



JÜRGEN ENGEL

## **Aufbrüche in der Biologie: Molekularbiologie und Systembiologie**

An der Basler Universität wurde 1971 das Biozentrum in Betrieb genommen. Im Jahr 2005 entstand ein Forschungs- und Lehrzentrum Lifescience (Wissenschaften des Lebens) und die Universität beteiligt sich seit kurzem an einer Schweizer Initiative in Systembiologie und einem gleichnamigen Institut der ETH Zürich. Der folgende Abriss liefert den historischen Hintergrund für diese Entwicklung und wird ergänzt durch einen Artikel über die Entstehung und Arbeit des Biozentrums.

Die Biologie als kohärentes Forschungsgebiet entstand erst im 18. und 19. Jahrhundert, doch gab es Ansätze zum Studium und Verstehen der Lebensvorgänge bereits in der Antike. Im 19. Jahrhundert lag der Schwerpunkt der Forschung auf der Beobachtung der Vielfalt der Pflanzen und Tiere, ihrer Klassifizierung und Lebensvorgänge. Aufgrund genauer Beobachtungen formulierten Charles Darwin 1859 eine Theorie der Entstehung der Arten durch natürliche Auslese und 1866 Gregor Mendel grundlegende Erkenntnisse über die genetischen Gesetze der Vererbung. Die Erkenntnisse von Darwin und Mendel sind die Grundlage der heutigen Forschung über die biologische Evolution. Die Arbeiten von Mendel waren der Beginn der modernen Genetik. Sehr früh waren Botanik und Zoologie als getrennte Fächer an den meisten Hochschulen und auch an der Universität Basel vertreten.

Methodische Entwicklungen, mit denen die Beobachtungen erweitert werden konnten, hatten einen grossen Einfluss auf die Forschung. Mit Hilfe der ersten Lichtmikroskope gelang es am Anfang des 18. Jahrhunderts in die Welt der Mikroorganismen einzudringen und um 1838 konnten Matthias Schleiden und Theodor Schwann feststellen, dass alle Organismen aus Zellen bestehen. In der Zeit von 1850 – 1880 führte die Beobachtbarkeit von Bakterien zu neuen Erkenntnissen über die Ursache von Infektionskrankheiten hauptsächlich durch die Arbeiten von Louis Pasteur und Robert Koch. Santiago Ramón y Cajal und Camillo Golgi konnten um die Jahrhundertwende durch Anfärbungen die Strukturen der Nervenzellen im Gehirn mit Lichtmikroskopie sichtbar machen und legten damit Fundamente der Neurobiologie. 1869 entdeckte Friedrich Miescher die Nukleinsäuren und schlug vor, dass sie die Erbsubstanz seien. Zu dieser Zeit war er im Labor von Felix Hoppe-Seyler in Tübingen, doch wurde er 3 Jahre danach an die Universität Basel berufen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entstanden viele biologische Forschungsrichtungen wie Embryologie, Genetik, Ökologie, Entwicklungsbiologie, Neurobiologie, Biochemie, Biophysik und viele andere. Einige der Namen zeigen die Verschmelzungen mit anderen naturwissenschaftlichen Richtungen. Mit chemischen Methoden wurden eine grosse Zahl der Bausteine der Organismen (Nukleinsäuren, Eiweisse, Zucker, Fette, Lipide u. a.) identifiziert und wichtige biologische Reaktionen zum Beispiel im Stoff-

wechsel der Tiere und Pflanzen entschlüsselt. Biophysikalisch fand man, dass die Eiweisse und Nukleinsäuren riesige Makromoleküle sind. Paul Karrer an der Universität Zürich erhielt 1937 den Nobelpreis für die Aufklärung der Struktur kleinerer biologischer Moleküle (Vitamin A und andere wichtiger Naturstoffe). Es gelang auch die Peptidketten der Eiweisse durch chemische Methoden nachzubauen. Auch die katalytische Wirkung einiger Eiweissmoleküle als Enzyme in biologischen Reaktionen wurde relativ früh studiert.

### **Das Problem: Wie funktionieren biologische Mechanismen auf molekularer Ebene?**

Trotz dieser und vieler anderen Erfolge blieb jedoch die Schlüsselfrage „Wie funktionieren biologische Mechanismen auf molekularer Ebene?“ ungelöst. Um nur einige Beispiele zu nennen, war es unklar wie die Vererbung der genetischen Information funktioniert, nach welcher Vorlage die vielen Eiweissmoleküle hergestellt werden, wie die Impulse in den Netzwerken der Nervenzellen weitergeleitet werden und wie das Gedächtnis funktioniert. Es gab bereits richtige Vorhersagen, wie die von Friedrich Miescher über die Rolle der Nukleinsäuren, später DNA als Erbsubstanz. Es fehlten jedoch zunächst experimentelle Methoden, um die Struktur der Makromoleküle im genügenden Detail und die Mechanismen mit denen sie zusammenwirken, untersuchen zu können. Immerhin zeigten O. T. Avery, C. M. MacLeod und M. McCarty 1944 eindeutig mittels bakterieller Genetik, dass DNA Moleküle die Träger der Erbinformation sind.

Als Programm für die Untersuchung der molekularen Mechanismen prägte Warren Weaver an der Rockefeller Foundation (New York) 1938 den Term Molekularbiologie (molecular biology). Prominente Physiker wie Niels Bohr und Erwin Schrödinger hofften auf eine Erklärung des Lebens, stimuliert durch die damaligen grossen Erfolge in der Atomphysik und Quantenmechanik. Ihre Hypothesen waren sehr spekulativ, doch zeigte es sich, dass eine quantitative, physikalisch orientierte Forschungsstrategie und neue experimentelle physikalische Methoden wie die Röntgenstrukturanalyse einen Zugang zum Problem bieten können. Linus Pauling am California Technical Institute fand 1948 mit dieser Methode die  $\alpha$ -Helix, ein Strukturelement vieler Eiweisse und erhielt dafür einen Nobelpreis. Einen grossen Einfluss auf die Entwicklung der Molekularbiologie hatte auch der deutsche Physiker Max Delbrück (Nobelpreis 1969), der am California Technical Institute eine Forschungsgruppe leitete, die den Vermehrungsprozess von Phagen untersuchte. Francis Crick und James D. Watson bauten 1953 in Cambridge die Struktur der Doppelhelix der DNA. Ihr Modell basierte auf Röntgenstrukturdaten von Rosalind Franklin und Maurice Wilkins und biochemischen Daten von Erwin Chargaff. Alle (ausser Franklin und Chargaff) wurden dafür mit dem Nobelpreis geehrt.

Die Struktur der DNA suggerierte direkt, dass sie sich selbst kopieren kann. Viele folgende Experimente haben diesen Mechanismus der Vererbung der genetischen Information durch Herstellung identischer DNA-Kopien bestätigt. Über den Zwischenschritt einer anderen Nukleinsäure, der RNA kann die Information auf der DNA in die Information einer Peptidkette eines Eiweiss übersetzt werden. Wie Marshall Warren Nirenberg und Har Gobind Khorana etwas später zeigten codieren drei Bausteine der DNA in einer bestimmten Reihenfolge für einen bestimmten Aminosäurerest in der Peptidkette (Nobelpreis 1968).

## Die Lösung

Auf diese Weise waren die prinzipiellen Mechanismen von zwei essentiellen biologischen Vorgängen geklärt. Die genetische Information ist in der DNA gespeichert und wird durch Kopien der DNA bei der Vererbung weiter gegeben. Die Information wird im Organismus in die Reihenfolge der Aminosäurereste der Proteine übersetzt. Für jedes der sehr vielen Eiweisse, die in einem Organismus die vielfältigen Funktionen ausüben (zum Beispiel als Enzym) besteht auf der DNA ein Abschnitt, der Gen genannt wird. Wie Chris Anfinsen an der Harvard Universität später bewies, ist die in einem Gen enthaltene Information ausreichend, um die komplizierte dreidimensionale Struktur eines Proteins zu bestimmen. Neben dem reinen Erkenntniswert sollten diese Einsichten völlig neue molekularbiologische Methoden liefern, die für die Erforschung vieler anderer Mechanismen, zum Beispiel in der Entwicklungsbiologie, in der Neurobiologie, in der Genetik und in der Erforschung der Funktionen von Zellen und Organen von revolutionärer Bedeutung sind.

## Die Situation in der Schweiz

Die Perspektiven der Molekularbiologischen Forschung wurden in den Jahren 1960 bis 1970 auch in der Schweiz erkannt. Die Universität Basel reagierte im Jahr 1971 mit der Gründung des Biozentrums mit interdisziplinärer Forschung und Lehre. 1971 (vgl. Engel, Biozentrum). Die Hauptforschung in Molekularbiologie war bis dahin im Ausland erfolgt. Eine Ausnahme war das von Eduard Kellenberger in Genf geleitete Laboratoire de Biophysik, ab 1960 Département de Biologie Moléculaire, an dem Pionierarbeiten in Elektronenmikroskopie hauptsächlich an Phagen durchgeführt wurden.

## Bioengineering

Im Jahr 1965 erschien ein berühmtes Buch von James Watson „Molecular Biology of the Gene“. Es beschrieb die inzwischen von vielen Forschern entwickelten molekularbiologischen Methoden, die auf den oben beschriebenen Einsichten über molekulare Vererbung und Übersetzung beruhen und die bisher nicht mögliche Wege eröffneten. Diese Methoden sind heute unter dem Begriff Bioengineering bekannt, da der Forscher wie ein Ingenieur die ihn interessierenden molekularen Systeme manipulieren kann. So kann er zum Beispiel sonst nicht zugängliche Eiweisse herstellen, indem er die ihre Information enthaltenden DNA Stücke in gutartige Bakterien oder andere geeignete Zellen einbaut. Das Eiweiss von Interesse wird dann von den Zellen hergestellt und vom Forscher isoliert. Darüber hinaus kann man auch gezielt Aminosäurereste im Protein gegen andere austauschen und damit ihre Rolle in der Funktion testen. Es ist also eine Nachahmung von Änderungen im Gen des Eiweiss durch Mutationen in der DNA. Die molekulare Genetik hatte bewiesen, dass derartige Mutationen durch spontane oder durch Radioaktivität bewirkte Schädigungen der DNA auftreten. Eine genauere Beschreibung der molekularbiologischen Methoden würde den Rahmen dieses Abrisses sprengen, doch sei ein wichtiger Aspekt erwähnt. Ohne spezifische, die DNA in Fragmente schneidende Enzyme, die sogenannten Restriktionsendonukleasen wären die Methoden nicht möglich gewesen. Diese wurden von Werner Arber am Département de Biologie Moléculaire in Genf entdeckt. Werner Arber wurde 1971 an das neue Biozentrum der Universität Basel berufen und erhielt 1978 den Nobelpreis (vgl. Arber, Nobelpreis).

Ein grosser Vorteil der Molekularbiologie ist die Möglichkeit, die vielen Millionen verschiedener Eiweisse mit Hilfe der DNA zu sequenzieren, das heisst die Reihenfolge der Aminosäurereste in ihren Peptidketten zu bestimmen. Es gelang sogar, die vollständigen Genome verschiedener Organismen einschliesslich desjenigen des Menschen zu ermitteln. Unter Genom versteht man den vollständigen Satz aller Gene eines Organismus. Diese Daten sind heute in riesigen Datenbanken gesammelt und stehen über das Internet allen Biologen der Welt für Vergleiche und für die eigene Arbeit zur Verfügung. Es gelingt auch anhand eines kleinen Fragments, das ganze Eiweiss im Genom zu identifizieren und mit Hilfe von Bakterien herzustellen.

Mit anderen molekulargenetischen Methoden kann man fremde oder veränderte Gene in Tiere oder Pflanzen einbauen. Sehr wichtig für die Suche nach den Funktionen von Genen ist deren molekulargenetische Ausschaltung in sogenannten knock-out Experimenten. Aus dem Vergleich der Organismen, denen ein bestimmtes Gen fehlt, mit normalen Organismen kann man dann unter Umständen schliessen, welche Funktionen dieses Gen hat. Die Liste der durch die Methoden der Molekularbiologie erforschbaren biologischen Prozesse ist riesig, und täglich werden diese Methoden für neue Forschungen eingesetzt. Es würde den Rahmen dieses historischen Rückblicks sprengen, noch weitere Beispiele anzuführen. Ich möchte aber noch den Sicherheitsaspekt erwähnen und einen Ausblick auf die Systembiologie geben.

Molekulargenetische Methoden enthalten potentielle Gefahren oder können missbraucht werden. Es sind daher viele Vorsichtsmassnahmen notwendig. (vgl. Spiess, Sicherheitsmassnahmen am Biozentrum). Am 8. Juni 1998 stimmte das Schweizer Volk über eine Genschutzinitiative ab. Diese enthielt sehr einschneidende Verbote molekulargenetischer Forschung. Eine Annahme dieser Initiative hätte der erfolgreichen und viel versprechenden molekularbiologischen Forschung in der Schweiz ein Ende gesetzt. Viele Wissenschaftler demonstrierten dagegen auf der Strasse. Die Initiative wurde vom Volk abgelehnt, doch wurden aus Sicherheitsgründen genetisch veränderter Lebensmittel verboten.

Die Molekularbiologie führte zu einem sehr grossen Detailwissen einzelner Prozesse und Komponenten. Zum Beispiel wurde die dreidimensionale Struktur einiger Tausend Eiweisse mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse und der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie gelöst. Die meisten dieser Eiweisse wurden durch molekularbiologische Methoden hergestellt und wären durch biochemische Isolationen nie zugänglich gewesen.

Zum anderen entstand durch die Entschlüsselung ganzer Genome ein riesiges umfassendes Wissen. Letzteres stimulierte die umfassende Erforschung ganzer biologischer Systeme. Eine weitere Triebkraft ist die Erkenntnis, dass die biologischen Einzelmechanismen nicht getrennt ablaufen sondern meist erst in ihrer Zusammenwirkung als Netzwerke einen Sinn ergeben. Mit vielen neuen Methoden, der Anwendung von durch Computer unterstützter Forschung unter Benutzung der biologischen Datenbanken erhofft man sich ein Verständnis biologischer Systeme und Prozesse als dynamische und integrierte Netzwerke von wechselwirkenden Molekülen. Mit dieser Vision wurde unter Beteiligung der Universität Basel von der Eidgenössischen Technischen Hochschule im Januar 2005 ein Institut für Molekulare Systembiologie gegründet. Dieses ist Teil der schweizerischen „SystemsX.ch“ Initiative, worin das X vielleicht andeuten soll dass noch sehr vieles unbekannt ist und Neuland mit noch unbekanntem Erfolg betreten wird.