

# Die rekombinante DNA-Technologie 11

## Die wichtigsten Modellorganismen oder «was wir von Fliegen lernen können»

**Barbara C. Biedermann** Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat eine erstaunliche Ähnlichkeit zu gewissen tierischen Genomen aufgezeigt. Für die beim Menschen mit Krankheit in Verbindung gebrachten Gene existieren bei der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) in 60–80% homologe Gene, beim Zebrafisch (*Danio rerio*) liegt der Verwandtschaftsgrad krankmachender Gene bei nahezu 100%. Zwar ist die genetische Verwandtschaft zwischen Mensch und Rundwurm (*Caenorhabditis elegans*) oder Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) geringer ausgeprägt. Doch bestimmte Bioprozesse wie die Apoptose (der programmierte Zelltod) oder der Zellzyklus benutzen in der Evolution kaum veränderte, hoch konservierte Proteine. Deshalb sind die Gene, die diese Proteine beim Menschen kodieren, immer noch praktisch die gleichen wie bei der Bierhefe oder dem Rundwurm. Wenn man nun beispielsweise den Wirkmechanismus eines neuen Medikamentes, welches die Zellteilung blockieren soll, untersuchen will, kann man diesen Wirkmechanismus natürlich viel einfacher und schneller an Bierhefe studieren als an menschlichen Zellen. Gemeinsame Hauptvorteile all dieser Modellorganismen sind ihre kurze Generationszeit, die Möglichkeit zur artgerechten Massenzucht auf kleinem Raum (und damit zum Screening grosser Substanzsammlungen auf die Auswirkungen im zu untersuchenden Bioprozess) und die relativ einfache Induktion genetischer Mutationen mit entsprechendem Einfluss auf den zu untersuchenden

Bioprozess. Ein Beispiel: Mikrosatelliten-Sequenzen sind DNA-Abschnitte mit Mono- oder Di- oder Trinukleotidrepeats (z.B. ...CACACA-CACACA..., oder ...(CA)<sub>n</sub>..., wobei n von Individuum zu Individuum unterschiedlich sein kann). Diese Mikrosatelliten sind besonders mutationsbereite DNA-Abschnitte. Für die Aufrechterhaltung der korrekten Sequenz dieser Mikrosatelliten sind DNA-Reparaturenzyme (von den sog. «mismatch repair»-Genen kodiert) besonders wichtig. Die ersten dieser DNA-Reparaturgene wurden beim Studium mutierter Bierhefestämme entdeckt, welche eine ausgeprägte Mikrosatelliten-Instabilität aufwiesen. Die mutierten menschlichen Verwandten dieser Hefegene (MLH1 und MSH2) sind Ursache für die Entstehung des hereditären, nicht-polypösen Kolonkarzinoms (Lynch-Syndrom). Die Auswirkung von krankmachenden Genen auf den Gesamtorganismus kann auch an gezielt mutierten Tiermodellen untersucht werden. Bei transgenen Tieren wird ein bestimmtes Gen zusätzlich ins angestammte Genom eingebracht, bei sogenannten «knockout»-Tieren wird ein bestimmtes Gen aus dem angestammten Genom entfernt. Wird beispielsweise *c-Myc*, ein Onkogen, in die Lymphozytenlinie des Zebrafisches eingebracht, kann die Entstehung der T-Zell-Leukämie in all ihren Entwicklungsschritten untersucht werden. Versieht man *c-Myc* noch mit einem Leuchtprotein («green fluorescent protein»), kann im durchsichtigen Fischkörper die Wanderung der leukämischen Zellen direkt beobachtet werden.

Korrespondenz:  
PD Dr. med.  
Barbara C. Biedermann  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz  
[barbara.biedermann@unibas.ch](mailto:barbara.biedermann@unibas.ch)