Elisabeth Knust

Sonderforschungsbereich 590 „Inhärente und adaptive Differenzierungsprozesse“

Im April 2003 jährte sich zum 50. Mal die Aufklärung der Struktur der Desoxyribonukleinsäure, kurz DNA, Träger der genetischen Information.[1] Dieses Molekül, das sich aus nur vier Untereinheiten, den Desoxyribonukleotiden, zusammensetzt, bestimmt, ob ein Organismus ein Bakterium, eine Hefezelle, ein Wurm, eine Maus oder ein Mensch wird. Aber die DNA trägt nicht nur die Information für die einzelnen Bausteine des Körpers, die Zellen, in sich, sondern darüber hinaus auch den Bauplan selbst, der festlegt, wann bestimmte Organe gebildet und wo im Körper sie lokalisiert sein müssen und wie sie funktionieren. Heute wissen wir, dass, abgesehen von wenigen Ausnahmen, die genetische Information aller Zellen eines Organismus identisch ist. Die Vorgänge, die zur Ausprägung zelltypspezifischer Merkmale führen, werden unter dem Begriff „Differenzierung“ zusammengefasst. Ursache für die Verschiedenartigkeit der Zellen ist die Tatsache, dass sie jeweils nur einen Teil der genetischen Information nutzen und umsetzen, d. h. nur einen Teil aller vorhandener Gene exprimieren. In den meisten Fällen wird ein einmal differenzierter Zustand beibehalten: Eine Muskelzelle bleibt immer eine Muskelzelle. Unter bestimmten, meist von außen wirkenden Faktoren kann ein differenzierter Zustand aufgehoben bzw. modifiziert werden – ein Prozess, der in den meisten Fällen mit einer Änderung der genetischen Aktivität einhergeht. Die Steuerung dieser Prozesse und insbesondere die molekularen Mechanismen, die „differentielle Genexpression“ kontrollieren und damit zur Ausprägung spezifischer Merkmale während der Individualentwicklung oder zur Änderung dieser Merkmale durch Einwirkung äußerer Faktoren führen, sind die zentralen Fragestellungen aller Arbeitsgruppen des seit Juli 2001 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereichs (SFB) 590 „Inhärente und adaptive Differenzierungsprozesse“.[2] Die meisten Arbeitsgruppen sind in biologischen Instituten tätig (Institut für Mikrobiologie, Institut für Genetik, Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen, Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Tiere, Abteilung für Molekulare Parasitologie), eine Arbeitsgruppe ist Mitglied der Medizinischen Fakultät (Labor für Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik). Unterstützt werden die Arbeiten durch die im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum (BMFZ) vorhandene Expertise zur genomweiten Untersuchung von Genexpression.

Differenzierungsprozesse während der Entwicklung unterliegen der genetischen Steuerung

Viele Organismen, einschließlich des Menschen, sind aus tausenden von Zellen aufgebaut, die sich in viele verschiedene Zelltypen unterscheiden lassen, wie z. B. Muskelzellen,

[1] Vgl. Watson und Crick (1953).

[2] http://www.biologie.uni-duesseldorf.de/sfb590.html (29.10.2003).

Nervenzellen, Blutzellen und Hautzellen. Die Entwicklung eines vielzelligen Organismus beginnt mit der Befruchtung der Eizelle, wobei sich das genetische Material der Eizelle mit dem des Spermiums vereinigt. Durch Zellteilungen entstehen aus dieser einen Zelle viele Zellen, wobei vor jeder Teilung das genetische Material identisch verdoppelt wird, um dann gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt zu werden. Im nächsten Schritt erfolgt die Festlegung der Zellen auf ein bestimmtes Entwicklungsschicksal, was bedeutet, dass sie sich nun nicht mehr in alle möglichen Zelltypen entwickeln können; sie verlieren ihre *Pluripotenz*. Schließlich erfolgt die *Differenzierung*, also der Vorgang, der zur Ausprägung zelltypspezifischer Merkmale führt, so dass nun eine Unterscheidung der Zellen, etwa durch Unterschiede in der Form und der Physiologie, möglich wird. Nur sehr wenige Zellen eines Organismus behalten die Fähigkeit, alle oder wenigstens viele andere Zelltypen zu bilden. Dies sind die Stammzellen. Der entscheidende Vorgang, der zur Ausbildung einer differenzierten Zelle führt, ist die *differentielle Genexpression*, die in einer menschlichen Zelle dafür sorgt, dass von den etwa 23.000 Genen nur ein kleiner Prozentsatz aktiv ist, von denen wiederum nur einige spezifisch in einem bestimmten Zelltyp ausgeprägt werden. So wird etwa in den Erythrozyten (roten Blutkörperchen) neben den in allen Zellen exprimierten „Haushaltsgenen“ Hämoglobin synthetisiert, um den Sauerstofftransport zu ermöglichen, Nervenzellen bilden bestimmte Rezeptormoleküle, um chemische Signale zu empfangen, und Muskelzellen synthetisieren Myosin, das ihre Kontraktion erlaubt. Daraus ergibt sich die Frage nach den Mechanismen und Prinzipien, die dafür verantwortlich sind, dass aus einer einzigen Zelle, der befruchteten Eizelle, ein ganzer Organismus mit seinen verschiedenen Zelltypen, Geweben und Organen, einschließlich der artspezifischen Gestalt und Funktion, entsteht. Und weiter, wie aus den vielen tausend Genen des Genoms diejenigen erkannt und aktiviert werden, die zur Bildung einer differenzierten Zelle führen und wie diese Aktivität aufrechterhalten wird, um die zelltypspezifischen Funktionen zu gewährleisten.

Was ist ein Modellorganismus?

Diese für die Entwicklung aller Organismen zentrale Frage wird seit vielen Jahren an so genannten Modellorganismen untersucht. Wie der Name vermuten lässt, untersucht man an diesen modellhaft Vorgänge, von denen man annimmt, dass sie universaler Natur sind und deshalb in gleicher Weise auch in anderen Organismen ablaufen und denselben oder ähnlichen Kontrollmechanismen unterworfen sind. Dabei ist zu bedenken, dass sich jeder heute lebende Organismus im Verlauf der Evolution spezialisiert, und demzufolge auch einige Spezialisierungen in der Steuerung seiner Entwicklungsprozesse ausgebildet hat, die möglicherweise nicht immer universal verwendet werden. Dennoch brachte die Erforschung verschiedener Modellorganismen erstaunlich ähnliche und damit evolutionär konservierte Regulationsmechanismen von Differenzierungsprozessen zutage.[3]

Was zeichnet einen Modellorganismus aus? Die von den Forschern im SFB verwendeten Modellorganismen umfassen einzellige Organismen, wie die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* und die Spalthefe *Schizosaccharomyces pombe*, tierische Organismen, wie den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, die Taufliege *Drosophila melanogaster* und die

[3] Vgl. Hedges (2002).

Maus *Mus musculus*, und Pflanzen, wie die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*. Der Vorteil dieser Organismen als Versuchsobjekte ist vielfältig:

a) Diese Organismen lassen sich relativ einfach (und nicht zu kostenaufwändig) züchten und vermehren und produzieren in der Regel viele Nachkommen.

b) Da sie schon seit vielen Jahren als Forschungsobjekte verwendet werden, ist das Wissen über ihre Biologie, Physiologie und Genetik sehr groß.

c) Alle diese Organismen sind einer genetischen Analyse zugänglich. Was bedeutet das? Die Beteiligung eines Gens an einem bestimmten Prozess wird dann sichtbar, wenn die Funktion dieses Gens ausfällt, wenn also eine Mutation in diesem Gen vorliegt. Ist z. B. in einer Fliege ein Gen mutiert, so dass die normalerweise roten Augen nun weiß sind, kann man daraus den Schluss ziehen, dass die Normalfunktion dieses Gens an der Synthese oder der Ablagerung des roten Pigments beteiligt ist. Wenn man bedenkt, dass die ersten *Drosophila*-Mutanten im Jahr 1910 von Thomas Hunt Morgan isoliert wurden und seitdem jährlich viele neue Mutationen isoliert worden sind, kann man sich gut vorstellen, dass inzwischen viele tausend Mutanten existieren. Und dies gilt nicht nur für die Fliege, sondern ebenso für die anderen hier vorgestellten Modellorganismen.[4] Die über die Jahre entstandenen Mutanten der jeweiligen Organismen werden in bestimmten Labors gesammelt, registriert und gezüchtet und können von dort bezogen werden. So kann man im „*Drosophila* Stock Center“ in Bloomington, USA,[5] sehr viele verschiedene Mutanten beziehen, im Jackson Laboratory[6] werden tausende von Maus-Mutanten gehalten und ständig neue erzeugt, und über den *C. elegans*-Server[7] kann man zahlreiche Wurm-Mutanten erhalten.

d) Inzwischen sind die Genome der hier vorgestellten Modellorganismen sowie solche weiterer Organismen vollständig sequenziert (Tabelle 1).

Entwicklungsgenetiker können vielfältige Information aus diesen Ergebnissen ziehen.[8] Jedoch setzt dies die Kenntnis voraus, wie man mit diesen Daten umgeht, wobei die Bioinformatik einen bedeutenden Beitrag leistet.[9] So kommt man, je nach verwendetem Algorithmus, zu unterschiedlichen Vorhersagen über die Zahl der im menschlichen Genom vorhandenen Gene, die zwischen 22.000 und 32.000 liegen. Da viele Gene phylogenetisch konserviert sind, ist es nun relativ einfach, ein Gen, dessen Funktion in einem Organismus bereits bekannt ist, aus einem anderen Organismus zu isolieren, um in diesem seine Funktion zu studieren und durch vergleichende Analysen Gemeinsamkeiten oder Unterschiede herauszuarbeiten. Auch kann man mit Hilfe dieser Information genomweite Untersuchungen zur Analyse sämtlicher Gene, die in einer bestimmten Zelle transkribiert werden, durchführen. Da, wie oben ausgeführt, verschieden differenzierte Zellen unterschiedliche Gene exprimieren, kann man auf diese Weise zu einer ziemlich umfassenden Beschreibung verschiedener Zelltypen gelangen.

---

4 Vgl. Nagy *et al*. (2003).
5 http://flybase.bio.indiana.edu/ (29.10.2003).
6 http://www.jax.org/ (29.10.2003).
7 http://www.cbs.umn.edu/CGC/ (29.10.2003).
8 Vgl. Anderson und Ingham (2003).
9 Vgl. Kanehisa und Bork (2003) und Martin (2002).

Spezies	Jahr der Veröffentlichung	Genomgröße [x 10^6 Basenpaare]	ungefähre vorhergesagte Zahl der Gene
im SFB verwendete Modellorganismen			
Schizosaccharomyces pombe	2002	13.8	4.800
Caenorhabditis elegans	1998	97	20.000
Arabidopsis thaliana	2000	100	25.000
Drosophila melanogaster	2000	122	14.300
Mus musculus	2002	2.500	22.000
andere Organismen			
Saccharomyces cerevisiae	1996	12.5	6.300
Homo sapiens	2001	2.900	23.000-32.000
Fugu rubripes	2002	365	31.059
Anopheles gambiae	2002	278	13.638
Plasmodium falciparum	2002	22.8	5.268
Neurospora crassa	2003	40	10.082

Tabelle 1: Vollständig sequenzierte eukaryotische Genome (Stand: Beginn 2003)

Die unbestritten große Bedeutung von Modellorganismen manifestiert sich darin, dass in den letzten Jahren Erkenntnisse, die an ihnen gewonnen wurden, mit den Nobelpreisen für Medizin und für Physiologie ausgezeichnet wurden: im Jahr 1995 an Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus und Ed Lewis für ihre Arbeiten zur genetischen Regulation der frühen Embryogenese von *Drosophila*, im Jahr 2001 an Leland H. Hartwell, R. Timothy Hunt und Paul M. Nurse für Arbeiten zur Kontrolle des Zellzyklus, die u. a. an der Spalthefe *S. pombe* gewonnen wurden, und im Jahr 2002 an Sidney Brenner, H. Robert Horvitz und John E. Sulston als Anerkennung ihrer Arbeiten zur Entwicklungsgenetik von *C. elegans*, insbesondere der Aufklärung der genetischen Kontrolle der Organogenese und des Zelltods. Die Auszeichnungen verdeutlichen außerdem die besondere medizinische Bedeutung dieser Arbeiten, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Ursache vieler menschlicher Krankheiten in der Mutation von jeweils nur einem einzigen Gen zu finden ist und dass Defekte in der Regulation von Zellteilung und Zelltod zur Entstehung von Krebs führen können.

Die Ausbildung der Zellform steht unter genetischer Kontrolle

Die meisten vielzelligen Organismen entstehen aus einer Zelle und enthalten viele hundert Zellen. Andere Organismen existieren als Einzelzelle, was aber nicht heißt, dass sie nur in einer einzigen Form vorkommen. Sie können, je nach Differenzierungszustand oder Umgebung, ihr Verhalten ändern: Sie können miteinander kommunizieren, sich teilen, sich fortbewegen oder in einen Ruhezustand eintreten. Ähnliche Verhaltensänderungen findet man, vielfältig abgewandelt, auch in einzelnen Zellen von Geweben oder Organen eines vielzelligen Organismus: Auch diese senden und empfangen Signale, teilen sich oder können im Körper wandern. Deshalb kann das Studium dieser fundamentalen Prozesse in ein- und vielzelligen Organismen zur Aufdeckung allgemeingültiger Prinzipien zellulären Verhaltens beitragen.

Einer dieser fundamentalen Prozesse, die Zellmorphogenese, kontrolliert die Ausbildung der Gestalt einer Zelle. Die meisten Zellen sind nämlich nicht einfach rund, sondern haben eine für ihre Funktion optimal angepasste Form, die sehr häufig polarisiert ist. Viele von Ein- und Vielzellern durchgeführte Funktionen hängen von der Polarität der Zellen ab, etwa Zellwachstum, Zellteilung, Zellwanderung oder gerichtete Transportvorgänge. Dieser Bedeutung entsprechend arbeiten mehrere Gruppen im SFB an der Aufklärung der molekularen Grundlagen der Zellform und an den Mechanismen, die zu ihrer Veränderung führen. So ist die längliche Form der Hefe *S. pombe* Voraussetzung für das an den beiden Polen stattfindende Wachstum, und Mutationen in Genen, die Polarität kontrollieren, resultieren in Wachstumsdefekten: Die Hefezelle ist entweder völlig rund, weil sie überall gleichmäßig wächst, oder sie wächst an ungewöhnlichen Stellen aus, etwa in der Mitte (Abb. 1A).

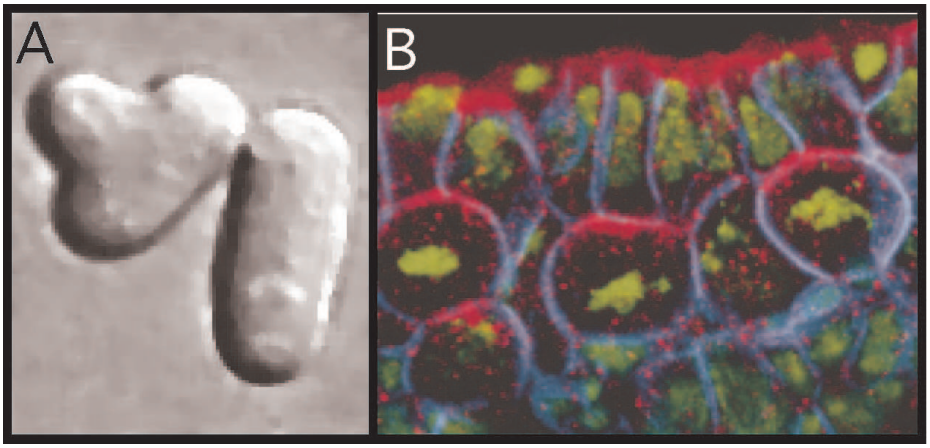

Abb. 1: Beispiele für verschiedene Zellformen. A. Eine normale Zelle der Spalthefe *S. pombe* hat eine längliche Gestalt (rechts), sie wächst nur an den beiden Polen. Mutationen können dazu führen, dass das Wachstum in der Mitte erfolgt (Ursula Fleig). B. Neuroblasten (*) im *Drosophila*-Embryo haben eine apiko-basale Polarität, die hier durch die apikale Lokalisation einer atypischen Proteinkinase (rot) deutlich wird. Die Proteinkinase ist auch in den darüber liegenden Epithelzellen apikal lokalisiert. Blau markiert den Umriss aller Zellen, grün die DNA (Andreas Wodarz).

Ein anderer Einzeller, der menschenpathogene Pilz *Candida albicans*, der Erreger der Soormykose, hat in seiner nicht pathogenen Form eine rundliche Gestalt. Unter bestimmten Bedingungen löst der Kontakt mit den Wirtszellen eine Änderung der Form aus, die Zellen werden länglich und bilden so genannte Hyphen aus, mit deren Hilfe nun das Wirtsgewebe durchdrungen werden kann. Auch die Neuroblasten, die Vorläuferzellen des zentralen Nervensystems im *Drosophila*-Embryo, sind polarisiert. Ihre Polarität manifestiert sich in der asymmetrischen Verteilung einzelner mRNAs und Proteine, von denen einige am apikalen, andere am basalen Pol lokalisiert sind (Abb. 1B). Diese werden bei der Zellteilung ungleichmäßig an die beiden Tochterzellen weitergegeben. Bei dieser so genannten asymmetrischen Zellteilung entstehen, anders als bei den meisten Zellteilungen, zwei verschiedenartige Tochterzellen, und somit stellt dieser Vorgang eine wichtige, auch von anderen Organismen genutzte Möglichkeit zur Ausbildung unterschiedlicher Zelltypen während der Entwicklung dar. Sind Neuroblasten eher runde Zellen, so sieht man wandernden

Zellen ihre Polarität bereits von außen an. Der eine, in Richtung auf das Ziel ausgerichtete Pol bildet Spezialisierungen aus, Lamellipodien, die, Füßen vergleichbar, Kontakt mit dem Untergrund herstellen und sich daran anhaften, um dann den entgegengesetzten Pol der Zelle vom Substrat abzulösen und einzuziehen. Bei diesem Prozess, den man etwa in Mesodermzellen des *Drosophila*-Embryos beobachten kann und der zur Ausbreitung der Zellen im Körper führt, müssen zahlreiche Komponenten des Cytoskeletts und der Plasmamembran asymmetrisch verteilt werden, um die Ausbildung spezialisierter Strukturen zu ermöglichen. Polarisierte Zellen kommen nicht nur einzeln vor, wie an den hier vorgestellten Beispielen gezeigt, sondern können auch als solche in einem Gewebeverband vorliegen. Epithelien kommen in allen vielzelligen Organismen vor und bilden dort Abschlussgewebe, die verschiedene Bereiche des Körpers voneinander oder gegen die Umwelt abtrennen und den selektiven Austausch von Molekülen zwischen außen und innen kontrollieren. Epithelien findet man etwa im Darm, wo sie das Darmlumen vom restlichen Körper trennen, oder in der Haut, wo sie das Körperinnere gegen die Außenwelt schützen (Abb. 1B). Die Anwendung genetischer Methoden zur Untersuchung der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Epithelpolarität im *C. elegans*- und *Drosophila*-Embryo hat viele Gemeinsamkeiten in der Regulation aufgezeigt, die nicht nur bei Invertebraten, sondern ebenfalls bei Wirbeltieren, einschließlich des Menschen, wirksam sind.

Transkriptionsfaktoren kontrollieren differentielle Genaktivität

Besteht der erste Schritt bei der Entwicklung vielzelliger Organismen in der Bildung unterschiedlicher Zelltypen, so erfordert die Ausbildung von Geweben und Organen darüber hinaus die korrekte räumliche Anordnung dieser Zellen. Die Bildung eines Beins setzt nicht nur die Entstehung von Muskeln, Knochen und Haut voraus, sondern die Knochen müssen sich innen befinden, an ihnen müssen die Muskeln befestigt sein und die Haut schließt die inneren Gewebe nach außen ab. Die Entwicklung einer funktionsfähigen Hand verlangt nicht nur die Bildung der einzelnen Finger, sondern der Daumen muss sich am Rand der Hand befinden und nicht etwa zwischen den anderen Fingern. Gerade Gliedmaßen sind ein gutes Untersuchungsobjekt zur Aufklärung der Mechanismen, die zur koordinierten Ausbildung biologischer Strukturen notwendig sind. Neben Signalmolekülen und ihren Rezeptoren spielen dabei vor allem Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle. Hierbei handelt es sich um DNA bindende Proteine, die an die regulatorischen Regionen anderer Gene binden und auf diese Weise deren Aktivität regulieren. Die Transkriptionsfaktoren sind also die eigentlichen Kontrolleure differentieller Genaktivität, indem sie andere Gene entweder aktivieren oder reprimieren. So führt der Ausfall der von den Irx-Genen kodierten Transkriptionsfaktoren bei der Maus neben anderen Defekten zur Bildung verschmolzener Finger, zum Fehlen von Fingern bzw. Zehen oder zur Ausbildung zusätzlicher Finger. Im Gegensatz zu den Gliedmaßen weist das Gehirn der Wirbeltiere eine ungleich höhere Komplexität auf. Man findet hier noch mehr verschiedene Zelltypen, die ebenfalls zu einer räumlich geordneten Struktur organisiert werden müssen. Der Ausfall eines Transkriptionsfaktors, genannt Gli3, führt hier zum vollständigen Verlust des Hippocampus, einer Struktur, die vor allem für die höheren kognitiven Funktionen des Gehirns nötig ist. Gli3 wirkt über die Regulation weiterer Transkriptionsfaktoren der *Emx*-Familie, die wiederum andere Gene regulieren. Zu diesen Zielgenen gehört auch das

zuerst bei *Drosophila*, später auch in der Maus nachgewiesene Gen *castor*, das einen weiteren Transkriptionsfaktor kodiert.

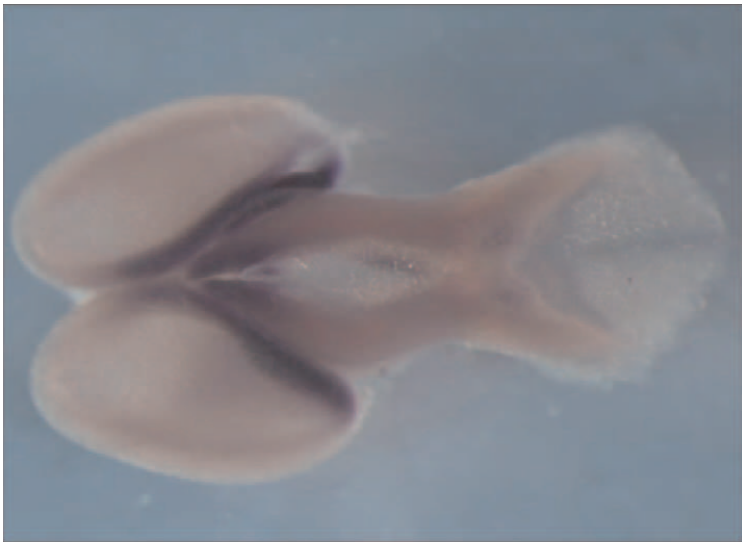

Abb. 2: Räumlich kontrollierte Transkription des Gens *castor* im Gerhirn eines 11,5 Tage alten Mausembryos. Die RNA (blau markiert) ist ausschließlich im Hippocampus zu erkennen (Thomas Theil).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch räumlich regulierte Expression verschiedener Transkriptionsfaktoren unterschiedliche Regionen im Gehirn definiert werden, die sich dann zu spezifischen Strukturen entwickeln (Abb. 2).

Die räumlich und zeitlich regulierte Aktivität von Transkriptionsfaktoren ermöglicht also die Kontrolle der Expression nachgeschalteter Gene, und diese wiederum führt zur Spezifizierung unterschiedlicher Zelltypen, die sich dann gegebenenfalls zu verschiedenartigen Geweben entwickeln. Die Allgemeingültigkeit dieser Aussage wird dadurch verstärkt, dass dies nicht nur für tierische Organismen, sondern ebenso für Pflanzen gilt. Auch Pflanzen bilden unterschiedliche Gewebe aus, etwa solche, die dem Stofftransport, der Wasser- und Nährstoffaufnahme oder der Photosynthese dienen. Wie in tierischen Organen bestehen diese oftmals aus unterschiedlichen Zelltypen, wodurch eine Arbeitsteilung ermöglicht wird, bei der z. B. verschiedene Schritte eines Stoffwechselprozesses in unterschiedlichen Geweben stattfinden. Das wurde bei der Photosynthese von Pflanzen, die an trockenen, heißen Standorten wachsen, erforderlich. Einerseits müssen diese für die Durchführung der Photosynthese CO_2 aus der Luft aufnehmen, wozu sie die Spaltöffnungen öffnen müssen. Andererseits führt die Öffnung der Spaltöffnungen aber zu Wasserverlust, was die Pflanzen vermeiden müssen. Um diesen Konflikt zu lösen, wurde die Synthese der Kohlenhydrate während der Photosynthese in zwei Schritte unterteilt, wobei der erste in den Mesophyllzellen der Blätter, der zweite in den Bündelscheidenzellen durchgeführt wird. Wie die Ausbildung dieser beiden Zelltypen mit ihrer unterschiedlichen Enzymausstattung während der Entwicklung gesteuert wird, ist weitgehend unbekannt. Klar ist, dass auch hier Transkriptionsfaktoren beteiligt sind und dass Unterschiede in der Expression regulatorischer Gene eine zentrale Rolle bei der Diversifizierung der Baupläne spielen.

Einwirkungen von außen verändern das genetische Programm

Die genetische Information einer Zelle bestimmt nicht nur ihre Differenzierung, sondern sie reguliert ebenso die Beibehaltung eines einmal erreichten Zustands. Die konstante Expression zelltypspezifischer Gene ermöglicht es – oftmals über viele Jahre hinweg –, dass die Nervenzelle eine Nervenzelle oder die Muskelzelle eine Muskelzelle bleibt. Organismen, und damit auch ihre Zellen, sind jedoch vielfältigen äußeren Einflüssen ausgesetzt, die es erforderlich machen, dass sie sich diesen Einflüssen anpassen, wenn sie nicht ihre Lebensfähigkeit riskieren wollen. Diese Tatsache bedeutet aber gleichzeitig, dass durch die genetische Information, die zwar nur zu einem kleinen Teil von differenzierten Zellen genutzt wird, unter veränderten Bedingungen nun auch andere Bereiche aktiviert werden können, da diese Information ja vollständig in allen Zellen vorhanden ist.

Mehrere Arbeitsgruppen im SFB befassen sich mit der Aufklärung von Mechanismen, die es Organismen ermöglichen, sich an veränderte Bedingungen anzupassen. Besonders stark ausgeprägte Anpassungsmechanismen haben Pflanzen entwickelt, da sie in viel höherem Maß als Tiere von ihrer Umgebung abhängig sind. Viele Differenzierungsprozesse sind vom Sonnenlicht abhängig, etwa die Samenkeimung, das Wachstum oder die Induktion der Blütenbildung. Besonders deutlich wird der Einfluss des Lichts während der Entwicklung des Keimlings. In diesem Stadium steuert das Licht die Differenzierung des gesamten Organismus, u. a. die Entwicklung der Chloroplasten, die Ergrünung oder die Entfaltung der Blätter. Da ein Keimling mal im Licht, mal im Schatten aufwächst, den jeweiligen Standort jedoch nicht ändern kann, haben viele Pflanzen die Möglichkeit entwickelt, Licht unterschiedlicher Wellenlängen zu nutzen. Über spezifische Lichtrezeptoren, die Phytochrome, können sie auf diese Weise Genaktivität steuern, so dass auch bei unterschiedlichen Lichtbedingungen der Ablauf eines normalen Entwicklungsprogramms gewährleistet ist (Abb. 3).

Im Gegensatz zu Pflanzen sind tierische Organismen viel flexibler und können in vielen Fällen ungünstigen Bedingungen ausweichen. Trotzdem können sie durch äußere Einwirkungen veranlasst werden zu reagieren. Besonders deutlich wird dies bei Verletzungen oder nach Befall durch Parasiten. Unter solchen extremen Umständen kann dann ein differenzierter Zustand aufgehoben oder modifiziert werden – ein Prozess, der meist mit einer Änderung der genetischen Aktivität einhergeht: Einige Gene werden abgeschaltet, andere angeschaltet. Im Extremfall kommt es dabei zum Verlust der Differenzierungsmerkmale und anschließend zur Wiederherstellung von Zellen mit den ursprünglichen Eigenschaften, was als Regeneration bezeichnet wird. So kann die Durchtrennung von Nerven weitreichende Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben: Erfolgt die Durchtrennung im Rückenmark, so führt das in schwerwiegenden Fällen zur Lähmung. Während Gewebe des peripheren Nervensystems bereitwillig regenerieren, findet Regeneration im zentralen Nervensystem nicht statt. Damit stellt sich die Frage, ob und, falls ja, worin sich die genetischen Programme des verletzten peripheren Nervensystems von denen des regenerationsgehemmten zentralen Nervensystems unterscheiden. Unter Anwendung dieser Kenntnisse könnte es vielleicht möglich werden, durch Implantation von Zellen aus dem peripheren Nervensystem oder durch Aufhebung extrazellulärer Wachstumsbarrieren das Regenerationsprogramm im zentralen Nervensystem zu aktivieren.

Zur Abwehr eingedrungener Parasiten, die ihr eigenes Überleben und ihre Vermehrung auf Kosten der Wirtszelle durchführen wollen, haben Zellen vielfältige Strategien entwi-

Abb. 3: Anpassung des Wachstums eines Keimlings an verschiedene Lichtverhältnisse. Ein normaler (Wildtyp, wt) Keimling wächst im Dunkeln viel stärker als bei Licht. Mutationen in Genen, die für Lichtrezeptoren kodieren, führen zu starkem Wachstum auch im Hellen (Ute Höcker).

ckelt, mit denen sie sich dem schädigenden Einfluss entziehen bzw. durch die der Parasit selbst unschädlich gemacht wird. Vor allem das Immunsystem erfüllt eine wichtige Aufgabe bei der Bekämpfung eingedrungener Erreger. Die Beobachtung, dass bestimmte Mausstämme nach Infektion durch den Malariaerreger *Plasmodium* nicht sterben, sondern sogar resistent gegen einen weiteren Befall werden, zeigt, dass die genetische Konstitution einen wichtigen Einfluss auf die körpereigene Reaktion ausübt. Die genauere Untersuchung einer Gruppe von Genen, deren Expression in der Milz der resistenten Mäuse nach Infektion induziert wird, könnte möglicherweise helfen, Strategien zur Entwicklung eines Malariaimpfstoffs zu entwerfen.

Eine Änderung des genetischen Programms erfolgt jedoch nicht nur in den Wirtszellen als Antwort auf das Eindringen eines Erregers. Ein Erreger kann ebenfalls, nachdem er in die Wirtszelle eingedrungen ist, sein genetisches Programm ändern, um sich optimal an die neuen Bedingungen anzupassen. Dies wird bei Infektion von Zellen durch Chlamydien deutlich. Clamydien sind Bakterien, die bei vielen Erkrankungen, z. B. Lungenentzündungen, eine große Rolle spielen. Wenn das außerhalb der Zelle metabolisch inaktive Bakterium in die Wirtszelle eingedrungen ist (Abb. 4), verändert es seine Gestalt, aktiviert seinen Stoffwechsel, vermehrt sich in der Zelle und tritt schließlich, nachdem es wieder in den inaktiven Zustand übergegangen ist, unter Zerstörung der Zelle nach außen.

Welche Faktoren die Anheftung an die Zellmembran bzw. den intrazellulären Übergang vom inaktiven in den aktiven Zustand auslösen, wird zurzeit erforscht. Die Kenntnis darüber könnte vielleicht einmal dazu dienen, einen Impfstoff zu entwickeln, der Infektionen mit Chlamydien unterbindet.

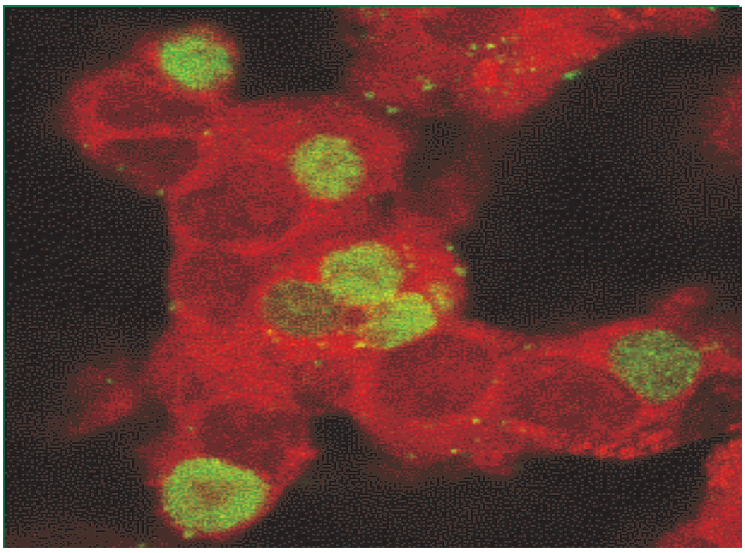

Abb. 4: Mit Chlamydien (gelb) infizierte humane Zellen (rot) (Hans Hegemann).

Ausblick

Die Kenntnis der heute bereits aufgeklärten Genomsequenzen vieler Organismen ist ein wertvolles Werkzeug zur Aufklärung der Prozesse, die die Ausbildung der großen Vielfalt verschiedener Zelltypen in den unterschiedlichsten Organismen ermöglichen. Selbst wenn wir einmal genau wissen sollten, welche Zelle zu welchem Zeitpunkt welche Gene exprimiert, sind wir doch immer noch weit davon entfernt, zelltypspezifische Differenzierung und das jeder Zelle eigene Verhalten zu verstehen. Denn die Zelle ist nicht nur eine Ansammlung von Proteinen, sondern eine komplexe Struktur, in der es zu vielfältigen Wechselwirkungen der Moleküle untereinander nach einem zeitlich und räumlich kontrollierten Plan kommt. Gerade die Forschung im Rahmen eines Sonderforschungsbereichs bietet die Möglichkeit, durch das Studium an verschiedenen Organismen und den unterschiedlichsten Zelltypen Gemeinsamkeiten zu erkennen, die uns dem Verständnis der Grundlagen zellulärer Differenzierung näher bringen.

Bibliographie

ANDERSON, K. V. und P. W. INGHAM. „The transformation of the model organism: a decade of developmental genetics“, *Nature Genetics Supplement* (2003), 285-293.

HEDGES, S. B. „The origin and evolution of model organisms“, *Nature Reviews Genetics* 3 (2002), 838-849.

KANEHISA, M. und P. BORK. „Bioinformatics in the post-genomic era“, *Nature Genetics Supplement* (2003), 305-310.

MARTIN, W. „Bioinformatik – Eine Schlüsseltechnologie“, in: Gert KAISER (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf 2001*. Düsseldorf 2002, 157-182.

NAGY, A., N. PERRIMON, S. SANDMEYER und R. PLASTERK. „Tailoring the genome: the power of genetic approaches“, *Nature Genetics Supplement* (2003), 276-284.

WATSON, J. D. und F. H. C. CRICK. „Molecular structure of nucleic acids. A structure for desoxyribose nucleic acid“, *Nature* 171 (1953), 737-738.