

Entdeckung neuer Gene am Biozentrum in Basel

Autor(en): Walter J. Gehring

Quelle: Basler Stadtbuch

Jahr: 1984

<https://www.baslerstadtbuch.ch/.permalink/stadtbuch/ce06cea1-afaf-41f7-8cfe-22565c231986>

Nutzungsbedingungen

Die Online-Plattform www.baslerstadtbuch.ch ist ein Angebot der Christoph Merian Stiftung. Die auf dieser Plattform veröffentlichten Dokumente stehen für nichtkommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung gratis zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrücke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger schriftlicher Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des vorherigen schriftlichen Einverständnisses der Christoph Merian Stiftung.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die Online-Plattform [baslerstadtbuch.ch](http://www.baslerstadtbuch.ch) ist ein Service public der Christoph Merian Stiftung.

<http://www.cms-basel.ch>

<https://www.baslerstadtbuch.ch>

Entdeckung neuer Gene am Biozentrum in Basel: ein Schlüssel zum Verständnis der Entwicklungsvorgänge?

Die Genetik ist, im Vergleich zu andern Zweigen der Biologie, eine junge Wissenschaft. Erst im Jahre 1865 hat *Gregor Mendel* die grundlegenden Gesetzmässigkeiten der Vererbungslehre bei seinen Untersuchungen an Erbsen erkannt; doch fanden diese Erkenntnisse bei seinen Fachkollegen wenig Widerhall und gerieten in Vergessenheit, bis sie zu Beginn des 20. Jahrhunderts wieder entdeckt wurden. Es stellte sich heraus, dass diese Gesetzmässigkeiten grundsätzlich für alle Pflanzen und Tiere gelten und auch den Menschen miteinschliessen.

Die Aufklärung der chemischen Natur der Erbsubstanz erfolgte zunächst unabhängig von den genetischen Untersuchungen durch den Basler *Friedrich Miescher*, einen Zeitgenossen Mendels, der im Jahre 1869 in den Zellkernen von weissen Blutzellen eine neue Klasse von organischen Stoffen, die *Nukleinsäuren* entdeckte. In seiner Vaterstadt ist die wissenschaftliche Leistung Friedrich Mieschers nur von wenigen gebührend gewürdigt worden. In der Geschichte der Universität Basel (E. Bonjour, Die Universität Basel von den Anfängen bis zur Gegenwart 1460–1960. Helbing & Lichtenhahn, Basel 1960. Seite 592) wird die epochale Leistung Mieschers mit dem prosaischen Satz «Seine selbständige Erstlingsarbeit über die chemische Zusam-

mensetzung der Eiterzellen erregte Aufsehen» abgetan, ohne Hinweis darauf, dass es sich dabei um die Entdeckung der Erbsubstanz handelt. Dies dürfte nicht nur auf einer Fehleinschätzung durch die Historiker, sondern auch auf der Ablehnung durch die ansässigen Biologen beruhen, denen Mieschers «mechanische» Naturanschauung zuwiderlief. Immerhin wurde 1970 von der Basler Industrie das Friedrich Miescher-Institut geschaffen, in dem junge Wissenschaftler versuchen, in die Fussstapfen ihres Lehrmeisters zu treten. Der eindeutige Nachweis, dass die Nukleinsäure (Desoxyribonukleinsäure = DNA) die Erbsubstanz ist, gelang erst in den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts dank Untersuchungen an Bakterien und Viren. Es folgte dann die Aufklärung der DNA-Struktur durch *Watson* und *Crick* und die Entschlüsselung des genetischen Codes. Man kann sich die Nukleinsäuren als lange faden- oder kettenförmige Moleküle vorstellen, die aus linear angeordneten Bausteinen bestehen. Die Reihenfolge der Bausteine in den Nukleinsäuren enthält die Erbinformation, ganz ähnlich wie etwa die Information eines Textes durch die Reihenfolge der Buchstaben gegeben ist. Im Falle der DNA weist das Alphabet nur vier Buchstaben auf, anstatt der uns geläufigen 25 oder 26 Buchstaben, aber für das Prinzip der Informations-

speicherung spielt die Anzahl der Buchstaben keine wesentliche Rolle. Beim Ablesevorgang der Erbinformation dienen die Nukleinsäuren als Matrice für die Synthese von Proteinen (Eiweissstoffen), wobei die Reihenfolge der Bausteine der Nukleinsäure in diejenige der ebenfalls kettenförmigen Proteine übersetzt wird. Derjenige Abschnitt des DNA-Fadenmoleküls, der die Information für ein bestimmtes Protein enthält, wird als *Gen* bezeichnet. Die Gene sind linear auf dem DNA-Fadenmolekül angeordnet. Die Übersetzung der genetischen Information von der Nukleinsäure-«Sprache» mit nur vier Buchstaben in die Sprache der Proteine, die ein Alphabet mit 20 Buchstaben (Bausteinen) aufweist, erfolgt nach den Regeln des *genetischen Codes*. Der genetische Code wurde zunächst mit indirekten Methoden entschlüsselt; heute können wir jedoch mit ausgeklügelten biochemischen Verfahren die Reihenfolge der Bausteine in der DNA und im entsprechenden Protein direkt bestimmen. Wir kennen damit den gleichen Text in zwei verschiedenen Sprachen. Ähnlich wie *Champollion* die Hieroglyphen entziffert hat, mit Hilfe des Steines von Rosette, der die gleiche Inschrift sowohl in der Hieroglyphen- wie auch in der griechischen Schrift aufweist, so können wir heute den genetischen Code durch Vergleich des DNA mit dem Proteintext entschlüsseln. Der genetische Code ist universal; er gilt grundsätzlich für alle bisher untersuchten Lebewesen dieser Erde. Deshalb ist es auch gerechtfertigt, Untersuchungen an Erbsen, weissen Blutzellen des Menschen, Bakterien und Viren unter den gleichen Gesichtspunkten zu betrachten. Der Genetiker wählt dasjenige Forschungsobjekt, an dem sich das betreffende Phänomen am besten studieren lässt. Dabei erweist sich im allgemeinen das einfachste Modellsystem als das geeignetste.

Die Erbsubstanz des Menschen ist ausserordentlich komplex und enthält ungefähr drei Milliarden Bausteine. Setzen wir für je einen dieser Bausteine einen Buchstaben in einem Buch ein, so ergibt dies ein Buch von etwa einer Million Seiten. Die Zellen unseres Körpers enthalten also die Information, die in einem Buch von einer Million Seiten gespeichert werden kann. Die DNA-Moleküle sind abgepackt in die Chromosomen des Zellkerns, je 23 Chromosomen von der Mutter und 23 vom Vater. Die DNA enthält aber nicht nur die Erbinformation, die von Generation zu Generation weitergegeben wird, sie enthält auch ein reiches Mass an *historischer Information*, da die Organismen das Produkt einer Jahrmillionen dauernden Evolution sind und die Veränderungen der Erbsubstanz, die Mutationen, in der DNA der heutigen Organismen wenigstens zum Teil aufgezeichnet sind. Diese historische Information erlaubt uns wichtige Rückschlüsse auf die Evolutionsvorgänge. Ausserdem enthält die DNA ein genaues *Entwicklungsprogramm*, nach welchem sich der werdende Organismus entwickelt. Dieses Entwicklungsprogramm ist in den Genen festgelegt und wird im Verlaufe der Entwicklung von der befruchteten Eizelle bis zum adulten Organismus abgerufen. Die Frage, wie die Gene die Entwicklung steuern, ist vorläufig noch unbeantwortet und gehört zu den grundsätzlichen Problemen, die am Biozentrum bearbeitet werden. Das Problem lässt sich bei der Taufliege *Drosophila*, einem «Haustier» der Genetiker, besonders gut studieren.

Mein persönliches Interesse an der genetischen Steuerung von Entwicklungsprozessen geht bis auf meine Doktorandenzeit zurück, als ich eine eigenartige Mutante von *Drosophila* entdeckte, die anstelle von Fühlern Beine am Kopf aufweist (siehe Bild). Diese Eigen-

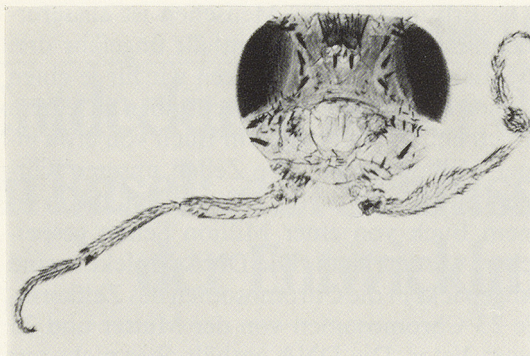


Abb. 1: *Nasobemia*, eine Fliege mit Beinen anstelle von Fühlern am Kopf, könnte den Schlüssel zum Verständnis der Entwicklungsvorgänge liefern.

schaft ist erblich und beruht auf einer Veränderung (Mutation) eines Gens, das ich auf dem dritten Chromosom von *Drosophila* lokalisieren konnte. Da Christian Morgenstern in seinem schönen Gedicht über das Nasobem die Existenz eines Tieres, das auf der Nase gehen kann, bereits vorausgesagt hatte, taufte ich die Mutante *Nasobemia*. *Nasobemia* erscheint uns zunächst als eine Kuriosität der Natur. Bei der näheren Betrachtung ergibt sich jedoch der Schluss, dass diese Mutation ein Gen betrifft, welches normalerweise sicherstellt, dass die Beine am richtigen Ort gebildet werden. Wird dieses Gen durch eine Mutation verändert, so kommt es zur Bildung von Beinen am falschen Ort, eben am Kopf. Aufgrund von vergleichend-morphologischen Betrachtungen kann man annehmen, dass der Fühler im Verlaufe der Evolution aus einem Bein hervorgegangen ist. Eine Umwandlung eines Fühlers in ein Bein, also von einem Organ in das entsprechende Organ eines andern Körpersegmentes, wird *Homeosis* genannt. Die entsprechenden Gene werden deshalb als *homeotisch* bezeichnet. Durch die Kombination von Mutationen in verschiedenen homeoti-

schen Genen lassen sich die Entwicklungsvorgänge tiefgreifend beeinflussen. So kann etwa durch die Kombination von nur drei Mutationen eine vierflügelige Fliege «konstruiert» werden, während normale Fliegen nur zwei Flügel besitzen und daher zu den Zweiflüglern gezählt werden. Es trifft also keineswegs zu, dass Mutationen nur minutiös kleine Veränderungen der Körpergestalt hervorbringen. Diese vierflügeligen Fliegen gleichen im übrigen den Vorfahren der Zweiflügler. Organismen können nicht allein aufgrund ihrer Individualentwicklung verstanden werden, sie sind das Produkt einer Evolution, die Millionen von Jahren gedauert hat, und enthalten damit eine stammesgeschichtliche, historische Dimension. Bei der «Konstruktion» der vierflügeligen Fliege drehen wir gleichsam das Rad der Zeit zurück und machen gewisse Evolutionsprozesse rückgängig.

Zum Zeitpunkt der Entdeckung der *Nasobemia*-Mutante erschien es weitgehend unmöglich, jemals die molekularen Ursachen dieser Mutation und den Wirkungsmechanismus des normalen Gens zu verstehen. Heute ist dies jedoch durchaus in den Bereich des Möglichen gerückt. Der Durchbruch in der Molekulargenetik der höheren Organismen wurde mit der Entwicklung von Methoden zur Isolation von Genen in Form bestimmter DNA-Abschnitte erreicht. Die DNA-Moleküle sind ausserordentlich lang, Millimeter oder gar Zentimeter lang, können aber als definierte Abschnitte, etwa von der Dimension eines Gens, das in der Grössenordnung von hundert bis hunderttausend Bausteine aufweist, isoliert werden. Dazu werden biologische Verfahren verwendet, wobei z.B. Bakterien als kleine Genfabriken eingesetzt werden. Die Bakterien werden zu diesem Zwecke mit einzelnen DNA-Molekülen infiziert, und die Bakterienkolonie, die aus diesem einzelnen

Bakterium entsteht, vermehrt mit ihrer eigenen Erbsubstanz auch das fremde DNA-Molekül. Da eine Zellfamilie, die von einer einzelnen Zelle, in diesem Fall einem Bakterium, abstammt, als Klon bezeichnet wird, nennt man dieses Verfahren *Genklonierung*. Die ersten Gene wurden in den siebziger Jahren in Stanford und San Francisco kloniert. In Basel haben sich dann Forscher vom Biozentrum und vom Basler Institut für Immunologie zusammengetan, um diese Verfahren einzuführen, wobei zunächst zahlreiche experimentelle Schwierigkeiten überwunden werden mussten. Aus diesen Anfängen hat später eine bahnbrechende Entdeckung von Susumu Tonegawa resultiert. Tonegawa, der damals am Basler Institut für Immunologie tätig war, konnte nachweisen, dass die Gene, welche für die Immunreaktion verantwortlich sind, im Verlaufe der Entwicklung der weissen Blutzellen umstrukturiert werden, was erklärt, weshalb wir eine ausserordentlich grosse Zahl von Abwehrstoffen (Antikörpern) bilden können. Meine Forschungsgruppe hat damals eine sogenannte Genbank von *Drosophila* etabliert. Es wurde eine grosse Zahl von Klonen mit *Drosophila*-DNA isoliert, die statistisch betrachtet die gesamte Erbinformation von *Drosophila* enthalten. In Stanford werden solche Sammlungen von Klonen als «Gene Libraries» bezeichnet, in der Schweiz hingegen nennt man sie natürlich «Genbanken».

Aus solchen Genbanken lassen sich mit ausgeklügelten Verfahren bestimmte Gene isolieren, und im Jahre 1979 begannen wir mit der Isolation des Antennapedia-Gens, das die *Nasobemia*-Mutation einschliesst. Gelingt es, ein Gen zu isolieren, so kann man auch das entsprechende Proteinprodukt identifizieren, was für das Verständnis des Wirkungsmechanismus unerlässlich ist. Das Antennapedia-Gen erwies sich als ausserordentlich komplex,

umfasst es doch nicht weniger als hunderttausend Bausteine, die in verschiedene Genprodukte übersetzt werden, und es wird schwierig sein, seine Struktur und Funktion bis in alle Einzelheiten aufzuklären. Schon vor dem Beginn dieser Arbeit erwogen wir die Möglichkeit, dass die verschiedenen homeotischen Gene im Verlaufe der Evolution aus einem Prototyp-Gen hervorgegangen sein könnten. Nach dieser Hypothese wären die verschiedenen homeotischen Gene untereinander verwandt, was sich in der Ähnlichkeit ihrer DNA-Sequenzen, ihres Informationsgehaltes, manifestieren sollte. Tatsächlich konnten wir zeigen, dass verschiedene homeotische Gene einen kurzen DNA-Abschnitt aufweisen, der allen gemeinsam ist. Wir bezeichnen diesen DNA-Abschnitt als *Homeobox*. Die restlichen Teile der homeotischen Gene sind jedoch untereinander stark verschieden. Die *Homeobox* konnte nun als Sonde verwendet werden, um in kurzer Zeit ein Dutzend weiterer homeotischer Gene zu isolieren. Parallel dazu versuchten wir herauszufinden, bei welchen Organismen die *Homeobox* ebenfalls auftritt. Nicht unerwartet fanden wir entsprechende DNA-Sequenzen beim Regenwurm, der zu den Vorfahren der Insekten gehört. Zu unserer freudigen Überraschung fand sich die *Homeobox* auch beim Frosch, und seither wissen wir, dass die entsprechenden DNA-Sequenzen auch bei der Maus und bis hinauf zum Menschen vorkommen.

Die Bestimmung der Reihenfolge der DNA-Bausteine, der Buchstaben in der *Homeobox*, ergab den überraschenden Befund, dass die *Homeobox* im Verlaufe der Evolution stark konserviert geblieben ist. Die Buchstabenreihenfolge bei Frosch und *Drosophila* ist nahezu identisch, obwohl sich die Wirbeltiere schon vor mehr als 500 Millionen Jahren von den wirbellosen Tieren abgetrennt haben. Aus

der DNA-Sequenz können wir auch ablesen, dass die Homeobox für eine bestimmte Domäne eines Proteins kodiert, wobei die Ähnlichkeit nur auf einen bestimmten Bereich des Proteins beschränkt ist, der aus etwa 60 Bausteinen (Aminosäuren) besteht, während die restlichen Teile des Proteinmoleküls von Gen zu Gen stark verschieden sind. Die Homeo-Domäne übernimmt offenbar eine Funktion, die allen homeotischen Genen gemeinsam ist, während die übrigen Teile des Moleküls je verschiedene Aufgaben übernehmen.

Geringe Ähnlichkeiten in der DNA-Sequenz sind mit molekularbiologischen Methoden manchmal schwer zu finden, doch kann man für solche Zwecke heute den Computer einsetzen. Nicht unerwartet enthielten die Datenbanken keine ähnlichen Sequenzen, da es sich bei den homeotischen Genen um eine neue Klasse von Genen handelt, die bisher nicht entschlüsselt wurden. Trotzdem fanden wir eine entfernte Ähnlichkeit zu bestimmten Genen der Hefe. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil die betreffenden Hefe-Gene eine Kontrollfunktion ausüben, wie wir sie auch für die homeotischen Gene vermuten. Diese Hefe-Gene vermögen ganze Batterien von anderen Genen zu kontrollieren und deren Aktivität zu regulieren.

Für den Entwicklungsbiologen von ganz besonderer Bedeutung ist die Frage, wann und wo ein bestimmtes Gen abgelesen wird. Zwar enthalten die meisten Zellen unseres Körpers die gesamte Erbinformation, aber davon wird nur ein Teil abgerufen. So wird etwa das Hämoglobin-Gen nur in den roten Blutzellen, das Keratin-Gen hauptsächlich in den Hautzellen ausgedrückt. Die Lokalisation der Genprodukte homeotischer Gene ergab spektakuläre Resultate. Homeotische Gene werden nur in ganz bestimmten Körpersegmenten abgelesen und bestimmen offenbar die Zahl und

Identität der einzelnen Körpersegmente. Sie übernehmen damit eine wichtige Kontrollfunktion in der Entwicklung des Embryos (siehe Bild). Der Embryo wird offenbar schon früh in der Entwicklung in eine genau festgelegte Anzahl von Körpersegmenten gegliedert, deren Zahl und Identität durch die homeotischen Gene gesteuert wird. Die homeotischen Gene dürften daher einen Schlüssel zum Verständnis der Entwicklungsvorgänge, nicht nur bei *Drosophila*, sondern auch beim Menschen, liefern.

Die homeotischen Gene deuten darauf hin, dass die Steuerung der Entwicklungsvorgänge bei Mensch und Tier grundsätzlich nach den gleichen Prinzipien erfolgt, obwohl sich äußerlich die Embryonalentwicklung eines Säugtieres wesentlich von derjenigen des Frosches oder gar eines Insektes unterscheidet. Die wirklich grundlegenden Entwicklungsprozesse scheinen, ähnlich wie der genetische Code, universal zu sein. Der Mensch erscheint damit weniger als Sonderfall, sondern vielmehr als ein Teil der gesamten Natur.

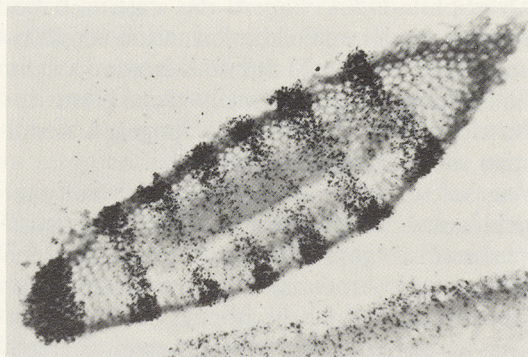


Abb. 2: Längsschnitt durch einen Fliegen-Embryo, der zeigt, dass die homeotischen Gene nur in bestimmten Körpersegmenten abgelesen werden. Die Genprodukte sind als schwarze Körner sichtbar.