

Die spiralförmige Strickleiter des Lebens



Ursula Loos

Vor genau 50 Jahren beschrieben *James D. Watson* und *Francis C. Crick* mit der Doppelhelix die Raumstruktur der DNS – ein paar Jahre später sind sie hierfür mit dem Nobelpreis geehrt worden. Die DNS oder Desoxyribonukleinsäure steuert als Träger der Erbinformation die Entwicklung einer befruchteten Eizelle zum komplexen, funktionstüchtigen Organismus und ermöglichte durch die Evolution hindurch die Vielfaltigkeit der Lebensformen.

Watson und *Crick* brachten die Wissenschaft um den entscheidenden Schritt weiter, der letztendlich zu der rasanten Entfaltung der Gentechnologie führte. 1953 ist deshalb ein Meilenstein in der Geschichte der Biologie: War diese Wissenschaft in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts noch völlig unbedeutend, so ist sie heute durch ihre Anwendungsmöglichkeiten ein Hoffnungsträger für die Medizin und ein viel versprechender Wirtschaftszweig.

Die Rolle der DNS

Die Geschichte der Molekularbiologie beginnt allerdings schon gut 100 Jahre früher. Viele Entdeckungen aus der zweiten Hälfte des 19. und der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts machten nämlich die Leistung von *Watson* und *Crick* erst möglich. Schließlich musste damals noch die Frage geklärt werden, welche Moleküle in den Zellen eigentlich die Erbinformation speichern und weitergeben.

Augustinerpater *Johann Gregor Mendel* stellte fest, dass bestimmte Merkmale (später Gene genannt) unabhängig voneinander vererbt werden können. Im Zellkern fanden sich Moleküle, denen man den Namen Nukleinsäuren gab (von *nucleus*, Kern). Bei der DNS handelt es sich um sehr lange Ketten aus vielen linear miteinander verbundenen Elementen (Nukleotiden). Es gibt in der DNS vier verschiedene Nukleotide – je nach dem, welche der vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin sie enthalten.

Doch erst Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts war eindeutig bewiesen, dass das genetische Material wirklich aus DNS besteht – und nicht etwa aus Proteinen, die auch lange Zeit als Kandidaten für diese Rolle galten. Aus verschiedenen Beobachtungen ließ sich zudem schließen, dass jeweils ein

Gen die Information für ein Protein enthält. Und wie *Linus Pauling* später zeigte, kann ein verändertes (mutiertes) Gen zu einem veränderten Protein und damit zu einer Krankheit führen. Unklar war noch, wie die Erbinformation auf die nächste Generation weitergegeben werden konnte.

Erst nach dem zweiten Weltkrieg wurde das Elektronenmikroskop zum Standardinstrument in der Wissenschaft. Bei entsprechenden Versuchen zeigte sich die DNS als langes, dünnes, unverzweigtes Molekül. Anfang der fünfziger Jahre wusste man durch chemische Untersuchungen schließlich, wie die Bausteine der DNS, die Nukleotide, miteinander verknüpft sind; damit war klar, wie das Rückgrat des langen Moleküls aussieht. Völlig offen war aber noch die Frage: Wie sind die Nukleotide räumlich angeordnet? Wiederholen sich die vier unterschiedlichen Basen regelmäßig? Wie kann die DNS die nötigen Informationen speichern und ihre Rolle als Überträger der Erbinformation spielen?

Erwin Chargaff beobachtete 1951, dass die Basen nicht in gleicher Menge vorkommen: Adenin war etwa so häufig wie Thymin, die Menge an Guanin entsprach ungefähr der Menge an Cytosin. Wie er außerdem beobachtete, enthält die DNS von verschiedenen Arten eine unter-

1844 - 1895



Friedrich Miescher

Der Basler Arzt *Friedrich Miescher* isolierte vor 130 Jahren aus menschlichen Eiterzellen, genauer aus deren Zellkernen, erstmals eine Substanz, die er „Nuklein“ nannte.

Die Bedeutung seiner Entdeckung sollte sich allerdings erst sehr viel später zeigen. Heute ist diese Substanz uns als die Nukleinsäure und als Träger der Erbinformation bekannt.

1877 - 1955



Oswald Theodore Avery

Oswald Avery zeigte als Erster, dass nicht Proteine für den genetischen Informationsfluss sondern die Nukleinsäuren verantwortlich sind. *Avery* und seine Mitarbeiter extrahierten aus Bakterien mit glatter Oberfläche eine Substanz, die sie in ein Bakterium mit einer rauen Oberfläche einführten. Durch Umwandlung des Bakteriums mit der rauen Oberfläche in ein Bakterium mit glatter Oberfläche erkannte *Avery*, dass die extrahierte Substanz das Gen enthält, das für die glatte Oberfläche verantwortlich ist. Das Team um *Avery* reinigte die Substanz auf und fand so reine DNS.

1873

schiedliche Basenzusammensetzung. Die Erkenntnisse von *Chargaff* waren eigentlich schon ein Hinweis darauf, dass die genetische Information in der Basensequenz gespeichert sein muss.

Doppelhelix - des Rätsels Lösung

Um endlich die Raumstruktur der linearen DNS zu klären, setzte man Röntgenstrukturanalysen ein. *Maurice H. F. Wilkins* und *Rosalind Franklin* untersuchten Anfang der fünfziger Jahre die Beugungsmuster von DNS, und *Franklin* fand schließlich den entscheidenden Hinweis auf die Helixstruktur. Doch der beobachtete Durchmesser war zu groß für ein einziges Molekül: Es musste sich bei der DNS um zwei umeinander gewundene Ketten handeln!

Indem *Watson* und *Crick* Raummodelle der DNS bastelten, entdeckten sie schließlich, wie die beiden Ketten aus Nukleotiden räumlich angeordnet sind und wie sie zusammengehalten werden: Die beiden Ketten bilden eine Doppelhelix. Die Basensequenz ist unregelmäßig und jeweils spezifisch für einen Menschen – und kann so mit einer hohen Variabilität die individuelle Erbinformation eines jeden Menschen speichern.

Phantastischerweise erschien es durch diese DNS-Struktur auch klar, wie die Erbinformation verdoppelt werden kann: Die einzelnen Ketten einer Doppelhelix sind jeweils die Vorlagen (Matrizen) für die neu zu bildenden Tochterstränge. 1962 erhielten *Watson* und *Crick* zusammen mit *Wilkins* den Nobelpreis für Medizin. Den Wettlauf um die Entdeckung der DNS-Struktur hat *Watson* später in dem Buch „Die Doppelhelix“ höchst anschaulich beschrieben.

Gentechnologie wird möglich

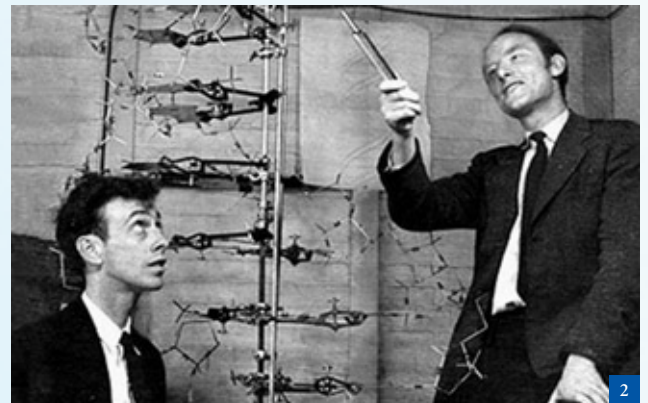
Die weitere Entwicklung folgte Schlag auf Schlag: 1958 konnte der Mechanismus der Verdopplung der Erbinfor-

mation (Replikation) eindeutig bewiesen werden, in den sechziger Jahren wurden Details der Genregulation offensichtlich und kurz darauf war auch der genetische Code entschlüsselt.

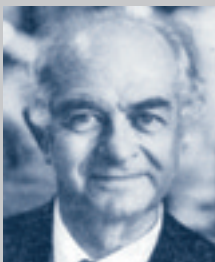
Da ein DNS-Molekül zu lang ist für weitere Analysen, suchte man Enzyme, welche die DNS in kurze, definierte Fragmente schneiden können. 1970 war das erste dieser so genannten Restriktionsenzyme isoliert, was die Klonierung von Genen und damit alle weiteren Entwicklungen der Gentechnik ermöglichte. Bei einer Klonierung schleust man ein bestimmtes Gen – zum Beispiel für menschliches Insulin – in ein Bakterium ein. Teilt sich das Bakterium, wird auch das menschliche Gen vervielfältigt, und schließlich wird von den Bakterien wie in

Bild 1: Bild der Röntgenstrukturanalyse der Struktur B von *Rosalind Franklin*.

Bild 2: *James Watson* und *Francis Crick* an ihrem Molekülmodell.



1901 - 1994



Linus Carl Pauling

Linus Carl Pauling erforschte Strukturen von Kristallen und Molekülen. Seine Forschungsergebnisse veränderten die Denkweise über molekulare Strukturen von Grund auf, wofür er 1954 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Er entwickelte aus den Daten von Röntgenbeugungsuntersuchungen in den 1940er und 1950er Jahren die Hypothese, dass Eiweiße in Schraubenform angeordnet sein können.



Max Delbrück

1906 - 1981

Max Delbrück organisiert in Berlin in den 1930er Jahren Treffen von Wissenschaftlern, Physikern und Biologen. Unter anderem lädt er den russischen Genetiker Timoféeff-Ressovsky und den Physiker Zimmer ein. Aus den gemeinsamen Diskussionen geht 1935 die wegweisende und heute klassische Schrift „Über die Natur der Genmutation und die Genstruktur“ hervor. In dieser Veröffentlichung schlägt Delbrück ein erstes Genmodell vor. Mit der Verknüpfung zweier bisher nur nebeneinander existierender Wissenschaften (der Biologie und der Physik) hat er zudem einen ersten Schritt in Richtung moderner Molekularbiologie getan. 1969 erhielt er den Nobelpreis für Medizin zusammen mit Alfred Hershey.

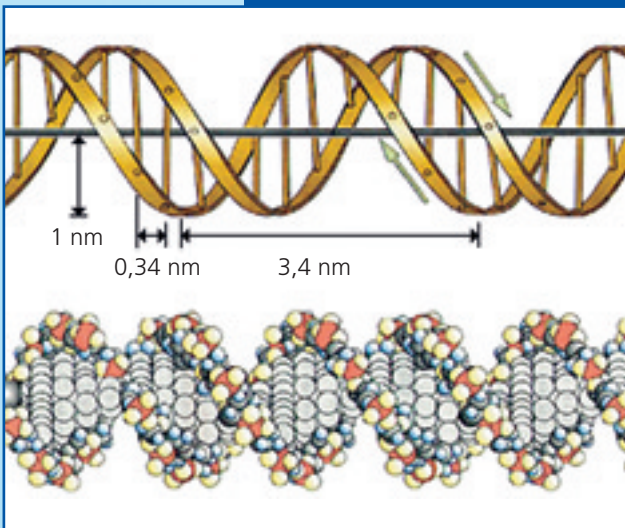
1935

details

DNS - Desoxyribonukleinsäure

Die DNS, die sich im Zellkern fast jeder Zelle befindet, ist die Erbsubstanz fast aller Lebewesen. Das DNS-Molekül ist aus zwei umeinander verdrillten Molekülsträngen aufgebaut, zwischen denen ca. 100 000 parallele Verbindungen ähnlich den Sprossen einer Strickleiter angeordnet sind. Die beiden Längsstränge bestehen abwechselnd aus dem Zuckermole-

kül Desoxyribose und einer Phosphatgruppe. Die Quersprossen der Strickleiter setzen sich aus vier verschiedenen Basen zusammen: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. Betrachtet man die genetische Information als Text, so entsprechen die Basen den Buchstaben des Alphabets. Die Reihenfolge der einzelnen Basen am DNS-Strang bildet die Wortfolge des „genetischen Textes“. Jeweils drei aufeinanderfolgende Basen (Tripletts) in der DNS kodieren für eine bestimmte **Aminosäure**. Andere Tripletts der DNS enthalten Start- oder Stopinformationen für ablesende Enzyme. Diese erstellen Kopien von Teilen der Erbinformation, die wiederum als Bauanleitung für Proteine dienen. Würde man die gesamte DNS einer menschlichen Zelle linearisieren, wäre sie etwa zwei Meter lang. Sie besteht aus etwa sechs Milliarden einzelnen Bausteinen. Ausgedruckt erhielte man eine Bibliothek mit 2 000 Büchern von jeweils 1 000 Seiten mit jeweils 3 000 Buchstaben.



einer winzigen Fabrik das entsprechende Genprodukt, also das Protein produziert. *Stanley Cohen* und *Herbert Boyer* klonierten so Ende der siebziger Jahre das Gen für menschliches Insulin.

Doch schon sehr früh kam unter den Wissenschaftlern Sorge auf um die Sicherheit von solchen biologischen Experimenten. Deshalb erschien 1974 im renommierten Wissenschaftsjournal „Science“ ein Aufruf an alle Wissenschaftler, entsprechende Versuche erst fortzusetzen, wenn die gesundheitlichen Risiken kalkulierbar seien. Ein weltweites Moratorium für bestimmte Experimente mit rekombinierter DNS war die Folge. Im Februar 1975 auf der Konferenz von Asilomar haben über hundert international anerkannte Wissenschaftler mögliche Gefahren diskutiert und konkrete Richtlinien empfohlen: Zum Beispiel durften nur solche Bakterien verwendet werden, die außerhalb des Reagenzglases nicht lebensfähig sind.

Schließlich war die gentechnische Produktion von menschlichem Insulin in großtechnischen Mengen möglich: Erstmals konnte ein gentechnisch hergestelltes Medikament eingesetzt werden! Die herkömmlichen Insulinpräparate waren aus Schweinen oder Rindern isoliert worden, und viele Patienten hatten allergisch darauf rea-

1920 - 1958



Rosalind Elsie Franklin

Rosalind Franklin gilt als die eigentliche Entdeckerin der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Am Londoner King's College begann sie 1950 mit dem Aufbau einer Röntgenstrahlen-Beugungsanlage. Zusätzlich forschte sie auf dem Gebiet der DNS in einem laufenden Forschungsprogramm unter Leitung von Maurice Wilkins. Franklin interpretierte ihre eigenen Bilder Anfang 1953 zutreffend als Hinweis auf eine spiralförmige DNS-Struktur.

* 1916



Maurice Hugh Frederick Wilkins

Maurice Wilkins begann 1950 mit Röntgenkristallographie von DNS und Spermienköpfen und entdeckte Moleküle, die eine klare Doppelspiralstruktur aufwiesen. In seiner Gruppe arbeitete auch Rosalind Franklin. Gemeinsam mit Francis Crick und James Watson erhielt er 1962 den Nobelpreis für Physiologie.

1953

giert. Das gentechnisch produzierte Insulin dagegen ist identisch mit dem menschlichen und verursacht keine Abstoßungsreaktionen. Hier erfüllten sich erstmals konkret die Erwartungen und Hoffnungen der Forschung und Industrie auf medizinischen und wirtschaftlichen Erfolg.

In den USA folgte ein Boom der Biotechindustrie mit vielen Firmengründungen und danach eine Konsolidierungsphase mit Fusionen, Pleiten und Akquisitionen durch große Pharmahersteller. Die Aufholjagd der deutschen Biotechindustrie Ende der neunziger Jahre führte auch hier zu einem Gründerboom, viele kleine Biotechfirmen entstanden zum Teil mit Hilfe staatlicher Förderung – und auch hier wird in den nächsten Jahren wohl eine Konsolidierung stattfinden.

Chancen und Risiken

In der Medizin – zum Beispiel in der molekularen Diagnostik – brachten gentechnische Methoden enorme Verbesserungen bei der Differenzierung von Krankheitsbildern – so kann man bestimmte Formen von Brustkrebs nur molekularbiologisch voneinander abgrenzen. Das ist aber entscheidend für die Patientin: Die genetische Veränderung bestimmt die Therapie und

Prognose. Ähnlich ist es bei anderen Erkrankungen, bei denen verschiedene Techniken die Diagnose erleichtern.

Eine dieser Techniken ist die PCR: Mitte der achtziger Jahre kam *Kary Mullis* eine so geniale Idee, dass er damit die Gentechnologie revolutionierte. Die PCR oder Polymerase-Kettenreaktion verzichtet auf die Klonierung – sie ermöglicht die direkte und damit zeitsparende Vervielfältigung eines spezifischen DNS-Fragments. Außerdem kann man mit dieser hochempfindlichen Methode winzigste DNS-Mengen nachweisen – in der Kriminalistik reichen kleinste Blutspritzer oder einzelne Haare am Tatort zur Überführung des Täters. Und DNS-Spuren aus Jahrmillionen alten, in Bernstein eingeschlossenen Insekten helfen, evolutionsbiologische Fragen zu klären.

Eine optisch ausgesprochen attraktive Technik in der vorgeburtlichen (pränatalen) Diagnostik oder auch bei der Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung von Krebserkrankungen ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH): Mit farbig markierten Sonden lassen sich genetische Veränderungen sichtbar machen. Man kann einzelne Gene auf den Chromosomen aufspüren und farbig markieren oder auch ganze Chromosomen anfärben und unter dem Mikroskop miteinander vergleichen.

Im Moment ruhen viele Hoffnungen bei der Behandlung noch unheilbarer Krankheiten auf der Gentherapie. Wenn man weiß, wie ein Gen bei einer bestimmten Krankheit verändert ist, kann man beispielsweise versuchen, den Gendefekt durch Einbringen des „gesunden“ Gens zu korrigieren. Eine besondere Rolle könnten hier die sogenannten Stammzellen spielen. Sie haben nämlich noch die Fähigkeit, sich in die unterschiedlichsten Zellen zu verwandeln. Man hofft, auf diese Weise Ersatzzellen züchten zu können, die man therapeutisch verwenden kann.

Doch molekulare Diagnostik und Medizin haben nicht nur positive Aspekte, sie bringen auch ethische Probleme mit sich: Wer will in frühen Jahren wissen, dass er später wahrscheinlich an einer unheilbaren Krankheit erkranken wird? Wie soll ein Mensch mit diesem Wissen umgehen? Auch der Missbrauch medizinischer Daten – Stichwort „gläserner Mensch“ – durch Arbeitgeber und Versicherungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Grüne Gentechnik – also die Anwendung der Gentechnik in der Landwirtschaft – wird in der Öffentlichkeit oft kritisch betrachtet und diskutiert. Forschungsziele sind beispielsweise Resistenzen gegen Schädlinge oder Unkrautvernichtungsmittel;

1905 - 2002



Erwin Chargaff

Erwin Chargaff verdanken wir die ersten grundlegenden Erkenntnisse über die chemische Zusammensetzung der DNS. Er entdeckte die Regelmäßigkeit der DNS-Basenverhältnisse für unterschiedliche Arten. In allen Organismen entspricht die Menge der Nukleinsäure Adenin der Menge der Nukleinsäure Thymin und die Menge der Nukleinsäure Guanin der Menge der Nukleinsäure Cytosin. Chargaffs wissenschaftliche Ergebnisse bildeten zusammen mit den röntgenkristallographischen Bilddaten der DNS von Rosalind Franklin die Basis für eine der größten Entdeckungen des 20. Jahrhunderts: die Doppelhelix-Struktur der DNS.



James Dewey Watson

James Watson entdeckte 1953 in der Zusammenarbeit mit Francis Crick den Aufbau und die Struktur der DNS am Cavendish-Labor der Universität Cambridge. Das war die Geburtsstunde der modernen Genetik auf molekularer Ebene. Gemeinsam mit Francis Crick und Maurice Wilkins erhielt er 1962 den Nobelpreis für Physiologie.

* 1928

1962



Bilder 3a und 3c:
Falschfarbenbild (3a).
Hellfeldbild (3b).
Sortierung und Zuordnung
der Chromosomen
für die Analyse (3c).

mögliche Gefahren beim Einbringen von neuen Genen in Pflanzen sind unter anderem Allergien gegen neue Stoffe in der Nahrungskette sowie schädliche Auswirkungen auf die Umwelt und andere Organismen.

Bioinformatik und die Chiptechnologie

Die neunziger Jahre läuteten ein neues Zeitalter ein: Man begann, das gesamte menschliche Genom systematisch zu sequenzieren. Hierbei formierten sich zwei große, miteinander konkurrierende Gruppen: eine internationale, staatlich geförderte (das so genannte HGP – Human Genome Project unter der Leitung von Francis

S. Collins) einerseits und die Firma Celera Genomics mit J. Craig Venter andererseits. Nach jahrelangem erbitterten Wettrennen verkündeten Collins und Venter Mitte 2000 gemeinsam, eine „Rohfassung“ der drei Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms vorweisen zu können.

Die durch die Sequenzierung gewonnene Datenflut erforderte ganz neue Methoden zur Datenspeicherung, Analyse und Interpretation – die Bioinformatik entstand. Biologen und Informatiker bearbeiteten nun gemeinsam mit informationstechnischen Methoden die biologischen Fragestellungen.

Das menschliche Genom ist nun mehr oder weniger vollständig sequenziert. Doch was heißt das? Die reine DNS-Sequenz – etwa drei Milliarden Buchstaben – liegt zwar vor, wir verstehen ihren Sinn aber noch nicht. Nur drei Prozent der DNS entsprechen Genen – und diese 30 000 menschlichen Gene müssen zum Teil noch identifiziert werden, man muss noch herausfinden, für welche Proteine diese Gene codieren, welche Aufgaben diese Proteine im Organismus übernehmen und welche Rollen sie beispielsweise bei Krankheiten spielen. In diesen Fällen könnten sie Ansatzpunkte für Medikamente darstellen. Deshalb sind diese Fragen nicht nur akademischer Natur – auch die Biotech- und

Pharmaindustrie hofft, aufgrund dieser molekularen Daten Erkenntnisse über Krankheiten und mögliche Medikamente zu gewinnen. Bei Krankheiten wie Krebs, Diabetes, Rheuma oder Alzheimer winken Milliardenumsätze. Bereits rund ein Viertel aller auf dem Markt befindlichen Medikamente werden biotechnologisch hergestellt.

Zwei weitere technische Entwicklungen – Miniaturisierung und Automatisierung – erleichtern die funktionelle Analyse des menschlichen Genoms. Mittels DNS-Chips kann man nämlich Tausende von Messungen gleichzeitig durchführen, beispielsweise um die Frage zu klären: Welche Gene sind in welchen Zellen aktiv, oder wie sieht das Genmuster eines bestimmten Menschen aus? Inzwischen weiß man, dass Medikamente je nach genetischer Veranlagung eines Menschen gut oder schlecht wirken können. Das Ziel der sogenannten Pharmakogenomik ist das maßgeschneiderte Medikament. Kennt man das individuelle Genmuster eines Patienten, kann man ihm vielleicht einmal das exakt passende Medikament anbieten – doch das ist noch Zukunftsmusik.

Dr. Ursula Loos, Diplombiologin
Ursula.Loos@gmx.de

* 1916



Francis Crick

Francis Crick wirkte gemeinsam mit James Watson an der Entdeckung der DNS-Struktur, die 1953 publiziert wurde, mit. Anhand von kristallographischen Untersuchungen und Modellen zeigten sie, dass die Moleküle der DNS die Grundstruktur einer Doppelhelix, einer in sich verdrillten Strickleiter, aufweisen. Gemeinsam mit James Watson und Maurice Wilkins erhielt er 1962 den Nobelpreis für Physiologie.

* 1944



Kary Banks Mullis

Kary Mullis entwickelte 1983 die Polymerase-Chain-Reaction (PCR) und erhielt 1993 gemeinsam mit Michael Smith den Nobelpreis für Chemie für die Entwicklung von herausragenden Methoden der DNS-Chemie. Die PCR-Methode hat die DNS-Technologien revolutioniert. Kleinste Mengen von DNS-Sequenzen können damit so stark vervielfältigt werden, dass ausreichend DNS-Material für die Analyse verfügbar ist. Damit ist das Screening von genetisch bedingten und infektiösen Krankheiten möglich. Selbst die Analyse der DNS verschiedener Populationen, auch ausgestorbener Arten, ist möglich und erlaubt die Rekonstruktion des phylogenetischen Stammbaumes beispielsweise von Primaten und Menschen.

1983