völlig neuen Art von zytologisch-biochemischen Experimenten gelegt, die man als funktionell-biologische In vitro-Systeme charakterisieren kann.

### 2.13. ZUSAMMENFASSUNG: EINE NEUE "TECHNOLOGISCHE LANDSCHAFT"

Zusammenfassend läßt sich für diese frühe Periode der Entwicklung der Molekularbiologie folgendes festhalten: Es steht außer Zweifel, daß ihre Dynamik eng mit einer zunehmend spezifischer werdenden Technologisierung der biologischen Forschung verbunden ist. Lily Kay hat von einer neuen "technologischen Landschaft" gesprochen, für welche die Ausrichtung an den grundlegenden Lebenserscheinungen, an möglichst einfachen biologischen Systemen, an transdisziplinären Fragestellungen, an submikroskopischen Strukturen und an Teamwork-Projekten charakteristisch war (Kay 1993, S. 4-6). Man kann die in dieser Landschaft sich ansiedelnden Schwärme von Experimentalsystemen und Modellorganismen andererseits aber keineswegs als Bestandteile eines umfassenden, koordinierten und kohärenten, etwa von der Science Division der Rockefeller-Foundation 'gesteuerten' Forschungsprogramms ansehen. Auch von einer zunehmenden direkten Anwendungsorientierung kann nicht die Rede sein. Wo kriegsbedingte Arbeiten in den Vordergrund traten, unterbrachen sie in der Regel die laufenden Forschungsprogramme. Gerade das Rockefeller-Programm war darauf angelegt, die biologische Grundlagenforschung in den USA aus der engen Verknüpfung mit medizinischen und agrikulturnen Institutionen herauszulösen, allerdings mit der Perspektive auf eine langfristige 'wissenschaftliche' Lösung der Probleme, die in den ersten Jahrzehnten des Jahrhunderts unter dem Stichwort "Eugenik" und "soziale Kontrolle" die Diskussion beherrschten (Kay 1993).

Es verfälscht auch die Sicht, wenn man verkürzend behauptet, diese Systeme hätten es erlaubt, bereits seit langem im Raum stehende, wohlformulierte wissenschaftliche Probleme einer Lösung zuzuführen. Man könnte vielmehr umgekehrt argumentieren, daß eingefahrene Modellvorstellungen wie die von der kolloidalen Natur des Protoplasmas, die Tetranukleotid-Hypothese und die autokatalytische Replikation von Proteinen ins Wanken kamen, und daß die neuen Modellorganismen und Experimentalsysteme ihrerseits zu bestimmen begannen, was als molekularbiologisches Forschungsproblem gelten konnte. Daß dadurch andere Bereiche der Biologie mit ihrem Horizont an Forschungsbeständen nicht einfach 'widerlegt' oder 'überwunden' wurden, ist ebenso evident wie es unbestreitbar ist, daß sie einer - nicht zuletzt finanziellen - Marginalisierung unterlagen. Zwischen 1930 und 1950 nahm eine neue, für die weitere Entwicklung der Biologie entscheidende, sich nach und nach vernetzende Experimentalkultur Gestalt an. Eine Reihe ihrer technischen Voraussetzungen entstanden im Forschungsklima der Weimarer Republik. Aber die durch den Nationalsozialismus vor allem in der Biochemie erzwungene Emigration und die Nachkriegsfolgen des NS-Regimes für die Wissenschaft verhinderten, daß die neue Biologie von Deutschland entscheidend mitgeprägt wurde (vgl. Deichmann 1992). Die molekularbiologische Forschung spielte hier während des nächsten Jahrzehnts keine Vorreiterrolle.

### 3. DIE DNA-STRUKTUR UND DIE ETABLIERUNG EINES NEUEN PARADIGMAS: 1950 - 1965

Der Weg zur DNA-Doppelhelix ist beispielhaft für eine spezifische Konjunktur, die sich auf der Grundlage der skizzierten Experimentalfelder herausbildete. Er implizierte die Abkehr vom Protein-Paradigma des Lebens, das erstmals durch die Transformations-Experimente von Avery ernsthaft herausgefordert worden war, und das durch die 1951 gemachten Beobachtungen von Alfred Hershey und Martha Chase über die Rolle der DNA bei der Infektion von Bakterien durch Phagen definitiv in Frage gestellt wurde (Hershey and Chase 1952). Die von Astbury begonnene und von Rosalind Franklin und Maurice Wilkins fortgesetzte Röntgenstrukturanalyse von DNA-Fibern floß in das Doppelhelixmodell ebenso ein wie Chargaffs Befunde über die DNA-Basenverhältnisse und das von Pauling durch molekularen Modellbau und stereochemische Überlegungen gewonnene Modell der Alpha-Helixstruktur von Proteinen.

#### 3.1. DIE DNA-DOPPELHELIX: RÖNTGENSTRUKTURANALYSE UND MODELLBAU

In der Zusammenarbeit von James Watson und Francis Crick am Cavendish-Laboratorium in Cambridge verbanden sich in einer lokalen, konkreten Situation das Strukturdenken der Cambridger Physikochemiker mit dem funktionalistischen, formal-biologisch orientierten Denken der Delbrück-Schule (vgl. Watson 1980, Crick 1988). Watson studierte Biologie in Chicago und arbeitete anschließend mit Salvador Luria an der Indiana University in Bloomington über die Inaktivierung von Phagen durch Röntgenstrahlen. Lurias Interesse, das ihn mit Delbrück verband, galt der Aufklärung der Genduplikation. An der chemischen Natur der Gene war er allerdings bis 1950, ebenso wie Delbrück, wenig interessiert. Und noch um 1950 schrieb er der DNA des Bakteriophagen im Replikationsvorgang nur eine untergeordnete Rolle zu (Luria 1950).

Der einzige Biochemiker in der Phagengruppe war damals Seymour Cohen, ein ehemaliger Doktorand von Chargaff. Er arbeitete mit radioaktivem Phosphor über den DNA-Stoffwechsel bei der Phagenreplikation. In diesem Rahmen war auch die Arbeit angesiedelt, die Watson mit Ole Maaloe in Kopenhagen durchführte, als er mit einem Merck-Stipendium 1950 nach Europa kam. Der entscheidende Impuls, sich der Strukturaufklärung der DNA zuzuwenden, kam für Watson auf einer Tagung im Frühjahr 1951 in Neapel, wo er zum ersten Mal die Röntgenstrukturaufnahmen von Wilkins aus dem King's College in London sah. Obwohl mit

etlichen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit seinem Stipendium verbunden, gelang es Watson, im Herbst 1951 nach Cambridge zu gehen und Aufnahme am Cavendish bei Lawrence Bragg und Max Perutz zu finden.

Am Cavendish arbeitete seit 1949 auch Francis Crick im Rahmen eines Dissertationsstipendiums über die Struktur von Proteinen. Er hatte sich nach dem Krieg, 1947, als Physiker der Biologie zugewendet. Wie Watson schrieb auch er Schrödingers Buch What is Life? nachträglich eine erhebliche Bedeutung für sein erstes Nachdenken über den grundlegenden "Unterschied zwischen dem Lebenden und dem Nicht-Lebenden" zu.<sup>11</sup> Als Watson ans Cavendish kam, war Crick, veranlaßt durch Paulings Publikation der Alpha-Helixstruktur der Proteine, mit der Ausarbeitung der Fourier-Transformation einer Helix beschäftigt. Crick und Watson kamen schnell in die Diskussion. Watson lernte von Crick Kristallographie, und Crick ließ sich davon überzeugen, daß es sich lohnte, der Struktur der DNA nachzugehen, die eigentlich nicht zum Arbeitsgebiet des Labors gehörte. Was die Proteine anging, so hatte Pauling den entscheidenden Schritt bereits getan.

Maurice Wilkins hatte während des Krieges als Physiker am Manhattan-Projekt gearbeitet. Wie Crick wendete er sich nach dem Krieg der Biophysik zu und stieß 1945 zu John Randall, der ein Jahr später von der St. Andrews University ans King's College übersiedelte, um dort ein großes Biophysik-Programm aufzubauen. Wilkins befaßte sich zunächst mit Chromosomenstudien in Zellen. 1950 machte er zusammen mit Raymond Gosling erste Röntgenstrukturbilder einer hochmolekularen DNA-Fiberpräparation, die Rudolf Signer aus Bern 1950 zu einem Faraday-Meeting nach London mitgebracht hatte. Diese Bilder brachten einen entscheidenden Fortschritt gegenüber den Aufnahmen, die Astbury 1947 veröffentlicht hatte. Astbury und Bell hatten bereits 1939 ihre Daten im Sinne einer einsträngigen Helix interpretiert. Wilkins favorisierte zunächst eine Zick-Zack-Struktur, begann sich jedoch 1951 mit der Idee einer Schrauben-Konformation auseinanderzusetzen, die auch eine von Sven Furbergs Alternativen darstellte, der ausgehend von der Struktur des Cytidin am Birbeck-College bei Bernals Kollegen C. Carlisle DNA-Modelle entwickelte.

Im Januar 1951 kam Rosalind Franklin ans King's College, um als Röntgenstruktur-Expertin die Arbeit an der DNA-Struktur fortzusetzen. Ihr gelang es bald, zwei Röntgenstruktur-Muster zu produzieren, eines von "kristalliner" DNA (A-Form), ein anderes von "feuchter" DNA (B-Form). Sie war mit ihrer Interpretation äußerst vorsichtig, aber ihre dezidierte Ablehnung

---

<sup>11</sup> Bewerbung für ein M.R.C.-Stipendium 1947, zitiert in Olby 1974, S. 310. Zum Verhältnis von Physik und Molekularbiologie vgl. Keller 1990.

helikaler Optionen, von der Watson gesprochen hat (Watson 1980), scheint bei einer detaillierten Rekonstruktion der Ereignisse fraglich (Olby 1974, S. 348-350). Im Herbst 1951 jedenfalls, als Watson und Crick ihre Arbeit aufgenommen hatten, dachte Wilkins, der in regelmäßigem Kontakt mit Crick stand, über die Möglichkeit einer Tripel-Helix anstelle einer einfachen Helix nach. Das erste Modell, das Watson und Crick im November 1951 konstruierten, war dann auch eine Tripel-Helix, bei der das Zucker-Phosphat-Gerüst innen lag und die Basen nach außen abstanden. Nach einem Besuch von Wilkins, Franklin und Gosling stand schnell fest, daß das Modell mit ihren kristallographischen Daten nicht zu vereinbaren war. Crick und Watson hatten als Outsider eine Schlappe einzustecken. Crick wandte sich vorerst wieder seiner Dissertation zu, Watson, zusammen mit Roy Markham, dessen Labor er formell zugeordnet war, der Röntgenkristallographie des Tabakmosaikvirus.

Die Ereignisse zwischen dem Sommer 1952 und dem Frühjahr 1953 sind mehrfach ausführlich beschrieben worden und sollen hier nicht im einzelnen nachgezeichnet werden (Watson 1980; Olby 1972; Olby 1974; Judson 1979; Crick 1988). Eine entscheidende Rolle spielten dabei John Griffith, der Crick auf die Möglichkeit einer Anziehung zwischen den Basen A und T sowie G und C aufmerksam machte, Erwin Chargaff, der im Sommer 1952 in Cambridge über seine chromatographisch gewonnenen DNA-Basenverhältnisse sprach, und Jerry Donohue, der Watson über die korrekten tautomeren Formen der Basen aufklärte. Hinweise auf das Vorhandensein zweier Ketten statt dreier sowie auf deren antiparallele Orientierung ergaben sich aus den DNA-Bildern der sogenannten B-Form von Rosalind Franklin, die Watson und Crick durch Vermittlung von Wilkins zugänglich waren. Über detaillierte kristallographische Daten verfügten sie allerdings nicht, und so war es am Ende vor allem der molekulare Bastelkasten von Drahtmodellen, mit dessen Hilfe das im April 1953 publizierte Modell plausibel gemacht wurde (Watson and Crick 1953a, 1953b), und das sich schließlich mit den Daten Franklins und der Gruppe von Wilkins als kompatibel erwies (Franklin and Gosling 1953; Wilkins et al. 1953).

Mit Watsons und Cricks DNA-Modell wurde das Protein-Paradigma des Gens definitiv abgelöst durch ein Konzept, das Crick später mit dem griffigen Namen "zentrales Dogma" der Molekularbiologie belegte, in dessen Mittelpunkt nunmehr die DNA stand. Daß jedoch 1953 noch keineswegs, wie uns heute leicht scheinen will, das letzte Wort über die DNA als dem Stoff der Gene gesprochen war, macht eine Bemerkung Alfred Hersheys deutlich, der noch 1953 anlässlich des Cold Spring Harbor-Symposiums die Vermutung äußerte, daß sich die DNA "nicht als die einzige Determinante genetischer Spezifität erweisen würde" (Hershey 1953).

### 3.2. DAS "ZENTRALE DOGMA" DER MOLEKULARBIOLOGIE

Die Funktion des Wissens im Forschungsprozeß ist es nicht, die Dinge abschließend so darzustellen, wie sie 'wirklich' sind, sondern, wie Crick einmal bemerkt hat: "Als Wissenschaftler benötigen wir Wissen, wenn wir uns an die Entdeckung neuen Wissens machen wollen" (Crick 1970b). Wo und wie sich das jeweils realisiert, läßt sich allerdings in der Molekularbiologie so wenig wie anderswo prognostizieren. Wissenschaftsgeschichte verläuft in der Regel nicht linear. Das zeigt auch die weitere Entwicklung der Dinge im ersten Jahrzehnt nach der Doppelhelix. Das auf Basenkomplementarität beruhende Modell der Doppelhelix implizierte eine Modellvorstellung über die Speicherung und die Verdopplung genetischer Information, die Watson und Crick "nicht entgangen war", wie es in ihrer Notiz vom 25. April 1953 an Nature heißt.

Der theoretische Rahmen dieser Modellvorstellung wurde zwischen 1953 und 1958 von Francis Crick und einem Kreis von Molekularbiologen, der sich "RNA-Tie-Club" nannte,<sup>12</sup> wesentlich präzisiert und zunehmend im Sinne eines genetischen Informationsflusses interpretiert. Watson war nach Pasadena zurückgekehrt und arbeitete mit Alexander Rich an der Struktur der RNA. Daß der Weg von der DNA über die RNA zu den Proteinen führen würde, vermutete Watson bereits 1952.<sup>13</sup> Die Frage war, wie dieser Prozeß vonstatten ging.

Bereits 1940 hatte Friedrich-Freksa einen Protein-Kopierprozeß im Auge, bei dem die Nukleinsäurebasen als eine Art intermediäres Spiegelbild fungierten. Ein frühes sogenanntes "Template"-Modell stammt von Alexander Dounce von der University of Rochester (Dounce 1952). Dounce ging 1952 davon aus, daß die Spezifität der Proteinsequenz durch direkte physikalisch-chemische Wechselwirkung der Aminosäuren mit der Abfolge der Nukleotide der Nukleinsäure gewährleistet wird. George Gamows "geometrischer" Code von 1954 setzte eine direkte Wechselwirkung der Aminosäuren mit der Oberfläche der DNA-Doppelhelix voraus (Gamow 1954). Die Frage der Codierung beschäftigte auch Crick. Er war der erste, der 1955 in einem unter den Mitgliedern des RNA-Tie-Clubs zirkulierenden Manuskript darüber spekulierte, daß die Codierung der Aminosäuresequenz durch Nukleotid-Wasserstoffbrücken vermittelt sein könnte: Die hierfür postulierten "Adaptor"-Moleküle sollten aus einem Trinukleotid bestehen, das spezifisch mit je einer Aminosäure verknüpft war. Diese Adaptoren

<sup>12</sup> Er wurde von George Gamow 1954 von Berkeley aus ins Leben gerufen mit dem Ziel, "das Rätsel der RNA-Struktur aufzuklären und den Weg von dieser zu den Proteinen zu verstehen" (Gamow, zitiert in Judson 1979, S. 265). Zu den 20 Mitgliedern des Clubs (für jede Aminosäure ein Mitglied) zählten unter anderen George Gamow, James Watson, Francis Crick, Martynas Ycas und Alexander Rich.

<sup>13</sup> Vgl. das Diagramm in Watson 1980, S. 90.

ihrerseits sollten dann ihren Platz auf dem RNA-Template finden, so daß benachbarte Aminosäuren eine Peptidbindung eingehen konnten.

Crick war es auch, der 1957 der "Sequenz-Hypothese" und dem "Zentralen Dogma" der Molekularbiologie ihre explizite Formulierung gab (Crick 1958). Nach der Sequenz-Hypothese liegt die Spezifität der Nukleinsäuren ausschließlich in der Sequenz ihrer Basen, die ihrerseits die Aminosäure-Sequenz der Proteine determiniert. Das Zentrale Dogma statuierte, daß der molekulare Informationsfluß von der DNA über die RNA zu den Proteinen verläuft, und daß der umgekehrte Weg ausgeschlossen ist. Daß der RNA eine Rolle im Informationstransfer zukam, legten die Versuche von Alfred Gierer und Gerhard Schramm in Tübingen sowie von Heinz Fraenkel-Conrat in Berkeley mit der RNA des Tabakmosaikvirus nahe. Sie wurden 1956 publiziert. Die Aufklärung der ersten vollständigen Primärstruktur eines Proteins - Insulin - durch Frederick Sanger und seine Mitarbeiter, unter anderen Hans Tuppy, in Cambridge zwischen 1949 und 1955 gab der Vermutung experimentelle Substanz, daß die Anordnung der Aminosäuren keinem inhärenten Muster folgte, sondern offensichtlich nicht-redundant und hochspezifisch war (vgl. z.B. Sanger 1952). Jedoch blieben vorläufig alle Versuche von Seymour Benzer und Crick, die Natur des genetischen Codes durch eine Feinkartierung von Mutationen des Bakteriophagen T4 zu lösen, in dem enormen experimentellen Aufwand, den sie verursachten, stecken. Ähnlich erging es Fraenkel-Conrat in Berkeley und Heinz-Günter Wittmann in Tübingen, die Mutationen der TMV-RNA mit Aminosäure-Austauschen auf dem Hüllprotein des Virus zu korrelieren versuchten.

### 3.3. IN-VITRO-PROTEINSYNTHESE UND TRANSFER-RNA

Weitgehend unabhängig von den theoretischen Spekulationen und den experimentellen Bemühungen des "Clubs" der Molekularbiologen vollzogen sich zur gleichen Zeit entscheidende Entwicklungen im Rahmen der In-vitro-Proteinbiosynthese. Die zunächst rein biochemisch orientierten Arbeiten von Paul Zamecnik und Mahlon Hoagland am Massachusetts General Hospital führten 1954 zur Charakterisierung eines ersten Intermediats auf dem Weg von den freien Aminosäuren zu den Proteinen, den energiereichen Aminosäure-Adenylaten (Hoagland 1955). Daß die Proteinsynthese über energiereiche phosphorylierte Zwischenstufen verlaufen könnte, hatte Fritz Lipmann bereits 1941 vermutet. Dennoch kam der experimentelle Befund aus dem Proteinsynthese-System als eine Überraschung. Noch überraschender war jedoch, daß Zamecniks Versuche, im Proteinsynthesystem eine RNA-Syntheseaktivität

nachzuweisen, mit dem Ergebnis endeten, daß Aminosäuren sich auf dem Wege zur Peptidbindung mit einer kleinen, löslichen RNA verbanden (Hoagland et al. 1957). Diese RNA war Bestandteil der Enzymfraktion des In-vitro-Systems. Ursprünglich als Degradationsprodukt mikrosomaler RNA betrachtet, gewann diese lösliche RNA nun eine funktionelle Identität, die Cricks Adaptor-Hypothese eine experimentelle Basis verschaffte. Eine neue Möglichkeit, dem genetischen Code auf die Spur zu kommen, erschien am Horizont. Aber Hoaglands und Cricks Bemühungen, individuelle S-RNA-Moleküle zu isolieren, um deren "Signatur" zu bestimmen, blieben erfolglos. Und Zamecniks Endgruppen-Analyse der löslichen RNA ergab, daß diese invariabel aus einem CCA-Ende bestand - alles andere als ein distinkter Code!

Glaubte Hoagland, mit dem später als Transfer-RNA bezeichneten Molekül einen "Rosetta-Stein" zur Entschlüsselung des Codes in der Hand zu haben, so erwies sich diese Vermutung vorerst wiederum als eine experimentelle Sackgasse. Auch Ernest Gale und Joan Folkes, Nachbarn von Crick in Cambridge, die das Verhältnis von Proteinsynthese und Nukleinsäure-Synthese in einem Staphylokokken-In-vitro-System untersuchten, blieben bei der Charakterisierung der von ihnen so genannten "Inkorporations-Faktoren" stecken. Robert Holley, der seit 1957 daran arbeitete, die für Alanin spezifische S-RNA aus Hefe im Gegenstrom-Verfahren zu isolieren, brauchte nicht weniger als acht Jahre und einen großen Stab von Mitarbeitern, um die Primärsequenz der ersten Transfer-RNA zu bestimmen (Holley et al. 1965). Als die ersten Sequenzen erschienen (vgl. auch Zachau 1966), war der genetische Code auf einem anderen Weg bereits gelöst.

#### 3.4. VON DER ENZYMATISCHEN ADAPTATION ZUR GENREGULATION: MESSENGER RNA

Eine unerwartete Wende nahmen auch die Arbeiten von François Jacob und Jacques Monod am Institut Pasteur in Paris. Monod hatte sich seit den vierziger Jahren mit der sogenannten "Enzym-Adaptation" in E. coli-Bakterien, d.h. ihrer enzymatischen Anpassung an wechselnde Nahrungsquellen beschäftigt. Seine enzymatischen und biochemisch-kinetischen Verfahren basierten auf sorgfältig ausgewählten Stoffwechsel-Mutanten. Als Modellsystem diente ihm der fakultative Abbau von Laktose. Seine Vorstellungen waren zunächst von der immunologischen Instruktionstheorie geprägt. Sie wandelten sich erst Anfang der fünfziger Jahre nach einer langen Serie von Experimenten in Zusammenarbeit mit Melvin Cohn zur Vorstellung einer genetischen Kontrolle der Enzymsynthese, was begrifflich im Übergang von der "Enzym-

Adaptation" zur "Enzym-Induktion" zum Ausdruck kam (Gaudillière 1992). Mitte der fünfziger Jahre war das System so weit präzisiert, daß Monod und sein Mitarbeiter Georges Cohen zwischen drei Genen unterscheiden konnten: dem y-Gen, das eine Permease zum Import von Laktose spezifizierte, dem z-Gen, das für die Zucker-abbauende beta-Galaktosidase verantwortlich war, und einem i-Faktor, der dafür verantwortlich war, daß das System "induziert" werden konnte. Daß das System nicht "konstitutiv" und damit lebenswichtig für die Bakterien war, machte einen seiner entscheidenden experimentellen Vorteile aus. Und der Übergang zum E. coli-Stamm K12 von Joshua Lederberg sollte es erlauben, das System genetisch zu manipulieren.

François Jacob begann seine Arbeit über Lysogenie am Institut Pasteur im Labor von André Lwoff 1950. Bald entwickelte sich eine enge Zusammenarbeit mit Elie Wollman, der damals von einem Aufenthalt am Caltech zurückkam, wo er in Delbrücks Labor mit Gunther Stent über Phageninfektion gearbeitet hatte. Ebenfalls um diese Zeit zeichneten sich entscheidende Entwicklungen in der Bakteriengenetik ab. William Hayes in London und Luca Cavalli-Sforza in Italien fanden Hinweise auf eine sexuelle Differenzierung bei Coli-Bakterien und lernten, bei der Konjugation zwischen Donor- und Rezipienten-Zellen zu unterscheiden.

1951 beschrieben Joshua Lederberg und Norton Zinder das Phänomen der viral vermittelten "Transduktion", und Esther Lederberg beobachtete Lysogenie beim E.coli-Stamm K12. Den involvierten Phagen nannte sie "lambda". 1953 charakterisierte Hayes eine hochfrequent rekombinierende Donor-Variante von K12 (Hfr Hayes). Wollman und Jacob begannen, mit diesem Stamm zu arbeiten. Im Zuge von Rekombinationskinetiken mit Mehrfachmutanten von K12 kamen sie auf einen Trick, der sich als folgenreich erweisen sollte: Wenn man den Konjugationsvorgang zu bestimmten Zeiten mechanisch unterbrach (durch Schleudern in einem Mixer), konnte man die Übertragung verschiedener Charaktere zeitlich auflösen. "Mapping by mating" wurde zu einem Schlüssel der Kartierung bakterieller Chromosomen (Jacob and Wollman 1958). Die Einteilung konnte nach der Anzahl der Minuten gemacht werden, die ein Faktor brauchte, um vom Donor auf den Rezipienten überzugehen. Das Gen für beta-Galactosidase lag bei 25 Minuten, diejenigen des Phagen lambda bei 26.

Damit ließen sich die Experimentalsysteme von Monod und von Jacob koppeln. "Was Monod und Jacob zusammenbrachte", schreibt Judson (1979, S. 402), "war vor allem der Umstand, daß die Systeme und die Tricks, die jeder von ihnen ausgearbeitet hatte, sich für die Probleme des jeweils anderen als nützlich erwiesen." Die Zusammenarbeit begann 1957 und schloß Arthur Pardee ein, der vom Virus-Labor der University of California für ein Jahr nach Paris

gekommen war. Sie führte zu der berühmten Serie von "PaJaMo"-Experimenten,<sup>14</sup> aus denen ein erstes Modell zur Regulation der Genexpression hervorging. Bestandteil dieses Modells war die Postulierung und Charakterisierung einer kurzlebigen Nukleinsäure (RNA), welche die Information für die zu synthetisierenden Enzyme trug. Die Experimente legten den Schluß nahe, daß der von Monod und Cohen identifizierte "i-Faktor" für die Produktion einer zytoplasmatischen Substanz verantwortlich war, die ihrerseits auf das Strukturgen oder sein Produkt einwirkte. Für diese spezielle, regulierende Substanz verwendeten Pardee, Jacob und Monod erstmals den Ausdruck "cytoplasmatischer Bote" oder "cytoplasmatischer Messenger". "Messenger" war also zunächst ein Begriff im Rahmen der Konzeptualisierung von Regulationsphänomenen und nicht der Umsetzung von genetischer Information!

Im Rahmen der weiteren Charakterisierung des Galaktosidase-Systems ergab sich als zusätzliche Beobachtung, daß das Enzym nach der Induktion ohne meßbaren Verzug nachgewiesen werden konnte und die Inaktivierung des Gens die Enzymsynthese ebenfalls ohne Verzug stoppte. Das deutete auf ein "funktionell instabiles Intermediat", das für die Expression auch der Strukturgene verantwortlich war (Riley et al. 1960). Als Jacob zum ersten Mal über diese Befunde in der Öffentlichkeit auf einem Kolloquium in Kopenhagen im September 1959 sprach, reagierte niemand darauf. "Keiner muckste. Keine Fragen. Jim [Watson] las weiter in seiner Zeitung", erinnert sich Jacob.<sup>15</sup>

Im darauffolgenden Frühjahr trafen sich im King's College in Cambridge unter anderen François Jacob, Francis Crick, Sidney Brenner, Leslie Orgel und Ole Maaløe zu einem informellen Meeting. In dessen Verlauf wurden die Experimente der Pasteur-Gruppe in Paris und die von Arthur Pardee und Monica Riley in Berkeley, die alle auf einen kurzlebigen Transmitter der genetischen Information bei der Enzymexpression hinwiesen, mit der rasch metabolisierenden RNA in Verbindung gebracht, die Elliot Volkin und Lazarus Astrachan vom Oak Ridge National Laboratory bei der Infektion von Bakterien mit T2-Phagen beobachtet hatten. Hinweise auf eine solche schnell metabolisierende RNA hatte es schon länger gegeben, aber sie waren bisher mehr oder weniger isolierte Einzelbeobachtungen geblieben. Zumindest waren sie ganz offensichtlich weder von der Pasteur-Gruppe noch von Crick und seinen Kollegen in Cambridge beachtet worden. Dabei erschien es dem ebenfalls in Cambridge

---

<sup>14</sup> Die Abkürzung steht für Pardee, Jacob und Monod.

<sup>15</sup> Versammelt hatte sich dort die Kerngruppe der molekularbiologischen Avantgarde. Jacob erwähnt "vor allem" Ole Maaløe, James Watson, Francis Crick, Seymour Benzer, Sydney Brenner, Jacques Monod und Niels Bohr. Jacob 1988, S. 386.

arbeitenden Mikrobiologen Ernest Gale bereits 1955 "klar, daß, zumindest in induzierbaren Systemen, die Proteinsynthese begleitet, wenn nicht gar abhängig von der RNA-Synthese ist" (Gale and Folkes 1955, S. 683). Ähnlich argumentierte Sol Spiegelman, der bereits 1956 vermutete, daß "die RNA-Templates der induzierten Enzyme instabil sind" (Spiegelman 1956, S. 193).

Das Ende der fünfziger Jahre herrschende Mikrosomenkonzept, das vorwiegend an eukaryontischen Systemen mit verlangsamtem Metabolismus erarbeitet worden war, stand zu solchen Befunden in direktem Widerspruch. Für alle, die mit höheren Zellen und Zellsystemen umgingen, galten Mikrosomen als "stabile Faktoreien mit einem eingebauten RNA-Template" (Hoagland 1990, S. 107). Dieses Konzept war so festgefügt, daß Hoagland, der im Januar 1958 das Pasteur-Institut besucht hatte und dort die Anfänge der PaJaMo-Versuche mitbekam, gar keinen Gedanken daran verschwendete, die eigenartigen Regulationsphänomene bei Bakterien mit der Struktur der eukaryontischen Proteinsynthese-Maschinerie in Verbindung zu bringen.

Der Kontext, in dem sich das Messenger-Konzept entwickelte, war einer der differentiellen Enzymregulation, die weit phänomenologischer und vorerst weniger molekular-mechanistisch orientiert war als der Experimentalraum der Mainstream-Proteinbiosynthese. Ließ es sich erhärten, so würden die Mikrosomen, die man mittlerweile in endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen-Partikel zu differenzieren gelernt hatte (Palade 1955, Roberts 1958), ihre intrinsische Template-Spezifität verlieren und zu einfachen Maschinen werden, die beliebige Proteine zusammensetzten. Die 'Ein-Ribosom-ein-Protein-Hypothese' müßte fallengelassen werden. Eine separate, instabile RNA würde die Funktion des Templates übernehmen.

Jacob und Brenner hatten beide eine Einladung, im Sommer 1960 das California Institute of Technology zu besuchen, Brenner durch Matthew Meselson, dem es soeben gelungen war, mittels schwerer Isotope die semikonservative Verdopplung der DNA nachzuweisen (Meselson and Stahl 1958), Jacob durch Max Delbrück. Dort führten sie das 'entscheidende' Experiment zusammen durch. Sie ließen Bakterien auf schweren Isotopen wachsen, um die Ribosomen zu markieren; dann infizierten sie die Zellen mit einem virulenten Phagen in Gegenwart radioaktiver Isotope und zeigten, daß a posteriori produzierte Phagen-RNA sich an die schweren Ribosomen heftete (Brenner et al. 1961). Damit nahm die "Messenger-RNA" die generalisierte Bedeutung eines molekularen Informationsüberträgers an. Die Regulation des induzierbaren Laktosesystems ist unter dem Namen des "Operonmodells" für die Genexpressionsforschung der sechziger Jahre wegleitend geworden (Jacob and Monod 1961).

### 3.5. EIN IN VITRO-SYSTEM ZUR ENTSCHLÜSSELUNG DES GENETISCHEN CODES

Zeitlich parallel, aber von dem zuletzt beschriebenen experimentellen Kontext weitgehend unabhängig vollzog sich die Differenzierung des bakteriellen In vitro-Systems der Proteinbiosynthese. Zwischen 1958 und 1960 gelang es Marvin Lamborg in Zamecniks Labor, ein Proteinsynthesesystem auf der Basis von E. coli-Bakterien zu etablieren.<sup>16</sup> In einer schnellen Ausbreitung gelangte das Lamborg-Zamecnik-System in die Hände weiterer Arbeitsgruppen.

In Watsons Labor an der Harvard University, wo neben Alfred Tissières auch David Schlessinger, Chuck Kurland, François Gros und Walter Gilbert ihre Arbeit aufgenommen hatten, stand das Thema 'instabile RNA' im Vordergrund. Aber das E. coli-System hatte auch in die Laboratorien der National Institutes of Health (NIH) in Bethesda Einzug gehalten. Die Tage des Rattenlebersystems waren gezählt. Es wurde marginal. Das E. coli-System bewegte sich in die entgegengesetzte Richtung: Ursprünglich war es gedacht als Demonstration dessen, was man schon im Rattenlebersystem machen konnte. Nun sollte es erlauben, die Sprache des genetischen Codes zu entziffern, und zwar in einer überraschenden Wendung, die allen, die mit ganz unterschiedlichen Techniken den Code entschlüsseln wollten, den Atem verschlug.

Marshall Nirenberg von den National Institutes of Health in Bethesda war, als Heinrich Matthaei im Herbst 1960 die Arbeit bei ihm aufnahm, gerade dabei, mit einem zellfreien E. coli-System endlich ein spezifisches Protein zu synthetisieren. In vitro ein definiertes Protein herzustellen, war seit dem Ende der vierziger Jahre der unerfüllte Traum aller Proteinbiosynthetiker. Matthaei stand Ähnliches vor Augen, als er mit einem NATO-Stipendium 1960 in die USA kam. Schließlich fand er zu Nirenberg, bei dem er sich unverzüglich an die Arbeit mit dem E. coli-System machte. Sollte das System spezifisch sein, so mußten Bedingungen gefunden werden, unter denen es auf definierte Templates ansprach. Noch im Kontext der 'klassischen Ribosomologie' der Zeit führten Matthaei und Nirenberg die ersten Optimierungsversuche mit isolierter RNA aus Ribosomen durch, welcher nach der gängigen Auffassung Template-Charakter zukam. Zwei kleine, aber letztlich durchschlagende Verfahren erwiesen sich als entscheidend. Zum einen eine neue Filtrationsmethode, welche die Anzahl der gleichzeitig durchführbaren Versuche zu vervielfachen erlaubte; zum anderen eine Vorinkubation: Matthaei und Nirenberg ließen das zellfreie System anlaufen, bis die endogene Syntheseaktivität zum Stillstand kam. Dann gaben sie exogene RNA hinzu. Der Effekt mit

---

<sup>16</sup> Zur gleichen Zeit arbeiteten Dietrich Schachtschabel und Wolfram Zillig in München an einem solchen System.

ribosomaler RNA war klein, aber er war vorhanden, und er konnte durch RNase unterdrückt werden.

Nach dem Prinzip der Variation brachten die beiden NIH-Forscher nun andere RNAs in das System ein, zunächst virale RNA, und schließlich synthetisch gefertigte Homopolymere und Heteropolymere. Deren Herstellung - ein glücklicher Umstand - war das Spezialgebiet von Leo Heppel, dem Leiter des Labors, in dem Nirenberg und Matthaei arbeiteten. Mit dem Einsatz dieser Homopolymere war es eine Frage von wenigen Monaten, bis durch systematisches Durchprobieren verschiedener radioaktiver Aminosäuren das erste Codewort entschlüsselt war: Poly-Uridylsäure codierte für das künstliche Protein Poly-Phenylalanin (Nirenberg and Matthaei 1961).

Wenn Nirenberg und Matthaei sich korrekt erinnern (Judson 1979, S. 473), zum Zeitpunkt ihrer entscheidenden Experimente nichts von dem instabilen Zwischenprodukt der induzierten Enzymsynthese aus Paris gewußt zu haben, so ist es bemerkenswert, daß in ihrem ersten Report neben dem Begriff des Templates auch der des "Messenger" auftaucht (Matthaei and Nirenberg 1961). Das heißt, daß Messenger-RNA in der Geschichte der Molekularbiologie zweimal 'erfunden' wurde, und zwar in zwei experimentellen Kontexten, wie sie verschiedener nicht sein könnten: In einem ausgeklügelten, genetisch getriggerten In-vivo-System, und in einem vergleichsweise bescheidenen, fraktionierten In-vitro-System der Proteinsynthese. Die entscheidenden Komponenten, über die sich der genetische Informationsfluß von den Genen zu den Proteinen vollzieht, Transfer-RNA, Messenger-RNA, und genetischer Code, waren im wesentlichen Produkte biochemischer In-vitro-Systeme. Der Weg vom 'Ribosomen-Template' zur Boten-RNA war nicht länger als der vom 'instabilen Zwischenprodukt' der induzierten Enzymsynthese zum Messenger.

Nach dem 5. Internationalen Biochemie-Kongreß im August 1961 in Moskau konnte die ganze sophisticatede, kombinierte Mutantengenetik und Proteinanalyse zur Entschlüsselung des Codes ad acta gelegt werden. Die Jagd nach den weiteren Codeworten stand gänzlich unter den experimentellen Bedingungen des E. coli-Systems, wobei der Triplet-Bindungsassay von Philip Leder sich als entscheidend erwies (Leder and Nirenberg 1964). Neben Nirenberg waren es vor allem Severo Ochoa und seine Mitarbeiter in New York, die aufgrund ihrer Erfahrung mit synthetischen Polynukleotiden rasch in das Geschehen eingreifen konnten.

Um 1965 waren die Grundzüge des genetischen Codes geklärt. Für die nächsten zehn Jahre kamen die 'neuen Befunde' aus Bakteriensystemen, die nach Überwindung der anfänglichen technischen Schwierigkeiten weniger komplex, leichter auseinanderzunehmen und einfacher zu unterhalten waren. Sie wurden zu den Orten, die weiteren Aufschluß über die Struktur-

Funktions-Beziehungen zwischen Ribosomen, Transfer-RNA und Messenger-RNA brachten (Watson 1963, Lipmann 1963). Das Verhältnis zwischen Eukaryonten- und Prokaryonten-Systemen hatte sich umgekehrt.

### 3.6. ZUSAMMENFASSUNG: DIE NEUEN SCHLÜSSELWORTE

Ein neues Paradigma in der Analyse der Lebensvorgänge hatte sich durchgesetzt und mit ihm ein neuer Diskurs, in dem Begriffe wie genetisches Programm, Speicherung und Weitergabe von Information, Transkription, Translation und genetischer Code die Schlüsselworte bildeten. Diese Sprache hatte sich gewissermaßen unter der Hand durchgesetzt, sie war weder dem Funktionalismus der Delbrück-Schule (Phagen-Gruppe), noch dem Strukturalismus von Kendrew, Perutz und Wilkins in Cambridge und London oder Pauling in Pasadena, noch dem Regulationsdenken der Gruppe am Institut Pasteur in Paris von Anfang an eingeschrieben. Lily Kay argumentiert, im Gegensatz zu Judson (1979, S. 606-607), daß die parallele Entwicklung der Informationstheorie Ende der vierziger und in den fünfziger Jahren einen übergreifenden Rahmen abgab, in welchen dieser Wandel in den Grundbegriffen der Molekularbiologie eingebettet ist, auch wenn die Kontakte zwischen den entsprechenden Wissenschaftler-Gemeinschaften eher marginal waren (Kay 1994).

## 4. MOLEKULARBIOLOGIE UND DIE ANFÄNGE DER GENTECHNOLOGIE

Das wachsende Bewußtsein einer völligen Umstrukturierung der bisherigen Biologie durch die neue, molekulare Biologie führte in den sechziger Jahren in den USA, England, Frankreich und auch in Deutschland zu wachsenden universitäts- und forschungspolitischen Bemühungen ihrer führenden Vertreter, die Molekularbiologie in Form von Forschung und Lehre, durch Universitäts- und Forschungsinstitute und durch Lehrstühle institutionell zu etablieren (Abir-Am 1985, Gaudillière 1991, Chadarevian 1994). In Deutschland spielte dabei zunächst die Max-Planck-Gesellschaft eine Vorreiterrolle, besonders die Max-Planck-Institute für

Virusforschung in Tübingen, für Biochemie in München und dann für Molekulare Genetik in Berlin sowie ferner eine Gruppe von jungen Forschern, die sich nach der Promotion für einige Jahre an den neuen Zentren in den USA und in England aufgehalten hatten (u.a. Alfred Gierer am Massachusetts Institute of Technology und am California Institute of Technology, Heinz-Günter Wittmann in Berkeley, Friedrich Cramer in Cambridge, Heinrich Matthaei am NIH in Bethesda).

Hatte die Biologie in Amerika, vor allem die Physiologie und Biochemie, durch die Emigration führender Vertreter dieser Fächer aus dem nationalsozialistischen Deutschland - Fritz Lipmann, Max Bergmann, Erwin Chargaff und viele andere - starke Impulse erhalten, so war nun die Situation umgekehrt. Die entscheidenden Entwicklungen, die zur Molekularbiologie führten, hatten während des Krieges und im ersten Jahrzehnt nach dem zweiten Weltkrieg in den USA, England und Frankreich stattgefunden. Es dauerte über zwei Jahrzehnte, bis die Forschung in Deutschland wieder Anschluß an die internationale Entwicklung fand.

Bis zum Ende der sechziger Jahre, als Gunther Stent - welche Ironie, möchte man angesichts der Entwicklungen des nächsten Jahrzehnts hinzufügen - die Molekularbiologie in ihrer 'akademischen' Phase angelangt sah (Stent 1968), basierte die neue Biologie weitgehend auf Techniken, die im Kontext der klassischen disziplinären Matrix der Biologie als biophysikalische, biochemische und genetische Prozeduren gekennzeichnet werden können: Röntgenstrahl-Kristallographie, molekulares Modellieren, Ultrazentrifugation, Elektronenmikroskopie; radioaktive Markierung, enzymologische Kartierung, Elektrophorese und Chromatographie; Bakterien- und Phagengenetik mit ihren Verfahren des Mutantenscreening, der Konjugation oder des 'mapping by mating', der Transduktion und Transfektion. Mit dieser Charakterisierung ist nicht gemeint, daß solche Verfahren bereits verfügbar waren und einfach nur aufgegriffen werden mußten auf dem Wege zu dem, was wir heute als Molekularbiologie bezeichnen. Im Gegenteil, es waren genau die Entwicklung oder zumindest die biologie-spezifische Verwendung der meisten von ihnen, die das Unternehmen überhaupt erst auf den Weg brachten, lebende Systeme auf molekularer Ebene zu charakterisieren.

Diese biophysikalischen, biochemischen und genetischen Techniken zur Untersuchung von Organismen werden oft auch als In-vivo-, In-situ- und In-vitro-Zugänge zu den Lebenserscheinungen unterteilt. Ihnen allen ist gemeinsam, daß sie eine Umgebung zu schaffen versuchen, in der das Milieu der lebenden Zelle durch technische Bedingungen eingegrenzt oder substituiert werden kann. Kurz gesagt, es geht bei diesen Techniken um eine extrazelluläre Repräsentation einer intrazellulären Konfiguration (wie typischerweise bei In-vitro-Systemen), bzw. um eine phänomenologisch-makroskopische Repräsentation submikroskopischer

Vorgänge (wie bei der Bakterien- und Phagengenetik). Die zum Zwecke solcher Darstellungen entwickelten Technologien sind nach dem Muster derjenigen Wissenschaften modelliert, die von den Pionieren der Molekularbiologie als entscheidend für den molekularen Fortschritt der Biologie angesehen wurden: die Physik und die Chemie.

#### 4.1. REKOMBINANTE DNA

Seit Anfang der siebziger Jahre hat sich mit dem Heraufkommen rekombinanter DNA-Technologien die Art und Weise noch einmal radikal gewandelt, in der molekulare Strukturen und Prozesse des Organismus dem Experimentieren zugänglich gemacht werden, in der diese Strukturen und Prozesse in Repräsentationen verwandelt und übersetzt werden, die man im Labor handhaben kann. Wohl wirken ein Teil ihrer Prozeduren weiterhin als Verfahren im soeben beschriebenen Sinne. Aber ihre eigentlichen, zentralen Werkzeuge - Restriktionsenzyme, Polymerasen, Plasmide und verschiedene Arten von Vektoren, Bruchstücke von DNA und RNA - sind alle selbst von der Ordnung von Molekülen. Mit der Gentechnologie werden die zentralen 'technischen' Entitäten, die Manipulationswerkzeuge des molekularbiologischen Unternehmens, selbst zu molekularen Werkzeugen, sie sind ihrem Charakter nach nicht mehr zu unterscheiden von den Prozessen, in die sie eingreifen. Die Scheren und die Nadeln, mit denen Gene geschnitten und gespleißt werden, und die Träger, mit denen man sie transportiert, sind selbst Makromoleküle. Diese Enzyme und sonstigen gereinigten Moleküle stellen eine Art 'weicher' Technologie dar, eine molekulare Technologie, die der Lebensprozeß selbst über eine Periode von Milliarden Jahren entwickelt hat und die in der Lage ist, innerhalb des Bezirks und des Milieus der intakten lebenden Zelle zu operieren.

Damit nimmt der Organismus selbst endgültig den Status eines technischen Objekts an. Gewiß, das Leben molekular zu kontrollieren hat bereits die frühen Programme einer 'neuen Biologie' Ende der dreißiger und in den vierziger Jahren motiviert, wie Lily Kay überzeugend dargelegt hat.<sup>17</sup> Aber erst mit der Möglichkeit, das genetische Reproduktionsprogramm der Zelle mit Hilfe ihrer eigenen - modifizierten und unmodifizierten - Komponenten zu bearbeiten, verläßt

---

<sup>17</sup> Kay 1993. In der Tat hat etwa Nikolaj Timoféeff-Ressovsky bereits 1934 von einer "Synthese neuer Genotypen und Rassen" gesprochen und in diesem Zusammenhang auch den Ausdruck "genetic engineering" verwendet, wobei ihm allerdings die Methoden der Züchtung und der induzierten Mutation vor Augen standen. Timoféeff-Ressovsky 1934, S. 451.

der Molekularbiologe - als Gentechnologe - das Arbeitsparadigma des klassischen Biophysikers, Biochemikers und Genetikers. Er konstruiert nicht länger Reagenzglas-Bedingungen, unter denen die Moleküle des Organismus und ihre Reaktionsfolgen den Status wissenschaftlicher Objekte annehmen. Genau andersherum: Der Molekulartechnologe konstruiert informationstragende Moleküle, die nicht länger bereits im Organismus existieren müssen, und um sie zu reproduzieren, zu exprimieren und zu analysieren, benützt er das Milieu der Zelle als deren angemessene technische Einbettung. Der Organismus selbst wird damit in ein Labor verwandelt. Worum es von nun an geht, ist nicht länger die extrazelluläre Repräsentation intrazellulärer Strukturen und Prozesse, sondern die intrazelluläre Repräsentation eines extrazellulären Projekts, mit einem Wort: die Um-Schreibung des Lebens. Das zeichnet, aus einer epistemischen Perspektive, die Gentechnologie aus.

Es kann hier nicht mehr als ein kurzer Überblick über die neuen Techniken gegeben werden (vgl. Watson and Tooze 1981, Judson 1993). Unter diese Techniken fallen die Isolierung und In-vitro-Verwendung verschiedener Polymerasen. Hier leistete Arthur Kornberg in Stanford Pionierarbeit, der zwischen 1960 und 1970 DNA-Polymerasen charakterisierte. 1970 beschrieben sowohl Howard Temin als auch David Baltimore eine virale Polymerase, die RNA in DNA umschreibt. Unter dem Namen 'reverse Transkriptase' wurde sie zu einem wichtigen Werkzeug der neuen Gentechnologie. Die Charakterisierung der ersten sogenannten Restriktionsenzyme, die definierte DNA-Doppelstrangsequenzen erkennen und spezifisch schneiden, gelang Ende der sechziger Jahre Matthew Meselson und Robert Yuan in Pasadena sowie Werner Arber am Biozentrum in Basel. Die Konstruktion eines ersten Plasmids, mit dem die DNA eines fremden Genoms in Bakterien übertragen werden konnte, zeichnete sich wenige Jahre später ab (Cohen et al. 1973). Diese erste 'rekombinante DNA' bildete den eigentlichen Startpunkt des 'genetic engineering' und löste eine bis heute andauernde Debatte über Risiken und Möglichkeiten der Gentechnologie aus. In den folgenden Jahren wurden die Klonierungstechniken perfektioniert. Die Entwicklung von einfach handhabbaren und effizienten Verfahren zur Sequenzierung von DNA geht auf die Arbeiten von Frederick Sanger sowie Walter Gilbert und Allan Maxam um die Mitte der siebziger Jahre zurück. Die somatische Zellhybridisierung und die Technik des Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus (RFLP) legten den Grundstein zu einer DNA-Diagnostik beim Menschen.

#### 4.2. GENOMANALYSE

In den achtziger Jahren schließlich hat eine dritte Welle von technischen Innovationen, zu denen künstliche Hefe-Chromosomen, Pulsfeld-Elektrophorese großer DNA-Fragmente, die automatisierte Synthese künstlicher DNA-Proben und Fluoreszenz-Sequenzierverfahren, vor allem aber die Polymerase-Kettenreaktion (Mullis et al. 1986) gehören, zur Initiative der Sequenzierung des menschlichen Genoms geführt (vgl. u.v.a. NRC 1988, Kevles und Hood 1993). Judson (1993) hat zurecht darauf hingewiesen, daß die zunehmende Ausrichtung auf die Genomanalyse höherer Organismen die Entwicklung der Molekularbiologie seit etwa 1970 charakterisiert. Und es ist ihm zuzustimmen, wenn er feststellt: "Die Technologie, die im Rahmen der genetischen Experimente und Analysen entwickelt wurde, hat mehr geleistet, als nur die Forschung und die Theorie zu erleichtern. Sie hat der [molekularbiologischen] Wissenschaft wichtige Impulse gegeben und ihren Horizont erweitert" (Judson 1993, S. 90). Das will nicht heißen, daß die Molekularbiologie in bloßer Technologie aufgehen wird. Aber ihr technologischer 'Fallout' ist heute so umfassend, daß er die Grenzen sämtlicher klassischer Disziplinen der Biologie sprengt. Die Molekularbiologie ist zu einer 'Lebensform' der biologischen Forschung geworden, die alle existierenden disziplinären Abgrenzungen sprengt und unterwandert. Deren Herzstück, die gerichtete Genexpression, ist zum Ausgangspunkt einer globalen forschungspraktischen Konfiguration geworden. Die Konsequenzen dieser Entwicklung für Medizin und Ernährung, ja für die ganze Lebenspraxis der Menschheit sind heute noch kaum abzuschätzen.

#### 5. MOLEKULARBIOLOGIE UND EVOLUTION

Für eine gewisse Zeit, etwa zwischen 1950 und 1970, traten Fragen der Evolution, die noch in den vierziger Jahren mit der synthetischen Evolutionstheorie neue Prominenz erlangt hatten, in den Hintergrund des Interesses an der molekularbiologischen Forschungsfront. Die Ausleuchtung der Feinstruktur der Genorganisation und vor allem der molekularen Mechanismen genetischer Rekombination führt heute verstärkt zu evolutionstheoretischen Fragestellungen zurück. Zudem haben die Verfahren zur raschen Sequenzierung von Nukleinsäuren und auch von Proteinen der vergleichenden Phylogenetik eine völlig neue Merkmalsebene eröffnet: das Sequenzmuster dieser beiden biologischen Makromoleküle.

Methodisch ist die molekulare Phylogenetik zur Zeit noch in Entwicklung begriffen, und sie ist undenkbar ohne den Einsatz von nur noch durch Elektronenrechner zu bewältigenden Algorithmen. Dennoch hat sie heute bereits vor allem die Phylogenetik niederer Organismen weitgehend revolutioniert.

Seit den letzten 15 Jahren ist zudem ein neuer Forschungszweig im Entstehen: die experimentell kontrollierte 'Evolution' von Makromolekülen im Reagenzglas. Sie geht vor allem auf die Arbeiten von Manfred Eigen am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen zurück. Heute wird das öffentliche Interesse durch die schon wieder als klassisch zu bezeichnende Gentechnologie und das Projekt absorbiert, das menschliche Genom vollständig durchzusequenzieren. Doch kann man vermuten, daß die Reagenzglas-Evolution von Makromolekülen sowie deren Computer-Modellierung nicht nur Licht auf die Entstehung des Lebens auf unserem Planeten werfen - deren Verlauf bis heute umstritten ist -, sondern der Technologisierung der Biologie noch einmal Wendungen geben wird, die heute noch gar nicht abzusehen sind.

AUSGEWÄHLTE ORIGINALLITERATUR:

Astbury, William T., Protein and virus studies in relation to the problem of the gene. *International Conference of Genetics* 7 (1940), 49-51.

Avery, Oswald T., Colin M. MacLeod, and Maclyn McCarty, Studies on the chemical transformation of pneumococcal types. *Journal of Experimental Medicine* 79 (1944), 137-158.

Beadle, George W., The genetic control of biochemical reactions. *The Harvey Lectures* 40 (1945), 179-194.

Beijerinck, Martinus W., Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter. *Verhandelingen Koninklijke Akademie van Wetenschappen Amsterdam VI*, 5 (1899), 3-24.

Bohr, Niels, Light and Life. *Nature* 131 (1933), 421-423.

Boivin, André, Directed mutation in colon bacilli, by an inducing principle of desoxyribonucleic nature: Its meaning for the general biochemistry of heredity. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 12 (1947), 7-17.

Brenner, Sidney, François Jacob, and Matthew Meselson, An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190 (1961), 576-581.

Brachet, Jean, La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'Amphibiens en voie de développement. *Archives de Biologie* 53 (1942), 207-257.

Caspersson, Torbjörn, and Jack Schultz, Nucleic acid metabolism of the chromosomes in relation to gene reproduction. *Nature* 142 (1938), 294-295.

Claude, Albert, The constitution of protoplasm. *Science* 97 (1943), 451-456.

Cohen, Stanley N., Annie C. Y. Chang, Herbert W. Boyer, and Robert B. Helling, Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70 (1973), 3240-3244.

Crick, Francis H. C., On protein synthesis. *Symposium of the Society for Experimental Biology* [1957] 12 (1958), 138-163.

Delbrück, Max, Bacterial viruses (bacteriophages). *Advances in Enzymology* 2 (1942), 1-32.

Dounce, Alexander, Duplicating mechanism for peptide chain and nucleic acid synthesis. *Enzymologia* 15 (1952), 251-258.

Franklin, Rosalind E., and Raymond G. Gosling, Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 171 (1953), 740-741.

Friedrich-Freksa, Hans, Bei der Chromosomenkonjugation wirksame Kräfte und ihre Bedeutung für die identische Verdopplung von Nucleoproteinen. *Die Naturwissenschaften* 28 (1940), 376-379.

Gale, Ernest F., and Joan Folkes, The assimilation of amino acids by bacteria. 21. The effect of nucleic acids on the development of certain enzymic activities in disrupted staphylococcal cells. *Biochemical Journal* 59 (1955), 675-684.

Gamow, George, Possible relation between deoxyribonucleic acid and protein structure. *Nature* 173 (1954), 318.

Hershey, Alfred D., and Martha Chase, Independent functions of viral proteins and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology* 36 (1952), 39-56.

Hershey, Alfred, Functional differentiation within particles of bacteriophage T2. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 18 (1953), 135-139.

Hoagland, Mahlon B., An enzymic mechanism for amino acid activation in animal tissue. *Biochimica et Biophysica Acta* 16 (1955), 288-289.

Hoagland, Mahlon B., Paul C. Zamecnik, and Mary L. Stephenson, Intermediate reactions in protein biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 24 (1957), 215-216.

Hoagland, Mahlon B., On an enzymatic reactions between amino acids and nucleid acid and its possible role in protein synthesis. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* 77 (No. 7) (1958), 623-633.

Holley, Robert W., Jean Apgar, George A. Everett, James T. Madison, Mark Marquisee, Susan H. Merrill, John R. Penswick, and Ada Zamir, Structure of a ribonucleic acid. *Science* 147 (1965), 1462-1465.

Jacob, François, and Elie Wollman, Genetic and physical determinations of chromosomal segments in *Escherichia coli*. *Symposia of the Society for Experimental Biology* [1957] 12 (1958), 75-92.

Jacob, François, and Jacques Monod, Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* 3 (1961), 316-356.

Kausche, Gustav A., Edgar Pfankuch und Helmut Ruska, Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im Übermikroskop. *Die Naturwissenschaften* 27 (1939), 292-299.

Kühn, Alfred, Über eine Genwirkkette der Pigmentbildung bei Insekten. *Nachrichten der Akademie der Wissenschaften in Göttingen, Mathematisch-physikalische Klasse* (1941), 231-261.

Lederberg, Joshua, and Edward L. Tatum, Gene recombination in *Escherichia coli*. *Nature* 158 (1946), 558.

Levene, Phoebus A., and Lawrence W. Bass, *Nucleic Acids*. Chemical Catalog Co., New York 1931.

Lipmann, Fritz. Metabolic generation and utilization of phosphate bond energy. *Advances in Enzymology* 1 (1941), 99-162.

Lipmann, Fritz, Messenger ribonucleic acid. *Progress in Nucleic Acids Research* 1 (1963), 135-161.

Luria, Salvador E., and Thomas F. Anderson, Identification and characterization of bacteriophages with the electron microscope. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 28 (1942), 127-130.

Luria, Salvador E. and Max Delbrück, Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 28 (1943), 491-511.

Luria, Salvador, Bacteriophage: An essay on virus reproduction. *Science* 111 (1950), 507-511.

Matthaei, J. Heinrich, and Marshall W. Nirenberg, The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon RNA prepared from ribosomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 4 (1961), 404-408.

Meselson, Matthew, and Franklin W. Stahl, The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 44 (1958), 671-682.

Mullis, Kari F., F. Faloon, S. Scharf, R. Saiki, G. Horn, and H. Ehrlich, Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 51 (1986), 263-273.

Nirenberg, Marshall W., and J. Heinrich Matthaei, The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 47 (1961), 1588-1602.

Nirenberg, Marshall W., and Philip Leder, RNA codewords and protein synthesis. *Science* 145 (1964), 1399-1407.

*Nucleic Acid. Symposia of the Society for Experimental Biology* 1 (1947). Cambridge University Press, Cambridge.

Palade, George E., A small particulate component of the cytoplasm. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1 (1955), 59-68.

Pauling, Linus, Robert B. Corey, Two hydrogen-bonded spiral configurations of the polypeptide chain. *Journal of the American Chemical Society* 72 (1950), 5349.

Porter, Keith R., Albert Claude, and Ernest F. Fullam, A study of tissue culture cells by electron microscopy. *Methods and preliminary observations. Journal of Experimental Medicine* 81 (1945), 233-246.

Riley, Monica, Arthur B. Pardee, François Jacob, and Jacques Monod, On the expression of a structural gene. *Journal of Molecular Biology* 2 (1960), 216-225.

Roberts, Richard B. (Hrsg.), *Microsomal Particles and Protein Synthesis*. Pergamon Press, New York 1958.

Sanger, Frederick, The arrangement of amino acids in proteins. *Advances in Protein Chemistry* 7 (1952), 1-67.

Schrödinger, Erwin, *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge 1944.

Spiegelman, Sol, Protein synthesis in protoplasts. In: G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor (Hrsg.), *CIBA Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism*. Boston 1956, S. 185-195.

Stanley, Wendell M., Isolation of a crystalline protein possessing the properties of Tobacco-Mosaic Virus. *Science* 81 (1935), 644-645.

Timoféeff-Ressovsky, Nikolaj W., Karl G. Zimmer und Max Delbrück, Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Mathematisch-Physikalische Klasse, Fachgruppe VI, Neue Folge 1 (1935), 189-245.

Timoféeff-Ressovsky, Nikolaj W., The experimental production of mutations. Biological Reviews 9 (1934), 411-457.

Vischer, Ernst, Stephen Zamenhoff and Erwin Chargaff, Microbial nucleic acids: The desoxyribose nucleic acids of Avian Tubercle Bacilli and Yeast. Journal of Biological Chemistry 177 (1949), 429-438.

Watson, James D., and Francis H. C. Crick, Molecular Structure of Nucleic Acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171 (1953a), 737-738.

Watson, James D., and Francis H. C. Crick, Genetical implications of the structure of desoxyribonucleic acid. Nature 171 (1953b), 964-967.

Watson, James D., Involvement of RNA in the synthesis of proteins. Science 140 (1963), 17-26.

Wilkins, Maurice H. F., A. R. Stokes, and H. R. Wilson, Molecular structure of desoxyribose nucleic acids. Nature 171 (1953), 738-740.

Zachau, Hans G., D. Dütting, H. Feldmann, Fritz Melchers, and W. Karau. "Serine specific transfer ribonucleic acids. XIV. Comparison of nucleotide sequences and secondary structure models". Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 31 (1966), 417-424.

## SEKUNDÄRLITERATUR:

Abir-Am, Pnina G., The discourse of physical power and biological knowledge in the 1930s: A reappraisal of the Rockefeller Foundation's 'policy' in molecular biology. *Social Studies of Science* 12 (1982), 341-382.

Abir-Am, Pnina G., Themes, genres and orders of legitimation in the consolidation of new scientific disciplines: Deconstructing the historiography of molecular biology. *History of Science* 23 (1985), 73-117.

Abir-Am, Pnina G., The biotheoretical gatherings: Transdisciplinary authority and the incipient legitimation of molecular biology in the 1930s: New perspectives on the historical sociology of science. *History of Science* 25 (1987), 1-70.

Brock, Thomas D., *The Emergence of Bacterial Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 1990.

Burian, Richard M., Jean Gayon, Doris Zallen, The singular fate of genetics in the history of French biology, 1900-1940. *Journal of the History of Biology* 21 (1988), 357-402.

Burian, Richard M. (Hrsg.), *The Right Organism for the Job*, Special Section, *Journal of the History of Biology* 26 (1993), 233-367.

Burian, Richard M., Underappreciated pathways toward molecular genetics as illustrated by Jean Brachet's cytochemical embryology. In S. Sarkar (Hrsg.), *New Perspectives on the History and Philosophy of Molecular Biology*. Kluwer, Dordrecht 1994, im Druck.

Cairns, John, Gunther S. Stent, and James D. Watson (Hrsg.), *Phage and the Origins of Molecular Biology*. Expanded Edition, Cold Spring Harbor, New York 1992.

Chadarevian, Soraya de, Architektur der Proteine. Strukturforschung am Laboratory of Molecular Biology in Cambridge. In: Hans-Jörg Rheinberger, Bettina Wahrig-Schmidt und Michael Hagner (Hrsg.), *Objekte, Differenzen und Konjunkturen*. Experimentalsysteme im historischen Kontext. Akademie Verlag, Berlin 1994, 181-200.

Chargaff, Erwin, How genetics got a chemical education. *Annals of the New York Academy of Sciences* 325 (1979), 345-360.

Creager, Angela, *Experimental systems and institutions: Wendell Stanley's Virus Laboratory at Berkeley*. Manuskript 1994.

- Crick, Francis, Molecular Biology in the Year 2000. *Nature* 228 (1970), 613-615.
- Crick, Francis H. C., Von Molekülen und Menschen. Goldmann, München 1970b.
- Crick, Francis H. C., What Mad Pursuit. Basic Books, New York 1988.
- Deichmann, Ute, Biologen unter Hitler. Vertreibung, Karrieren, Forschung. Campus, Frankfurt 1992.
- Fischer, Ernst Peter, Das Atom des Biologen. Max Delbrück und der Ursprung der Molekulargenetik. Piper, München 1988.
- Gaudillière, Jean-Paul, Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante: La naissance d'une discipline. Le cas français. Thèse de doctorat, Université Paris VII, 1991.
- Gaudillière, Jean-Paul, J. Monod, S. Spiegelman et l'adaptation enzymatique. Programmes de recherche, cultures locales et traditions disciplinaires. *History and Philosophy of the Life Sciences* 14 (1992), 23-71.
- Harwood, Jonathan, Styles of Scientific Thought. The German Genetics Community 1900-1933. University of Chicago Press, Chicago 1993.
- Hoagland, Mahlon, Toward the Habit of Truth. W. W. Norton and Company, New York 1990.
- Jacob, François, Die innere Statue. Ammann Verlag, Zürich 1988.
- Judson, Horace F., The Eighth Day of Creation. The Makers of the Revolution in Biology. Simon and Schuster, New York 1979.
- Judson, Horace F., Eine Geschichte der Wissenschaft und der Technologie der Genkartierung und -sequenzierung. In: Daniel J. Kevles und Leroy Hood (Hrsg.), Der Supercode. Artemis und Winkler, München 1993, 48-91.
- Kay, Lily E., Conceptual models and analytical tools: The biology of physicist Max Delbrück. *Journal of the History of Biology* 18 (1985a), 207-246.
- Kay, Lily E., The secret of life: Niels Bohr's influence on the biology program of Max Delbrück. *Rivista di storia della scienza* 2 (1985b), 487-510.
- Kay, Lily E., W. M. Stanley's crystallization of the Tobacco Mosaic Virus, 1930-1940. *Isis* 77 (1986), 450-472.

- Kay, Lily E., Selling pure science in wartime: The biochemical genetics of G. W. Beadle. *Journal of the History of Biology* 22 (1989), 85-98.
- Kay, Lily E., *The Molecular Vision of Life. Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology.* Oxford University Press, Oxford 1993.
- Kay, Lily E., Wer schrieb das Buch des Lebens? Information und die Transformation der Molekularbiologie. In: Hans-Jörg Rheinberger, Bettina Wahrig-Schmidt und Michael Hagner (Hrsg.), *Objekte, Differenzen und Konjunkturen. Experimentalsysteme im historischen Kontext.* Akademie Verlag, Berlin 1994, 151-179.
- Keller, Evelyn Fox, Physics and the emergence of molecular biology: A history of cognitive and political synergy. *Journal of the History of Biology* 23 (1990), 389-409.
- Kendrew, John C., Some remarks on the history of molecular biology. *British Biochemistry Past and Present. Biochemical Society Symposium* 30, Academic Press, London 1970, 5-10.
- Kevles, Daniel J., und Leroy Hood (Hrsg.), *Der Supercode. Die Genetische Karte des Menschen.* Artemis und Winkler, München 1993.
- Kohler, Robert, The management of science: The experience of Warren Weaver and the Rockefeller Foundation programme in molecular biology. *Minerva* 14 (1976), 279-306.
- Kohler, Robert, Systems of production: *Drosophila*, *Neurospora*, and biochemical genetics. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 22 (1991), 87-130.
- Lefèvre, Wolfgang, *Die Entstehung der biologischen Evolutionstheorie.* Ullstein, Frankfurt am Main 1984.
- Macrakis, Kristie, The survival of basic biological research in national socialist Germany. *Journal of the History of Biology* 26 (1993), 519-543.
- Monod, Jacques, and E. Borek (Hrsg.), *Of Microbes and Life.* Cornell University Press, Ithaca 1971.
- Morange, Michel, La révolution silencieuse de la biologie moléculaire: D'Avery à Hershey. *Le Débat* 22 (1982), 62-75.
- Morange, Michel, *Histoire de la biologie moléculaire.* Editions la Découverte, Paris 1994.

- National Research Council (NRC), Mapping and Sequencing the Human Genome. National Academy Press, Washington 1988.
- Olby, Robert, Francis Crick, DNA, and the central dogma. In: The Twentieth-Century Sciences (Hrsg. Gerald Holton), Norton, New York 1972, 227-280.
- Olby, Robert, The Path to the Double Helix. Macmillan, London 1974.
- Olby, Robert, The molecular revolution in biology. In: R. C. Olby, G. N. Cantor, J. R. R. Christie and M. J. S. Hodge (Hrsg.), Companion to the History of Modern Science, Routledge, London 1990, 503-520.
- Portugal, Franklin H., and Jack S. Cohen, A Century of DNA. The MIT Press, Cambridge 1977.
- Rasmussen, Nicolas, Picture Control. The Electron Microscope and the Transformation of American Biology, 1940-1959. Stanford University Press, Stanford 1996, im Druck.
- Rheinberger, Hans-Jörg, Experiment, Differenz, Schrift. Zur Geschichte epistemischer Dinge. Basiliskenpresse, Marburg 1992.
- Rheinberger, Hans-Jörg, Experiment and orientation. Early systems of in vitro protein synthesis. Journal of the History of Biology 26 (1993), 443-471.
- Rheinberger, Hans-Jörg, From microsomes to ribosomes. 'Strategies' of 'representation'. Journal of the History of Biology 28 (1995), 49-89.
- Rich, Alexander, and Norman Davidson (Hrsg.), Structural Chemistry and Molecular Biology. Freeman, San Francisco 1968.
- Sarkar, Sahotra, Models of reduction and categories of reductionism. Synthese 91 (1992), 167-194.
- Schaffner, Kenneth, The peripherality of reductionism in the development of molecular biology. Journal of the History of Biology 7 (1974), 111-139.
- Stent, Gunther, Waiting for the paradox. In: Cairns et al. 1992, 3-8.
- Stent, Gunther S., That was the molecular biology that was. Science 160 (1968), 390-395.

Watson, James D., *The Double Helix. A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Text, Commentary, Reviews, Original Papers* (ed. Gunther S. Stent), Norton, New York 1980.

Watson, James D., and John Tooze (Hrsg.), *The DNA Story. A Documentary History of Gene Cloning*. W. H. Freeman and Company, San Francisco 1981.