

Spektrum
der Wissenschaft

KOMPAKT

DNA

BUCHSTABENCODE DES LEBENS

Friedrich Miescher | Der vergessene Entdecker der DNA

Mutationen | Falsche Paarbildung

Gentechnologie | Vom Keim zum Therapeutikum



Annika Röcker
E-Mail: annika.roecker@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,
in jedem noch so kleinen Lebewesen steckt Erbgut. Was ist das eigentlich – und wer hat es gefunden? Natürlich ein Schweizer: Friedrich Miescher, der entdeckte, dass Zellkerne eine seltsame Substanz enthalten. Doch damit war – und ist bis heute – bei Weitem nicht alles über die DNA bekannt. Schleifen, Knoten, falsche Paare und scheinbar überflüssige Bereiche stellen Forscher noch vor einige Rätsel. Den Code der DNA wissen sie bereits fabelhaft zu gebrauchen – etwa, um Medikamente oder maßgeschneiderte Genome herzustellen. Hier muss es auch nicht bei den klassischen vier Buchstaben bleiben. Staunen Sie mit uns über die vielen Einsatzmöglichkeiten der DNA.

Viel Spaß bei der Lektüre wünscht

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 30.09.2019

Folgen Sie uns:



CHEFREDAKTEUR: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.)

REDAKTIONSLEITER: Dr. Daniel Lingenhöhl

ART DIRECTOR DIGITAL: Marc Grove

LAYOUT: Oliver Gabriel, Marina Männle

SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle

BILDREDAKTION: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe

PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL: Antje Findekle, Dr. Michaela Maya-Mrschtik

VERLAG: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE229038528

GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle

MARKETING UND VERTRIEB: Annette Baumbusch (Ltg.), Michaela Knappe (Digital)

LESER- UND BESTELLSERVICE: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

BEZUGSPREIS: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer

ANZEIGEN: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an service@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2019 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

SEITE
04

FRIEDRICH MIESCHER
Der vergessene Entdecker der DNA



HENRYFO / STOCK.ADOBE.COM

SEITE
20

SCHLEIFEN
Die Entwirrung des Genoms



ISTOCK / GIO_TTO

GENTECHNOLOGIE
Vom Keim zum Therapeutikum

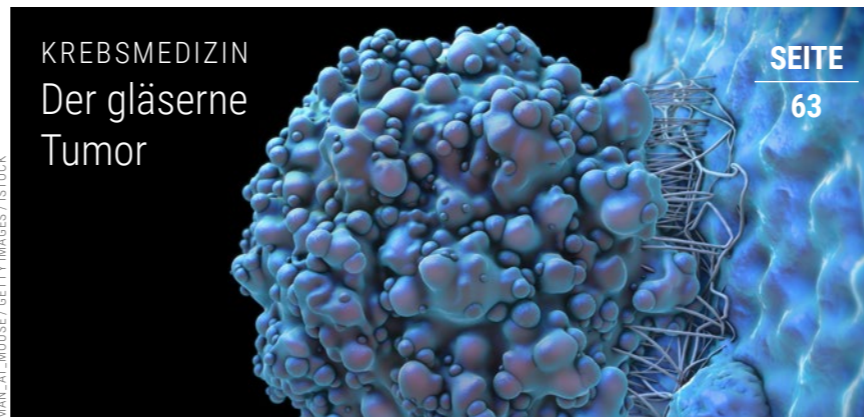
SEITE
52



SUSANNEB / GETTY IMAGES / ISTOCK

KREBSMEDIZIN
Der gläserne Tumor

SEITE
63



MAN_AT_MOUSE / GETTY IMAGES / ISTOCK

- 04 FRIEDRICH MIESCHER
Der vergessene Entdecker der DNA
- 20 SCHLEIFEN
Die Entwirrung des Genoms
- 33 I-MOTIV-ABSCHNITTE
Bisher übersehene DNA-Knoten
regulieren Gene
- 36 INTRONS
Nicht codierende Genabschnitte
regulieren das Zellgeschehen
- 41 MUTATIONEN
Falsche Paarbildung
- 46 UNSCHARFE LESART
Hefe-Außenseiter verbastelt den
genetischen Code
- 48 SYNTHETISCHE BIOLOGIE
Genetisches Alphabet verdoppelt
- 52 GENTECHNOLOGIE
Vom Keim zum Therapeutikum
- 63 KREBSMEDIZIN
Der gläserne Tumor
- 67 GENETIC PRIVACY
Wem gehören meine Gendaten?



FRIEDRICH MIESCHER

DER VERGESSENE ENTDECKER DER DNA

von Ralf Dahm

1869 stieß Friedrich Miescher in Tübingen auf eine seltsame, bislang unbekannte Substanz, die er Nuclein taufte. Er konnte nicht wissen, dass er damit den Startschuss für eine wissenschaftliche Umwälzung gegeben hatte, die uns noch heute in Atem hält.

MIT FRDL. GEN. VON RALF DAHM

Das Jahr 1869 scheint für Historiker eher uninteressant: Kein Umsturz besiegelt das Schicksal einer Nation, keine große Schlacht entscheidet einen Krieg, kein neuer Kontinent taucht auf der Weltkarte auf. Dennoch geschieht etwas in diesem Jahr, was die Welt grundlegend verändern wird: Friedrich Miescher (1844–1895) entdeckt das vielleicht wichtigste biologische Molekül überhaupt – die DNA. Ohne es zu wissen, hat Miescher damit nicht nur jene Substanz aufgespürt, in der die Baupläne aller Lebewesen verschlüsselt sind, sondern auch eine der größten wissenschaftlichen Revolutionen der Neuzeit angestoßen.

Am 13. August 1844 kommt Johann Friedrich Miescher in Basel zur Welt – auf den ersten Vornamen verzichtet er jedoch

Ralf Dahm ist promovierter Biochemiker und Direktor für wissenschaftliches Management am Institut für Molekulare Biologie in Mainz. Schon zu seinen Studienzeiten in Tübingen faszinierte ihn dessen mittelalterliches Schloss, das eine wichtige Rolle in der Geschichte der Biowissenschaften spielte.

zeitlebens. Sowohl sein Vater Friedrich Miescher-His (1811–1887) als auch sein Onkel Wilhelm His (1831–1904) sind angesehene Mediziner und Professoren an der Universität Basel. Zahlreiche Wissenschaftler gehen bei der Familie ein und aus; ihre lebhaften Diskussionen geben dem jungen Friedrich reichlich Anschauungsunterricht in wissenschaftlichem Denken.

In dieser anregenden Umgebung entwickelt Miescher bald ein ausgeprägtes Interesse für die Naturwissenschaften. Schon als 17-Jähriger beginnt er in Basel mit dem Medizinstudium; gut sechs Jahre später schließt er es ab. Viel mehr als eine Tätigkeit als praktizierender Arzt interessiert Miescher aber die wissenschaftliche Forschung. Inspiriert durch die Überzeugung seines Onkels, dass »die letzten Fragen der Gewebsentwicklung auf chemischem Boden zu lösen sind«, beschließt er, sich mit einem damals noch brandneuen Fach zu beschäftigen: der Biochemie, die zu dieser Zeit noch »Physiologische Chemie« heißt.

Daher zieht der 23-Jährige im Frühling 1868 nach Tübingen, wo er unter zwei der

AUF EINEN BLICK

Die Kernsubstanz

- 1 Die Erforschung der Erbsubstanz DNA erscheint untrennbar verbunden mit den Namen James Watson und Francis Crick. Doch kaum jemand erinnert sich an Friedrich Miescher (1844–1895), den eigentlichen Entdecker.
- 2 Der Schweizer ging nach seinem Medizinstudium nach Tübingen, wo er die chemische Zusammensetzung von weißen Blutkörperchen untersuchte. Bei diesen Experimenten entdeckte er, dass Zellkerne eine bislang unbekannt Substanz enthalten: die DNA.
- 3 Er erkannte viele grundlegende Eigenschaften der DNA und spekulierte, dass sie eine entscheidende Rolle in Zellen spielt. Dass dieses Molekül als Träger der Erbinformation dient, konnte er sich aber nicht vorstellen.

SCHLOSS HOHENTÜBINGEN

Die alte Universitätsstadt Tübingen auf einer Fotografie aus den 1870er Jahren: Die Räume des großen Schlosses waren damals zu Laboratorien der Universität umgebaut worden. Hier entdeckte Friedrich Miescher das Molekül, das er Nuclein nannte – die DNA.



berühmtesten Wissenschaftler seiner Zeit arbeitet: Ein Semester lang macht er sich im Labor des organischen Chemikers Adolph Strecker (1822–1871) mit wichtigen Arbeitstechniken vertraut, dann begibt er sich unter die Fittiche des Biochemikers Felix Hoppe-Seyler (1825–1895), eines Pioniers der jungen Disziplin. Von 1860 bis 1871 leitet Hoppe-Seyler eines der weltweit ersten biochemischen Labors, wo er unter anderem bahnbrechende Experimente zum roten Blutfarbstoff Hämoglobin durchführt. Angesiedelt ist es in einer umgebauten Waschküche in Tübingens mittelalterlichem Schloss, das hoch oben über der Altstadt und den umgebenden Flusstälern thront; Miescher bekommt als Arbeitsplatz die ehemalige Schlossküche zugewiesen.

Dort macht er sich unter Hoppe-Seylers Anleitung daran, die chemische Zusammensetzung von Zellen zu studieren. Als Untersuchungsmaterial dienen ihm Leukozyten – weiße Blutkörperchen. An diesen »einfachsten und selbständigsten Formen thierischer Zellen« will er die Geheimnisse des Grundbausteins des Lebens ergründen. Allerdings sind dafür zunächst recht unappetitliche Arbeiten nötig: Das Materi-

al für seine Experimente gewinnt Miescher aus eitrigen Verbänden aus dem Tübinger Krankenhaus. Die gibt es in Hülle und Fülle, da Ärzte zu dieser Zeit Desinfektionsmittel eher sporadisch einsetzen.

Als Erstes muss Miescher eine Methode entwickeln, um die Leukozyten aus dem Verbandsmaterial herauszuwaschen. Er testet dazu verschiedene Salzlösungen und kontrolliert das Ergebnis jeweils unter einem Mikroskop. Dann knöpft er sich die unterschiedlichen Einweißstoffe (Proteine) vor, die er aus den Zellen gewinnt. Wie viele seiner Zeitgenossen hofft Miescher auf diese Weise herauszufinden, wie Zellen funktionieren. Doch es hagelt Rückschläge: Vor dem komplexen Gemisch der vielen verschiedenen Proteine müssen die damaligen, recht primitiven Methoden und Laborgeräte kapitulieren.

Während dieser langwierigen Experimente beobachtet Miescher eines Tages etwas Merkwürdiges: Fügt er zu einem Zell-extrakt Säure hinzu, bildet sich ein Niederschlag, der sich unter Laugenzugabe wieder auflöst. Es scheint sich bei diesem Stoff also nicht um ein Protein, sondern um eine Art Säure zu handeln. Ohne es zu wissen, hat Miescher die Erbsubstanz DNA entdeckt

und damit den Grundstein für die moderne Molekularbiologie gelegt.

Für Miescher stellt sich zunächst die Frage, woher genau diese rätselhafte Substanz stammt. Er beobachtet, dass sich nach längerem Behandeln der Leukozyten mit verdünnter Salzsäure Teilchen absetzen, die wie Zellkerne aussehen. Sie lassen sich zudem mit Jod nicht mehr gelb anfärben, was darauf hinweist, dass sie kaum noch Proteine enthalten. Und in schwachen Laugen schwellen diese mutmaßlichen Kerne stark an, ohne sich jedoch aufzulösen. Auf Grund solcher indirekten Hinweise spekuliert Miescher, dass sein geheimnisvoller Niederschlag aus den Zellkernen stammen könnte.

Zwar ist der Zellkern schon seit 1802 bekannt, aber dennoch wissen Forscher über ihn eigentlich fast nichts. Welche Funktionen er in der Zelle übernimmt, ist auch noch zu Mieschers Zeit Gegenstand heftiger Kontroversen und wilder Spekulationen. Allerdings vermutet bereits 1866 der deutsche Zoologe Ernst Haeckel (1834–1919), dass der Zellkern Faktoren enthalte, die erbliche Eigenschaften übertragen. Doch erst Mieschers Entdeckung drei Jahre später macht den Weg frei für die weitere Erforschung dieser Organelle.

Miescher macht sich nun daran, seinen mysteriösen Niederschlag genauer zu untersuchen. Hierzu muss er erst einmal die Zellkerne ausreichend rein isolieren. Nach vielen Versuchen findet er eine geeignete Methode: Er wäscht die Zellen über mehrere Wochen hinweg immer wieder mit verdünnter Salzsäure, und zwar in »Winterkälte«, damit sich das Material möglichst wenig zersetzt. Auf diese Weise zerstört er die Zellmembranen und löst das Zytoplasma größtenteils auf. Übrig bleiben im Wesentlichen die Kerne. Um fettige Reste von Zellmaterial (Lipide) zu entfernen, schüttelt Miescher den Rückstand im nächsten Schritt kräftig in einer Mischung aus Wasser und Ether und lässt den Behälter eine Weile stehen. Die gereinigten Zellkerne setzen sich dann als feine Körnchen am Boden des Gefäßes ab.

Mit diesem Material wiederholt der Forscher nun seine Versuche: Wieder quellen die Zellkerne in Laugen auf, und nach Zugabe von Säure bildet sich ein weißer, wolli-ger Niederschlag. Die von ihm zuvor beobachtete Ausflockung stammt also tatsächlich aus dem Zellkern. Später tauft er die Substanz daher auch Nuclein (von lateinisch nucleus = Kern). In der modernen



MIESCHERS LABOR
Das spärlich ausgerüstete Laboratorium Friedrich Mieschers befand sich in der ehemaligen Schlossküche.

Bezeichnung Desoxyribonukleinsäure (auf englisch desoxyribonucleic acid, kurz DNA) existiert der Begriff bis heute weiter.

Anfangs ist sich Miescher trotz der ungewöhnlichen Eigenschaften des Nucleins nicht ganz sicher, ob es sich dabei wirklich nicht um ein Protein handelt. Er beschließt, ein Verfahren auszuprobieren, das der

deutsche Physiologe Wilhelm Kühne (1837–1900) in seinem »Lehrbuch der physiologischen Chemie« nur ein Jahr zuvor beschrieb. Kühne hatte beobachtet, dass das Verdauungsenzym Pepsin das Zytoplasma auflöst, ohne die Zellkerne anzugreifen.

Somit beginnt ein weiteres unappetitliches Kapitel in Mieschers wissenschaftli-