

# Kombinieren

Durch den  
Datendschungel  
auf der Suche  
nach Erkenntnis.  
Experimentieren  
in der molekularen  
Mikrobiologie

Regine Hengge



Seit ihrem Beginn in den 1940er Jahren ist die Molekularbiologie ein Zweig der Biologie, in dem Experimente von entscheidender Bedeutung sind. Ein Experiment dient dazu, eine wissenschaftliche Frage zu beantworten, auf welche man vor der Durchführung des Experiments keine Antwort besaß. Die Fragestellungen betreffen die Struktur von Makromolekülen, insbesondere von DNA, RNA und Proteinen, ihre Interaktionen untereinander oder mit kleinen Molekülen und die Bedeutung dieser molekularen Vorgänge für die Lebensfunktionen von Zellen und Organismen. Eine eindeutige Antwort auf eine zuvor unbeantwortete präzise Frage gilt als Ergebnis und damit als wissenschaftlicher Fortschritt.

Da Bakterien experimentell besonders gut zugänglich sind, begann die Molekularbiologie als eine molekulare Mikrobiologie. Diese heute noch florierende Wissenschaft, die auch zur Grundlage für weite Teile der modernen Biotechnologie und synthetischen Biologie sowie der Infektionsbiologie geworden ist, wird im Folgenden beispielhaft für alle Zweige der Biologie mit molekularbiologischen Fragestellungen herangezogen. Während die experimentellen Ansätze der gesamten Molekularbiologie von Anfang an stark hypothesengetrieben waren, wurde die molekulare Mikrobiologie darüber hinaus auch zum ersten Zweig der modernen Big-Data-Biologie, da seit Beginn der 1990er Jahre komplette bakterielle Genomsequenzen und genomweite Genaktivitätsdaten experimentell generiert und in einer Vielzahl von öffentlichen Datenbanken rapide akkumuliert werden, wo sie allen ForscherInnen zur Verfügung stehen. Entgegen landläufigen Annahmen schließen sich hypothesengetriebene und nichthypothesengetriebene Forschungsansätze gegenseitig nicht aus – ganz im Gegenteil, sie ergänzen sich und werden oft sogar von denselben ForscherInnen betrieben. Im Nachfolgenden wird ein Bericht aus dieser experimentellen Praxis gegeben.

### **Diversität der molekularen Mikrobiologie und ihrer experimenteller Praktiken**

Die molekulare Mikrobiologie untersucht die molekularen Mechanismen, die allen Lebensvorgängen von Mikroorganismen

zugrunde liegen. Mikroorganismen sind dabei definiert als sämtliche Organismen, die nicht mit dem bloßen Auge zu sehen sind. Neben den allgegenwärtigen Bakterien und Viren gehören dazu auch Protozoen, Hefepilze und sonstige Einzeller. Damit ist die Mikrobiologie auch in ihrer molekularen Ausprägung prinzipiell eine Gesamtbilogie des unsichtbar Kleinen, was die Genetik, Zellbiologie, Physiologie, Biochemie und Strukturbilogie dieser Lebewesen einschließt. Wenn neben Fragen nach dem Was und Wie auch Fragen nach dem Warum gestellt werden, gehören weiterhin die Ökophysiologie und Evolution von Mikroorganismen mit hinzu. Dies gilt insbesondere bei Einnahme einer systemischen Perspektive, das heißt wenn der Versuch unternommen wird, die gesamten Eigenschaften einer Zelle oder sogar einer mikrobiellen Gemeinschaft auf die darin ablaufenden molekularen Prozesse zurückzuführen. Entsprechend verfügt die molekulare Mikrobiologie nicht über ein einheitliches experimentelles Konzept, sondern vereint sehr unterschiedliche experimentelle Kulturen und Techniken aus all diesen Teildisziplinen.

Eine weitere Quelle experimenteller Diversität besteht darin, dass die Erschließung wissenschaftlichen Neulands nicht nur in der Molekularbiologie, sondern generell in der experimentellen Biologie in Phasen verläuft, die vom Einsatz sehr unterschiedlicher technischer Methoden gekennzeichnet sind. In einer ersten hauptsächlich neugiergetriebenen Phase werden zunächst neue generelle Fragen nach fundamentalen Zusammenhängen formuliert, wobei eher vage Vorstellungen bestehen, wohin die Reise eigentlich geht und was man dort vorfinden wird. In dieser Entdecker- oder Grundlagenphase gilt es methodisch Allrounder zu sein, das heißt das experimentelle Instrumentarium gleicht einem Schweizer Messer – von vielem die Minimalvariante. Sobald ein neues Gebiet jedoch in seinen Grundzügen entdeckt und beschrieben ist, erfolgt eine Fokussierung und Spezialisierung auf die als zentral erkannten Zusammenhänge, die mit zunehmend spezialisiertem experimentellen und maschinellen Aufwand bis ins Detail geklärt werden. In dieser Phase sind – oft in Kooperationen – Hightech-Spezialisten gefragt, die häufig keine Biologen sind, und auch die Wahl der konkret zu bearbeitenden detaillierten Forschungsfragen ist oft technikgetrieben. Schließlich folgt die Phase der praktischen Verwertung von wissenschaftlichen Entdeckungen und der oft parallel entwickelten Hightech, die nun zur Lösung extern definierter technischer Probleme, etwa in der Biotechnologie, eingesetzt werden. Dies geht zumeist mit einer Fokussierung und Standardisierung der experimentellen Methoden einher. Dieser Ablauf

reflektiert die Tatsache, dass seit ihrem Beginn vor etwa vierhundert Jahren – man denke an Francis Bacon (1561–1626) – die moderne Naturwissenschaft im Hinblick auf eine Eroberung und Nutzbarmachung der Natur durch den Menschen betrieben (und damit auch den jeweils Herrschenden ihre Finanzierung schmackhaft gemacht) wurde. An Universitäten wird jedoch bis heute überwiegend grundlagenorientierte und neugiergetriebene Forschung betrieben, da dort die freie Wahl des Forschungsgegenstandes herrscht und komplexe teure Maschinen oft unerschwinglich sind – auch wenn Universitäten heutzutage nichts unversucht lassen, zumindest über Verbundprojekte Mainstreamthemen und Hightech in ihren Hallen zu installieren und aus ihren WissenschaftlerInnen Start-up-UnternehmerInnen zu machen. Dementsprechend gelten die nachstehenden Ausführungen zur experimentellen Praxis hauptsächlich für die entdeckende Forschung an Universitäten.

Trotz oder vielleicht sogar wegen der in diesem Kontext nötigen Vielfalt von experimentellen Methoden, welche sich zudem ständig weiterentwickeln und deren jeweiliger Einsatz sich aus dem nicht vorhersehbaren Verlauf der Forschung ergibt, werden die praktischen Regeln adäquaten Experimentierens kaum jemals explizit, abstrakt und systematisch gelehrt. Vielmehr erwirbt der Nachwuchs diese typischer- und prägenderweise durch langjähriges Learning by Doing unter Anleitung erfahrener wissenschaftlicher MentorInnen – nicht umsonst werden diese Doktorväter und -mütter genannt. Alle Praxis zeigt hierbei, dass meist langwierige Lern- und Einübungsprozesse nötig sind, bevor Fragestellungen präzise formuliert, bereits belegte Fakten von Hypothesen unterschieden, Experimente unter Einbeziehung der richtigen Kontrollen geplant und sorgfältig durchgeführt und die Ergebnisse stringent interpretiert werden. Die diesen Prozessen impliziten Normen und Regeln erscheinen zwar stabil, können aber über längere Zeiträume durchaus Veränderungen unterliegen, über die sich wissenschaftliche Gemeinschaften interaktiv und ebenfalls wenig explizit verständigen.

### **Experimentieren im Spannungsfeld von Daten, Hypothesen und Simulation**

In der derzeitigen molekular-mikrobiologischen Grundlagenforschung lassen sich drei Arten des experimentellen Ansatzes unterscheiden, die jedoch – entgegen landläufiger Ansicht – keine Alternativen darstellen, sondern in der Praxis eng und sogar systematisch miteinander verschränkt werden: (i) hypothesengetriebenes

Experimentieren, das im Wesentlichen Karl Poppers Theorie des Wissenserwerbs folgt (Popper, 1935); (ii) nichthypothesengetriebenes Experimentieren, das systematisch große Datenmengen mit Hochdurchsatzmethoden erzeugt; und schließlich (iii) mathematische Modellierung und Simulation, was ein Experimentieren *in silico* erlaubt.

### **Hypothesengetriebenes Experimentieren**

Eine Hypothese ist ein funktionell-mechanistisches Szenario, wie ein Zusammenhang sein oder ein System funktionieren *könnte*, das heißt sie stellt eine *mögliche* Antwort auf eine wissenschaftliche Fragestellung dar. Die Hypothese muss weder richtig noch falsch, sondern vor allem nützlich sein, und zwar in dem Sinne, dass präzise Experimente, welche die betreffende Fragestellung beantworten können, aus ihr abgeleitet werden können. Je präziser die Hypothese selbst formuliert ist, umso besser erfüllt sie diese Funktion.

Eine Hypothese muss mit allen bereits vorliegenden Daten zur betreffenden Fragestellung kompatibel sein, muss aber dennoch darüber hinausgehen. Eine Hypothese, die den Namen verdient, ist also aus den vorhandenen Daten nicht deduzierbar. Vielmehr enthält die Hypothesenbildung notwendig eine induktive Komponente, wodurch sie zur kreativen Spielwiese der ansonsten logisch deduktiven Naturwissenschaft wird. Hypothesen sind damit auch das Produkt von wissenschaftlicher Fantasie und Intuition, die im unvollständigen Mosaik vorhandener Daten weitere Steinchen hinzuerfinden, bis ein potenzielles Muster erkennbar wird. Aus diesem Muster eines möglichen Zusammenhangs müssen präzise Experimente ableitbar sein, die als Reality-Check der Hypothese fungieren. So sollte sich zum Beispiel das Verhalten des Systems, das man im Experiment misst, auf vorhersagbare Art verändern, wenn man eine als wichtig erkannte Komponente wegnimmt (z. B. ein Regulatortgen mutiert). Damit kann eine Hypothese bestätigt oder falsifiziert werden – wobei letzteres Ergebnis das interessantere ist, weil es darauf hinweisen kann, dass eine für das Systemverhalten auf bestimmte Weise entscheidende Komponente noch unbekannt ist. Daraufhin kann man die vorherige Hypothese modifizieren oder auch neue Hypothesen zu Natur und Funktion dieser Komponente aufstellen, die zu deren experimenteller Entdeckung führen können. Hypothesengetriebene Forschung ist damit ein reiterativer Prozess (Abb. 1A), bei dem Komponenten und Funktionsweise eines komplexen Systems sukzessive zu Tage treten – oder, um im obigen Bilde zu bleiben, das vollständige Mosaik in all seiner Substanz und Bedeutung erkennbar wird.

So weit das Prinzip. Die Praxis ist leider oft weniger eindeutig, denn ein Ergebnis kann höchstens so gut sein wie die zugrundeliegende Hypothese und die praktische Durchführung des Experiments. Eindeutige Qualitätskriterien für eine Hypothese sind, wie oben bereits angedeutet, ihre Übereinstimmung mit allen vorhandenen relevanten Daten und die Präzision ihrer Formulierung. Die Geister scheiden sich jedoch daran, ob das Ausmaß, in dem eine Hypothese über vorhandenes Wissen hinausgeht, ein Qualitätskriterium darstellt. Risikofreudigere und kreative Naturen unter den NaturwissenschaftlerInnen werden das bejahen, denn eine kühne Hypothese, die weit über den Ist-Stand der Forschung hinausgeht, ist zwar riskant, in dem unwahrscheinlichen Fall, dass sie sich als richtig herausstellt, winkt jedoch der wissenschaftliche Jackpot. Aber auch im wahrscheinlicheren Fall, dass sie sich als falsch herausstellt, kann man mit gänzlich unerwarteten Entdeckungen belohnt werden – vorausgesetzt man hält Augen und Geist offen für Neues.<sup>1</sup>

Was die konkrete Planung und praktische Durchführung des Experiments anbelangt, kommt es angesichts der Komplexität biologischer Systeme auf viele Details an. Entscheidend ist es hierbei, die logisch richtigen Kontrollen durchzuführen. Dies zielt letztlich darauf ab, alle möglichen weiteren sich im und durch das Experiment ändernden Systemparameter als mögliche Verursacher eines gemessenen Verhaltens auszuschließen, so dass das beobachtete Ergebnis sich eindeutig auf die Variation eines einzigen Parameters zurückführen lässt. Wenn das gelingt, sollten ein Experiment und sein Ausgang strikt reproduzierbar sein – und erst wenn dies der Fall ist, dürfen Schlussfolgerungen gezogen werden. Allerdings leben auch ExperimentatorInnen in einer realen Welt, in der Menschen trotz allen Trainings ihre Pipetten nicht auf exakt die gleiche Art halten, im gleichen Bild unterschiedliche Dinge sehen oder auch das verwendete Wasser aus der Wasseraufbereitungsanlage vielleicht nicht jeden Tag exakt die gleiche Zusammensetzung hat ... Derartige versteckte und oft triviale Ursachen für unerwartete Ergebnisse – im Laborjargon oft unkorrekterweise als „Artefakte“ bezeichnet – gefährden die Reproduzierbarkeit und damit auch die Schlussfolgerungen aus Experimenten. Diese aufzuspüren und dabei Triviales von Interessantem zu unterscheiden, verlangt viel Erfahrung und gehört als notorisches Troubleshooting zur Aufgabe von ExperimentatorInnen.

Schließlich darf gesagt werden, dass der Mensch sich leider auch oft selbst im Weg steht, indem er oder sie emotional zu sehr an

1 Wie es Enrico Fermi auf den Punkt gebracht hat: „If the result confirms the hypothesis, then you’ve made a measurement. If the result is contrary to the hypothesis, then you have made a discovery“ (zitiert in Jevremovic [2005: 397]).

einmal aufgestellten Hypothesen hängt und von diesen ungern lassen mag, weil darin bereits sehr viel Arbeit steckt oder ein Sinneswandel die eigene Eitelkeit ankratzen könnte. Das gilt nicht nur für einzelne WissenschaftlerInnen, sondern auch für wissenschaftliche Gemeinschaften oder „Denkkollektive“, die sich oft lange und selbst beim Auftreten von eindeutigen Widersprüchen sträuben, einmal in ihrem Kreis anerkannte „Denkstile“ und Theorien über Bord zu werfen (Fleck 2011, Kuhn 1967). Zudem sehen es junge wissenschaftliche MitarbeiterInnen oft als ihren Auftrag an, Hypothesen zu „beweisen“. Zu den schönsten Erfahrungen wissenschaftlicher MentorInnen gehört es, betrubten NachwuchswissenschaftlerInnen, die sich mit der Aussage, das Experiment habe „nicht geklappt“, bei ihnen einfinden, zu zeigen, dass ein unerwartetes Ergebnis ihres Experiments möglicherweise eine neue Tür aufstößt – wenn man denn bereit ist, das Neue zu sehen und umzudenken.

Das bisher Gesagte könnte den Eindruck erwecken, dass hypothesengetriebene Forschung schwierig und fehleranfällig ist. Richtig ist, dass sie eine intellektuelle Herausforderung darstellt und sowohl Erfahrung und Kreativität als auch die Fähigkeit zur Selbstkritik benötigt, dann aber zu wissenschaftlichen Fortschritten sowie gelegentlich zu wirklich großen Entdeckungen führt. Gelingt dies, kann sie WissenschaftlerInnen größte persönliche Befriedigung vermitteln. Das Bewusstsein, etwas in der Natur verstanden zu haben, was vermutlich nie jemand zuvor in diesem Universum gewusst und begriffen hat, kann ein erleuchtungsähnliches Gefühl vermitteln, das durchaus süchtig machen kann.

### **Datenerhebung durch nichthypothesengetriebenes Experimentieren**

Der rasante technische Fortschritt hat der Molekularbiologie vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten auch nichthypothesengetriebenes Experimentieren ermöglicht. Hierbei werden möglichst viele meist quantitative Daten einer bestimmten Art erzeugt, was mit dem klassischen molekularbiologischen Methodenspektrum oder aber durch ein inzwischen weitgehend technisch automatisiertes Hochdurchsatzexperimentieren (*High Throughput*) mit sogenannten *-omics*-Verfahren geschehen kann. Dazu gehören die Sequenzierung ganzer bakterieller oder sonstiger Genome (*Genomics*) oder sogar sämtlicher DNA in mikrobiellen Gemeinschaften (*Metagenomics*), diverse Verfahren zur quantitativen Auslesung sämtlicher RNA-Transkripte unter diesen oder jenen experimentellen Bedingungen (*Transcriptomics*), die komplette Darstellung und



Quantifizierung aller jeweils vorhandenen Proteine (*Proteomics*), der Nachweis sämtlicher möglicher Interaktionen zwischen allen Proteinen einer Zelle oder gar einer Spezies (*Interactomics*), die Identifizierung und Quantifizierung sämtlicher jeweils vorhandener kleiner Moleküle (*Metabolomics*) und Ähnliches mehr. Auf die experimentelle Datenerhebung folgt dann die Suche nach assoziativen Mustern mit statistisch-bioinformatischen Verfahren, die auf mögliche biologische Zusammenhänge hinweisen könnten. Experimentelle Hochdurchsatzdaten sollten auch in internet-zugängliche Datenbanken eingegeben werden, um damit allen ForscherInnen zur Auswertung und Weiterverwendung zur Verfügung zu stehen.

Der nichthypothesengetriebene Einsatz von Hochdurchsatztechnologien hat es ermöglicht, den Fokus von einzelnen molekularen Zusammenhängen auf die Gesamtsystemebene zu verschieben, womit sich eine meist *-omics*-getriebene Systembiologie entwickelt hat, die vor allem zu ihrem Beginn etwa vor der Jahrtausendwende den Anspruch erhob, die hypothesengetriebene „Schrebergartenbiologie von gestern“<sup>2</sup> hinter sich zu lassen. Interessanterweise scheint sich aber die Zeit, in der reine Beschreibungen von *-omics*-Datensätzen in Top-Journals publiziert werden können, inzwischen ihrem Ende zuzuneigen. Daten – selbst in riesigen Mengen – sind nun mal nicht Wissen und schon gar nicht Erkenntnis und statistische Assoziationen geben keine Auskunft über kausale Zusammenhänge, auch wenn sie leider oft als solche missinterpretiert werden. Zudem verstecken sich auch in dieser vermeintlich nicht durch Hypothesen, sondern datengetriebenen Forschung tatsächlich Hypothesen über die Natur der Daten und ihre potenziellen Zusammenhänge und damit auch über die Adäquatheit des technischen Vorgehens, denn all dies entscheidet, welche Daten wie erhoben werden. Ein wenig thematisierter Nachteil der molekularbiologischen Big-Data-Biologie ist auch die Tatsache, dass die teuren und oft mit nur an wenigen Orten vorhandenen Spezialmaschinen durchgeführten Hochdurchsatzexperimente kaum jemals andernorts reproduziert werden. Ein gewisser Prozentsatz der in Hochdurchsatz-Datenerhebungen gefundenen Assoziationen sind aber zufällig, das heißt sie reflektieren keinen oder nur einen sehr entfernten, indirekten funktionellen Zusammenhang und würden bei Wiederholung unter bereits leicht variierenden Bedingungen nicht mehr auftreten. Außerdem wissen WissenschaftlerInnen, die die betreffenden Datenbanken nutzen, selten genau, wie und mit welchen impliziten Annahmen die von

2 Der geschätzte Kollege, von dem diese Formulierung stammt, dürfte es inzwischen vorziehen, dafür nicht mehr zitiert zu werden – allerdings ist das Bild zu schön, um hier nicht genannt zu werden.

ihnen weitergenutzten Datensätze oder auch Materialkollektionen (z. B. geordnete Stammsammlungen mit Mutationen in sämtlichen Genen einer Spezies) experimentell erzeugt wurden. Praktisch bedeuten diese Unsicherheiten, dass man extrem viel Zeit damit verbringen kann, letztlich falschen Spuren nachzugehen, wenn man bestimmte statistische Assoziationen mechanistisch weiter aufklären oder in anderen Laboren erzeugte Hochdurchsatz-Materialkollektionen weiter verwenden will. Dennoch sind qualitativ sorgfältig erhobene große Datensätze und darin herauslesbare statistische Assoziationen in der Molekularbiologie eine äußerst nützliche Quelle für die Bildung neuer Hypothesen.

Die bisherige Erfahrung mit jahrelanger Anwendung von *-omics*-Technologien zeigt schließlich, dass maximaler Throughput in der systematischen Datengewinnung notwendigerweise auf Kosten der Komplexität des dabei eingesetzten experimentellen Messverfahrens geht – wenn man 5.000 Mutanten unter jeweils Hunderten von Bedingungen untersucht, ist technisch kaum anderes möglich als automatisiert wenig aussagekräftige Wachstumsraten zu messen (Brochado/Typas 2013). Ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis, und zwar sowohl konzeptionell, technisch wie finanziell, scheint eine Medium-Throughput-Datengewinnung mit etwas komplexeren Messverfahren zu bieten, die bereits erste Hinweise auf molekular-mechanistische Zusammenhänge geben können (Sarenko et al. 2017).

### **In-silico-Experimentieren durch mathematische Simulation**

Sind eine gewisse Menge von relevanten Daten vorhanden und damit grundlegende Zusammenhänge in einem biologischen System, beispielsweise in einem komplexen regulatorischen Netzwerk (Alon 2007), erkannt oder zumindest als substanzielle Hypothesen formulierbar, wird eine mathematische Modellierung und Simulation des Systemverhaltens prinzipiell möglich. Analog zu *in vitro* (lat. für im (Reagenz-)Glas) bezeichnet man solche Verfahren auch als „*in silico*“-Experimente – nach Silicium, dem zentralen Material, aus dem Computerchips gefertigt werden. Wie viel Vorwissen vorhanden ist, bestimmt dabei, welches mathematische Verfahren adäquat ist, wobei auch Kombinationen dieser Verfahren möglich sind. Die Palette reicht hier von (i) der logischen Analyse von nur *On/off*-Zuständen aller bekannten Systemparameter (Thomas/D'Ari 1990), womit man immerhin nicht mögliche Systemzustände ausschließen kann, aber ansonsten noch sehr viele Freiheitsgrade im Modell hat, über (ii) stochastische, mit kinetischen

Wahrscheinlichkeiten operierende Verfahren (Menz et al. 2012) bis zur (iii) kontinuierlichen deterministischen Modellierung (Shinar/Feinberg 2012), für die Bindungs- und Reaktionskonstanten und möglichst auch Ausgangswerte sämtlicher Systemkomponenten bekannt oder zumindest sinnvoll abschätzbar sein sollten.

Steht ein erstes mathematisches Modell, kann das damit simulierbare mit dem experimentell gemessenen Systemverhalten verglichen werden. Deutliche Unterschiede weisen auf noch nicht erkannte Komponenten oder Interaktionen hin, wobei Simulationsläufe mit systematisch variierten einzelnen Systemparametern Hinweise darauf geben können, wo eine wie agierende Komponente fehlen könnte. Derartiges Experimentieren *in silico* liefert also neue oder modifizierte Hypothesen, die sodann in gezielten Experimenten weiter untersucht werden können. Die mathematische Simulation des Verhaltens eines biologischen Systems bietet außerdem manchmal den Vorteil, dass im Modell Komponenten eliminiert werden können, die sich im realen Lebewesen nicht durch Mutationen ausschalten lassen, weil sie lebensnotwendige Gene bzw. Proteine betreffen. Die Simulation *in silico* kann hierbei zeigen, warum eine solche Komponente systemrelevant und damit lebensnotwendig ist.

### **Die Erschließung von wissenschaftlichem Neuland als ein alle Strategien kombinierender langfristiger Prozess**

Die aktuelle molekularbiologische Forschung hat inzwischen die Phase eines Glaubenskrieges zwischen Anhängern des hypothesen- und des nichthypothesengetriebenen Experimentierens hinter sich gelassen. Vielmehr werden diese beiden Ansätze heute in der Erschließung wissenschaftlichen Neulands produktiv kombiniert und durch mathematische Modellierung ergänzt. Der sich so ergebende Erkenntnisprozess stellt im Grunde eine Erweiterung des reiterativen hypothesengetriebenen Forschens dar (Abb. 1B). Dabei bestimmen eine generelle Fragestellung und damit verbunden eher globale und zunächst noch wenig explizite Hypothesen, welche initialen systematischen Datensets experimentell erhoben werden, die zur Grundlage von spezifischeren Fragestellungen und Hypothesen werden, aus denen sich wiederum präzise Einzelexperimente ableiten lassen. Ab einem gewissen Erkenntnisstand wird eine mathematische Simulation möglich, die zu weiteren präzisen Hypothesen führen kann, die sodann wiederum experimentell oder *in silico* getestet werden.

Insgesamt wird damit bei der explorativen Erschließung von wissenschaftlichem Neuland eine flexibel dem jeweiligen Stand der

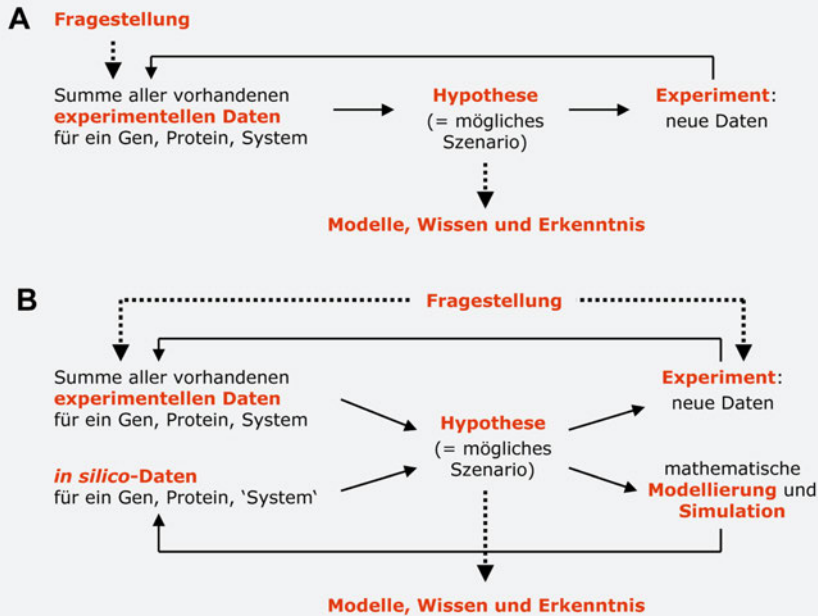


Abb. 1. Experimentelle Vorgehensweise in der molekularbiologischen Grundlagenforschung. Verglichen werden die klassische hypothesengetriebene Forschungsstrategie (A) mit der zeitgenössischen explorativen Strategie (B).

Erkenntnis angepasste Kombination von konzeptionellen und experimentellen Phasen und Verfahren benützt. Insbesondere wenn eine Ausgangsfragestellung weit über den zum Zeitpunkt ihrer Formulierung bekannten Kenntnisstand hinausgreift, kann ein derart intellektuelles Neuland erschließendes Projekt durchaus zehn bis zwanzig Jahre dauern und über diese Zeit mehrere Dutzend Doktoranden und Postdoktoranden beschäftigen. Angesichts solcher Zeiträume ist eine sinnvolle Aufteilung in viele einzelne deutlich kurzfristigere Drittmittelprojekte und Publikationen nötig, ohne die ein solches Unternehmen in der Molekularbiologie auch gar nicht finanzierbar wäre. Insbesondere die zur Beantwortung von Teilfragestellungen nötigen, auch maschinell aufwendigeren Techniken erfordern zudem Kooperationen mit unterschiedlichen Spezialisten in wechselnden Konstellationen. All dies ist Herausforderung und Chance zugleich für leitende WissenschaftlerInnen – einerseits kann und muss man eine große Fragestellung

entwickeln, deren Lösung hinter dem derzeitigen wissenschaftlichen Horizont liegt und in der Verfolgung dieser Vision konzeptionell auf Kurs bleiben, andererseits gilt es aber, nicht nur ständig neue Erkenntnisse, sondern auch sich rasant weiter entwickelnde experimentelle Techniken, insbesondere zur Erzeugung und Auswertung großer Datenmengen, flexibel zu integrieren.

## Literatur

- Alon, Uri (2007): *An introduction to systems biology: design principles of biological circuits*. London: Chapman & Hall/CRC.
- Brochado, Ana Rita und Typas, Athanasios (2013): „High-throughput approaches to understanding gene function and mapping network architecture in bacteria“, in: *Current Opinion in Microbiology* 16 (2), S. 199–206.
- Fleck, Ludwik (2011): *Denkstile und Tatsachen (Gesammelte Schriften und Zeugnisse)*. Berlin: Suhrkamp.
- Jevremovic, Tatjana (2005): *Nuclear Principles in Engineering*. New York: Springer.
- Kuhn, Thomas (1967): *Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Menz, Stephan; Latorre, Juan C.; Schütte, Christof und Huisinga, Wilhelm (2012): „Hybrid stochastic-deterministic solution of the Chemical Master Equation“, in: *Multiscale Modeling and Simulation* 10 (4), S. 1232–1262.
- Popper, Karl (1935): *Logik der Forschung: Zur Erkenntnistheorie der modernen Naturwissenschaft*. Wien: Springer.
- Sarenko, Olga; Klauck, Gisela; Wilke, Franziska M.; Pfiffer, Vanessa; Richter, Anja M.; Herbst, Susanne; Kaever, Volkhard und Hengge, Regine (2017): „More than enzymes that make and break c-di-GMP – the protein interaction network of GGDEF/EAL domain proteins of *Escherichia coli*“, in: *mBio* 8, S. e01639–17.
- Shinar, Guy und Feinberg, Martin (2012): „Concordant chemical reaction networks“, in: *Mathematical Bioscience* 240 (2), S. 92–113.
- Thomas, René und D'Ari, Richard (1990): *Biological Feedback*. London: CCR Press.

