Vom Gen zum Phän

Autor(en): **Hadorn, Ernst**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **146 (1966)**

PDF erstellt am: **29.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-90663

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke 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 Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

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.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Vom Gen zum Phän[1]

ERNST HADORN

Zoologisch-Vergleichend Anatomisches Institut der Universität Zürich

Bei der Vorbereitung dieses Vortrages habe ich u. a. auch in alten eigenen Manuskripten geblättert. Ich wollte sehen, was man vor zehn oder zwanzig Jahren zum Problem der Genwirkung sagen konnte. Dabei bin ich auf einen Vortrag gestossen, den ich im Jahre 1944 an einem Fortbildungskurs für Ärzte gehalten hatte. Meine Aufgabe war damals die gleiche wie heute. Ich hatte über die Wirkungsweise der Erbfaktoren zu berichten; ich sollte demnach auch den Weg vom Gen zum Erbmerkmal, zum Phän, aufzeigen.

Zu jener Zeit musste ich einleitend die Problematik des Lehrstoffes mit folgenden Worten charakterisieren: «Wie wirkt ein Etwas, dessen Natur wir nicht kennen, mit Mitteln, die uns verborgen sind, in einem Raum, zu dem wir meist keinen Zugang finden, und zudem unter der Einmischung von zahllosen anderen ebenso unbekannten ‹Etwas›?» Dies tönte wenig ermutigend. Und doch wurde dann versucht, den Zuhörern zu zeigen, wie zahlreiche erfolgversprechende Ansätze zur Lösung dieser Grundfragen der Lebensforschung in Arbeit stehen. Mit einigem Optimismus liess sich deshalb auch prophezeien, dass das Dunkel, das den Weg vom noch unbekannten Gen zum sichtbaren Phän verhüllt, sich bald da und dort lichten werde.

Und nun haben Sie eben meine beiden Vorredner gehört und dabei erfahren, dass das erhoffte Licht der Erkenntnis tatsächlich durchgebrochen ist, und dies in einem Ausmasse, das selbst die verwegensten Erwartungen übertroffen hat. Das Gen ist als Nukleinsäuremolekül entlarvt; sein Bauprinzip, das als der universale Informationsträger aller Lebewesen dient, ist bekannt. Ebenso bekannt sind heute die ersten Schritte der genischen Wirkungsstrategie. Und dank der Elektronenmikroskopie werden feinste Strukturen des zellulären Wirkungsbereiches der Gene direkt sichtbar. Zudem kann dieser Wirkungsraum mit radioaktiven Isotopen so abgetastet werden, dass auch die Dynamik des Geschehens verfolgbar wird. Schliesslich lassen sich die Komponenten der genischen Wirkungssysteme einzeln isolieren, neu kombinieren und im Reagenzglas zum Arbeiten bringen.

[1] Gekürzte Wiedergabe eines Referates, das in der Plenarsitzung der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft gehalten wurde (Solothurn, 1. Oktober 1966). Eingehendere Dokumentationen finden sich in den im Literaturverzeichnis angegebenen Publikationen des Verfassers.

Die Zauberformel *DNS-RNS-Protein* ist heute in aller Mund; jeder Anfängerstudent muss sie kennen, und in Amerika sollen selbst die Elementarschüler mit dieser Erkenntnis vertraut werden. Nachdem meine Kollegen, CH. WEISSMANN und K. SCHERRER, den Weg aufgezeigt haben, der vom DNS-Gen zur Messenger-RNS und von hier zum Protein führt, möchte ich nun dort einsetzen, wo die Translation abgeschlossen ist. Dabei gehen wir von der Feststellung aus, dass jegliche Genwirkung zunächst auf dem Niveau der Peptidketten oder der Proteine manifest wird. So sind die am Gencode geformten Eiweissmoleküle die eigentlichen primären Genprodukte. Wir wollen sie als die biochemischen Primärphäne bezeichnen. Eine Hauptaufgabe meines Referates muss daher darin bestehen, den Konsequenzen dieser Tatsache nachzugehen.

Vorher sollten wir uns aber überlegen, ob wirklich alle Gene primär und ausschliesslich nur Peptidketten bestimmen können. Dies gilt, soviel wir heute wissen, zunächst für jene Gene, die unmittelbar die Merkmalsbildung verursachen. Mit anderen Worten: es gilt für die sogenannten Strukturgene. Eine weitere Kategorie von Genen, die als Regulator- und Operatorgene bezeichnet werden, wirken lediglich indirekt auf die Phänogenese, indem sie die Funktion der merkmalsbestimmenden Strukturgene steuern, das heisst ermöglichen oder verhindern.

Über die Wirkungsmittel dieser Kontrollgene besteht zurzeit noch keine abschliessende Lehrmeinung. Für unser Problem ist diese Unsicherheit belanglos, da wir uns ja für den Weg vom Strukturgen zum manifest werdenden Erbmerkmal interessieren. Und in diesem Wirkungsbereich kennen wir nicht nur keine anderen Primärphäne als eben die Proteinmoleküle, sondern jede Möglichkeit weiterer primärer Wirkungsmittel erscheint heute so gut wie ausgeschlossen!

Diese Aussage bedeutet aber, dass *alle normalen und abnormen Erbmerkmale auf genbedingte Proteine zurückzuführen sind*, gleichgültig, ob sie sich nun im biochemischen Bereich, etwa als Blutgruppeneigenschaften, in der physiologischen Sphäre, z. B. als Diabetes, in der Morphologie als Nasenform oder selbst in der psychischen Individualität als massgebende Komponenten einer mathematischen Begabung äussern.

Und insbesondere steht am Initialpunkt aller Erbleiden auch nichts anderes als die *Proteinopathie*. Soweit wäre das Forschungsprogramm der Phänogenetik eindeutig gestellt.

Wir werden aber gleich sehen, dass unser Wissen über die Mechanismen, die vom hochspezifisch codierten Proteinmolekül zur unabsehbaren Mannigfaltigkeit der Erbmerkmale führen, noch sehr unvollkommen ist. Selbst für scheinbar einfachste biochemische Phäne ergeben sich grosse Schwierigkeiten. In einem der 23 Chromosomen des Menschen sitzt das Strukturgen, das die klassischen Blutgruppen des A-B-0-Systems bestimmt. Da aber die Antigene, auf denen die Spezifität unserer Blutgruppen beruht, keine Proteine, sondern Mukopolysaccharide sind, können sie nicht als direkt codierte Primärphäne gelten. Trotz eifrigster Bemühungen ist es bis jetzt noch nicht gelungen, zu zeigen, wie eine Zelle, die den Genzustand A trägt, ein anderes Antigen bildet, als eine Zelle der Blutgruppe B.

Bevor wir uns aber weiter mit der Problematik der Merkmalsbildung, die ja zu so vielen Sekundärphänen führt, befassen, ist es nötig, sich erst darüber klarzuwerden, welche Rolle die als Primärphäne auftretenden Proteine spielen. Eiweisse können als *Strukturproteine*, das heisst als Formelemente, direkt am Aufbau des Zelleibes beteiligt sein. Zu dieser Kategorie mögen zahlreiche verschiedenartige fibrilläre Proteine gehören. Sodann werden direkt codierte Peptidketten als Bau- und Formelemente hochspezialisierter Molekularkomplexe verwendet. Lassen Sie mich dies an einem wohlbekannten Beispiel erläutern, dessen Erforschungsgang bereits zur ehrwürdigen Klassik gehört.

Die Geschichte beginnt im Jahre 1910, als in Chicago ein schwer blutkranker Negerknabe in der Sprechstunde des Arztes V. E. HERRIK erscheint. Bei solchen Patienten sind die roten Blutkörperchen abnorm sichelförmig verunstaltet. Familienuntersuchungen zeigten dann, dass vor allem in der Negerbevölkerung ein Gen S stark verbreitet ist. In homozygoten Trägern dieses Faktors wird das aberrante Blutbild manifest; diese Patienten sterben dann meist früher oder später an ihrer *Sichelzellanämie*. Somit wirkt sich das Gen S in doppelter Dosis als Letalfaktor aus. Die heterozygoten Überträger des S-Faktors, bei denen neben dem Letalgen noch ein Normalfaktor A wirkt, bleiben klinisch gesund. Ihre Blutkörperchen nehmen lediglich unter vermindertem Sauerstoffdruck die Sichelform an.

Der Chemiker LINUS PAULING leitete die entscheidende Untersuchung ein. Er prüfte das aus den Blutkörperchen herausgelöste Hämoglobin (Hb) im Elektrophoreseversuch und zeigte 1949, dass ein Hb-S sich vom normalen Hb-A trennen und unterscheiden lässt. Bei Heterozygoten (S/A) sind beide Molekülarten nebeneinander vertreten. So hat PAULING ein Erbleiden als «Molekularkrankheit» entlarvt.

Der Engländer V. M. INGRAM konnte dann 1956 zeigen, wie der «Fehler» im Hb-S einzig darin besteht, dass in der β-Kette des Blutfarbstoffes, die mit 146 Aminosäuren aufgebaut wird, ein einziges Bauelement ausgewechselt ist. Am Platz 6 steht im Hb-S ein Valin, während im Hb-A hier Glutaminsäure eingebaut wird. Diese eine Substitution entscheidet über Leben oder Tod. Dabei führt das so minimal veränderte Molekül nicht nur zur Missgestalt der roten Blutzellen; es beeinträchtigt auch ihre lebenssichernde Funktion.

Der Unterschied zwischen dem Normal- und dem Sichelzellhämoglobin kann heute auf das Auswechseln eines einzigen Buchstabens im «Basenalphabet» desjenigen Strukturgens zurückgeführt werden, das die Aminosäuresequenz der β-Kette bestimmt: Ein Triplett CTT müsste zum Triplett CAT mutieren.

In den letzten Jahren wurden an die 40 weitere aberrante Hämoglobine entdeckt. Hier sei lediglich das von W. HITZIG nachgewiesene Hb-Zürich erwähnt. Bei dieser Mutation wird am Platz 63 der β-Kette ein Arginin an Stelle des «normalen» Histidins eingebaut.

Im Falle der Strukturproteine ebenso wie bei den Globinen des Blutfarbstoffes erscheint die am Messenger-Code geformte Aminosäurekette

direkt als ein merkmalbildendes Element oder Phän. So wird der Weg vom Gen zum Erbmerkmal in einem idealen Ausmasse durchschaubar. Die meisten primären Genprodukte sind nicht so einfach direkt nachzuweisen, weil sie in der Regel erst auf Grund ihrer biochemischen Leistung in den Bereich der Beobachtung rücken. Diese grösste Kategorie genbedingter Proteine ist identisch mit dem unabsehbaren Inventar der *Enzyme*. Da jede lebende Zelle Hunderte bis Tausende unterschiedliche Stoffwechselschritte durchführt, die alle je durch spezifische Enzyme ermöglicht werden, dürfte die überwiegende Mehrheit aller Strukturgene für die Enzymfabrikation zum Einsatz kommen. Daher lässt sich die Aufgabe der Phänogenetik immer wieder auf eine nun speziellere Frage einengen: Welches Enzym steht an der Basis eines biochemischen, physiologischen, morphologischen oder psychischen Erbmerkmals oder Differenzierungsvorganges?

Für den biochemischen Wirkungsbereich lässt sich das Problem relativ einfach lösen. Wenn ein enzymcodierendes Gen sich ändert, so wird wohl meist ein falsch gebautes Enzymprotein produziert, das unvollkommen oder gar nicht funktioniert. Dieses Versagen muss zu einem Unterbruch in einem besonderen Stoffwechselschritt führen. Dann aber gibt es für den Untersucher zwei Möglichkeiten, den Fehler und damit die Ansatzstelle des Gens zu finden. Er begegnet entweder einem Stoff, der sich in aberranter Menge anreichert, weil er nicht weiter verarbeitet werden kann, oder er stellt das Fehlen eines Stoffes fest, der als Folgeprodukt der Enzymaktivität beim normalen Genotyp vorhanden ist. In vielen Fällen lassen sich beide Phänomene am gleichen Objekt nachweisen.

Beginnen wir mit einer Beobachtung, die zu einer klassischen Entdekkung führte, dadurch dass erstmals ein nicht verarbeiteter Metabolit als Folge einer Genmutation gedeutet wurde. Der englische Arzt A. E. GARROD befasste sich zu Beginn unseres Jahrhunderts mit Menschen, deren Urin sich an der Luft dunkel verfärbt. Er zeigte sogleich, dass diese Stoffwechselanomalie als ein «*inborn error of metabolism*» durch ein rezessives Gen bewirkt wird. Dieses führt dazu, dass im Harn ein besonderer Stoff, das Alkapton, ausgeschieden wird. Diese Verbindung entsteht bei uns allen in geringer Menge als Zwischenstufe des Stoffwechsels. Doch verfügen wir über ein Enzym, die Alkaptonase, das dafür sorgt, dass das Alkapton schliesslich zu CO_2 und Wasser abgebaut wird. Bei den «mutierten» Menschen ist offenbar jene Genmatrize verändert, die bei uns die Alkaptonase codiert. Erstaunlicherweise hatte die Pionierarbeit von GARROD, obschon sie durchaus zugänglich veröffentlicht worden war, kaum einen Einfluss auf die Arbeits- und Denkweise der Genetiker. Erst zu Ende der dreissiger Jahre verwies G. W. BEADLE auf GARRODS grosse Leistung, dies nachdem er, BEADLE, bei Drosophila und vor allem beim Schimmelpilz Neurospora gefunden hatte, dass tatsächlich zahlreichen bestimmten Genen je eine ebenso bestimmte Enzymwirkung zugeordnet werden kann.

Aus dem heute bereits unabsehbar reichen Informationsgut, das über genbedingte Enzyme der Lebewesen aller Organisationsstufen zur Ver-

fügung steht, möchte ich nur noch eine Enzymopathie herausgreifen, die ähnlich wie bei der Alkaptonurie zum Aufstau eines an sich normalen Metaboliten führt. Wir alle benötigen die Aminosäure Phenylalanin, die wir aus tierischen oder pflanzlichen Eiweissen gewinnen. Sie wird normalerweise unter Mitwirkung eines Enzyms zu Tyrosin oxydiert. Unter 10000 bis 20000 Geburten findet sich ein erbkrankes Kind, bei dem diese Enzymwirkung ausfällt. So muss es zur Anreicherung von Phenylalanin kommen, das dann allerdings zur Phenylbrenztraubensäure umgewandelt wird und in dieser Form im Urin erscheint. Das aufgestaute Phenylalanin aber schädigt die Entwicklung des Gehirns, und daher ist die Phenylketonurie stets von einer verhängnisvollen Idiotie begleitet.

Ein einmal mutiertes Gen lässt sich nicht korrigieren, und wenn man heute etwa in populären Darstellungen die Meinung vertreten findet, dass nun schon das Zeitalter der molekularen «Gentherapie» auch für die Humanmedizin angebrochen sei, so können wir diesem Optimismus nicht zustimmen. Wir sehen keine Möglichkeit, wie durch einen äusseren Eingriff in der Struktur der DNS ein und nur ein Element des Codesystems gezielt zu ersetzen oder in der gewünschten Richtung zu ändern wäre.

Was der Therapie zugänglich ist, sind nicht die Gene selbst, sondern einzelne Begleiterscheinungen ihres pathogenen Wirkungsmusters. Man kann entweder versuchen, die Anreicherung eines schädigenden Metaboliten zu verhindern, oder aber man wird ein fehlendes Folgeprodukt einer defekten Genwirkung ersetzen. Bei der Phenylketonurie wird der erste Weg beschritten. Mit einer Diät, in der Phenylalanin auf das noch lebenssichernde Minimum beschränkt ist, lässt sich die Entwicklung zur Idiotie weitgehend bis völlig verhindern. Diese Hilfe muss allerdings möglichst frühzeitig einsetzen. Daher wird seit bald einem Jahr im Kanton Zürich allen Neugeborenen, die in Kliniken und Spitälern auf die Welt kommen – und dies sind über 95% aller Geburten – eine Blutprobe entnommen. Ein einfaches Testverfahren zeigt dann, ob ein pathologischer Phenylalanin-Gehalt vorliegt. Positiv reagierende Säuglinge können der erwähnten Therapie zugeführt werden.

Diese sozialmedizinische Massnahme kommt bei der Seltenheit des Erbleidens nur wenigen Kindern zugute. Sie bedeutet aber im Einzelfall eine unschätzbare Hilfe und darf als schöne Frucht einer modernen Forschungsrichtung gelten, an der Kinderärzte, Biochemiker und Genetiker beteiligt sind. Nachdem wir uns nun so ausführlich mit den Enzymen als den wichtigsten und verbreitetsten Primärphänen der Genwirkung befasst haben, hätten wir jetzt zu erwägen, ob noch andere Wirkstoffe direkt von Genen bestimmt werden. In Frage kommen besonders jene Hormone, die als Peptide oder Proteine bekannt sind. Dazu gehören die Hormone der Hypophyse und das Insulin des Pankreas. Da bis jetzt noch kein Gen direkt nachgewiesen ist, von dem wir wüssten, dass es den einen oder andern dieser Wirkstoffe unmittelbar codieren würde, bleibt vorläufig unentschieden, ob die genannten Peptidhormone als Primärphäne gelten dürfen. Sicher ist dagegen, dass die grosse Gruppe der Steroidhormone,

zu denen die Sexualhormone und die Rindenhormone der Nebenniere gehören, nicht direkte Genprodukte sein können. Sie sind ebenso als sekundär entstehende Metaboliten aufzufassen, wie das Thyroxin der Schilddrüse oder das Adrenalin des Nebennierenmarkes. In all diesen Fällen ist der Weg vom Gen zum biochemischen Phän erst noch aufzudecken.

In unseren bisherigen Ausführungen haben wir versucht, einem bestimmten Gen je ein und nur ein Phän zuzuordnen. Wir sind dabei ähnlich vorgegangen wie die Verfasser elementarer Lehrbücher; sie manipulieren etwa mit einem Gen der Maus, das die graue Wildfarbe bedingt, während sein Partnerallel zum Albinismus führt. Oder beim Menschen lernt man ein Gen kennen für normale Blutgerinnung, dem ein mutiertes Allel für Hämophilie gegenübergestellt wird. All diese Beispiele sind grobe Vereinfachungen; sie erfassen das Phänomen der Genwirkung höchst unvollständig und führen leicht zu falschen Vorstellungen.

In Wirklichkeit bestimmt ein Gen nicht nur ein Erbmerkmal, sondern stets mehrere bis viele Phäne. Diese Tatsache wird mit dem Terminus *Polyphänie* oder gebräuchlicherweise mit *Pleiotropie* bezeichnet. Wahrscheinlich gibt es die Monophänie gar nicht. Einzelgene bewirken immer ein mehr oder weniger phänreiches, pleiotropes Manifestationsmuster. Dies scheint selbst für die Blutgruppengene des Menschen zu gelten. Ein Individuum der Blutgruppe A unterscheidet sich von einem Mitmenschen der Gruppe B nicht nur in den Mukopolysacchariden, die wir als Gruppenphäne nachweisen. Sorgfältige statistische Untersuchungen haben ergeben, dass die Angehörigen der verschiedenen Blutgruppen mit leicht unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten an Geschwüren und Geschwülsten des Darmkanals erkranken. Sodann hat F. VOGEL wahrscheinlich gemacht, dass die Resistenz gegenüber den grossen Infektionskrankheiten, zu denen Pest und Pocken zu rechnen sind, je nach Blutgruppe verschieden ist. Dies wären pleiotrope «Nebeneffekte» der Blutgruppengene, an denen die Selektion angreifen kann, und so könnte man auch verstehen, warum die Frequenzen der Blutgruppen in verschiedenen Ländern und Kontinenten so verschieden sind.

Die Einsicht, dass *im Prinzip alle Gene pleiotrop* wirken, ist in verschiedener Hinsicht von entscheidender Bedeutung. Der Mediziner muss sich bewusst sein, dass häufig nicht die unmittelbar auffallenden Phäne für ein Krankheitsbild wesentlich sind. Wichtiger und für den therapeutischen Ansatz entscheidender mögen irgendwelche noch verborgene Phäne sein. Der Züchter muss wissen, dass er oft mit einer gezielten Selektion nicht nur leicht sichtbare und gewünschte, sondern auch verwünschte Eigenschaften auswählt, und wenn er gegen eine missliebige Eigenschaft selektioniert, mag es vorkommen, dass er gleichzeitig auch wertvolle Phäne verliert, die untrennbar mit den eliminierten Merkmalen pleiotrop verbunden sind. Schliesslich darf der Evolutionsforscher nie vergessen, dass die natürliche Selektion, die zu angepassten Formen führt, häufig gar nicht an den auffallenden Farb- und Formphänen angreift. Wichtiger für den Selektionserfolg können noch unbekannte biochemische oder physio-

logische Phäne sein. Aus all diesen Erwägungen wird wohl klar, dass die Analyse der pleiotropen Wirkungsmechanismen der Gene eine Hauptaufgabe der phänogenetischen Grundlagenforschung ist.

Deshalb sollen nun aus der Pleiotropie-Forschung einige ausgewählte Ergebnisse und Probleme zur Darstellung kommen. Dabei müssen wir uns vor allem darüber klarwerden, wie im Einzelfall die verschiedenen Phäne mit der Primärwirkung des Gens sowie auch unter sich zusammenhängen könnten.

Diese Aufgabe ist u.a. dann lösbar, wenn man zeigen kann, dass ein genbedingtes Enzym verschiedenartige Stoffwechselschritte katalysiert. So gelang es uns, zu zeigen, dass ein Gen der Fruchtfliege Drosophila für die Xanthindehydrogenase verantwortlich ist. Dieses Enzym bewirkt einerseits die Umwandlung des 2-Amino-6-Oxy-Pteridins zu Isoxanthopterin und anderseits die Entstehung von Harnsäure aus Hypoxanthin. Bei einer Mutante «rosy» fehlt das aktive Enzym, und so kann dieser Genotypus weder Isoxanthopterin noch Harnsäure bilden. Daher mag der rosy-Fall für all jene Gen-Phän-Beziehungen als erklärendes Modell dienen, wo eine biochemische Pleiotropie auf «polyvalenten» Enzymen beruht, die in verschiedenartigen Stoffwechselsystemen zum Einsatz kommen.

Am Beispiel der rosy-Mutante lässt sich aber noch ein weiteres Prinzip der Pleiotropiewirkung veranschaulichen. So wie bei uns die Gene für die α- und die β-Ketten des Hämoglobins in jeder Zelle vertreten sind, enthält auch jede normale Drosophila-Zelle das nichtmutierte rosy-plus-Gen. Nun wissen wir, dass bei uns die Hämoglobingene in der Haut oder im Gehirn nicht arbeiten, sondern nur in den Blutzellen aktiv sind. Also mag interessieren, ob auch das rosy-plus-Gen nur im einzelnen Organsystem die Xanthindehydrogenase codiert.

Wir fanden in der genetisch normalen Drosophila-Larve eine hohe Enzymkonzentration im Fettkörper, weniger in den Darmzellen und den Malpighischen Gefässen. Dagegen fehlt die Xanthindehydrogenase völlig in den Hoden. Merkwürdigerweise sind es aber gerade die Hoden, die später den höchsten Gehalt an Isoxanthopterin aufweisen. Offenbar manifestiert sich in den Hoden ein Phän der rosy-Pleiotropie, das auf die Genaktivität in anderen Zellen zurückzuführen ist. Solche von fremden Zellsystemen abhängigen Phäne haben wir als *Allophäne* bezeichnet. Ihnen stellen wir die Kategorie der *Autophäne* gegenüber. Diese werden direkt durch die zelleigene Genkonstitution bewirkt.

Transplantationsexperimente können zeigen, ob ein Erbmerkmal als Autophän oder als Allophän entsteht. Wird z.B. ein rosy-Hoden, der kein rosy-plus-Gen führt, in einen plus-Wirt implantiert, so finden wir später gleichviel Isoxanthopterin wie im plus-Genotyp. Und ein plus-Hoden im rosy-Wirt ist nicht imstande, Isoxanthopterin zu bilden, obwohl er das rosy-plus-Gen enthält. Also ist das Erbmerkmal «Isoxanthopterin des Hodens» ein von der Umgebung abhängiges Allophän.

In einem pleiotropen Wirkungsmuster können Autophäne und Allophäne nebeneinander vorkommen. Dies lässt sich sehr schön an Mäusen zeigen, die für das Gen «dwarf» (dw) homozygot sind. Solche Erbtypen

bleiben zeitlebens Zwerge; sie bleiben auch infantil in ihrer Geschlechtsentwicklung und sind daher steril. Weitere Phäne manifestieren sich in der Nebenniere. Autophänisch betroffen sind hier einzig bestimmte Zellen des Hypophysenvorderlappens. Daher fehlt es diesen Genotypen an Wachstumshormon und an gonadotropen Hormonen, die für die Reifung der Keimdrüsen nötig sind. Somit wären Zwergwuchs, Infantilismus, Sterilität und die Nebennierenabnormitäten als Allophäne zu betrachten. Diese Interpretation wird durch ein berühmtes Experiment bestätigt. SMITH und MACDOWELL injizierten bereits im Jahre 1930 den genetischen Zwergmäusen täglich etwas Hypophysensubstanz, die aus normalen Mäusen gewonnen wurde. Auf diese Behandlung reagierten die Erbzwerge mit normalem Wachstum. Anschliessend stellte sich auch die Pubertät ein, und die Tiere wurden fertil.

So sehen wir, dass abnorme Allophäne eines pleiotropen Musters unter Umständen einer Therapie zugänglich sind. Nun gibt es beim Menschen auch einen Hypophysenzwergwuchs, der wahrscheinlich auf der Mutation eines Normalgens beruht, das wir mit der Maus gemeinsam haben. Demnach sollte auch die gleiche Therapie wirken. Tatsächlich werden heute in Kinderkliniken – so unter Leitung von A. PRADER auch im Kinderspital Zürich – erbbedingt zwergwüchsige Kinder mit gutem Erfolg mit Wachstumshormon behandelt, das aus der Hypophyse normaler Menschen stammt. Autophäne aber sind viel schwieriger zu korrigieren als Allophäne. Es reagiert z. B. die Hypophyse der Zwergmäuse auf eine Behandlung mit normaler Hypophyse gar nicht. Der Erbschaden bleibt an der primären Genwirkstelle bestehen.

Wenn sich ein pleiotropes Syndrom aus Autophänen und Allophänen zusammensetzt, so kann man versuchen – eben wie im Falle der Zwergmaus –, die verschiedenen Erbmerkmale gemäss Ursache und Wirkung zu verbinden. Man bemüht sich um einen eigentlichen Stammbaum der Phäne. So hat H. GRÜNEBERG die Pleiotropie eines Gens der Ratte analysiert, das primär als Autophän eine Anomalie der Knorpelzellen bewirkt. Offenbar liefert das betreffende Normalgen ein Protein, das spezifisch nur für die Knorpelzellen wichtig ist.

Dieses zellspezifische Autophän führt zu zahlreichen Allophänen in den verschiedensten Organsystemen. Zunächst entstehen abnorm verdickte Rippen. Dadurch wird der Brustkorb in der Einatmungsstellung weitgehend fixiert, und die Brustorgane, das heisst Herz und Lungensegmente, werden abnorm gelagert. Dies führt zum Lungenemphysem und zu Bronchiektasien. Damit steigt der Widerstand im Lungenkreislauf, worauf das Herz mit einer Vergrösserung der rechten Kammer reagiert. Dies wiederum hat Kapillarblutungen zur Folge, die zum Tode des Trägers des mutierten Gens führen. Der Tod, der von diesem Letalfaktor eingeleitet wird, kann auch auf anderem Weg verursacht werden. Häufig führt die primäre Knorpelanomalie zum Verschluss der Nasenlöcher, dann können die Neugeborenen nicht mehr saugen; sie verhungern.

In diesem Fall sind somit einige Wegstrecken, die vom primären biochemischen oder zellspezifischen Phän zu sekundären physiologischen und

auch morphologischen Erbmerkmalen führen, bekannt. Solche Systeme charakterisieren wir mit dem Terminus «*Relationspleiotropie*».

In vielen anderen Fällen aber erscheinen die Schwierigkeiten, die sich der Aufklärung der Phänzusammenhänge entgegenstellen, heute noch fast unüberwindlich. Einem solchen Sorgenkind sind wir bei der Untersuchung des Wirkungsmusters des Drosophila-Gens «lozenge-clawless» begegnet. Wie vor allem mein Mitarbeiter G. ANDERS zeigte, stehen hier zahlreiche verschiedenartigste Phäne nebeneinander. Die Augen sind klein und tablettenartig (lozenge) verformt. Normale Facetten kommen nicht zur Ausbildung. Ausserdem fehlen die roten Farbstoffe im Auge, und auch die braunen Pigmente sind stark reduziert. Betroffen sind auch einzelne fluoreszierende Pterine. Auf den Antennen fehlen bestimmte Sinnesorgane. Stark verändert werden die Endglieder der Tarsen. An Stelle von Klauen finden wir nur abortive Fortsätze. Schliesslich wirkt sich das Gen auch noch im Geschlechtsapparat der Weibchen aus. Es fehlen die Samenbehälter und auch gewisse Anhangsdrüsen. Daher legen diese Weibchen nur unbesamte sterile Eier. Die Männchen dagegen sind normal und fertil.

Wie kann ein einziger Erbfaktor einerseits die Biochemie der Augenpigmente und anderseits die Klauenentwicklung beeinflussen, und warum kommen Organteile nur am weiblichen, nicht aber am männlichen Geschlechtsapparat zum Ausfall? Warum werden zahlreiche Zelltypen von der Erbfaktorenwirkung gar nicht betroffen, während z. B. die Sinneszellen der Antennen ausfallen? Wir haben versucht, auch hier mit Transplantationsversuchen mögliche Zusammenhänge aufzudecken. Doch erwiesen sich alle lozenge-Erbmerkmale als Autophäne. Alle Erbmerkmale entstehen mosaikartig, scheinbar ohne Relationen und unabhängig nebeneinander. In einer solchen «*Mosaikpleiotropie*» bleibt ungelöst, wie ein biochemisches Primärprodukt einen Schwarm verschiedenartigster Phäne nach sich ziehen kann. Meine Mediziner-Kollegen sind übrigens in der Deutung von zahlreichen polyphänischen Erbsyndromen ebenso wenig weit vorgedrungen, wie wir in diesem lozenge-Fall. Die Hauptarbeit liegt noch vor uns.

Bis hieher sind wir von der Voraussetzung ausgegangen, dass ein Gen eine und nur eine Peptidkette codieren könne. Wir argumentieren in Übereinstimmung mit einem von G. W. BEADLE aufgestellten Slogan, der vor mehr als 20 Jahren präsentiert wurde und der damals lautete: «One gene – one enzyme.» Modifizierend müssten wir heute sagen: «One structural gene – one polypeptide.» Dass es nicht einfach ist, mit diesem Prinzip durchzukommen, zeigt vor allem die Mosaikpleiotropie, wo – wie im lozenge-Fall – so viele scheinbar unvereinbare Phäne auf ein einziges primäres Genprodukt zurückzuführen wären.

Wenn wir vor solchen Situationen stehen, haben wir uns wohl zu fragen, ob es vielleicht nicht doch auch Pleiotropiemechanismen geben könnte, bei denen mehr als ein Primärprodukt an der Phänogenese beteiligt wäre.

Nun haben aber F. JACOB und J. MONOD an Bakterien gezeigt, dass es nicht nur Strukturgene gibt, sondern auch Regulatorgene, die unter Ver-

mittlung eines Operatorgens die Aktivität von mehr als einem Strukturgen kontrollieren. Dann müsste sich eine Regulatorgen-Mutation auf mehr als ein Enzymprotein auswirken. Ob solche Systeme auch bei höheren Organismen wirksam sind, wissen wir nicht mit Sicherheit. Als Möglichkeit sind sie aber sehr ernsthaft in Erwägung zu ziehen, und so dürften vielleicht viele noch mysteriöse Fälle von phänreichen Mosaikpleiotropien auf dieser Grundlage entstehen. Nehmen wir als weitere Möglichkeit an, eine Mutation verändere ein Gen, von dessen Aktivität die Form oder Funktion von Ribosomen abhänge. Wenn veränderte Ribosomen mehrmals und von verschiedenen Messenger-Molekülen zur Translation verwendet würden, so könnten doch wohl mehrere Primärproteine irgendwie aberrant codiert werden. Wiederum würde dann gelten: Ein Gen – mehrere Enzyme! Jedenfalls sollten in der Pleiotropieforschung nicht nur die Gene selbst, sondern auch ihre molekularen Wirkungsorte und ihre kontrollierenden Wirkungskomponenten berücksichtigt werden.

Aus dem problemreichen Forschungsgebiet der genbedingten Merkmalsbildung wurden in diesem Vortrag nur wenige ausgewählte Fragen behandelt. Wir haben uns mit der Natur der primären und sekundären Genprodukte befasst und sind dabei vor allem auf die polyphänen Wirkungsmechanismen eingegangen. Nun müsste aber dem Satz «Ein Gen – viele Phäne» die reziproke Aussage «Ein Phän – viele Gene» gegenübergestellt werden. Dies bedeutet, dass an der Entstehung eines Erbmerkmals häufig zahlreiche Gene beteiligt sind. Auf diese *Polygenie* der Merkmalsbildung konnte ich hier nicht eintreten. Polygenie und Polyphänie der Merkmalsbildung bilden ein kompliziertes Wirkungsnetz.

Überdies blieb noch eine weitere merkmalsbildende Komponente unerwähnt. Die Entwicklungsschritte, die vom Gen zum Phän führen, stehen unter dem Einfluss mannigfaltigster Umweltwirkungen. Temperaturen, Ernährungsfaktoren, überhaupt physikalische und chemische Agentien der verschiedensten Art sowie auch Dressur- und Erziehungsmittel verstärken, verhindern oder modifizieren die Genwirkungen. All diese für unsere Problemstellung auch wesentlichen Anlage-/Umwelt-Beziehungen musste ich vernachlässigen.

Ich möchte dagegen in einigen abschliessenden Überlegungen noch auf eine weniger bekannte, aber höchst aktuelle Problematik hinweisen. Obwohl alle Zellen die gleichen Gensortimente enthalten, wirken sich Genmutationen sehr häufig nur im ausgewählten Zellsystem aus. Dieser im Raum sich manifestierenden Mannigfaltigkeit wäre nun eine in der Zeit sich ändernde differentielle Genaktivität gegenüberzustellen. Dazu ein Beispiel: Während des vorgeburtlichen Lebens wird in unseren Leberzellen ein besonderes Hämoglobin, das sogenannte Fötalhämoglobin, synthetisiert. Ein Strukturgen A codiert die beiden α-Ketten; ein zweites Strukturgen C liefert den Code für zwei γ-Ketten. Ein weiteres Strukturgen B bleibt untätig. Nach der Geburt wird das Fötalhämoglobin durch das Adulthämoglobin ersetzt. Dabei bleibt das A-Gen nach wie vor aktiv; dagegen wird jetzt die Wirksamkeit des Gens C eingestellt, und an seiner Stelle wird das vorher inaktive Gen B wirksam. So entstehen die beiden

β-Ketten. Offenbar muss es Regulationsmechanismen geben, welche die Genaktivität sowohl im Raum wie in der Zeit kontrollieren.

Da sich mein Institut in den letzten Jahren mit Zellsystemen befasst, in denen sich die Genaktivität von Zeit zu Zeit ändert, erlaube ich mir, Ihnen dieses Phänomen vorzustellen. Während der pupalen Metamorphose der Insekten entsteht der Imaginalkörper aus scheibenförmigen Zellanhäufungen, die während des Larvenlebens langsam heranwachsen. So gibt es in der Fliegenlarve Imaginalscheiben für Augen und Antennen, für die verschiedenen Beine, für Flügel und Thorax oder für den Geschlechtsapparat. Auf Grund zahlreicher Experimente wissen wir, dass die Zellen der Imaginalscheiben bereits in der Larve für bestimmte Körperteile, wie Beinsegmente oder verschiedene Genitalstrukturen, determiniert sind. Nun können wir solche noch undifferenzierte, aber determinierte Zellpopulationen, die wir aus den Imaginalscheiben herausschneiden, im Abdomen von erwachsenen Fliegen in Dauerkultur halten. In diesem Milieu differenzieren sie sich nicht, sie vermehren sich aber dauernd weiter. Und eben während dieser Vermehrung kann sich der Determinationszustand ändern. Wir können dies in jedem beliebigen Zeitpunkt kontrollieren, indem wir Teilstücke der Kulturen in Larven zurücktransplantieren und sie mit dem neuen Wirt durch die Metamorphose schicken.

Wenn wir z. B. eine Kultur mit Zellen der männlichen Genitalscheibe anlegen, so bilden die zur Metamorphose bestimmten Probestücke während der ersten Monate der Kultur, wie erwartet, die Strukturen des Geschlechtsapparates. Später aber liefern die Nachkommen dieser determinierten Zellen neben Genitalstrukturen auch Kopforgane, Beine oder durchaus normale Flügel. Offensichtlich hat sich in der Zellkultur der Determinationszustand und damit die Differenzierungsqualität geändert. Wir bezeichnen dieses überraschende Phänomen als «*Transdetermination*».

Eine solche Umstellung in der Spezifität der «Zellvererbung» beruht nicht auf Genmutation, sondern auf Änderungen in der Aktivität einzelner Gene oder Gengruppen. So müssen an Stelle der Genitalapparatgene nach einer Transdetermination nun Antennen- oder Beingene zum Einsatz kommen.

Die Transdetermination gibt uns ebensoviele Rätsel auf wie etwa dem Krebsforscher die Tatsache, dass die Nachkommen normal determinierter Zellen ihren Proliferations- und Differenzierungscharakter ändern, wenn sie zum bösartigen Wachstum übergehen.

Die Wege, die vom Gen zum Phän in Raum und Zeit führen, sind vielgestaltig verwickelt und häufig noch völlig verdeckt. Doch bieten sich hier dem Biologen ungezählte reizvolle Forschungsaufgaben.

LITERATUR

HADORN, E.: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Georg Thieme, Stuttgart 1955, 1–338.

HADORN, E.: Fortschritte in der allgemeinen Genetik und in der Humangenetik. Hippokrates *36*, 493–499; 1965.
– Problems of Determination and Transdetermination. From: Genetic Control of Differentiation. Brookhaven Symposia in Biology *18*, 148–161; 1965.
– Konstanz, Wechsel und Typus der Determination und Differenzierung in Zellen aus männlichen Genitalanlagen von Drosophila melanogaster nach Dauerkultur in vivo. Developmental Biology *13*, 424–509; 1966.