

Manipulation am Erbgut - nüchtern betrachtet

Im Zusammenhang mit der Nachricht, daß es zum erstenmal gelungen ist, ein spezifisches Bakterien-Gen rein zu isolieren, tauchten Spekulationen auf, daß damit ein Schritt zum gezielten Eingriff in das menschliche Erbgut getan sei. Das folgende Interview mit Prof. G. Pfeleiderer und Dr. P. Fortnagel vom Lehrstuhl für Biochemie der Ruhr-Universität Bochum beschäftigt sich weniger mit der gesellschaftlichen und ethischen als mit der „technischen“ Seite dieses Problems.

Nbl.: Wenn man einigen Presseberichten glauben darf, so steht die Möglichkeit, daß Biochemiker menschliche Erbanlagen manipulieren können, sozusagen vor der Tür. Diese Berichte gehen aus von einer Mitteilung in „Nature“, daß es sechs Wissenschaftlern von der Harvard Medical School gelungen sei, ein bestimmtes Gen, nämlich das Lac-Operon aus *Escherichia coli*, rein zu isolieren¹⁾. Könnten Sie zunächst einmal ganz kurz schildern, was genau die amerikanischen Biochemiker gemacht haben?

Fortnagel: Mit Hilfe zweier Bacteriophagen – λ und $\phi 80$ – war es möglich, die DNS des Lactose-Gens zu isolieren. Die beiden Phagen sind dadurch charakterisiert, daß sie sich im *E. coli*-Chromosom direkt am Lactose-Gen ansetzen. Man hat ein *E. coli*-Chromosom mit dem Phagen $\phi 80$ hergestellt und ein anderes mit dem Phagen λ , wobei im Phagen $\phi 80$ das Lactose-Gen in umgekehrter Richtung in den Phagen eingebaut wird wie in dem Phagen λ . Isoliert man nun die Phagen wieder, die dieses Stück *E. coli*-Chromosom eingebaut haben, trennt die beiden DNS-Stränge der Phagen und hybridisiert dann kreuzweise die λ -DNS mit der $\phi 80$ -DNS, so entsteht eine Doppelstrang-DNS nur an den Stellen, an denen das Galactose-Gen in den Phagen-Chromosomen eingebaut ist. An diesem Stück Doppelstrang-DNS – sie stellt das Lactose-Gen dar – steht an allen vier Enden Einzelstrang-DNS über: die Phagen-DNS. Die einzelsträngige Phagen-DNS kann man durch eine spezifische Nuclease „verdauen“, die nur Einzelstrang-DNS angreift, und zurück bleibt dann als Doppelstrang-DNS das Galactose-Operon aus *E. coli*.

Nbl.: Zur Ergänzung noch eine Frage: Was macht das Lac-Operon?

Fortnagel: Das Lac-Operon stellt drei Enzyme für den Stoffwechsel der Lactose her. Bei dem Experiment der amerikanischen Gruppe bildet sich als Doppelstrang aber nur das komplette Struktur-Gen für die β -Galactosidase aus, also für das Enzym, daß β -galactosidisch verknüpfte Zucker spalten kann.

Nbl.: Welcher Anteil aus dem gesamten Genmaterial von *E. coli* ist das ungefähr?

Fortnagel: Ungefähr 0,1 Prozent.

¹⁾ J. Shapiro, L. Machattie, L. Eron, G. Ihler, K. Ippen und J. Beckwith, *Nature* 224, 768 (1969). Vgl. auch S. 2 dieser Ausgabe.

Pfeleiderer: Darf ich vielleicht ergänzen, daß das Entscheidende für den Erfolg war, daß der transduzierende Phage etwa 100mal mehr Lac-Operon in seiner DNS enthält als das Bakterien-Chromosom.

Nbl.: Wieweit hat nun diese sehr bedeutende Arbeit etwas mit einer möglichen Manipulierbarkeit von genetischem Material schlechthin zu tun, und insbesondere mit einer potentiellen Manipulierbarkeit des menschlichen genetischen Materials?

Fortnagel: Es ist grundsätzlich möglich, daß man bestimmte Chromosomenabschnitte manipulieren kann. Es ist dazu allerdings nötig, daß man über die Genetik z.B. des Menschen soviel weiß wie über die von *E. coli*. Daß man also eine Genkarte hat, in der man wirklich die Lage der Gene für jedes einzelne Enzym auf dem Chromosom kennt.

Nbl.: Aber wie geht es dann weiter?

Fortnagel: Sie können sich z.B. vorstellen, daß ein Organismus ein Enzym nicht machen kann, weil sein Gen defekt ist. Es gibt zahlreiche Krankheiten, deren Symptome darauf beruhen, daß ein Enzym ausfällt. Hier könnte man nun durch eine gezielte Transduktion in der Art, wie sie jetzt in Amerika gelungen ist, die Fähigkeit zur Erzeugung dieses Enzyms wiederherstellen. Man isoliert aus einem anderen Organismus ein ganzes Gen, gibt es dem kranken Organismus, der baut es ein und kann damit wieder das Enzym produzieren.

Pfeleiderer: Aber man müßte es in die befruchtete Eizelle bringen; nur dann hätte es einen Sinn. Es ist sinnlos, das Gen im entwickelten Organismus in irgendeiner Zelle zu ersetzen.

Nbl.: Normalerweise hat man aber einen Kranken, dem irgendein Enzym fehlt – dem ist auf diese Weise nicht mehr zu helfen?

Fortnagel: Bei vererbten Krankheiten könnte man etwas tun. Aber nicht beim kranken Individuum, sondern bestenfalls bei seinen Nachkommen.

Nbl.: Aber das heißt eigentlich, daß tatsächlich negative Dinge eher möglich sind als positive; man kann keine Krankheiten mehr heilen, die bereits existieren, aber man kann einen Organismus – wieder unter den Voraussetzungen, die Sie genannt haben – züchten, dem man irgendeine ganz bestimmte Eigenschaft „einpflanzt“.

Pfeleiderer: Ja, aber man muß das ganz durchdenken. Wir sprechen jetzt von einzelnen Enzymen oder vielleicht von einem Chromosom, aber die Sorge der Öffentlichkeit ist doch der tierische Mensch, der kaum mehr Intelligenz hat. Man fürchtet doch, daß man einen bösartigen Typ, einen Arbeitstyp züchtet. Aber dabei müßte man auch das Phänomen der Zelldifferenzierung kennen, um nur selektive Veränderungen einzuführen, damit z.B. ein Gehirn irgendwelche Eigen-

schaften nicht mehr entwickelt. Ich glaube, da ist eher eine Möglichkeit, daß man später einmal durch Abtöten gewisser Zellen negative Effekte erzielt, daß man sozusagen Bereiche des Gehirns ausschaltet – operativ vielleicht.

Fortnagel: Es gibt ja die Versuche, daß man in Katzegehirne an einer bestimmten Stelle Elektroden einbaut, und wenn man die Tiere dort reizt, bekommen sie Wutanfälle. Das ist wesentlich einfacher zu machen.

Nbl.: Das Merkwürdige dabei ist aber, daß Shapiro selbst gewisse schaurige Aspekte sehr betont hat. Im „Spiegel“ steht, daß Shapiro gesagt haben soll: „Ich glaube nicht, daß wir unbedingt das Recht haben, uns auf die Schulter zu klopfen für die Entdeckung; denn die Arbeit, die wir getan haben, könnte üble Folgen haben, die sich unserer Kontrolle entziehen.“

Fortnagel: Ich weiß es nicht. Wenn man die Arbeit liest, klingt gar nichts in dieser Richtung an. Das Schlußkapitel der Arbeit heißt ja „Uses for Pure lac Operon“, und was sie damit machen, das ist ...

Pfeleiderer: ... klar definiert als eine Untersuchung des komplizierten Mechanismus der Eiweiß-Biosynthese – der Regulation usw. – an einem einzelnen System, das man schön in der Hand hat. Das ist ein ganz klarer, sauberer naturwissenschaftlicher Auftrag, den sie da vor sich sehen.

Nbl.: Wenn man das also zusammenfassen kann: Solange man erstens nicht die genaue Genkarte eines ganzen Menschen kennt ...

Fortnagel: ... deren Feststellung durch unsere Generationszeit praktisch unmöglich ist. Bakterien haben eine Generationszeit von 30 Minuten, Phagen von 20 Minuten. Sie können also gleichsam die Generationszeit eines Menschen, die Sie jetzt etwa mit 25 bis 30 Jahren rechnen müssen, auf 30 Minuten verkürzen. Deshalb können Sie die Genetik dort viel schneller machen. Und Sie haben ein Chromosom, das nur einen Bruchteil so groß ist wie die Gesamtheit der menschlichen Chromosomen.

Nbl.: Sie würden also sagen, daß die apokalyptischen Vorstellungen einfach an der Kompliziertheit des Systems scheitern?

Pfeleiderer: Ja, gerade das ist ganz entscheidend: Man merkt auch in Diskussionen, daß immer wieder zu sehr von der Bakterien-

Mixtura Mirabilis

Gute alte Zeit. Einen vierzehntäglichen Vollrausch zur Erhaltung der Gesundheit und „zur Stärkung der Verdauungssäfte“ empfahlen drei um 1650 von der Pariser Universität preisgekrönte medizinische Dissertationen zur Frage des Alkoholkonsums.