

# Postgenomik, Evo-Devo und die Wiederkehr teleologischer Ideen

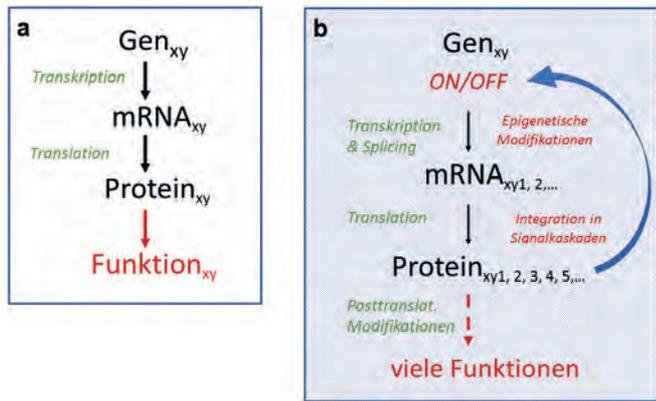
Das letzte halbe Jahrhundert hat einen unvergleichlichen Siegeszug der Molekularbiologie erlebt, zu dem die Genomik, die molekulare Zell- und Entwicklungsbiologie, die Epigenetik sowie Erkenntnisse der Stammzellbiologie als tragende Säulen beigetragen und die Biowissenschaften insgesamt in die sogenannte *postgenomische Ära* geführt haben. Anstelle eines verengten Blicks in den Kern der Zelle und seiner DNA hat sich das Visier von Biologen auf eine sich dynamisch verändernde Zellumgebung hin geöffnet. Wechselwirkungen zwischen molekularen, zellulären, organismischen bis hin zu ökologischen Hierarchieebenen, stets aufwärts und abwärts interagierend (*bottom-up* und *top-down*), bestimmen das Bild postgenomischer Naturbetrachtung. Dieses erweiterte Gesichtsfeld führte einerseits weg von einem strikten Gen-gesteuerten Determinismus hin zu Systemdenken und zur Systembiologie. Zum anderen rückten auf diesem Weg wieder Lücken in der klassischen neodarwinistischen Lehre in den Fokus, die nach einer *erweiterten Synthese* der Standardlehre der Evolution rufen. So hat das neue Forschungsfeld *Evo-Devo* (Akronym für *Evolutionary Developmental Biology*) erstmals molekulare Mechanismen für die sprunghafte Entstehung von Merkmalen aufgezeigt, die die Grundlage für die Entstehung neuer Baupläne (Makroevolution) bildeten.

Mit Schriften und Büchern, wie etwa *Die Lösung von Darwins Dilemma* haben namhafte Molekular- und Zellbiologen schon um die Jahrtausendwende ihre Kritik am sogenannten Neodarwinismus angemeldet [1–7]. Als nicht überhörbare Begleitmusik werden dabei auch längst für tot erklärte Themen wieder laut, und verblüfft begegnet man alten Bekannten unter Begriffen wie Neolamarckismus, Neovitalismus und Teleologie in neuen Kostümen wieder [8]. Es lohnt sich, diese unter den heutigen Prämissen vorurteilsfrei neu zu hinterfragen und einzuordnen, insbesondere hinsichtlich der vom Neodarwinismus postulierten Zufälligkeit und Richtungslosigkeit der Evolution. Dies kann an dieser Stelle bei dem inzwischen umfangreichen Themenmaterial allerdings nur punktuell und sehr verkürzt geschehen.

## Sackgasse des genetischen Determinismus (Genozentrismus)

Beginnen wir mit einigen Lücken in der Standardlehre der Evolution [3, 7, 9–11]. Die sogenannte Synthetische Evolutionstheorie, auch als Neodarwinismus bekannt, geht von Darwins zwei Grundthesen von zufälliger individueller Veränderung von Organismen und anschließender kompetitiver Selektion aus

(*survival of the fittest*). Wie sich – beginnend mit August Weismann – auf verschlungenen Wegen dann aus den ursprünglichen Darwin'schen Ideen im Laufe der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts der Neodarwinismus entwickelte, kann nur verkürzt dargestellt werden (Näheres hierzu in: [12–14]). Es waren zum einen zunehmende Kenntnisse über die Chromosomenstruktur sowie über die chemische Natur der Gene, und zum andern die Einsicht, dass Selektion vor allem auf Populationsebene stattfindet [13]. Neue Arten entstehen demnach durch Veränderung des Genpools von Populationen. Dem Modell der allopatrischen Speziation zufolge, das für das Gros der Tierarten angenommen wird, geschieht das in der Weise, dass eine Population geteilt wird, etwa durch vordringende Eisschilde, so dass sich die Teilpopulationen divergent entwickeln können und sich bei einem späteren Kontakt nicht mehr vermischen. Ernst Mayr sagte dazu treffend: „Das Individuum mutiert, die Population evolviert“. Die beiden genannten Darwin'schen Grundthesen wurden dabei zunächst nicht wesentlich berührt. Entscheidend war jedoch, dass der Neodarwinismus die phänotypischen Neuerungen auf die Ebene der Gene zurückführte, also auf spontane Veränderungen von DNA-Sequenzen. Von Bakterien her war bekannt, dass Mutationen zufällig auftreten. Somit war



**Abb. 1.** Konzepte zur Genwirkung im Vergleich. – **a.** Das frühere Ein-Gen-ein-Protein-Konzept war strikt deterministisch. Die Umwelt (auch das innere Milieu des werdenden Organismus) spielt keine Rolle (Hintergrund weiß). Primär sprach man den Genen bzw. den von ihnen codierten Proteinen nur eine Funktion zu. – **b.** Nach neuem Verständnis, das in der postgenomischen Ära zentrale Bedeutung gewinnt, können sich aus einem Gen viele Proteine und Funktionen ableiten. Beachte Rückkopplungseffekte auf die Genschalter ON/OFF (blauer Pfeil), die sich aus vielerlei Quellen aus der gesamten Umwelt speisen (punktiertes blauer Hintergrund; fehlt in a).

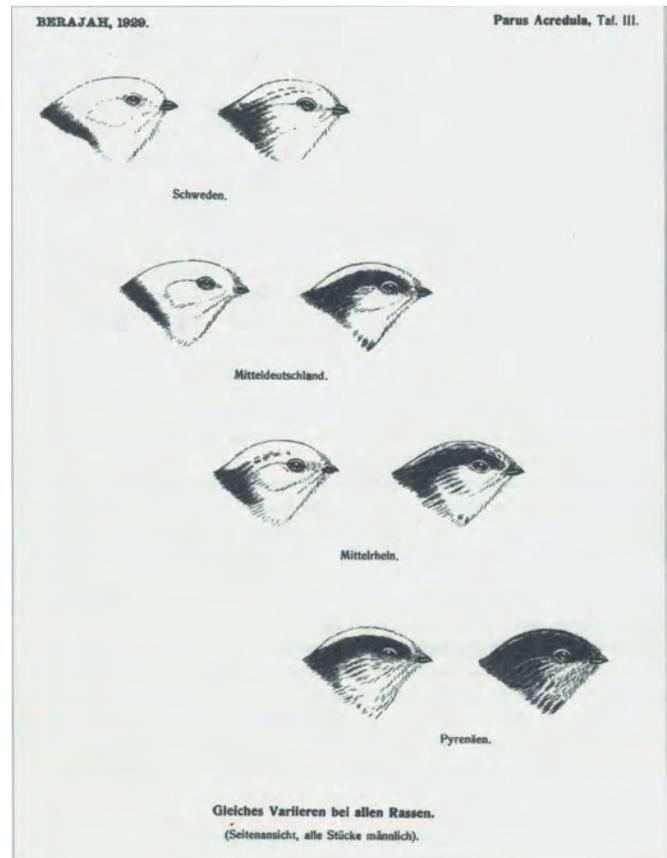
es verständlich, diese Zufälligkeit von Genveränderungen auf alle Organismen zu übertragen. Ferner verläuft bei bisexualen Organismen auch die Verteilung der elterlichen Gene auf die Nachkommen stochastisch (Rekombination). Dies wiederum führte zu den weitreichenden Postulaten, dass evolutionärer Wandel rein zufällig auftreten, und daher über lange Zeiträume betrachtet eher gleichmäßig und langsam verlaufen sollte (*Gradualismus*, vgl. Glossar der Fachbegriffe, S. xx), genauso wie es auch Darwin angenommen hatte. Die postulierte Zufälligkeit der individuellen genomischen Ausstattung führte vor allem zur Annahme, dass der evolutionäre Prozess völlig richtungslos sei [15]. Dass dem ein sehr beschränktes Verständnis über die Wirkungsweise von Genen zugrunde lag, erwies sich erst viel später als verhängnisvoll (s. u.; Abb. 1).

In eine folgenschwere Sackgasse geriet der Neodarwinismus insbesondere durch das „Ein-Gen-ein-Protein-Dogma“ [16, 17] (Abb. 1a). Der davon abgeleitete Fehlschluss der Neodarwinisten, es gäbe ein direktes (fest determiniertes) Verhältnis zwischen der genetischen Ausstattung (dem Genotyp bzw. Genom) und dem Phänotyp eines Individuums, war aus der Sicht bis in die Siebzigerjahre hinein nachvollziehbar. Mag dieses Dogma für einfache Organismen (teilweise) seine Richtigkeit haben, so trifft es in den seltensten Fällen auf die Wirkungsweise von Genen eukaryotischer Organismen zu, z. B. auf Entwicklungsgene von Pflanzen und Tieren (vgl. Abb. 1b). Denn ein bestimmtes Gen kann häufig für unterschiedliche Proteine codieren, von denen jedes wieder mehrere Funktionen haben kann, die ihrerseits miteinander in vielfältiger Weise über komplexe Reaktionsnetzwerke interagieren [18]. Gene sind somit in aller Regel an der Ausprägung mehrerer Merkmale beteiligt (*Pleiotropie*). Die Umsetzung von Genen (Expression) hängt – wie wir längst wissen – maßgeblich von ihrer jeweils in Raum und Zeit herrschenden Umwelt ab [19]. Somit erweist sich die Genexpression als ein in hohem Maße nicht-determiniertes Geschehen. Zellbi-

ologen um Marc Kirschner haben in einem Artikel aus dem Jahr 2000 in *CELL* dies für die Natur der biologischen Formbildung treffend betont, wenn sie sagen (eigene Übersetzung): „Wie tiefgreifend wir den Genotyp auch untersuchen, kann er den aktuellen Phänotyp doch nicht vorhersagen, sondern er kann nur einen Eindruck vom Universum der möglichen Phänotypen vermitteln“ [1].

Tatsächlich ist es im Rückblick erstaunlich, wie der Anfang des 20. Jahrhunderts aufkommende Neodarwinismus gewichtige Einwände namhafter Biologen verschiedener Forschungsrichtungen aus dem Weg räumen konnte. Die Beispiele sind zu vielfältig, um hier ausgebreitet zu werden; exemplarisch soll nur auf einen Aspekt kurz eingegangen werden. Darwin selbst kämpfte mit dem Widerspruch, dass die Entstehung neuer Arten einerseits auf der Veränderung von Populationen über Generationen hinweg beruhen muss (das *ist* Evolution), andererseits aber eine erfolgreiche Fortpflanzung von Generation zu Generation auf Stabilität, also auf Stasis angewiesen ist, damit das Erbgut, also die Träger der Vererbung, überhaupt verlässlich auf die nächste Generation weitergegeben werden kann.

Wenn es also Evolution geben soll, so ist beim Generationenübergang einerseits Stasis, andererseits aber auch Veränderung notwendig – wie bringt die Natur beides zusammen? Auf das Selektionsprinzip (*survival of the fittest*), seiner wesentlichen Idee, war Darwin bekanntlich durch das Auswahlprinzip



**Abb. 2.** Otto Kleinschmidt und seine Formenkreise bei Vögeln, hier am Beispiel der Schwanzmeisen (*Aegithalos caudatus*): Untereinander gezeigt sind regionale Variationsbreiten von Schweden (oben) bis Pyrenäen (unten), sowie die Variationsbreite in den jeweiligen lokalen Populationen (nebeneinander) [20, 21].

„der Besten“ aus der Tierzucht gekommen, nach dem auf ein bestimmtes Merkmal (Größe, Aussehen, Schnelligkeit, etc.) hin gezüchtet wird; d. h., nicht ein durchschnittlicher Wert des Merkmals, sondern ein extremer Randwert wird bei der Züchtung konsequent selektiert. Immer wieder wurde aber von verschiedener Seite bezweifelt, ob die Evolution in freier Wildbahn generell nach demselben Prinzip wie in der Tierzucht, also der Maximierung von Randwerten in der Population ablaufe. Der Vogelkundler Otto Kleinschmidt fand in den 1920er Jahren, dass bei seinen Studienobjekten nicht steter Wandel und Auseinanderdriften von Populationen, sondern Beständigkeit und Zusammenhalt (Stasis und Kohäsion) deren charakteristische Züge seien [20]. So existiert die Bachstelze vermutlich völlig unverändert seit mindestens 60 Millionen Jahren. Wenn Kleinschmidt die Verbreitung von lokalen Unterarten von Vögeln in freier Natur untersuchte (Abb. 2; er bezeichnete sie als „Formenkreise“, Ernst Mayr verwendete später den Begriff „Superspezies“), so zeigte sich, dass bestimmte Merkmale (z. B. Schnabelform, Federkleid, -farben, -muster etc.) innerhalb definierter Bandbreiten in der Population variierten, ohne aber – was wirklich erstaunlich ist – dabei ausgeprägte Maxima zu zeigen. Sobald die Tiere aus der freien Natur sich in urbanen Räumen ansiedelten oder gar als Haustiere gezüchtet wurden (z. B. Wild-, Stadt- und Brieftaube), wurden die Bandbreiten jedoch deutlich vergrößert, und typische Merkmalsmuster verwischten sich. Zudem waren in verschiedenen Verbreitungsgebieten die Durchschnittswerte von Merkmalen verschieden; z. B. waren in nördlicheren Regionen Vögel einer bestimmten Art größer als im Süden (er nannte dies „Strom in festen Grenzen“; Abb. 2). An den Rändern der Variationsbereiche zeigten sich gehäuft fehlgebildete Individuen (Aberrationen), welche meist nicht lebens- bzw. nicht reproduktionsfähig waren und somit für die Evolution ausfielen. Kleinschmidt schloss daraus, dass wildlebende Populationen an ihrem natürlichen Ort durch starke Kohäsion und Stabilität charakterisiert sind, also gerade nicht dazu tendieren, sich zu verändern. In „unnatürlicher“ Umgebung, also nicht in freier Wildbahn, verlieren sich diese Eigenschaften, sie sind „ökologisch unbeständig“ (s. ausführlich in [21]).

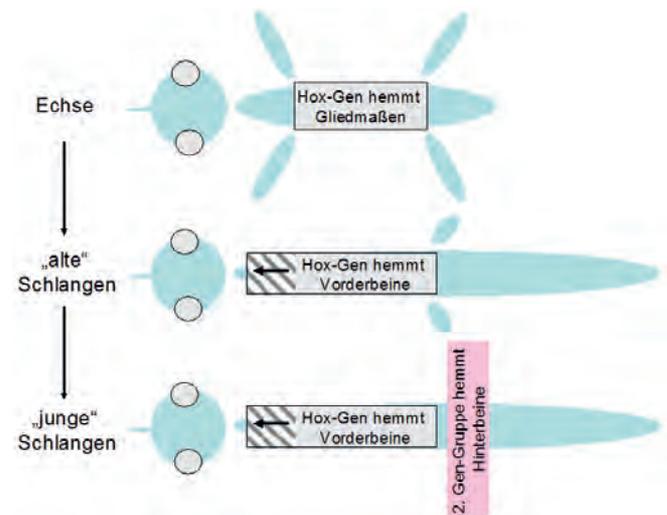
Diese Befunde sind gut mit dem tatsächlichen Verlauf der Evolution in Einklang zu bringen, der sich aufgrund des Fossilberichts alles andere als stets langsam und gleichmäßig darstellt. Es gab lange Phasen der Stabilität, dann aber auch wieder Perioden, in denen die Merkmale innerhalb kurzer Zeit stark abgewandelt wurden. Insbesondere die Zeit der sogenannten kambrischen Revolution vor 540 Millionen Jahren war eine Phase der „produktiven Unbeständigkeit“, aus der praktisch alle noch heute existenten Großgruppen des Tierreiches (etwa 35; [4, 10, 22]) in einer relativ kurzen Zeitspanne hervorgingen. Aber auch später hat sich dieses Schauspiel der raschen Entstehung einer Vielfalt wiederholt. Nach mehreren massiven Aussterbewellen (insb. *the big five*) hat sich jedes Mal die Tierwelt schnell erholt, wobei die seit dem Kambrium bestehenden Großgruppen immer wieder neue Baupläne hervorbrachten, die sich dann über lange Zeit kaum wandelten (Periode der Stasis).

Gould und Eldredge haben dieses Phänomen der langen Perioden von Stasis, unterbrochen von vergleichsweise kurzen

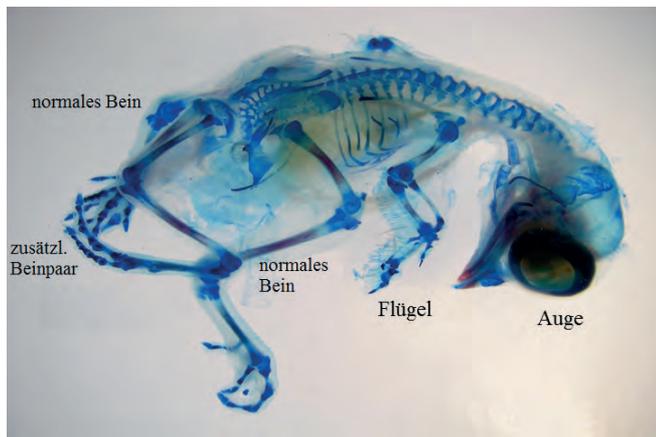
Aussterbe- und Regenerationsphasen, mit dem Konzept des *Punktualismus* (*punctuated equilibrium*, Theorie des durchbrochenen Gleichgewichts) zu erklären versucht [23]. In der Phase der Stasis (des Gleichgewichts), die der Normalzustand in der Natur sei, blieben die Arten weitgehend unverändert. Erst wenn Populationen durch extreme Bedingungen stark unter Druck kommen (ausgelöst z. B. durch Stress, Umweltkatastrophen etc.), würde das „Gleichgewicht“ durchbrochen, und es kommt verbunden mit rascher Artenbildung – in kleinen Populationen zu abrupten Umbauten und zur Entstehung neuer Baupläne. Drängt sich in Anbetracht dieses geradezu gesetzhaften Geschehens, das immer wieder neue „Anläufe“ nimmt und dabei höher organisierte Formen hervorbringt, nicht der Eindruck einer Gerichtetheit in der Evolution auf? Simon Conway-Morris vertritt deshalb die These, dass bei einer (gedachten) Wiederholung der biologischen Stammesgeschichte auf diesem Planeten sich dieselben Organismengruppen bis hin zum Menschen wohl wieder in gleicher Weise entwickeln würden (*Konvergenz* [24]).

**Evo-Devo hinterfragt den Neodarwinismus und erklärt die Makroevolution besser**

Die Entstehung neuer Baupläne wirft die Frage auf, wie überhaupt grundlegende Neuheiten, wie etwa Fledermausflügel und Vogelflügel statt einer „normalen“ Tetrapodenextremität, in der Evolution entstehen können. Hierzu hat der Neodarwinismus keine befriedigende Antwort geben können. Denn man muss sich fragen, ob es wirklich ausreicht, dass von Generation zu Generation winzige Änderungen akkumuliert werden (*Mikroevolution*; für die es schwerfällt, Selektionsvorteile zu erkennen), damit es am Ende zu einer größeren Transformation kommt.



**Abb. 3.** Evo-Devo kann den makroevolutionären Übergang vom Echsen- zum Schlangenhäutchen mit nur zwei Mutationsschritten von Mastergenen erklären (schematisch, stark vereinfacht): im 1. Schritt dehnt sich der Expressionsbereich eines *Hox-Gens* nach vorne (anterior, links) aus, was die Bildung der Vorderbeine unterdrückt und womit der evolutionäre Status in der Extremitätenreduktion von „alten“ Schlangen erreicht wird (z. B. Pythons, Boas; in ihrem Skelett sind noch Reste des Beckengürtels und der Extremitäten erhalten); im 2. Schritt hemmt ein 2. Gen auch die Anlage des hinteren Extremitätengürtels, dieser Status findet sich bei phylogenetisch jungen Schlangengruppen (z. B. Vipern).



**Abb. 4.** Modulare Änderung des Phänotyps eines Vogels mit zusätzlichem Beinpaar am Hinterende zeigt „Evo-Devo in Aktion“. Es ist davon auszugehen, dass nur wenige Genveränderungen, z. B. ausgelöst durch Hormonstress, zu dieser drastischen Missbildung geführt haben (vgl. Abb. 3). Beachte u. a., dass die zusätzlichen Beine normal gegliedert sind (s. Text: *Drang zur Ganzheit* – Holismus, Teleonomie). Dass eine solche Missbildung dem Vogel keinen Überlebensvorteil bietet und sich daher evolutionär nicht durchsetzen kann, ist evident. Doch zeigt dieses Beispiel, welche tiefgreifenden, schlagartigen Änderungen möglich sind. [Photo und Präparat: Labor des Autors]

Muss nicht mit „einem Schlag“ etwas Komplexeres vorliegen, was von Anbeginn neue funktionelle Möglichkeiten bietet und damit auch Angriffspunkte für eine transformierende Selektion? Einen beachtlichen Fortschritt gerade für diesen Bereich liefern die Erkenntnisse der molekularen Entwicklungsbiologie mit einem Forschungsfeld, das als *Evo-Devo* bekannt wurde [3, 4, 6–8, 10, 11, 25]. Diese Erkenntnisse können hier nur mit wenigen Sätzen umrissen werden.

Die Individualentwicklung der meisten eukaryotischen Organismen hängt von einer überschaubaren Zahl von wichtigen Entwicklungsgenen und molekularen Signalkaskaden ab [9, 10]. Diese molekulare Grundausstattung – auch als molekularer Werkzeugkasten bekannt (*Tinkering*) – war mindestens schon im Präkambrium vorhanden und ist hoch konserviert bis heute erhalten geblieben. Diese molekularen Werkzeuge steuern die Ontogenese von Pflanzen und Tieren in kombinatorischer Weise, wobei dieselben Module in verschiedenen Organismen verschiedene Bedeutungen (Funktionen) haben können; dies gilt sogar für verschiedene Orte und Zeiten im selben Organismus (Abb. 1b). Wenn in solchen molekularen Netzwerken Mutationen einzelner Komponenten auftreten, so kann dies im günstigen Fall „sprunghafte“ Veränderungen im Phänotyp nach sich ziehen (Abb. 3: Wechsel vom Echsen- zum Schlangenhäutig). Abrupte Sprünge des Phänotyps können so dank geringer Änderungen des Genotyps erklärbar werden [26]. Damit liegen auch die Voraussetzungen für die Entstehung neuer Baupläne, d. h. für Makroevolution vor. Dass dabei die jeweilige (molekulare, zelluläre o. a.) Umgebung solche Prozesse kanalisieren, ja, sie in Rückwirkung auf das genetische Material im Zellkern (als *Constraints*) sogar initiieren kann (vgl. Abb. 1b, blauer Pfeil), ist für die vorliegende Betrachtung von entscheidender Bedeutung (Abb. 4, vier-beiniger Vogel). Um es explizit zu sagen: Die Umwelt (zu der auch das Entwicklungsmi-

lieu z. B. im Vogelei gehört) kann der Evolution eine bestimmte Richtung verleihen [19, 27]. Solche Einblicke führen die vom Neodarwinismus postulierte reine Zufälligkeit der Evolution *ad absurdum* und lassen auch wieder nach der Gerichtetheit einzelner evolutionärer Ereignisse fragen.

Als Beispiel für einen gerichteten Evolutionsschritt soll der Ablauf der Landnahme von Flora und Fauna dienen [22]. Es lässt sich zeigen, dass für einen erfolgreichen Landgang der Tiere das Land nicht nur zuerst durch die Flora erobert werden musste, sondern dass Pflanzen langgestreckte hochaufwachsende Formen entwickeln mussten, um den Boden mineralisch zu erschließen und gleichzeitig die Atmosphäre entsprechend für ein Leben der Tiere an Land vorzubereiten. Damit gaben Pflanzen eine im aquatischen Medium durchaus angelegte kugelige Form (z. B. bei Kugelalgen) für einen langgestreckten Wuchs an Land mehrheitlich auf, während Tiere ihre schon im Ei angelegte Rundform auch an Land bis hin zu komplexen Adultformen weiter ausdifferenzieren konnten. Wenn wir also überlegen, wie ein Leben für Tiere an Land evolutionär möglich wurde, so waren dieser zeitliche Ablauf und die damit einhergehenden morphologischen Anpassungen auf Seiten der Pflanzen notwendig. Der Landgang von Flora und Fauna stellt sich somit als ein notwendiges und gerichtetes Geschehen dar.

### Epigenetik und Vererbung erworbener Eigenschaften (Neolamarckismus)

Der Name Jean-Baptiste de Lamarck (1744–1829) ist mit dem Begriff der Vererbung erworbener Eigenschaften verbunden, was mit Aufkommen des Neodarwinismus als ein völlig abstruses Postulat abgetan wurde. Berühmt und viel belächelt war seine von ihm vorgeschlagene Erklärung zur Frage, wie die Giraffe zu ihrem langen Hals gekommen sei [3, 10, 13]. Jedoch war die Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften nie wirklich erledigt. Wenn Fliegen im Laboratorium einem Hitze- oder chemischen Stress ausgesetzt wurden, so änderten sich gewisse Flügelstrukturen bei einigen Individuen der kommenden Generation. Wurden diese Individuen selektiert und wieder unter Stress weitergezüchtet, so trat die morphologische Veränderung nach etwa 20 Generationen verlässlich auch ohne Stress auf, sie war genetisch assimiliert [28, 29]. Ähnliche Effekte wurden auch in freier Natur beobachtet (u. a. [30, 31]). Das relativ neue Feld der *Epigenetik* schließt hier an und vertieft das molekulare Verständnis solcher Prozesse (beachte Doppeldeutigkeit des Begriffs Epigenetik: Glossar [10, 32]). Durch die Erkenntnisse der molekularen Epigenetik deutet sich nun an, dass unter gewissen Umständen erworbene Eigenschaften der Eltern doch auf Nachkommen übertragen werden können. Methylierungen und Acetylierungen auf DNA- oder Histonebene sind entscheidende Mechanismen, um Gene in ihrer Funktion an- bzw. abzuschalten (vgl. Abb. 1b: molekulare Schalter). Zu einem nicht unerheblichen Teil sind diese Prozesse von den Erfahrungen des Individuums abhängig (z. B. Stress, Nahrung, Klima etc.), die seinem Genom im Laufe des Lebens ein eigenes *epigenetisches Muster* aufprägen. Diese epigenetischen Muster können auch in Keimzellen fixiert und damit entgegen der *Weismann-Barriere* (s. u.) in die nächsten Generationen hinein

übertragen werden. Somit können individuelle epigenetische Veränderungen (*Epiallele*) an die Nachkommen vererbt werden (*genetische Assimilation*). Solche Mechanismen wurden durch epidemiologische Studien bestätigt [32–35]. Die Epigenetik ist in den letzten Jahren zu einem bedeutenden Zweig der Genetik herangewachsen, die neben ihren aktuellen Anwendungen auch unser Verständnis der Evolution wesentlich ergänzen dürfte.

### Hans Driesch, einer der Väter der Stammzellbiologie und seine Teleologie

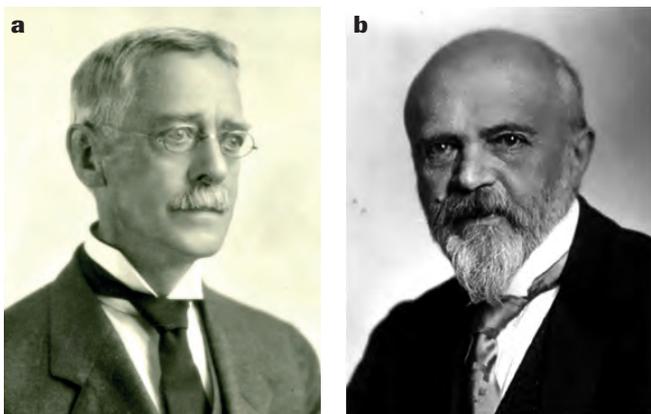
Die Stammzellbiologie hat in den letzten beiden Jahrzehnten zu gewaltigen Fortschritten und berechtigten Hoffnungen hinsichtlich ihrer medizinischen Anwendungsmöglichkeiten geführt. Dieser Fortschritt beruht auf der Möglichkeit, (a) adulte Zellen wieder in einen frühembryonalen genetischen Zustand zurückzuführen und (b) sie dann in rotierenden Zellkulturschalen in mehr oder weniger geordnete, dreidimensionale organartige Gewebestrukturen – Zellsphäroide oder *Organoide* – heranzuzüchten. Aus adultem Gewebe gewonnene sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) können mit solchen Technologien in organisierte Hirnstrukturen [36–39] und sogar in ganze menschliche Embryonalstrukturen [38, 40] entwickelt werden. An solchen Organoiden können unter Umgehung von Tierversuchen z. B. die Ursachen von Krankheiten an menschlichem Gewebe (zukünftig möglicherweise sogar patientenspezifisch) untersucht werden, um daraus maßgeschneiderte Therapien und Medikamente zu entwickeln.

Wenn man nach historischen Ursprüngen dieser Technologien sucht, so ragen aus meiner Sicht die beiden Namen Henry van Peters Wilson (1863–1939) und Hans Driesch (1867–1941) heraus (Abb. 5). Noch vor Ende des 19. Jahrhunderts haben beide damit experimentiert, Zellen aus meist einfachen Organismen in Meerwasser (o. ä. definierten Medien) in Glasschalen unter Rotation zu kultivieren. In diesen sogenannten Schüttelversuchen (sie waren der Beginn der Zellkulturtechnik) hat Wilson dissoziierte Zellen aus Schwämmen, Seesternen und

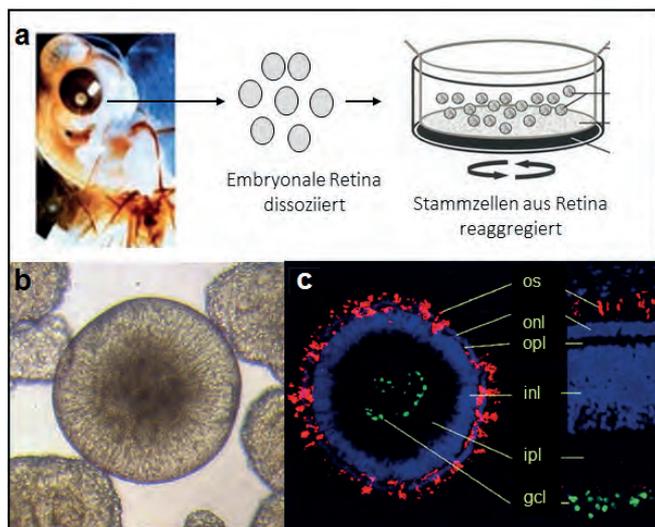
Molchen wieder reaggregiert, und er konnte damit überdies nachweisen, dass sich Zellen unterschiedlicher Herkunft – z. B. von verschiedenen Schwammarten – dann wieder separat zusammenfinden und sich zu Zellkugeln organisieren (segregieren). Wilson hat damit das Prinzip der Zell-Zell-Erkennung und Selbstorganisation *in vitro* entdeckt und kann als einer der Väter der Reaggregationstechnik gelten (Abb. 6; vgl. [37]).

Mindestens genauso weitreichend waren die Forschungen von Hans Driesch. Als Schüler u. a. von August Weismann war seine ursprüngliche Absicht, die Weismann'sche *Mosaiktheorie* zu bestätigen, nämlich das Postulat, dass bald nach der Befruchtung alle zukünftigen Zelltypen durch Verteilung verschiedener „Determinanten“ auf die frühen Furchungszellen ihre je spezifische chemische Codierung erhalten sollten, d. h., jede frühe Furchungszelle (Blastomere) sollte der spezifische Vorläufer für bestimmte spätere Zelltypen (Muskeln, Nervenzellen etc.) darstellen; insbesondere die Keimzellen sollten dadurch in eine vom restlichen Körper (dem sog. Soma) unabhängige und völlig segregierte Keimbahn geschleust werden (*Weismann-Barriere* [9, 10, 14]). Nachdem Wilhelm Roux durch Trennung eines frühen Furchungsstadiums am Amphibienkeim „halbseitige“ Amphibienembryonen hergestellt hatte (was allerdings methodisch unsauber war; s. [9]), machte sich Driesch mit Schüttelversuchen daran, das Verhalten von vereinzelt Zellen aus dem 4- bis 8-Zellstadium von Seesternen zu studieren. Er erwartete, dass sich aus jeder einzelnen Zelle nur ein bestimmter Teil des Embryos entwickeln sollte, also z. B. nur Muskeln, Nerven etc. Zu seiner Verblüffung fand er hingegen, dass sich – bei günstigem Verlauf des Experiments – aus einer einzigen Zelle *ganze* Seesternlarven mit allen dazu gehörigen Zelltypen entwickelten. Aus heutiger Sicht verstehen wir das Phänomen als genetische Rückführung der vereinzelt Zellen unter den gegebenen Kulturbedingungen im Glas (*in vitro*) in den Zustand einer befruchteten Eizelle, der Zygote, die dann als frühe „embryonale Stammzelle“ (vgl. oben: iPSC) wieder eine ganze Larve bilden kann. Mit diesem Phänomen, das als *embryonale Regulation* bekannt wurde, hat Driesch einen wesentlichen Beitrag zur Regenerationsbiologie geleistet, und wir können ihn durchaus als einen Vater der heutigen Stammzellbiologie anerkennen.

Driesch fasste seine Befunde treffend im Satz zusammen, dass die „*prospektive Potenz*“ der Blastomeren größer ist als ihre „*prospektive Bedeutung*“. Es waren eben nicht definierte Zellschicksale, welche die Zukunft seiner Zellen in der Glasschale bestimmten, sondern ein in diesen Zellen vorhandenes „Wissen“ über die gesamte Organisation, die zur zielgerichteten Herstellung eines kompletten Organismus führte. Für Driesch waren seine Befunde mehr als frappierend, sie haben sein Weltbild verändert. Er konnte sich seine Beobachtungen nicht rein reduktionistisch erklären, sondern hat eine nichtmaterielle, transzendente Lebenskraft (Entelechie, nach Aristoteles) postuliert, die jeder einzelnen Zelle innewohne und den „*Drang zur Ganzheit*“ (*Holismus*) bewirken sollte [14]. Dieses Denken impliziert zwangsläufig Zielgerichtetheit von biologischen Prozessen. Driesch geriet mit diesem teleologischen und vitalistischen Ansatz nicht nur in Gegensatz zu vielen seiner damaligen strikt materialistisch argumentierenden Kollegen, sondern auch zu



**Abb. 5.** Die zwei meist vergessenen Väter der Regenerations- und Stammzellbiologie: – **a.** Henry van Peters Wilson im Alter von etwa 60 Jahren. – **b.** Hans Driesch, Entwicklungsbiologe und bekannt als Begründer des Neovitalismus. [Collections Johns Hopkins University and pictorial collection. <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/52096> | [www.liber.liber.it](http://www.liber.liber.it)]



**Abb. 6.** Retinale Stammzellen aus dem Hühnerembryo als Modell für Selbstorganisation und eine zielgerichtete Entwicklung. – **a.** Aus der embryonalen Retina entnommene Stammzellen aggregieren *in vitro* zu Zellkugeln. – **b.** Aufsicht auf ein solches 3D-Zellkonstrukt (Organoid) mit kompletter Gewebeschichtung. Es wird von Hunderten von Zellen gebildet. – **c.** Mikroskopischer Schnitt einer solchen Zellkugel (links) im Vergleich zu einer normalen Retina (rechts), die planar ausgebildet ist. Die Reaggregationstechnologie wird heute im Tissue Engineering mit Stammzellen eingesetzt und geht auf H. P. Wilson und H. Driesch zurück (vgl. Abb. 5). Abkürzungen der Zellschichten: *os*, äußere Segmente der Photorezeptoren; *inl*, *onl*, innere und äußere Körnerschicht; *ipl*, *opl*, innere und äußere synaptische (plexiforme) Schicht; *gcl*, Ganglienzellschicht.

den aufkommenden sozialdarwinistisch-rassistisch geprägten Ideologien, die er dezidiert ablehnte (Letzteres gilt übrigens auch für den o.g. Otto Kleinschmidt). Wohl auch deshalb vom Lehrstuhl verdrängt, wandte er sich der Biophilosophie zu, wurde Professor für Philosophie in Köln und Leipzig und wurde mit seinen Ideen der Begründer des Neovitalismus, der in den 1920er Jahren auf breites Interesse stieß.

Aber die Zeit arbeitete schon längst gegen Driesch, und dies sollte sich in den folgenden Jahrzehnten nur noch verschärfen. Mit der Entdeckung der Chromosomen und ihrer Bedeutung für die Vererbung, dem Genkonzept, dem zentralen Dogma der Molekularbiologie [16, 17] und mit der Ausarbeitung der „modernen Synthese der Evolutionsbiologie“ [13] waren Teleologie und Vitalismus endgültig aus dem Vokabular der Evolutionsforscher gestrichen; allein diese Begriffe unter Biologen zu nennen, war bis vor kurzem ein absolut vermintes Gelände („no-go area“) geworden. Es war insbesondere das zugrunde gelegte Postulat einer strikten Korrelation von Genotyp und Phänotyp, das verlangte, dass die Evolution rein zufällig verlaufen müsse, weil Mutationen und Rekombinationen auf DNA-Ebene dem Zufall unterworfen seien [15]. Was rein zufällig ist, hat eben keine Richtung und kann demnach auch keinem Zweck dienen (was jedoch „rein zufällig“ bedeutet, ist durchaus nicht trivial, bleibt aber meist unbedacht; s. [41]).

Die Frage nach Gerichtetheit in Form eines inhärenten Drangs nach Ganzheit in Drieschs Experimenten, in der Biologie auch als *Regulation* bezeichnet, blieb jedoch weiterhin ein Forschungsthema. Dies wurde beispielsweise mit einem

Experiment von Fankhauser zur Zellgrößenregulierung deutlich [42]. In Molchlarven nimmt die Zellgröße mit zunehmender Polyploidie (mehr als ein doppelter Chromosomensatz) in allen Geweben zu, obwohl die Größe des ganzen Tieres gleichbleibt. Dies wird besonders sichtbar im pronephrischen Kanal (Vorläufer der Nieren) der Larven. Die Größe der Röhrenstruktur bleibt bei Tieren unterschiedlichen Ploidiegrades gleich groß, doch wird sie bei polyploiden Tieren von weniger, dafür aber größeren Zellen ausgebildet. Selbst Albert Einstein war von diesem Experiment verwirrt und ließ ihn ins Mystische flüchten „...*The importance of the cell as ruling element of the whole had been overestimated previously. What the real determinant of form and organization is, seems quite obscure*“ (Zitat aus [1]). Immerhin ist in diesem Beispiel eine Zielgerichtetheit zur Erreichung einer bestimmten Körpergröße, einer bestimmten Ganzheit nicht zu leugnen.

Es ließen sich zahlreiche ähnliche Beispiele aufzählen. Mich selbst haben unsere Forschungen zur gewebetypischen Reaggregation von embryonalen Stammzellen aus der Vogel- und der Mausretina über Jahrzehnte fasziniert. Nicht zuletzt haben sie zum Durchbruch der heutigen Stammzell- und Regenerationsmedizin beigetragen und weisen – wie oben angedeutet – ursprünglich bis auf H. P. Wilson und H. Driesch zurück (Abb. 6; Übersicht in [37, 43, 44]). Die Retina ist als Modellobjekt für derartige Studien aufgrund ihrer klaren Anordnung von Zellen und ihrer dreigliedrigen Schichtenstruktur besonders gut geeignet (Abb. 6c, rechts). Schon Aaron Moscona und Malcolm Steinberg hatten in reagregierten Zellkugeln aus der embryonalen Hühnerretina gewebetypische Strukturen erkannt. Je nach den gewählten Kulturbedingungen, also der Zusammensetzung des Mediums (z.B. Salze, Wachstumsfaktoren, Seren etc.) und der Art der Rotation konnten wir in unseren Retinosphäroiden den relativen Anteil bestimmter Zelltypen (z.B. der verschiedenen Photorezeptoren), ja sogar zusammenhängende schichtenähnliche Strukturen sowohl in korrekter als auch in invertierter Anordnung gezielt herstellen. Durch Beimischung von Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) erzielten wir in einem solchen *In vitro*-Ansatz eine normal geschichtete retinale Kugelstruktur (Retinosphäroid; allgemeiner heute als *Organoid* bezeichnet, [37, 45, 46]; Abb. 6). Wir hatten also als Erste gezeigt, dass ausgehend von vereinzelt Stammzellen (a) eine annähernd komplette Strukturbildung *in vitro* möglich ist und (b) diese nicht nur allein von retinalen Genen, sondern ebenfalls auch von umgebenden Zellen bzw. Faktoren abhängt. Vergleiche zur komplexen Vernetzung der sogenannten *inneren plexiformen Schicht* (IPL; die innere der beiden synaptischen Schichten der Retina) zeigten besonders eindrucksvoll, dass – abhängig von den gewählten Kulturbedingungen – verschiedene Wege hin zum Ziel einer korrekt vernetzten IPL besritten werden können. Auch wenn nicht in jedem Ansatz eine komplette Zellschichtung erreicht wurde, so wurde doch immer wieder deutlich, dass die vereinzelt Zellen in ihrer artifiziellen Umgebung eine strukturierte Retina „herstellen wollten“. Die Zielorientiertheit war nicht zu übersehen, und die Frage, wie dies zu interpretieren sei, war stets präsent. Klar ist jedenfalls, dass es nicht die Gene alleine sind, die diese Prozesse steuern, sondern

die jeweilige Zellumgebung stellt vielfache Weichen hin zu diesem Ziel. Wie von Kirschner und Kollegen postuliert, gehen auch wir von selbstorganisatorischen, emergenten Prozessen in unserem Kulturansatz aus, die den Ausgang des jeweiligen Experiments bestimmen [47]. Die Zahl der möglichen Umgebungsparameter und ihrer jeweiligen Werte, die die entstehenden 3D-Zellstrukturen im Detail mitbestimmen, ist immens und daher letztlich nicht genau kontrollierbar. Desto erstaunlicher ist daher bei allen Entwicklungsprozessen deren immer wieder zu beobachtende Zielorientierung und Zielgenauigkeit. Um die Begriffe „Ziel“ und „Orientierung“ zu vermeiden, spricht man hier von der *Robustheit* biologischer Prozesse [8]. Gerade auch für den erfolgreichen Verlauf einer jeden Normalentwicklung ist Robustheit das oberste Regulativ. Dies bedeutet, dass trotz der unzähligen Entwicklungsmöglichkeiten, die durch das gegebene Genom und die davon abhängigen modularen molekularen Netzwerke prinzipiell realisierbar wären (man könnte dies als individuelles „genomisches Potential“ bezeichnen), der tatsächliche Entwicklungsweg jedoch durch die je gegebene raum-zeitliche Umgebung kanalisiert und beschränkt wird. Dies ist mit Selbstorganisation und Emergenz in diesem Zusammenhang gemeint [41, 48]. Wenn Kirschner et al. vom Universum der möglichen Phänotypen sprechen (s. o.), so soll genau dies ausgedrückt werden (meine Übersetzung aus [1]): „...Wie tiefgreifend wir den Genotyp auch untersuchen, kann er den aktuellen Phänotyp doch nicht vorhersagen, sondern er kann nur einen Eindruck vom Universum der möglichen Phänotypen vermitteln... Biologische Systeme sind evolviert, um diese Phänotypen zu beschränken, und in selbstorganisierenden Systemen wird der Phänotyp ebenso stark von externen Bedingungen und zufälligen Ereignissen abhängen wie es seine molekularen Komponenten von seiner gencodierten Struktur tun“.

### Teleologie und Teleonomie – eine wichtige Unterscheidung

Wird man dabei nicht unvermittelt an die Teleologie und Drieschs Ideen zum Vitalismus erinnert? Jedenfalls ist im Begriff der Robustheit eine Zielgerichtetheit hin aufs Ganze zweifellos enthalten. Wie oben erläutert, war aufgrund des Postulats der reinen Zufälligkeit (was zum Dogma erhoben wurde) eine mögliche Gerichtetheit im Evolutionsverlauf für immer *ad acta* gelegt worden. In manch anderen Bereichen der Biologie traf dies eigentlich nie vollständig zu. Jede physiologische Reaktion hat nämlich eine (bevorzugte) Richtung und dient – eingebunden in komplexe Netzwerke – einem Zweck bzw. erfüllt eine besondere Funktion [14]. Allerdings spricht kein Physiologe hierbei von *Teleologie*, sondern es wurde für derartige Prozesse der Begriff der *Teleonomie* eingeführt, welcher nichts anderes als Gerichtetheit und Zweckdienlichkeit ausdrücken soll. Es waren Einsichten aus der biologischen Kybernetik über rückgekoppelte Prozesse, mit denen „ganzmachende Prozesse“ auf materieller Basis erklärbar wurden. Teleonomie bezeichnet demnach zielgerichtete Prozesse, die einer biologischen Funktion dienen und somit einen biologischen Sinn und Zweck haben, die aber – und dies ist die Abgrenzung gegenüber Teleologie – keine Erklärung „von außen“, keine Transzendenz beanspruchen.

### „Molekularer Vitalismus“ von Kirschner

Es ist eben nicht eine durch Gene festgelegte Determiniertheit (*Genozentrismus* des Neodarwinismus [3, 4]), welche Ontogenese wie auch Phylogenese allein beherrscht, denn jede phänotypische Entwicklung wird mindestens ebenso von einer nicht bestimmbaren Umweltabhängigkeit geleitet, eine Einsicht, die Kirschner et al. zu ihrer provozierenden Überschrift „Molecular vitalism“ im o.g. Artikel brachten [1, 2]. Dort heißt es am Ende (meine Übersetzung) „...Am Übergang zum 21. Jahrhundert richten wir einen letzten wehmütigen Blick auf den Vitalismus, nur um zu betonen, wie notwendig es ist, über Analysen von Genen, Proteinen und RNA-Komponenten hinauszukommen (was bald ein Ding der Vergangenheit sein wird) und um uns einer Untersuchung der ‚vitalistischen‘ Eigenschaften von molekularer, zellulärer und organischer Funktion zuzuwenden“. Was meinen Kirschner et al. nun mit ihrem „Vitalismus“, machen sie damit wie Driesch einen Schwenk zur Transzendenz? Nein, dies sicherlich nicht. Allerdings insistieren auch sie darauf, wie schon Driesch, dass Lebewesen nicht rein mechanistisch zu erklären sind und dass der oft verwendete Maschinenvergleich in der Biologie hinkt. Sie fragen aber, wie in einer potentiell nicht-deterministischen Welt die Entwicklung von Organismen und ihre Physiologie so erstaunlich robust sein können. Diese überragende Robustheit scheint auch für sie „vitalistische Kräfte“ nahelegen. Da sie eine Entelechie, eine transzendente Lebenskraft aber ablehnen, schlagen sie vor, das Wesen der Robustheit nun auf chemischer Basis zu verstehen. Hierbei setzen sie auf zukünftige Fortschritte in der Systembiologie. Insbesondere von Forschungen mit Künstlicher Intelligenz (KI) erhoffen sie, die Wechselwirkungen der immensen molekulargenetischen Netzwerkverschränkungen im Zusammenhang mit den Einflüssen nicht-determinierter Umweltfaktoren zu dechiffrieren, um so Erkenntnisse über die Ursachen der biologischen Robustheit, ja, schließlich über das Phänomen „Leben“ erzielen zu können (s. auch [18, 49]). Somit plädieren diese Autoren nicht für einen echten Vitalismus, sondern bleiben auf dem Boden reduktionistischer Naturforschung. Unnötig zu betonen, dass die Erfüllung dieser Hoffnung offenbleibt und selbst von führenden KI-Forschern bezweifelt wird.

### Biologie in einer nicht voll erschließbaren Welt

Eine Haupteckenerkenntnis der postgenomischen Ära ist, dass die Expression vieler Gene maßgeblich durch die Umwelt gesteuert wird (vgl. Glossar: *Nature-vs.-Nurture*-Diskussion und *phänotypische Plastizität*; Abb. 1), wozu die Forschungen von *Evo-Devo* und Epigenetik wesentlich beigetragen haben. Diese Erkenntnis machte vollends klar (was schon vorher nahelag), dass die Standardlehre des Neodarwinismus unvollständig ist und eine Ergänzung braucht; manche Autoren forderten sogar einen völligen Neuanfang der Evolutionslehre [3, 6, 9]. So sagte etwa Amundson „*Evo-Devo-Denken und strikte Populationsgenetik sind unvereinbar. Das eine oder das andere muss verschwinden, bevor eine neue Synthese möglich wird*“. Wenn auch das genomische Potential jedes Individuums unter Einfluss aller in seiner Ontogenese auftretenden Zufallseinflüsse eine *de facto* unendliche Anzahl von Phänotypen als möglich erscheinen

**GLOSSAR**

Begriff	Erläuterung	Referenz
<b>Assimilation, genetische</b>	Durch Umwelt bedingte phänotypische Veränderungen, die in Nachkommen genetisch fixiert und weitervererbt werden.	Waddington [52] Gilbert, Epel [19]
<b>Eco-Evo-Devo</b>	Ecological Evo-Devo: durch Umwelteinflüsse bedingte Evo-Devo-Prozesse.	Davidowitz [27] Gilbert, Epel [19]
<b>Constraints</b>	Entwicklungsbedingte Beschränkungen auf Evolution; z. B. physikalische und morphogenetische Constraints.	Gilbert [9] Mazur [6]
<b>Epiallel</b>	Chromatin-Varianten, die weitervererbt werden können; meist durch bestimmte DNA-Methylierungsmuster in Keimbahn.	Gilbert, Barresi [10]
<b>Epigenetik</b>	Beachte 2 Betrachtungsebenen: a) Epidemiologische Ebene: Beobachtungen von Vererbungsmustern; z. B. Lebensweise (Nahrung, Rauchen, Stress, etc.) auf Nachkommen. b) Genetische Ebene: Mechanismen, die den Phänotyp beeinflussen, ohne dass die DNA-Nucleotidsequenz geändert wird; z. B. über Regulation der Genexpression durch Methylierung u. Acetylierung von Genschaltern und/oder Histonproteinen.	Gilbert [9] Kegel [34]
<b>Epigenetische Muster</b>	Lebenslang individuell erworbene molekulare Veränderungen auf der DNA- bzw. Histonebene; epigenetische Muster können u. U. vererbt werden; widerspricht dem Postulat der Weismann-Barriere.	Gilbert, Barresi [10]
<b>Genduplikation</b>	Evolutionär sehr wichtig: durch Genduplikation entstanden ganze Familien verwandter Gene (z. B. Hox-Gene). Eines der beiden duplizierten Gene kann zunächst redundant sein und später neue Funktion übernehmen.	Gilbert [9]
<b>Genom</b>	Summe aller Gene eines Organismus; in jeder Körperzelle vorhanden.	Gilbert [9]
<b>Genozentrismus</b>	Genzentrierter Determinismus des Neodarwinismus, der annimmt, dass der Genotyp den Phänotyp vollständig repräsentiert.	Amundson [3]
<b>Gradualismus</b>	Vorstellung, dass evolutionärer Wandel sich sehr langsam und gleichmäßig vollzieht; Gegensatz ist Punktualismus.	Storch et al. [12] Gilbert [9]
<b>Holismus</b>	Hier: Drang zu ganzheitlichen Strukturen (Teleonomie; vgl. Abb. 4).	Turner [10]
<b>Hox-Gene</b>	Wichtige Familie von Entwicklungsgenen (auch als Mastergene bezeichnet). Auf Genebene besitzen sie eine konservierte Homeobox (180 Nucleotide), auf Proteinebene eine Homeodomäne mit 60 Aminosäuren.	Gilbert [9]
<b>Genotyp</b>	Genetische Ausstattung eines Individuums	Gilbert [9]
<b>Kanalisation</b>	Steuerung der Entwicklung durch Randbedingungen; s. Constraints.	Gilbert [9]
<b>Konvergenz, evolutionäre</b>	Unabhängige Evolution gleicher Merkmale bei nicht verwandten Organismen infolge einer Anpassung an ähnliche Umweltbedingungen.	Conway-Morris [24]
<b>Makroevolution</b>	Bezeichnet große morphologische Neuerungen in der Evolution.	Mayr [13] Storch et al. [12]
<b>Mikroevolution</b>	Evolution erklärt als Summe vieler kleiner Veränderungen; vgl. Makroevolution	Storch et al. [12]
<b>Modularität</b>	Nicht nur Morphologie ist modular, sondern auch viele DNA-Regionen, die als Enhancer fungieren.	Gilbert [9]
<b>Mosaiktheorie der tierischen Entwicklung</b>	August Weismanns Postulat, nach dem das spätere Zellschicksal (der Zelltyp) gleich nach der Befruchtung in den sog. Furchungszellen festgelegt wird. Diese Annahme ist meist unzutreffend.	Gilbert [9]
<b>Nature-vs.-Nurture Diskussion</b>	Frage nach dem relativen Einfluss des Genoms und der Umwelt auf Entwicklung und Leben von Organismen.	Gilbert, Epel [19]
<b>Organoide</b>	Aus Stammzellen in Zellkultur gezüchtete kugelförmige 3D-Zellkonstrukte, die einer best. Gewebe- bzw. Organstruktur ähnlich sind; vgl. 3D-Zellsphäroide.	Layer [37]
<b>Parsimonie, molekulare</b>	Molekularer „Werkzeugkasten“: Entwicklung arbeitet mit einem beschränkten Set von genetischen und molekularen Netzwerken.	Gilbert [9] Mazur [6]
<b>Phänotyp</b>	Morphologisches Erscheinungsbild eines Organismus; der Organismus „in Gänze“.	Storch et al. [12]
<b>Plastizität, phänotypische</b>	Umweltbedingte morphologische Anpassung; z. B. Kiefergröße abhängig von Diät; u. U. kann dies auch genetisch fixiert sein.	Gilbert, Epel [19]
<b>Pleiotropie</b>	Fähigkeit eines Gens, verschiedene Funktionen in verschiedenen Zellen auszuüben.	Gilbert [9]
<b>Ploidiegrad</b>	Anzahl der Chromosomensätze in Zellen; haploid, einfacher; diploid, doppelter, polyploid, mehr als doppelter Chromosomensatz.	Gilbert [9]
<b>Punktualismus</b>	Gegenteil von Gradualismus, s. dort.	Storch et al. [12]
<b>Regulation, embryonale</b>	Wiederherstellung einer ganzen Körperstruktur aus wenigen (Stamm-)Zellen; z. B. bei Regenerationsphänomenen (Bsp. Schwanz bei Eidechsen).	Gilbert [9]
<b>Robustheit</b>	Eigenschaft entwicklungsbiologischer Prozesse, eine bestimmte Zielstruktur verlässlich immer wieder, evtl. auch auf unterschiedlichen Wegen zu erreichen.	Gilbert [9]
<b>Teleologie und Teleonomie</b>	Zielgerichtetheit biologischer Prozesse; beachte unterschiedliche Definitionen, mit oder ohne Einwirkung transzendenter „Lebenskräfte“ (Teleologie ↔ Teleonomie).	Turner [10]
<b>Tinkering, „Basteleien mit Werkzeugkasten“</b>	Raum-zeitlich regulierte Expression gleicher/ähnlicher Gene (bzw. deren Proteine) führt zu vielen Phänotypen, durch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterotopie (Genexpression an anderem Ort)</li> <li>• Heterochronie (G. zu anderer Zeit)</li> <li>• Heterometrie (Stärke der G. ändert rel. Größen/Form von Strukturen)</li> <li>• Heterotypie (G. ändert zugleich Proteinstruktur)</li> </ul>	Arthur [7] Gilbert [9]
<b>Vitalismus</b>	Annahme, dass das Phänomen „Leben“ auf eine spezifische Lebenskraft ( <i>vis vitalis</i> ), also eine transzendente, mit reduktionistischen Methoden nicht fassbare Kraft zurückgehe.	Gilbert [9] Turner [10]
<b>Weismann-Barriere</b>	Nach August Weismann benanntes Postulat, dass Keimbahn und Soma strikt getrennt sind, d.h., dass die Keimzellen nur die ererbte und ggf. mutativ veränderte Information weitergeben, dass aber individuelle, umweltabhängige Anpassungen des Organismus nicht vererbt werden. Wird durch Vererbung epigenetischer Muster widerlegt.	Gilbert [9]
<b>3D-Zellsphäroide</b>	s. Organoide	Layer [37]

lassen (Schätzungen ergeben dafür mehr als die Anzahl der Atome im ganzen Universum; s. auch [18, 49]), so verlief die Evolution tatsächlich alles andere als „rein zufällig“ (s. Glossar: *Robustheit, Kanalisierung, Constraints*). Durch eine beschränkte Anzahl molekulargenetischer Netzwerke während der Ontogenese gesteuert, ist einerseits das evolutionäre Geschehen zwar nicht vollständig determiniert, aber andererseits auch nicht rein zufällig. Denn die Stammesgeschichte war und ist stark umweltabhängig. Sie weist Anzeichen von abrupten Brüchen und gerichteten Schüben auf. Ihr Fortgang, ebenso wie ein mögliches endgültiges Ziel, kann nicht prognostiziert werden. Immerhin scheint – was die Komplexität von organischen Strukturen angeht – mit dem Auftauchen von *Homo sapiens* und den überragenden Leistungen seines Gehirns der Höhepunkt der bisherigen Evolution erreicht worden zu sein, wird doch das menschliche Gehirn allgemein als die komplexeste Struktur im Universum angesehen.

Sowohl in der Individualentwicklung (Ontogenese) als auch in der Stammesgeschichte (Phylogenese) kann ein *Drang zur Ganzheit* erkannt werden; in der Ontogenese (wie auch bei Regenerationsphänomenen) zur Herstellung des ganzen Organismus (bzw. ganzer Strukturen, s. Abb. 4: das zusätzliche Beinpaar am Hinterende des Vogels ist als einzelne Extremität dennoch „ganz“, d. h. normal dreigliedrig gebildet), in der Phylogenese zur Herstellung eines Konvoluts von Organismengruppen, welche sich in gesamten ökophysiologicalen Zusammenhängen (Stoffkreislauf, Energiefluss) zu einem ganzheitlichen Funktionsgefüge ergänzen müssen. In beiden Prozesssphären (Ontogenese und Phylogenese) zeigt sich also eine Gerichtetheit. Was bei Driesch noch unter Teleologie und Vitalismus lief, wird heute unter Teleonomie und Robustheit verhandelt. Der Begriff Teleonomie hilft für das philosophische Verständnis der Evolution allerdings wenig weiter, weil er zumindest in diesem Feld die Kernfragen nach Kausalität und Finalität nicht auflösen kann, denn der Ursprung des Lebens auf der Erde bleibt weiterhin ungeklärt (z. B. aus chemischer Ursuppe, oder Keime aus Weltall [50]), und ob das finale Ziel der Evolution die Hervorbringung des Menschen ist – wie weltanschaulich oft interpretiert – bleibt unentschieden. Auch wenn sich für manchen Naturwissenschaftler und Philosophen die Evolution als gerichtet darstellt [51], bleibt der Begriff Teleologie wissenschaftlich unangemessen, weil er – nach o. g. Definition – transzendente Einflüsse auf Naturphänomene miteinschließt.

Die Fragen nach Teleologie und Vitalismus selbst sind aber weder unsinnig noch illegitim, sondern gehören zum Kern naturphilosophischen Denkens. So fragt man, ob das Phänomen *Leben* in einer prinzipiell nicht determinierten Welt überhaupt naturwissenschaftlich lösbar ist, oder hat es doch etwas spezifisch Eigenes und Unauflösbares, eben Vitalistisches an sich? Scott Turner charakterisiert Leben in seinem lesenswerten Buch als „*striving for something*“, also der Eigenschaft, dass alle Organismen auf allen Hierarchieebenen – von der Zelle bis zum Ökosystem – offenbar ein Ziel verfolgen, also durch Intentionalität ausgezeichnet sind [14]. Er weist nach, dass die Fragen nach Teleologie und Vitalismus wissenschaftlich immer noch aktuell sind (s. auch [8]). Leider brächten sie aber den

Biologen in das Dilemma von *Hobsons Choice*: Entweder (a) er arbeitet wissenschaftlich korrekt, d. h. strikt reduktionistisch, wird dabei aber wohl keine Antworten bekommen, oder (b) er lässt Transzendenz in seinem Denken zu, bekennt sich damit als Vitalist und verlässt dann aber auch das Feld der echten Naturwissenschaft. Mit reduktionistischen Methoden lässt sich dieses Dilemma jedenfalls nicht lösen. In der postgenomischen Ära angekommen, scheinen mir folgende Schlüsse bedeutend zu sein, dass (a) die Fragen nach Teleologie und auch Vitalismus wissenschaftlich legitim und immer noch aktuell sind, dass sie (b) allerdings wissenschaftlich nicht beantwortet werden können, und – wichtig – (c) sich Biologen genau mit diesen beiden Erkenntnissen bescheiden sollten.

Die Geschichte des Neodarwinismus hat gezeigt, dass es gefährlich ist, wissenschaftliche Erkenntnisse zu Dogmen, zu letztgültigen Wahrheiten zu erheben. Es ist zwar verständlich, dass nach den großen Erfolgen der Physik zu Beginn des letzten Jahrhunderts die Biologen endlich gleichziehen und nicht mehr als Ameisenzähler bezeichnet werden wollten („*physics envy*“: wie Ernst Mayr selbst schreibt, wurden viele Biologen Anfang des 20. Jahrhunderts vom Neid auf die Physiker getrieben). Trotzdem ist es rückblickend erstaunlich, wie vollständig sich die neodarwinistische, genzentrierte Sicht nicht nur in Wissenschaftlerkreisen als „*letztendliche, unverrückbare Wahrheit*“ durchsetzen konnte, sondern wie effektiv sie sich im Bewusstsein der Allgemeinheit unserer westlichen Gesellschaften – sozusagen als *Theory of Everything* – einnisten konnte. Wenn auch die eingängige Populäraussage *survival of the fittest* noch immer treffend unsere turbokapitalistische Welt abbildet (und rechtfertigt), so wurde sie von Evo-Devo längst zu „*arrival of the fittest*“ umgemünzt und der Erkenntnis angepasst, dass Evolution – soll sie überhaupt stattfinden – sich wesentlich „im Embryo“ abspielen muss. Und dass onto- und phylogenetische Prozesse nicht rein zufällige, sondern gerichtete Prozesse sind, ist längst wieder Gegenstand internationaler Konferenzen. Mit welchen Begriffen man sie belegt, wird noch verhandelt.

### Danksagung

Der Autor dankt den Kollegen Dr. Kurt Bangert (Bad Nauheim), Dr. Nico Coronato (Griesheim), Prof. Dr. Ulrich Lüttge (Darmstadt), Dr. Klaus Rehfeld (Stuttgart), Prof. Dr. Jan C. Schmidt (Mainz), PD Dr. Elmar Willbold (Hannover) für kritisches Gegenlesen und hilfreiche Kommentare zu diesem Artikel.

### Literatur

- [1] M. Kirschner, J. Gerhart, T. Mitchison: Molecular „Vitalism“. *Cell* **100**, 79 (2000).
- [2] M. W. Kirschner, J. C. Gerhart: Die Lösung von Darwins Dilemma. Rowohlt Verlag. Reinbek 2007.
- [3] R. Amundson: The Changing Role of the Embryo in Evolutionary Thought: Roots of Evo-Devo. Cambridge University Press. Cambridge/UK 2005.
- [4] A. Minelli: Forms of Becoming. The Evolutionary Biology of Development. Princeton University Press. Princeton, NJ/USA 2009.
- [5] M. Pigliucci, G. Müller: Evolution – The Extended Synthesis. MIT Press, Cambridge, MA/USA 2010.
- [6] S. Mazur: Altenberg 16 – An Exposé Of The Evolution Industry (2008). North Atlantic Books. Berkeley, CA/USA 2010.
- [7] W. Arthur: Evolution. A Developmental Approach. Wiley-Blackwell. Chichester, UK 2011.
- [8] C. J. Austin, L. Nuno de la Rosa: Dispositional Properties in Evo-Devo. In: L. Nuno de la Rosa, G. Müller (Hrsg.): Evolutionary Developmental Biology: A Reference Guide. Springer Nature Switzerland 2021.
- [9] S. F. Gilbert: Developmental Biology.

9<sup>th</sup> Ed. Sinauer. Sunderland, MA/USA 2010. – [10] S. F. Gilbert, M. J. F. Barresi: *Developmental Biology*. 12<sup>th</sup> Ed. Sinauer. Sunderland, MA/USA 2019. – [11] L. Nuno de la Rosa, G. Müller: *Evolutionary Developmental Biology: A Reference Guide*. Springer Nature Switzerland 2021. – [12] V. Storch, U. Welsch, M. Wink: *Evolutionsbiologie*. 2. Aufl. Springer. Berlin, Heidelberg 2007. – [13] E. Mayr: *Die Entwicklung Der Biologischen Gedankenwelt: Vielfalt, Evolution und Vererbung*. Springer. Berlin, Heidelberg 1984. – [14] J. S. Turner: *Purpose & Desire. What makes something “alive” and why modern darwinism has failed to explain it*. Harper Collins Publ. 2017. – [15] J. Monod: *Zufall und Notwendigkeit. Philosophische Fragen der modernen Biologie*. Piper. München 1971. – [16] G. W. Beadle, E. L. Tatum: *Genetic Control of Biochemical Reactions in Neurospora*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **27**, 499 (1941). – [17] F. Crick: *Central dogma of molecular biology*. *Nature* **227**, 561 (1970). – [18] D. Eisenberg, E. M. Marcotte, I. Xenarios, T. O. Yeates: *Protein function the post-genomic era*. *Nature* **405**, 823 (2000). – [19] S. F. Gilbert, D. Epel: *Ecological Developmental Biology: Integrating Epigenetics, Medicine, and Evolution*. Sinauer Assoc. Sunderland, MA/USA 2009. – [20] O. Kleinschmidt: *Der weitere Ausbau der Formenkreislehre*. *J. für Ornithol.* **74**, 405 (1926). – [21] M. Beleites: *Umweltresonanz*. Telesma-Verlag. Treuenbrietzen 2014. – [22] P. G. Layer, U. Lüttge: *Faden oder Kugel und die Landnahme von Flora und Fauna*. *Naturw. Rdsch.* **73**, 572 (2020). – [23] S. J. Gould, N. Eldredge: *Punctuated Equilibrium at the Third Stage*. *Syst Zool.* **35**, 143 (1986). – [24] S. C. Morris: *Life’s Solution: Inevitable Humans in a Lonely Universe*. Cambridge University Press. Cambridge, UK 2003. – [25] A. Lange: *Evolutionstheorien im Wandel. Ist Darwin überholt?* Springer. Berlin, Heidelberg 2020. – [26] D. J. Rashid et al.: *From dinosaurs to birds: a tail of evolution*. *EvoDevo* **5**: 25 (2014). – [27] G. Davidowitz (Book Review): *Ecological Developmental Biology: Integrating Epigenetics, Medicine and Evolution*. Scott F. Gilbert and David Epel. *Integr. Comp. Biol.* **49**, 727 (2009). – [28] C. H. Waddington: *Genetic Assimilation of an Acquired Character*. *Evolution* **7**, 118 (1953). – [29] T. Dobzhansky: *Vitalist evolution*. *J. Hered.* **40**, 313 (1949). – [30] R. Goldschmidt: *Intersexuality and Development*. *Am. Nat.* **72**, 228 (1938). – [31] M. J. West-Eberhard: *Phenotypic plasticity and the origins of diversity*. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* **20**, 249 (1989). – [32] P. T. Saunders: *Epigenetics and Evolution*. *Hum Dev.* **60**, 81 (2017). – [33] G. Kaati, L. O. Bygren, S. Edvinsson: *Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents’ and grandparents’ slow growth period*. *Eur. J. Hum. Genet.* **10**, 682 (2002). – [34] B. Kegel: *Epigenetik. Wie Erfahrungen vererbt werden*. Dumont. Köln 2009. – [35] I. Mendizabal et al.: *Epigenetics and evolution*. *Integrative and Comparative Biology* **54**, 31 (2014). – [36] M. A. Lancaster et al.: *Guided self-organization and cortical plate formation in human brain organoids*. *Nat. Biotechnol.* **35**, 659 (2017). – [37] P. G. Layer: *Humane Organoide: Ein biomedizinischer Durchbruch mit neuen Zellen und alter Technik*. *Biol. Unserer Zeit* **47**, 312 (2017). – [38] J. Kim, B. K. Koo, J. A. Knoblich: *Human organoids: model systems for human biology and medicine*. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **21**, 571 (2020). – [39] C. A. Trujillo et al.: *Reintroduction of the archaic variant of NOVA1 in cortical organoids alters neurodevelopment*. *Science* **371**, eaax2537 (2021). – [40] B. Koo et al.: *Past, Present, and Future of Brain Organoid Technology*. *Mol. Cells.* **42**, 617 (2019).

– [41] J. C. Schmidt: *Das Andere der Natur*. Hirzel-Verlag. Stuttgart 2015. – [42] G. Fankhauser: *Maintenance of normal structure in heteroploid salamander larvae, through compensation of changes in cell size by adjustment of cell number and cell shape*. *J. Exp. Zool.* **100**, 445 (1945). – [43] P. G. Layer, E. Willbold: *Histogenesis of the Avian Retina in Reaggregation Culture: From Dissociated Cells to Laminar Neuronal Networks*. *Int. Rev. Cytol.* **146**, 1 (1993). – [44] P. G. Layer, A. Rothermel, E. Willbold: *From stem cells towards neural layers: A lesson from re-aggregated embryonic retinal cells*. *Neuroreport.* **12**, A39 (2001). – [45] G. Vollmer, P. G. Layer, A. Gierer: *Reaggregation of embryonic chick retina cells: Pigment epithelial cells induce a high order of stratification*. *Neurosci. Lett.* **48**, 191 (1984). – [46] P. G. Layer et al.: *Of layers and spheres: The reaggregate approach in tissue engineering*. *Trends Neurosci.* **25**, 131 (2002). – [47] P. G. Layer: *Brains Emerging: On Modularity and Self-Organisation of Neural Development in Vivo and in Vitro*. In: [48]. – [48] L. H. Wegner, U. Lüttge (Hrsg.): *Emergence and Modularity in Life Sciences*. Springer. Cham, CH 2019. – [49] G. A. Thorisson: *Genotype-phenotype databases: Challenges and solutions for the post-genomic era*. *Nat. Rev. Genet.* **10**, 9 (2009). – [50] Steele et al.: *Cause of Cambrian Explosion – Terrestrial or Cosmic*. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **136**, 3 (2018). – [51] K. Bangert: *Und sie dreht sich doch! 50 Antworten auf die Frage, wie alles begann*. Theiss, WBG. Darmstadt 2015. – [52] C. H. Waddington: *Canalization of Development and the Inheritance of Acquired Characters*. *Nature* **150**, 563 (1942).



Prof. em. Dr. **Paul Gottlob Layer** (Jahrgang 1948) studierte Lebensmitteltechnologie und Ernährungswissenschaften an der Universität Stuttgart-Hohenheim. Nach dem Diplom wechselte er in die Neurochemie und wurde an der Universität Konstanz mit Arbeiten zur Photoaffinitätsmarkierung von cholinergen Proteinen (AChR, AChE) promoviert. Anschließend erforschte er als Postdoktorand an der Stanford University (USA) die zelluläre Rezeptorbindung des Nervenwachstumsfaktors NGF.

In der Abteilung von Alfred Gierer am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen wandte er sich der Musterbildung des embryonalen Wirbeltiergehirns und der Retina zu. 1984 erfolgte seine Habilitation in Zoologie an der Universität Tübingen. Seine Forschergruppe konnte er als Heisenberg-Stipendiat bis 1991 am genannten Max-Planck-Institut fortführen. Von 1991 bis 2017 hatte er den Lehrstuhl für Entwicklungsbiologie und Neurogenetik an der TU Darmstadt inne. In dieser Zeit erfolgten bahnbrechende Arbeiten zur Regeneration von Retinagewebe aus Stammzellen (Tissue Engineering an Organoiden) sowie der Aufklärung von nicht-neuronalen Funktionen von Cholinesterasen. Jeweils mehrmonatige Gastprofessuren und Forschungsaufenthalte führten ihn nach China, Japan und Indien. Seit vielen Jahren beschäftigt er sich mit offenen Fragen zum Neodarwinismus und dem Verhältnis von Naturwissenschaft und Theologie. Seit 2018 befindet er sich im Ruhestand.

*Technische Universität Darmstadt, Fachbereich Biologie, Schnittspahnstraße 13, 64287 Darmstadt; E-Mail: layer@bio.tu-darmstadt.de.*