



Winzige Mäuse, Riesenmaus aus Kreuzungsversuchen*: Mütter starben, als sie Giganten gebaren

FOTOS: P. DUFFY

VERERBUNG

Kalter Krieg der Gene

Die Zeugung, ein scheinbar harmonischer Akt, ist in Wahrheit der Beginn eines Kampfs, glauben Evolutionsbiologen. Schon im Embryo entbrenne ein elterlicher Zwist: Die väterlichen Gene wollen das Kind zum Riesenbaby aufblasen, die mütterlichen halten dagegen.

Väter haben ein Problem: Sie können nicht wissen, ob ihre Kinder wirklich ihre Kinder sind – oder vielleicht doch gezeugt vom besten Freund? Vom ärgsten Feind? Der Mann behilft sich mit kulturellen Keuschheitsgürteln, etwa der Ehe. Damit schwört er die Frau auf Treue ein und markiert sie mit dem Ring als Empfängerin seiner Gene.

Das garantiert zwar nicht die Vaterschaft, vermittelt aber mehr Sicherheit – zumindest beim ersten Kind. Mit jedem weiteren Sprößling jedoch wachsen die Zweifel. Laut Statistik zu Recht, denn mit jedem Geschöpf, das weibliche Wesen einer polygamen Spezies in die Welt setzen, sinkt die Wahrscheinlichkeit, daß der Erzeuger derselbe ist wie beim ersten.

In diesem Dilemma stehen die Väter nicht allein. Mächtige Verbündete kämpfen auf ihrer Seite: die Gene. So sieht es David Haig, Evolutionsbiologe an der Harvard University: Das Erbgut, das Männer in ihren Spermien tragen, setze vom Moment der Befruchtung an alles daran, den Frauen zukünftige promiske Freuden zu vergällen.

Doch die Erbgutfäden der Mutter wehren sich. „Es ist wie im Kalten Krieg“, sagt Rudolf Jaenisch, Molekularbiologe am Massachusetts Institute of Technology (MIT). Ein „Gleichgewicht des Schreckens“ regiere zwischen den Genen von Mann und Frau.

Haigs Theorie liegt ein seltsames Vererbungsphänomen zugrunde, das erst vor weni-

gen Jahren entdeckt wurde. Bis dahin glaubte jedes Schulkind uneingeschränkt an Mendels eherne Gesetze. Denen zufolge ist Gen gleich Gen, egal, ob es vom Vater oder von der Mutter stammt: Wenn ein Kind braune Augen erbt, hat dies nichts mit dem Geschlecht des braunäugigen Elternteils zu tun, sondern nur mit der Dominanz seiner entsprechenden Gene.

Inzwischen aber ist bekannt, daß es Abschnitte im Erbgut jedes Menschen gibt, die väterlich oder mütterlich geprägt sind. „Genomic Imprinting“ heißt diese verblüffende Eigenheit der Erbsubstanz im Fachjargon.

Jeder Mensch besitzt in jeder seiner Zellen einen doppelten Chromosomensatz: Die eine Hälfte stammt von



Evolutionbiologe Haig

* Die kleinen Mäuse entstammen der Paarung eines Vaters aus einer monogamen Art mit der Mutter aus einer promiskuen Art, bei der großen Maus ist es umgekehrt.

der Eizelle, die andere vom Spermium. Da auf den Chromosomen die Gene liegen, hat er also auch zwei Kopien von einem Gen. Und meist verrät nichts, welche dieser Kopien auf welchen Elternteil zurückgeht; beide sind voll funktionsfähig.

Bei den geprägten Genen ist dieses Gesetz außer Kraft gesetzt: Denen hat die Mutter schon in der Eizelle einen mütterlichen Stempel aufgedrückt – und der Vater in den Spermien einen väterlichen. Durch die Befruchtung erhält der Embryo dann zwei unterschiedlich markierte Kopien eines Gens (siehe Grafik).

Wie Fähnchen hängen diese Markierungen am Erbgutstrang. Sie signalisieren der Zellmaschinerie, ob das jeweilige Gen abgelesen werden soll oder nicht. So ruhen die vom Vater stammenden Stückchen des Erb moleküls DNS – ansonsten völlig intakt – für immer stumm im Körper eines Menschen. Währenddessen ist die entsprechende mütterliche Kopie dieses Gens aktiv. Oder umgekehrt: Das von der Mutter vererbte Gen ist ausgeschaltet, nur die väterliche Kopie wird abgelesen.

Etwa zwei Dutzend geprägte Säugetiergene wurden inzwischen identifiziert. „Und dies ist noch lange nicht das Ende“, glaubt der Essener Humangenetiker Bernhard Horsthemke. „Es sind wahrscheinlich 100 oder sogar mehr.“

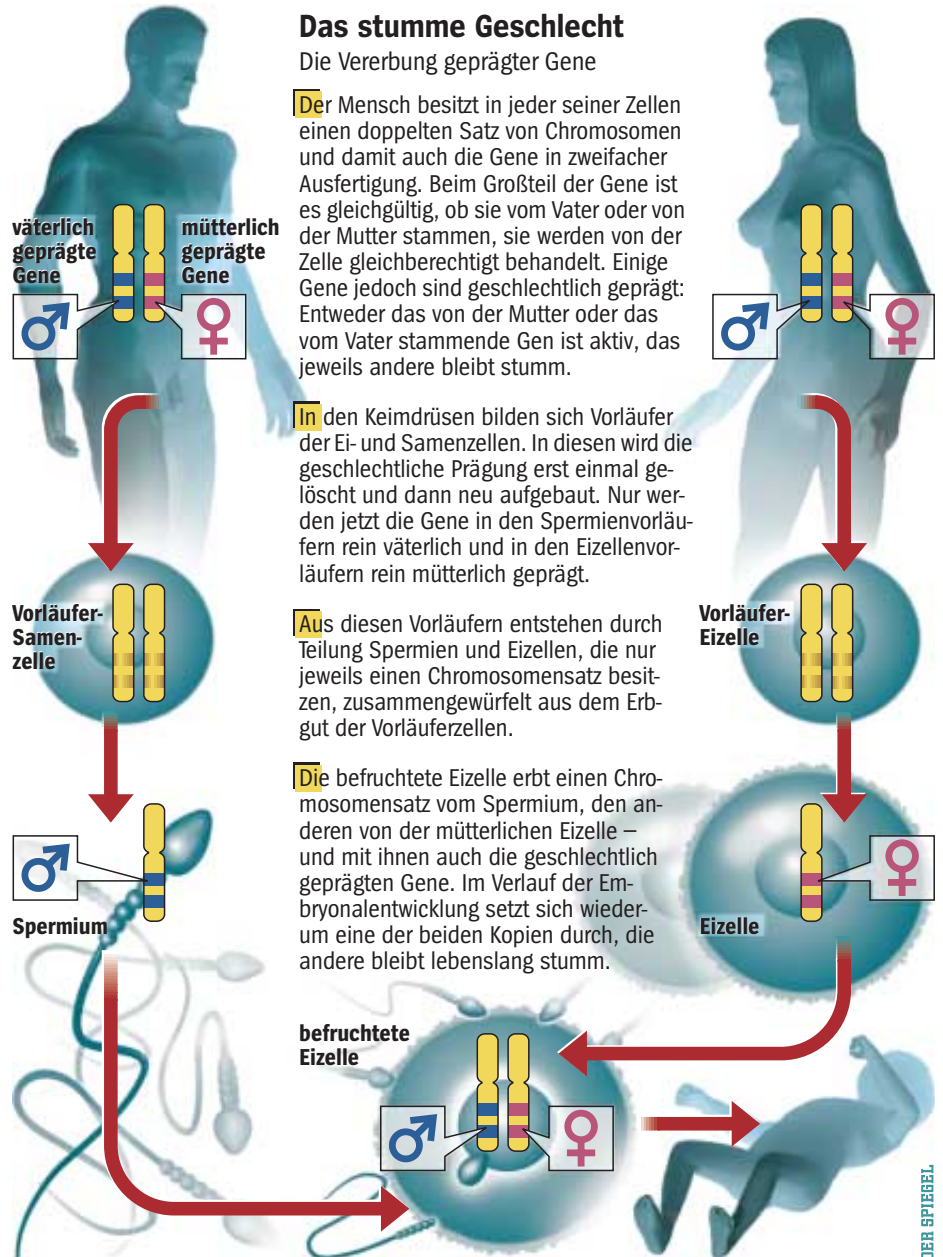
Das Phänomen der geschlechtsspezifischen Erbgutprägung haben die Biologen Davor Solter und Azim Surani schon Mitte der achtziger Jahre entdeckt – und damit rund 120 Jahre nach Gregor Mendels Kreuzungsversuchen eines seiner Gesetze aus den Angeln gehoben.

Solter und Surani wollten Mäuse aus rein mütterlichem und aus komplett väterlichem Erbgut basteln: Um Tiere 100prozentig aus Weibchen zu erzeugen, injizierten sie in eine Eizelle den Kern einer anderen, für die Männchen-Tiere packten sie das Innere zweier Spermien in eine entleerte Eizelle. Die so erzeugten Embryonen besaßen damit, wie es sich gehört, einen doppelten Chromosomensatz.

Sie wuchsen dennoch nicht heran. Die meisten starben, als sie noch winzige Zellhaufen waren. Irgend etwas schien zu fehlen. Damit war klar: Ein Mäuse-Embryo reift nur dann, wenn die eine Hälfte des Erbguts von einem Weibchen, die andere vom Männchen kommt.

Nach Solters und Suranis Versuchen begann die Suche nach jenen geheimnisvollen Botschaften, die dem Embryo die zweigeschlechtliche Herkunft seiner Chromosomen signalisieren. Diesen molekularen Details rücken die Forscher allmählich näher. Die Frage nach dem Sinn allerdings ist immer noch offen: Warum haben die Gene überhaupt ein Geschlecht?

David Haig von der Harvard-Universität und sein Kollege Tom Moore sind bisher die einzigen, die geprägte Gene nicht im Laborschälchen analysiert, sondern in den



Das stumme Geschlecht

Die Vererbung geprägter Gene

Der Mensch besitzt in jeder seiner Zellen einen doppelten Satz von Chromosomen und damit auch die Gene in zweifacher Ausfertigung. Beim Großteil der Gene ist es gleichgültig, ob sie vom Vater oder von der Mutter stammen, sie werden von der Zelle gleichberechtigt behandelt. Einige Gene jedoch sind geschlechtlich geprägt: Entweder das von der Mutter oder das vom Vater stammende Gen ist aktiv, das jeweils andere bleibt stumm.

In den Keimdrüsen bilden sich Vorläufer der Ei- und Samenzellen. In diesen wird die geschlechtliche Prägung erst einmal gelöscht und dann neu aufgebaut. Nur werden jetzt die Gene in den Spermiovorläufern rein väterlich und in den Eizellenvorläufern rein mütterlich geprägt.

Aus diesen Vorläufern entstehen durch Teilung Spermien und Eizellen, die nur jeweils einen Chromosomensatz besitzen, zusammengewürfelt aus dem Erbgut der Vorläuferzellen.

Die befruchtete Eizelle erbt einen Chromosomensatz vom Spermium, den anderen von der mütterlichen Eizelle – und mit ihnen auch die geschlechtlich geprägten Gene. Im Verlauf der Embryonalentwicklung setzt sich wiederum eine der beiden Kopien durch, die andere bleibt lebenslang stumm.

großen Zusammenhang der Evolution eingebaut haben.

Ihre Theorie fußt auf der Vorstellung vom Egoismus der Gene. Danach hat die DNS nur eines im Sinn: sich so, wie sie ist, möglichst zahlreich zu vermehren. Den Organismus drum herum nutzt sie nur als Behälter bei ihrem Sprung von Generation zu Generation.

Und weil die mütterlichen Chromosomen, laut Haig, etwas anderes wollen als die väterlichen, kommt es im Embryo zum Interessenkonflikt.

Das evolutionäre Ansinnen der Mutter sei es, möglichst viele Kinder zu bekommen. Ihre Gene können sich sicher sein, zu 50 Prozent in jedem der Sprößlinge vertreten zu sein. Jedes Baby darf allerdings nur soviel Kraft von seiner Mutter abziehen, daß sie fit bleibt für die folgenden.

Die Gene des Vaters im Embryo hingegen scheren sich nicht um den künftigen

Nachwuchs der Mutter. Wer weiß, ob sie da wieder mitmischen dürfen? Deshalb setzen sie bei der Befruchtung alles daran, dieses eine Kind so groß und strotzend wie möglich zu machen, auf daß es sein Erbgut in Zukunft erfolgreich auf der Welt verbreite.

Die Eltern benutzten die Gene als Waffen im Zwist um die Größe des Kindes, glaubt Haig. Mäuseversuche haben seine Hypothese bestätigt: Weibchen einer monogamen Art wurden mit extrem polygamen Männchen gekreuzt. Haigs Voraussagen gemäß müßten die Männchen, gewöhnt an die Vielmännerei ihrer Artgenossinnen, ihr Erbgut mit dem Geschlechterstempel aufgerüstet haben.

Partnertreue Mäuse hingegen brauchten keine Prägung, da die männlichen Gene sicher sein können, im Nachwuchs stets vertreten zu sein. Und da sich ihre Weibchen nicht mehr wehren müssen, rüsten sie ebenfalls ab. Das Experiment bestätigte

Vorzugsweise Fett und Süßes

Das „Prader-Willi-Syndrom“, eine erbliche Form von Übergewicht, bleibt meist unerkannt.

Eigentlich hätten die Ärzte schon kurz nach der Geburt ahnen müssen, was mit Kerstin nicht stimmte: Als Baby ließ sie Kopf, Arme und Beinchen hängen, verlangte fast nie nach der mütterlichen Brust, schlief ungewöhnlich viel. Doch statt Verdacht zu schöpfen, waren Ärzte wie Eltern nur erleichtert, als das Kind nach einem halben Jahr aktiver wurde und plötzlich Appetit bekam. Es aß und aß, aus dem Babyspeck wurden Fettpolster, aus dem Appetit unstillbarer Hunger.

Als Kerstin drei Jahre alt war, diagnostizierten die Ärzte Übergewicht, Sprachschwierigkeiten, motorische Verzögerung; in der Schule stellten die Lehrer fest, daß sie geistig schwerfälliger war. Mit zwölf hörte Kerstin auf zu wachsen; sie maß 1,58 Meter und wog 100 Kilo.

Obwohl fast alle klassischen Symptome vorlagen, dauerte es 19 Jahre, bis ein Arzt erstmals die korrekte Diagnose stellte: Kerstin leidet am Prader-Willi-Syndrom (PWS), einer Störung des Zentralnervensystems, meist verursacht durch den Defekt eines väterlich geprägten Gens. Die Krankheit wurde zuerst 1956 von den Schweizer Ärzten Andrea Prader und Heinrich Willi beschrieben; sie gehört zu den zehn häufigsten Erbkrankheiten. Statistisch trifft es eines von 10 000 Neugeborenen.

PWS-Patienten kennen aufgrund einer Funktionsstörung des Zwischenhirns kein Sättigungsgefühl. Ohne Kontrolle schlingen sie alles Eßbare in sich hinein: vorzugsweise Fett und Süßes, aber auch tiefgefrorene Pizzen und Abfall, wenn sonst nichts zu finden ist.

Schon bald hilft es den Eltern nichts mehr, Speisekammer und Kühlschrank abzuschließen: Das Taschengeld geht angeblich für Comics und Spielsachen drauf – statt dessen finden sich leere Chipstüten und Erdnußdosen im Kinderzimmer.

Folge der zwanghaften Völlerei: Die Prader-Willi-Kranken, deren Kalorienbedarf aufgrund des veränderten Stoffwechsels weit unter der Norm liegt, werden übergewichtig, erkranken oft als Jugendliche an Diabetes und Herzleiden.

In der Regel beschränken sich die Mediziner auf die Behandlung dieser Symptome. Viele Kinderärzte sind mit dem Krankheitsbild nicht vertraut; obwohl Prader-Willi die häufigste bekannte genetische Ursache für Fettsucht ist, kommen sie gar nicht erst auf die Idee, in Richtung PWS zu ermitteln. Statt dessen beschuldigen sie die Eltern, ihre Kinder falsch zu ernähren.

„Uns hat man jahrelang von einem Psychologen zum anderen geschickt“, erzählt Kerstins Mutter. Die Befunde der Seelendeuter: Das Mädchen habe im Mutterleib ein „Essenstrauma“ erlebt. Und außerdem leide Kerstin an einer Unterfunktion der Schilddrüse, sie sei generell eine „Spätzünderin“ – alles schöne, aber falsche Theorien.

Nach Schätzung von Gabriele Gillissen-Kaesbach, PWS-Expertin am Essener Institut für Humangenetik, leiden in Deutschland rund 8000 Menschen am Prader-Willi-Syndrom. Bei nicht einmal 1000 von ihnen ist das Leiden diagnostiziert.

Rechtzeitig erkannt, kann die Krankheit zumindest gelindert werden: Ärzte und Therapeuten machen sich dabei zunutze, daß PWS-Patienten sich ihres auffälligen Eßverhaltens meist durchaus bewußt sind. Sie zeigen eine Vorliebe für einen streng geregelten, stets nach gleichem Muster ablaufenden Alltag. Werden sie schon als Kind an rigide Diät-Pläne gewöhnt, können sie lernen, ihre Eßsucht zu beherrschen.

Die anderen leben ohne Therapie zu Hause, in Behindertenheimen und psychiatrischen Kliniken – den Ärzten ein Rätsel, Eltern und Betreuern eine Last: Der Zwang, die unheilbar Eßsüchtigen rund um die Uhr zu überwachen, führt zu sozialen Problemen; für eine The-

rapie der physischen Folgeerkrankungen ist es in den meisten Fällen zu spät.

Eines der wenigen Mittel, das auch bei Spätdiagnostizierten anzuschlagen scheint, ist die Behandlung mit Wachstumshormonen. Der 12jährige Eike Wetterich hatte das Glück, für die Hormon-Studie eines schwedischen Pharma-Herstellers ausgewählt zu werden. Er schoß innerhalb von zwei Jahren um 20 Zentimeter in die Höhe und nahm trotzdem drei Kilo ab. Auch geistig wurde er aktiver. „Das Essen“, sagt seine Mutter, „war plötzlich nicht mehr das einzige, was in seinem Leben Bedeutung hatte.“

Ende 1996 lief die Studie aus, Eike wurde nicht länger behandelt. Inzwischen legt der Junge wieder zu und fällt zusehends in die lethargisch-zusammengesunkene Körperhaltung der PWS-Kranken zurück. Die Eltern sind verbittert: „Eines von 10 000 Kindern – das ist eben kein Markt.“

Bei Angela Reimann ist die Krankheit erst festgestellt worden, als sie 14 Jahre alt war; da wog sie bereits 130 Kilo. Seither fährt sie regelmäßig zur Kur in eine Stoffwechselklinik. Der exakt strukturierte Diätplan erleichtert ihr das Abnehmen, doch zu Hause kann sie das Gewicht nicht halten. Stoffwechsel und Muskulatur haben sich auf Prader-Willi-Konditionen eingependelt; würde sie sich radikal auf ein altersgemäßes „Idealgewicht“ herunterhungern, trüge sie organische Schäden davon.

Seit der Essener Humangenetiker Bernhard Horsthemke 1993 den inzwischen weltweit angewandten „Methylierungstest“ entwickelt hat, läßt sich PWS schon beim Neugeborenen zweifelsfrei nachweisen. „Wenn die Diagnose so früh gestellt wird“, so Udo Roßmanneck, Vorsitzender der PWS-Vereinigung Deutschland, „läßt sich das Leben der Prader-Willi-Kranken viel reicher und der Alltag ihrer Familien wesentlich einfacher gestalten.“



PWS-Patient Eicke vor...



...nach Hormontherapie



PWS-Patienten: De-

Haigs Theorie: Der Nachwuchs geriet so groß, daß manche der Mäusemütter starben, als sie die Giganten gebaren.

Bekämpfen männliche Gene die Mutter demnach bis zum Tod? So extrem will Haig seine Theorie nicht verstanden wissen. „Es ist einfach ein Konflikt um die Ressourcen der Mutter“, erklärt er. Um abzuwiegen, verzichtet der gelernte Botaniker lieber auf Wörter wie „Waffen“ und „Krieg“ und verlegt den Ort des Geschehens ins Zivile: „Es ist wie auf dem Marktplatz. Die Gene verhandeln. Und am Ende treffen sie sich in der Mitte.“

Einige Unterhändler hat Haig auf den Chromosomen schon ausgemacht: drei inzwischen bis ins Detail analysierte, geprägte Gene. Das eine, *Igf2*, produziert ein Protein, das den Embryo groß und stark machen will. Nur die väterliche Genkopie ist aktiv, die mütterliche bleibt stumm.

Dafür besitzt die Mutter-Erbguthälfte zwei nur bei ihr aktive Gegenspieler: *H19* und *Igf2r*. Der eine stört das Wachstumsprotein schon während dessen Produktion, der zweite zieht es aus dem Verkehr. So

kenntnissen aus der Molekularbiologie. Wenn es stimme, so überlegte er, daß die geprägten Gene Resultat einer kriegerischen Aufrüstung sind, dann müsse man Frieden schaffen können, indem man die Kontrahenten ihrer Waffen beraubt.

Und tatsächlich: Sogenannte Knockout-Mäuse, bei denen das Wachstumsgen des Vaters und dessen Bremse aus dem Muttergenom stillgelegt worden waren, überlebten. Und zwar gesund, fruchtbar und vor allem: normal groß.

„Aber natürlich ist es eine grandiose Vereinfachung, von drei Genen auf das Ganze zu schließen“, gibt Jaenisch zu. Auch Haig ist vorsichtig geworden: „Laßt uns noch abwarten, bis wir wissen, was die einzelnen geprägten Gene genau machen.“

Das wird, zumindest beim Menschen, noch etwas dauern. Hier können die Forscher nur an Kranken sehen, welche Folgen das Imprinting haben kann. So wie auf Chromosom 15: Da ist, bei allen Menschen und immer, ein mütterliches Chromosomenstück abgeschaltet. Fällt nun das väterliche wegen irgendeines Defekts aus, kann die stumme Mutterkopie dessen Job nicht übernehmen. Genau dies ist der Fall beim PWS, dem Prader-Willi-Syndrom (siehe Kasten).

PWS ist die am besten untersuchte Imprinting-Krankheit. Und genau an ihr scheiden sich Befürworter und Gegner der Haigschen Hypothese. Ihr zufolge müßten die Betroffenen, denen ja der genetische Wachstumsansporn vom Vater fehlt, klein und zierlich sein. Klein sind sie tatsächlich. Aber zart keineswegs – sie füttern, was sie können, und wachsen daher zu Schwergewichten heran. Haig hat nicht nur „Wachstum“ zu weich definiert; sein ganzes Modell erscheint etwas vage.

Aber selbst wenn David Haig den Kern des elterlichen Zwists im Kind doch getroffen hat – den Männern hilft es wenig, solange nur die Gene wissen, ob ihre Kinder auch wirklich ihre Kinder sind.

Ein anderes Experiment verspricht mehr Alltagsrelevanz. Zumindest an Mäusen hat Azim Surani inzwischen nachgewiesen, daß geprägte Gene über mehr als nur die Größe des Kindes entscheiden. Rein mütterliches Erbgut, stellte er fest, scheint die Entwicklung der Großhirnrinde zu fördern – beim Menschen die Heimat intellektueller Funktionen wie Sprache, Planen und Bewußtsein. Väterliche Doppelprägung hingegen beschert den Mäusen ein Winzgehirn. Gut gedieh darin nur das limbische System. Dort wohnen die Gefühle, Sex, Appetit und Kampfeslust.

Der Vater steuert Statur, Muskelwuchs und Triebe, die Mutter hingegen den IQ? Würde diese Lehre in die Tat umgesetzt, könnte sie das Geschlechterspiel in neue Bahnen lenken: Frauen würden Zehnkämpfer mit sonnigem Gemüt zu umgarnen suchen, Männer pirschten Professorinnen hinterher. ♦



D. SCHMID

fekt im Zwischenhirn

bremsen beide den Größenschub – das Baby wächst normal.

Mäuse, bei denen die Forscher das väterliche *Igf2* abgeschaltet haben, bleiben zart und klein; solche ohne die *H19*- und *Igf2r*-Waffen der Mutter werden als Riesenbabys geboren.

Das Problem ist nur: Nicht alle Prägungsgene passen so gut in Haigs Theorie. Jüngst machten sich zwei britische Biologen daran, Haigs Ideen zu überprüfen. Gilean McVean und Laurence Hurst durchsuchten die Imprinting-Literatur über Menschen und Mäuse nach väterlichen Goliath-Genen und mütterlichen Wachstumsbremsen. Ihr Fazit: „Die meisten Ergebnisse stützen die Hypothese nicht.“

Rudolf Jaenisch vom MIT bleibt dennoch überzeugter Anhänger der Haigschen Evolutionstheorie – und stützt sie mit Er-