

Bulletin - Magazin der ETH Zürich

Journal Issue

Publication date:

2001-01

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000916359>

Rights / license:

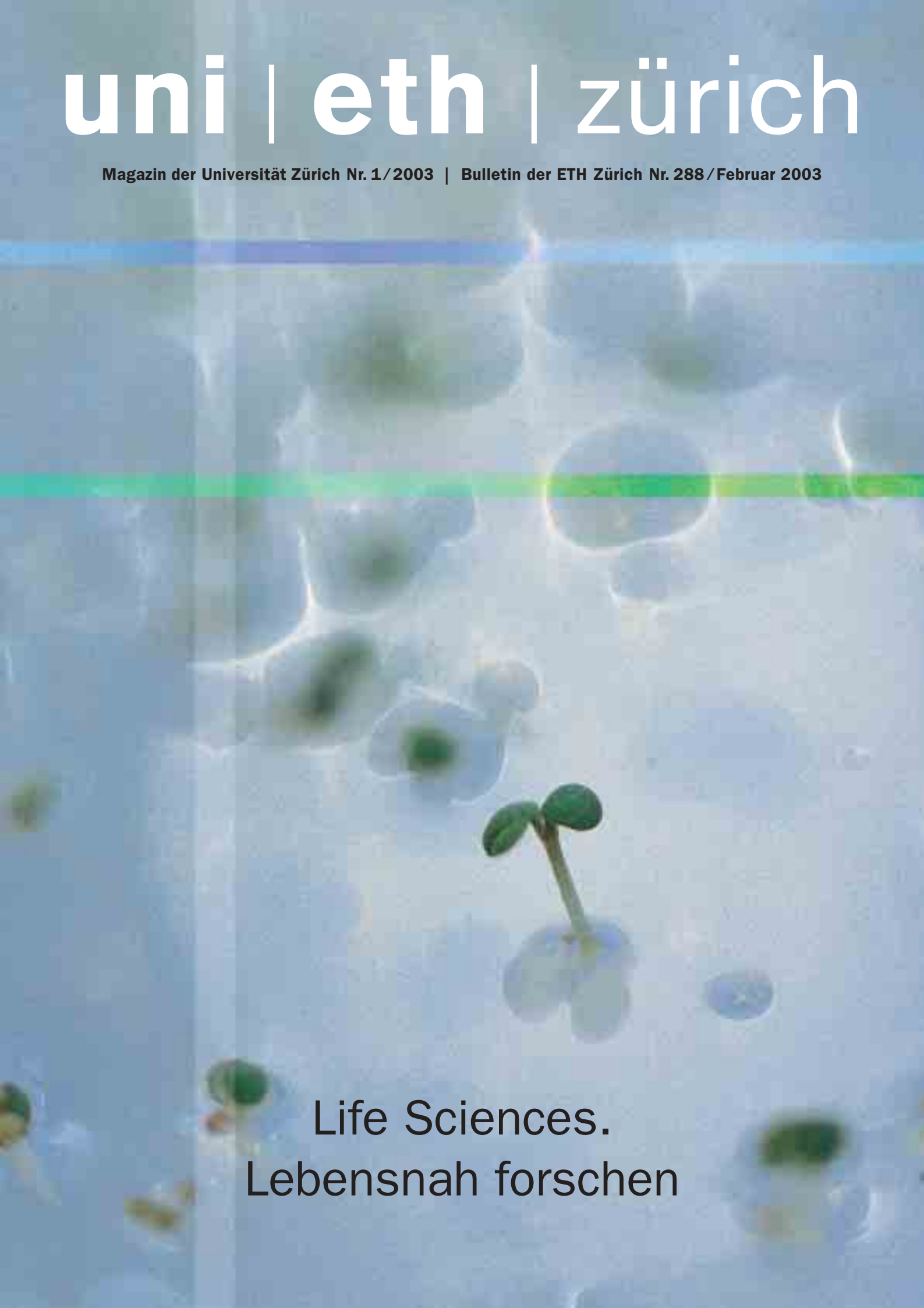
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Originally published in:

Bulletin - Magazin der ETH Zürich

uni | eth | zürich

Magazin der Universität Zürich Nr. 1/2003 | Bulletin der ETH Zürich Nr. 288/Februar 2003

A microscopic view of plant cells, showing various stages of cell division and growth. The cells are arranged in a grid-like pattern, with some showing distinct nuclei and cytoplasm. A small, green seedling with two leaves is visible in the foreground, growing from a cell. The background is a light blue color, and there are some horizontal lines of light across the image.

Life Sciences.
Lebensnah forschen

Lebendige Vielfalt

Leben in seiner ganzen Vielfalt ist nach wie vor ein Geheimnis. Was ist Leben und was bedeutet es? Von jeher ist der Mensch diesen Rätseln auf der Spur. Bislang gibt es keine allgemein verbindliche Definition von Leben. Zur biologischen Beschreibung wird meist eine mehr oder weniger lange Liste von Merkmalen angeführt. In aller Regel gehören dazu die Fähigkeiten der Replikation, der Evolution, des Metabolismus,



der Reaktion auf Stimuli und der Reparatur von Schäden.

Fortschritte der biologischen und biomedizinischen Forschung verändern heute fast täglich unser Wissen über Lebensprozesse. Hand in Hand mit den Erkenntnissen der Grundlagenforschung etwa in der Genomik, Proteomik und Stammzellenforschung gehen Chancen und Perspektiven, dieses Wissen auch für die medizinische Praxis zu nutzen – beispielsweise in der Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer. Was Wunder, dass den Life Sciences weltweit besondere Aufmerksamkeit zuteil wird.

An den Zürcher Hochschulen bilden die Life Sciences einen Schwerpunkt in Forschung und Lehre. Schweizweit hat Zürich mit über 4500 Forschenden und mehr als 7000 Studierenden an rund 120 Instituten, Abteilungen und Kliniken der ETH, der Universität und des Universitätsospitals in den «Lebenswissenschaften» ein einmaliges Potenzial. Neben renommierten Forscherinnen und Forschern, zu denen unter anderem die beiden Nobelpreisträger Rolf Zinkernagel und Kurt Wüthrich gehören, arbeiten an Universität und ETH auch viele jüngere, innovative Forscherinnen und Forscher. Das vorliegende Magazin rückt einige ihrer Projekte in den Vordergrund. Die Beiträge dokumentieren die Vielfalt und Breite der Themen in den Life Sciences; sie reichen von Fragestellungen der Zell- und Evolutionsbiologie bis zur Botanik, von der Stammzellenforschung bis zur Klinischen Chemie.

Zentral in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung ist die Arbeit mit geeigneten Modellorganismen. Der Zebrafisch ist einer dieser Organismen. Am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich werden die genetischen Faktoren für die Entwicklung des Auges bei dem beliebten Aquarienfisch unter-

sucht. Ergebnisse dieser Forschung könnten sich künftig positiv auf die Behandlung erbbedingter Sehstörungen auswirken, wie ein Artikel zeigt. Anhand des Fadenwurms (*C. elegans*) untersuchen Wissenschaftler am universitären Institut für Molekularbiologie den programmierten Zelltod – eine für den Körper lebenswichtige Funktion, von deren Erforschung auch die Krebstherapie in Zukunft profitieren könnte.

In der Medizin werden derzeit grosse Erwartungen an die Stammzellenforschung gerichtet. Bevor diese sich realisieren lassen, ist jedoch noch viel Grundlagenforschung nötig. An der ETH erforscht beispielsweise Lukas Sommer die Mechanismen, wie aus neuralen Stammzellen das Nervensystem, das komplexeste Organ unseres Körpers, entsteht. Solche Erkenntnisse können möglicherweise bei der Therapie von Krankheiten des Gehirns oder Nervensystems wie Parkinson oder bei Rückenmarksverletzungen helfen. Wie fruchtbar die Verbindung von Life Sciences und Ingenieurdisziplinen sein kann, zeigt ein Beitrag aus dem Institut für Biomedizinische Technik der ETH. Die Kombination von neuen Bildgebungssystemen und quantitativen biologischen Analysen erlaubt einen raschen Zugriff auf die 3D-Mikrostruktur von Knochen und eröffnet neue Einblicke in die genetischen Hintergründe der Osteoporose.

Die betont transdisziplinär ausgerichteten Life Sciences fügen Puzzlestein um Puzzlestein zu einem immer differenzierteren Bild des Lebens zusammen. Immer detaillierter zeigen sie auf, wie biologische Prozesse funktionieren und wie diese zu beeinflussen sind. Offen bleibt die Frage, welche Bedeutung diese Erkenntnisse für den Einzelnen und für die Gesellschaft haben sollen? Zur Klärung dieser Frage gerade in umstrittenen Gebieten wie der Gentechnologie oder der Stammzellenforschung kann letztlich nur der offene Dialog zwischen Wissenschaft, Gesellschaft und Politik führen.

Das Phänomen «Leben» beschäftigt nicht nur die Naturwissenschaften und die Medizin. Auch die Sozial- und Geisteswissenschaften können für sich in Anspruch nehmen «Lebenswissenschaften» zu sein. Vielversprechend ist deshalb der Dialog über den Graben der Wissenschaftskulturen hinweg. Über Chancen und Grenzen dieses Dialogs der Disziplinen diskutieren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität und der ETH Zürich in diesem Magazin.

Martina Märki, Roger Nickl

5

Profilierte Forschung

Mit der Initiative Life Science Zurich wollen die ETH und die Universität die Forschung in diesem Bereich stärker vernetzen und den Forschungsplatz Zürich besser profilieren. Ein Interview.

MARTINA MÄRKI, ROGER NICKL

8

Sehtests im Fischkino

Welches sind die genetischen Faktoren für die Entwicklung des Zebrafisch-Auges?

Die Beantwortung dieser Frage könnte künftig auch zur besseren Behandlung erbbedingter menschlicher Sehstörungen beitragen.

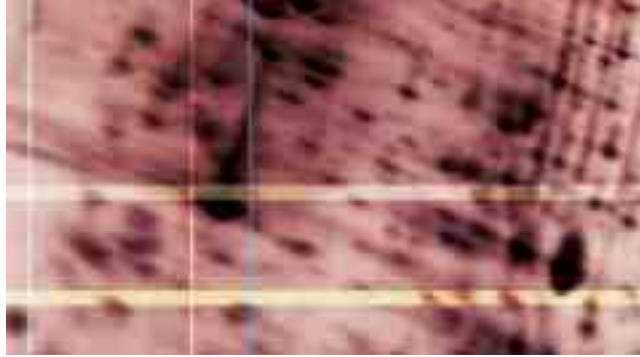
STEPHAN NEUHAUSS,
BEATRIX BENZ

12

Design in der Natur

Survival of the fittest – das Studium der genetischen Veränderungen in Hummelvölkern, mit denen diese auf Parasitenbefall reagieren, liefert wichtige Erkenntnisse für die Evolutionsbiologie und darüber hinaus.

PAUL SCHMID-HEMPEL



17

Simulierte Proteinfaltung

Erst die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur und der Funktion der Proteine wird es ermöglichen, die in den Genen codierte Information vollständig zu verstehen. Computern wird dabei eine Schlüsselrolle zukommen.

JÖRG GSPONER, PETER KOLB,
AMEDEO CAFLISCH

21

Neurale Stammzellen

Wie können Stammzellen die verschiedensten Zelltypen des Nervensystems hervorbringen? Antworten darauf sind auch für die Therapie von Krankheiten des Gehirns interessant.

LUKAS SOMMER

26

Haut in Reparatur

Wundheilung – ein alltägliches Wunder. Molekulare und zelluläre Mechanismen, die diesen Prozessen zugrunde liegen, sind Gegenstand intensiver Forschung für effiziente Therapien von Wundheilungsstörungen.

SUSANNE BRAUN,
SABINE WERNER

29

Programmierter Selbstmord

Der Zelltod hat bei biologischen Entwicklungsprozessen, aber auch bei einer starken Schädigung der DNS für den Organismus eine lebenswichtige Funktion. Von der Erforschung der beteiligten Prozesse kann auch die Krebsbehandlung profitieren.

MICHAEL HENGARTNER

33

Astrozellen

Wie sich menschliche Zellen im All verhalten, ist nicht nur Thema für Science-Fiction. Erkenntnisse zum Immunsystem von Astronauten und zum Knorpelwachstum unter Schwerelosigkeit lassen sich auf der Erde nutzen.

AUGUSTO COGOLI

37

Beinharte Bilder

Bildgebungsverfahren zur Knochenanalyse erlauben nicht nur einen schnellen Zugriff auf die 3D-Mikrostruktur des Knochens, sondern eröffnen auch Erkenntnisse in genetische Hintergründe der Osteoporose.

RALPH MÜLLER

41

Schutz vor Herzinfarkt

Ein besseres Verständnis des Stoffwechsels der High-Density-Lipoproteine könnte helfen, neue Medikamente zur Prävention und Behandlung der Arteriosklerose zu entwickeln.

ARNOLD VON ECKARDSTEIN

45

Blühendes Kap

Die südafrikanische Kapregion zeichnet sich durch eine grosse Pflanzenvielfalt aus. Forscher am universitären Institut für Systematische Botanik versuchen zu erklären, wie diese erstaunliche Biodiversität entstanden ist.

PETER LINDER

49

Testfall Life Sciences

Mit dem Phänomen «Leben» beschäftigen sich neben Naturwissenschaften und Medizin auch die Geistes- und Sozialwissenschaften. Anlass genug für einen Dialog über den Graben der Wissenskulturen hinweg.

HELGA KESSLER

RUBRIKEN**54 Das Buch** Alpenblick und Fieberkurve**55 Porträt** Gedächtnisspille gefällig?**56 Bau und Kunst** Studieren im Container**59 Glosse** «Life Sciences» 1. Lektion**IMPRESSUM****unimagazin**

Die Zeitschrift der Universität Zürich
Nr. 1, Februar 2003

BULLETIN

Magazin der ETH Zürich
Nr. 288, Februar 2003

Die gemeinsame Ausgabe wird herausgegeben vom Rektorat der Universität Zürich durch unicomcommunication (Schönberggasse 15a, CH-8001 Zürich, Telefon 01/634 44 30, Fax 01/634 23 46, Internet <http://www.unicom.unizh.ch/magazin/>) und von der Schulleitung der ETH Zürich durch die Corporate Communications der ETH (ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich, Telefon 01/632 42 52, Fax 01/632 35 25, Internet <http://www.aoa.ethz.ch/bulletin>). **Redaktion:** Dr. Heini Ringger (Leitung unicomcommunication, E-Mail heini.ringger@unicom.unizh.ch), Roger Nickl (unimagazin, E-Mail roger.nickl@unicom.unizh.ch) und Martina Märki (Corporate Communications der ETH, E-Mail maerki@sl.ethz.ch). **Gestaltung der Bildebene, Layout:** Atelier Peter Schuppisser, Zürich. **Sekretariat:** Claudia Heger. Druck: NZZ Fretz AG. Erscheint einmal jährlich. Auflage: 45 000 Exemplare. **Titelbild und Bilder:** Manuel Bauer/Lookat. Illustrationen: Wo nicht vermerkt, zur Verfügung gestellt.

Die Redaktion behält sich die sinnwahrende Kürzung von Artikeln, das Einsetzen von Titeln und Hervorhebungen vor. Beiträge von Dritten müssen nicht unbedingt die Meinung des Rektorats der Universität Zürich und der Schulleitung der ETH wiedergeben. Alle nicht entsprechend gekennzeichneten Artikel wurden exklusiv für dieses Magazin geschrieben. Artikel und Fakten können auch ohne ausdrückliche Genehmigung der Redaktion abgedruckt werden, sind aber mit dem Hinweis «unimagazin. Die Zeitschrift der Universität und Bulletin, Magazin der ETH Zürich, Februar 2003» zu kennzeichnen. Davon ausgenommen sind Beiträge und Illustrationen, die mit einem Hinweis auf ein bestehendes Copyright versehen sind. Belegexemplare sind erwünscht. Die nächste Ausgabe des ETH-Bulletins erscheint im Mai 2003. Thema: «Wasser».



Ein weites Feld formiert sich

Life Sciences liegen im Trend. Mit der Initiative Life Science Zurich wollen die ETH und die Universität die Forschung in diesem Bereich stärker vernetzen und den Forschungsplatz Zürich besser profilieren. Über Hintergründe der Initiative geben die Verantwortlichen, Professor Alexander Borbély und Professor Albert Waldvogel, in einem Interview Auskunft.

Früher gab es die Biowissenschaften, heute spricht man von Life Sciences: ein Modewort für Altbekanntes oder geht es wirklich um etwas Neues?

ALEXANDER BORBÉLY: Es ist beides. Einerseits nehmen die biologischen Wissenschaften schon seit langem einen breiten Raum ein. Mit dem Begriff Life Sciences kommt aber eine neue Note hinzu, das Leben wird explizit in den Mittelpunkt gestellt – und damit auch der Mensch, sein Lebensraum sowie medizinische Fragen. Life Sciences kann man als Dach sehen, unter dem alles, was mit dem Menschen, mit dem Lebendigen zu tun hat, zusammengefasst ist, und zwar betont transdisziplinär.

ALBERT WALDVOGEL: Entscheidend ist aus meiner Sicht, dass der Begriff Life Sciences breiter ist und über die klassischen biologischen Disziplinen hinausgeht. Umweltaspekte zum Beispiel gehören dazu.

Sie haben vor einem halben Jahr die Initiative Life Science Zurich ins Leben gerufen – mit welchem Ziel?

WALDVOGEL: Die Idee war, das grosse Potenzial in den Bereichen Biowissenschaften, Medizin, Medizinaltechnologie, Medical Engineering und Umweltnaturwissenschaften, das an Universität und ETH Zürich vorhanden ist, besser sichtbar zu machen. Die

Kombination von ETH, Universität und Universitätsspital in Zürich ist schweizweit einmalig und funktioniert schon seit Jahren oder Jahrzehnten. Man möchte mit dem gezielten Auftritt nach aussen talentierten Nachwuchs anziehen, Studierende wie Dozierende. Mit der Web-Site www.lifescience-zurich.ch und geplanten Veranstaltungen, an denen

BORBÉLY:

«Der Hochschulplatz Zürich ist auch im Bereich Life Sciences international wettbewerbsfähig. Dennoch haben wir festgestellt, dass er noch zu wenig sichtbar ist.»

Interessierte und Wissenschaftler zusammentreffen können, wollen wir aber auch eine breitere Öffentlichkeit erreichen. Zudem soll der Kontakt mit Mittelschulen intensiviert werden.

Die Initiative will auch die Vernetzung der Forschenden in Zürich fördern. Wie soll das geschehen?

WALDVOGEL: Doktorierende beispielsweise sollten vermehrt über die Instituts- oder Departementsgrenzen hinweg Kontakte aufnehmen und diskutieren. Wir entwickeln deshalb ein Doktorierendenprogramm und fördern gezielt solche Aktivitäten und Treffpunkte, wo Netze für die Zukunft geknüpft werden können. Wir haben ja keinen klassischen Campus, wo sich die Leute Tag und Nacht sehen. Es kommt vor, dass die einzelnen Gruppen recht isoliert für sich forschen. Diese Isolation wollen wir abbauen und auflösen.

BORBÉLY: Ausserdem haben wir eine Gruppe von Assistenzprofessorinnen und -professoren gebildet, die an unseren Projekten beteiligt ist. Damit wollen wir verhindern, dass Life Science Zurich ein Top-down-Unternehmen wird, in dem die Alten beziehungsweise die Leitung sagt, was passiert. Wir wollen unter Mitbeteiligung der Jungen etwas Neu-



es, das über die Fakultätsgrenzen hinweg wirkt, entstehen lassen. Dabei scheint mir besonders wichtig, dass die Grenzen zwischen der klinischen und der naturwissenschaftlichen Forschung weiter abgebaut werden. So ist es für uns ganz wichtig, dass das Universitätsspital sich auch bei unserer Initiative engagiert.

Wo liegen die Stärken des Life-Science-Platzes Zürich?

BORBÉLY: Wir sind der grösste Hochschulplatz der Schweiz – ganz sicher zahlenmässig, aber auch was die Kompetenzen betrifft. Vieles ist auch wirklich spezifisch für Zürich, etwa das Kompetenzzentrum Neurowissenschaften. Mit Rolf Zinkernagel und Kurt Wüthrich haben wir derzeit zudem zwei Nobelpreisträger auf dem Platz. Ausserdem gibt es verschiedene Gruppen in den Neurowissenschaften, in der Entwicklungsbiologie und in den Pflanzenwissenschaften,

die auf höchstem internationalem Niveau «mitspielen». Der Hochschulplatz Zürich ist also auch international wettbewerbsfähig. Dennoch haben wir festgestellt, dass er noch zu wenig sichtbar ist. Das wollen wir ändern.

WALDVOGEL: Das ganz Besondere von Zürich ist, dass eine technische Hochschule und eine Universität zusammenfinden und neue Synergien schaffen. Die Kombination von technischem, naturwissenschaftlichem und medizinischem Know-how macht



Bilder: Frank Brüdert

den Betrieb und die Weiterentwicklung von neuesten Geräten wie dem PET-Scanner oder dem 3-Tesla-Gerät erst möglich. Das Zusammengehen von Engineering und Medizin ist das Besondere auf dem Platz Zürich.

ALEXANDER BORBÉLY ist Prorektor Forschung der Universität Zürich. 1992 wurde er zum Ordinarius für Pharmakologie an der Universität Zürich ernannt. Von März 1998 bis Februar 2000 war er Dekan der Medizinischen Fakultät. Alexander Borbély leitet eine international bekannte Forschergruppe auf dem Gebiet der Schlaforschung.

ALBERT WALDVOGEL war ab 1985 ordentlicher Professor für Atmosphärenphysik und ab 1996 Vorsteher des Departements Umweltwissenschaften an der ETH Zürich. Seit 1997 wirkt er in der Schulleitung der ETH mit, zuerst als Vizepräsident Forschung, dann als Projektleiter für Strategische Erfolgspositionen SEP und Senior-Vizepräsident.

Weitere Informationen über die Initiative Life Science Zurich: www.lifescience-zurich.ch

In der Öffentlichkeit sind einzelne Gebiete der Life Sciences umstritten. Engagiert sich Life Science Zurich in der politischen Debatte?

BORBÉLY: Wir entziehen uns der Diskussion nicht, aber wir suchen sie auch nicht. Die Einflussnahme auf die politische Debatte war nicht das eigentliche Ziel, mit dem wir Life Science Zurich gegründet haben.

Momentan wird in Bern das Embryonenforschungsgesetz disku-

WALDVOGEL:

«Life Science Zurich soll die Breite und die Tiefe des Gebiets zeigen.

Wir möchten von der Konzentration auf wenige polarisierende Schlagzeilen wegkommen.»

tiert. Erwarten da nicht Forscher, die im klinischen Bereich arbeiten und direkt vom Ausgang der Debatte betroffen sind, dass Sie sich in ihrem Interesse politisch engagieren?

BORBÉLY: Nein, vorläufig nicht. Wir können auch nicht als Life Science Zurich eine Meinung äussern, ohne dass eine breite Vernehmlassung stattgefunden hätte. Dafür sind wir nicht entsprechend organisiert, und ich halte es deshalb für recht gefährlich, wenn wir zum jetzigen Zeitpunkt in diesem Sinne politisch werden wollten.

Wir möchten gegen aussen nicht als Wortführer für gewisse direkt betroffene Fachbereiche auftreten. Hingegen wollen wir die sozialen und ethischen Aspekte auch in unserem Kreis besser abgestützt sehen.

Es stand gerade kürzlich zur Debatte, ob wir generell den Begriff Life Sciences ausweiten und auch die Sozial- und Geisteswissenschaften stärker einbeziehen

sollten. Ich selbst würde das sehr begrüssen.

WALDVOGEL: Ein wichtiges Ziel von Life Science Zurich ist, die Breite und die Tiefe des Gebiets zu zeigen – im Gegensatz zu dem, was man normalerweise in der öffentlichen Diskussion hört oder in den Zeitungen liest. Dort konzentriert sich die Diskussion ja nur auf ein oder zwei Reizworte, wie Genmanipulation oder Embryonenforschung. Das ist aber nur der kleinste Teil des ganzen Bereichs, mit dem sich die Life Sciences befassen. Wir möchten von dieser Konzentration auf wenige polarisierende Schlagzeilen wegkommen. Denn wenn wir die Situation genauer betrachten, stellt sich heraus, dass letztlich jeder von uns an gentechnisch hergestellten Medikamenten interessiert ist.

Möglicherweise ist ja auch innerhalb der Wissenschaften noch manches kontrovers? Müsste nicht Life Science Zurich auch für die Diskussion innerhalb der Wissenschaften eine Plattform bieten?

WALDVOGEL: Absolut richtig – gerade in meinem Herkunftsgebiet «Umweltnaturwissenschaften» gibt es zum Beispiel unterschiedliche Standpunkte zur grünen Gentechnik. Und die Breite der Ansichten muss auch sichtbar werden. Ich persönlich fände es gar nicht gut, wenn sozusagen ein Rat der Weisen per Dekret sagen würde, das ist jetzt die letzte Wahrheit. Ich meine gerade, dass die Vielfalt der Meinungen ihr Echo finden muss. Denn diese Offenheit ist es ja letztlich, was Forschung ausmacht, und wir können in vielen Bereichen die letzte Wahrheit gar nicht wissen. Und genau deshalb finde ich es auch so wichtig, dass wir die Geisteswissenschaften stärker mit einbeziehen. Es geht nicht darum, Positionen zu verteidigen, sondern darum, die Diskussion zu starten.

mm./nic.

390 | 75

890 | 7753

93 885

890

764

N93. 453

890

51

N93 884

890

890

N93 885



Sehtests im Fischkino

Welches sind die genetischen Faktoren für die Entwicklung des Auges bei Wirbeltieren? Am Beispiel des Zebrafisches gehen Wissenschaftler des Instituts für Hirnforschung der Universität Zürich dieser Frage nach. Ihre Forschungsergebnisse könnten künftig auch zu einer verbesserten Behandlung erbbedingter menschlicher Sehstörungen beitragen.

VON STEPHAN NEUHAUSS UND BEATRIX BENZ

Lautes Plätschern dringt aus dem ehemaligen Möbellager, welches vor zwei Jahren in einen Fischraum umgewandelt wurde. Ruhig und elegant schwimmen die Zebrafische (*Danio rerio*) in ihren Aquarien im Keller des Instituts für Hirnforschung der Universität Zürich. Der zierliche silberne Tropenfisch mit den aparten Streifen ist bei Aquarienliebhabern schon lange bekannt und beliebt. Doch erst in den frühen 70er-Jahren, als nach einem Modellorganismus aus dem Unterstamm der Wirbeltiere gesucht wurde, fand der Zebrafisch den Weg ins Labor. Dank seiner Widerstandsfähigkeit, Genügsamkeit und Fruchtbarkeit wurde er für manchen Entwicklungsbiologen und Genetiker zum beliebten Studienobjekt.

Der Fisch ist unter Laborbedingungen einfach zu züchten, er lässt sich problemlos genetisch kreuzen, und die zahlreichen Embryonen sind durchsichtig. Letzteres ist für die Beobachtungen der einzelnen Reifungs- und Wachstumsschritte von grossem Vorteil und erleichtert mikroskopische Untersuchungen. Faszinierend ist auch die aussergewöhnlich schnelle Embryonalentwicklung, die ausserhalb des Körpers des Weibchens abläuft. Bereits einen Tag nach erfolgter Befruchtung ist der typische Körperbau eines Wirbeltieres sichtbar – einschliesslich der Augenanlagen. Nach vier weiteren Tagen ist das Sehsystem ausgereift genug, um auf komplexe visuelle Reize reagieren zu können.

PD Dr. Stephan Neuhauss ist Oberassistent der ETH und arbeitet am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich. Beatrix Benz ist Wissenschaftsjournalistin und hat zehn Jahre lang in der Hirnforschung gearbeitet.

Dank diesen Eigenschaften können sich die Forscher auf die Suche nach genetischen Faktoren begeben, die ein Wirbeltier zum Aufbau seines Körpers benötigt. «Vorwärtsgenetik» heisst dieser Ansatz, der auch mit grossem Erfolg bei Invertebraten wie der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) und dem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*) angewandt wird. Der konzeptionelle Ansatz ist dabei denkbar einfach: Durch eine zufällige Veränderung des Erbguts (Mutagenese) mit Hilfe von geeigneten Chemikalien oder Strahlung werden Mutanten erzeugt. Nachkommen dieser mutierten Tiere werden auf charakteristische Veränderungen untersucht.

Interessiert man sich beispielsweise für die Augenentwicklung, sucht man Stämme, die Veränderungen an diesem Organ zeigen. Erweist sich der Defekt nach eingehender Untersuchung als interessant, kann der Forscher beginnen, den verantwortlichen Gendefekt zu lokalisieren. Dazu wird der genetische Defekt zunächst einem Chromosom zugeordnet und im Folgenden auf eine möglichst kleine Chromosomenregion eingengt. Schliesslich wird das mutierte Gen, welches den sichtbaren Defekt auslöst, isoliert.

Auf solche Weise lässt sich die Funktion von Genen bestimmen. In diesem Beispiel ist das Gen offensichtlich für die Augenentwicklung notwendig, da ja eine Beeinträchtigung seiner Funktion zu einem Augendefekt geführt hat. Eine detaillierte Untersuchung des Defekts kann dann weitergehende Informationen über die spezielle Beteiligung des Gens bei der Augenentwicklung bringen. Eine Reihe solcher Studien führt schliesslich zu einer Art Bauleitung für eine biologische Struktur, beispielsweise indem man alle Gene, die für deren Aufbau notwendig sind, identifiziert.

Erbkrankheiten im Blick

Ein solcher genetischer Ansatz ist nun dank den günstigen Eigenschaften des Zebrafisches auch bei Wirbeltieren möglich. Die Wissenschaft erhofft sich von diesen Studien Rückschlüsse auf die genetischen Faktoren, welche die Entwicklung des Menschen steuern. Von besonderem medizinischem Interesse sind dabei vererbte Störungen,



die beim Menschen zu Erbkrankheiten führen. Das Auge des Zebrafisches ist für solche Studien aussergewöhnlich gut geeignet, da es bereits in frühen Entwicklungsstadien grosse strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit anderen Wirbeltieraugen aufweist. Erkenntnisse über die Zebrafisch-Netzhaut (Retina) lassen sich daher leicht auf das menschliche Auge übertragen. Larven, die erst vor fünf Tagen befruchtet wurden, reagieren bereits auf komplexe Lichtreize. Doch wie findet man Larven, die schlecht oder gar nicht sehen? Der Ansatz ist, ein Verhalten zu finden, das möglichst leicht anzuregen ist und nur bei sehenden Tieren beobachtet werden kann.

Solch ein Verhalten ist der optokinetische Nystagmus (OKN), ein Reflex den auch Menschen ausgeprägt zeigen, beispielsweise beim Zufahren. Dieser kann leicht im Eigenversuch beobachtet werden: Schauen Sie aus einem fahrenden Zug auf die vorbeiziehende Landschaft und achten Sie dabei auf Ihre oder auf die Augen Ihres Gegenübers. Sie werden eine interessante Entdeckung machen. Die Augen bewegen

sich sehr schnell und die Bewegung lässt sich in zwei Komponenten teilen: eine langsame Nachfolgebewegung gefolgt von einer raschen Rückstellbewegung. Das macht Sinn, da diese Augenbewegungen das Abbild der Umgebung auf der Netzhaut möglichst stabil halten sollen.

Die Augenbewegung zielt also darauf ab, die Bewegung des beobachteten Objekts zu kompensieren. Dieser Reflex kann auch in Zebrafischlarven ausgelöst werden. Die Larve wird dazu in eine kleine Plastikschaale gebettet. Diese ist mit einer viskosen Flüssigkeit gefüllt, so dass sie nur die Augen, nicht aber den Körper bewegen kann. Die Schale wird in eine Streifentrommel gestellt, die sich um das Tier dreht. Eine Larve mit normal entwickeltem Sehsystem bewegt nun, ganz ähnlich dem Zufahrenden, ihre Augen in Drehrichtung der Trommel, gefolgt von einer raschen Rückstellbewegung. Larven, die spontane Augenbewegungen zeigen können, aber nicht auf bewegte Reize reagieren, haben möglicherweise eine genetische Störung im Sehsystem. Die nächste Herausforderung für den Forscher besteht

Das Auge des Zebrafisches weist bereits in frühen Entwicklungsstadien grosse strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit anderen Wirbeltieraugen auf. Erkenntnisse über die Zebrafisch-Netzhaut (Retina) lassen sich daher leicht auf das menschliche Auge übertragen.

nun darin, die Ursache für die Erblindung zu finden.

Zur Lokalisierung des Sehdefekts stehen den Wissenschaftlern verschiedene Methoden zur Verfügung, welche auch in Augenkliniken angewendet werden. So kann die

Fischkino: Mit einem Videobeamer werden Bilder (beispielsweise Streifenmuster) auf eine Leinwand projiziert, die von den Fischlarven betrachtet werden. Das Verfahren gibt Aufschlüsse über bereits geringfügige Veränderungen in der Sehfähigkeit der Tiere.



Bilder: zgg

Funktion der äusseren Netzhaut direkt geprüft werden, indem man winzige Ströme ableitet, die bei der Aufnahme des Lichtreizes entstehen. Diese Technik, Elektroretinographie genannt, wird in ähnlicher Weise auch beim Menschen eingesetzt, und die resultierenden Ableitungen lassen sich beinahe direkt miteinander vergleichen. Lässt sich bei einem blinden Lebewesen, ob Mensch oder Fisch, keine oder lediglich eine geringe Aktivierung der Retina durch Licht feststellen, so deutet dies auf einen Defekt in den lichtabsorbierenden Zellen (Photorezeptoren) der Netzhaut hin.

Sehtest für Fische

Der optokinetische Nystagmus kann auch zur genaueren Analyse der Sehfähigkeit benutzt werden, also um Fischstämme zu finden, die nicht komplett blind sind, sondern lediglich eine Einschränkung der Sehfähigkeit haben. Dazu wird, anstatt einer bewegten Trommel, ein «Fischkino» benutzt. Die Larve betrachtet eine Leinwand,

auf welche mit einem Videobeamer bewegte Muster projiziert werden. Diese Muster können beliebig in Farbe, Helligkeit und Kontrast variiert werden. Die resultierenden Augenbewegungen der Larve werden von einer Videokamera aufgenommen und im Computer automatisch ausgewertet.

Mit dem «Fischkino» können bei Fischlarven schon geringfügige Veränderungen in der Sehfähigkeit, etwa in der Sehschärfe oder in der Kontrastwahrnehmung, gemessen werden. Die ersten Fischstämme mit einer moderaten Beeinträchtigung der Kontrastsensitivität konnten schon entdeckt werden. Die Erforschung solcher Stämme wird zu einem besseren Verständnis der Sehreizverarbeitung beitragen.

Modell für menschliche Augenleiden

Die Mehrzahl der im Sehverhalten gestörten Zebrafisch-Mutanten zeigen bei der Elektroretinographie keine Aktivierbarkeit der Photorezeptoren, und auf histologischen Schnitten können keine oder lediglich absterbende Zellen identifiziert werden. Die Degeneration der Photorezeptoren, auch äussere Netzhautdegeneration genannt, ist bei Fischen die häufigste vererbte Störung, die zur Erblindung führt.

Auch beim Menschen sind Netzhautdegenerationen die häufigste Ursache für erbliche Erblindung, beispielsweise bei der Retinitis pigmentosa oder der makularen Netzhautdegeneration. Typisch für diese Krankheiten ist, dass die Schädigung der Retina fortschreitend ist. Das Sehsystem ist zunächst intakt, wird dann aber durch das Absterben von Photorezeptoren zunehmend geschädigt. Sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell sterben die Zellen apoptotisch, also in einer geregelten Abfolge biochemischer Schritte, während die restliche (innere) Netzhaut zunächst nicht in Mitleidenschaft gezogen wird. Diese Parallelen zwischen dem Zebrafisch-Modell und den Sehstörungen beim Menschen lassen die Forscher hoffen, dass Erkenntnisse über das Krankheitsgeschehen, die beim Fisch gewonnen werden, letztlich Einzug in die Klinik halten werden.



Vom Design in der Natur

Survival of the fittest: Was eigentlich dahinter steckt, ist nicht immer offensichtlich. Heute stehen schnelle Veränderungen von Populationen im Mittelpunkt des Interesses. Ihre Erforschung könnte auch wichtige Fragen zu den Problemen der Menschheit im 21. Jahrhundert beantworten.

VON PAUL SCHMID-HEMPEL

Die Mehrzahl der Menschen würde vermutlich den Begriff «Evolution» mit Fossilien, Dinosauriern, Jahrmillionen oder Charles Darwin verbinden. Diese Assoziationen treffen alle zu. Allerdings wäre es falsch, das damit angesprochene Wissensfeld als eine Beschäftigung mit Vergangenen abzuqualifizieren oder anzunehmen, es befasse sich mit Dingen, die für den Menschen unwichtig sind. Ganz im Gegenteil ist die moderne Evolutionsbiologie eines der aktivsten Forschungsfelder der heutigen Life Sciences.

Es geht dabei nicht nur um die Entstehung der riesigen Vielfalt der Organismen dieser Erde oder um die Lebensweise der Dinosaurier – was zwar schon Motivation genug wäre. Vielmehr integriert dieses Forschungsfeld verschiedene Fragen aus der modernen Ökologie, Ethologie, Populationsbiologie, Populationsgenetik oder der Molekularbiologie. Dabei stehen die fortlaufenden schnellen Veränderungen in Populationen im Mittelpunkt des Interesses. Die vielfältigen Konsequenzen dieser Prozesse sind für die grossen Menschheitsprobleme des 21. Jahrhunderts von unmittelbarer Bedeutung: Wie wirkt sich Genveränderung bei der Nahrungsmittelproduk-

tion aus? Wie wird die biologische Diversität aufrechterhalten? Was sind die biologischen Folgen des Klimawandels? Wie entsteht Resistenz bei Krankheitserregern? Welchen dynamischen Gesetzen folgt eine Epidemie? Welches ist die beste Impfstrategie? Viele Prozesse, wie frequenzabhängige Selektion, genetische Drift, Genfluss, Epistase, Mutation, genomische Konflikte und andere, spielen dabei eine Rolle. Diese Prozesse werden durch ökologische Interaktionen zwischen den Organismen und ihrer Umwelt bestimmt und hinterlassen Spuren in der Veränderung der genetischen Struktur der Populationen, führen also zu evolutiven Veränderungen. Da sich diese komplexen Fragen unserer Anschauung weitgehend entziehen, sind quantitative Ansätze mittels mathematischer Modelle oder numerischer Simulationen unerlässlich.

Es wird oft vergessen, dass die belebte Welt hierarchisch organisiert ist. Zum Beispiel ist die Zelle die grundlegende Organisationseinheit des lebenden Organismus. Der «Zweck» einer Zelle, ihre Gestalt oder biochemische Signatur wird deshalb verständlich, wenn man deren Funktion und Integration im individuellen Organismus kennt. Dagegen ist die Population die grundlegende Organisationseinheit auf der nächsthöheren Ebene des ökologischen und evolutiven Geschehens. Die Prinzipien, welche die Entwicklung, die Struktur oder die Dynamik der Population bestimmen, sind deshalb nicht dieselben. Auch die Kenntnis von DNA-Sequenzen, Zellfunktionen oder Molekülstrukturen ist, obwohl hilfreich, völlig ungenügend. Das Verständnis der wichtigen Vorgänge in Populationen beruht vielmehr auf den fundamentalen Gesetzen der Evolutionsbiologie, auf der ökologischen und genetischen Dynamik innerhalb und zwischen Populationen und auf den

Dr. Paul Schmid-Hempel ist ordentlicher Professor für Experimentelle Ökologie an der ETH Zürich.

daraus resultierenden individuellen, «eigen-nützigen» evolutions-stabilen Strategien der Organismen.

Nach den fundamentalen Gesetzen der Evolution können Populationen sich nur an verändernde Umwelten anpassen, falls genügend genetische Variation vorhanden ist. Für sich alleine genommen würde die natürliche Selektion die vorhandene Variation jedoch schnell erodieren, da vor allem die bestangepassten Typen selektioniert werden. Welche Prozesse aber können Variation erzeugen und von den Evolutionsgesetzen erhalten werden?

Wirte, Parasiten und Vererbung

Genetische Variation wird beispielsweise erzeugt durch den Vorgang der Rekombination bei der sexuellen Vermehrung. Die daraus resultierende vorteilhafte Konsequenz für die Anpassungsfähigkeit der Population ist dabei aber nur der Nebeneffekt. Wichtiger ist der Vorteil für den individuellen Elter, seine Nachkommen genetisch zu diversifizieren, d. h., die elterlichen Gene in immer neuen Kombinationen weiterzugeben. Theoretische Modelle demonstrieren, dass es unter anderem die raschen Evolutionsprozesse zwischen Wirten und ihren Parasiten sind, die hier eine wesentliche Rolle im Naturhaushalt spielen dürften. Parasiten können sich nämlich sehr schnell an die vorherrschende Abwehrstrategie der Wirte anpassen – ein Evolutionsvorgang also, der innerhalb weniger Generationen abläuft. Die schnelle Entstehung von Antibiotika-Resistenz bei bakteriellen Erregern liefert ein eindruckliches Beispiel dafür. Diese Anpassung zwingt nun die Wirte, sich schnell und in einer zufälligen Richtung zu verändern – genau das, was durch die Rekombination erreicht wird. Der Anpassungsvorgang geschieht dann zwar von neuem, doch auch die Wirte verändern sich schnell.

Analytische und rechnerische Modelle zeigen, dass ein solcher schnell ablaufender Vorgang der Koevolution – gewissermaßen ein permanenter Tanz der Akteure um den gleichen Punkt herum – dazu führt, dass die genetische Variation innerhalb einer



Bild: zög

Population für sehr lange Zeit aufrechterhalten bleibt und dass Rekombination von Vorteil ist. Die riesige Vielfalt und ein hohes Alter (mehrere Dutzend Millionen Jahre) der verschiedenen Varianten des MHC-Locus, eines Genkomplexes bei höheren Wirbeltieren, der mit der Erkennung fremder Dinge im Körper zu tun hat, zeugt von der Macht dieser hoch dynamischen evolutiven Vorgänge.

Doch lässt sich dieses auch experimentell verifizieren? Untersuchungen am Beispiel des gut untersuchten Modellsystems von *Bombus terrestris* (der Dunklen Erdhummel) und ihren Parasiten belegen dies. Es ist zwar schwierig, die Rekombinationsrate experimentell und kontrolliert zu verändern,

Evolution erzeugt Vielfalt und Komplexität. Die Staaten sozialer Insekten sind ein Beispiel komplexer biologischer Organisation, deren Diversität diejenige anderer Tiere weit übersteigt. (Bild: *Bombus terrestris*)

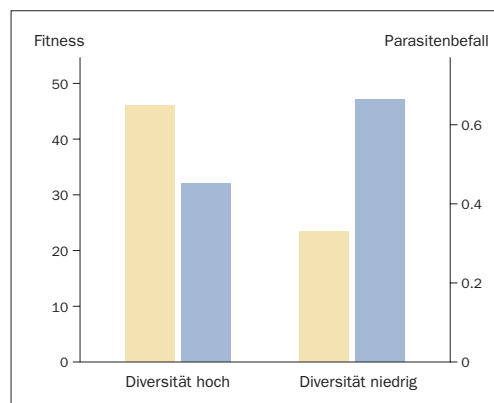


Abb. 2: Der Vorteil genetisch diversifizierter Nachkommen im Feld-Experiment. Familien von Müttern mit hoher genetischer Diversität haben weniger Parasitenbefall (blau) und eine höhere Fitness (gelb) als solche mit niedriger Diversität. (Quelle: Baer und Schmid-Hempel 1999, Nature 397: 151)

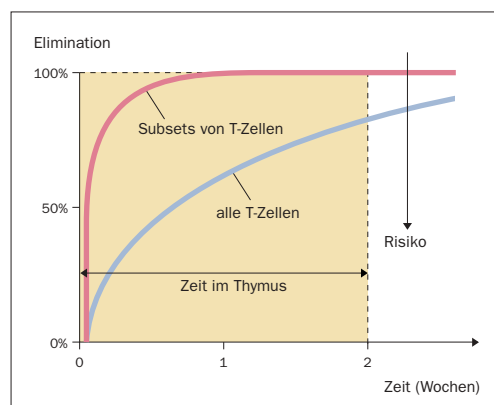


Abb. 3: Die theoretische Analyse zeigt, dass die verfügbare Aufenthaltsdauer im Thymus (gelbe Zone) bei unstrukturierter Entfernung (blau) selbstreaktiver T-Lymphozyten nicht ausreicht, um das Risiko der Autoimmunreaktion genügend zu senken. Dagegen kann eine Strategie der gezielten Elimination von geeigneten Subsets (orange) das Risiko minimieren. (Quelle: Müller & Bonhoeffer, 2003, Curr. Op. Immunol., in press)

doch Familien unterschiedlicher genetischer Diversität lassen sich durch experimentelle Insemination erzeugen. Es zeigt sich, dass Mütter mit hoher Diversität in der Nachkommenschaft (erzeugt durch viele Väter) unter natürlichen Bedingungen nicht nur weniger Parasitenbefall, sondern auch eine höhere Reproduktionsleistung erzielen als solche mit niedriger Diversität (wenige Väter). Diversifikation in einem Umfeld, das von der Wirkung von Parasiten mitbestimmt wird, hat also einen direkten, individuellen Vorteil für die Eltern und führt zur Aufrechterhaltung hoher genetischer Vielfalt in einer Population.

Virulenz vs. Immunabwehr

Neue Ansätze in der Evolutions- und Populationsbiologie führen nicht nur zu neuen Erkenntnissen in derartigen Fragen. Auch viele andere Aspekte von Wirt-Parasit-Interaktionen können so analysiert werden. Beispielsweise unterliegt auch die Virulenz eines Parasiten oder die Immunabwehr des Wirtes letztlich den Gesetzen der Evolution. Sinngemäß zum bisher Gesagten ist eine geringe Schädlichkeit des Parasiten nicht durch dessen übergeordnetes Interesse erklärbar, die Wirtspopulation zu erhalten. Vielmehr wird die evolutions-stabile Strategie eines Parasiten zum Beispiel durch die Balance zwischen der Vermehrung und Virulenzwirkung im jetzigen Wirt und der Wahrscheinlichkeit der Transmission zum nächsten Wirt bestimmt. Auch die mässige Immunantwort eines Wirtes ist nicht die Folge eines «Nichtangriffspakts» mit dem Parasiten. Eine dosierte Immunantwort ist vielmehr Teil einer evolutions-stabilen Strategie, die durch Kosten und Nutzen für die Wirtsfitness verständlich wird.

Es ist leicht einzusehen, dass eine Immunantwort Vorteile für den Wirt bietet. Doch was sind die Kosten? Dazu gehört

sicherlich das Risiko, dass sich die Immunantwort gegen den eigenen Körper richtet statt gegen den Eindringling. Bei Säugertieren kann dies geschehen, weil einige der T-Zellen selbst-reaktiv sind, d.h. auf das eigene Körpergewebe ansprechen und eine fatale Autoimmun-Reaktion auslösen können. Bei der Reifung dieser Zellen im Thymus, dem primären lymphatischen Organ des spezifischen Immunsystems, werden deshalb diejenigen schon vorgängig eliminiert, die selbst-reaktiv sind. Überlegungen zeigen aber, dass dafür gar nicht genügend Zeit zur Verfügung steht. Die evolutive Optimierungsaufgabe besteht also darin, einen Kompromiss zwischen grösstmöglicher Zell-Diversität und dem Risiko der Selbst-reaktivität zu finden. Doch Kosten entstehen nicht nur durch Autoimmunität, auch die direkten energetischen Kosten können beträchtlich sein. Wiederum am Modellfall von *Bombus terrestris* lässt sich zeigen, dass eine experimentelle Aktivierung des Immunsystems – ohne die negativen Folgen einer tatsächlichen Infektion – so hoch sind, dass die Überlebenschancen des Individuums um bis zu 50% tiefer sind. Die Nachteile einer nicht vollständig bekämpften Infektion sind deshalb unter Umständen weniger gravierend als die Nachteile einer starken Immunantwort. Obwohl diese Vorgänge auf Zellen und Molekülen beruhen, sind die Konzepte und Gesetzmässigkeiten der Evolutions- und Populationsbiologie gefordert, um den «Zweck» dieser Anpassungsvorgänge zu verstehen.

Grundlagenwissen mit Folgen

Evolution findet in Populationen statt, erzeugt Vielfalt und hat Auswirkungen auf die Funktion aller Systeme eines Organismus. Die Herausforderung ist herauszufinden, welche evolutionsstabilen Strategien dafür verantwortlich sind. Viele wichtige An-

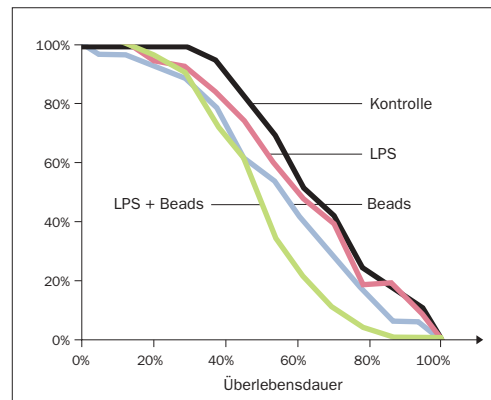


Abb. 4: Wird die Immunabwehr von Insekten durch Injektion von LPS (rot), von Sephadex Beads (blau) oder von beidem (grün) experimentell aktiviert, so sinkt die momentane Überlebenswahrscheinlichkeit um 50% im statistischen Vergleich zur Kontrolle (schwarz). (Quelle: Moret und Schmid-Hempel 2000, Science 290: 1166)

wendungen dieses Forschungsfeldes sind ersichtlich, von der Biomedizin bis zum Naturschutz. Auch die Katalogisierung von DNA-Sequenzen, die heute im Rahmen der Genomik vorangetrieben wird, kann letztlich nur mit Hilfe der evolutiven und populationsgenetischen Gesetzmässigkeiten richtig interpretiert werden. Überlegungen aus der Evolutionsbiologie haben auch schon längst Eingang gefunden in die Ingenieurwissenschaften, sei es für das Design von Maschinenteilen oder von effizienten Algorithmen in den rechnergestützten Wissenschaften. Neben dieser Fülle offensichtlicher Anwendungen soll auch im Zeitalter der Ökonomisierung der Wissenschaften nicht vergessen werden, dass es den denkenden Menschen seit jeher dazu gedrängt hat zu verstehen, wie er selbst und die Lebewesen um ihn herum entstanden sind und welche Prozesse ihre Vielfalt aufrechterhalten oder Neues entstehen lassen.



Proteinfaltung am Computer

Die vor kurzem vollendete Sequenzierung des menschlichen Genoms stellt einen Meilenstein in der biomedizinischen Forschung dar. Dennoch kann von einer eigentlichen Entschlüsselung des Genoms keine Rede sein. Erst die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur und der Funktion der Gene, der Proteine, wird es ermöglichen, die Information, die in den Genen codiert vorliegt, vollständig zu verstehen und dieses Wissen für medizinische Zwecke effizient zu nutzen. Computergestützten Methoden, die Voraussagen über die Struktur von Proteinen und ihre Wechselwirkungen mit Medikamenten ermöglichen, wird dabei eine Schlüsselrolle zukommen.

VON JÖRG GSPONER, PETER KOLB
UND AMEDEO CAFLISCH

Proteine (Eiweisse) sind Makromoleküle, die durch ihr gegenseitiges Wechselspiel die Abläufe in und ausserhalb der Zellen im ganzen Organismus steuern und bestimmen. Pfortnermoleküle an der Zelloberfläche, die nur bestimmten Stoffen Einlass gewähren, Kontrollproteine, welche die Produktion im Zellinnern überwachen, oder etwa Abwehrmoleküle, so genannte Antikörper, welche vor Eindringlingen schützen, haben unterschiedliche Aufgaben zu erfüllen. Die genaue Funktion, die dabei jedem Protein im komplexen «Zellbetrieb» zukommt, ist eng mit seiner spezifischen dreidimensionalen Struktur verknüpft.

Durch die Kenntnis der genauen Struktur und Funktionsweise der Proteine können ihnen Moleküle auf den Leib geschneidert werden, die mit ihnen wechselwirken und sie in ihrer Aktivität bestärken oder auch bremsen können. Da die grosse Mehrheit der Zielmoleküle, mit denen Medikamente interagieren, Proteine sind, ist die Strukturaufklärung daher von enormer medizinischer und wirtschaftlicher Bedeutung.

Proteinstrukturen können heute mittels Röntgenkristallographie und multidimen-

sionaler NMR-Spektroskopie (eine Methode, für deren Entwicklung Professor Kurt Wüthrich von der ETH den diesjährigen Chemienobelpreis erhielt) bestimmt werden. Weltweit ins Leben gerufene «Structural Genomics»-Programme verfolgen das Ziel, möglichst schnell von allen wichtigen Proteinstrukturen ein Muster zu ermitteln. Die oben genannten Methoden bedürfen aber grosser Proteinmengen und müssen noch verbessert werden, um schneller zu Strukturinformationen zu kommen. Deshalb wird heute intensiv an der Weiterentwicklung von Computerprogrammen und Algorithmen gearbeitet, welche die Strukturbildung, das so genannte Falten der Proteine, simulieren oder voraussagen können.

Dies ist kein triviales Unterfangen, da die Gene keine für den Menschen verständliche Bauanleitung für die Architektur der Proteine enthalten. Sie geben nur an, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Bausteine (Aminosäuren) in einem Protein angeordnet sind. Diese für jeden Proteintyp spezifische Aminosäuresequenz scheint aber trotzdem all die Information zu enthalten, die es braucht, damit ein Protein schnell seine charakteristische, dreidimensionale Struktur findet. Dies ist umso erstaunlicher, als einfache statistische Überlegungen dieser Tatsache scheinbar widersprechen.

Grob vereinfacht könnte man Proteine mit einem Konstrukt aus Legosteinen vergleichen, in dem die verschiedenen Bausteine unterschiedlicher Länge und Farbe den Aminosäuren entsprechen. Bildet man beispielsweise aus drei Legosteinen eine rot-blau-grüne Kette, so hat man zuerst die Möglichkeit, den blauen Stein quer oder längs, oben oder unten mit dem roten Anfangsstein zu verbinden. Der nächste, grüne, Legostein kann nun auf die gleichen vier Arten mit dem blauen verknüpft werden. Dies ergibt insgesamt vier mal vier mögliche Strukturen für eine rot-blau-grüne Legokette. Hat man aber – an Stelle von nur drei – hundert Legosteine aneinander zu fügen, ergeben sich 4^{99} ($\approx 10^{60}$) Möglichkeiten.

Selbst wenn man äusserst flink wäre und für die Umplatzierung eines einzelnen Bausteins nur ein Milliardstel einer Sekunde bräuchte, wäre ein Leben nicht lang genug, um alle möglichen Anordnungen einmal

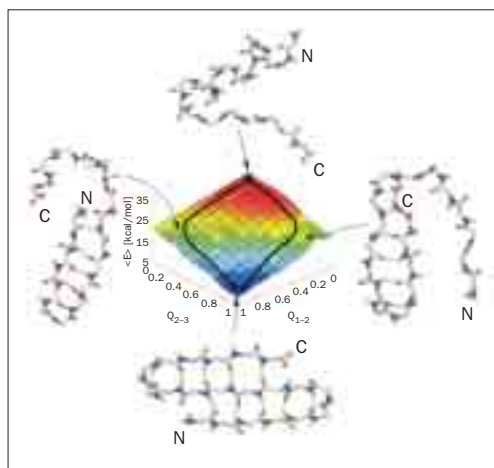
Jörg Gsponer ist MD/PhD, Peter Kolb Doktorand in der Forschungsgruppe von Professor Amedeo Caflisch am Biochemischen Institut der Universität Zürich.

herzustellen. Ähnliche Überlegungen lassen sich auch für Proteine anstellen. Es würde daher keinen Sinn ergeben, ein Programm zu schreiben, das alle möglichen dreidimensionalen Anordnungen einer Aminosäurekette evaluiert.

Zielstrebige Konformation

Stattdessen hat man in den letzten 30 Jahren so genannte Moleküldynamik-Program-

Abb. 1:
Energiefläche für die Faltung eines Proteinmotivs. Die Fläche weist eine gewisse Symmetrie auf, da auch die gefaltete Struktur (unten) symmetrisch ist.



me entwickelt, mit denen die Newtonschen Bewegungsgleichungen für Moleküle gelöst werden können. Ausgehend von der initialen Position und Geschwindigkeit eines jeden Atoms in einem Protein können seine potenzielle und kinetische Energie und damit auch seine Bewegung im Verbund mit anderen Atomen berechnet werden. Solche Moleküldynamik-Programme haben es unserer und anderen Forschungsgruppen ermöglicht, die Faltung sowohl einer ganzen Reihe von Strukturmotiven, die häufig in Proteinen vorkommen, als auch kleinerer Proteine zu simulieren.

Dank dieser Simulationen und anderer theoretischer Studien gelang es herauszufinden, wie es ein Protein – bestehend aus beispielsweise 100 Aminosäuren – in einigen Sekunden oder noch schneller schaffen kann, unter all den möglichen dreidimensionalen Anordnungen (den so genannten Konformationen) diejenige zu finden, welche für dieses Protein die richtige ist. Unterschiedliche Proteinkonformationen, wie auch verschiedene Legokonstrukte, unterscheiden sich in ihrer Stabilität. Wechselwirkungen zwischen den Atomen der Aminosäuren führen dazu, dass einige Strukturformen energetisch günstiger sind als andere. Man nimmt heute deshalb an, dass

die energetisch günstigste aller möglichen Konformationen auch die richtige, weil funktionstüchtige, ist.

Proteine bewegen sich bei ihrer Faltung auf so genannten Energieflächen, auf denen jeder einzelne Punkt einer anderen Konformation entspricht. Bei der «Fahrt» auf dieser Energiefläche versuchen die Proteine, möglichst schnell den energetisch günstigsten, das heisst tiefsten, Punkt zu erreichen (siehe Abbildung 1). Die grosse Mehrzahl der möglichen Konformationen nehmen die Proteine bei ihrer Faltung gar nicht ein, da sie zielstrebig «talwärts fahren». Vergleichen lässt sich dies mit einem Wassertropfen, der seinen Weg vom Berg ins Tal finden muss. Theoretisch hätte der Tropfen eine astronomisch grosse Anzahl von möglichen Wegen ins Tal zur Verfügung. Da er aber den Drang hat, stets nach unten zu fließen, wird er einen Weg finden, der ihn schnell in die Talsohle führt und auf dem er nur mit einem Bruchteil der Bergoberfläche in Kontakt kommen wird. Neue Erkenntnisse über das Faltungsverhalten von Proteinen und deren Dynamik ergeben sich vermehrt auch aus der Kombination von experimentellen Daten mit Moleküldynamik-Simulationen. Man baut Informationen, die aus Experimenten gewonnen werden, in Simulationen ein, um gezielt Eigenschaften und Verhaltensmuster von Proteinen zu studieren. Durch die Zusammenarbeit zwischen experimentell und theoretisch arbeitenden Forschern ergeben sich nicht nur neue Erkenntnisse, sondern auch neue Fragestellungen und Ansatzpunkte für weitere Experimente und Simulationen.

Diese fruchtbare Zusammenarbeit wird es auch ermöglichen, die bestehenden Programme weiter zu verbessern. Mit der Hilfe von leistungsstarken Computern wird man dann die Faltung von grossen Proteinen simulieren und somit ihre Struktur voraussagen können. Da für die Faltungen nur die Aminosäuresequenz eines Proteins – also die Information, die von der Gensequenzierung her bekannt ist – benötigt wird, könnten Simulationen in ferner Zukunft eine wichtige Rolle bei der Strukturvoraussage spielen.

Computerdesign für Medikamente

Beim computergestützten Entwerfen von Medikamenten versucht man nicht nur die Faltung von Proteinen – das heisst deren Wechselwirkung mit sich selbst – zu ergründen, sondern auch ihre Interaktionen

mit kleinen Molekülen, wie eben potenziellen Arzneimitteln. Drei Wege lassen sich nun denken, mit denen man dies untersuchen und eventuell sogar neue Arzneien entwickeln kann (siehe Abbildung 2).

Der erste lässt sich beschreiten, wenn schon mehrere Substanzen bekannt sind, die mit diesem Protein interagieren. Durch deren Untersuchung kann man herausarbeiten, welche ihrer Teile wahrscheinlich die stärksten Wechselwirkungen haben, und kann eine Art Landkarte der Interaktionen erstellen. Da diese bei jedem Molekül ein wenig anders aussieht, vermischt man alle Karten zu einer gemeinsamen und entwirft anschliessend ein Molekül, das dieser gerecht wird. Es wird also aus mehreren suboptimalen Molekülen eine Art Supermolekül geschaffen. Der Nachteil dieses Verfahrens: Es müssen schon relativ viele Informationen vorliegen; diese sind aber bei der Mehrzahl der menschlichen Krankheiten noch nicht vorhanden.

Auf dem zweiten Weg ist man schon etwas unabhängiger von tatsächlich ermittelten Daten. Hier versucht man eine ganze Bibliothek von Molekülen, deren Struktur als Dateien vorliegen, nacheinander in die 3D-Struktur des Zielproteins zu setzen (Docking) und die Bindungsenergie zu berechnen. Auf diese Weise sollen Moleküle herausgefiltert werden, die eine hohe Affinität zu dem Protein aufweisen. Dies ist der heute gebräuchlichste Weg, da er von herstellbaren Atomverbindungen ausgeht. Auch unsere Arbeitsgruppe versucht mit Docking von grossen Bibliotheken pharmakologisch aktive Substanzen zu entdecken.

Hat man keine geeignete Bibliothek zur Verfügung, so bleibt immer noch das «De novo»-Design. Dabei baut man aus kleinen Teilen ein grösseres Molekül, wobei bei jedem Verknüpfungsschritt der neu anzufügende Teil so ausgewählt wird, dass er in Bezug auf die Wechselwirkung mit dem Protein optimal ist. Als Resultat erhält man im Idealfall ein Molekül, das sich richtiggehend an das Protein anschmiegt. Auch diese Strategie wird in unserer Arbeitsgruppe verfolgt, und es wurde ein Programm entwickelt, mit dem man potenzielle Hemmstoffe entwerfen kann.

Ressourcenschonende Methoden

Die Vorteile all dieser Methoden liegen auf der Hand: da jeder Schritt *in silico* passiert, kann ein einzelner Wissenschaftler Tausen-

de von Molekülen untersuchen. Erst wenn ein Molekül vielversprechend erscheint, wird es auch tatsächlich zur Synthese vorgeschlagen. Dadurch benötigt man wesentlich geringere Mengen an Chemikalien, denn die ganze Bibliothek muss nicht stofflich vorhanden sein. Dies führt sowohl zu einer Kostenreduktion als auch zu einer signifikanten Erhöhung der Effizienz. Ob aus einem Molekül, das auf einem dieser

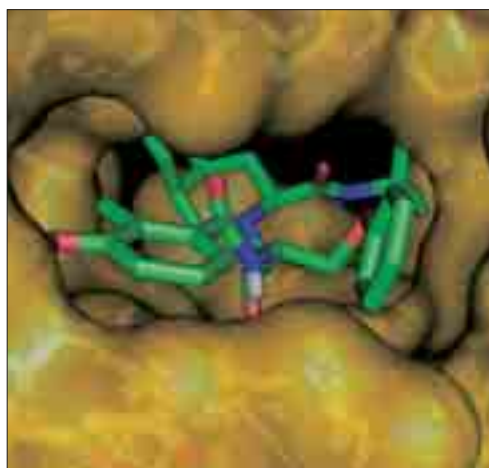
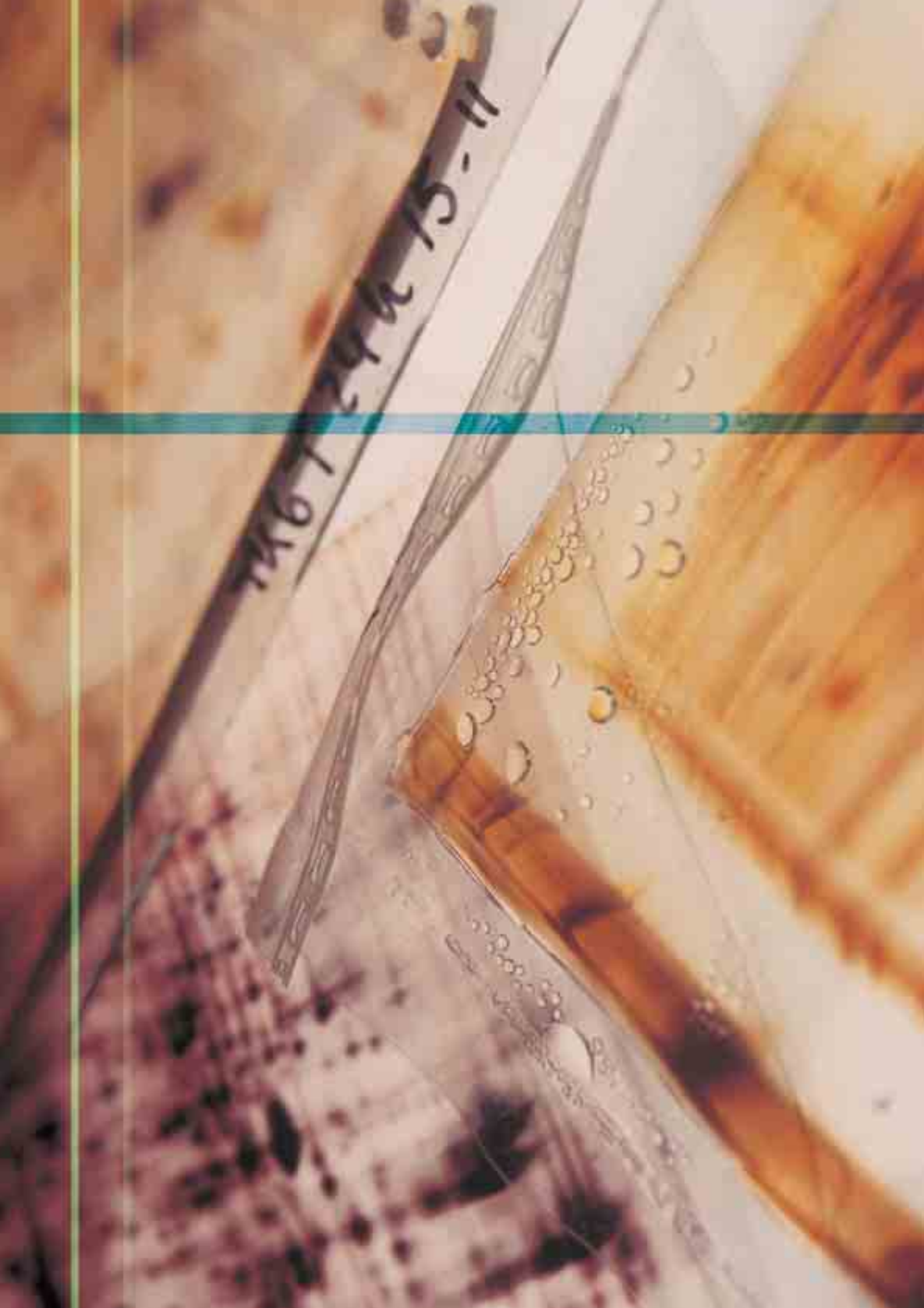


Abb. 2: Grafische Darstellung der Position des Arzneimittels Viracept®, eines Hemmstoffs für ein essentielles Enzym des AIDS verursachenden Virus (HIV). Die goldene Oberfläche stellt die Umrisse des Proteins dar.

Wege gefunden wurde, dann aber tatsächlich ein Medikament wird, hängt dennoch von weiteren In-vitro- und In-vivo-Tests (Zellkulturen, Tierversuche) und klinischen Studien ab.

Wie alle genannten Beispiele zeigen, haben Computer sich in der Biochemie und der biomedizinischen Forschung zu einem wichtigen Werkzeug entwickelt. Es braucht zwar auch heute noch das Experiment, um die errechneten Daten abzusichern. Jedoch können die Computermodelle das Verständnis für Zusammenhänge erhöhen. Von grosser Bedeutung ist ferner die Möglichkeit, grosse Datenmengen zu verarbeiten und Sinn darin zu suchen.

11-51 26219M



Stammzellen des Nervensystems

Das Nervensystem ist das komplexeste Organ unseres Körpers. Bei seiner Entstehung müssen Milliarden von Zellen am rechten Ort, zur rechten Zeit und in der nötigen Anzahl gebildet werden. Wie können Stammzellen die verschiedensten Zelltypen des Nervensystems hervorbringen? Antworten darauf könnten helfen, Stammzellen in Zukunft auch für therapeutische Zwecke einzusetzen.

VON LUKAS SOMMER

Aufgrund ihres therapeutischen Potenzials bilden Stammzellen heute ein Schwerpunktthema biologischer und medizinischer Forschung. Stammzellen sind Zellen, die sich selbst erneuern und sich zudem auch zu unterschiedlichen Gewebezelltypen entwickeln können. Diese Fähigkeiten sind die Grundlage für zwei Therapieansätze, die zurzeit in Erwägung gezogen werden: erstens erforscht man, ob körpereigene Stammzellen dazu angeregt werden können, Zellen im krankhaften oder verletzten Gewebe zu ersetzen; zweitens untersucht man die Möglichkeit, Stammzellen in das geschädigte Gewebe zu transplantieren, um es auf diese Weise funktionell zu regenerieren. Beide Therapieansätze können aber nur dann zum Erfolg führen, wenn die Mechanismen bekannt sind, die das Verhalten von Stammzellen steuern.

Besondere Beachtung findet der mögliche Einsatz von Stammzellen zur Behandlung von Krankheiten oder Verletzungen des Gehirns, wie zum Beispiel von Morbus Parkinson oder von Rückenmarkverletzungen. Entsprechende Vorversuche, in denen das Potenzial embryonaler, fötaler und adulter Stammzellen v. a. in Tiermodellen untersucht wurde, sind vielversprechend. Um aber solche Vorkenntnisse in effiziente Zellersatztherapien umsetzen zu können, müssen noch etliche offene Fragen geklärt werden. Insbesondere gilt es herauszufinden, wie Stammzellen dazu gebracht werden können, die diversen Zelltypen des

Nervensystems zu erzeugen. Verschiedene Arten von Stammzellen des Nervensystems (so genannte neurale Stammzellen) werden benutzt, um diese Frage anzugehen.

Ein Modellsystem neuraler Stammzellen sind zum Beispiel die neuroepithelialen Zellen des Neuralrohrs, einer Struktur, die schon sehr früh im Embryo angelegt ist und aus der das gesamte Gehirn und das Rückenmark entsteht (vgl. Abbildung 1). Ein anderes sehr geeignetes Modellsystem für neurale Stammzellen sind die sogenannten Neuralleistenstammzellen. Diese Vorläuferzellen des peripheren Nervensystems findet man nur in Wirbeltieren. Sie bilden neurale Strukturen, die ausserhalb des Rückenmarks und des Gehirns liegen (deshalb der Name «peripher»). Während der Embryonalentwicklung entstehen Neuralleistenstammzellen am äusseren Rande des Neuralrohrs (vgl. Abbildung 1). Von dort wandern sie an verschiedene Orte des Embryos aus, um eine Vielfalt an Zelltypen auszubilden. Darunter fallen die sensorischen Neurone in Spinalganglien, mit denen wir u. a. Schmerz und Temperatur wahrnehmen, sympathische und parasympathische Neurone des vegetativen Nervensystems und auch die Zellen des so genannten enterischen Nervensystems, das die Darmtätigkeit reguliert. Das unglaubliche Potenzial dieser Stammzellen wird zudem durch die Tatsache veranschaulicht, dass sie nebst den genannten Zellen des Nervensystems auch noch andere Zellen hervorbringen können, wie zum Beispiel die Melanozyten, die für die Bräunung unserer Haut verantwortlich sind, oder bestimmte Zellen der glatten Muskulatur in den grossen Blutgefässen.

Signalfaktoren der Stammzellentwicklung

Während ihrer Entwicklung werden Stammzellen etlichen Signalfaktoren ausgesetzt, die sie auf ihrer Wanderung oder am Ort ihrer Differenzierung antreffen. Diese Faktoren können als Moleküle vorliegen, die von anderen Zellen der Umgebung ausgeschieden werden, oder können durch direkten Kontakt mit Nachbarzellen vermittelt werden. Es ist letztlich die kombinatorische Wirkung all dieser Faktoren, die den Entwicklungsweg einer Stammzelle bestimmt. Die Umgebungssignale werden

Dr. Lukas Sommer ist Assistenzprofessor für Zell- und Entwicklungsbiologie an der ETH Zürich.

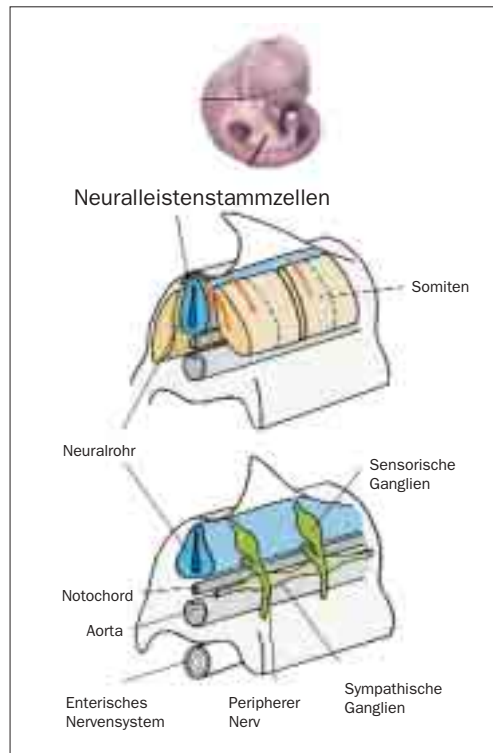
mittels entsprechender Rezeptoren von der Zelle aufgenommen und führen schliesslich zur Aktivierung von sogenannten Transkriptionsfaktoren. Diese regulieren ihrerseits das An- und Ausschalten von genetischen Programmen wie zum Beispiel eben

bestimmter Zelltypen aus neuronalen Stammzellen fördern und gleichzeitig andere Entwicklungswege hemmen. Eine isolierte Neuralleistenstammzelle zum Beispiel bildet unter dem Einfluss von TGF β (Transforming Growth Factor β) nur glatte Muskulatur aber keine neuronalen Zellen, in Gegenwart des Faktors Neuregulin werden nur Gliazellen gebildet, und schliesslich führt BMP2 (Bone Morphogenic Protein 2) zur Entstehung eines bestimmten neuronalen Zelltyps. Die Verwendung von Zellkultursystemen erlaubte aber auch den Nachweis, dass die Aktivität solcher Wachstumsfaktoren durch weitere Signale der Umgebung stark beeinflusst werden kann. Wenn statt einzelner Neuralleistenstammzellen Aggregate von Stammzellen der Wirkung von TGF β ausgesetzt werden, wird die Aktivität dieses Faktors von der Stammzelle völlig neu interpretiert. Je nach Konzentration des Faktors induziert TGF β dann entweder Neuronenbildung oder aber programmierten Zelltod (Abbildung 1). Zell-Zell-Interaktionen innerhalb des Stammzellaggregats haben also die biologische Funktion des Wachstumsfaktors TGF β drastisch verändert. Dieses Beispiel zeigt, dass Stammzellen fähig sind, verschiedene Umgebungssignale zu integrieren. Es ist leicht einzusehen, dass die Vielfalt der zu integrierenden Signale im lebenden Organismus noch viel höher ist als in der Zellkulturschale.

Um diese Vielfalt an Signalwegen zu entschlüsseln, bedienen wir uns einer Methode, die allgemein mit dem Begriff «Functional Genomics» umschrieben wird (eine genauere Beschreibung dieser modernen Technologie kann im ETH Bulletin Nr. 286, August 2002, nachgelesen werden). Dabei werden die genetischen Programme neuraler Stammzellen miteinander verglichen, die in unterschiedlicher Umgebung oder zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung aktiv sind. Welche Signalwege werden durch zelluläre Wechselwirkungen aktiviert? Wie unterscheiden sich Stammzellen des peripheren von denjenigen des zentralen Nervensystems, wie embryonale von adulten? Solche Fragen können mittels «Functional Genomics» angegangen werden.

Natürlich liefert diese Methode v. a. Hinweise darauf, welche Signalmoleküle die

Abb. 1: Neuroepitheliale Zellen des Neuralrohrs und Neuralleistenstammzellen sind geeignete Modellsysteme für neurale Stammzellen. Die schematischen Darstellungen repräsentieren in etwa den im Mausembryo (oberstes Bild, frühes Entwicklungsstadium) eingezeichneten Abschnitt. Das Neuralrohr bildet das Gehirn und das Rückenmark. Neuralleistenstammzellen (mittleres Bild) wandern vom Neuralrohr aus (Pfeile) und bringen Strukturen des peripheren Nervensystems hervor (unteres Bild, späteres Entwicklungsstadium).



Grafik: Leimeroth und Sommer

demjenigen Programm, das für die Entstehung ganz bestimmter Neurone in einer spezifischen Region des Gehirns verantwortlich ist.

Ein experimenteller Weg, die Identität der beteiligten Faktoren zu bestimmen, besteht darin, die Stammzellen aus ihrer komplexen Umgebung des Organismus herauszulösen und in Kultur zu bringen. Auf diese Weise konnte man nachweisen, dass neurale Stammzellen sich selbst erneuern und multipotent sind, d. h., dass aus einer einzigen Zelle verschiedenste Zelltypen gebildet werden können (Abbildung 2). Ebenso konnte mit solchen Methoden gezeigt werden, dass es sowohl im zentralen wie auch im peripheren Nervensystem auch in späteren Entwicklungsstadien, ja sogar im adulten Organismus noch neurale Stammzellen gibt. Schliesslich wurden so auch Wachstumsfaktoren identifiziert, welche die Entstehung

Entwicklung von Stammzellen steuern könnten. Ihre eigentliche biologische Funktion muss aber mit weiteren Experimenten untersucht werden. Neben den oben beschriebenen Zellkulturen sind dazu auch Tiermodelle unerlässlich, um die Rolle von Faktoren *in vivo*, also im lebenden Organismus, zu studieren. Insbesondere kann in gentechnologisch veränderten Mäusen die Aktivität bestimmter Gene ausgeschaltet oder umgekehrt auch überstimuliert werden. Heutzutage sind gentechnologische Verfahren so weit gediehen, dass man die Rolle von wichtigen Genen und ihrer Produkte in spezifischen Geweben oder zu ganz bestimmten Zeitpunkten analysieren kann, ohne die Entwicklung und Funktion anderer Organe zu beeinträchtigen. Gerade die technische Errungenschaft, dass man Gene spezifisch in neuronalen Stammzellen inaktivieren kann, hat in jüngster Zeit zur Entdeckung einiger Schlüsselfaktoren der Stammzellbiologie geführt. Darunter fallen Signalfaktoren, die für das Erneuerungspotenzial von Stammzellen oder für deren Differenzierung in bestimmte Neurone verantwortlich sind. Ausserdem wird zurzeit eine neuartige Methode (die so genannte «RNS Interferenz»-Methode) bei neuronalen Stammzellen geprüft, mittels deren die Wirkungsweise mehrerer Faktoren gleichzeitig getestet werden kann. So versucht man herauszufinden, welche Signalfaktoren am Netzwerk der Stammzellregulatoren beteiligt sind und wie sie sich gegenseitig beeinflussen.

Hirschsprung-Krankheit

Was aber passiert, wenn eine neurale Stammzelle eine falsche Entscheidung trifft? Ein Beispiel: Sox10 ist ein Transkriptionsfaktor, der in allen Neuralleistenstammzellen, aber auch in Gliazellen des zentralen und des peripheren Nervensystems exprimiert wird. Zellkulturexperimente haben gezeigt, dass im peripheren Nervensystem Sox10 sowohl für das Überleben von Neuralleistenstammzellen wie auch für deren Entwicklung in gliale Zellen verantwortlich ist. Man nimmt an, dass Sox10 seine verschiedenen Funktionen durch unterschiedliche Wechselwirkungen mit anderen Transkriptionsfaktoren wahrnehmen kann. Be-

achtung hat Sox10 v.a. deshalb erfahren, weil Mutationen im Gen, das für Sox10 kodiert, mit der sogenannten Hirschsprung-Krankheit in Verbindung gebracht worden sind. Morbus Hirschsprung ist eine vererbare Krankheit, die bei etwa 1 von 5000

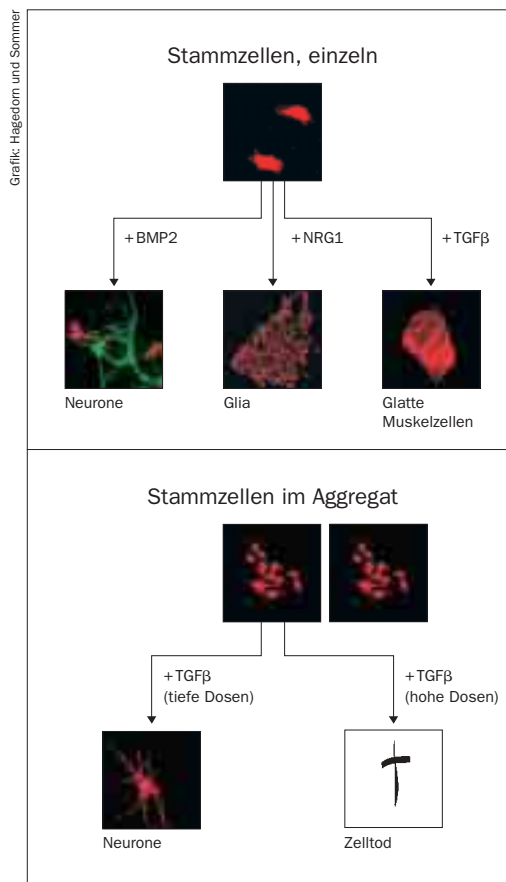


Abb. 2: Die Entwicklung neuraler Stammzellen in bestimmte Zelltypen wird durch Wachstumsfaktoren reguliert. Deren Wirkung kann durch weitere Signale (wie sie z. B. durch Zell-Zell-Interaktionen vermittelt werden) moduliert werden.

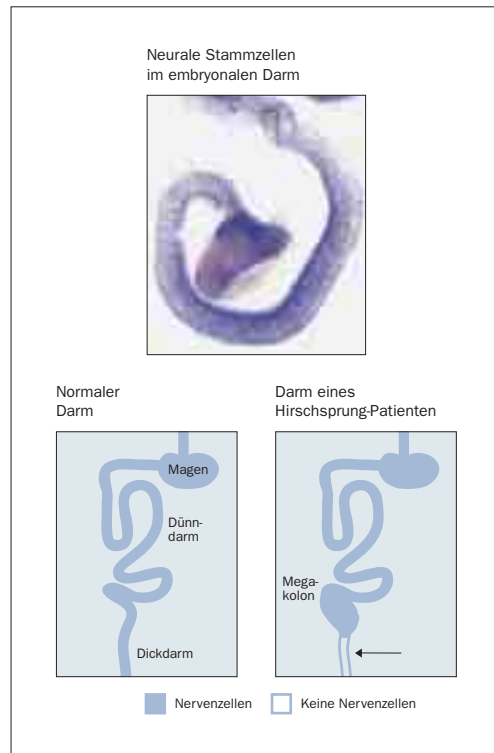
Kindern auftritt, also verhältnismässig häufig ist. Bei Patienten mit Morbus Hirschsprung fehlt bereits bei der Geburt das enterische Nervensystem in einem bestimmten Darmabschnitt, wobei meistens der Mastdarm betroffen ist (Abbildung 3). Das Fehlen der Nervenzellen in der Darmwand verhindert eine geregelte Darmentleerung, und es kommt zu einer schweren chronischen Verstopfung. Die Beschwerden treten normalerweise innerhalb weniger Tage nach der Geburt auf und können nur durch operative Entfernung des betroffenen Darmabschnitts behoben werden.

Vielältige Faktoren tragen zur Ausbildung von Morbus Hirschsprung bei, und entsprechend komplex ist das Vererbungs-

muster dieser Krankheit. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass nebst Sox10 noch weitere Gene beteiligt sind, war bis vor kurzem unklar, wie genau das Krankheitsbild zustande kommt. Die Möglichkeit, die Krankheit im Tiermodell zu studieren, hat aber

der neuralen Stammzellen im Darm mutanter Tiere. Was aber ist mit den mutanten Stammzellen geschehen? Durch einen genetischen Trick war es möglich, das Schicksal aller Stammzellen im Nervensystem des Darmes zu verfolgen: Zellen, die von Neuralleistenstammzellen abstammen, wurden durch die Expression eines Markergens gekennzeichnet, dessen Produkt nur in Neuralleistenstammzellen und deren Abkömmlingen vorhanden ist. So fand man, dass mutante Stammzellen nicht etwa einfach absterben. Vielmehr schlagen sie einen falschen Entwicklungsweg ein und bringen vermehrt neuronale Zellen hervor, statt weitere Stammzellen zu bilden. Sox10 steuert also die Fähigkeit von Neuralleistenstammzellen, sich selbst zu erneuern. Bei Tieren, aber auch bei Patienten, die eine Mutation im Sox10-Gen aufweisen, stehen deswegen weniger neuronale Stammzellen zur Verfügung, die den Darm über seine gesamte Länge bevölkern könnten. Die Konsequenz ist eine verminderte Anzahl neuronaler Stammzellen und somit auch von differenzierten Nervenzellen in den letzten Abschnitten des Darms, v. a. also des Mastdarms. Wie genau Sox10 die Selbsterneuerung von Neuralleistenstammzellen reguliert, bleibt abzuklären. Ebenso spannend wird es sein herauszufinden, ob ähnliche Mechanismen auch die Erneuerung neuronaler Stammzellen des zentralen Nervensystems steuern.

Abb. 3: Neurale Stammzellen des enterischen Nervensystems exprimieren den Transkriptionsfaktor Sox10 (dargestellt durch blaue Färbung in einem Darmabschnitt eines Mausembryos). Bei Patienten, die Träger einer Mutation im Sox10 Gen sind, verringert sich die Menge neuronaler Stammzellen, und der letzte Darmabschnitt bleibt ohne Nervenzellen (Pfeil). Dies führt zu starker Verstopfung und Ausdehnung des Darmes (Megakolon).

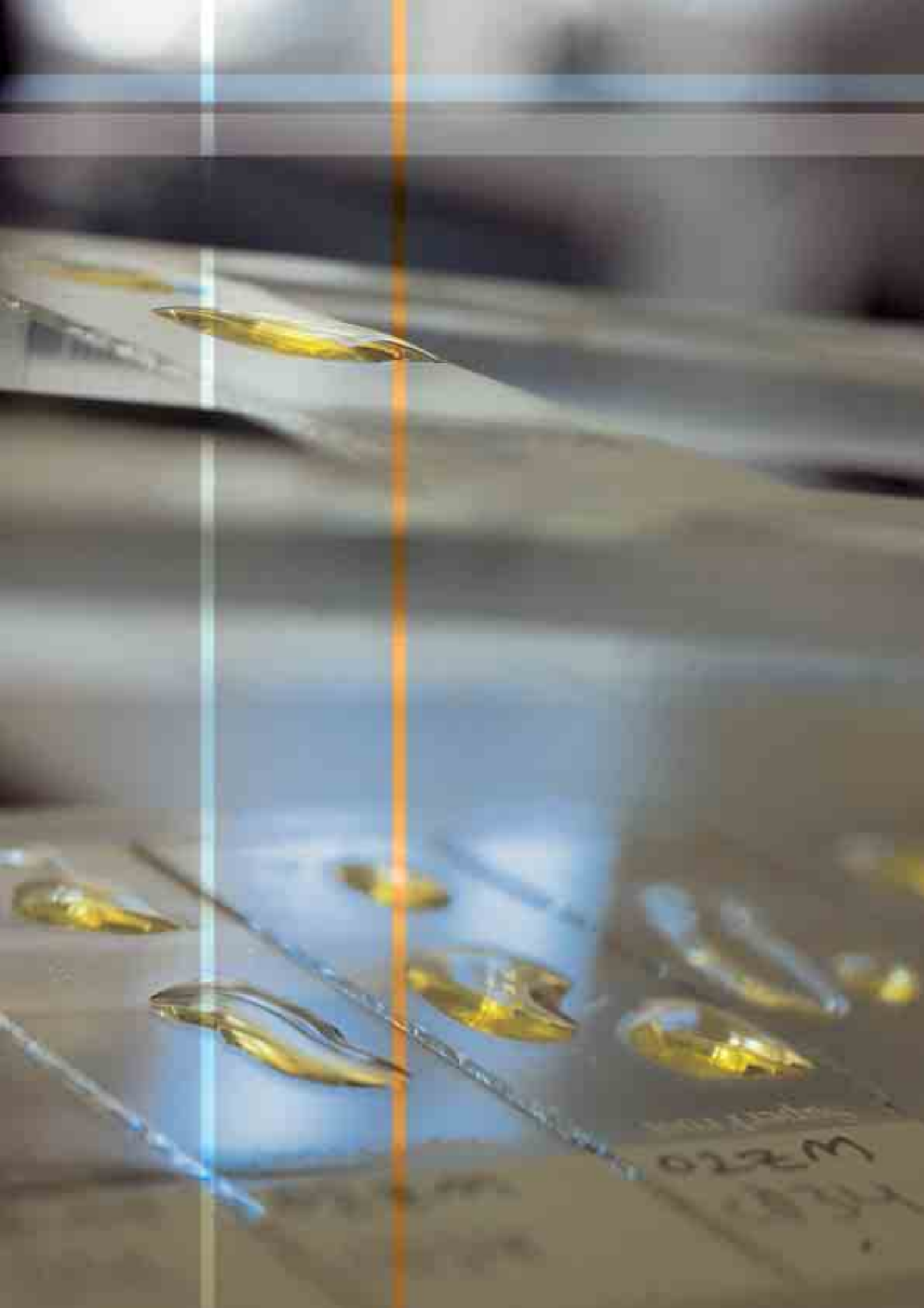


Grafik: Paratore, Eichenberger und Sommer

wesentlich dazu beigetragen, die Krankheitsursache besser zu verstehen. Die Nervenzellen, die die Darmtätigkeit kontrollieren, werden normalerweise schon während der Embryonalentwicklung gebildet. Dabei wandern Neuralleistenstammzellen in den frühen Darm ein und werden fortschreitend in der Darmwand angelegt, bis sich schliesslich auch im letzten Darmabschnitt, dem Mastdarm, multipotente Stammzellen finden (Abbildung 3). Einmal angelegt, entwickeln sich diese neuralen Stammzellen zu den verschiedenen Nervenzellen des enterischen Nervensystems. In Versuchen mit Mäusen, denen eine Kopie des Sox10 Gens fehlt, ging man den Ursachen der Krankheit genauer nach. Es zeigte sich, dass mutante Neuralleistenstammzellen anfangs normal in den embryonalen Darm einwandern können. Danach aber vermindert sich im Gegensatz zum normalen Darm die Menge

LITERATUR

- Sommer L. and Rao M. (2002). Neural Stem Cells and Regulation of Cell Number. *Progress in Neurobiology*, 66: 1–18.
- Paratore C., Eichenberger C., Suter U., and Sommer L. (2002). Sox10 Haploinsufficiency Affects Maintenance of Progenitor Cells in a Mouse Model of Hirschsprung Disease. *Human Molecular Genetics*, 11: 3075–3085.
- Paratore C., Goerich D.E., Suter U., Wegner M., and Sommer L. (2001). Survival and Glial Fate Acquisition of Neural Crest Cells Are Regulated by an Interplay between the Transcription Factor Sox10 and Extrinsic Combinatorial Signaling. *Development*, 128: 3949–3961.
- Hari L., Brault V., Kléber M., Lee H.Y., Ille F., Leimeiroth R., Paratore C., Suter U., Kemler R., and Sommer L. (2002). Lineage-Specific Requirements of β -catenin in Neural Crest Development. *The Journal of Cell Biology*, 159: 867–880.



0223

Die Haut im Reparaturprozess

Damit ein alltäglicher Vorgang – die Wundheilung der Haut – nicht zu einem medizinischen Problem wird, müssen verschiedene Prozesse reibungslos ablaufen und ineinander übergreifen: Die Wunde muss vor infektiösen Erregern geschützt werden; zerstörtes Gewebe muss entfernt und neues aufgebaut werden. Molekulare und zelluläre Mechanismen, die diesen Prozessen zugrunde liegen, sind Gegenstand intensiver Forschung und Grundlage für eine effiziente Therapie von Wundheilungsstörungen.

VON SUSANNE BRAUN UND SABINE WERNER

Die Wundheilung der Haut ist ein Reparaturprozess, der allen aus eigener Erfahrung gut bekannt ist. Normalerweise heilen kleinere Wunden relativ schnell und komplikationslos und hinterlassen meist, zumindest äusserlich gesehen, keine Spuren. Dass die Wundheilung jedoch ein sehr vielschichtiger und komplizierter Prozess ist, der nicht zu einer vollständigen Regeneration des verletzten Gewebes führt, sehen wir unter anderem bei ausgedehnten Wunden und bei Patienten, die an Wundheilungsstörungen leiden. Bei grossflächigen Verletzungen, wie z. B. bei Brandwunden, bleiben störende Narben zurück, die neben dem dadurch verursachten kosmetischen Problem vor allem mit einem Funktionsverlust der Haut verbunden sind. Bei einer Narbe wird funktionelles Gewebe durch nicht-funktionelles Bindegewebe, in dem die Elastizität reduziert ist, ersetzt. Hautanhangsgebilde wie Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen fehlen. Ausserdem kann die Wundheilung im Alter und auch bei Patienten, die an verschiedenen Krankheiten (z. B. Diabetes, Durchblutungsstörungen) leiden oder die bestimmte Medikamente einnehmen (z. B. Cortison, Immunsuppressiva oder Chemotherapie bei Tumorkranken), beeinträchtigt sein. Dabei reicht das Spektrum von einer harmlosen Verzögerung der Heilung bis zu so schweren Störungen, dass sich aus

kleinen Verletzungen grossflächige, geschwürige Wunden entwickeln. Hierfür gibt es bisher leider noch keine effizienten Behandlungsmethoden. Die Wunden können nur «oberflächlich» versorgt werden, und es gilt, Infektionen zu vermeiden und zu hoffen, dass die Heilung durch eine optimale Wundversorgung stimuliert wird. Wünschenswert wäre deshalb eine Therapie, die zu einer möglichst schnellen und narbenfreien Wundheilung führt. Dazu muss man jedoch zunächst die molekularen Grundlagen der bei der Wundheilung ablaufenden Prozesse kennen und verstehen. Auf diesem Gebiet konnten in den vergangenen Jahren wesentliche Fortschritte erzielt werden, wobei die Entwicklung neuer molekular- und zellbiologischer Methoden sowie die Generierung von genetisch modifizierten Mäusen und die Untersuchung des Wundheilungsprozesses bei diesen Tieren entscheidend zu den neuen Erkenntnissen beigetragen hat.

Aufbau und Funktion der Haut

Den Wundheilungsprozess kann man besser verstehen, wenn man Aufbau und Funktion der Haut kennt. Die Haut besteht aus zwei Schichten, der Dermis oder Lederhaut und der Epidermis oder Oberhaut. Die Dermis besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, das der Haut Reissfestigkeit und mechanische Verformbarkeit verleiht. Hier befinden sich die Blutgefässe und Nervenendungen, und hier setzen auch die Hautanhangsgebilde wie Haare, Schweiß- und Talgdrüsen an. Die darüberliegende Epidermis schützt die Haut vor mechanischen, physikalischen und chemischen Schäden sowie vor dem Eindringen von Krankheitserregern und vor Austrocknung. Sie besteht insbesondere aus mehreren Schichten so genannter Keratinozyten. Nur die Keratinozyten in der untersten Schicht (Basalschicht) sind noch in der Lage, sich zu teilen. Nachdem sich Keratinozyten einige Zeit in dieser Schicht aufgehalten haben, wandern sie in die darüberliegenden Schichten und unterliegen hierbei einem Differenzierungsprozess. Während dieses Prozesses kommt es nach und nach zum Verlust der Lebensfähigkeit dieser Zellen, und sie werden letztendlich als Hornschuppen abgestossen. Die ständige Erneuerung der Epidermis erfolgt aus den

Dr. Susanne Braun ist wissenschaftliche Assistentin und Dr. Sabine Werner Ordentliche Professorin für Zellbiologie am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich.

sich teilenden Zellen der Basalschicht. Dieser Prozess dauert beim Menschen ungefähr dreissig Tage. Weiterhin sei hier erwähnt, dass Störungen des Gleichgewichts zwischen Teilung und Differenzierung zu Hautkrankheiten (z.B. Schuppenflechte) führen.

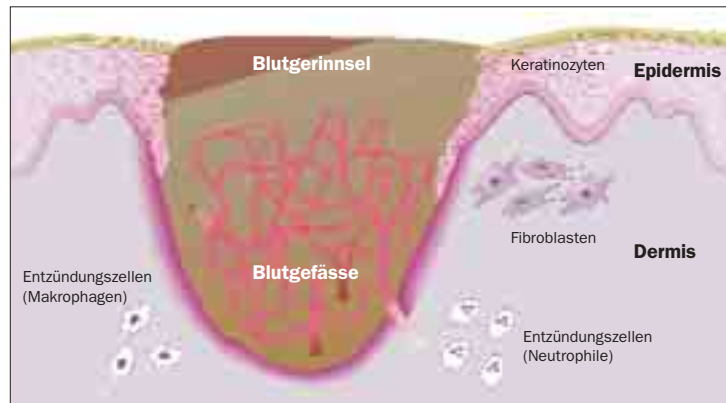
Wie heilt eine Wunde?

Wenn die Haut verletzt ist, kommt es meist zu einer Schädigung der Dermis und der Epidermis, die möglichst schnell repariert werden muss. Zunächst kommt es durch die Verletzung von Blutgefässen zur Bildung eines Blutgerinnsels, das die Wunde provisorisch verschliesst. Die bei der Gerinnung freiwerdenden Botenstoffe locken dann zahlreiche Entzündungszellen an, die die Wunde vor eindringenden Krankheitserregern schützen und die zerstörte Gewebe entfernen. Ausserdem leiten sie durch die Produktion von so genannten Wachstumsfaktoren und Zytokinen eine zweite Phase der Wundheilung ein, nämlich die Phase der Gewebsneubildung, in der das verletzte Gewebe nach und nach wieder ersetzt wird. In der Epidermis wandern die Keratinozyten vom Wundrand in den Wundbereich ein und beginnen sich massiv zu teilen. Dadurch wird die Wunde wieder mit einer neuen Epidermis bedeckt. Auch in der Dermis findet massive Zellteilung statt, dort vermehren sich Bindegewebszellen, die so genannten Fibroblasten, sowie die Blutgefässzellen. Die Blutgefässe spriessen in das Blutgerinnsel ein, und Fibroblasten lagern Bindegewebe ab, sodass das Gerinnsel durch ein zell- und matrixreiches neues Gewebe, das so genannte Granulationsgewebe, ersetzt wird. Anschliessend kommt es zu einer länger dauernden Umbauphase, in der das neue Gewebe nach und nach zum endgültigen Narbengewebe umstrukturiert wird.

Wachstumsfaktoren

Die Forschungsgruppe am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich beschäftigt sich mit der Aufklärung der Funktion und Wirkungsweise verschiedener Wachstumsfaktoren in der Wundheilung. Diese spielen eine essenzielle Rolle bei der Regulation der verschiedenen bei der Wundheilung ablaufenden

Prozesse. Wachstumsfaktoren sind meist relativ kleine Proteine, die bereits in geringsten Konzentrationen Wachstum, Teilung, Differenzierung, Wanderung und Überleben von Zellen regulieren. Heute kennt man bereits über hundert verschiedene



Wachstumsfaktoren, von denen viele während der Wundheilung gebildet werden. Allerdings ist nur in sehr wenigen Fällen deren Rolle im Heilungsprozess bekannt. Ein Fokus der Forschung liegt auf dem Keratinozyten-Wachstumsfaktor KGF (Keratinocyte Growth Factor), dem in den vergangenen Jahren eine wichtige Funktion bei der Reparatur der Haut und auch anderer Gewebe zugeordnet werden konnte. Nach Verletzung der Haut wird KGF vermehrt von Fibroblasten gebildet; in den ersten 24 Stunden nach einer Verletzung steigt die Konzentration dieses Wachstumsfaktors auf das Hundertfache des Wertes in normaler Haut an. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das in der Wunde gebildete KGF spezifisch auf Keratinozyten wirkt. Zusammen mit der Tatsache, dass die Vermehrung der Keratinozyten synchron zum Anstieg der KGF-Konzentration erfolgt, legte dies die Vermutung nahe, dass KGF ein sehr wichtiges Signal für die Teilung der Keratinozyten und damit für die Neubildung der Epidermis darstellt. In Tiermodellen für gestörte Wundheilung (Glucocorticoid-behandelte Mäuse, diabetische Mäuse) konnte festgestellt werden, dass in den Wunden dieser Mäuse weniger KGF produziert wurde als in denen von Vergleichsmäusen. Die Menge an KGF, die nach einer Verwundung produziert wird, ist also direkt mit der Qua-

Schematische Darstellung einer Hautwunde. Das verletzte Gewebe wird vorübergehend durch ein Blutgerinnsel verschlossen. Anschliessend wandern Entzündungszellen in die Wunde ein. Bindegewebszellen (Fibroblasten) sorgen für eine Neubildung von Gewebe, das durch neugebildete Blutgefässe mit Nährstoffen versorgt wird. Durch sich teilende und wandernde Keratinozyten wird die Wunde wieder mit einer Epidermis bedeckt.

lität der Wundheilung korreliert. Ein Beweis für die bedeutende Rolle des Keratinozyten-Wachstumsfaktors in der Wundheilung lieferten transgene Mäuse mit einer ganz besonderen Eigenschaft: mit einem genetischen Defekt, der dazu führt, dass die

Konfokale Analyse einer Immunfluoreszenzfärbung einer Hautwunde. In Rot ist das verdickte Wundepithel dargestellt (Färbung mit einem Antikörper gegen Keratin 14), in Grün die neugebildeten Blutgefäße im Wundbett (Färbung mit einem Antikörper gegen CD31).

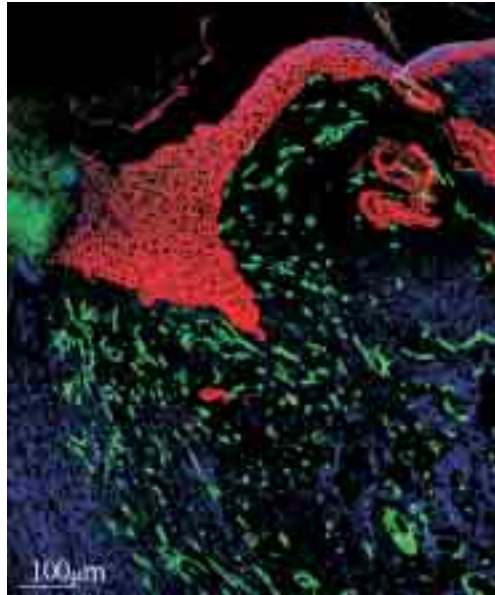


Bild: zfg

Keratinocyten nicht mehr in der Lage sind, auf KGF zu reagieren. Wurden diese transgenen Tiere verwundet, zeigte sich tatsächlich, dass die Teilung der Keratinocyten am Wundrand sehr stark inhibiert ist, was zu einer Verzögerung der Wiederbedeckung der Wunde mit Epithel führte. Dieses Beispiel zeigt, wie durch genetisch modifizierte Mäuse die Funktion spezifischer Faktoren bei der Wundheilung geklärt werden kann.

Neben den wachstumsstimulierenden Eigenschaften von KGF ist dessen schützende Wirkung auf Keratinocyten vor zellschädigenden Substanzen bemerkenswert. Hierzu gehören beispielsweise toxische Chemikalien, UV-Strahlung, aber auch aggressive Sauerstoffderivate, die von Entzündungszellen während der Wundheilung zur Abwehr von Krankheitserregern gebildet werden. Durch diesen protektiven Effekt von KGF werden die Überlebenschancen der Keratinocyten verbessert, sodass sie sich

besser vermehren können und somit die Integrität der Haut aufrechterhalten bzw. die Wunde schneller wieder geschlossen werden kann.

In den vergangenen Jahren konnten am Institut für Zellbiologie an der ETH Zürich wichtige Hinweise gewonnen werden, welche Mechanismen sowohl dem wachstumsstimulierenden als auch dem protektiven Effekt zugrunde liegen. Diese Erkenntnisse wurden ermöglicht durch eine Kombination molekular- und zellbiologischer Versuchsansätze, der Entwicklung von Hautzellkulturen sowie der Generierung und Charakterisierung von genetisch veränderten Mäusen. Interessanterweise zeigte sich, dass der wachstumsfördernde und protektive Effekt von KGF sowie die zugrunde liegenden Mechanismen auch bei anderen Reparaturprozessen, z. B. bei Verletzung des Darms, der Leber und der Niere, wichtig sind. Die Aufklärung der molekularen und zellulären Abläufe während der Wundheilung kann also allgemein zu einem besseren Verständnis von Reparaturprozessen und entzündlichen Erkrankungen führen.

Ziel der Forschung am Institut für Zellbiologie ist es, das Verständnis über die Mechanismen, die der normalen Wundheilung zugrunde liegen, ständig zu verbessern. Es sollen aber hiermit auch Hinweise auf die Ursachen gestörter Reparatur gewonnen werden. Dies sind die Aufgaben der Arbeitsgruppe in der Grundlagenforschung. Natürlich werden diese Ergebnisse an die Kliniken und die Pharmaindustrie weitergegeben, deren Aufgabe es dann sein wird, basierend auf diesen Erkenntnissen neue Therapeutika zur Verbesserung der Gewebsregeneration, aber auch für Hautkrankheiten und verschiedenste entzündliche Prozesse zu finden.

LITERATUR

- Werner, S. (1998) Keratinocyte Growth Factor: A unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev.*, Band 9, S. 153–165.
- Martin, P. (1997) Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science*, Band 276, S. 75–81.

Programmierter Selbstmord

Der Zelltod hat bei biologischen Entwicklungsprozessen, aber auch bei schwerwiegenden Schädigungen der DNS für den Organismus eine lebenswichtige Funktion. Zellen besitzen deshalb eine Art Selbstmordprogramm, das in ihre Erbinformation eingebaut ist. Von Erkenntnissen über die zugrunde liegenden Prozesse könnte künftig auch die Krebsbehandlung profitieren.

VON MICHAEL HENGARTNER

Der Tod ist ein natürlicher Bestandteil des Lebens. Obwohl es uns manchmal schwer fällt, diese Tatsache zu akzeptieren, wissen wir nur allzu genau, wie wahr sie ist. Menschen, Tiere, Pflanzen, Individuen aller Spezies – mit nur wenigen Ausnahmen – werden irgendwann sterben. So muss es sein, heisst es im Volksmund, der Tod ist eine unabdingbare Voraussetzung für die geregelte Ordnung in der Natur. Mittlerweile hat es sich gezeigt, dass diese Notwendigkeit des Todes nicht nur auf der Ebene der Organismen gilt. Sie hat ihre Gültigkeit auch für einzelne Zellen, aus denen ein Organismus, wie beispielsweise der menschliche Körper, zusammengesetzt ist.

Zur Überraschung mancher haben Biologen herausgefunden, dass die Zellen Instruktionen besitzen, die zum Tod einer Zelle führen können. Bei diesem Zelltod handelt es sich in der Tat um eine Art Selbstmord, den die Zelle begeht. Da dieser Zelltod das Produkt der Aktivierung eines Selbstmordprogramms innerhalb einer Zelle ist, spricht man auch von programmiertem Zelltod.

Warum begehen Zellen Selbstmord? Wie gehen sie dabei vor? Was rechtfertigt ein solch extravagantes, mitunter auch gefährliches Verhalten? Kann dieses Programm auch aus dem Ruder laufen und

im Endeffekt dem Organismus Schaden zufügen? Hilft das detaillierte Wissen über dieses Selbstmordprogramm uns vielleicht, gewisse Krankheiten nicht nur zu verstehen, sondern vielleicht sogar zu heilen? Wissenschaftler haben heute dazu bereits einige Antworten gefunden, aber viele Fragen sind immer noch offen.

Frühe Beobachtungen

Die Vorstellung, dass die meisten, wenn nicht sogar alle Zellen eines Körpers die Fähigkeit besitzen, bei Bedarf Selbstmord zu begehen, hat sich erst in den letzten zwanzig Jahren herauskristallisiert. Das Wissen um die Existenz eines programmierten Zelltodes ist allerdings sehr viel älter; erste Beobachtungen dazu wurden bereits vor über hundert Jahren beschrieben. Die frühesten Studien zu diesem Phänomen wurden von Entwicklungsbiologen gemacht. Aus gutem Grund: Die normale Entwicklung eines Organismus zeigt uns einige der wohl dramatischsten Beispiele der immensen Bedeutung und des Einsatzes des programmierten Zelltodes in der Natur.

Ein beeindruckendes Beispiel stellt die Transformation einer Insektenlarve zum ausgewachsenen Insekt während der Verpuppung dar. Bei der Verwandlung einer Raupe zu einem Schmetterling muss die Grosszahl der Zellen der Raupe sterben, um Platz zu schaffen für diejenigen Zellen, die schlussendlich den Schmetterling ausbilden. Solch weitverbreiteter Zelltod konnte der Aufmerksamkeit der Entwicklungsbiologen nicht entgehen, die pflichtschuldigst ihre Beobachtungen niederschrieben und in wissenschaftlichen Zeitschriften des 19. und frühen 20. Jahrhunderts veröffentlichten.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch in neuerer Zeit in der Humanembryologie gemacht. Ein wunderbares Beispiel für die Bedeutung des programmierten Zelltodes bei der Strukturierung des Körpers ist die Ausbildung der menschlichen Hand. Ganz früh in der Entwicklung ist die Hand nichts anderes als ein einfaches, kleines, relativ flaches Paddel. Erst später entstehen die

Dr. Michael Hengartner ist ordentlicher Professor für Molekularbiologie an der Universität Zürich.

Finger der Hand, indem sich diejenigen Zellen, die die Finger ausbilden, weiter teilen, während die Zellen zwischen den Fingern durch programmierten Zelltod absterben, sodass die Endstruktur der menschlichen Hand entsteht.

Ein weiteres Beispiel, warum der Organismus einen Mechanismus zur Elimination von nicht benötigten Zellen braucht, stellt die Innervierung unserer Muskeln dar. Dabei muss jede einzelne Muskelzelle während der Embryonalentwicklung von einem Zellfortsatz einer Nervenzelle, einem so genannten Axon, kontaktiert werden. Da nicht alle Axone, die vom Rückenmark ausgesendet werden, ihr Ziel auch erreichen, startet dieser Prozess mit viel mehr Nervenzellen, als schlussendlich benötigt werden. Später werden dann Zellen ohne funktionelle Kontaktierung über programmierten Zelltod wieder entfernt.

Reparatur oder Tod?

Programmierter Zelltod wird aber auch zeitlich vom Organismus verwendet, um Zellen zu eliminieren, die potenziell gefährlich werden könnten. Da die meisten Zellen eines Organismus ersetzbar sind, ist es sinnvoll, solche Zellen möglichst früh zu entfernen und gesunde Zellen an ihrer Stelle einzusetzen.

Einer der grossen Fortschritte in der medizinischen Krebsforschung stellt die Erkenntnis dar, dass Krebs ausgelöst wird durch genetische Veränderungen – Mutationen – der Erbinformation (DNS) einer Zelle. Diese Veränderungen können spontan auftreten, oft sind sie jedoch das Ergebnis von Schädigungen der DNS durch Chemikalien wie Zigarettenrauch oder physikalische Einwirkungen wie UV-Strahlung.

Die Zelle ist solchen Einflüssen nicht völlig hilflos ausgesetzt. Sie besitzt ein grosses und sehr effizientes Arsenal an Proteinen, die diese schädlichen Veränderungen der DNS erkennen und beheben können. Ist das Ausmass der Schädigung jedoch zu gross, aktiviert sie ihr Zelltodprogramm und begeht Selbstmord. Der grosse Vorteil

für den Organismus liegt darin, dass normale Zellen einfach zu entfernen sind, während zu Krebszellen transformierte Zellen sehr schwierig aus dem Organismus zu eliminieren sind.

Wie weiss nun eine Zelle, dass ihre DNS beschädigt wurde, und wie kann sie das Ausmass dieser Schäden feststellen, um so zwischen Reparatur und Tod zu entscheiden? Das p53-Gen spielt bei diesem Prozess eine Schlüsselrolle. Bei schwerwiegenden DNS-Schäden beauftragt das p53-Gen die Zelle, Selbstmord zu begehen. Falls eine Zelle unglücklicherweise beide Kopien des p53-Gens durch Mutationen verliert, kann sie auf DNS-Schäden nicht mehr durch Selbstmord reagieren. Damit besitzt diese Zelle die Möglichkeit, sehr viele Mutationen zu akkumulieren und sich irgendwann in eine Krebszelle zu verwandeln. In der Tat haben klinische Studien gezeigt, dass das p53-Gen sehr häufig bei Krebspatienten verändert ist. Wahrscheinlich mehr als die Hälfte aller Tumoren weisen Mutationen in beiden Kopien des p53-Gens auf.

Gene, die beim Ablauf des Zelltodprogramms direkt involviert sind, können die Entwicklung von Krebs ebenfalls beeinflussen. Das wohl bekannteste dieser Gene ist bcl-2. Mutationen, die zu einer erhöhten Aktivität des bcl-2-Gens führen, findet man häufig in Tumorzellen von Patienten mit follikulärem Lymphoma, einer seltenen Form von Leukämie. Der Durchbruch beim Verständnis der Funktion von bcl-2 kam mit der Entdeckung, dass bcl-2 den Zelltod verhindern kann. Zellen, die sehr hohe Mengen an bcl-2 produzieren, begehen viel seltener Selbstmord als Zellen, die normale Mengen an bcl-2 bilden. Das bcl-2-Gen scheint damit ein sehr potentes und fast universelles Gegenmittel zum Zelltod zu sein.

Viele Zelltod-Gene

Zu verstehen, warum eine Zelle Selbstmord begeht, ist nur ein Teil der Frage, die die Wissenschaftler beschäftigt. Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Frage, wie dieser Zelltod abläuft. Wie schon der Name pro-

grammierter Zelltod sagt, nimmt man an, dass die Zelle ein Selbstmordprogramm in ihrer Erbinformation eingebaut hat. Wie ein Computerprogramm ist es immer vorhanden, aber inaktiv, bis es durch einen Befehl aufgerufen wird und abläuft. Die Gene, die für den Ablauf dieses Programms zuständig sind, werden Zelltod-Gene genannt. Man nimmt an, dass viele Gene beteiligt sind.

Ein Mechanismus, der so wichtig, komplex und tödlich ist wie der Selbstmord einer Zelle, erfordert mehrere Ebenen der Regulation um sicherzustellen, dass nur diejenigen Zellen sterben, die aus dem Organismus eliminiert werden sollen. Der Mechanismus muss auch flexibel genug sein, damit er in all den verschiedenen Zelltypen ablaufen kann, aus denen ein Organismus wie der menschliche Körper aufgebaut ist.

Die erste Evidenz für die Existenz eines Selbstmordprogramms kommt aus Untersuchungen an *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans*), einem mikroskopisch kleinen Wurm. *C. elegans* wird sehr häufig als Modellorganismus zur Erforschung von grundlegenden biologischen Fragestellungen verwendet. Die Beliebtheit dieses Wurms als Modellorganismus hat verschiedene Gründe: Erstens ist er, obwohl seine fundamentalen zellulären Prozesse sehr ähnlich zu denjenigen von Menschen sind, sehr viel einfacher aufgebaut. Damit können schwierige Fragen viel einfacher beantwortet werden. *C. elegans* besteht nur aus etwa 1000 Zellen, verglichen mit den Milliarden Zellen, aus denen ein Mensch aufgebaut ist. Viele der Zelltypen, die im menschlichen Körper vorkommen, gibt es auch in *C. elegans*, nur erscheinen sie hier in sehr kleinen, einfach zu untersuchenden Mengen. Ein zweiter Grund für die Beliebtheit von *C. elegans* ist die Tatsache, dass er sehr einfach im Labor zu handhaben und zu züchten ist, und eine sehr kurze Generationszeit hat (vier Tage von der Eizelle bis zum geschlechtsreifen Tier).

Der wohl wichtigste Vorteil des Wurms ist jedoch seine Zugänglichkeit für gene-

tische Analysen. Die genetischen Untersuchungen zum Zelltod bei *C. elegans* waren besonders erfolgreich und haben Einblick gegeben in den Prozess, wie er auch beim Menschen abläuft. Zu den exakt 959 Zellen eines erwachsenen Wurms werden während

Bild: Keystone



Zelltod im Dienst des Lebens: Bei der Verwandlung zum Schmetterling muss eine grosse Anzahl der Raupenzellen sterben. Sie machen Platz für neue Zellen, die schliesslich den Schmetterling ausbilden (im Bild Kokon eines Monarch-Schmetterlings).

seiner Entwicklung 131 zusätzliche Zellen gebildet, die später über zellulären Selbstmord eliminiert werden.

Wie die übrige Entwicklung des Wurms sind es in jedem Tier genau die gleichen Zellen, die genau zum gleichen Zeitpunkt sterben. Diese Tatsache macht die Suche nach abnormalen Erscheinungen von programmiertem Zelltod sehr erfolgversprechend. So hat die Suche nach Zelltod-Mutanten in *C. elegans* in der Arbeitsgruppe von Robert Horvitz am MIT zur Identifikation von mehr als einem Dutzend von Genen geführt, die für die Ausführung des Selbstmordprogramms wichtig sind.

Zwei Gene, die absolut essenziell sind für den Selbstmord von Zellen in *C. elegans*,

sind ced-3 und ced-4 (ced = cell death abnormal). Fehlt die Funktion eines dieser zwei Gene, werden die 131 Zellen, die normalerweise absterben, alle überleben. Wie wird dieses Selbstmordprogramm reguliert, damit nur diese 131 Zellen sterben? Ein Teil der Antwort zu dieser Frage kam mit der Entdeckung des Gens ced-9, dessen Funktion es ist, den Selbstmord, der durch ced-3 und ced-4 ausgelöst werden kann, zu verhindern. Dieses Überlebens-Gen wird normalerweise in allen Zellen, die nicht sterben, aktiviert, um diese Zellen vor der Ausübung des Selbstmords zu schützen.

Vom Wurm zum Menschen

Ist programmierter Zelltod in *C. elegans* vergleichbar mit dem Zelltod beim Menschen? Das würde bedeuten, dass die gleichen Gene, die den Zelltod beim Wurm bewirken, auch beim Menschen existieren würden. In der Tat hat es sich gezeigt, dass ced-9 bei *C. elegans* und bcl-2 beim Menschen eine sehr ähnliche Funktion haben – beide schützen Zellen, die überleben sollen, vor dem Selbstmord. Die genauere Analyse der beiden Gene hat gezeigt, dass ihre DNS-Sequenzen evolutionär sehr nahe verwandt sind. Mit anderen Worten: die beiden Gene haben sich von einem gemeinsamen Vorgänger-Gen aus vor hunderten von Millionen Jahren weiterentwickelt.

Wie steht es nun mit den anderen Zelltod-Genen? Wissenschaftler haben herausgefunden, dass es beim Menschen eine ganze Familie von Genen gibt, die eine grosse Ähnlichkeit mit ced-3 aus *C. elegans* aufweisen. Sie sind in den Zelltod beim Menschen involviert. Es ist nicht verwunderlich, dass ein so fundamentaler Prozess wie der programmierte Zelltod in so verschiedenen Orga-

nismen wie Wurm und Mensch auf die gleiche Art und Weise funktioniert. Das Selbstmordprogramm hat sich wahrscheinlich sehr früh in der Erdgeschichte entwickelt und hat sich als so nützlich erwiesen, dass es ohne grosse Modifikationen bis heute erhalten blieb.

Wissen für die Krebsforschung

Die Kombination der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Krebsforschung und der Grundlagenforschung an *C. elegans* erhellen langsam den Ablauf und die Bedeutung des programmierten Zelltods, aber viele Fragen sind noch offen. Während die Forscher die Gene identifizieren, die beim Zelltod involviert sind, und beginnen, ihre Funktion zu verstehen, können sie Fragen angehen, die die Gesundheit betreffen. Zum Beispiel: Wie können Zelltod-Gene helfen, Krebsentstehung zu vermeiden? Könnten diese Gene dazu beitragen, schon gebildete Krebszellen aus dem Körper zu entfernen? Sind Mutationen in Zelltod-Genen verantwortlich für die graduelle Degeneration von Nervenzellen in neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer? Ist der programmierte Zelltod verantwortlich für den weitläufigen Zelltod nach einem Herzinfarkt? Und schliesslich – wie kann das Wissen aus der Forschung am programmierten Zelltod verwendet werden, um Krankheiten zu heilen und unsere Lebensqualität zu erhöhen?

So, wie das Verständnis der Wissenschaftler über den programmierten Zelltod wächst, gibt seine makabre Anziehungskraft den Blick frei für seine essenzielle Rolle in unserem Leben. Im Gesamtbild des ganzen Organismus macht der Selbstmord der Zellen durchaus Sinn. Ja, der Tod ist in der Tat ein natürlicher Bestandteil des Lebens.

Menschliche Zellen im All

Wie verhalten sich menschliche Zellen im Weltraum? Diese Frage ist nicht nur für die Gesundheit von Astronauten bedeutsam. Das im Weltraum gewonnene Know-how kann auch auf der Erde genutzt werden.

VON AUGUSTO COGOLI

Fast zwanzig Jahre ist es her, seit in den Raumfähren Challenger und Columbia der «hausgemachte» Inkubator der Gruppe Weltraumbiologie, von einer Zürcher Tageszeitung «beauty case» getauft, mit menschlichen Zellen im Weltraum geflogen ist. Da die NASA der Gruppe damals nicht erlaubte, Blutentnahmen auf dem Gelände des Kennedy Space Centers durchzuführen, musste sich das dreiköpfige Team der ETH Zürich auf dem Sofa einer Mietwohnung in Cocoa Beach gegenseitig Blut abzapfen. Ziel war, die Vorgänge, die während einer Infektion in unserem Immunsystem ausgelöst werden, im Reagenzglas unter schwerelosen Bedingungen zu simulieren. Die T-Lymphozyten, ein Teil der weissen Blutkörperchen, können nämlich mit gewissen pflanzlichen Substanzen zu einer Reaktion (der Immunantwort) aktiviert werden, die ähnlich ist wie diejenige, die bei einer Grippe abläuft. Diese Reaktion kann mit biochemischen Methoden ziemlich genau gemessen werden. Gross war die Überraschung als die Forscher, zurück aus Florida, wenige Tage vor Weihnachten 1983, in ihrem Laboratorium die Proben aus dem Weltraum auswerten. Die erwartete Aktivierung fand im Weltraum, im Gegensatz zu analogen Proben auf der Erde, nicht statt.

Die Resultate wurden in der angesehenen Zeitschrift *Science* publiziert und regten verschiedene Forscherteams in Europa, Russland und den USA an, das Phänomen weiter zu untersuchen. Wichtige Fragen wurden gestellt: Sind einzelne Zellen schwerkraftempfindlich? Kann die Schwerkraft bestimmte biologische Prozesse steuern und direkt mit Zellkomponenten (den Zellorganellen) interagieren? Wenn ja, mit welchen und wie? Haben die Effekte einen Ein-

fluss auf das Immunsystem der Astronauten? Seit jenem Dezembertag im Jahr 1983 beschäftigten sich die Gruppe Weltraumbiologie und andere Forscher mit solchen Fragen. Die Gruppe konnte die Resultate auf zahlreichen weiteren Weltraummissionen reproduzieren und einige der Fragen beantworten. Derzeit untersucht die Gruppe bei einem Flug im Space Shuttle Columbia die genetische Expression in T-Lymphozyten.

Einfluss der Schwerkraft

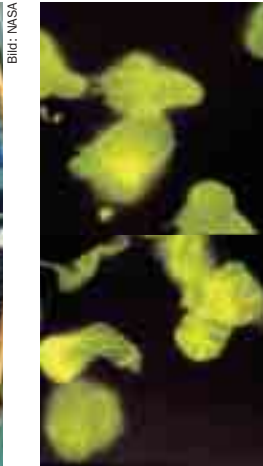
Obwohl der Begriff Schwerelosigkeit (nämlich das Ausfallen der irdischen Anziehungskraft) unweigerlich mit dem Begriff Raumfahrt im Zusammenhang steht, existiert der Zustand der Schwerelosigkeit praktisch nirgends im Universum. Galaxien, Sterne, Planeten, dunkle Materie (falls diese überhaupt existiert) üben überall im Weltraum eine mehr oder weniger starke Anziehungskraft aus. Nur in wenigen Stellen des Universums existiert echte Schwerelosigkeit. Zum Beispiel am Lagrange Punkt, wo die Gravitationskräfte der Erde und des Mondes sich gegenseitig aufheben. Was wir Schwerelosigkeit nennen, ist eigentlich ein Zustand des permanenten freien Falls. In anderen Worten, ein Satellit oder ein Raumschiff in einer irdischen Umlaufbahn stürzen dauernd zur Erde zurück, dieser Sturz wird aber durch ihre Fliehkraft kompensiert; sie stürzen nämlich immer neben und nie auf die Erde. Trotzdem benützt man praktisch immer, wie auch in diesem Artikel, den Begriff «Schwerelosigkeit».

Wenn man die Schwerkraft mit den anderen Kräften (wie Coulomb- und Polymerisationskräfte oder die Oberflächenspannung), die in der mikroskopischen Umgebung der Zelle wirken, vergleicht, kommt man zum Schluss, dass diese um Grössenordnungen geringer ist. Das würde bedeuten, dass die Gravitation eine untergeordnete Rolle bei den komplexen biologischen Vorgängen innerhalb einer Zelle spielt. Diese Meinung wurde und wird immer noch von vielen Zellbiologen vertreten. Im Gegensatz dazu behauptet der mit dem Nobelpreis geehrte Biophysiker Ilia Prigogine, dass die Gravitation bei irreversiblen (nicht im Gleichgewicht stehenden) Vorgängen, wie es die meisten biologischen Prozesse sind,

Dr. Augusto Cogoli ist Leiter der Gruppe Weltraumbiologie an der ETH Zürich.

eine wesentliche «Verstärker»-Rolle spielen kann. Es ist dies der typische Schmetterlingseffekt: «kleine Ursache, grosse Wirkung». Oder anders gesagt, wenn der Übergang von den irdischen Anziehungskraftbedingungen (1 g) zur Schwerelosigkeit (0 g)

Astronautin Tamara Jernigan bei der Arbeit mit Lymphozytenkulturen in dem von der ETHZ entwickelten «beauty case» an Bord von Space-lab.



Die Veränderung des Zytoskeletts (Vimentin-Mikrofilamente) in T-Lymphozyten 30 Sekunden nach Erreichen der Schwerelosigkeit an Bord der Höhenforschungsrakete MAXUS; oben: Kontrolle in einer 1-g-Zentrifuge; unten: 0-g-Probe

auch nur eine kleine Veränderung innerhalb des Systems verursacht, kann diese merkliche Verhaltensveränderungen der Zelle verursachen.

Die Gruppe Weltraumbiologie und andere Forscher untersuchten in den letzten 20 Jahren verschiedene zelluläre Vorgänge, die zur Aktivierung der T-Lymphozyten führen und die möglicherweise Schwerkraftabhängig sein könnten. Dabei benutzte die Gruppe die Bedingungen des freien Falls, die an Bord der Raumfähre Space Shuttle während Tagen herrschen, sowie Bedingungen, die auf Höhenforschungsraketen während 6–12 Minuten herrschen. Höhenforschungsraketen werden von Esrange bei Kiruna in Schweden gestartet und erreichen eine Höhe von 300–700 km. Die Nutzlast landet wenige Minuten später unweit von der Startrampe, und die Proben können sofort analysiert werden. Während für das Erreichen der vollen Aktivierung der T-Zellen drei Tage Inkubationszeit notwendig sind, erfolgen zahlreiche kritische Schritte wenige Sekunden oder Minuten nach der Zugabe des Aktivators. Für eine zuverlässige Kontrolle wurden für die Experimente sogenannte 1-g-Zentrifugen entwickelt, die «irdische» Schwerkraftbedingungen auch im Weltraum reproduzieren.

Durch die Experimente in den Raketen (6 Missionen) konnten die Forscher zeigen, dass sich der Aktivator normal an die Zellmembran bindet; gleichzeitig aber treten schon 30 Sekunden nach Erreichen der 0-g-Phase wesentliche Veränderungen des Zytoskeletts auf. Von der Bodenstation in Kiruna aus konnten die Forscher der Gruppe Weltraumbiologie ein Mikroskop an Bord der Rakete so steuern, dass die autonomen Bewegungen der Lymphozyten in Schwerelosigkeit beobachtet und auf Video aufgenommen werden konnten. Vor dieser Beobachtung nahmen viele Forscher an, dass solche Bewegungen in Schwerelosigkeit nicht stattfinden, wodurch das Fehlen der Aktivierung erklärt werden könnte. In der Tat, sind T-Zellen sehr kommunikative Wesen, die umfangreiche interzelluläre Kontakte brauchen. Sind solche Kontakte verhindert, ist auch die Aktivierung gehemmt. Im Space Shuttle (7 Missionen) konnten die Resultate der ersten Mission bestätigt werden. Im Weiteren beobachtete die Forschungsgruppe, dass wichtige Produkte, die die aktivierten Zellen bilden, wie Interleukin-2 und Gamma-Interferon, nicht synthetisiert wurden. Das deutet darauf hin, dass die genetische Expression, eine der wichtigsten Funktionen der Zelle, beeinträchtigt ist.

Immunsystem von Astronauten...

Im Rahmen der Arbeiten mit Lymphozyten konnte die Gruppe Weltraumbiologie auch das Verhalten des Immunsystems von Astronauten studieren. Während zwei Space-Shuttle-Missionen haben acht Astronauten/innen ihr Blut gespendet und damit Zellkulturen an Bord von Spacelab hergestellt, aktiviert und inkubiert. Es zeigte sich, dass der psychologische sowie physische Stress des Raumfluges eine hemmende Wirkung auf die Aktivierbarkeit der T-Zellen ausübt.

«Boarding Cards» für ein Experiment im Weltraum sind sehr begehrt und nur nach strengen wissenschaftlichen Kriterien zu erhalten. Für die Auswahl biologischer Experimente gelten heute bei der NASA und der ESA die gleichen Massstäbe wie bei dem renommierten National Institute of Health in Bethesda. Dies ist die Behörde, die in den USA die wichtigsten biologischen

und medizinischen Projekte beurteilt und finanziert. Erschwerend ist auch, dass die Fluggelegenheiten für biologische Experimente bis zur vollen Inbetriebnahme der Internationalen Raumstation, ISS, noch selten sind. Aber man hat gelernt, solche Schwierigkeiten zu umgehen. Es wurden Geräte entwickelt, so genannte Klinostaten, die zwar die Bedingungen des freien Falls nicht reproduzieren, aber durch unregelmässige Rotationsbewegungen (gesteuert durch einen Zufallsgenerator) Zellen, Pflanzen und andere kleine Lebewesen derart täuschen, dass ihr Verhalten demjenigen in echter Schwerelosigkeit sehr ähnelt. Mit einem solchen Instrument (der random positioning machine) konnte die Gruppe qualitativ, aber nicht quantitativ, die Resultate aus dem Weltraumlabor reproduzieren. Unter diesen Bedingungen ist die genetische Expression in T-Lymphozyten gestört, und alles deutet darauf hin, dass die Schwerkraft direkt mit zellulären Vorgängen interferiert. In einem Space-Shuttle-Flug im Januar 2003 wird die gleiche Studie im Weltraum durchgeführt.

... und Knorpelzucht

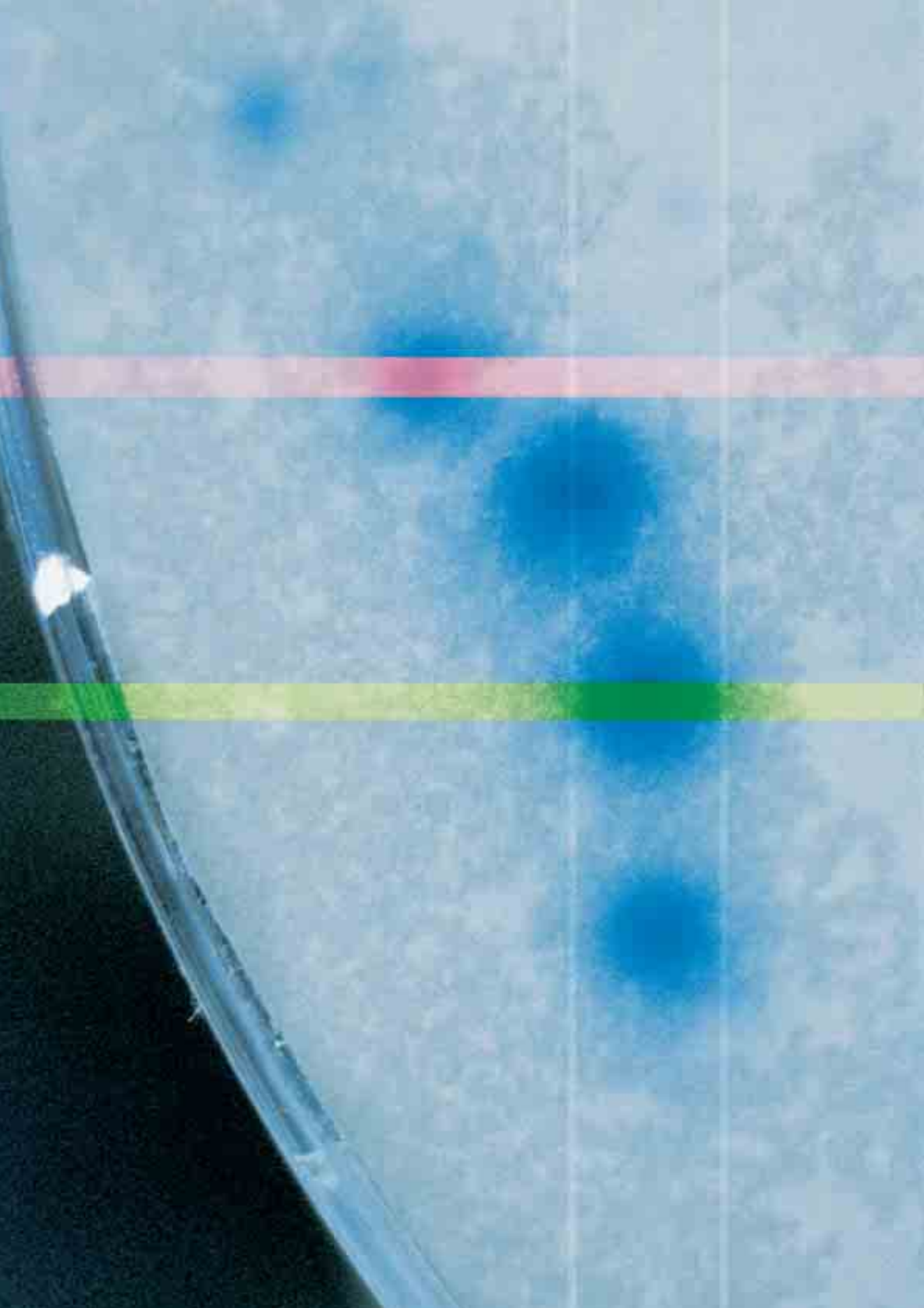
Die besonderen Bedingungen der Schwerelosigkeit brachten die Gruppe Weltraumbiologie auf den Gedanken, dass dabei die Bildung der dreidimensionalen Struktur von künstlichem Gewebe wie Knorpeltransplantaten begünstigt werden könnte. Zu diesem Zweck wurde in Zusammenarbeit mit Schweizer Firmen ein «Mini-Weltraumbioreaktor» entwickelt, der schon zweimal erfolgreich geflogen ist und in einer verbesserten Version im Januar 2003 nochmals unterwegs war.

Im Rahmen der Nutzungsprogramme der ISS finanziert die ESA ein Projekt, in welchem die Gruppe mit zwei deutschen und einer italienischen Universität die Bildung von Knorpel aus Chondrozyten unter Schwerelosigkeit untersucht. Die Firma Centerpulse, ehemalige Sulzer Medica, ist auch mit eigenen Mitteln als industrieller Partner beteiligt. Centerpulse möchte das ETH-Know-how auf dem Gebiet der miniaturisierten Weltraumbioreaktoren nutzen um «irdische» Geräte für die Knorpelzucht zu entwickeln. In der Schwerelosigkeit wird die Gruppe Weltraumbiologie aus einer

anderen Perspektive die Vorgänge studieren, die zur Bildung von Gewebe führen. Im Mai 2000 wurde im ETH-Bereich des Technoparks Zürich das Biotechnology Space Support Center, BIOTESC, eingeweiht. Im Rahmen der BIOTESC-Aktivitäten werden die Zürcher Weltraumbiologen Wissenschaftler und Industrielle, die biologische und biotechnologische Projekte auf der ISS durchführen werden, technisch und wissenschaftlich betreuen.

Die Arbeiten der Gruppe Weltraumbiologie sind nur dank einer breiten internationalen Zusammenarbeit mit Laboratorien in Europa, Japan und den USA möglich. Bei der oben erwähnten Weltraummission im Januar 2003 zum Beispiel arbeitet die Gruppe mit einer Biologin, Millie Hughes-Fulford von der University of California, S. Francisco, zusammen, die vor zehn Jahren als Astronautin die Experimente der Gruppe im Spacelab durchgeführt hatte. Von grosser Bedeutung ist auch die Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Weltraumagenturen wie NASA, ESA, ASI (Italien), DLR (Deutschland), CNES (Frankreich), NASDA (Japan), IBPM (Russland) und mit dem Swiss Space Office sowie mit der Raumfahrt-Industrie in der Schweiz und in Europa. Die finanzielle Unterstützung der Projekte im Weltraum wurde von der ETHZ, SNSF, ESA und NASA gewährleistet.

Die Zürcher Weltraumbiologen teilen eine Vision mit vielen Weltraumbiologen auf der Welt: Ziel der Arbeit ist nicht nur, das Verhalten einzelner Zellen zu studieren, sondern auch die Bedingungen für die bewohnte Exploration und Besiedlung des Weltraums abzuklären, angefangen vom Mond in den nächsten 10–20 Jahren, bis zum Mars in 20–30 Jahren, und ausserhalb des Sonnensystems in ein paar Jahrhunderten. Aber zurück zur Realität: Die ISS wird das orbitale Laboratorium der Zürcher Weltraumbiologen für dieses und das nächste Jahrzehnt sein. Man kann sie alle paar Tage abends oder morgens als strahlenden Stern von Südwesten nach Nordosten über den Himmel rasen sehen.



Knochenanalyse: Beinharte Bilder

Auch Ingenieurwissen ist in den Life Sciences gefragt. Der Kombination von neuen Bildgebungssystemen und quantitativen biologischen Analysen gehört die Zukunft. Ein mit ETH und Universität Zürich entwickelter Kompakt-Mikro-Computertomograph erlaubt einen schnellen Zugriff auf die 3D-Mikrostruktur des Knochens und eröffnet neue Einblicke in genetische Hintergründe der Osteoporose.

VON RALPH MÜLLER

Mit der rasanten Entwicklung in der Genomik und der molekularen Medizin ergibt sich ein grosser Bedarf für Verfahren der quantitativen Biologie. Eine Reihe von neuen Verfahren der mikrostrukturellen Bildgebung wurde in den letzten Jahren eingeführt. Diese Verfahren erlauben eine präzise phenotypische Charakterisierung von verschiedenen humanen und tierischen Modellsystemen, die sich genotypisch, also in ihrem Erbgut, unterscheiden. Obwohl die Technologie für biomedizinische Bildgebung vorhanden ist, wurden in der Vergangenheit nur relativ wenige Versuche unternommen, die Möglichkeiten solcher Systeme dahingehend zu erweitern, dass quantitative Analyseverfahren als integrierter Bestandteil dieser biomedizinischen Informationstechnologien angeboten werden. Mit dem Einzug von mikrostrukturellen Bildgebungssystemen konnte in den letzten zehn Jahren eine neue Generation von bildgebenden Instrumenten eingeführt werden, die sowohl qualitative als auch quantitative Analysen erlauben. Eine solche Entwicklung ist der Kompakt-Mikro-Computertomograph, der an der ETH und der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der schweizerischen Firma Scanco Medical AG (www.scanco.ch) entwickelt wurde. Die Kompakt-Mikro-Computertomographie ermöglicht einen einfachen, schnellen und relativ kostengünstigen Zugang zur 3D-Mikrostruktur des Knochens. Sie bietet heute

Forschern auf der ganzen Welt ein wirksames Verfahren für die Erforschung des alters- und krankheitsbedingten Knochenverlusts, ein Symptom, das besser unter dem Namen Osteoporose bekannt ist.

Systemische Erkrankung

Osteoporose tritt am häufigsten bei Frauen nach der Menopause und im hohen Alter auf. Sie ist definiert als eine systemische Erkrankung des menschlichen Skeletts, die sich durch eine tiefe Knochenmasse und mikroarchitektonische Veränderungen des Knochengewebes auszeichnet. Die Konsequenz aus diesen krankhaften Änderungen ist eine reduzierte Knochenstärke und ein damit einhergehendes erhöhtes Frakturrisiko. Die Erkenntnis hat sich durchgesetzt, dass die Osteoporose schon wegen der grossen Zahl der Betroffenen (fast jede zweite Frau über 65 erleidet einen osteoporotischen Knochenbruch) und den entsprechend grossen sozioökonomischen Problemen ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt. Obwohl viele ältere Leute Knochenmasse verlieren, haben nicht alle Frakturen. Knochendichte, Geometrie, Mikroarchitektur und Knochenqualität sind Komponenten, welche die eigentliche Knochenstärke bestimmen. Im Mittel können 70 bis 80% der Variabilität der Knochenstärke durch die Knochendichte bestimmt werden. Für einen individuellen Patienten aber bestimmt die Dichte manchmal 90% und manchmal nur 10% der Knochenstärke; das bedeutet eben auch, dass bis zu 90% der Variabilität der Knochenstärke nicht von der Dichte bestimmt werden. Erste Resultate zeigen, dass die Vorhersage der Knochenstärke stark verbessert werden kann, wenn zusätzlich zur Knochendichte auch mikroarchitektonische Parameter in die Analyse miteinbezogen werden.

Mikro-tomographisches Kompaktsystem

Quantitative Morphometrie ist eine Methode zur Analyse der mikrostrukturellen Eigenschaften von Knochen. In der Morphometrie werden traditionell zweidimensionale Dünnschliffe (2D-Histologie) ausgewertet, und die Analyse der dritten Dimension wird mit Hilfe der Stereologie dazugewonnen. Dieser konventionelle Ansatz

Dr. Ralph Müller ist SNF-Professor für Bioingenieurwissenschaften am Institut für Biomedizinische Technik der ETH und Universität Zürich.

beinhaltet eine arbeitsintensive Präparation des Knochens. Besonders einschränkend wirkt sich die destruktive Verarbeitung der Proben aus. Auf diese Weise wird verhindert, dass sie auch für sekundäre Messungen, wie z.B. den biomechanischen Test, gebraucht werden können. Mikro-Computertomographie ist ein alternativer Ansatz für die 3D-Bildgebung und die Analyse von mikrostrukturellen Knochen. Ende der Acht-

ren. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass wir im menschlichen Körper verschiedene Typen von Knochenarchitekturen unterscheiden. Die Art und Häufigkeit dieser Architekturen hängt vom anatomischen Ort und dem Alter des Knochens ab und lässt sich prinzipiell in stab- und plattenartige Strukturen unterteilen (Figur 1 a–c). Für die quantitative Analyse dieser Änderungen werden eine Reihe von morphometrischen Parametern berechnet. Diese Parameter werden direkt in den 3D-Bilddaten berechnet und beinhalten Werte für die volumetrische Dichte, die Strukturfläche, die Dicke, den Abstand und die Anzahl von einzelnen Platten und Stäben sowie quantitative Werte zur Anisotropie und Konnektivität der Struktur. Alle Werte zusammen ergeben dann ein Gesamtbild, wie Knochenstrukturen prinzipiell aufgebaut sind und wie sie sich mit dem Alter oder durch Krankheiten ändern.

Abb. 1:
Dreidimensionale Rekonstruktionen mikro-tomographischer Bilddaten. Menschlicher Knochen:
a) Oberschenkel (Plattenstruktur);
b) Beckenkamm (Hybridstruktur);
c) Wirbelkörper (stabartige Struktur);
Mausknochen:
d) Oberschenkel;
e) Wirbelkörper;
f) heilende Oberschenkelfraktur.

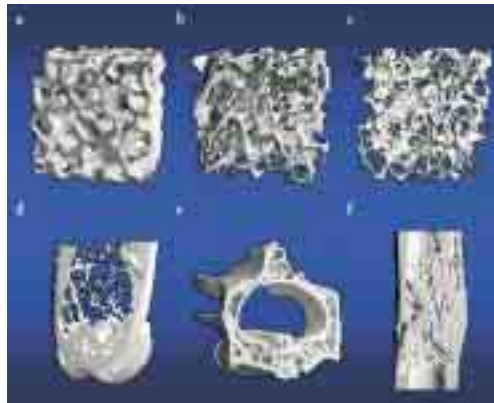
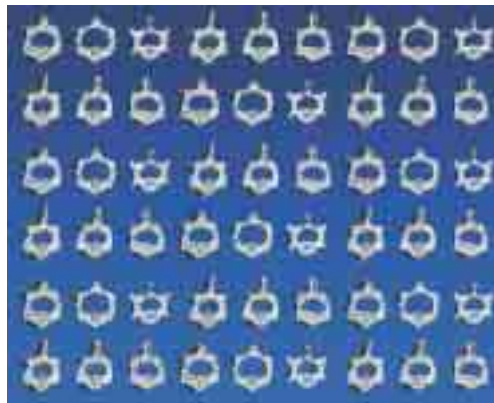


Abb. 2:
Hochdurchsatz-Mikro-Tomographie für genetische Studien in der Maus. Bis zu hundert Wirbelkörper pro Tag können mit einer Auflösung von 10 Mikrometer gemessen und vollautomatisch analysiert werden.



zigerjahre wurden die ersten 3D-Mikro-Tomographiesysteme für Knochen präsentiert. Diese Systeme waren aber sehr gross und unhandlich und konnten somit keine weitere Verbreitung finden. Um den Zugang zu solchen Systemen für die Forscher in der Grundlagen- und präklinischen Forschung zu erhöhen, wurde an der ETH und der Universität Zürich Mitte der Neunzigerjahre ein mikro-tomographisches Kompakt-system entwickelt und kommerzialisiert, das durch seine kleinen Dimensionen auf jeden Labortisch passt. Diese Art von Systemen erreichen nominale Auflösungen von 5 bis 50 Mikrometer in 3D und sind somit in der Lage, normale und pathologische Veränderungen in menschlichen Knochenproben sehr genau festzustellen und zu quantifizie-

Mäuseknochen und Mausgene

Der Einsatzbereich dieser Geräte hat sich aber in den letzten Jahren durch das grosse Interesse an genomischer und molekular-genetischer Forschung auf die Messung von Knochen von Kleintieren, insbesondere der Maus, ausgeweitet. Die Maus als Modellorganismus ist heute das wichtigste Tiermodell in der molekularen Knochenforschung, da das Mausgenom wie das menschliche Genom nun vollständig entschlüsselt ist und sich zudem diese Tiere sehr gut für genetische Manipulationen (transgenic, knock-out, knock-in) eignen. Als eine Konsequenz daraus ergibt sich eine Vielzahl neuer genotypisch verschiedener Modelle, die auch auf ihre phenotypische Erscheinungsform untersucht werden müssen. Eine spezielle Herausforderung besteht nun darin, dass die Mäuseknochen sehr klein sind, und sich deshalb die Mikro-Tomographie mit ihrer hohen örtlichen Auflösung auch sehr eignet, um quantitative Untersuchungen der Mikrostruktur von intakten Mäuseknochen durchzuführen (Figur 1 d–f). Da die Anzahl der zu untersuchenden Tiere sehr hoch sein kann (pro Studie bis zu mehreren tausend), muss die Interaktionszeit des Bedieners auf ein Minimum reduziert werden, und die analytischen Verfahren müssen vollautomatisch ablaufen. Dies bedeutet einen hohen Durchsatz mit enormen Datenmengen. Am Institut für Biomedizinische Technik werden während einer Studie bis zu

20 Gigabyte Daten pro Tag produziert und automatisch analysiert, was auf einen jährlichen Datendurchsatz weit über der Terabyte-Grenze schliessen lässt. Dem informationstechnologischen Aspekt solcher Anwendungen kommt eine wichtige Bedeutung zu, da solche Datenmengen auch richtig verwaltet werden müssen. Aus diesem Grunde ist die biomedizinische Informationstechnologie ein wichtiger Teil der Forschung in der Fachgruppe. Obwohl die produzierte Datenmenge sehr gross ist und die Verwaltung und Analyse eine echte Herausforderung darstellt, ist der Nutzen solcher Hochdurchsatz-Ansätze (Figur 2) beträchtlich. So konnte in einer aktuellen Studie zum ersten Mal gezeigt werden, dass Knochenarchitektur und Knochenstärke im Allgemeinen durch Gene auf verschiedenen Chromosomen beeinflusst werden und dass in verschiedenen Knochen des Skelettes verschiedene Genkombinationen zum Tragen kommen. Dies hat auch wichtige Implikationen für die Beurteilung des Frakturrisikos beim Menschen, da rund 70% des Risikos für eine Osteoporose genetisch bedingt sind.

Knochenversagen in 3D

Obwohl die quantitative Knochenmorphometrie interessante Einsichten in die Entwicklung und die altersabhängige Veränderung des Knochens liefern kann, ermöglicht sie keinen direkten Rückschluss von der Knochenarchitektur auf das eigentliche Frakturverhalten. Um eine direkte Einsicht in das Versagen von Knochen zu erhalten, haben wir eine Methode entwickelt, die es erstmals erlaubt, Knochenversagen dreidimensional zu visualisieren und zu analysieren. Das Zusammenbringen von Mikrokompression und Mikro-Tomographie erlaubt es, über das elastische Verhalten des Knochens neue Aufschlüsse über die Plastizität und das lokale Versagensverhalten des mikrostrukturellen Knochens zu erhalten. Um nicht nur schöne Visualisierungen, sondern auch Berechnungen der lokalen Verschiebungen und Dehnungen in den komprimierten Strukturen machen zu können, wurde ein neues Verfahren entwickelt. Diese neue Methode braucht sequenzielle, zeitaufgelöste Mikrokompressionsbilder, um

1. die Bilddaten der verschiedenen Schritte auszurichten,
2. lokale anatomische Punkte (Knoten) in der Struktur zu identifizieren und in allen Schritten zu verfolgen,

3. ein Netzwerk von Konnektivitäten zwischen den Knoten zu erstellen,
4. die lokalen Verschiebungen und Dehnungen zwischen diesen Knoten zu berechnen.

In einer Studie wurden so humane Knochenzylinder in Schritten von 0%, 4%, 8% und 12% komprimiert und mikrotomographisch gemessen. Dabei wurden die lokalen Dehnungen direkt aus dem Experi-

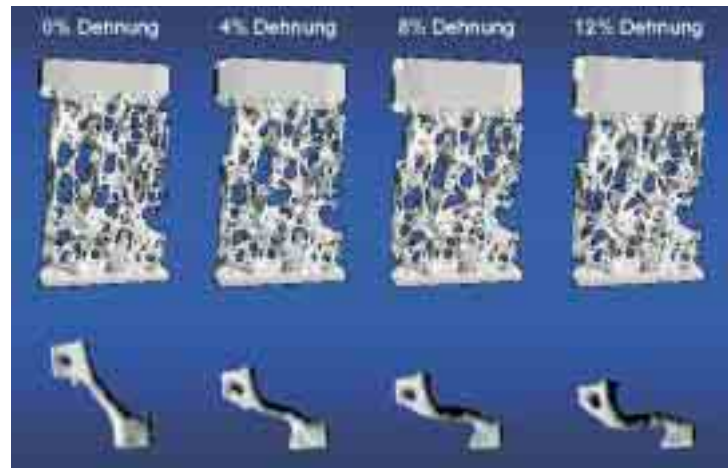


Abb. 3: Zeitaufgelöste experimentelle Messung des Versagensprozesses in der menschlichen Wirbelsäule. Die obere Reihe zeigt einen Ausschnitt einer zylindrischen Knochenprobe, die in Schritten von 4% Dehnung belastet und jeweils mikrotomographisch gemessen wurde. Die untere Reihe zeigt, wie mit Hilfe der Mikrokompression die Verformung eines einzelnen Elementes verfolgt werden kann.

ment berechnet. Die Resultate zeigten, dass die mittleren Dehnungen viel kleiner als die von aussen aufgelegte Dehnung waren. Dafür waren aber maximale lokale Dehnungen 5 bis 8 mal grösser als die externe Dehnung. Dies bestätigte unsere Theorie eines lokalen, bandartigen Versagens des mikrostrukturellen Knochens (Figur 3 oben). Die höchsten lokalen Dehnungen wurden meistens in stabartigen Strukturen gefunden, die in der Haupttrichtung der Belastung lagen (Figur 3 unten). Diese Untersuchungen zeigten aber auch, dass Knochen nach dem Prinzip des schwächsten Gliedes in der Kette brechen: Sobald ein Element nachgibt, werden auch umliegende Elemente überlastet. Das führte schliesslich zu einem schwerwiegenden Versagen der ganzen Struktur. Ziel zukünftiger Studien wird es sein, zu untersuchen, inwieweit sich das Frakturverhalten von osteoporotischem Knochen von normalem Knochen unterscheidet und inwieweit sich dieses Verhalten auf genetische Faktoren zurückführen lässt.



Schutz vor Herzinfarkt

Die Arteriosklerose und mit ihr der Herzinfarkt ist eines der grossen gesundheitlichen Probleme der Wohlstandsgesellschaft. Ein verbessertes Verständnis des Stoffwechsels der High-Density-Lipoproteine könnte helfen, neue Medikamente zur Prävention und Behandlung der Erkrankung zu entwickeln.

VON ARNOLD VON ECKARDSTEIN

In den Industrienationen sind die Arteriosklerose und ihre Folgen – koronare Herzkrankheit (KHK) mit Herzinfarkt als Endpunkt sowie zerebrale oder periphere Gefässkrankheit – die häufigste Todesursache. Die Entstehung und der Verlauf dieser Gefässerkrankungen wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst. Die wichtigsten sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, frühe Erkrankung von direkten Verwandten an Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Die frühe Erkennung und Beseitigung beziehungsweise Behandlung der beeinflussbaren Risikofaktoren ist von zentraler Bedeutung für die Verhütung von Herzinfarkt und Schlaganfall.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass Fettstoffwechselstörungen mit erhöhten Blutkonzentrationen von Gesamt-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) und/oder Triglyzeriden und/oder einer niedrigen Konzentration von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) besonders bedeutsame Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind. Die Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels mit fettreduzierter Ernährung oder, noch effektiver, mit Medikamenten bremst die Entwicklung der Arteriosklerose oder kehrt sie sogar um.

Für die wirksamste Klasse solcher LDL-Cholesterin-senkenden Medikamente, die Statine, ist in den letzten 10 Jahren in sechs grossen kontrollierten Studien mit insgesamt 50 000 Teilnehmern gezeigt worden, dass sie die Rate von Herzinfarkten, Bypassoperationen und Ballondilatationen oder Schlaganfällen um etwa 30 Prozent senken. Ähnliche Erfolgsraten zeigen Studien zur medikamen-

tösen Behandlung des Bluthochdrucks. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass bei etwa zwei Dritteln der Patienten die Behandlung mit cholesterin- oder blutdrucksenkenden Medikamenten das Eintreten von Herzinfarkt oder Schlaganfall oder die Notwendigkeit einer operativen Behandlung der koronaren Herzkrankheit nicht verhindert. Deshalb werden weitere Therapien gesucht, welche die Arteriosklerose zu verhindern vermögen.

Metabolisches Syndrom

Auf dem Weg dorthin konzentrieren sich etliche Forschungslaboratorien einschliesslich des Institutes für Klinische Chemie der Universität Zürich auf den Stoffwechsel der High-Density-Lipoproteine (HDL) und die Verstärkung des Transportes von Cholesterin aus Zellen der Arterienwand zur Leber. Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien zeigten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration des HDL-Cholesterins und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit. Ein niedriges HDL-Cholesterin stellt ebenfalls ein grosses Risiko für weitere Herzinfarkte bei Patienten mit bereits manifester koronarer Herzkrankheit dar. Männer mit einem HDL-Cholesterinspiegel von weniger als 1 Millimol pro Liter (Häufigkeit bei Mitteleuropäern zirka 20 Prozent) haben ein mindestens doppelt so hohes Herzinfarkt-Risiko wie Männer mit einem höheren HDL-Cholesterinspiegel. In erster Linie durch das erhöhte Herzinfarkt-Risiko verkürzt ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel die Lebenserwartung.

Das Vorhandensein weiterer Faktoren – erhöhte Konzentrationen von Glukose oder Triglyzeriden im Blut, erhöhter Blutdruck oder ein stammbetontes Übergewicht – potenziert das mit dem niedrigen HDL-Cholesterin assoziierte Risiko einer koronaren Herzkrankheit. Wenn drei dieser Merkmale vorliegen, sprechen neue Empfehlungen zur Verhütung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von einem Metabolischen Syndrom. Diese Risikokonstellation für Herzinfarkt und Diabetes mellitus wird in vielen Ländern der Welt durch das immer häufiger auftretende Übergewicht und die häufiger werdende westliche Ernährungs- und Lebensweise zu einem zunehmenden Gesundheitsproblem.

In Deutschland erfüllen inzwischen mehr als ein Viertel der Frauen und Männer jenseits des

Dr. Arnold von Eckardstein ist ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Universität Zürich.

der Leber hergestellten Fetten). Schliesslich werden Cholesterin und Phospholipide der HDL entweder durch das Enzym CETP auf LDL übertragen oder mit Hilfe des Rezeptors SR-B1 in die Leber oder in Steroidhormon produzierende Organe (Nebenniere, Hoden, Eierstock) aufgenommen.

Die Schlüsselrolle von ApoA-I und ABCA1 für die Bildung von HDL ist durch den absoluten HDL-Mangel von Patienten veranschaulicht, die durch Genmutationen diese für den HDL-Stoffwechsel zentralen Eiweisse nicht bilden können. Viele dieser Patienten erkranken frühzeitig an einer koronaren Herzkrankheit. In genetischen Tiermodellen wird durch die Hochregulation von ApoA-I oder ABCA1 die Konzentration des HDL-Cholesterins erhöht und die Arteriosklerose vermindert.

Indizien unter anderem aus unserem Labor weisen darauf hin, dass die Aktivität dieser Gene bei Patienten mit Metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus und Übergewicht vermindert ist. Auch deswegen werden intensiv Medikamente gesucht, welche die Aktivität der Gene für ApoA-I oder ABCA1 erhöhen. Erste klinische Experimente unter anderem aus der Abteilung für Kardiologie des Universitätsospitals Zürich weisen darauf hin, dass die Infusion von künstlichen, HDL-ähnlichen und ApoA-I enthaltenden Partikeln die Gefässfunktion verbessern kann. Allerdings würde eine solche Behandlung nur kurzfristig, das heisst in akuten Situationen wie dem Herzinfarkt einsetzbar sein. Für eine lebenslange Therapie, wie sie für die Prävention erforderlich ist, müsste die ApoA-I-Produktion medikamentös stimuliert werden.

Einflussreiche Geschlechtshormone

Patienten mit einem erblichen Mangel von CETP oder unter Behandlung mit CETP-hemmenden Medikamenten haben sehr hohe Konzentrationen von HDL-Cholesterin. Ob diese Strategie der CETP-Hemmung hilft, Arteriosklerose zu verhüten, muss in klinischen Langzeitstudien bewiesen werden. Zwischen Männern und Frauen bestehen übrigens deutliche Unterschiede von 0,3 bis 0,4 Millimol pro Liter HDL-Cholesterin, was zu einem erheblichen Teil auf die hemmende Wirkung des weiblichen Geschlechtshormons Estradiol und die fördernde Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron auf die Aktivität des SR-B1-Gens zurückzuführen ist.

Ob dies zum unterschiedlichen Herzinfarktrisiko von Männern und Frauen beiträgt, muss allerdings bezweifelt werden, da in genetischen

Tiermodellen die Überexpression des SR-B1-Gens trotz reduzierter HDL-Cholesterin-Konzentration die Arteriosklerose vermindert und die Entfernung des SR-B1-Gens die Arteriosklerose trotz hohen HDL-Cholesterins verstärkt. Auf den ersten Blick paradoxerweise könnten SR-B1-stimulierende Substanzen somit trotz ihrer HDL-senkenden Effekte vor Arteriosklerose schützen.

Die meisten Schutzfunktionen von HDL müssen nicht im Blutkreislauf, sondern in der Arterienwand vermittelt werden. Die Arterienwand ist vom Blutkreislauf durch Endothelzellen getrennt. Derzeit ist nicht bekannt, wie HDL oder ihre Vorläufer diese Barriere überwinden, ob durch sie hindurch oder an ihnen vorbei. Vorläufige Forschungsergebnisse des Institutes für Klinische Chemie weisen darauf hin, dass Endothelzellen aktiv ApoA-I aufnehmen und es anschliessend abgeben (Transzytose). Wir suchen die dafür zuständigen Transporteiweisse. Sie könnten neben der Produktion von HDL-Vorläufern in der Leber weitere limitierende Faktoren für die Verfügbarkeit von HDL darstellen, welche für die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose wichtig sind.

Therapeutischer Nutzen

Ein verbessertes Verständnis der Regulation des HDL-Stoffwechsels soll also helfen, neue Medikamente für die Behandlung und Verhütung von Herzinfarkt und Schlaganfall zu entwickeln. Die therapeutische Modifikation des HDL-Stoffwechsels ist aber möglicherweise nicht nur für die Prävention und Behandlung der Arteriosklerose von Interesse. HDL haben etliche Funktionen, welche anderweitig therapeutisch genutzt werden können. HDL binden bakterielle Gifte, sodass unter anderem eine frühere Arbeitsgruppe des Schweizer Roten Kreuzes die Idee verfolgt, künstliche HDL für die Behandlung systemischer bakterieller Infektionen (Sepsis) einzusetzen.

Ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel erhöht das Risiko, später an einem Diabetes mellitus zu erkranken, sodass HDL möglicherweise Moleküle enthalten, welche Leben und Funktion von Insulin produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse erhalten. HDL scheinen notwendig, damit Spermien Eizellen befruchten können. Zumindest in genetischen Mausmodellen führt die Inaktivierung von einigen Schlüsselgenen des HDL-Stoffwechsels zur männlichen Unfruchtbarkeit, sodass die Modulation dieser Gene oder der Einsatz von HDL für die Behandlung der Unfruchtbarkeit von Interesse sein könnten.



Blühendes Kap

Die südafrikanische Kapregion zeichnet sich durch eine erstaunliche Pflanzenvielfalt und teils ungewöhnliche Pflanzenfamilien aus. Wie ist die grosse Artenvielfalt entstanden? Und wie ist es möglich, dass sie sich auf einem so kleinen Gebiet erhalten kann? Diese Fragen versuchen die Forscher am universitären Institut für Systematische Botanik zu klären.

VON PETER LINDER

Wenn man von Biodiversität spricht, meint man primär die Vielfalt der Lebewesen – dazu zählen Säugetiere, Vögel, Insekten, Protozoen, Viren, Pilze, Bakterien und natürlich auch die Pflanzen. Ich arbeite mit Landpflanzen, von denen es etwa 280 000 Arten gibt. Diese Gruppe umfasst die Moose, Farngewächse, Gymnospermen (Nacktsamer) und Angiospermen (Bedecktsamer).

Die weltweit grösste Pflanzenvielfalt findet sich in den äquatorialen Breitengraden von Südamerika und Indonesien; am wenigsten Pflanzenarten kommen in den polaren Zonen vor. Eine hohe Artendichte gibt es auch in Gebieten mit einem mediterranen Klima, also am Mittelmeer, in Kalifornien, Chile, Südwest-Australien und an der Südspitze Afrikas, wo etwa 11 000 Arten zwischen Atlantik, Indischem Ozean und den Wüsten Karoo und Namib heimisch sind. Das sind mehr als 2,5 Prozent aller Landpflanzenarten. Meine Forschung befasst sich nun primär mit der Frage, wie diese hohe Artenzahl in der südafrikanischen Kapregion entstanden ist und wie es möglich ist, dass sie sich auf einem so kleinen Gebiet halten kann.

Die Südspitze Afrikas, welche im Winter den meisten Regen erhält, ist die eigentliche Heimat der Kapflora. Sie besteht zu 65 Prozent aus Endemiten – das heisst, dass über 7000 Arten auf ein Gebiet von der dreifachen Grösse der Schweiz (etwas mehr als 120 000 Quadratkilometer) beschränkt sind. Sie überrascht durch zwei weitere

Tatsachen. Erstens sind die anderswo häufigsten Familien hier eher selten anzutreffen; Bäume fehlen fast ganz. Die grösseren Sträucher sind hauptsächlich Protea-Verwandte. Viele der kleineren Sträucher zählen zu den Erikagewächsen. An die Stelle der anderswo dominierenden Gräser treten binsenartige Gewächse aus der Familie der Restionaceae. Andere grosse und wichtige Gruppen sind die Pelargonien (Geraniaceae), die Schwertliliengewächse (Iridaceae) und die blattsukkulente Mittagsblumengewächse (Mesembryanthema).

Zweitens überrascht der Umstand, dass mehr als die Hälfte aller Blütenpflanzenarten zu nur 33 Verwandtschaftsgruppen gehören. Da liegt die Vermutung nahe, dass die erstaunliche pflanzliche Biodiversität an Afrikas Südspitze wohl vor nicht allzu langer Zeit entstanden ist, und zwar unter Verhältnissen, welche zahlreiche andere «normalere» Pflanzengruppen verunmöglicht oder ausgemerzt haben.

Isolierte Evolution

Es stellt sich also die Frage, wann die Kapflora entstanden ist. Wegen der Dominanz ungewöhnlicher Familien wurde lange angenommen, sie sei urtümlich. Einige Forscher waren auch der Meinung, dass sie direkt auf die Gondwana-Flora zurückgeführt werden könne, welche während der Kreidezeit durch das Auseinanderbrechen des Superkontinents Gondwana fragmentiert wurde. Heute gibt es hingegen gute Argumente für die gegenteilige Ansicht. Die Präsenz von hunderten nahe verwandter Arten der Kapflora lässt wohl eher auf eine vor nicht allzu langer Zeit erfolgte Artausplitterung schliessen.

Die eher spärlichen Fossilfunde zeigen zwar, dass einige Familien tatsächlich im frühen Tertiär, das heisst vor 65 Millionen Jahren, entstanden sind, aber dann lange Zeit nicht oder kaum vegetationsbildend auftreten konnten. Neue und noch nicht abgeschlossene Studien zur genetischen Variabilität bei verschiedenen Pflanzengruppen des Kaps weisen darauf hin, dass viele Arten einander genetisch sehr ähnlich sind und wohl erst 8 bis 15 Millionen Jahre alt sind. Diese Hypothese erlaubt die Annahme, dass die meisten Arten in Anpassung

Dr. Peter Linder ist ordentlicher Professor für Systematische Botanik an der Universität Zürich.

an neue Habitate (Lebensräume) evoluierten, während die vorher vorhandenen tropischen Arten drastischen Klimaänderungen zum Opfer fielen.

Für den zweiten Teil der Arbeitshypothese, nämlich die Ansicht, dass die Pflanzen am Kap genetisch stark von den nächsten Verwandten abweichen, finden sich heute gute Argumente. Dies deutet auf eine seit 20 bis 60 Jahrmillionen isoliert verlaufene Evolution der Hauptgruppen der Kapflora hin, vorerst ohne dominant zu werden.

Wir nehmen heute an, dass die schon im frühen Tertiär entstandenen «Kapelemente» in Feuchtgebieten oder auf exponierten Bergspitzen überdauerten, weil nur dort der Wald natürlicherweise fehlte. Dies war wohl während des Tertiärs lange Zeit der Fall, als Afrikas Südspitze noch ein stärker tropisches Klima besass, ähnlich dem Klima, das zu jener Zeit auch in Europa herrschte. Mit der klimatischen Abkühlung am Ende des mittleren Miozän und dem Auftreten des antarktischen Eispanzers beschränkte sich der Regen an der Südspitze Afrikas zunehmend auf die Wintermonate, während die Sommermonate trockener wurden.

Dieser Klimawandel brachte die tropische Waldflora zum Verschwinden. Dies wiederum erlaubte den an Spezialstandorten bereits vorhandenen «Kapelementen», in die nun waldfreien Gebiete von Berghängen und Ebenen einzudringen und dort alle vorhandenen Nischen zu besetzen. Dieser Vegetationswechsel wurde wahrscheinlich durch die in den trockenen Sommermonaten regelmässig auftretenden Buschfeuer begünstigt. Falls dieses Szenario zutrifft, bedeutet dies, dass der über Jahrmillionen erfolgte extreme Klimawandel («Umweltkatastrophe») eine bemerkenswerte Anzahl neuer Pflanzenarten hervorgebracht hat.

Diese «Erfolgs-Story» der heute am Kap vorhandenen Pflanzen mag einleuchten, braucht aber noch handfeste Beweise, die von verschiedenen Disziplinen erwartet werden dürfen. Wir sind zurzeit daran, die genetischen Übereinstimmungen einander ähnlich sehender Arten aus verschiedenen Verwandtschaftsgruppen zu bestimmen. Die experimentellen Werkzeuge für derartige gross angelegte Untersuchungen wurden erst kürzlich entwickelt. Voraussetzung dafür sind Forschungsreisen nach Südafrika, um Herbarmaterial und in Silicagel getrocknete Proben für DNA-Studien zu sammeln. Zurück im Labor gilt es, die DNA zu

extrahieren und die Basensequenzen zu bestimmen. Der Sequenzvergleich erlaubt die Bestimmung der genetischen Distanzen zwischen nahe und entfernt verwandten Arten. Diese Ähnlichkeitsmuster führen schliesslich zur Berechnung der Zeitintervalle, die seit der Aufspaltung der verschiedenen Artengruppen verstrichen sind. Zudem gilt es nun, fossile Belege aus dem Tertiär zu finden. Unser aktuelles Verständnis der damals herrschenden klimatischen Bedingungen ist sehr mangelhaft. Neue Fossilfunde aus dem Tertiär des südlichen Afrikas könnten unsere Vorstellungen von Flora und Vegetation sowie vom Klima der damaligen Zeit drastisch verändern.

Weitere Überlegungen kreisen um die Frage, weshalb in der Kapflora so viele Arten auf einer so kleinen Fläche zusammen existieren können. Für eine erfolgreiche Koexistenz von Arten müssen nämlich verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Erstens braucht jede Art eine eigene ökologische Nische. Besetzen zwei Arten exakt dasselbe Habitat, so ist ein Konkurrenzkampf wahrscheinlich, bei dem nur die gewinnende Art überlebt. So versuchen wir für verschiedene Arten der Kapflora die Habitatsansprüche der einzelnen Arten zu beschreiben und zu quantifizieren. Dazu gehört die Erfassung und Klassifizierung der relevanten Umweltparameter. Einige dieser Angaben lassen sich aus Karten und via globale Informationssysteme (GIS) beziehen, während andere erst im Feld mühsam eruiert werden können. Es ist erstaunlicherweise recht schwierig, ein System zu etablieren, das Arten nach ökologischen Parametern so trennt, dass sie nicht doch dieselbe ökologische Nische zu besetzen scheinen.

Unterschiedliche Überlebensstrategien

Arten im selben Habitat können sich unterschiedlich verhalten. Zum Beispiel können sie sich in der Strategie unterscheiden, wie sie sich bei Feuer, Dürre und anderen «Umweltkatastrophen» verhalten. So mögen bei einigen Arten die unterirdischen Teile überleben, um später wieder auszutreiben. Bei anderen Arten sterben die Pflanzen bei Feuer ganz, worauf sich die Populationen aus Samenbanken wieder neu etablieren müssen. Das bedeutet, dass ein wechselndes Muster von Buschfeuern und Dürreperioden zwei ökologisch (nahezu) identischen Arten die Koexistenz erlaubt. So brauchen wir also Felddaten zur Biologie

der einzelnen Arten. Einige dieser ökologischen Parameter können jedoch erst im Garten oder Gewächshaus getestet werden, wo verschiedene Arten unter gleichen Bedingungen kultiviert und gestresst werden. Dabei wird sich dann zeigen, ob die Arten auf Stress unterschiedlich reagieren.

Verwandte und im gleichen Gebiet vorkommende Arten müssen Kreuzungsbarrieren entwickeln. Fällt die reproduktive Isolation dahin, so können Schwesterarten durch Gen-Austausch einander so ähnlich werden, dass sie nicht mehr zu unterscheiden sind. Dies führt offensichtlich zu einem Verlust an Biodiversität. Für windbestäubte Pflanzen (beispielsweise Restionaceae) sind unterschiedliche Blühtermine verwandter Arten das einfachste Mittel zur Vermeidung von Bastarden und Gen-Introgression. Man mag versucht sein, Blühtermine aus Herbarbögen abzulesen. Dies ist jedoch nicht so einfach, da verschiedene Arten feine phänologische Unterschiede bezüglich Blühterminen zeigen können, dies abhängig vom Standort und vom Witterungsverlauf. Ob dabei die reproduktive Isolation verwandter Arten erhalten bleibt, lässt sich zumindest nicht aus dem Vergleich von Herbarproben ableiten.

Reproduktive Isolation bei tierbestäubten Blütenpflanzenarten kann auf ganz verschiedene Weise geschehen. Eine solche wurde jedoch erst für einen kleinen Teil der Kapflora eruiert. Im Gegensatz zu Europa, wo beinahe jede Art von einer grösseren Zahl verschiedener Bestäubern besucht wird, kennen viele Blütenpflanzen im südlichen Afrika nur einen Bestäuber. Die Art des Bestäubers ist im Allgemeinen nicht mit der Verwandtschaftsgruppe der Pflanzen korreliert, sondern eher mit der Form, der Farbe und dem Nahrungsangebot der Blüte (Pollen, Nektar).

Das Resultat ist eine bemerkenswerte Konvergenz von Blütenformen. Diese lassen sich als «Blütensynndrome» bezeichnen, die bei verschiedenen südafrikanischen Familien wiederholt aufgetreten sind. So können nah verwandte Pflanzenarten oft von sehr verschiedenen Insektengruppen bestäubt werden, was wiederum die reproduktive Isolation fördert oder garantiert. Die Anpassung an verschiedene Insekten könnte auch der «Motor» für die Entstehung neuer

Blütenpflanzenarten (gewesen) sein. Leider sind bisher nur die Bestäuber der auffälligsten Blüten des Kaps beschrieben worden. Von der Mehrzahl der klein und unscheinbar blühenden Arten sind die Blütenbesucher noch nicht bekannt.

«Hotspot» für Biodiversität

So ergibt sich für das Verständnis eines artenreichen Areals wie dasjenige an der Süd-

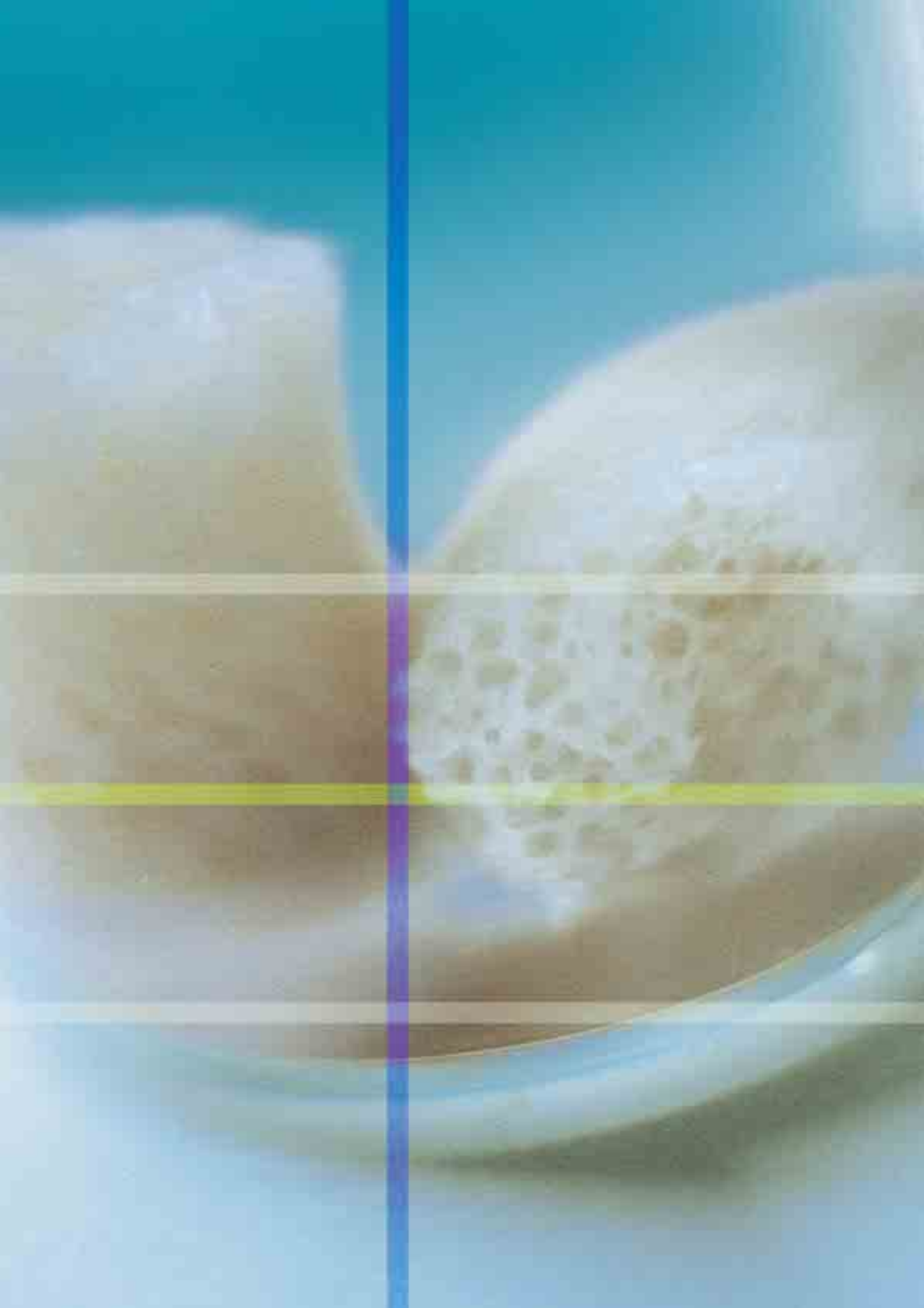


Bilder: Zieg

westspitze Afrika ein reichlich komplexes Bild. Fürs Erste erscheint dessen Biodiversität als Ansammlung von äusserst zahlreichen Arten, was das Kap als einen der «Hotspots» für Biodiversität weltweit auszeichnet. Diese traditionelle (taxonomische) Auffassung von Biodiversität erfährt eine wichtige und nötige Erweiterung durch den Einbezug anderer Diversitätsebenen wie der Vielfalt der Umweltparameter, welche den Arten ökologische Nischen zuteilt, im Idealfall eine für jede Art.

Dazu kommt die funktionelle Vielfalt, die sich aus den Strategien ergibt, welche die einzelnen Arten anwenden, um «Umweltkatastrophen» wie Feuer, Dürreperioden oder Frassschäden durch Insekten zu überdauern. Als letzte Ebene gilt es, die räumlichen Beziehungen zu berücksichtigen, die sich aus dem Transport von Pollen und Samen (Diasporen), oder genauer gesagt, dem Gen-Transport ergeben. Diese Ebenen bereichern unser klassisches Verständnis von Biodiversität durch den Einbezug einer evolutionären Dimension. Dadurch wird Biodiversität nicht bloss beschrieben, sondern es wird auch erklärt, wie sie entstanden ist und sich bis heute erhalten hat.

Die Südspitze Afrikas weist eine erstaunliche Biodiversität auf: Rund 11 000 Pflanzenarten – darunter die Königsprotea (*Protea cynaroides*, Bild rechts) – sind zwischen Atlantik, Indischem Ozean und den beiden Wüsten Karoo und Namib heimisch.



Testfall Life Sciences

Mit dem Phänomen Leben beschäftigen sich nicht nur die Naturwissenschaften und die Medizin. Auch die Geistes- und Sozialwissenschaften nehmen für sich in Anspruch, «Lebenswissenschaften» zu sein. Wie können sich die unterschiedlichen Disziplinen in der Erforschung von Lebensprozessen ergänzen? Und wo zeichnen sich Grenzen eines Dialogs über den Graben der Wissenschaftskulturen hinweg ab? Eine Diskussion zwischen Dora Fitzli, David Gugerli, Michael Hottiger und Hans Weder.

TEXT UND MODERATION:
HELGA KESSLER

Angeblich trennt eine Kluft die Geistes- von den Naturwissenschaften. Schlägt sich das in ihrem beruflichen Alltag nieder?

MICHAEL HOTTIGER: Die Geisteswissenschaften sind schon ein Thema für mich. Als Naturwissenschaftler muss ich mich aber spezialisieren, um im internationalen Forschungsfeld kompetitiv sein zu können. Das geht auf Kosten des Kontakts zu anderen Wissenschaftlern, auch zu Geisteswissenschaftlern. Andererseits ist es, wenn man versucht, miteinander zu sprechen, sehr schwierig, eine Sprache zu finden, die von beiden Seiten verstanden wird.

DAVID GUGERLI: Als Vertreter der Geisteswissenschaften an der ETH sitze ich ja gewissermassen in der Höhle des Löwen. Ich muss aber sagen, dass es mir in dieser Höhle recht wohl ist. Ich bin dauernd mit der Arbeit von Ingenieuren konfrontiert, auch mit Naturwissenschaftlern. Wenn man aber konkret zusammenarbeiten möch-

te, dann braucht es schon viel Zeit und Geduld, damit etwas entstehen kann. Die disziplinären Selbstverständlichkeiten sind so unterschiedlich, dass man sich zunächst einmal darüber verständigen muss. Die Kluft ist unbestreitbar da.

DORA FITZLI: Jetzt, wo ich nicht mehr unmittelbar in der Wissen-

DORA FITZLI:

«Mir gibt die Schnelligkeit der durch die Life Sciences bewirkten Veränderungen, insbesondere von Werten, sehr zu denken.»

schaft bin, ist die Kluft für mich nicht mehr spürbar. Am direktesten gespürt habe ich sie in der Zeit, als ich am Collegium Helveticum war und dort als Biochemikerin eine sozialwissenschaftliche Arbeit machte. Zu Beginn fehlte mir natürlich die ganze Methodik, und es gab viele Schwierigkeiten mit der Terminologie. Trotzdem sind die Sozialwissenschaften und ihre Herangehensweise an Themen nicht so weit von den Naturwissenschaften entfernt.

Gehört es für einen Rektor gewissermassen zum Alltag, zwischen den Disziplinen zu stehen?

HANS WEDER: Ich möchte nicht nur als Rektor sprechen. In dieser Funktion sehe ich die Kluft schon, wenn ich nur die Geldflüsse anschau. Diese Unterschiede sind gewaltig, sie haben aber auch ihre

Gründe. Als Theologe betrachte ich die Wissenschaftsgeschichte jedoch umfassend, und dann ist diese Kluft noch relativ jung, vielleicht 150 Jahre alt. Persönlich kann ich aber bestätigen, dass es mühsam ist, wenn man an gemeinsamen Konzepten arbeitet. Es sind eben doch sehr unterschiedliche methodische Ansätze,



vor allem in den Natur- und den Geisteswissenschaften.

Ist tatsächlich die unterschiedliche Methodik die Hauptursache für die beobachteten Kommunikationsprobleme?

GUGERLI: Vielleicht liegt die Ursache auch in der binnendisziplinären Entwicklung. Die Geisteswissenschaftler, vielleicht auch die Sozialwissenschaftler, haben ihre Historisierung schon lange erlebt. Damit haben sie eine grössere Distanz zu sich selber und grössere Reflexionsmöglichkeiten über das eigene Tun. Die Historisierung der Naturwissenschaften hat demgegenüber erst in jüngster Zeit begonnen.

WEDER: Dass man unterschiedliche Wahrnehmungsbereiche und unterschiedliche Methoden hat, ist meiner Meinung nach kein

Helga Kessler ist freie Wissenschaftsjournalistin.

Problem; das hat es immer gegeben. Das Problem ist mehr die zunehmende Entfremdung der Disziplinen. Wenn man naturwissenschaftliche Werke aus dem 17. Jahrhundert liest, dann sind die voll von Überlegungen, die wir heute den Geisteswissenschaften zuordnen würden. Das hat teilweise aufgehört, und für diese Auseinanderentwicklung sind beide Seiten verantwortlich. Heute werden die Dinge unterschiedlich betrachtet: Man kann es sich nur

zur Produktivitätssteigerung in unserer Wirtschaft bei, und zweitens können sie jetzt auch diese Restkategorien nicht mehr professionell verwalten, haben also Terrain verloren. Das heisst nicht, dass sie in den zentralen Fragen unserer Gesellschaft nicht auch Antworten hätten, die man ernst nehmen könnte.

Könnten die Life Sciences eine Chance für den Dialog der Wissenschaften sein, und welche

Sciences stattgefunden haben, brauchen eine starke Reflexion. Die Naturwissenschaftler können die Frage nicht alleine lösen, wie weit man beispielsweise in der Stammzellforschung gehen will oder wann das Leben beginnt oder worin die Würde des Menschen besteht. Das sind alles Fragen, die unmöglich von den Naturwissenschaften alleine beantwortet werden können.

Wo wünscht sich der Naturwissenschaftler Antworten von den Geisteswissenschaften?



DAVID GUGERLI:

«Wenn sich wie in den letzten 20 Jahren die gesellschaftlichen Verhältnisse derart rasant verändern, dann sind die Geistes- wie die Sozialwissenschaften sehr gefordert.»

HOTTIGER: Als Naturwissenschaftler versuche ich Beobachtungen durch physikalisch-chemische Gesetzmässigkeiten zu beschreiben. Damit kann ich aber nur einen Teil eines Systems erklären. Ich kann zum Beispiel nicht das Verhalten einer Katze beschreiben, die eine Maus jagt. Oder nehmen wir das Facettenauge der Insekten – das ist auch Kunst, genau wie eine Rose nicht nur Biologie ist. Bei den Naturwissenschaftlern steht immer die Frage nach dem «Wie» im Vordergrund, nach dem «Warum» wird nicht gefragt. Jetzt kann ich sagen, das interessiert mich nicht, weil es für meine Forschung nicht relevant ist. Oder ich sage, ich setze mich auch mit diesem anderen Aspekt auseinander.

schlecht leisten, Goethes Westöstlichen Diwan nicht zu kennen, aber man kann ohne weiteres sagen, dass man mit dem Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik nichts anzufangen weiss – da verliert niemand das Gesicht, obwohl es dieselbe Kultur wäre.

GUGERLI: Historisch gesehen konnten die Geisteswissenschaften das bildungsbürgerliche Distinktionspotenzial aus der humanistischen Bildung, das jedem Naturwissenschaftler als Residualgrösse des gut gebildeten Bürgers noch verpasst worden ist, pflegen. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts sind wir aber nicht mehr in einer bildungsbürgerlichen Gesellschaft. Diese Funktion der Geisteswissenschaften ist also entschwunden, das ist kein Wert mehr. Deshalb haben die Geisteswissenschaftler gleich zwei Probleme. Erstens tragen sie relativ wenig

Fragen könnten die Geisteswissenschaftler beisteuern?

GUGERLI: Die Fragen drängen nur so zur Türe rein: Patentierbarkeit des Lebens, Rechte an biologischem Material, was unter «Leben» zu verstehen ist. Die Antworten dazu können nicht nur von den Naturwissenschaften kommen. Ausserdem geht es um die Gestaltbarkeit von Gesellschaft. Wenn sich wie in den letzten 20 Jahren die gesellschaftlichen Verhältnisse derart rasant verändern, dann sind die Geistes- wie die Sozialwissenschaften sehr gefordert, und dann haben sie auch mehr als eine Residualgrösse beizusteuern.

FITZLI: Für mich sind die Geistes- und Sozialwissenschaften auch mehr als ein schmückendes Beiwerk. Die ganzen Veränderungen, die vor allem durch die Life

Sie wollen also die Sinnfrage geklärt haben. Heute braucht man die Geisteswissenschaftler doch vor allem, um ethische Fragen zu beantworten, die sich aus den Fortschritten der Naturwissenschaften ergeben.

HOTTIGER: Für mich hat das Wissen per se keinen Wert, ausser ich wende es an. Und dann spielen ethische Fragen eine erhebliche Rolle, wobei ich nicht glaube, dass die Ethikdiskussion vorweg genommen werden kann. Es kann keine Diskussion geführt werden, ohne zu wissen, was möglich ist.

Es muss sozusagen geschehen, und aufgrund dessen erfolgt dann die ethische Diskussion.

Den Ethiker braucht es offenbar, auch den Historiker. Aber braucht es auch den Theologen, den Musiker, den Literaturwissenschaftler?

WEDER: Man kann auch fragen, wozu es Mozart braucht. Mozart braucht es nicht, aber die Welt wäre ärmer ohne ihn. So würde ich auch das Problem der Religion angehen. Die Religion geht weit über das Notwendige hinaus, sie ist viel mehr als das. Ich möchte aber gerne auf die Sinnfrage zurückkommen, die Herr Hottiger angesprochen hat. Die Geisteswissenschaften haben wesentlich zu tun mit der Reflexion oder der Einstellung von Menschen. Und da kommt eine Kategorie ins Spiel, die ich Würde oder Gewicht nennen würde. Aus meiner Sicht als Theologe haben die Geisteswissenschaften mit dem Gewicht der Welt zu tun, mit der Frage, was das alles ist, wovon wir umgeben sind. Das Sensorium für das Gewicht der Dinge ist überhaupt erst die Voraussetzung für Ethik. Es nützte ja gar nichts, wenn wir ethische Prinzipien herausfänden und niemand würde sie berücksichtigen. Ich bin in diesem Punkt relativ zuversichtlich. Das Sensorium für das Gewicht der Dinge ist gewachsen, in der Bevölkerung und auch bei den Wissenschaftlern.

Das tönt so, als käme der Dialog zwischen Geistes- und Naturwissenschaften quasi von alleine, ohne Zutun, zustande. Ist das so?

GUGERLI: Von allein kommt eigentlich gar nichts. Es braucht wahrscheinlich eine gewisse Emanzipation bei den Geistes- und Sozialwissenschaften, einerseits von der bürgerlichen Residualwissenschaft, von dem, was sozusagen katechetisch zum Menschsein

gehörte. Man muss sich aber auch emanzipieren von einem falschen Verständnis des Funktionierens von Naturwissenschaften. Die Soziologie hat sich ja in den 60er- und 70er-Jahren dadurch professionalisiert, dass sie das methodische Szenarium der Naturwissenschaft imitiert hat, Laborsituationen erfunden hat mit Umfragen und Statistiken. Sie hat also gewissermassen Naturwissenschaft im sozialwissenschaftlichen Bereich gespielt. Auch davon sollte

HANS WEDER:

«Aus meiner Sicht als Theologe haben die Geisteswissenschaften mit dem Gewicht der Welt zu tun, mit der Frage, was das alles ist, wovon wir umgeben sind.»

man sich ein Stück weit emanzipieren können. Die Geistes- und Sozialwissenschaften müssen eine Eigenständigkeit haben, sie müssen die Probleme definieren können, sie müssen die Lösungsvorschläge selber diskutieren können, sie brauchen eine gewisse organisatorische Unabhängigkeit. Das können sie nur haben, wenn sie selber erwachen und sich selber organisieren.

Und wer weckt sie auf?

GUGERLI: Es gibt viele Orte, an denen die Wecker hell läuten und bereits etwas passiert.

FITZLI: Bei den Naturwissenschaften hat man lange gesagt, sie hätten den Dialog mit der Öffentlichkeit verschlafen und seien dann plötzlich in eine Situation gekommen, wo die Wissenschaft nicht mehr getragen wird von der

Öffentlichkeit. Ich denke, die Geistes- und Sozialwissenschaften sind in einem gewissen Sinne in einer ähnlichen Situation. Sie müssen auch sagen, wozu das, was sie tun, gut ist. Die Arroganz zu sagen, wir müssen uns nicht rechtfertigen, wir befassen uns mit hochgeistigen Sachen, diese Zeit ist vorbei.

Sie stellen übereinstimmend fest, dass es die Geistes- und Sozialwissenschaften braucht, gerade in



den Life Sciences. Trotzdem konzentrierte sich die von Universität und ETH gemeinsam lancierte Initiative zunächst auf die Naturwissenschaften. War das ein Konstruktionsfehler?

WEDER: Am Anfang war es wohl richtig, die Sache getrennt zu betrachten. Inzwischen ist aber seitens der Naturwissenschaftler das Anliegen geäußert worden, dass sich auch die Geisteswissenschaftler beteiligen sollten. Hier sind Überlegungen im Gange, aber diese Integration muss schrittweise geschehen. Wir müssen die Geistes- und Sozialwissenschaften sehr vorsichtig einbeziehen, so sehen die das auch selbst.

GUGERLI: Ich finde, die Life Sciences sollten zuerst ihr eigenes Kommunikationsproblem lösen. Sie haben jetzt ihre Website, aber

sonst hat man den Eindruck, sie machten Business as usual. Wenn wir sie jetzt noch mit den Philosophen und den Historikern belasten, kann das ja nicht gut kommen. Ich würde zunächst für eine Trennung plädieren mit Fokus auf ganz zentrale, wichtige gemeinsame Themen. Es geht darum, dass sich die Geistes- und Sozialwissenschaften in geeigneter Form um die von ihnen definierten Probleme herum gruppieren. Dafür braucht es institu-



Bilder: Frank Brödel

tionelle Massnahmen und die Unterstützung von Universitätsleitung, von Nationalfonds usw. Die Vorschläge liegen auf dem Tisch; jetzt muss man sie diskutieren.

Will der Molekularbiologe hören, was der Ethiker, der Theologe oder der Historiker über seine Forschung denkt?

HOTTIGER: Ich wäre persönlich interessiert an Stellungnahmen von Geisteswissenschaftlern, aber die müssen in einer gewissen Zeit kommen. Ich kann nicht 15 Jahre warten, bis die Sozialwissenschaftler mir sagen, wir haben uns jetzt Gedanken gemacht über die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und was man damit machen darf. Dieser zeitliche Abstand müsste wenn irgendwie möglich verkürzt werden.

FITZLI: Die Life Sciences sind viel-

leicht wirklich zu schnell, als dass die Geisteswissenschaftler die Themen in angemessener Zeit aufnehmen und bearbeiten könnten. Mir gibt die Schnelligkeit der durch die Life Sciences bewirkten Veränderungen, insbesondere von Werten, sehr zu denken.

GUGERLI: Vielleicht ist die Antwort der Geisteswissenschaften auf grosse Komplexität eine andere als diejenige der Naturwissenschaftler. Diese reagieren prima vista mit Arbeitsteilung, während

MICHAEL HOTTIGER:

«Ich kann nicht 15 Jahre warten, bis die Sozialwissenschaftler mir sagen, wir haben uns jetzt Gedanken gemacht über die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und was man damit machen darf.»

die Geisteswissenschaftler sich Zeit lassen. Im Humangenomprojekt zum Beispiel ist man der Komplexität technisch-organisatorisch beigegeben. Bei den Geistes- und Sozialwissenschaften widerspricht das glaube ich dem tradierten Verständnis des

Einzelkämpfers in der Studierstube, der zuerst mal die ganze Bibliothek gelesen hat und nach 15 Jahren wieder herauskommt. Dann stellt er fest, dass die Welt schon woanders ist. So geht das nicht mehr. Vielleicht könnten auch die Geisteswissenschaften arbeitsteilig verfahren und damit den Zeitbedarf angleichen.

WEDER: Kann man komplexe Probleme überhaupt parzellieren? Und wie sorgt man dann für die Integration der parzellierten Teile? Das ist bei der Entschlüsselung des Humangenoms einfach gewesen – jeder macht ein Stück. Die Fragen, die uns beschäftigen, sind schon umfassender.

Ist man da nicht wieder bei der Kluft zwischen Natur- und Geisteswissenschaften? Der eine sagt beschleunigen, und der andere sagt, das geht auf Kosten der Qualität. Heisst das, dass es eben doch nicht zusammen geht?

GUGERLI: Da braucht man eben einen Dampfkochtopf, der das Ganze ein bisschen beschleunigt; eine institutionelle Massnahme, die die Leute dazu zwingt, sich zu fokussieren. Es braucht einen hochschulpolitisch gewollten Schonraum für eine bestimmte Zeit, damit man an Dingen, die wesentlich scheinen, arbeiten kann. Das Labor der Naturwissenschaftler ist ja auch eine solche Schutzzone.

Gesprächsteilnehmer

HANS WEDER, 56, Professor für Neutestamentliche Theologie, Exegese und Hermeneutik, Rektor der Universität Zürich

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE: Hermeneutik, neutestamentliche Theologie, Theologie und Naturwissenschaften

DAVID GUGERLI, 41, Professor für Technikgeschichte am Institut für Geschichte der ETH

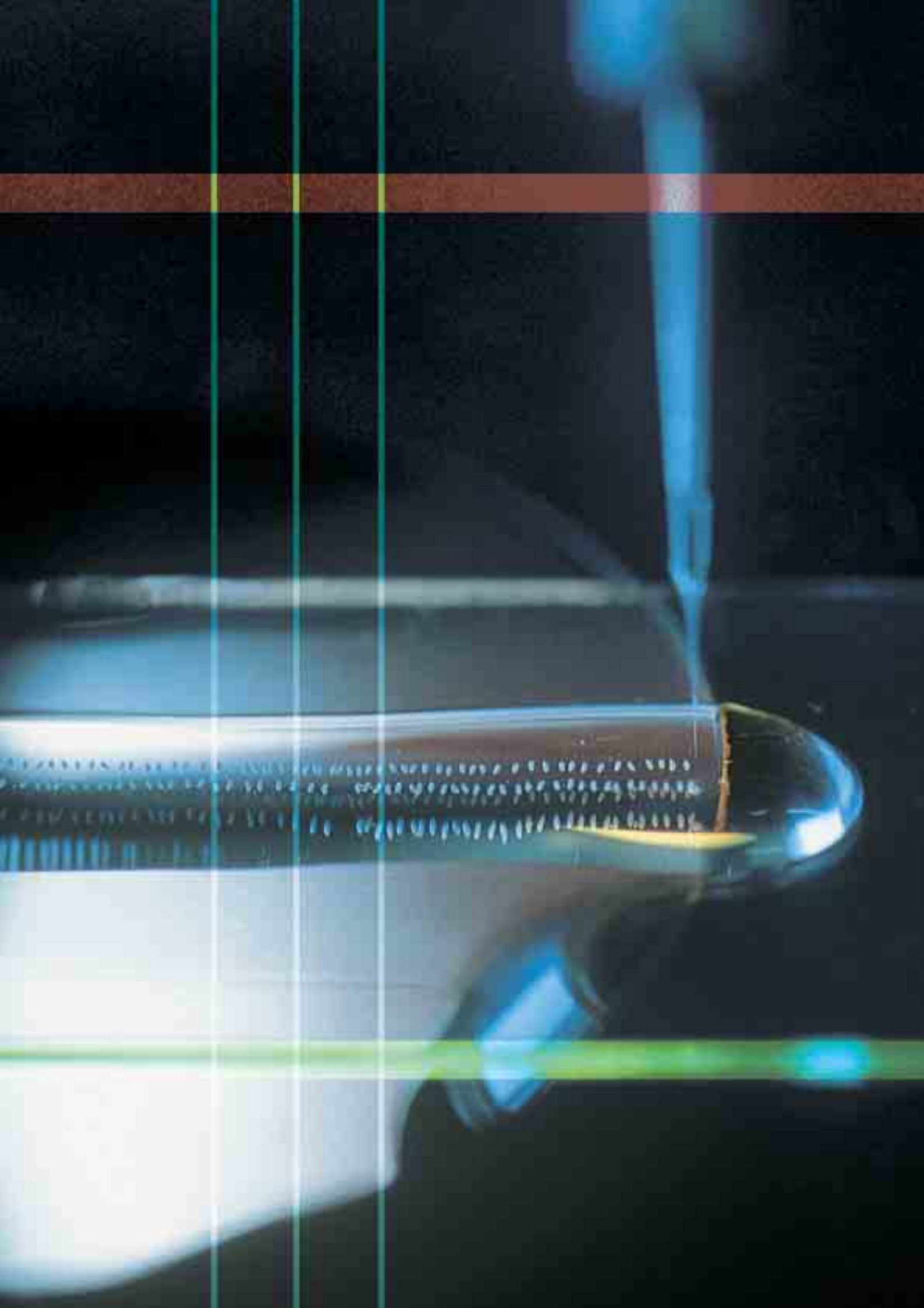
FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE: Geschichte der Energie, der Telekommunikation, des technisierten Körpers und der künstlichen Räume

DORA FITZLI, 32, Biochemikerin, Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Staatssekretariat, Gruppe für Wissenschaft und Forschung, Bern

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE: Entwicklungsneurobiologie, Dialog Wissenschaft – Gesellschaft

MICHAEL HOTTIGER, 36, Professor für Molekularbiologie am Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie der Universität Zürich, Mitinhaber der Spin-off-Firma Dualsystems Biotech AG

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE: Molekularbiologie von Entzündungsprozessen



Alpenblick und Fieberkurve

Kurven, Karten, Fotografien, Magnetresonanzbilder: Wenn alle meinen, das Gleiche zu sehen und zu verstehen, dann ist dies die Wirklichkeit. «Ganz normale Bilder» ist ein Sammelband über die Überzeugungskraft des scheinbar Selbstverständlichen und wie sie visuell hergestellt wird.

Der Sehsinn ist der wichtigste Orientierungssinn des Menschen. Kein Wunder, wenn wir ihm blind vertrauen. Dass dieses Vertrauen auch getäuscht, manipuliert, missbraucht werden kann, weiss jeder, der sich ein wenig mit der Rolle der Fotografie in Politik, Propaganda und Medien auskennt. Doch darum geht es diesem Buch nicht. Es geht vielmehr um Bilder, die für sich in Anspruch nehmen, Realität objektiv, wissenschaftlich und überprüfbar darzustellen, wie Karten, Diagramme, Stadtpläne oder Magnetresonanzbilder.

Der gelenkte Blick

Ihre Überzeugungskraft gewinnen diese Darstellungen paradoxerweise gerade nicht dadurch, dass sie Wirklichkeit möglichst direkt abbilden, sondern dass sie sie mittels komplizierter Apparaturen abstrahieren, standardisieren und zusammenfassen. Dass wir diese Lenkung unserer Sehweise offenbar brauchen, um selbst scheinbar offensichtlichen Dingen eine Struktur zu geben, zeigt eindrücklich der Beitrag von Daniel Speich, der sich unter anderem mit der historischen Wahrnehmung des Alpenpanoramas der Stadt Zürich befasst. Erst im 19. Jahrhundert wurde dieses nämlich als visuelles Spektakel wahrgenommen und nicht einfach als lästiges Hindernis auf den Handelswegen nach Süden – mit eindrücklichen Folgen für die Stadtentwicklung. Wie sich städtebauliche Theorien und Wertvorstellungen in Karten



David Gugerli, Barbara Orland (Hg.): *Ganz normale Bilder. Historische Beiträge zur visuellen Herstellung von Selbstverständlichkeit.* Reihe Interferenzen 2, Chronos Verlag, Zürich 2002. ISBN 3-0340-0551-2

niederschlagen und wie diese wiederum die Zukunft der Städte beeinflussen, vermitteln die Beiträge von Angelus Eisinger und Jens Lachmund. Komplexe Gegebenheiten räumlicher, sozialer und botanischer Natur werden in Karten und Plänen zusammengefasst, hervorgehoben und in neue Zusammenhänge gestellt und damit erst lesbar, planbar und gezielt beeinflussbar – zumindest für die Angehörigen der entsprechenden Fachcommunity.

Die Norm der Kurve

Unschlagbar in ihrem Abstraktionsgrad und in ihrer Vereinfachung komplexer Zusammenhänge ist die Kurve. Obwohl visuell denkbar ungenständig, ist sie zur nicht mehr wegdenkbaren Ikone jeder Wirtschaftsseite in den Medien geworden, zum Orakelhandwerk jeder Prognose, zur Basis medizinischer Ratgeber. Wachstumskurven oder

Regressionskurven, Idealgewichtskurven oder Fieberkurven – Kurven zeigen nicht nur Entwicklungen, ihre eigentliche Wirkung entfalten sie vielmehr da, wo die Grenzwerte, innerhalb dessen etwas als «normal» verstanden werden kann, mitgedacht werden. Ohne solche zugrunde liegenden Normvorstellungen verlore die Kurve einen guten Teil ihrer Attraktion, wie Jürgen Link überzeugend darlegt. Auch für Jakob Tanner in seinem Beitrag über Wirtschaftskurven gibt es keine «stummen Kurven» die für sich allein sprechen könnten. «Wirtschaftskurven machen Sinn nur durch ihre Verbindung mit narrativen Mustern und strukturieren Plots.» Eine Beobachtung, die ihre Entsprechung in überraschender Weise in der Entwicklung der medizinischen Fieberkurve findet, welche seit 1850 in Gebrauch kam und sich zunehmend zum Orientie-

rungsmuster für normale und anormale Krankheitsverläufe entwickelte (vgl. den Beitrag von Volker Hess).

Apparate und Körperbilder

Die Geschichte der Fieberkurve zeigt auch, wie eng die Bildgebung in der Medizin mit der Entwicklung entsprechender technischer Apparate verknüpft ist. Schon die Entwicklung der Fieberkurve setzte ja ein Messinstrument voraus, das Temperaturdaten unabhängig von den subjektiven Einschätzungen und Beschreibungen der Patienten erfasste. Wie eine neue bildgebende Technologie überhaupt Einzug in die Medizin findet, beschreibt Barbara Orland in ihrer Fallstudie zum Einzug der Magnetresonanztchnik ins Kinderspital Zürich. Dass eine Methode, die zunächst Physikern, Chemikern und Biologen gedient hatte, überhaupt so früh ausgerechnet in die klinische Praxis eines Kinderspitals aufgenommen werden sollte, hatte handfeste praktische Ursachen: Babys waren aufgrund ihrer geringen Grösse besonders geeignete Studienobjekte für eine Apparatur, deren Magneten zunächst nur begrenzt grosse Öffnungen hatten. Die mit der neuen Technik verbundenen Probleme technischer, organisatorischer aber auch referentieller Art (was zeigen die erhobenen Daten, und wie sind sie zu deuten), bilden ein spannendes Stück neuerer Innovationsgeschichte.

Martina Märki

Eine Gedächtnispille gefällig?

Sie untersucht den Prozess des Lernens und entdeckte ein Protein, das das Vergessen regelt. Ein Gespräch mit der ETH-Neurobiologin Prof. Isabelle Mansuy über das Vergessen, frühkindlichen Stress sowie Experimente an gentechnisch veränderten Mäusen.

Wenn man sie trifft, erobert sie einen mit ihrem französischen Charme. Mit ihrer kleinen, zierlichen Statur gleicht sie äusserlich eher einer verträumten Künstlerin als einer Neurobiologin, die im Rahmen ihrer Arbeit manchmal auch zum Skalpell greifen muss.

Isabelle Mansuy, Assistenzprofessorin am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich, sorgte vor kurzem für Aufsehen in den Medien: Ihre Forschungsgruppe fand heraus, dass für den Prozess des Vergessens ein Protein namens PP1 verantwortlich sei: «Mit dem Ausschalten dieses Proteins können wir den Prozess des Vergessens stoppen», erklärt Mansuy.

Mäuse herstellen

Schon in früher Jugend wusste Mansuy, dass sie sich später einmal mit Physiologie beschäftigen möchte. In der Schule interessierte sie sich dafür, wie die Organe funktionieren, machte aber anfangs zuerst eine Ausbildung als Laborantin: «Damals wusste ich nur, dass ich die Arbeit im Labor mag.» Und obwohl sie keinen einzigen Tag als Laborantin im Labor verbrachte, kam sie nach einer Ingenieurschule an die Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg (ESBS), was ihr als Eintrittsticket für ein Praktikum bei Novartis diente. Den grossen Pharmakonzern sah sie als Chance, die komplizierte Technik der Erzeugung von transgenen Mäusen zu meistern: Dort konnte sie zwar molekulares



Manchmal muss sie auch zum Skalpell greifen: Prof. Isabelle Mansuy, Neurobiologin an der ETHZ.

Klonen und alles rund um die Molekularbiologie lernen, aber wie man transgene Mäuse züchtet, blieb ihr auch nach ihrer neunmonatigen Tätigkeit noch ein Rätsel. Ihre Postdocarbeit bezeichnet Mansuy rückblickend als eine befriedigende Zeit, denn dort ging ihr lang ersehnter Traum endlich in Erfüllung: Während ihres Aufenthaltes an der Columbia University von 1994 bis 1998 konnte sie ihre erste transgene Maus «herstellen». «Sie verbrachten einen Tag damit, mir diese komplexe Technik zu erläutern; danach wurde ich ins kalte Wasser geworfen und musste alles selbst machen», erinnert sie sich. Monatelang durfte sie üben, bis sie es meistern konnte. Man sammle befruchtete Eier von einem Mausweibchen, beschreibt die junge Neurobiologin das Verfahren, und nehme mit Hilfe eines Mikroskops und Mikromanipulatoren eine Mikroinjektion

chens vorstellen, dass die Experimente mit dem Ausschalten des PP1-Proteins auch am menschlichen Körper funktionieren würden? «Ja, durchaus, aber das Ganze muss noch getestet werden. Das müssten dann auch nicht unbedingt chirurgische Eingriffe sein: eine gewöhnliche «Gedächtnis»-Pille oder noch besser ein Nasalspray, der schnell ins Gehirn eindringt, würden reichen», erklärt die Forscherin.

Solange solche Experimente Menschen mit Gedächtnis- und Lernproblemen helfen könnten, solle man sie machen, ist Mansuy überzeugt. Doch eine ethische Grenze müsse auch respektiert werden: «Für Leute mit «ästhetischen» Wünschen oder solche, die «einfach klüger sein» wollen, hätte sie kein Verständnis», betont die Wissenschaftlerin. Neben der Forschung über das «Protein des Vergessens» beschäftigt sich die Forschergruppe um Prof. Mansuy seit zwei Jahren auch mit der Untersuchung von frühkindlichem Stress und seinem Einfluss auf das zukünftige Verhalten eines Individuums. Eine ihrer Zukunftsvisionen sieht die gebürtige Französin in der Kombination von Gentechnologie (z. B. Transgenetik) mit Beeinflussung der Umgebung: «Auch wenn man «kranke Gene» geerbt hätte, aber dafür in einer glücklichen Familie aufwachsen würde, liessen sich somit Gehirnstörungen vermeiden.»

Vanja Lichtensteiger-Cucak

mit dem einzuschleusenden Gen vor. Danach reimplantiere man das Ei chirurgisch in eine andere Maus. Hatte die Forscherin keine emotionale Barriere beim ersten Seziersversuch? «Nein, es war solch ein starker Wunsch von mir, das zu machen», sagt die ETH-Wissenschaftlerin dezidiert. Ihr Wunsch, Wissenschaftlerin zu werden, war aber nicht immer so bestimmt: «In meiner Familie gab es keine Wissenschaftler, deshalb hatte ich keine klare Vorstellung davon, was ein Wissenschaftler wirklich macht.»

Nicht für Neunmalklüge

Könnte sich die junge, ambitionierte Neurobiologin und Mutter eines kleinen Mäd-

Die altherwürdige Universität hat einen bunten Ableger bekommen: das Containergebäude an der Schönberggasse. In den elf Zimmern, verteilt auf zwei Stockwerke, wird seit Beginn des Wintersemesters fleissig studiert.

Studieren im Container

Die Expo 02 hatte ihren Monolithen, die TV-Show Big Brother ihren Wohncontainer. Nun setzt auch die Universität auf modernes Gebäudedesign: Seit Beginn des Wintersemesters steht ein Container-Seminarhaus an der Schönberggasse 11. Wegen seiner bunten Farben gleicht es von aussen einem Bienenhaus, drinnen aber unterscheidet es sich nicht von anderen Seminarräumen.

Weiss gestrichene Wände, Tische, Stühle, grosse Fenster, Hellraumprojektor, Beamer – überhaupt ist an Technik alles vorhanden, was es für den Unterricht von Phil.-I-Fächern braucht. Einzig die Wandtafeln fehlen. «Das ist schade», beklagt sich eine Dozentin und fügt hinzu: «Neue Medien haben noch nie die alten verdrängt. Das Fernsehen nicht

die Zeitung, der Beamer nicht die Wandtafel.»

Kritische Stimmen

Die Studenten plagen andere Sorgen: «Es riecht nach Farbe, weil alles noch so frisch ist», oder: «Im Gang hat es keine Stühle oder Bänke, auf die man sich in der Pause setzen kann.» Viele sind kritisch. Sie haben eine dezidierte Meinung: «Im Gang ist es kalt, im Zimmer warm», meint eine Spanischstudentin, worauf sie ihre Kollegin in die Seite stupft: «Dir ist heiss, weil du gerade einen Vortrag hattest!»

Aber auch ein angehender Ethnologe bestätigt, dass es im Gang kalt ist. Jemand anders bemängelt, dass es in den Zimmern keine Lüftung hat. Das stört auch einen Wirtschaftsdozenten; er ist sogar ziemlich verärgert darüber. «Nach ei-

Unkonventionelle Lösung der Raumnot an der Universität Zürich Zentrum: Die elf Seminarräume des bunten Containerhauses an der Schönberggasse bieten rund 400 Studierenden Platz.





ner halben Stunde ist man schweissgebadet. Unterrichtet man in einem der unteren Zimmer gegen die Schönberggasse, kann man nicht mal die Fenster öffnen, weil dauernd Leute vorbeigehen.»

Zugegeben: Die Luxuseite des Containers ist die andere, die gegen den Rechberg hin. Eine Soziologin steht dort am Fenster, den Pausenapfel in der Hand, und lässt ihren Blick über die Stadt schweifen. «Hier gibts doch eine schöne Aussicht!» kommentiert sie, ihr Püschchen sichtlich geniessend. Die Sache mit dem Container habe sie sich schwierig vorgestellt. Jetzt, da er steht, hat sie ihre Meinung geändert – wenigstens fast: «In den engen Gängen und Treppen siehts doch sehr provisorisch aus. Aber ist man erst mal im Zimmer, ist es nicht mehr so schlimm.»

Günstige Räume

Schlimm findet Projektleiter Kurt Scherbaum den Container überhaupt nicht. Auch nicht stilllos, wie einige Studierende und Dozierende finden. Ihm gefallen die bunten Farben, und das Wichtigste, mit dem Container konnte das Bedürfnis der Universität nach Raum schnell und billig erfüllt

werden. «Die zwei Millionen sind gut angelegt. Es hat Platz gegeben für die doppelten Maturitätsjahrgänge.»

Verwöhnt sei man hier in der Schweiz, kritisiert er die negativen Stimmen, man müsse bei uns lernen, mit den Ansprüchen zurückzugehen. «Wenn Sie wenig Geld haben, dann können Sie weiter Filet essen oder anfangen zu sparen.» Genau Letzteres tat die Universität – musste sie tun, nach der Finanzbremse des Kantons. Denn seit ihrer Selbständigkeit nach der Abstimmung von 1998 hat die Universität ihr Geld eigenverantwortlich einzuteilen.

Für das rund vierzehnköpfige Team der Abteilung Bauten und Räume, dem Scherbaum angehört, war deshalb von Anfang an klar: Ein Container musste her. Warum aber ausgerechnet die begehrten Parkplätze an der Schönberggasse opfern, wo diese doch besonders rar sind? Scherbaum überlegt keine Sekunde: «Die Uni hat sich um den Lehrbetrieb zu kümmern, nicht um Parkplatzprobleme.»

Im Zentrum gibt es nicht mehr viel Spielraum für Neubauten. Gerade darin liegt ein weiterer Vorteil des frei stehenden Containers: Er ist in seine



Bild: Frank Bröderli

Einzelteile zerlegbar und kann an einen andern Standort verschoben werden. Dies werde künftig auch der Fall sein, bestätigt Scherbaum. Wann das provisorische Gebäude den Ort wechseln wird, ist aber noch offen. Für den Architekten, Bernhard Andres, indes ist klar, dass sein Container mindestens für die nächsten fünf Jahre an der Schönberggasse 11 stehen bleibt. So lange nämlich läuft die Bewilligung, «und meist gibt es dann eine Verlängerung für weitere fünf Jahre.»

Rotterdam und Barcelona

Bernhard Andres ist Mitbegründer der Zürcher Firma Boskoop und machte sich selbständig, als seine Chefs ihr Büro auflösten. Den Auftrag der Universität konnte der 33-jährige Architekt übernehmen. Wegen der vielen Vorgaben, die ein Lehrbetrieb mit sich bringt, waren seiner Kreativität enge Grenzen gesetzt. Einzig bei der Aussengestaltung durfte er seiner Fantasie freien Lauf lassen – die Wände sind blau, grün und rot geworden.

«Ich dachte an die Häfen von Rotterdam und Barcelona, an die Warenumschlagplätze und an die Farben der Schiffscontainer. Diese Hafenbilder



Bilder: Marc Latzel/Lookat



Bild: Frank Bruderi

Die Häfen von Rotterdam und Barcelona inspirierten den Architekten Bernhard Andres bei der Gestaltung des Containerhauses.

haben mich inspiriert», erklärt Bernhard Andres. Die Vision der Meere überzeugte auch die kritische Bauherrin, die Baudirektion des Kantons. Sie hatte entgegen den Sparvorsätzen der Universität gefordert, dass der Neubau «etwas hergebe».

Rollstuhlgängig

Nach der Zusage ging es dann ganz schnell: Der Aushub an der Schönberggasse begann Mitte Juni 2002, im August trafen die 44 Container aus der Slowakei ein, es folgten die Aus-

bauarbeiten an den Boden- und Wandbelägen, Anfang September stand der Container.

Das bunte Häuschen bietet durchaus viel Gutes: Es ist rollstuhlgängig (wenigstens bis in den ersten Stock), energiesparend (es fliesst nur kaltes Wasser in den Toiletten) und es schafft auf zwei Stockwerken rund 400 weitere Sitzplätze (was einem grossen Hörsaal entspricht). Zudem sind alle elf Zimmer schalldicht, was für einen störungsfreien Unterricht wichtig ist, und an Mobiliar konnte auch gespart wer-

den, denn ein Teil der Tische und Stühle stammen von der Rämistrasse 74.

Bleiben einzig die elektrischen Storen, die bei wechselhaftem Wetter mit ihrem automatischen Rauf- und Runtergehen die Nerven der Benutzer strapazieren könnten. Und die eingesparte Aussenfassade, die ohne Speichermasse im Sommer und Winter zu merkwürdigen Temperaturen führen könnte. Ganz wie am Hafen: Da ist das Wetter manchmal auch launisch.

Manuela Moser

«Life Sciences»
1. Lektion:

«Ich auch»-Fach

Ich muss etwas gestehen: Manchmal habe ich ganz schön Mühe mit der ganzen «Alma-Mater-Besserwissererei». Schon während des Studiums bekam ich immer wieder zu hören, dass meine Vorgehensweise zu lebensnah sei (man sagte natürlich «praxisorientiert»), und Wissenschaft und Leben vertragen sich bekannterweise nicht immer. Oder doch? Wie auch immer, ich habe mich entschlossen, ein wenig aus «meinem Lebenslabor» zu plaudern.

Wir schwitzen seit längerem zusammen. Mein Tuch und ich. Nicht nur schwitzen tue ich, auch zu dichten versuche ich dabei: Denn die Geräte, die mich aus meiner Winterdepression rausziehen sollten, sind auf die wildesten Namen getauft: Chest Press, Pec Deck, Abdominal Flexion, Back Extension, Lower Back Bench, Crunch Bauch Bank, Bauchbrett «Bogen», Finger beugen ... Ich dichte (zwar im Stillen), und sogar zu reimen versuche ich, während einer neben mir schnauft und ein anderer aus der Ecke jault. Ich bin leise (obwohl das nicht meine Art ist), ich röchle nicht. Ich merke, dass ich die einzige Frau im Raum bin. Dies registrieren, glaube ich, auch die anderen. Denn kaum setze ich mich vorsichtig auf das Abdominal-Flexion-Wunder, schnallt sich einer mit dem Gürtel auf dem «Leg Extension-Monster» an, ausgerechnet vis-a-vis von mir, und hippt locker mit seinen zusammengepressten Beinen auf und ab – mit einem Gewicht von 25 Kilo.

Dann fällt mir noch ein Melancholiker auf: einer, der nach jeder Übung seinen Kopf hinunterbeugt und dabei unheimlich traurig aussieht. Schade, dass sich Aki Kaurismäki nicht rumtreibt, sonst hätte Mr. Sad schon längst ein Engagement bei ihm. Von Competition-Mentalität («Ich auch!») ganz zu schweigen: Ich ertappe mich selbst, wie ich das Gewicht meines Vorgängers überprüfe, den Zusammenhang mit seiner Optik herzustellen versuche, erwische aber auch Männer, die dasselbe sogar bei mir machen. Das letzte Wiegen auf der Waage entpuppt sich als ein gut vorbereitetes Verfahren: Ich achte darauf, dass mir niemand über die Schulter guckt und die schreckliche Zahl auf dem Display aufschnappt. Es genügt zu verraten, dass es sich um eine Zahl handelt, die das Alter der Män-



Illustration: Pierre Thomé

ner definiert, in dem sie ihre Midlife Crisis schon längst hinter sich haben und schon einige Jahre friedlich in Pension schlummern. Alles klar? Dabei sehe ich gar nicht so heavy aus. Nur die blöde Zahl, die immer alles vermasselt. Das werde ich schon hinkriegen, schwöre ich mir.

Kaum bin ich aus «Dante's Purgatorium» hinausgekommen, sehe ich mich mit einer Variante des Lebensfachs «Ich auch» konfrontiert: Eine Bekannte schaut mich an und fragt, wieso ich so frisch aussehe (ein dankbares Adjektiv, wenn einem nichts besseres einfällt; genauso wie das gute, alte «nett», oder der «schicks Täschli häsch»-Versöhnungsversuch). Also, ich erzähle ihr, von wo ich gerade herkomme, und sie: «Ich auch; ich arbeite gerade an einer Publikation.» Ich frage ver-

wirrt, ob sie mit einem Laptop im Krafraum zu sitzen pflege. Natürlich nicht, war die Antwort, aber sie habe ihre Deadline diese Woche. Hm, merkwürdige Sitten, dachte ich anfangs, bis mir vor kurzem eine Kollegin über den Weg lief. Wir führten einen unverbindlichen Small Talk, bis die Frage kam, was ich so mache. Obwohl ich willig war, Auskunft zu geben, unterbrach sie mich in der Mitte des Satzes: «Ich auch», fiel sie mir ins Wort und fing an, über ein «Familienaufstellungsseminar» (nach Hellinger, versteht sich) vom letzten Wochenende zu schwafeln. Ein logischer Übergang in einer Konversation ist definitiv out, begriff ich endlich, denn die Macht des «Ich auch»-Effekts darf man nicht unterschätzen. Jawohl, wenn du nicht gewinnen kannst, kannst du ja wenigstens den Feind verwirren.

Und so war ich wild entschlossen, die «Ich auch»-Methode selbst einmal in die Praxis umzusetzen, als ich vor kurzem mit einem Filmemacher (den ich übrigens sehr schätze) über seinen nächsten Film sprach. Er suche eine attraktive Schauspielerin, begann er, und ich stürmte in seinen Satz hinein: «Ich auch, ich will einen Gedichtband veröffentlichen.» Er schaute mich konsterniert an und fragte dann nur, was ich trinken wolle. «Was nimmst Du?», fragte ich. Ein «Einerli» Salice, sagte er. Ich auch.

Vanja Lichtensteiger-Cucak

