

Das Molekül aus der Schlossküche

Das Jubiläumsjahr ist vorbei – und alle feierten den amerikanischen Biologen **JAMES WATSON** und den britischen Physiker **FRANCIS CRICK**. Am 25. April 1953 hatten die beiden Forscher in der Zeitschrift NATURE einen nur eine Seite langen Aufsatz veröffentlicht, in dem sie zum ersten Mal die Struktur der DNA beschrieben. Weniger bekannt dagegen ist der Name **FRIEDRICH MIESCHER**. Aber ihm verdanken wir die Entdeckung der Erbsubstanz – vor 135 Jahren. In Tübingen erinnert noch heute das **FRIEDRICH-MIESCHER-LABORATORIUM** der **MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT** an den Wissenschaftler.

Tübingen Schloss, 26. Februar 1869. An diesem Tag schreibt der junge Schweizer Mediziner Friedrich Miescher in einem Brief an seinen Onkel von einer Entdeckung, die ihm kurz zuvor gelungen war. Noch ohne die Tragweite seiner Arbeiten zu ahnen, war Miescher dabei, eine der größten wissenschaftlichen Revolutionen einzuleiten. In ihrer Folge sollten sich weite Bereiche der Medizin und Biologie grundlegend verändern. Doch der Reihe nach.

Johann Friedrich Miescher wurde am 13. August 1844 in eine Wissenschaftlerfamilie hineingeboren. Sein Vater und sein Onkel waren ange-

sehene Ärzte und Professoren für Anatomie und Physiologie an der Universität Basel. In diesem Umfeld entwickelt Miescher früh ein reges Interesse an den Naturwissenschaften. So beginnt er im Alter von 17 Jahren in Basel mit dem Medizinstudium, das er mit 23 erfolgreich abschließt. Sein schlechtes Gehör aber erschwert ihm die praktische Ausübung des Arztberufs. Angeregt durch das Interesse seines Onkels für die Biochemie, verschreibt er sich der Forschung.

Im Frühjahr 1868 geht Friedrich Miescher nach Tübingen, um unter der Anleitung des angesehenen Biochemikers Felix Hoppe-Seyler zu

arbeiten. Der Forscher ist einer der Pioniere dieser noch jungen Disziplin, die damals „physiologische Chemie“ heißt. Sein Labor ist hoch über dem Neckartal in der ehemaligen Küche des Tübinger Schlosses untergebracht. Hier sind Hoppe-Seyler wenige Jahre zuvor bahnbrechende Experimente zu den Eigenschaften des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin gelungen – ein entscheidender Schritt für spätere Untersuchungen von Struktur und Funktion dieses und anderer Proteine.

In Tübingen arbeitet Miescher als einziger Schüler Hoppe-Seylers zunächst daran, die chemische Zusammensetzung von Zellen aufzuklären. Weiße Blutkörperchen dienen ihm als Ausgangsmaterial für seine Studien. An dieser „einfachsten und selbständigsten Form der Zelle“ will er den Geheimnissen des Zellenlebens nachspüren. Und so nimmt die Entdeckung der DNA einen eher unappetitlichen Anfang: Miescher gewinnt die Zellen für seine Experimente aus eitrigen Verbänden, die er von einem Krankenhaus in der Nachbarschaft bezieht.

Anfänglich ergründet der junge Wissenschaftler die Bestandteile des Zellkörpers. Seine Aufmerksamkeit gilt dabei vor allem den verschiedenen Arten von Eiweißen (Proteinen), aus denen die Eiterzellen bestehen. Proteine sind zu dieser Zeit die vielversprechendsten Bestandteile der Zellen. Über ihre Analyse wollen die Forscher verstehen, wie Zellen funktionieren. Detailliert beschreibt Miescher ihre Eigenschaften und versucht, sie in Klassen einzuteilen. Doch seine Arbeit ist geprägt von Rückschlägen. Zu kompliziert ist das Gemisch an Proteinen in den Zellen: Die noch sehr einfachen Methoden und Geräte seiner Zeit sind der Vielfalt der Proteine nicht gewachsen.

Schließlich studiert Miescher den Zellkern – ein Zellbestandteil, über dessen Funktion damals fast nichts bekannt ist. Eine weitreichende Entscheidung: In Extrakten der Zellkerne bemerkt der junge Forscher einen Niederschlag, der nicht aus Proteinen zu bestehen scheint (siehe Kasten auf Seite 54); Enzyme, die Proteine spalten, können ihm nichts anhaben. Außerdem stellt Miescher fest, dass sich dieser Niederschlag auch in anderer Hinsicht von Proteinen unterscheidet: Proteine bestehen fast ausschließlich aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff. In der neuen Substanz aber spürt Miescher auch große Mengen an Phosphor auf – ein Element, das in Proteinen nur in geringem Maß vorkommt. Weil Miescher sie in den Kernen von Zellen gefunden hat, nennt er die Substanz „Nuclein“, abgeleitet vom lateinischen Wort nucleus (Kern).

Eine völlig neue Art von Stoff

Am 26. Februar 1869 berichtet Friedrich Miescher erstmals über die Entdeckung dieser rätselhaften Substanz. In einem Brief an seinen Onkel Wilhelm His schreibt er: „Bei dem Versuche mit schwach alkalischen Flüssigkeiten bekam ich aus den Lösungen durch Neutralisation Niederschläge, die weder in Wasser, noch in Essigsäure, noch in sehr verdünnter Salzsäure, noch in Kochsalzlösung löslich waren, folglich keinem der bis jetzt bekannten Eiweißstoffe angehören.“ Schon damals erkennt Miescher, dass er eine völlig neue Art von Stoff entdeckt hat, die den Proteinen ebenbürtig ist. Aber sein Mentor misstraut den außergewöhnlichen Ergebnissen und möchte sie überprüfen. Nach einem Jahr schließlich ist er überzeugt: Mieschers Ergebnisse

1865: Gregor Mendel entdeckt durch Kreuzungsexperimente mit Erbsen, dass die Vererbung von Eigenschaften bestimmten Gesetzen unterliegt.

1882: Walther Flemming entdeckt die Chromosomen.

1889: Richard Altmann nennt das Nuclein in Nucleinsäure um.

1902: Theodor Boveri und Walter Sutton postulieren, dass die Einheiten der Vererbung (nach 1909 „Gene“) auf den Chromosomen liegen.

1908: Archibald Garrod vermutet, dass genetische Defekte zum Ausfall von Enzymen und erblichen Stoffwechselkrankheiten führen können.

1913: Alfred Sturtevant und Thomas Hunt Morgan erstellen die erste genetische Karte (für die Fruchtfliege *Drosophila*).

1929: Phoebus Levene identifiziert die Bausteine der DNA, einschließlich der vier Basen A, C, G und T.

1944: Oswald T. Avery, Colin MacLeod und Maclyn McCarty zeigen, dass das von Griffith postulierte „transformierende Prinzip“ kein Protein ist, sondern DNA.

1869: Friedrich Miescher isoliert als Erster die DNA.

1887: Theodor Boveri weist die Individualität der Chromosomen nach.

1900: Carl Correns, Hugo de Vries und Erich von Tschermak entdecken die Mendelschen Gesetze wieder.

1910: Thomas Hunt Morgan findet die erste mutante Fruchtfliege (mit weißen Augen).

1928: Frederick Griffith postuliert, dass ein „transformierendes Prinzip“ Eigenschaften von einer Sorte Bakterien auf eine andere übertragen kann.

1941: George Beadle und Edward Tatum zeigen, dass ein Gen für die Herstellung eines Enzyms verantwortlich ist.

No crossing over	Single crossing over	Double crossing over																
<table border="1"> <tr><td>B</td><td>M</td></tr> <tr><td>b</td><td>m</td></tr> </table>	B	M	b	m	<table border="1"> <tr><td>B</td><td>m</td></tr> <tr><td>b</td><td>M</td></tr> </table>	B	m	b	M	<table border="1"> <tr><td>B</td><td>M</td><td>b</td><td>m</td></tr> <tr><td>b</td><td>m</td><td>B</td><td>M</td></tr> </table>	B	M	b	m	b	m	B	M
B	M																	
b	m																	
B	m																	
b	M																	
B	M	b	m															
b	m	B	M															
276	100	1																

ILLUSTRATION: ROHNER

werden Anfang 1871 in einer von Hoppe-Seyler herausgegebenen Fachzeitschrift veröffentlicht. Aber ihre volle Bedeutung können damals weder Miescher noch seine Zeitgenossen absehen.

Nach seinem Aufenthalt in Tübingen verbringt Miescher noch ein Jahr an der Universität Leipzig. Um seinen Horizont zu erweitern, wendet er sich anderen Themen zu: Unter der Anleitung von Carl Ludwig untersucht er unter anderem die schmerzleitenden Bahnen des Rückenmarks. 1871 kehrt er zurück in seine Heimatstadt Basel. Und bereits im Jahr darauf nimmt er den Lehrstuhl für Physiologie an der dortigen Universität an – den Posten, den zuvor sein Onkel Wilhelm His innehatte.

seine Ergebnisse über das Vorkommen von Nuclein in den Spermien verschiedener Wirbeltiere – eine Veröffentlichung, die einiges Aufsehen erregt. Denn schon damals versucht man zu verstehen, wie die Embryonalentwicklung funktioniert und auf welche Weise Merkmale und Eigenschaften von einer Generation zu nächsten vererbt werden. Miescher selbst kommt der Antwort schon sehr nahe. In seinem Artikel schreibt er: „Sofern wir (...) annehmen wollten, dass eine einzelne Substanz (...) auf irgendeine Art (...) die spezifische Ursache der Befruchtung sei, so müsste man ohne Zweifel vor allem an das Nuclein denken.“

Aber Miescher zweifelt daran, dass ein einziger Stoff für die Vererbung zuständig ist. Er verwirft die Idee – auch weil es ihm nicht plausibel erscheint, wie die gleiche Substanz zu der Vielfalt der verschiedenen Tierarten führen kann, deren Spermien er untersucht hatte. Zwar schreibt er noch: „Unterschiede im chemischen Bau der Moleküle werden vorkommen (...) aber nur in begrenzter Mannigfaltigkeit.“ Aber Miescher glaubt, dass sich damit nicht einmal die geringen Unterschiede zwischen den Individuen in einer Art erklären lassen. Stattdessen meint er, mechanische Reize – ausgelöst durch die Bewegungen des Spermiums – und elektrochemische Vorgänge, wie sie bei der Erregung von Nerven und Muskeln ablaufen, seien Ursache für die Entwicklung der befruchteten Eizelle.

Seine Ergebnisse über das Nuclein aber werden von Kollegen dankbar aufgegriffen. Albrecht Kossel – ein weiterer Mitarbeiter von Hoppe-Seyler und späterer Medizin-Nobelpreisträger – entdeckt, dass Nuclein aus vier Bausteinen (Basen) und Zuckermolekülen aufgebaut ist. Der Botaniker Eduard Zacharias zeigt,

dass Nuclein ein entscheidender Bestandteil der Chromosomen ist, und Theodor Boveri lokalisiert das Erbgut im Zellkern. Etliche Biologen beginnen nun zu glauben, dass das Nuclein eine entscheidende Rolle bei der Vererbung spielt. Weil es sich wie eine Säure verhält, benennt Richard Altmann es 1889 schließlich in die noch heute gültige Bezeichnung „Nucleinsäure“ um (siehe auch Zeitleiste).

Miescher aber wendet sich zunehmend anderen Themen zu und publiziert nichts mehr auf diesem Gebiet. Von Mitte der 1870er-Jahre an erforscht er die Änderungen in den Körpern von Lachsen, die aus dem Meer rheinaufwärts zu ihren Laichgebieten schwimmen. Ganze Winter über steht er mitten in der Nacht auf und verbringt die frühen Stunden des Tages am Ufer des Rheins, um Lachse zu fangen. Tausende bringt er in sein Labor, vermisst und wiegt sie, untersucht ihre Muskeln, ihre inneren Organe und ihr Blut. Vor allem aber fasziniert ihn, dass die Geschlechtsorgane der Lachse während dieser Zeit immens wachsen – bis sie ein Viertel des Gewichts der Tiere ausmachen.

Daneben verbringt der Wissenschaftler viel Zeit damit, Vorlesungen für seine Studenten vorzubereiten. Und die Regierung bittet ihn sogar, ein Gutachten über die Ernährung der Insassen der Baseler Strafanstalt zu erstellen – eine Aufgabe, an der Miescher wenig Gefallen findet. Aber die Behörden sind von seiner Arbeit beeindruckt und so erhält er auch von anderen Schweizer Strafanstalten ähnliche Anfragen. Sein Onkel macht sich darüber lustig und schreibt: „Jedes Zuchthaus wollte seinen besonderen Speisezettel haben.“ Schließlich wird es Miescher zu viel. „Ich habe mich zu grün gemacht, jetzt fressen mich die Ziegen“, konsta-

tiert er verzweifelt. Und: „Enquête über schweizerische Volksernährung, Kochbuch für Arbeiter, Nährstofftafeln für die Landesausstellung, Kontroversen mit der Chamer Milk Company, kurz ich bin auf dem besten Wege, zum Zionswächter für die Mägen sämtlicher drei Millionen Eidgenossen zu werden.“

Früher Tod vor spätem Ruhm

Stattdessen stellt sich Friedrich Miescher noch einmal einer neuen Herausforderung und gründet das erste anatomisch-physiologische Institut der Stadt: Nach anfänglichen Schwierigkeiten ist der Neubau 1883 beschlossen, und bereits 1885 wird das Gebäude eingeweiht. Miescher nimmt seine Aufgaben als Leiter des neuen Instituts sehr ernst. Er sorgt für ein lebendiges wissenschaftliches Leben und gewinnt mehrere namhafte Präzisionsmechaniker. Sie entwerfen neuartige Apparate und Instrumente für physiologische Messungen mit bis dahin unerreichter Präzision.

Doch Mieschers viele Verpflichtungen beginnen an ihm zu zehren. Seine Arbeitswut und sein Hang zum Perfektionismus zwingen ihn dazu, sich immer weniger zu erholen. Er schläft wenig, nimmt kaum noch gesellschaftliche Verpflichtungen wahr und verbringt auch seine Ferien fast ausnahmslos im Labor. Völlig überanstrengt, wird er auch körperlich immer schwächer. Schließlich erkrankt er Anfang der 1890er-Jahre an Tuberkulose. Er muss seine Arbeit aufgeben und zieht in eine Klinik in Davos. Noch ein letztes Mal versucht er, seine Forschungen zusammenfassend aufzuschreiben – doch es fehlt ihm die Kraft. Friedrich Miescher stirbt am 26. August 1895 im Alter von

„... in einem Winkelchen des Laboratoriums...“

In Basel führt Friedrich Miescher seine Untersuchungen über das Nuclein fort. Doch die Arbeitsbedingungen sind schlecht, und er kommt nur langsam voran. In einem Brief an einen Freund klagt er: „Ich habe mich in den letzten zwei Jahren lebhaft nach den Fleischtöpfen des Tübinger Schlosslaboratoriums zurückgesehnt, denn ich hatte gar kein Laboratorium und war (...) in einem kleinen Winkelchen des chemischen Laboratoriums geduldet, wo ich aber kaum mucksen konnte, da das kleine Zimmer mit Studenten schon mehr als überfüllt ist und zugleich der Professor der Chemie darin arbeitet.“ Und weiter: „Sie können sich vorstellen, was es heißt, durch die miserabelsten äußeren Umstände an der energischen Verfolgung von Sachen gehindert zu sein, die mir vielleicht nie mehr im Leben so schön unter die Finger kommen.“

Schließlich gelang es Miescher doch, seine Arbeiten abzuschließen. Im Jahr 1874 publiziert er

1950: Erwin Chargaff findet heraus, dass die Basen in der DNA immer in festen Verhältnissen vorliegen: A immer genauso oft wie T und C so oft wie G.

1952: Alfred Hershey und Martha Chase bestätigen mit Viren (Phagen), dass die DNA das Erbgut ist.

1953: Rosalind Franklin und Maurice Wilkins zeigen mittels Röntgenanalysen, dass die DNA eine sich regelmäßig wiederholende, helikale Struktur hat.

1953: James Watson und Francis Crick entschlüsseln die Struktur der DNA: Eine Doppelhelix, in der sich immer die Basen A und T sowie C und G gegenüberstehen.

1956: Arthur Kornberg entdeckt die DNA-Polymerase – ein Enzym, das DNA vervielfältigt.

1957: Francis Crick formuliert das „zentrale Dogma“ (die Information in der DNA wird über RNA in Proteine übersetzt) und spekuliert, dass immer drei Basen in der DNA eine Aminosäure in einem Protein festlegen.

1958: Mattew Meselson und Franklin Stahl beschreiben, wie sich die DNA verdoppelt (semi-konservative Replikation).

1961 BIS 1966: Robert W. Holley, Har Gobind Khorana, Marshall W. Nirenberg und Kollegen knacken den genetischen Code.

1968 BIS 1970: Werner Arber, Hamilton Smith und Daniel Nathans benutzen zum ersten Mal Restriktionsenzyme, um DNA sequenzspezifisch zu schneiden.

1972: Paul Berg erzeugt mit Restriktionsenzymen das erste Stück rekombinante DNA.

1977: Frederick Sanger, Allan Maxam und Walter Gilbert entwickeln Verfahren, um DNA zu sequenzieren.

1982: Das erste Medikament (humanes Insulin), das auf rekombinanter DNA beruht, kommt auf den Markt.

1983: Kary Mullis erfindet die PCR – ein Verfahren zur Vervielfältigung von DNA *in vitro*.

1990: Die Sequenzierung des menschlichen Genoms beginnt.

Wie Miescher das Nuclein entdeckte

Miescher gewann die Zellen (weiße Blutkörperchen) für seine Experimente aus dem Eiter an frischen chirurgischen Verbänden, die er aus der nahe gelegenen Tübinger chirurgischen Klinik bezog. Bei der Auswahl seines Ausgangsmaterials war Miescher sehr strikt: Er verwarf alles, was durch seinen Geruch oder sein Aussehen darauf schließen ließ, dass die Zellen bereits begonnen hatten, sich zu zersetzen.

Als ersten Schritt trennte der Forscher die Zellen vom Verbandmaterial. Dazu wusch er die Verbände mit einer Mischung aus einem Teil kalt gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Teilen Wasser und filtrierte die Flüssigkeit durch ein Leintuch, um Baumwollfäserchen der Verbandwatte zu entfernen. Danach ließ er die Waschflüssigkeit ein bis zwei Stunden stehen, damit die Zellen sich am Boden absetzen konnten. Er goss den Überstand ab und entfernte die verbliebene Waschlösung durch Filtration. Anschließend prüfte er, ob die Zellen unversehrt waren.

Zunächst untersuchte Miescher die Proteine in den Eiterzellen. Bei diesen Versuchen bemerkte er eine Substanz, die durch Zugabe von Säure ausfällt und sich nur durch Basen wieder lösen lässt. Miescher dazu: „Den bekannten histochemischen Thatsachen gemäss musste ich derartige Stoffe zunächst den Kernen zuschreiben.“ Und so beschloss der Wissenschaftler, die Zellkerne näher zu untersuchen. Er schreibt: „Ein aus reinen Zellen bestehendes Material, wie das vorliegende, musste vor Allem dazu einladen, die Frage nach der chemischen Constitution der Zellkerne einmal ernstlich in Angriff zu nehmen.“ Es gelang ihm aber nicht, in seinen Zellextrakten diese Substanz von den Proteinen zu trennen, um sie besser analysieren zu können. Miescher entwickelte deshalb nacheinander zwei unterschiedliche Protokolle, um zuerst die Zellkerne zu isolieren und aus ihnen schließlich das Nuclein aufzureinigen.

1. PROTOKOLL

Zunächst wusch er die Zellen über Wochen bei „Winterkälte“ durch mehrfache (6 bis 10) Wechsel von verdünnten Salzsäure-Lösungen. Durch diese Behandlung löste sich das Zytoplasma („Protoplasma“) der Zellen größtenteils auf, und die Kerne blieben zurück. Friedrich Miescher schüttelte den Rückstand lange und heftig mit einer Mischung aus Wasser und Äther. Dies bewirkte, dass Kerne, an denen noch Zytoplasma hing, sich nach Absetzen an der Grenzschicht zwischen Wasser und Äther sammelten. Saubere Zellkerne ohne verunreinigendes Zytoplasma hingegen sanken in der Wasserphase ab. Diese Kerne filtrierte Miescher und untersuchte sie unter dem Mikroskop. Er stellte fest, dass er so „vollkommen reine Kerne“ gewinnen konnte, „mit glatter Contour, homogenem Inhalt, scharf gezeichnetem Nucleolus, im Vergleich zu ihrem ursprünglichen Volumen etwas verkleinert.“ Anschließend isolierte Miescher aus diesen Kernen mit sehr verdünnten basischen (alkalischen) Lösungen eine „gelbliche Lösung einer Substanz“, die er durch Zusetzen von Essig- oder Salzsäure im Überschuss als einen unlöslichen, flockigen Niederschlag ausfällen konnte. Ohne dass Miescher dies wusste, hatte er zu diesem Zeitpunkt erstmals DNA vor sich. Miescher fiel auf, dass er den Niederschlag nur durch Zusetzen basischer Lösungen wieder in Lösung bringen konnte. Er stellte fest, dass die Substanz zwar gewisse Ähnlichkeiten mit Proteinen hatte, aber doch kein Protein war. Für weitergehende Analysen der neuen Substanz fehlte ihm aber das Material: „Die minimen auf dem beschriebenen Wege erhaltenen Mengen von Kernen gestatten kaum die genannten wenigen Reactionen; an Elementaranalysen war nicht zu denken.“ Miescher musste ein neues Protokoll entwickeln.



Die ehemalige Küche des Tübinger Schlosses beherbergte eines der ersten Biochemie-Labore der Welt.

2. PROTOKOLL

„Ich griff daher zu einem Mittel, dessen energische Eiweiß lösende Wirkung auch schon Anwendung in der Chemie der Albuminkörper gefunden: zu pepsinhaltigen Flüssigkeiten.“ Pepsin ist ein Enzym, das im Magen vorkommt und Proteine verdaut. Miescher benutzte es, um die DNA von den Proteinen des Zellplasmas zu trennen. Er extrahierte das Pepsin aus Schweinemägen, indem er die Mägen mit einer Mischung aus 10 Kubikzentimetern rauchender Salzsäure in einem Liter Wasser auswusch. Die so gewonnene Lösung filtrierte er, bis sie klar war. Im Gegensatz zu seinem früheren Protokoll wusch Miescher die Eiterzellen zuerst drei bis vier Mal mit warmem Alkohol, um Fette zu entfernen. Anschließend ließ er den Rückstand zwischen 18 und 24 Stunden lang bei 37 bis 45 Grad Celsius mit der pepsinhaltigen Lösung ver-

dauern. Nach einigen Stunden trennte sich bereits ein feinpulvriger, gräulicher Bodensatz von einer gelblichen Flüssigkeit ab. Miescher setzte den Verdau fort, wobei er die Lösung zweimal wechselte. Nach dieser Prozedur bildete sich ein Sediment aus Zellkernen, denen kein Zellplasma mehr anhaftete. Er schüttelte den Bodensatz noch mehrfach mit Äther, um verbliebene Fette zu entfernen. Dann filtrierte er die Zellkerne ab und wusch sie so lange mit Wasser, bis sich keine Proteine mehr nachweisen ließen.

Die so isolierten Kerne beschrieb er als „vollkommen nackt (...) Die Contouren, bei Manchen glatt, sind bei anderen wie leicht angegriffen.“ Miescher wusch die Kerne wieder mehrmals mit warmem Alkohol und stellte fest, dass sich die gereinigte „Kernmasse“ chemisch genauso verhielt, wie die durch Salzsäure isolierten Kerne: Durch Zusetzen einer verdünnten Sodalösung entstand wieder eine gelbliche Flüssigkeit, aus der man mittels Essig- oder Salzsäure einen unlöslichen Niederschlag aus Nuclein ausfällen konnte. Und wie zuvor stellte Miescher fest, dass er den Niederschlag durch Zusetzen von Base auflösen kann. Nach diesen Versuchen zur Löslichkeit des Nucleins beschloss Miescher zu ergründen, aus welchen Elementen es besteht. Dazu verbrannte er den Niederschlag und wies über chemische Reaktionen verschiedene Elemente nach. Seine Versuche zeigten, dass Nuclein „sehr reich an Phosphor“ ist. Er hielt fest: „Ich glaube, aus den gegebenen Analysen, so unvollständig sie sind, lässt sich wohl der Schluss ziehen, dass wir es nicht mit einem beliebigen Gemenge, sondern (...) mit einem chemischen Individuum oder einem Gemisch von sehr nahe verwandten Körpern zu thun haben.“ Die große Menge an Phosphor im Nuclein ist für Friedrich Miescher ein Hinweis darauf, dass es kein Protein oder sonst ein bekanntes Molekül sein kann. Er folgerte: „Wir haben vielmehr hier einen Körper sui generis, mit keiner jetzt bekannten Gruppe vergleichbar.“ Der Forscher findet das Nuclein auch in den Zellen anderer Gewebe und vermutet, dass durch weitere Studien eine „ganze Familie von solchen, unter einander etwas abweichenden phosphorhaltigen Körpern auftauchen wird, die vielleicht als Gruppe der Nucleinkörper den Eiweisskörpern ebenbürtig gegenübergestellt zu werden verdient.“ Ohne etwas über die Funktion des Nucleins zu wissen, ahnt Miescher aber, dass es eine wichtige Aufgabe in den Zellen hat und er schließt seine Veröffentlichung mit den Worten: „Soweit bin ich auf Grund des vorliegenden Materials gekommen (...) Ich denke aber, dass die erhaltenen, wenn auch fragmentarischen Ergebnisse, bedeutsam genug sind, um auch Andere, namentlich die Chemiker von Fach, zur Untersuchung aufzufordern. Die Erkenntnis der Beziehungen zwischen Kernstoffen, Eiweissstoffen und ihren nächsten Umsatzprodukten wird allmählich den Vorhang lüften helfen, der die inneren Vorgänge des Zellwachstums noch so gänzlich verhüllt.“

FOTO: UNIVERSITÄTS-BIBLIOTHEK TÜBINGEN

51 Jahren. Sein Onkel Wilhelm His schreibt nach Mieschers Tod: „Die Würdigung Mieschers und seiner Arbeiten wird mit der Zeit nicht abnehmen, sondern wachsen, und die von ihm gefundenen Tatsachen und gedachten Gedanken sind Keime, denen noch eine fruchtbringende Zukunft bevorsteht.“ Doch selbst His konnte damals nicht ahnen, wie sehr seine Worte zutreffen würden.

Ein Molekül wird zur Ikone

Noch lange Zeit nach Mieschers Tod war die überwiegende Mehrheit der Wissenschaftler davon überzeugt, dass die komplizierter aufgebauten Proteine die Träger der Erbinformation seien. Während Proteine aus 20 unterschiedlichen Aminosäuren zusammengesetzt sind, besteht die DNA aus nur vier verschiedenen Nukleotiden – zu wenige, so glaubte man, um die Vielfalt der Erbinformationen speichern zu können. Ein breites Interesse an der DNA erwachte erst wieder, als Oswald T. Avery, Colin MacLeod und Maclyn McCarthy in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts zeigten, dass die DNA Trägerin der Erbinformation ist. Im Jahr 1953 entschlüsselten Watson und Crick die Struktur der DNA und eröffneten einen ersten Einblick in deren Funktionsweise, wofür sie 1962 den Nobelpreis erhielten.

Acht Jahre später schließlich knackten Robert W. Holley, Har Gobind Khorana und Marshall W. Nirenberg den genetischen Code, was ihnen 1968 ebenfalls den Nobelpreis einbrachte. Jetzt wurde klar, wie die Information zum Bau der verschiedensten Organismen in einem einzigen Molekül mit nur vier Bausteinen verschlüsselt werden kann. Diese Erkenntnisse waren der

DAS ZEITALTER DER DNA

Die DNA ist das bedeutendste Molekül, das wir kennen. Sie ist die Grundlage allen Lebens auf der Erde – kein Bakterium, kein Pilz, keine Pflanze, Tier oder Mensch könnte ohne sie existieren. Ihre Entdeckung und die Entschlüsselung ihrer Struktur hat unsere Welt grundlegend verändert. Unser Verständnis der Vorgänge in unserem Körper sowie weite Bereiche der Medizin sind ohne sie nicht denkbar. Aber nicht nur die biomedizinische Forschung hat heute Möglichkeiten, die früher unvorstellbar waren. Unser Wissen um die Evolution der Lebewesen ist durch molekulare Stammbäume revolutioniert worden. Die forensische Medizin kann heute Täter anhand einzelner Haare, Hautfetzen oder kleinster Blutflecken überführen. Vaterschaftstests sind möglich geworden, genauso wie Nachweise der Herkunft von pflanzlichen oder tierischen Produkten in der Lebensmittelindustrie. Und vielleicht wird das „Molekül des Lebens“ mit der Erfindung des DNA-Computers vor einigen Jahren eines Tages auch zum „Molekül des Informationszeitalters“.

Ausgangspunkt für die Entstehung einer völlig neuen Form der biologischen Forschung – der molekularen Genetik.

Die DNA ist längst mehr als nur ein Molekül. Sie ist zur Ikone der modernen Biowissenschaften geworden. Sie ist in zahllosen Gemälden und Plastiken verewigt, Briefmarken sind ihr gewidmet, ein Parfüm ist nach ihr benannt und Treppenhäuser, sogar ganze Bauwerke, sind nach ihr geformt. Als jüngster Höhepunkt in der Geschichte der DNA-Forschung gilt die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2001. Trotz der beeindruckenden Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte ist unser Verständnis über die Funktion der Erbsubstanz immer noch sehr unvollkommen. Fast 150 Jahren nach ihrer Entdeckung hat noch niemand die letzten Rätsel der DNA gelöst.

RALF DAHM

1995: Erste vollständige Sequenz des Genoms eines freilebenden Organismus (*Haemophilus influenzae*) wird publiziert.

1999: Die Sequenz des ersten menschlichen Chromosoms (22) wird veröffentlicht.

2001: Die vollständige Sequenz des menschlichen Genoms wird publiziert.

2002: Die Sequenz des Maus-Genoms wird veröffentlicht.



1998: Die vollständige Sequenz des Genoms des Fadenwurms *C. elegans* wird publiziert.

2000: Die vollständige Sequenz des Genoms der Fruchtfliege *Drosophila* wird publiziert.