

Genetische Manipulation durch Kern- und Chromosomentransplantation, Transduktion und Transformation

Autor(en): **Hausmann, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **28 (1972)**

PDF erstellt am: **16.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307930>

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.

Aus dem Institut für Biologie III, Freiburg i. Br.

Genetische Manipulation durch Kern- und Chromosomen- transplantation, Transduktion und Transformation

R. HAUSMANN

Vorstellungen über die Perspektiven, die uns die genetische Manipulation eröffnet, scheinen auf Laien [1], Wissenschaftler und Mediziner [2], ja selbst auf pharmazeutische Grosskonzerne [3] eine unwiderstehliche Faszination auszuüben. Die Anwendung sich anbahnender Möglichkeiten, durch genetische Tricks das Erbgut eines Individuums oder ganzer Populationen zu verändern oder zu bestimmen, droht beinahe zu einem Selbstzweck zu werden: Es wäre irgendwie schade, so schöne Techniken einfach unbeachtet liegen zu lassen, man müsste eine Anwendungsmöglichkeit für sie finden. Ein solcher oder ähnliche Gedanken liegen wohl der Motivation vieler potentieller genetischer Manipulatoren zumindest im Unterbewusstsein zugrunde.

Das Unterbewusste scheint überhaupt in diesem ganzen Problemkreis eine bedeutende, im einzelnen noch nicht analysierte Rolle zu spielen. Je nach Temperament wird die genetisch manipulierte Zukunft der Menschheit von einigen als Höhepunkt des Segens wissenschaftlich-technischen Fortschritts gepriesen, während andere glauben, nicht genug vor dieser unheilvollen Entwicklung warnen zu können. Was steckt nun hinter diesen, sicher von vielen irrationalen Komponenten bestimmten Vorstellungen und Meinungen?

Ich glaube, sie entsprechen vor allem einem echten Bedürfnis der menschlichen Seele: Die Wissenschaft hat uns den Glauben an Riesen, Gnomen, Drachen und Monstren genommen. Wie diese Fabelwesen den menschlichen Geist für Jahrtausende in Bann gehalten haben, wie wichtig sie für ihn also sind, geht aus der Literatur der Antike, des Mittelalters, ja der Gegenwart hervor – man denke z. B. an Dracula oder den Schneemenschen. Wenn nun die Wissenschaft uns die Fabelwesen genommen hat, soll sie gefälligst für Ersatz sorgen, in Form von Unter-, Über- oder Nicht-Menschen, oder in Form von zwar menschlichen, aber unmenschlich anmutenden Heerscharen identischer Zwillinge, natürlich durch Klonierung hergestellt.

In dieser unterbewussten Forderung nach Ersatz für Fabelwesen liegt meiner Ansicht nach einer der Gründe der grossen Beliebtheit von Diskussionen und Betrachtungen zur genetischen Manipulation, und diese erfüllt

damit schon einen ihrer Zwecke, bevor sie überhaupt praktisch in Erscheinung getreten ist: Sie bietet uns Gelegenheit zur sado-masochistischen Freude an Phantastereien über das Ungeheuerliche, das auf die Menschheit zukommt.

Dagegen ist eigentlich nichts einzuwenden, solange man die irrationalen Komponenten in der ganzen Problematik erkennt und versucht, sie zu entschärfen im Sinne z. B., dass man sich ihres möglichen Einflusses auf wichtige Entscheidungen bewusst wird und diese Entscheidungen daraufhin prüft, ob sie wirklich logisch und rational sind, oder nur auf den ersten Blick logisch erscheinende Vorwände darstellen, um unbewusst irrational motiviertes Handeln zu rechtfertigen.

Wenn z. B. kostspielige Grundlagenforschung in Molekularbiologie dadurch verteidigt würde, sie könnte in Zukunft zur Heilung von Erbkranken führen, so wird damit implizit das Ziel so gesetzt: Man möchte zur Minderung menschlichen Leids beitragen. Wenn also die Minderung menschlichen Leidens der Zweck des ganzen ist, könnte man sich naiverweise denken, man hätte eine Prioritätenliste mit allen Faktoren aufgestellt, die hauptsächlich menschliches Leid verursachen, und man sei dann zum Schluss gekommen, Erb leiden seien eine der wichtigsten Ursachen (was natürlich stimmen mag) und Grundlagenforschung in Transformation, bei höheren Organismen z. B., sei einer der geeignetsten Wege, Erb leiden zu beseitigen (was natürlich nicht unbedingt stimmen mag).

Soviel ich weiss, bestehen aber keine solchen objektiv durchdachten Prioritätenlisten zur Milderung menschlichen Leides und, falls sie existieren, werden sie sicherlich nicht von Molekularbiologen konsultiert. Somit glaube ich, dass alles, was geforscht und geschrieben wird hinsichtlich genetischer Manipulation, nicht mit der Begründung getan werden soll, der Menschheit helfen zu wollen, denn dies ist möglicherweise nur ein Vorwand, um den irrationalen Spass an der Sache an sich zu rechtfertigen, den viele Molekularbiologen offenbar nicht zu unterdrücken vermögen.

Nachdem ich also kurz meinen Standpunkt dargelegt habe, möchte ich versuchen, anhand einiger Beispiele zu zeigen, wie es heute um die technischen Möglichkeiten der genetischen Manipulation bestellt ist, wobei ich Manipulation im engeren Sinne des Wortes verstehen möchte, also im Sinne des manuellen Eingreifens in die Zusammensetzung des Genoms eines Individuums oder einer Population. Manipulationsmöglichkeiten, die z. B. auf Zuchtwahl, mit oder ohne Hilfsmittel wie Amniozentese beruhen, werde ich also nicht erwähnen. Ich werde einige mir persönlich interessant erscheinende Beispiele beschreiben und werde versuchen, dies kommentarlos zu tun, da auf dem Programm neben der Diskussion offenbar noch spezielle Referate zu dieser Problematik vorgesehen sind.

1. Beispiel: Kerntransplantation

Es seien hier die Arbeiten von GURDON erwähnt: Um es vorwegzunehmen, GURDON u. Mitarb. [4] haben das Problem der Klonierung beim südafrikani-

schen Krallenfrosch *Xenopus laevis* zu einem grossen Teil gelöst, und die von ihnen ausgearbeiteten Methoden würden es heute erlauben, eine nur durch den finanziellen Aufwand beschränkte Anzahl genetisch absolut identischer Kopien eines differenzierten Individuums hervorzubringen. (Es ist unbekannt, wie gross der Sprung vom Krallenfrosch zu Einstein ist, doch man glaubt, Klonierung des Menschen – hervorragender Menschen dann, natürlich – könnte in diesem Jahrzehnt noch möglich werden.) In der Viehzucht mag Klonierung in absehbarer Zeit von wirtschaftlichem Interesse sein.

GURDONS Methode besteht zuerst darin, die Froscheier zu entkernen. Dies kann durch Herauspipettieren des Kerns mittels Mikropipetten geschehen oder, eleganter und schonender, durch UV-Bestrahlung und die dadurch bedingte Inaktivierung des genetischen Materials des in situ gelassenen Kerns.

In das Zytoplasma eines entkernten Eies wird nun ein Zellkern aus einer somatischen Zelle eines anderen Individuums transplantiert. Gut geeignet als Kernspender sind z. B. Epithelialzellen der Darmschleimhaut. Unter dem Einfluss von Zytoplasmafaktoren der Eizelle wird nun der transplantierte Kern aus dem Ruhezustand gerissen, in dem er sich in der Stammzelle befand. Er nimmt erst die DNA-Synthese wieder auf und durchläuft dann eine Mitose in Synchronisation mit der sich furchenden Eizelle, wobei dann eine völlig normale Embryonalentwicklung folgen und dementsprechend ein normaler erwachsener Frosch entstehen kann. Das Verwandtschaftsverhältnis zum einzigen Elter ist hier eine Mischung von Sohn bzw. Tochter und eineiigem Zwillingspartner.

Wissenschaftlich interessant ist dabei die Frage der Spezifität der Wechselbeziehung zwischen Kern und Zytoplasma. Zwei Faktoren sind zu berücksichtigen: als erster der physiologische Zustand des Gastkerns. So kann z. B. ein Kern aus einer Nervenzelle nicht zu normalen Teilungen induziert werden, obwohl auch er durch das Zytoplasma der Eizelle zur Aufnahme der DNA-Synthese angeregt wird. Was dieser Befund bedeutet, ist allerdings im einzelnen unklar, da selbst chemisch gereinigte DNA irgendwelcher Herkunft in befruchteten Eizellen repliziert wird. Das andere Problem ist das der artspezifischen Unterschiede im Wechselwirkungsmechanismus zwischen Kern und Zytoplasma. Diese werden bemerkbar, wenn ein Kern einer Art in eine entkernte Eizelle einer anderen Art übertragen wird und dieser Kern unter diesen Umständen keine normale Entwicklung durchmachen kann. Diese Befunde werfen interessante entwicklungsregulatorische Fragen auf, deren Beantwortung wir in molekularbiologischer Sicht durch Transplantationsexperimente näher gebracht werden könnten.

2. Beispiel: Chromosomen-Transfer

Sind nicht ganze Kerne gefragt, sondern nur einzelne Chromosomen oder Gene, so lässt sich auch hier das Prinzip der Kerntransplantation, in etwas abgewandelter Form, anwenden. Als Beispiel der potentiellen Möglichkeiten

möchte ich folgendes darlegen: Der Tigersalamander *Ambystoma tigrinum* lässt sich nicht paaren mit dem mexikanischen Axolotl *A. mexicanum* (der ja bekanntlich das ganze Leben lang im Larvenstadium verbringt). HUMPHREY [5] hatte sich nun vorgenommen, Albino-Axolotls zu erhalten, ausgehend von normalen Axolotls und einem Albino-Weibchen des Tigersalamanders, das in der Natur gefunden worden war. Dazu wurde die Eiablage dieses Weibchens hormonell (FSH) induziert, und die Eier wurden künstlich befruchtet mit Axolotl-Sperma. Nur 9 der etwa 700 Eier begannen die Furchung, und diese zeigten schwerwiegende Entwicklungsanomalien, die möglicherweise auf einer Inkompatibilität zwischen Salamanderei und Axolotl-Sperma beruhten. Um die F1 zu retten, schritt HUMPHREY zur Kerntransplantation. Zuerst wurden Axolotl-Eier, ähnlich wie vorhin beschrieben, durch UV entkernt. Dann wurden Kerne aus Zellen der sichtbar degenerierenden F1-Blastulae entfernt und in die entkernten Axolotl-Eier transplantiert. Wiederum degenerierten die Embryonen. Um die F1-Kerne nochmals zu retten, wurden die Gonadenanlagen dieser Embryonen in Axolotl-Embryonen, deren eigene Gonadenanlagen entfernt worden waren, transplantiert. Diese so behandelten Embryonen entwickelten sich normal, doch die von ihnen produzierten Gameten entsprachen natürlich den Gameten der F1-Generation der Kreuzung Tigersalamander $\times$ Axolotl. So konnte man F1-Gameten gewinnen, obwohl die entsprechenden F1-Individuen sich nie über das Blastulastadium hinausentwickelt hatten. Kreuzungen von solchen Fremd-Gameten produzierenden Axolotls unter sich oder mit normalen Axolotls erlauben nun, fertile Hybride zu erhalten, und durch sukzessive Rückkreuzungen mit Axolotls und Selektion des Albino-Charakters gelingt es schliesslich, einen praktisch reinen Axolotl-Stamm zu isolieren, der jedoch homozygot ist für das Albino-Gen, das ursprünglich aus einer ganz anderen Art stammt.

Man könnte sich also vorstellen, wie genetische Manipulatoren der Zukunft durch selektive Kerntransplante und Transplante der Gonadenanlagen bestimmte Chromosomen oder bestimmte Gene auch beim Säuger nach Belieben von einer Art in die andere befördern, ohne darauf angewiesen zu sein, hybride Zwischenformen aufwachsen lassen und zur Geschlechtsreife bringen zu müssen. Wie wäre z. B. ein Schimpanse mit 1, 2 oder 3 seiner Chromosomen ausgetauscht gegen menschliche, oder umgekehrt, ein Mensch mit 1 oder auch 2 Schimpansenchromosomen an Stelle der arteigenen?

Nebenbei bemerkt, ist auch die direkte Manipulation von Chromosomen mit Hilfe von Mikronadeln heute bereits in Ansätzen wenigstens möglich [6]. Es lassen sich z. B. Chromosomenbivalente während der Metaphase um 180° drehen, so dass dadurch im Prinzip das Segregationsmuster einer sich meiotisch teilenden Zelle verändert werden könnte.

3. Beispiel: Transduktion durch Bakteriophagen

Es drängt sich hier die kürzlich erschienene Arbeit von MERRIL u. Mitarb. [7] auf, die ja auch in der Tagespresse kommentiert worden ist. Im wesent-

lichen ist es diesen Autoren gelungen, ein Bakterien-Gen in menschliche Fibroblasten mit Hilfe des Phagen λ einzuschleusen, wobei erstaunlicherweise dieses Gen offenbar seine Funktion in der Fibroblastenzelle ausüben konnte.

Im einzelnen sind MERRIL u. Mitarb. so vorgegangen: Als Empfängerzellen wurden menschliche Fibroblasten in Gewebekultur benutzt, die ursprünglich von einem Galaktosämie-Patienten stammten. Da ja Galaktosämie auf das Fehlen des Enzyms Galaktose-1-phosphat-Uridyl-Transferase (GPU-Transferase) zurückzuführen ist, handelte es sich also nun darum, dem Genom der transferase-defizienten Fibroblasten die Fähigkeit zur Synthese dieses Enzyms wieder zu verleihen.

Als Donor von Genmaterial wurde *Escherichia coli* benutzt. Der Wildtyp dieses Bakteriums besitzt ein Operon, bestehend aus drei Strukturgenen, die für die Enzyme Galaktokinase, Epimerase bzw. für die gewünschte GPU-Transferase kodieren. Dieses Operon kann angehängt werden an eine Mutante des transduzierenden Phagen λ , die dieses Bakterien-Operon dann stabil in sein eigenes Genom eingebaut mitschleppt. Als Kontrolle wurde ein ähnlicher λ -Stamm benutzt, der jedoch ein Galaktose-Operon mit defektem Transferase-Gen im Genom trägt. Solche sogenannte λ pgalT⁺ (Transferase⁺) und λ pgalT⁻ (Transferase⁻) wurden nun je einer Kultur von Transferase-Fibroblasten zugeführt. In den dem λ pgalT⁺ ausgesetzten Fibroblasten – aber nicht in anderen – war dann nach 4 Tagen Transferaseaktivität nachweisbar.

Durch Anbieten von tritiummarkiertem Uridin wurden die mRNA dieser Zellen radioaktiv markiert, und es konnte dann gezeigt werden, dass sich etwa 0,2% der neusynthetisierten RNA mit λ pgal-DNA hybridisieren liessen (zu vergleichen mit weniger als 0,005% in mit λ pgalT⁻-behandelten Zellen). 0,2% sind erstaunlich viel, wenn man bedenkt, dass neben der ribosomalen RNA sicher noch Hunderte von anderen mRNA-Spezies gemacht werden.

Die hohe Syntheserate der bakterienspezifischen Transferase blieb in den Fibroblasten auch nach zwei Überimpfungen erhalten, was nicht nur auf eine kontinuierliche Transkription, sondern auch auf Replikation des Transferase-Gens in den Zellen hindeutet. Ob ein stabiler Einbau von Bakterien-Genen in das Genom der Zelle stattgefunden hatte, ist nicht bekannt, doch erscheint diese Möglichkeit als höchst unwahrscheinlich, da die zum Einbau erforderlichen homologen Nukleotidsequenzen zwischen menschlichem Genom und der Bakterien-DNA kaum vorhanden sein dürften.

Es soll noch hinzugefügt werden, dass der Gen-Transfer in Fibroblasten auch mit gereinigter DNA des Phagen λ pgalT⁺ gelingt. Neben der Transduktion ist also auch die Transformation wirksam.

Ungeklärt bleibt aber noch die Frage, wie der Translationsapparat der menschlichen Zelle die Bakterien-Gene überhaupt erkennen kann. Man glaubt ja allgemein, dass z. B. der Initiationsfaktor M3 bei Säugern keine Initiationssequenzen bakterieller DNA erkennen kann, ja dass es verschiedene M3-Proteine für verschiedene Gewebe desselben Individuums gibt, d. h. M3 aus Retikulozyten würde nur zur Translation von Hämoglobin-

mRNA, M3 aus Muskelgewebe nur zur Translation von Myoglobin-mRNA befähigen, usw.

Wie unerklärlich die Befunde von MERRIL u. Mitarb. in diesem Zusammenhang auch sein mögen, durch den Erfolg im λ pgal-Fibroblasten-System aufgemuntert, haben diese Autoren nun versucht, ähnliche Manipulationen auch an ganzen Organismen durchzuführen. Einzelheiten hierüber stehen jedoch noch aus.

4. Beispiel: Transformation durch DNA

Der klassischen bakteriellen Transformation analoge Befunde bei Säugerzellen sind schon seit mehreren Jahren bekannt. So hat OTTOLENGHI-NIGHTINGALE [8] z. B. in vitro Zellen von Albino-Mäusen mit DNA von normalen Mauszellen behandelt, wodurch die Albino-Zell-Linie die Fähigkeit zur Melaninsynthese erblich stabil wiedergewann. Wie eben erwähnt, haben auch MERRIL u. Mitarb. menschliche Fibroblasten mit λ pgal DNA «transformiert».

Doch auch in vivo sind transformationsähnliche Vorgänge zwar nicht direkt am Säuger, aber doch an vielzelligen Organismen beschrieben worden. Derlei Versuche waren für lange Zeit in Misskredit geraten durch die berühmte Veröffentlichung von BENOIT u. Mitarb. [9], in der Transformation in Peking-Enten durch Khaki-Campbell-Enten-DNA beschrieben wurde, wobei sich diese Befunde bekanntermassen nicht bestätigen liessen. Doch was bei Enten bis jetzt nicht möglich war, geht offensichtlich bei *Drosophila*.

Fox u. Mitarb. [10] haben beobachtet, dass *Drosophila*-Eier für DNA durchlässig sind. Wenn nun frisch befruchtete Eier eines bestimmten *Drosophila*-Stamms der DNA eines andern Stamms ausgesetzt werden, so lassen sich in den daraus sich entwickelnden Fliegen phänotypische Merkmale beobachten, die bedingt sind durch die genetischen Marken auf der transformierenden DNA. Hierbei entstehen jedoch immer Mosaike; unter vielen Tausenden Fliegen sind keine ganzkörperlich transformierten gefunden worden. So zeigen z. B. vermilion-Fliegen, die in ihrem Eistadium mit Wildtyp-DNA behandelt worden sind, im Auge immer Regionen verschiedener Farbnuancen. Die transformierende DNA scheint also nicht wie bei Bakterien stabil ins Rezeptor-Genom eingebaut zu werden. Trotzdem aber wird sie repliziert und kann mit relativ grosser Effizienz an beide Tochterzellen weitergegeben werden. Kopien der aufgenommenen Donor-DNA-Fragmente gelangen auch in die Geschlechtszellen und werden so von Generation zu Generation an einen variablen Prozentsatz der Nachkommen weitergereicht, bis sie schliesslich doch verloren gehen. Immerhin ist der Transfer über 7 Generationen hinweg gelungen.

Um festzustellen, in was für einem Verhältnis die offenbar nicht integrierten DNA-Fragmente zur chromosomalen DNA stehen, wurden Kreuzungen mit transformierten Fliegen durchgeführt. Hierbei stellte sich heraus, dass die transformierten Marken auf derselben Stelle der Chromosomenkarte

liegen wie die entsprechenden Allele des Rezeptor-Stamms. Diese ursprünglichen Allele werden jedoch nicht ersetzt durch die homologen Stücke transformierender DNA, sondern diese lagern sich offenbar an den homologen Stellen des Chromosoms einfach an, replizieren sich synchron mit diesen und werden auch transkribiert. Auf welchem molekularen Mechanismus diese spezifische Anlagerung beruht, ist ungeklärt. Speziell steht die Frage noch offen, ob die Paarung auf Komplementarität der Basensequenzen in homologen Abschnitten beruht oder ob Spezifitäten im Chromatin, d. h. in DNA-Histon-Komplexen – eventuell unter Mitwirkung nicht basischer Lotsenproteine – eine Rolle spielen.

Wie dem auch sei, es ist erstaunlich, wie mit einer primitiven Technik der für so kompliziert gehaltene genetische Apparat eines vielzelligen Eukaryonten manipuliert werden kann. Dieses und die anderen hier erwähnten Beispiele genetischer Manipulationen sollen uns helfen, die kommende Entwicklung zu errahnen. Die in wenigen Jahren verbuchten Erfolge, auch bei höheren Organismen das Erbgut zu manipulieren, lassen weitere neue Erkenntnisse und Techniken auf diesem Gebiet in kurzer Zeit erwarten. Ihre Anwendung auf den Menschen ist meiner Ansicht nach jedoch nicht ein Problem für unsere Generation. Wir sollten die Sorgen, die aus der Aussicht dieser Anwendung erwachsen, ruhig auf kommende, hoffentlich weisere Generationen abwälzen, um unsere Energie an der Lösung der dringenden Probleme unserer Zeit anzuwenden.

Zusammenfassung

Die Aussicht, in Zukunft das menschliche Erbgut manipulieren zu können, scheint Laien und Fachleute gleichermassen zu beschäftigen. Dabei spielen irrationale Komponenten eine Rolle, die es zu erkennen gilt, um Fehlentscheidungen vorzubeugen. Es bestehen heute folgende, anhand von Beispielen dargelegte Möglichkeiten der genetischen Manipulation:

Kerntransplantation beim Krallenfrosch *Xenopus laevis* erlaubt Klonierung eines Individuums. Kerne von Zellen des Darmepithels werden mit Mikropipetten in entkernte Eier gebracht und es können sich dann normale Frösche daraus entwickeln. – Kreuzungen zwischen verschiedenen Arten können durch künstliche Befruchtung und Kerntransplante erleichtert werden, wie bei einer Kreuzung Tigersalamander $\times$ Axolotl gezeigt wurde. – Chromosomen lassen sich mit Mikronadeln direkt manipulieren. – Durch Transduktion mit dem Koli-Phagen λ konnte ein Gen-Defekt in menschlichen Fibroblasten teilweise korrigiert werden – bisher allerdings nur bei Defizienz der Galaktose-1-phosphat-Uridyl-Transferase. – Transformation durch chemisch gereinigte DNA ist heute auch bei *Drosophila* möglich. Im Gegensatz zur bakteriellen Transformation ist jedoch kein stabiler Einbau genetischer Marken der transformierenden DNA in das Genom des Rezeptors beobachtet worden.

Obwohl die heute bekannten Beispiele genetischer Manipulation eine

rasche Entwicklung der technischen Möglichkeiten vorausahnen lassen, ist deren Anwendung am Menschen kein Problem, das unsere Generation beschäftigen sollte.

Résumé

Les spécialistes aussi bien que les laïques se préoccupent de la possibilité de pouvoir à l'avenir manipuler le stock héréditaire de l'homme. Dans ces préoccupations se mêlent des facteurs irrationnels qu'il s'agit de bien discerner afin d'éviter de prendre de fausses décisions. Aujourd'hui nous avons les exemples suivants de manipulations génétiques possibles:

La transplantation du noyau chez la grenouille *Xenopus Laevis* permet le clonage d'un individu. Le noyau d'une cellule d'épithélium intestinal est placé avec une micropipette dans un œuf dépourvu de noyau, et l'on obtient ainsi le développement d'une grenouille normale. – Le croisement entre différentes espèces peut se faire par insémination artificielle et par transplantation de noyau, comme l'a montré le croisement entre une salamandre tigrée et l'axolotl. – Les chromosomes peuvent être manipulés directement avec des micro-aiguilles. – Par transduction à l'aide d'un Coliphage delta, il a été possible de corriger partiellement un défaut génétique dans les fibroblastes humains – toutefois seulement dans la déficience de la galactose-1-phosphate-uridyl-transférase. – Chez la drosophile il est possible aujourd'hui d'obtenir des transformations en utilisant de la DNA chimiquement purifiée. Contrairement aux transformations dues à des bactéries, l'on n'obtient pas de fixation stable des caractères génétiques par la DNA dans le génome du récepteur.

Bien que ces quelques exemples de manipulation génétique permettent de prévoir un développement rapide des possibilités techniques, leur application à l'homme ne présente pas un problème dont notre génération ait à se préoccuper.

Riassunto

Sembra che la speranza di poter in futuro manipolare il patrimonio genetico umano occupi tanto i profani che gli specialisti. In tal caso sono importanti i fattori irrazionali, che bisogna riconoscere per evitare delle decisioni sbagliate. Oggigiorno esistono le seguenti possibilità di manipolare il patrimonio genetico, illustrate sulla base di alcuni esempi:

Il trapianto nucleare sulla rana *Xenopus laevis* permette di clonare un individuo. I nuclei delle cellule dell'epitelio intestinale sono innestati con delle micropipette su delle uova prive di nucleo; si possono sviluppare così delle rane normali. – Incroci fra specie diverse possono essere facilitati grazie all'inseminazione artificiale ed al trapianto nucleare, come fu dimostrato nel caso di un incrocio sulla salamandra tigrata – Axolotl. – I cromosomi possono essere manipolati grazie a dei microaghi. – Grazie alla trasduzione con il batteriofago λ , fu possibile di correggere parzialmente un difetto genetico

dei fibroblasti umani – per la verità finora solo nel caso di un deficit della galattosi-1-fosfato-uridil-transferasi.

Oggi, una trasformazione mediante DNA purificato chimicamente è possibile anche sulla *Drosophila*. Contrariamente alla trasformazione batterica, non si è potuto comunque osservare un inserimento stabile di marchi genetici del DNA trasformante nel genoma dei ricettori.

Quantunque gli esempi di manipolazione genetica odierni lascino prevedere uno sviluppo rapido delle possibilità tecniche, la loro applicazione sull'uomo non è un problema che dovrebbe interessare la nostra generazione.

Summary

The prospect of a future manipulation of human inheritance appears to fascinate both the layman and the expert. Irrational components play a role here, which should be recognised in order to prevent wrong decisions. There are at present the following possibilities of genetic manipulation:

Nuclear transplantation in the frog, *Xenopus laevis*, permits cloning of an individual. Nuclei of cells of the intestinal epithelium are transferred by micropipette to the de-nucleated egg, and a normal frog can develop therefrom. – Crosses between different species can be achieved by artificial fertilisation and nuclear transplants, as was shown in the crosses of a salamander and an Axolotl. – Chromosomes can be directly manipulated with micro-needles. – By transduction with coliphage λ , a gene defect in human fibroblasts can be corrected – although as yet only in cases of deficiency of galactose-1-phosphate-uridyl-transferase. – Transformation by chemically purified DNA is nowadays also possible with *drosophila*. In contrast to bacterial transformation, however, no stable integration of the genetic markers of transforming DNA into the genome of the receptor was observed.

Although the examples of genetic manipulation known at present promise a rapid development of the technical possibilities, their application to humans is not a problem which ought to concern our generation.

1. z. B.: Man into Superman, in: Time, Ausgabe vom 19. April 1971.
2. z. B.: WOLSTENHOLME G. (ed.): Man and his future. A Ciba Foundation Volume. J. & A. Churchill Ltd., London 1963. – DAVIS B. D.: Prospects for genetic intervention in man. Science 170, 1279 (1970).
3. z. B.: Workshop on mechanisms and prospects of genetic exchange. (sponsored by Schering, Berlin) (im Druck).
4. GURDON J. B. und UEHLINGER V.: "Fertile" intestine nuclei. Nature (Lond.) 210, 1240 (1966). – GURDON J. B. und WOODLAND H. R.: The cytoplasmic control of nuclear activity in animal development. Biol. Rev. 43, 233 (1968).
5. HUMPHREY R. R.: Albino axolotls from an albino tiger salamander through hybridization. J. Hered. 58, 95 (1967).
6. HENDERSON S. A. und KOCH C. A.: Co-orientation stability by physical tension: a demonstration with experimentally interlocked bivalents. Chromosoma (Berl.) 29, 207 (1970).

7. MERRIL C. R., GEIER M. R. und PETRICCIANI J. C.: Bacterial virus gene expression in human cells. *Nature (Lond.)* 233, 398 (1971).
8. OTTOLENGHI-NIGHTINGALE E.: Induction of melanin synthesis in albino mouse skin by DNA from pigmented mice. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 64, 184 (1969).
9. BENOIT J., LEROY P., VENDRELY C. und VENDRELY R.: Experiments on Peking ducks treated with DNA from Khaki Campbell ducks. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 22, 494 (1960).
10. FOX A. S., DUGGLEBY W. F., GELBART W. M. und YOON S. B.: DNA-induced transformation in *Drosophila*: Evidence for transmission without integration. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 67, 1834 (1970).

Adresse des Autors: PD. Dr. R. Hausmann, Institut für Biologie III der Universität, Schänzlestrasse 9-11, D-78 Freiburg i. Br.