

3. Göttinger Akademiewoche 2007

Zur Entstehung von Erkenntnissen in der medizinischen Forschung

im Alten Rathaus der Stadt Göttingen

24. September – 27. September 2007

Göttingen

24. September 2007

Einführung

REINER THOMSEN

Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

„Entdeckungen, die die Behandlung weltweiter infektiöser Lebererkrankungen revolutionierten“

MICHAEL MANNS

Medizinische Hochschule Hannover

„Immunität und Gehirn: Vorprogrammierte Systeme für Reaktionen auf das Unerwartete“

NORBERT HILSCHMAN

Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen

Was haben Immunität und Gehirn miteinander zu tun? Wie wir sehen werden, sehr viel. In beiden Fällen handelt es sich nämlich um Systeme zur Reaktion auf das Unerwartete. Ob es sich um eine vorprogrammierte, d. h. um eine in unseren Genen vorherbestimmte Reaktion handelt, das ist Gegenstand dieses Vortrages.

Nicht alles Unbekannte ist unerwartet. Ein ABC-Schütze kann z. B. das Ein-Mal-Eins nicht. Wenn er es später kann, so ist das jedoch nicht unerwartet, denn er bekommt es in der Schule gelehrt, und andere können es auch. Das ist beim Immunsystem nicht anders. Der Säugling hat noch keine eigenen Antikörper gegen Masern-Viren oder Keuchhusten-Bakterien. Der Schutz gegen diese Bakterien, meist im Kindesalter erworben, kommt jedoch nicht unerwartet, denn schon unsere Eltern und Großeltern wurden durch Antikörper gegen diese Erreger geschützt.

Schwieriger wird es, wenn es das immunitätsauslösende Agens in der Natur gar nicht gibt, da es z. B. in irgendeinem Labor erst nächste Woche synthetisiert werden wird. Hier kann keine Erfahrung durch Eltern oder Großeltern vorliegen. Trotzdem entstehen sehr gute Antikörper. Antikörper entstehen nämlich immer, d. h. gegen alles, was makromolekular und unserem Organismus fremd ist. Eine durch Antikörper bedingte „Lücke“

in unserem Reaktionsvermögen gibt es nicht. Ähnlich arbeitet das Gehirn, oder gibt es das „Undenkbare“? Per definitionem schon, aber nur so lange, bis eine bisher für unlösbar gehaltene mathematische Formel eben doch gelöst wird, z. B. durch Herrn Faltings aus Bonn.

In beiden Beispielen handelt es sich um einen Lernprozess ohne Präzedenzfälle, was natürlich sofort die Frage aufwirft, wie das möglich ist. Haben wir in unserem Organismus ein Heer von Heinzelmännchen, die die passende Reaktion irgendwie zusammenbasteln, oder ist unser Reaktionsvermögen deshalb so universell, weil die Strukturen für diese Reaktionen bereits vorgefertigt sind, d. h. in unseren Genen vorliegen? Mit anderen Worten, hat das Hirn schon gedacht, auch das „Undenkbare“, bevor es überhaupt dazu aufgefordert wurde?

Soviel zur Einstimmung.

Diese Vorlesungsreihe steht jedoch auch unter einem anderen Motto, nämlich der Frage, wie etwas entdeckt wird. Ich wurde aufgefordert, an Hand eigener Arbeiten zu diesem Thema zu sprechen. Das ist nicht ganz einfach. Auf jeden Fall hat eine Entdeckung weniger mit Intelligenz und Genialität zu tun als vielmehr mit Ausdauer, Beharrlichkeit und Fleiß, und mit einer guten Schulbildung, natürlich. Am besten beginnt man mit der ernsthaften Arbeit mit 16 Jahren. Dann ist gerade noch genug Zeit, um ein gutes Abitur zu machen, was man für ein numerus clausus-Fach braucht. Ich wählte die Medizin, ein breites Studium auf der Grundlage der Naturwissenschaften, denen meine ganze Liebe galt. Der Weg, den ich gehen würde, war zunächst noch weit offen. Doch dann hörte ich in München zwei Semester Biochemie für Fortgeschrittene. Die reguläre Biochemie-Vorlesung in Erlangen hatte ich geschwänzt. Ich wurde unterrichtet, obwohl ich der einzige Hörer war. Es war eine Art Privatissimum bei Tee und Plätzchen. Anschließend wurde ich noch nach Hause gefahren. Als mich Professor Otto Wieland, der Dozent, nach zwei Semestern fragte, ob ich bei ihm eine Doktorarbeit machen wolle, konnte ich schlecht Nein sagen. So wurde ich sein zweiter Doktorand, was ich eigentlich gar nicht hatte werden wollen. Bereit habe ich es nicht, denn Otto Wieland war Mitglied des sogenannten Wieland-Clans, d. h. Sohn des Nobelpreisträgers Heinrich Wieland und Schwager von Feodor Lynen, der den ersten Biochemie-Lehrstuhl einer naturwissenschaftlichen Fakultät in Deutschland innehatte und sich mit seinen Arbeiten über die von ihm entdeckte „aktivierte Essigsäure“ anschickte, den Nobelpreis zu gewinnen. So wurde ich mit den neuesten Erkenntnissen des Fettstoffwechsels vertraut gemacht und konnte sehen, wie Lynen, mit Zigarre und mit Hosenträgern, seine Doktoranden antrieb, die später alle etwas werden sollten. Feodor Lynen war eine sehr beeindruckende

Persönlichkeit. Er setzte die große Tradition des bayerischen chemischen Staatsinstitutes, das mit Liebig, Bayer und Willstätter begonnen hatte, als Nachfolger von Heinrich Wieland, seinem Schwiegervater, fort.

Nach Fertigstellung meiner Doktorarbeit schied ich aus diesem lebendigen Zentrum aus, denn ich gehörte dem Wieland-Clan eigentlich nicht an. Man empfahl mir, zu Butenandt zu gehen, der gerade von Tübingen nach München umgezogen war und mit dem nun München ein zweites biochemisches Zentrum erhielt. Ich befolgte diesen Rat und wurde genommen. Damit war für mich eine weitere Weiche gestellt, nämlich weg von der praktischen, hin zur theoretischen Medizin. Ich wurde Gerhard Braunitzer zugeteilt, einem Chemiker, der sich gerade anschickte, die Struktur des menschlichen Hämoglobins, des roten Blutfarbstoffes, aufzuklären. Ich bekam meinen Arbeitsplatz mit den aufmunternden Worten angewiesen: „Setzen Sie sich hier hin. Hier saß bis letzte Woche Herr Dr. XY. Er hat auch nichts getaugt“. Ich kannte diese Sprüche schon von Lynen. Beide hielten nicht viel von Medizinern. Ich war entschlossen, es ihnen schon zu zeigen.

Braunitzer wurde mein Lehrer. Er war eine große und stattliche Persönlichkeit, hielt aber, im Gegensatz zu Butenandt, überhaupt nichts von seinem Äußeren. Außerdem war er Österreicher und linkisch, d. h., er hatte zehn Daumen, konnte selbst gar nicht experimentieren, und außerdem konnte er, damals wenigstens, keinen Vortrag halten. Ich hatte immer den Verdacht, daß diese Ungeschicklichkeiten nur vorgetäuscht seien. Braunitzer wollte nur keine Vorlesung halten und darüber hinaus nicht mit unnützen Verwaltungsaufgaben belästigt werden. Er ging ganz in seinem Labor auf.

Die Proteinchemie steckte damals noch in den Kinderschuhen. Es war noch keine Protein-Struktur aufgeklärt. Aber die Voraussetzungen hierfür waren da. Stein und Moore im Rockefeller Institute in New York hatten gerade ihren Aminosäure-Analysator entwickelt, mit dem man von Proteinen und Peptiden die Anzahl der in ihnen enthaltenen Aminosäuren bestimmen konnte, das A und O der Proteinchemie, da bisher nur Schätzungen möglich gewesen waren. Dann gab es den sogenannten Edman-Abbau, eine von einem Schweden entwickelte Methode, in der ein Verfahren von Brockmann hier in Göttingen so abgewandelt wurde, daß es stufenweise von einem Protein oder Peptid eine Aminosäure nach der anderen abspalten konnte. Und schließlich waren da noch Braunitzers in München entwickelte Trennmethode. Die Strukturermittlung eines Proteins wurde nämlich nicht am ganzen Protein durchgeführt, sondern an durch Trypsin, Chymotrypsin oder Pepsin hergestellten Spaltprodukten. Die Trennung dieser

Spaltprodukte wurde an Säulen durchgeführt. Braunitzers Trennmethode waren die besten. Während alle Welt saure Austauschere verwendete, benutzte er basische, außerdem flüchtige Puffer. Entscheidend war, daß alle Spaltprodukte wiedergefunden wurden. Das gelang mit keiner anderen Methode.

Ich hatte das große Glück, daß ich diesem Mann zugeteilt wurde. Seine Arbeiten über das Hämoglobin waren gerade in ein entscheidendes Stadium getreten. Es waren schon fast alle tryptischen Peptide isoliert und z. T. auch sequenziert worden. Ich sollte nun durch eine überlappende Spaltung feststellen, wo diese tryptischen Peptide in der intakten Kette lagen. Das Hämoglobin bestand aus 4 Ketten, zwei identischen α - und zwei identischen β -Ketten, die durch Gegenstromverteilung getrennt werden konnten. Da Braunitzers Doktoranden gerade ihre Arbeiten zusammenschrieben, hatte ich alle Apparate für mich und kam infolgedessen auch schnell voran.

In Cambridge in England wurde die dreidimensionale Struktur des Hämoglobins durch Röntgen-Kristallographie aufgeklärt. Max Perutz, der spätere Nobelpreisträger, kam oft nach München, um sich unsere Daten anzusehen. Die Kenntnis der Primärstruktur war eine Voraussetzung zur Interpretation der Röntgendaten.

Meine erste Arbeit mit Braunitzer war über das HbS, den Verursacher der Sichelzellanämie, einer Blutkrankheit Zentralafrikas. Mit dieser Erkrankung hatte sich schon der große amerikanische Chemiker Linus Pauling beschäftigt, jedoch ohne Erfolg. Es war der aus Breslau stammende und in Cambridge arbeitende Vernon Ingram, der mit seiner Fingerprint-Methode erkannt hatte, daß im HbS eine Glutaminsäure gegen ein Valin ausgetauscht ist.

Wir stellten fest, daß dieses HbS-Peptid am N-terminalen Ende der β -Kette liegt. Außerdem bestimmten wir erstmals dessen genaue Sequenz. Auch sonst machten die Arbeiten am Hämoglobin rasch Fortschritte. Braunitzer stellte fest, daß die α - und die β -Kette des Hämoglobins sehr ähnlich aufgebaut waren. Das heißt, die beiden Ketten unterschieden sich durch eine Anzahl von Aminosäureaustauschen und Lücken, waren also homolog (Abb. 1).

Dieser Befund veranlaßte Braunitzer, eine molekulare Theorie der Evolution aufzustellen (Abb. 2), nämlich Gen-Duplikation und nachfolgende unabhängige Mutation der duplizierten Gene. Je länger diese Genduplikation in der Stammesgeschichte zurücklag, um so größer war die Anzahl der Mutationen.

1962 waren die Arbeiten am Hämoglobin beendet. Braunitzer war vor seiner amerikanischen Konkurrenz fertig geworden, die inzwischen am

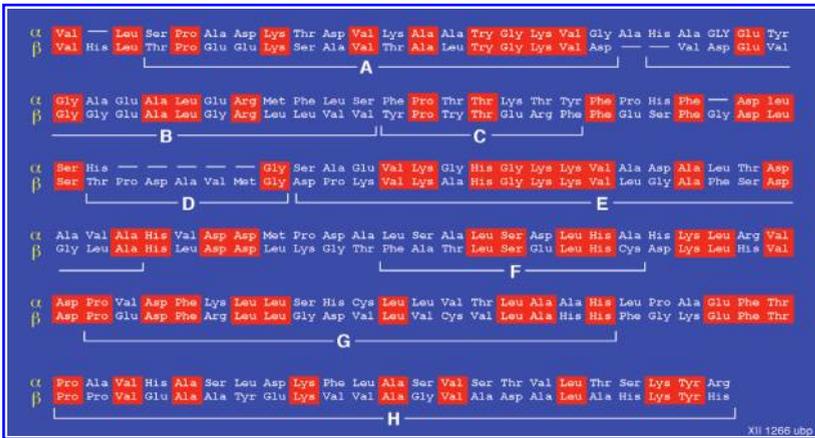


Abbildung 1: Vergleich der α- und der β-Kette des menschlichen Hämoglobins. Die Ketten unterscheiden sich durch Punktmutationen (Aminosäureaustausche und Lücken). Gleiche Sequenzen sind rot gekennzeichnet.

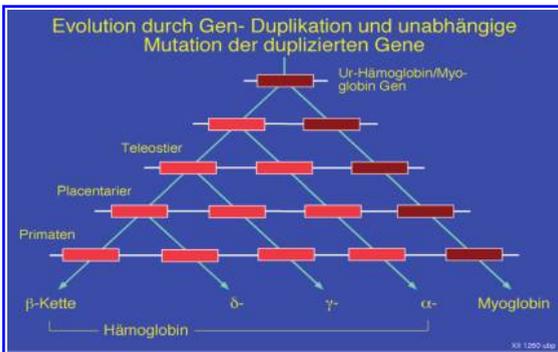


Abbildung 2: Hämoglobin und Myoglobin gehen, durch Genduplikation und nachfolgende Mutation, aus einem gemeinsamen Ur-Gen hervor. Ebenso die α- und die β-Kette des Hämoglobins, die γ-Kette des foetalen Hämoglobins und die δ-Kette der Nebenkompone HbA₂ des Hämoglobins. Je früher die Gene getrennt sind, um so mehr Mutationen sammeln sich an.

Rockefeller Institute entstanden war. Das Hämoglobin war das erste klassische Protein, dessen Struktur bekannt war.

Außerdem und ganz nebenbei hatte Braunitzer zusammen mit Wittmann auch noch die Struktur des TMV-, des Hüllproteins des Tabakmosaik-Virus, aufgeklärt. Das muß für Braunitzer eine besondere Genugtuung gewesen sein. Braunitzer war nämlich als Doktorand in Tübingen zu Butenandt gestoßen.

In Tübingen hatte er unter Gerhard Schramm in dem in Gründung befindlichen Max-Planck-Institut für Virus-Forschung gearbeitet und die Struktur des TMV-Hüllproteins aufklären sollen. Dabei unterlief ihm bei einer Endgruppenbestimmung ein kleiner Fehler, und Schramm schmiß ihn raus. Doch Butenandt, der Braunitzers Begabung erkannt hatte, nahm ihn mit nach München und gab ihm eine eigene Arbeitsgruppe. So wurde Braunitzer zum Gründer der Proteinchemie in Deutschland. Als die Arbeiten in Tübingen ins Stocken geraten waren, half er aus.

Die Arbeiten am Hämoglobin waren beendet, und damit war auch meine Zeit bei Butenandt abgelaufen. Ich ging zu Butenandt und bat ihn um eine eigene Arbeitsgruppe. Er war nicht abgeneigt, aber vorher sollte ich mich noch einmal bewähren – im Ausland. Er besorgte mir ein Thyssen-Stipendium. Ich konnte mir aussuchen, wo ich hingehen wollte. Das war gar nicht so einfach. Ich machte ihm mindestens fünf Vorschläge, die er alle ablehnte, aus dem einen oder dem anderen Grund. Als ich schließlich zu Lyman C. Craig vom Rockefeller Institute in New York wollte, stimmte er endlich zu. Das mag mehrere Gründe gehabt haben. Erstens war das Rockefeller Institute ein sehr renommiertes Institut mit sehr vielfältigen Arbeitsrichtungen. Zweitens saß bei Craig unsere amerikanische Konkurrenz, der wir bei der Strukturaufklärung des Hämoglobins gerade zuvorgekommen waren, und drittens gehörte Craig zu den sechs amerikanischen Wissenschaftlern, die unmittelbar nach dem Krieg nach Deutschland gekommen waren, um die durch den Krieg unterbrochenen Verbindungen wieder aufzunehmen. Er hatte damals auch Butenandt besucht. Das hat Butenandt ihm nicht vergessen.

Kurzum, ich ging zu Craig, einem klassischen organischen Chemiker, dem Erfinder der Gegenstromverteilung und des Rotationsverdampfers. Damit hatte ich erneut die Weichen für meine zukünftige berufliche Entwicklung gestellt, nämlich weg von der Medizin, und hin zur Biochemie bzw. Molekularbiologie.

Zugleich war mir jedoch auch klar, daß jetzt meine Stunde geschlagen hatte. Ich benötigte in Amerika einen Durchbruch, ich durfte danach nicht einfach wieder nach München zurückkehren, sondern ich mußte mir woanders eine selbständige Stellung aufbauen. Vor der Abreise bewarb ich mich beim Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg und wurde abgelehnt. Später, nach Amerika, als ich selbst zum Direktor dieses Institutes berufen werden sollte, habe ich abgelehnt. Das war keine Retourkutsche, sondern ich bevorzuge einfach große Institute mit vielen Arbeitsrichtungen.

Ich hatte vor, die Struktur der Antikörper aufzuklären. Natürlich hatten wir uns in München überlegt, ob die am Hämoglobin erarbeiteten Metho-

den auch für die Antikörper ausreichen würden, denn diese waren dreimal so groß. Wir waren zu dem Schluß gekommen, daß sie ausreichen.

Ich fing also bei Craig im Rockefeller Institute an. Welch ein Unterschied zu München! Ich saß am ersten Tag einem Mann gegenüber, der mir sofort sympathisch war, einem Mann aus dem mittleren Westen, der einen durch eine goldgeränderte Brille mit klaren Augen anblickte. Er war Feuerwehrhauptmann und Quäker. Er sah erst mich an, daraufhin mein Bewilligungsschreiben für mein Stipendium der Thyssen-Stiftung und dann sagte er: „We double it“. New York gefiel mir auf Anhieb. Dann rückte ich mit dem heraus, was ich bei ihm machen wollte, nämlich die Struktur der Antikörper aufklären.

Nun muß man wissen, daß Antikörper, auch wenn sie gegen ein einheitliches Antigen hergestellt waren, keine einheitliche Substanz sind, sondern Gemische, die sich nicht zur Strukturaufklärung eignen. Craig hatte versucht, Antikörper mit der Gegenstromverteilung zu reinigen, was jedoch misslang. Ich sollte mich mit dem Ficin, einem pflanzlichen Enzym, beschäftigen. Ich ließ jedoch nicht locker.

Inzwischen hatte ich auch Henry Kunkel kennengelernt, den Chef des Immunology Departments. Kunkel war uns in München kein Unbekannter gewesen. Er hatte das HbA₂ entdeckt, eine Nebenkomponekte des Hämoglobins, und außerdem hatte er die Stärkeblock-Elektrophorese erfunden. Er war der Gründervater der modernen molekularen Immunologie in Amerika.

Die einzige Antikörperpräparation, die chemisch einheitlich war, das waren die sog. Myelomproteine. Diese galten jedoch als pathologisch oder aberrant, da sie von einem Plasmozytom, einem Tumor, abstammten. Ich erinnerte mich jedoch daran, daß mein Lehrer Braunitzer noch in Tübingen mit diesen Myelomproteinen Endgruppenbestimmungen durchgeführt hatte. Er hatte entweder Asparaginsäure oder Glutaminsäure gefunden oder gar nichts. Asparaginsäure und Glutaminsäure bekam man auch bei experimentell hergestellten Antikörperpräparationen. Allzu aberrant konnten diese Myelomproteine also nicht sein.

Ich entschloss mich, mit diesen Myelomproteinen zu arbeiten. Entweder waren diese Proteine entgegen der Lehrmeinung normal, dann konnte ich die Struktur der Antikörper bestimmen und konnte sagen, worauf ihre Spezifität beruht. Und das wäre dann ein Knüller. Oder sie waren tatsächlich aberrant, dann konnte ich einen Einblick in die Veränderung der Antikörperstruktur durch den Tumor bekommen, und das wäre ja auch nicht schlecht.

Ich besprach das alles mit Kunkel, und er gab mir zwei Bence-Jones-Proteine, die sich in ihrem serologischen Verhalten stark unterschieden,

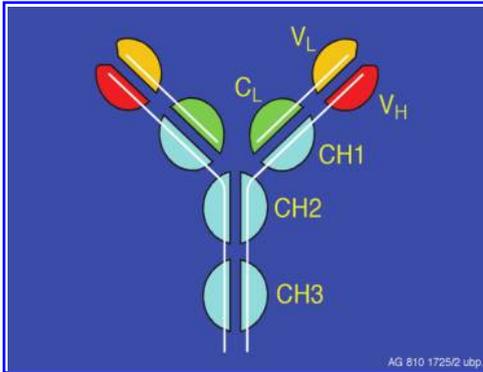


Abbildung 3: Struktur eines IgG-Antikörpermoleküls. Das Antikörpermolekül besteht aus zwei identischen L- (leichten) und H- (schweren) Ketten, die durch SS-Brücken miteinander in Verbindung stehen. Das Molekül ist in Homologie-Regionen gegliedert. Bence-Jones-Proteine sind L-Ketten, die bei Plasmozytom-Patienten im Überschuss gebildet und in den Urin ausgeschieden werden.

so daß Unterschiede, die zwischen ihnen bestanden, bei der Strukturaufklärung klar zu Tage treten mußten. Bence-Jones-Proteine sind L-Ketten, die bei Plasmozytom-Patienten im Überschuss gebildet und in den Urin ausgeschieden werden. Die Kenntnis, daß Bence-Jones-Proteine L-Ketten sind, verdanken wir Gerald Edelman, einem Schüler Kunkels, der mit Meerschweinchen-Antikörpern arbeitete. Er hatte zusammen mit dem Engländer Porter entdeckt, daß die Antikörper aus zwei identischen L-Ketten (leichten) und zwei identischen H- (schweren) Ketten bestehen (Abb. 3).

Auch Craig war von diesem Projekt begeistert, und nun begann eine der umfangreichsten Reinigungsarbeiten, die Bence-Jones-Proteine je gesehen hatten, selbstverständlich auch durch Gegenstromverteilung. Das dauerte ungefähr ein Jahr. Parallel hierzu führte ich Spaltungsversuche mit dem ungereinigten Material durch und kam damit so schnell voran, daß dieser Vorversuch sehr rasch zu meiner Haupttätigkeit wurde.

Ich hatte auf einem Kongreß Frank Putnam kennengelernt, den Papst der Plasmaproteinforschung in Amerika. Er war Professor für Biochemie in Bloomington, Indiana, und arbeitete ebenfalls an der Struktur eines Bence-Jones-Proteins. Er kam alle sechs Wochen in das Rockefeller Institute, wo wir unsere Ergebnisse austauschten. Dieser Austausch war so vielversprechend, daß ich sofort mit der Strukturaufklärung eines zweiten Bence-Jones-Proteins begann.

Allmählich konnte ich auch an eine Rückkehr nach Deutschland denken. Ich hielt in München einen Seminarvortrag, und Butenandt machte

mir drei Angebote. Ich konnte nach München, nach Frankfurt oder nach Göttingen gehen. Aus Gründen, auf die ich nicht eingehen will, wählte ich Göttingen.

Wieder zurück in New York, bekam ich eine Einladung nach Warner Springs in Californien zu einem Meeting ganz besonderer Art. Hier sollte die Crème der Molekularbiologen, d. h. Francis Crick, Jim Watson, Max Delbrück, Seymour Benzer usf., etwa 30 High-brow-Wissenschaftler, mit den neueren Erkenntnissen der Immunologie bekanntgemacht werden. Es war ein reines Brainstorming, veröffentlicht wurde nichts.

Ich verdankte die Einladung sicherlich Kunkel. Gleichzeitig erhielt ich eine Einladung, auf den Federation Meetings in Atlantic City als Hauptredner aufzutreten. Nicht alle am Rockefeller Institute waren davon entzückt. Ich erhielt von der Frau meines Bench-Nachbarn Bill Königsberg in Craigs Labor, von Diane Königsberg, einen Anruf, in dem sich mich wissen ließ: „Norbert, watch out, they are going to frame you“.

Solchermaßen gewarnt, machte ich mich an die Vorbereitung für dieses Meeting. Ich wußte, daß ich etwas gefunden hatte, wahrscheinlich etwas, was kein anderes Labor hatte. Offensichtlich wußten das auch andere. Die Situation für mich war nicht ungefährlich, denn außer meinen Reinigungsarbeiten war nichts von dem, worüber ich dort vortragen wollte, publiziert. Die Frage, wie weit ich in meinem Vortrag gehen sollte, verursachte mir Bauchschmerzen. Sollte ich mich bedeckt halten? Auf der anderen Seite: das war mein Durchbruch, entweder ich nutzte ihn, oder er würde nie kommen. Ich entschloss mich zu einer Vorwärtsstrategie.

Das Meeting verlief zwei Tage ohne besondere Vorkommnisse. Der letzte Redner am Vormittag des dritten Tages war ich. Ich schilderte ausführlich die Reinigung des Proteins, anschließend meine schönen Münchner Reinigungsmethoden der enzymatischen Spaltprodukte und schließlich den Strukturvergleich der beiden von mir untersuchten Bence-Jones-Proteine. Ich hatte folgendes gefunden (Abb. 4):

1. Die Spezifität der Antikörper beruht auf einer unterschiedlichen Aminosäuresequenz. Es fanden sich zwischen den beiden von mir untersuchten Proteinen eine größere Anzahl von Aminosäureaustauschen und Lücken, ähnlich wie beim Vergleich der α - und der β -Kette des menschlichen Hämoglobins. Damit war die Paulingsche Faltungstheorie der Entstehung der Antikörperspezifität widerlegt.
2. Diese Aminosäureaustausche beschränkten sich auf die N-terminale Hälfte des Moleküls, die deshalb variabler Teil genannt wurde.

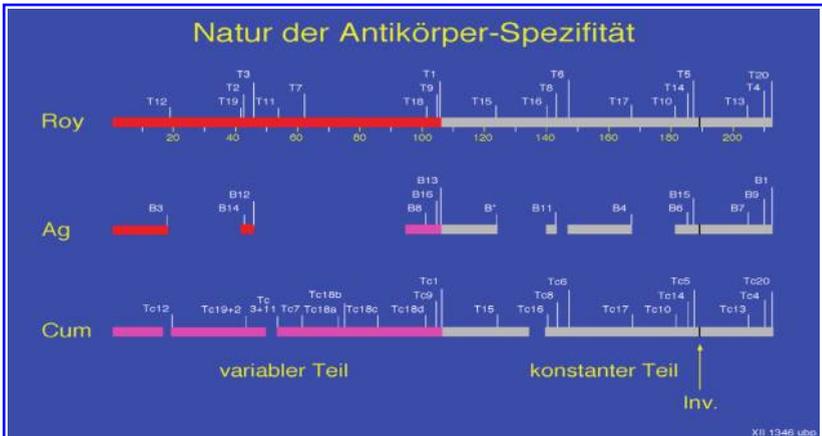


Abbildung 4: Variabler und konstanter Teil. Ein Vergleich der beiden L-Ketten (Bence-Jones Proteine) Roy und Cum (beide κ -Typ) ergab, daß das Molekül zweigeteilt ist. Die Aminosäureaustausche, die für die Spezifität des Antikörpermoleküls verantwortlich sind, befinden sich im N-terminalen, variablen Teil des Moleküls. Der C-terminale, konstante Teil des Moleküls weist eine identische Aminosäuresequenz auf. Ein auf ihm gelegener Val/Leu-Austausch ist durch einen kodominant vererbten genetischen Faktor bestimmt. Das von einem anderen Labor stammende Protein Ag paßt sich diesem Schema mühelos an. Einen ähnlichen Aufbau zeigen die H-Ketten, nur besteht der konstante Teil nicht aus einer, sondern aus drei Homologie-Regionen.

3. Der C-terminale gleichlange konstante Teil der Ketten hatte eine identische Aminosäuresequenz.
4. Auf diesem konstanten Teil der Kette lag ein Aminosäure- (Val/Leu) Austausch, der durch einen kodominant vererbten Faktor verursacht war. Dieser konstante Teil mußte deshalb von einem Gen kontrolliert werden. Im Gegensatz hierzu stand der variable Teil, für den zwei Gene angenommen werden mußten, die durch Gen-Verdoppelung und unabhängige Mutation auseinander hervorgegangen waren. Zog man Putnams Ergebnisse hinzu, die sich zwanglos einordneten, mußten drei variable Gene angenommen werden. Wahrscheinlich hatten wir es mit vielen V-Genen zu tun (Abb. 5, Abb. 6).
5. Das L-Ketten-Gen mußte durch die Translokation von einem dieser vielen V-Gene auf das C- Gen entstanden sein, wobei damals noch nicht gesagt werden konnte, ob diese V-Gen-Translokation der einzige Rekombinationsprozess war oder ob nicht noch zusätzliche Rekombinationen innerhalb der V-Gene angenommen werden mußten.

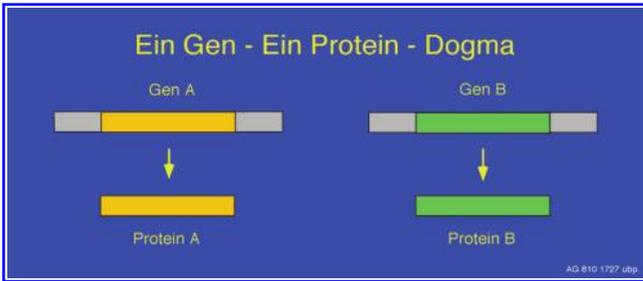


Abbildung 5: Das Dogma der Molekularbiologie lautet: ein Gen – ein Protein. Gen A kodiert Protein A, Gen B Protein B.

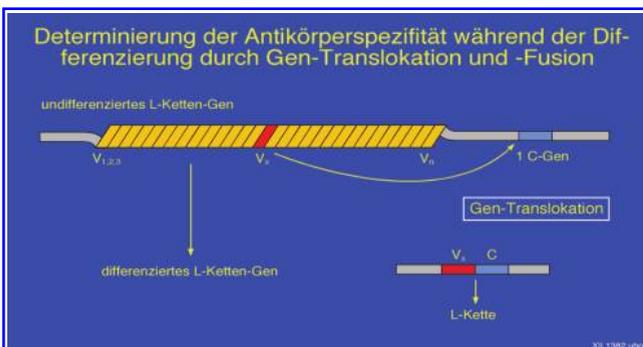


Abbildung 6: Bei den Antikörpern muß das Dogma der Molekularbiologie abgewandelt werden in Zwei Gene – ein Protein. Im Genom enthalten sind viele V-Gene, die durch Evolution entstanden sind, und ein C-Gen. Aus den beiden Teil-Genen wird ein Voll-Gen dadurch, daß eines dieser V-Gene zum C-Gen transloziert wird.

Dieses Ergebnis meiner Arbeiten schlug ein wie eine Bombe. Das war der Beginn der molekularen Immunologie. Wer sich ein Bild von dem Ausmaß der Auswirkung verschaffen will, mag in dem Lehrbuch von Golub „The Cellular Basis of the Immune Response“ (1977, Seite 181–189) nachlesen.

Was mittags noch in den höchsten Tönen gelobt worden war, wurde abends zum Desaster. Ich wurde des Betrugs bezichtigt, mein Vortrag vor den Federation Meetings wurde natürlich abgesagt, und meine Unterlagen wurden in New York beschlagnahmt. Craig war nachts um 10 Uhr extra in das Institut bestellt worden, um den Anruf aus Californien entgegenzunehmen. Das war natürlich eine äußerst unangenehme Situation. Aber ich hatte meinen Durchbruch erzielt und durch die Reaktionen auf meinen Vortrag einen Bekanntheitsgrad erreicht, wie er sicher so nicht beabsichtigt gewesen war.

Ich setzte umgehend Butenandt in Kenntnis, der mich mit einem wissenschaftlichen Mitglied der MPG kurzschloss, das sich gerade in den USA befand. Ich bekam Anweisungen, die genau zu befolgen waren. Das heißt, meine Ergebnisse wurden publiziert. Es stellte sich heraus, daß alle Vorwürfe gegen mich völlig haltlos waren. Im Gegenteil, ich hatte eine ganze Menge mehr Daten, als ich in Warner Springs vorgetragen hatte. Craig, der meinen Vortrag in Atlantic City hielt, hat mich voll rehabilitiert.

Als alles erledigt war, kam Butenandt nach New York. Ich weiß nicht, was Butenandt mit Craig besprochen hatte, aber es wurde mir zum ersten Mal klar, in welchem hohem Ansehen Butenandt bei seinen amerikanischen Kollegen stand.

In Butenandt – hoch aufgeschossen, weißhaarig, elegant gekleidet, mit seinen fünf Schmissen unschwer zu erkennen, woher er kam – saß Craig ja nicht nur ein hochangesehener Wissenschaftler gegenüber, sondern auch der Präsident der Max-Planck-Gesellschaft. Und der war extra angereizt, um sich um einen seiner Stipendiaten zu kümmern. Das machte auf Craig großen Eindruck, und auf mich auch. Ich war sehr stolz auf meinen Präsidenten.

Ich konnte alles mitnehmen, was mit den Bence-Jones-Proteinen zu tun hatte, um in Göttingen damit weiterzuarbeiten. Kunkel hielt einen Tag vor meiner Abreise in Craigs Labor eine flammende Rede. Ich bekomme heute noch rote Ohren, wenn ich daran denke. Es war die Bekanntschaft mit Leuten wie Kunkel und Craig, die mein Amerikabild bestimmte. Die Amerikaner sind großartig. Sie ließen meine Erfahrung mit Schurken, wie es sie auch gibt, schnell vergessen.

Am 1.4.1965 trat ich meine Stelle in Göttingen an. Meine amerikanischen Scharmützel waren hier nicht unbemerkt geblieben. Ein Ruf nach Chicago trug dazu bei, meine Stellung in Göttingen zu festigen.

Trotz meines Erfolges, der ja auch neue Vorstellungen über die Regulation der Proteinbiosynthese beinhaltete, war der Widerstand gegen diese neuen Prinzipien groß. Der Widerstand kam von Jerne und dessen Umgebung, der gerne an seiner, unter dem Einfluß des Antigens stehenden somatischen Mutationstheorie der Antikörperbildung festhalten wollte. Der Widerstand wurde schwächer, als auf der DNA-Ebene die Gen-Translokation direkt nachgewiesen wurde und außerdem die Anzahl der in einem Genom vorhandenen V-Gene direkt abgezählt werden konnte. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß die Translokation der V-Gene zum C-Gen nicht der einzige Rekombinationsprozess war, dem das Immunsystem unterlag. Das V-Gen lag am C-terminalen Ende in zerstückelter Form vor, d. h., es gab kurze D- und J-Stücke, die sich ihrerseits untereinander und mit dem V-Gen rekomb-

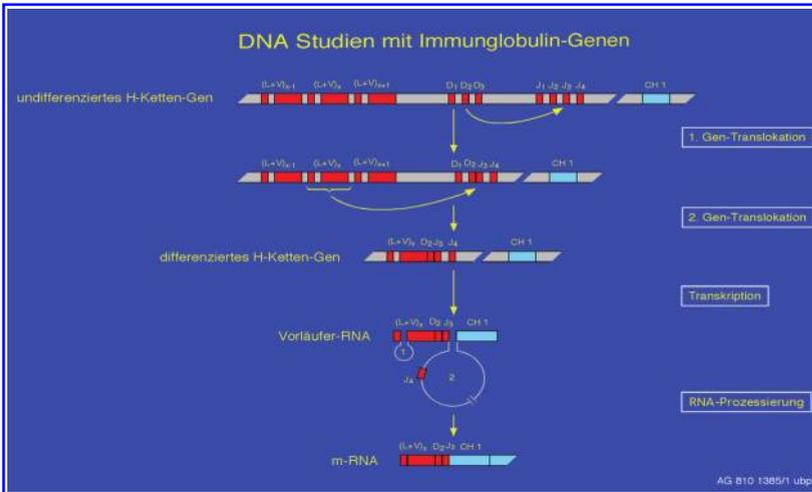


Abbildung 7: Die Untersuchungen auf der DNA-Ebene zeigen, daß die V-Gen-Translokation in zwei Schritten erfolgt. Diese erhöhte Rekombinationsmöglichkeit wird dadurch erzeugt, daß das V-Gen zerstückelt ist und die so entstandenden variablen D- und J-Stücke an der Rekombination teilnehmen. Zuerst wird ein D-Stück auf ein J-Stück übertragen und dann ein V-Gen auf das DJ-Fusionsprodukt. Überflüssige J-Stücke und Introns werden auf der RNA-Ebene durch Splicing entfernt. Die L-Ketten haben nur J-, keine D-Stücke.

binieren konnten (Abb. 7). Nach den Gesetzen der Kombinatorik wurde die Anzahl der an der Haftstelle beteiligten unterschiedlichen Strukturen noch einmal um ein Vielfaches erhöht. Das heißt, etwa 1 % der DNA eines Genoms reichen aus, um etwa eine Million unterschiedliche Antikörper-Spezifitäten zu erzeugen. Diese Rekombinationsvorgänge geschehen somatisch, die Struktur der V-Gene und die der D- und der J-Stücke entsteht dagegen während der Evolution, d. h. ohne den Einfluß des Antigens.

Auf jeden Fall ist diese Gen-Translokation der entscheidende Differenzierungsschritt, der aus einer undifferenzierten multipotenten Stammzelle eine differenzierte, unipotente antikörperbildende Zelle macht. Da das C-Gen nur einmal vorhanden ist, ist sichergestellt, daß nur jeweils ein V-Gen aus jedem Satz angestellt werden kann, d. h., die Plasmazelle produziert nur einen Antikörper mit einer ganz bestimmten Spezifität.

Diese Befunde standen im Einklang mit der Ehrlichschen Seitenketten-Theorie von 1900 (Abb. 8).

Ehrlich hatte sich nicht zu den Genen geäußert. Aber er war davon ausgegangen, daß alle Antikörper-Spezifitäten, die es gibt, in Form von spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche von immunkompetenten Zel-

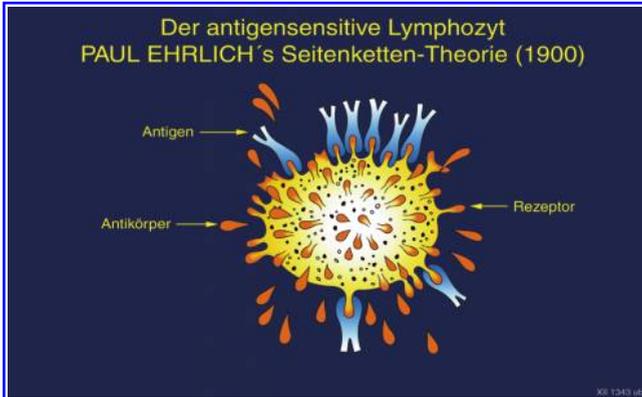


Abbildung 8: Die Ehrlichsche Seitenketten-Theorie. Die immunkompetente Zelle trägt auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, die später als Antikörper in das Blut abgegeben werden. Jede Zelle weist nur eine Spezifität auf, die durch Gen-Translokation von einem der vielen V-Gene zum C-Gen zustande kommt.

len vorhanden sind. Die Anzahl dieser unterschiedlichen Rezeptoren ist so groß, daß gegen jedes Antigen, auch gegen solche, die es in der Natur gar nicht gibt, eine komplementäre Haftstelle vorhanden ist, meist sogar mehrere. Die Selektion ist deshalb zellulär, weil eine Zelle nur eine Spezifität exprimiert. Das ist die Folge der Translokation von einem der V-Gene auf das C-Gen.

Das Antigen trifft auf diese fertigen Strukturen und sucht sich diejenigen aus, zu denen es am besten paßt, wie Schlüssel und Schloss. Die Zellen, die diese Strukturen tragen, vermehren sich und bilden einen Zellklon. Dieser Zellteilungsvorgang, der auch mit einem Reifungsprozess verbunden ist, kann mit einem Lernprozess verglichen werden. Die immer noch immunkompetenten Zellen verwandeln sich schließlich in Plasmazellen, die auf ihrer Oberfläche keine Rezeptoren mehr tragen. Sie werden in Form von Antikörpern in das Serum abgegeben (Abb. 9). Die Plasmazellen sind reine Proteinfabriken. Nach einiger Zeit gehen diese Zellproliferation und auch die Antikörperproduktion zurück, aber nie ganz, d. h., bei erneutem Kontakt mit demselben Antigen trifft dieses auf eine größere Anzahl von spezifischen Zellen in einem höheren Reifestadium. Die Antikörperproduktion erfolgt früher und in stärkerem Ausmaß. Wir nennen das das immunologische Gedächtnis und die beteiligten Zellen die Gedächtniszellen. Der Zustand, der hierdurch herbeigeführt wird, ist der der Immunität (Abb. 10). Damit ist das Immunsystem ein programmiertes System zur Reaktion auf das Unvorhersehbare, d. h. auf alles. Programmiert deshalb, weil

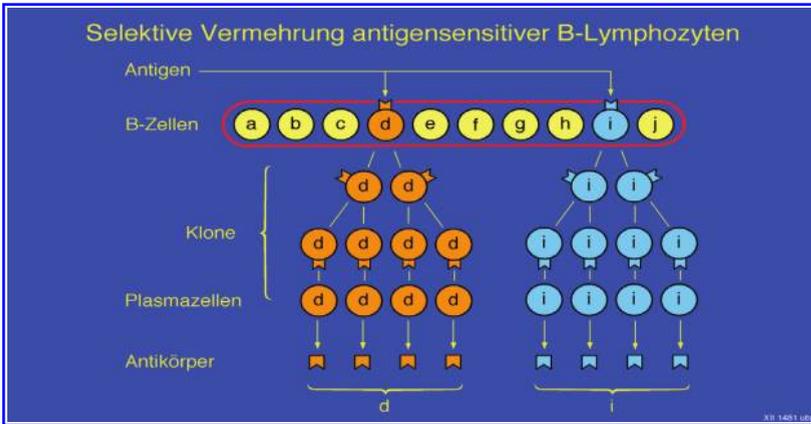


Abbildung 9: Antikörperbildung durch Selektion. Das Antigen sucht sich die immunkompetente Zelle aus, die einen zu ihm passenden Rezeptor trägt. Diese Zelle vermehrt sich und bildet einen Zellklon, aus dem schließlich die antikörperbildende Plasmazelle hervorgeht. Die Immunantwort ist polyklonal.

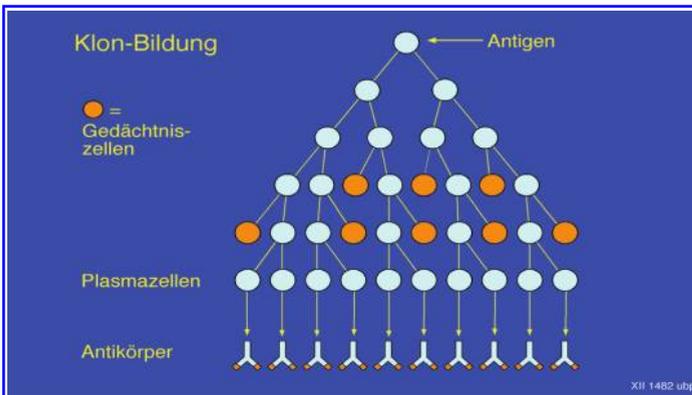


Abbildung 10: Die Gedächtniszellen. Nicht alle Zellen eines Zellklons machen die Reifung zur Plasmazelle mit, und nicht alle immunkompetenten Zellen bilden sich nach der Immunantwort zurück. Das heißt, beim erneuten Kontakt mit demselben Antigen liegt eine veränderte Ausgangslage vor. Es sind diese Gedächtniszellen, die bei der Sekundärantwort schneller und vermehrt Antikörper bilden und dadurch die Immunität bewirken.

alle Gene, die hierzu benötigt werden, im Genom bereits vorhanden sind. Lediglich die unterschiedliche Kombination dieser Gene erfolgt somatisch, aber ohne den Einfluß des Antigens.

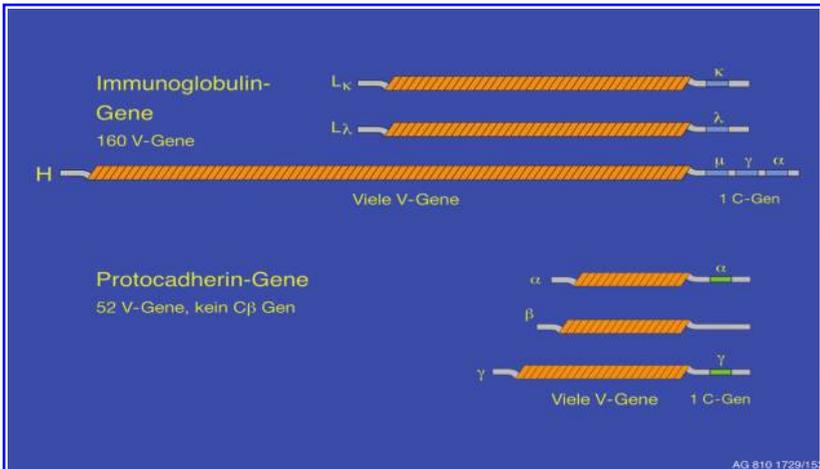


Abbildung 11: Zeigt den ähnlichen Aufbau der Immunglobulin- und der Protocadherin-Gene. Beide haben Sätze von V-Genen. Die Immunglobuline haben 40 V_{κ} , 36 V_{λ} und 40 V_H -Ketten-Gene. Bei den H-Ketten sind die V-Gene allen Ketten-Klassen, d. h. den C_{μ} -, den C_{γ} - und die C_{α} -Genen, gemeinsam. Die D- und die J-Stücke sind weggelassen. Die Protocadherine haben 15 α -, 15 β - und 22 γ -V-Gene.

Damit verließen wir dieses spannende Gebiet und wandten uns anderen, noch ungelösten Problemen zu, z. B. der Amyloidose, der Allergie, der Immunität der Milch, den Histokompatibilitäts-Antigenen, dem Porin und dem NEFA-Protein.

Keines dieser Projekte erreichte aber auch nur annähernd die Brisanz des Antikörperproblems.

Erst im Jahre 1999, dem Jahr meiner Emeritierung, tauchte ein Befund auf, der unsere Aufmerksamkeit im höchsten Maße erregte. Wu und Maniatis hatten entdeckt, daß sich bei Protokaterinen das genetische Prinzip der Immunglobuline zum ersten Male wiederholt. Das heißt, wie bei den Antikörpern ist ihre genetische Kontrolle zweigeteilt. Es gibt viele V-Gene und ein C-Gen. Wie bei den Immunglobulin- κ -, λ - und H-Ketten gibt es drei Sätze von V-Genen, nämlich α -, β - und γ -, d. h., ein C_{α} -Gen kann mit 15 V_{α} -Genen, ein C_{β} -Gen mit 15 V_{β} -Genen und ein C_{γ} -Gen mit 22 V_{γ} -Genen verknüpft werden (Abb. 11).

Die Protocadherine sind Zelladhäsionsmoleküle, wobei der Zell-Zell-Kontakt über die V-Teile zustande kommt. Die Bindung ist homophil, d. h. $V_{\alpha 1}$ bindet $V_{\alpha 1}$, aber nicht $V_{\alpha 2}$, $V_{\alpha 3}$ oder $V_{\alpha 4}$ (Abb. 12).

Das Zentralnervensystem besteht aus 10^{11} Nervenzellen, die alle über Synapsen miteinander in Verbindung stehen. Diese Verknüpfung erfolgt

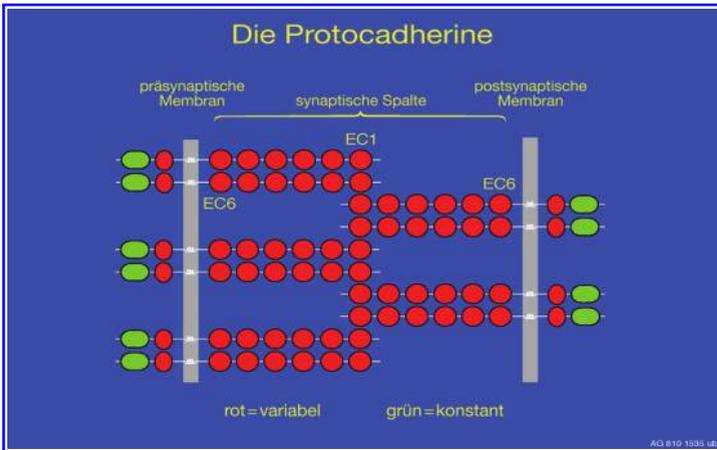


Abbildung 12: Die Protocadherine bestehen aus Abschnitten:

1. aus dem von einem Exon codierten, aus 5 Domänen aufgebauten variablen Teil,
2. aus dem transmembranalen Abschnitt und aus dem
3. intrazellulären Abschnitt, der über die Catenine mit dem Zytoskelett in Verbindung steht.

Die Protocadherine liegen als Dimere vor. Sie binden über die EC1-Domäne.

nicht irgendwie, sondern spezifisch. Für diesen spezifischen Kontakt bieten sich die Protocadherine an, aber auch die klassischen Cadherine bzw. die L-CAMs, d. h. andere Zelladhäsionsproteine.

Die Protocadherine könnten hier jedoch eine herausragende Rolle spielen, wenn die Aktivierung ihrer V-Gene nach denselben Prinzipien erfolgt wie bei den Immunglobulin-V-Genen, nämlich durch Gen-Translokation. Da es sich hierbei um einen Differenzierungsvorgang handelt, würde sichergestellt, daß in jeder Nervenzelle jede Protocadherin-Klasse nur jeweils ein V-Gen exprimiert, und zwar in einer frühen Phase der Embryonalentwicklung, in der sich die Nervenzellen noch teilen, aber ohne den Einfluß eines äußeren Reizes.

Die Folge wäre ein Netz, das nach ganz bestimmten Prinzipien aufgebaut ist. Wird z. B. in einer Zelle das $V\alpha_1$ -Gen zum $C\alpha$ -Gen transloziert, so wird in dieser Zelle und aus dem sich ableitenden Zell-Klon das α_1 -Protocadherin exprimiert. Ebenso geschieht es in anderen Nervenzellen. Alle diese Zellen werden linear miteinander verknüpft. Eine Quervernetzung kann jedoch dann stattfinden, wenn zusätzlich die β -Protocadherine exprimiert werden. Hier können z. B. alle β_4 -Protocadherin-Zellen miteinander verknüpft werden, und zwar unabhängig von der α -Protocadherin-

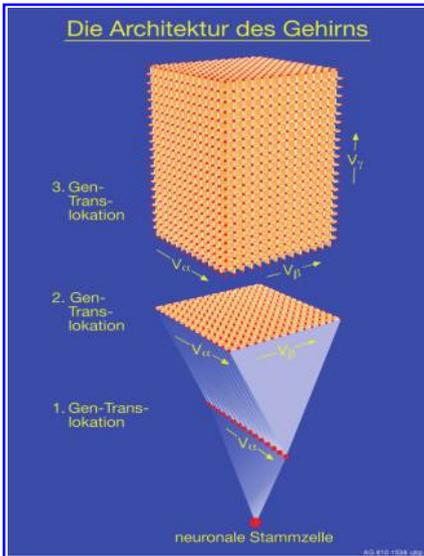


Abbildung 13: In den so entstandenen Netzen stehen 4950 Nervenzellen durch Synapsen miteinander in Verbindung. Diese homophilen Kontakte erfolgen in der Form von Lagen. Die Zelle V_{α_6} , β_{11} und γ_7 gehört z. B. der α_6 -, der β_{11} - und der γ_7 -Lage an. Die Erregungsleitung findet in diesen Lagen statt. Der Lernprozess besteht in einer Vermehrung oder Verminderung dieser Bahnen, das Gedächtnis darin, daß sich diese Bahnen nach abgeschlossenem Lernprozeß nicht mehr vollkommen zurückbilden.

Expression. Es entsteht auf diese Weise ein zweidimensionales Netz, in dem $15 \times 15 = 225$ Zellen miteinander verknüpft werden. Nach der V-Gen-Translokation der γ -Protocadherine entsteht ein dreidimensionales Netz, in dem 4950 Zellen spezifisch miteinander verbunden sind. Diese Netze lassen sich durch Addition beliebig vergrößern, so daß letztlich alle 10^{11} Zellen darin untergebracht werden können. Das heißt, das Gehirn organisiert sich selbst. Jede Zelle hat ihren genau vorherbestimmten Platz, der durch Protocadherine genau festgelegt wird (Abb. 13). Dieses System weist eine frappante Ähnlichkeit mit dem Immunsystem auf, aber auch Unterschiede.

Gemeinsam ist nach unserer Vorstellung beiden, daß die spezifischen Erkennungsregionen während der Evolution entstanden sind, d. h. ohne jeden antigenen oder chemischen oder physikalischen Reiz von außen. Dann ist beiden Systemen gemeinsam, daß aus der Fülle der unterschiedlichen Spezifitäten, d. h. der V-Gene, durch einen Gen-Translokationsprozess von jeder Ketten-Klasse nur jeweils ein V-Gen angestellt werden kann. Diese selektive Gen-Expression erfolgt während der Embryonalperiode, d. h. ebenfalls ohne jeden Reiz von außen. Beide Translokationsprozesse sind an Zellteilungsvorgänge gebunden. Damit sind die Gemeinsamkeiten aber auch schon zu Ende, die V-Teile nehmen bei den Immun- und bei den Nervenzellen unterschiedliche Aufgaben wahr. Beim Immunsystem sind die V-Gene und ihre Rekombinationsprodukte nach außen gerichtet, beim Zentralnervensystem nach innen. Die Gene der Protocadherine sind für

die Architektur des Gehirns verantwortlich, sie reagieren nicht auf einen äußeren Reiz, sondern sie erkennen sich selbst. Beim Immunsystem ist die Anzahl der Spezifitäten so groß, daß gegen alle Antigene ein Antikörper gebildet werden kann. Der Lernprozess besteht in einer Vermehrung von immunkompetenten Zellen, d. h. eines Klon mit einer ganz bestimmten Spezifität. Das immunologische Gedächtnis kommt zustande aus einer nicht vollkommenen Rückbildung dieses Klon.

Beim Zentralnervensystem ist die Anzahl der V-Gene geringer, sie ist jedoch ausreichend, um 4950 Nervenzellen miteinander zu vernetzen. Da dieses Modul beliebig parallel und hintereinander geschaltet werden kann, entsteht ein Netz, in dem alle 10^{11} Nervenzellen untergebracht werden können. Und dieses Netz ist überall gleich, im Hör- und im Sehzentrum und in jedem Individuum. Die Leistungen des Zentralnervensystems spielen sich ab in Schaltkreisen, d. h. in Bahnen zwischen diesen Nervenzellen. Die Anzahl dieser Verknüpfungen ist sehr groß.

Da sich Nervenzellen nicht mehr teilen, besteht der Lernprozess nicht in einer Vermehrung von Zellen, sondern in einer Vermehrung und Verminderung von Bahnen, die sich in diesem Netz bilden können. Das Gedächtnis beruht auf einer nicht vollkommenen Rückbildung von Bahnen, die einmal ausgebildet worden sind.

Manche dieser Bahnen sind schon bei der Geburt vorhanden, z. B. der Saugreflex des Säuglings. Überproportional viele Sinnes- und Nervenzellen sind mit diesem Reflex befaßt, schon vor der Geburt. Ob aus einem Säugling später ein Wein- oder ein Biertrinker werden wird, ist abhängig von äußeren Einflüssen, d. h. von Bahnungen, die sich erst im Verlauf des Lebens bilden.

Einen ähnlichen Vorgang beobachten wir bei der Ausbildung von Sprache. Ein Kind lernt Italienisch, weil es Italienisch, oder Chinesisch, weil es Chinesisch hört. Die Nationalsprache löst die angeborene Lallsprache ab, die kein Mensch versteht, die aber bei allen Kindern gleich ist. Die Hochsprache ist ein Produkt einer ganzen Reihe von unterschiedlichen Sinneseindrücken.

Gleichgültig, ob hier ein Thomas Mann entsteht oder ein Rudi Dutschke, das verwendete Netz ist stets das gleiche. Es wird von ihm nur ein unterschiedlicher Gebrauch gemacht, d. h., das an sich leere Netz wird unterschiedlich möbliert, ausgehend von den Sinnesorganen, die an unterschiedlichen Stellen in das Netz einstrahlen. Das ist übrigens beim Immunsystem nicht anders.

Sowohl beim Zentralnervensystem als auch beim Immunsystem handelt es sich um im Genom verankerte vorprogrammierte Systeme. Die Anzahl der hierfür bereitgestellten Strukturen ist so groß, daß auf jeden Reiz von au-

ßen reagiert werden kann. Hierbei müssen nicht immer dieselben V-Gene bzw. dieselben Schaltkreise Verwendung finden. Bei der Immunantwort können, abhängig von vorangegangenen Immunisierungen, bei verschiedenen Individuen unterschiedliche V-Gene dieselbe spezifische Wirkung entfalten. Beim Zentralnervensystem werden, je nach Konditionierung, bei verschiedenen Menschen die gleichen oder ähnliche Leistungen durch unterschiedliche Schaltkreise erbracht.

Ich habe mich mit Frau Shitsu Barnikol-Watanabe, einer langjährigen Mitarbeiterin, ebenso wie ich seit längerem pensioniert, sofort daran gemacht, diese Gen-Translokation experimentell nachzuweisen. Diese Arbeiten wurden großzügig unterstützt durch das neue Kollegium unseres Institutes, was dankbar anerkannt wird.

Verwendet haben wir Zellen eines Retinoblastoms, da erstens die Retina besonders übersichtliche Netze ausbildet und außerdem diese Retinoblastome nur aus wenigen Zell-Linien bestehen, nämlich α_4 , α_{12} , β_1 , β_9 , $\gamma_{A_{10}}$ und $\gamma_{A_{11}}$. Um es gleich vorweg zu sagen, es ist uns nicht gelungen, die V-Gen-Translokation nachzuweisen. Es sah zwar zunächst so aus, als ob ein bestimmtes V-Gen mit dem C-Gen verknüpft würde. Die Verknüpfung findet statt im Intronbereich, und zwar an 14 Stellen mit ganz bestimmten Erkennungssequenzen. Dieses Ergebnis hatten wir mit Hilfe einer PCR-Reaktion erzielt (Abb. 14).

Da wir in der Original-DNA diese Verknüpfung nicht haben nachweisen können, wird es sich bei unserem Befund möglicherweise um ein Artefakt gehandelt haben (unveröffentlicht). Wir glauben nach wie vor an eine V-Gen-Translokation, aber, wie gesagt, der experimentelle Nachweis hierfür ist uns nicht geglückt.

So beende ich meine wissenschaftliche Karriere mit einem Mißerfolg. Es ist eben dafür gesorgt, daß die Bäume nicht in den Himmel wachsen. Ich werde also in freier Wildbahn nicht mehr als röhrender Hirsch anzutreffen sein, sondern als sichernde Hirschkuh, die hinter der Herde hertrottet und aufpaßt, daß nichts passiert. Oder ich übernehme Vorträge wie diesen hier, in dem ich einem interessierten Publikum nicht nur erzähle, welche Geheimnisse die Natur für uns bereithält, sondern auch, wie man ihnen auf die Schliche kommt und welche Aufregungen hiermit verbunden sein können.

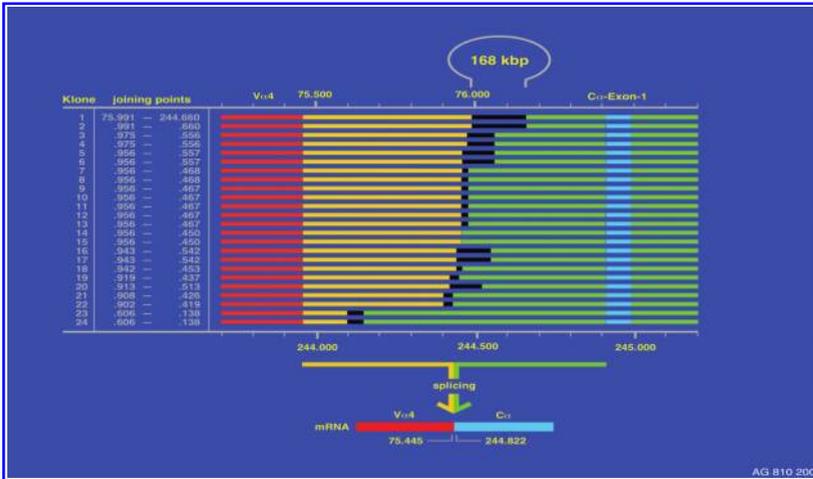


Abbildung 14: Bei diesem Experiment wurde angenommen, daß $V\alpha_4$ und $C\alpha$ -exon-1 miteinander verknüpft sind und nicht 168 kbp entfernt. Der Nachweis hierfür erfolgte über eine PCR-Reaktion. Insgesamt wurden 24 Klone isoliert, bei denen eine Verknüpfung von $V\alpha_4$ und $C\alpha$ -exon-1 festgestellt werden konnte. Die Verknüpfung erfolgte in den Introns downstream von $V\alpha_4$ und upstream von $C\alpha$ -exon-1 an insgesamt 14 unterschiedlichen Stellen.

Literatur

1. Braunitzer, G., K. Hilse, V. Rudloff und N. Hilschmann: The Hemoglobins. Adv. Prot. Chem. 19, 1–71 Academic Press 1964
2. Hilschmann, N., und L.C. Craig: Amino Acid Sequence Studies with Bence-Jones-Proteins. Proc. Nat. Acad. Sci., 140–1409
3. Hilschmann, N., H.U. Barnikol, H. Kratzin, P. Altevogt, M. Engelhardt und S. Barnikol-Watanabe: Genetic Determination of Antibody Specificity. Gen Translocation and Fusion, the Molecular Basis for the Antibody-Producing Cell. Naturwissenschaften 6, 616–69 (197)
4. Hilschmann, N.: Die Immunität, eine vorprogrammierte Reaktion auf das Unerwartete. Sonderdruck aus: Mannheimer Forum. Hrsg.: Boehringer Mannheim GmbH, 101–161 (19 2f)
5. Wu, Q., und T. Maniatis: A striking organization of a large family of human neural cadherin-like cell adhesion genes. Cell 97, 779–790 (1999)
6. Hilschmann, N., H.U. Barnikol, S. Barnikol-Watanabe, H. Götz, H. Kratzin und F.P. Thinnies: The immunoglobulin-like genetic determination of the brain: the protocadherins, blue print of the neuronal network. Naturwissenschaften, 2–12 (2001)
7. Barnikol-Watanabe, S., H.U. Barnikol, H. Götz, J. Seehusen und N. Hilschmann: Protocadherin V-gene-translocation in neurons. Selforganisation of the brain II. (unveröffentlicht)

Zusammenfassung

Lernen und Gedächtnis sind Begriffe, die sowohl beim Gehirn als auch beim Immunsystem Anwendung finden. Besondere Bedeutung bekommen beide Systeme dadurch, daß sie nicht nur auf bestimmte, sondern auf sämtliche äußeren Reize antworten können. In diesem Artikel wird versucht, molekularbiologische Gemeinsamkeiten zwischen beiden Systemen nachzuweisen.

Beiden Systemen, und nur diesen beiden Systemen, ist gemeinsam, daß bei den Molekülen, auf die es ankommt, das molekularbiologische Grundgesetz, nämlich die „Ein Gen – Ein Protein-Regel“ nicht gilt. Es gilt eine Abwandlung davon, nämlich „Zwei Gene – Ein Protein“. Das heißt, die genetische Kontrolle des Proteins ist zweigeteilt. Der eine Teil des Proteins wird von vielen V- oder Spezifitäts-Genen kontrolliert, der andere von einem singulären C-Gen. Aus beiden Teil-Genen wird ein Voll-Gen, indem eines dieser vielen V-Gene mit dem singulären C-Gen verschmilzt. Dieses wird dann in die Sprache des Proteins übersetzt.

Diese V-/C-Gen-Verschmelzung ist gleichbedeutend mit einem irreversiblen Differenzierungsprozess. Aus einer undifferenzierten multipotenten Stammzelle wird eine differenzierte, unipotente „Funktionszelle“. Das singuläre C-Gen sorgt sozusagen automatisch dafür, daß von den vielen V-Genen pro V-Gen-Satz jeweils nur 1 V-Gen angestellt werden kann.

Die Protocadherine sind Zell-Adhäsions-Proteine, die u. a. im synaptischen Spalt nachgewiesen werden und die dafür verantwortlich sind, daß im neuronalen Netz eine Nervenzelle eine andere Nervenzelle spezifisch bindet. Das heißt, jede Nervenzelle hat im Netz ihren ganz bestimmten Platz.

Bei den Antikörpern ist die Anzahl der V-Gene (einschließlich der D- und der J-Stücke) so groß, daß alle Antigene gebunden werden können.

Bei den Nervenzellen ist die Anzahl der Protocadherin-V-Gene ausreichend, um etwa 5000 Nervenzellen oder ein Vielfaches davon spezifisch untereinander zu vernetzen. Hierdurch entsteht eine sehr große Anzahl von Schaltkreisen, die offenbar allen Anforderungen genügt.

Beim Immunsystem besteht der Lernprozess in einer Vermehrung immunkompetenter Zellen, das Gedächtnis in einer nicht vollkommenen Rückbildung dieser Zellen. Beim Nervensystem, dessen Zellen sich nicht mehr teilen können, geht der Lernprozess einher mit einer Vermehrung der in einem Schaltkreis zusammengefaßten Bahnen, das Gedächtnis mit der nicht vollkommenen Rückbildung dieser Bahnen.

In beiden Systemen entstehen die vielen V-Gene durch Gen-Verdoppelung und folgende Mutation während der Evolution, also ohne Mitwirkung eines äußeren Reizes. Die Verschmelzung der V- und der C-Gene, die einhergeht mit einem Differenzierungsvorgang, erfolgt während der Embryonalperiode, also ebenfalls ohne jeden äußeren Reiz. Bei den Antikörpern ist für die V- und die C-Gen-Verschmelzung ein V-Gen-Translokationsprozess nachgewiesen, bei den Protocadherinen bisher noch nicht.

Danksagung

Frau Ellen Kontokollias danke ich für die Herstellung des Manuskriptes, Frau Ulrike Brockhaus und Herrn Ludwig Kolb für die graphischen Arbeiten und dem Kollegium des Instituts dafür, daß ich auch noch nach meiner Emeritierung weiter am Institut arbeiten konnte. Prof. Dr. Reiner Thomssen wird für die Einladung gedankt und für zahlreiche Diskussionen bei der Abfassung des Manuskriptes.

25. September 2007

„Stammzellen in der Kardiologie, ein neuer therapeutischer Ansatz?“

GERD HASENFUSS

Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

„Schlagendes Herzgewebe im Reagenzglas“

THOMAS ESCHENHAGEN

Medizinische Fakultät der Universität Hamburg

26. September 2007

„Die Embryonalentwicklung der Netzhaut als Modell für die Hirnreifung“

HANS-JÜRG KUHN und WOLFGANG KNABE

Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

„Robert Brown, Albert Einstein und der Fortschritt der bildgebenden Diagnostik“

JENS FRAHM

Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen