



Foto: van den Heuvel

Unser Genom

Bauplan für ein Leben

Jochen Graw Die Krankheit Mukoviszidose macht deutlich, wie sehr unsere Gesundheit von einem fehlerfreien Erbgut abhängt. Der Verlust von drei der drei Milliarden Basenpaare der DNA hat fatale Konsequenzen: Bei der Expression wird ein bestimmtes Protein um eine Aminosäure verkürzt. Es kann seine Aufgabe, den aktiven Chlorid-Transport durch die Zellmembran zu ermöglichen, nicht mehr wahrnehmen. Heute stehen wir unserer genetischen Ausstattung jedoch nicht mehr vollkommen machtlos gegenüber. Zum ersten Mal ist der Mensch in der Lage, in diesen Bauplan einzugreifen – und kann vielleicht schon bald die Fehler der Natur ausbessern.

Bauplan für ein Leben

Liegt unser Schicksal in den Genen? Zumindest nicht ausschließlich. Aber das menschliche Genom legt den Rahmen fest, innerhalb dessen sich alle Lebensvorgänge abspielen. Nach heutigem Kenntnisstand umfasst dieser Bauplan unseres Lebens ca. 40 000 Gene.

Alle Organismen – Pflanzen, Tiere, Menschen – sind aus lebenden Zellen aufgebaut. Neben verschiedenen Organellen besitzt jede Zelle einen Zellkern, der ebenfalls von einer Membran

Karyogramm eines Mannes:
Paarweise Anordnung der Chromosomen nach morphologischen Kriterien. Ein Karyogramm ermöglicht die Erkennung von Chromosomenanomalien beim Menschen, zum Beispiel bei der Pränataldiagnostik.

Foto: DHGP

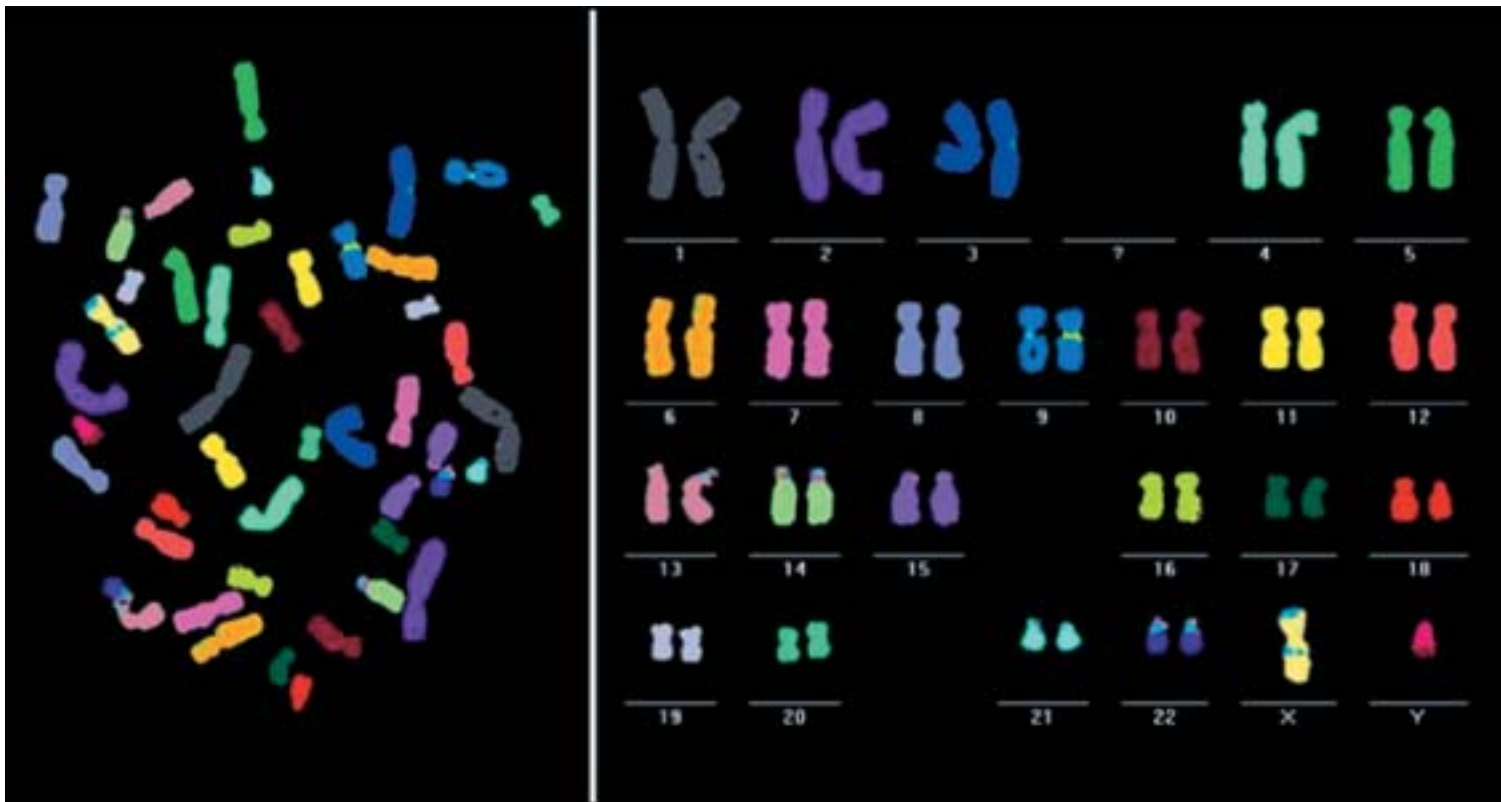
umgeben ist. Im Zellkern befindet sich das menschliche Erbmateriale, aufgeteilt auf die Chromosomen – beim Menschen zweimal 23. Die Chromosomen werden der Größe nach geordnet und von 1 bis 22 durchnummeriert; das 23. Paar ist jedoch für die Festlegung des Geschlechts verantwortlich: Zwei X-Chromosomen definieren das weibliche Geschlecht, hingegen die Anwesenheit eines Y-Chromosoms zu einem männlichen Organismus führt. Männer haben ein X-Chromosom von der Mutter und ein Y-Chromosom vom Vater geerbt. Im Gegensatz zu den Ei- und Samenzellen, die jeweils nur einen Satz Chromosomen haben, enthalten alle Körperzellen einen doppelten Chromosomensatz – einen von der Eizelle der Mutter und einen von der Samenzelle des Vaters. Aus der befruchteten Eizelle wächst durch Zellteilungen der Embryo heran – nach einem Bauplan, der durch die Kombination der mütterlichen und väterlichen Erbinformationen individuell von Anbeginn niedergelegt ist.

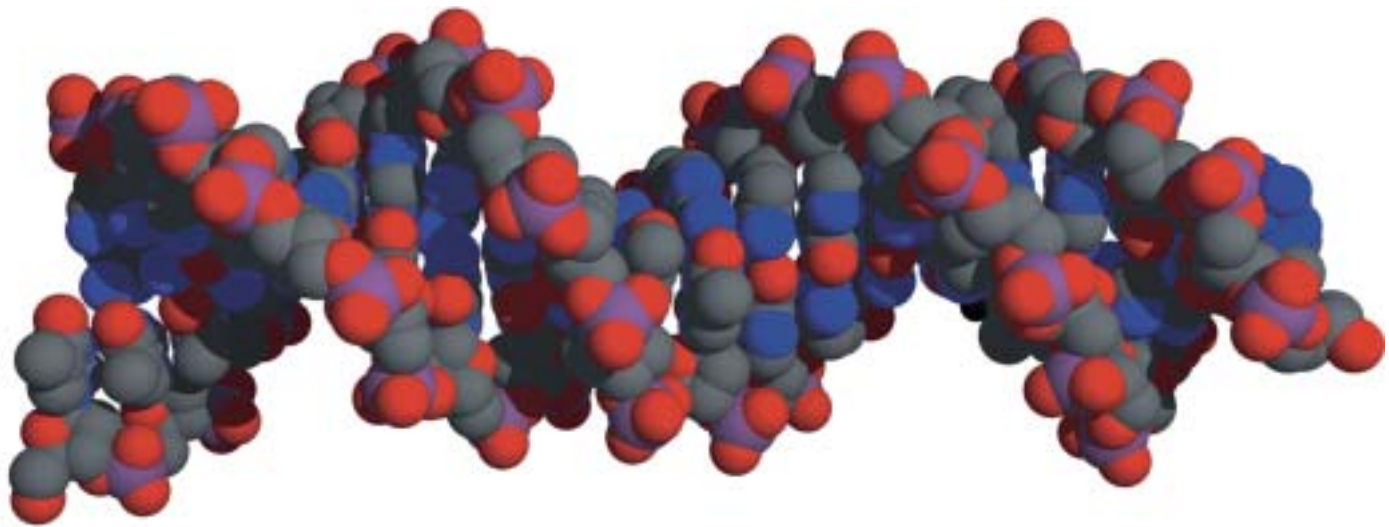
Die Anwesenheit des Zellkerns mit dem Erbmateriale ist die Voraussetzung für die kontinuierliche Fortsetzung des Lebens bei Hefen, Pflanzen, Tieren und Menschen.

Bei einer Zellteilung wird die gesamte Erbinformation des Organismus (= Genom) auf die Tochterzellen weitergegeben, so dass jede menschliche Körperzelle dieselbe genetische Information enthält. Reife rote Blutkörperchen und reife Faserzellen der Augenlinse haben ihren Zellkern verloren und können sich nicht weiter teilen.

Die DNA: Molekulare Grundlage der Vererbung

Der wichtigste Bestandteil der lichtmikroskopisch sichtbaren Chromosomen ist die DNA. Diese Abkürzung steht für den englischen Begriff desoxyribonucleic acid; die deutsche Bezeichnung lautet Desoxyribonukleinsäure; DNS. Die DNA ist ein langes, fadenförmiges Molekül mit einem Zucker-Phosphat-Rückgrat, an dem die vier Basen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) aufgereiht sind. Die Anordnung ähnelt dabei einer Wendeltreppe, bei der die Zucker-Phosphat-Gerüste die beiden Geländer bilden und die Basen die einzelnen Stufen (Doppelhe-





Molekülmodell der DNA: Die Doppelhelix wird durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen komplementären Basen stabilisiert. Die Erbinformation ist in der Sequenz, also der Abfolge, der Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin gespeichert. Bei der Replikation muss die Doppelhelix unter Energieaufwand teilweise entwunden werden.

Grafik: GBF

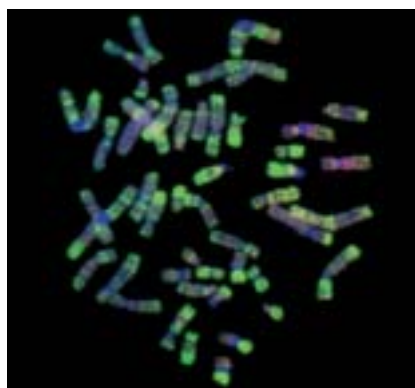
lix). Aufgrund der Größe und der Molekülgeometrie kann dabei eine Stufe immer nur von den Basenpaaren Adenin und Thymin oder Cytosin und Guanin gebildet werden. In der Reihenfolge der Basen – ihrer Sequenz – ist die genetische Information verschlüsselt niedergelegt, und aufgrund ihrer Molekülgeometrie gibt die Sequenz des einen Stranges die Abfolge der Basen des anderen Stranges vor. Die Größe des menschlichen Genoms beträgt etwa drei Milliarden Basenpaare, bezogen auf den einfachen Chromosomensatz in den Keimzellen. Vor jeder Zellteilung öffnet sich die Doppelhelix wie ein Reißverschluss, und die Maschinerie des Zellkerns fügt die jeweils passende Base für den Gegenstrang ein. So wird aus jeder Hälfte wieder je eine vollständige Doppelhelix – und vor jeder Zellteilung wird so die genetische Information zunächst verdoppelt (Replikation), um danach auf die Tochterzellen verteilt zu werden.

In jeder einzelnen Zelle wird die in der DNA enthaltene Information entschlüsselt; der DNA-

Code wird in die Sprache der Eiweiße (Proteine) übersetzt. Die Informationen, die in einem bestimmten Organ zu einer bestimmten Zeit gebraucht werden, werden dabei nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei der Replikation abgelesen und zunächst einzeln in ein anderes, einzelsträngiges Fadenmolekül, die RNA, übertragen (Transkription). RNA steht für ribonucleic acid, auf deutsch Ribonukleinsäure, kurz RNS. Diese mRNA (m = messenger, Bote) kann die Membran des Zellkerns passieren und trifft auf die Maschinerie des Zellplasmas. Wie an einem Fließband wird nun die Information der mRNA in Proteine übertragen. Eine Sequenz aus drei Basen bestimmt dabei, welche Aminosäure als nächstes an die Proteinkette angehängt wird (Translation). Der genetische Code ist dabei redundant: Die 64 Möglichkeiten einer Dreierkombi-

Mit Hilfe der FISH-Technik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) können einzelne Gene in den Chromosomen lokalisiert werden.

Foto: DHGP



nation (Triplet) der DNA-Basen müssen nur in 20 verschiedene Aminosäuren übersetzt werden; dabei bleibt sogar Raum für Steuerzeichen wie „Start“ (ATG) und „Stopp“ (TAA, TGA, TAG). So wird z. B. die Aminosäure Leucin (Leu) durch 6 verschiedene Triplets kodiert (TTA, TTG, CTT, CTC, CTA und CTG); Phenylalanin (Phe) nur durch zwei (TTT, TTC) und Methionin (Met) nur durch ATG, das Startsignal.

Die so gebildeten Proteine sind für alle biologischen Prozesse in der Zelle in zentraler Weise verantwortlich: Je nach der Aminosäuresequenz haben sie eine wichtige Funktion für die Form der Zelle (zum Beispiel Cytoskelett), für den Stoffwechsel (zum Beispiel Energiegewinnung durch die Glykolyse), für die Signalübertragung (zum Beispiel Herstellung von Botenstoffen wie Hormone oder Neurotransmitter), bei der Durchführung der Transkription (zum Beispiel Polymerasen) und Translation (zum Beispiel Ribosomen) sowie für die Regulation der Transkription und Translation (zum Beispiel Transkriptionsfaktoren).

Universalität des genetischen Codes

Die Prinzipien der Regulation, Transkription und Translation sind im gesamten Bereich der Biologie gültig, das heißt sie laufen bei Bakterien, Viren, Hefen, Pflanzen, Tieren und Menschen nach denselben Mechanismen ab, auch wenn Bakterien keinen

Bauplan für ein Leben

Zellkern haben und die einzelnen molekularen Bausteine im Detail unterschiedlich sind. Insbesondere der genetische Code ist universell, das heißt die Struktur der DNA und ihre Übersetzung in Proteine funktioniert in allen Organismen gleichartig. Dies ermöglicht die gezielte Übertragung von DNA-Fragmenten von Pflanzen, Tieren und Menschen in Bakterien und Viren und umgekehrt.

Was ist ein Gen?

Ursprünglich wurde der Begriff „Gen“ verwendet, um die Ausprägung eines bestimmten Merkmals zu erklären, beispielsweise die Farbe einer Blüte. Mit dem Fortschritt der Molekularbiologie wur-

de dieser Begriff jedoch immer konkreter und bezeichnet jetzt einen Abschnitt auf der DNA, der im Rahmen der Transkription und Translation in ein Protein übersetzt wird. Nach unserem heutigen Kenntnisstand umfasst das menschliche Genom etwa 40 000 Gene.

Die gesamte genetische Information ist in den Chromosomen enthalten. Eine kleine Auswahl von nur 37 Genen ist in den Kraftwerken der Zelle enthalten, den Mitochondrien. Bei der Fusion von Ei- und Samenzelle werden allerdings die väterlichen Zellorganellen nicht mit übernommen, so dass der neue Embryo immer nur die Mitochondrien der Mutter enthält. Bei der Zellteilung werden die Mitochondrien auf die Tochterzellen verteilt. In diesem Bereich enthalten wir also alle die Gene unserer Stamm-Mutter Eva.

Die DNA von Hefen, Pflanzen, Tieren und Menschen enthält nicht nur Gene, sondern besteht im Gegenteil überwiegend aus DNA-Sequenzen, denen wir noch keine Funktion zuordnen können. Sicherlich sind hier noch

viele Signalelemente verborgen; dennoch ist bisher kein biologischer „Sinn“ für diesen auf fast 70 Prozent geschätzten Anteil erkennbar. Vielleicht ist es das Spielzeug der Evolution, aus dem sich der biologische „Nachfolger“ des Homo sapiens entwickelt?

Die Gene variieren in Größe und Struktur; von etwa 1000 Basenpaaren wie beim *Insulin*-Gen; mit 1400 bp bis über eine Million Basenpaaren wie beim *Dystrophin*-Gen mit 2,4 Millionen bp reicht die Spannbreite. Die meisten Gene sind dabei gestückelt, das heißt sie bestehen aus Abschnitten, die später in Proteine übersetzt werden (Exons), und aus dazwischen liegenden Bereichen (Introns). Auch die Zahl und Größe der Introns variiert erheblich; das *Insulin*-Gen enthält nur zwei Introns, das *Dystrophin*-Gen dagegen 78. Dabei entfällt nur ein Prozent der Gesamtlänge des *Dystrophin*-Gens auf kodierende Sequenzen, während die übrigen 99 Prozent den Introns entsprechen. Obwohl das *Insulin*-Gen nur zwei Introns enthält, nehmen aber auch sie mit etwa zwei Drittel den größten Teil des Gens ein. Bei der Transkription werden zunächst Exons und Introns am Stück in RNA umgeschrieben und die Introns vor der Translation herausgeschnitten. Dieser Vorgang wird als Spleißen bezeichnet. Durch alternatives Spleißen, das heißt durch unterschiedliches Verknüpfen der Exons, besteht eine sehr große Variabilität bei der Ausprägung genetischer Information.



Genexpression, der Fluss der genetischen Information von der DNA zum Protein (v.l.n.r.) im Modell:

Die DNA-Doppelhelix öffnet sich, ein einzelsträngiger DNA-Abschnitt entsteht.

Bei der Translation wird ausgehend von der RNA-Vorlage das Boten-Molekül mRNA synthetisiert.

Komplementäre Transfer-RNA-Codons mit den entsprechenden Aminosäuren an ihren Enden fügen sich an die komplementären Stellen der mRNA an.

Die einzelnen Aminosäuren werden durch Peptidbindungen zum fertigen Protein verknüpft.

Bei Eukaryoten erfolgen Transkription und Translation räumlich getrennt.

Grafik: DHGP

Veränderungen der Erbinformation – Ursache für Krebs und Erbkrankheiten

Störungen der grundlegenden Prozesse der Zellteilungen und besonders der Replikation führen zu Veränderungen (Mutationen) der genetischen Information, die sich in Erkrankungen äußern können. Entstehen Mutationen in Körperzellen, führen sie zu Funk-

tionsstörungen der betroffenen Organe; in vielen Fällen sind Krebserkrankungen die Folge. Betreffen die Mutationen die Keimzellen, äußern sie sich als Erbkrankheiten in der nachfolgenden Generation und können entsprechend den Mendelschen Gesetzen auf weitere Generationen übertragen werden. Wir unterscheiden zunächst je nach Größe des entstandenen Schadens Chromosomen-Mutationen, die im Lichtmikroskop erkennbar sind, oder Punktmutationen. Bei ihnen handelt es sich um größere oder kleinere Veränderungen, die nicht mehr im Lichtmikroskop nachweisbar sind.

Mutationen auf der Ebene der Chromosomen äußern sich in veränderten Zahlen der Chromosomen, wobei entweder der gesamte Chromosomensatz in seiner Zahl verändert oder nur ein einzelnes Chromosom betroffen ist. Bei einem dreifachen Chromosomensatz beispielsweise spricht man von einer Triploidie, bei einem dreifachen Vorkommen eines Chromosoms von einer Trisomie. Einzelne Chromosomen können aber auch zerbrechen. Die Bruchstücke können in veränderter Orientierung wieder an dieselbe Stelle eingebaut werden (Inversion), auf ein anderes Chromosom übertragen werden (Translokation), oder ganz verloren gehen (Deletion). Im allgemeinen sind derartige Chromosomenanomalien mit dem Leben nicht vereinbar oder führen zu schweren, angeborenen Erkrankungen.

Die häufigste Trisomie ist die Trisomie 21 (Down Syndrom) mit einer Häufigkeit von 1 auf 650 Geburten; die Häufigkeit steigt mit dem Alter der Mutter oberhalb 35 Jahren steil an. Bei diesen Menschen sind beispielsweise die Gesichtszüge stark verändert (rundes Gesicht mit flachem Profil und mongoloiden Lidachsen), außerdem werden oft geistige Retardierung (IQ zwischen 20 und 50), Infektanfälligkeit, Herzfehler und Darmverschluss beobachtet.

Kleinere Veränderungen an der DNA können im Lichtmikroskop

nicht erkannt werden. Oftmals ist auch nur eine einzelne Base ausgetauscht, so dass eine falsche Aminosäure eingebaut oder ein Exon nicht richtig gespleißt wird. Mutationen führen zu verkürzten oder verlängerten Proteinen (mit veränderten Funktionen) oder beeinflussen die Menge des gebildeten Proteins. Man kann sich vorstellen, dass die Zahl der verschiedenen molekularen Ursachen von Erbkrankheiten fast unendlich groß ist. Dennoch treten bestimmte Mutationen häufiger auf als andere. So ist beispielsweise eine Inversion auf dem X-Chromosom für die Hälfte der schweren Bluterkrankungen (Hämophilie A) verantwortlich. Die Ursache dafür sind ähnliche Sequenzabschnitte, die innerhalb und außerhalb des Gens liegen, das den Blutgerinnungsfaktor VIII codiert. Solche ähnlichen Sequenzabschnitte begünstigen die Bildung von Inversionen.

Die mit rund 70 Prozent der Fälle in Deutschland häufigste Ursache der Mukoviszidose (Zystische Fibrose) ist dagegen der Verlust von drei Basen auf Chromosom 7, was zum Fehlen einer einzigen Aminosäure (von 1400) führt. Damit wird ein Membrantransporter inaktiviert, und die betroffenen Kinder erkranken an Fehlfunktionen der Bronchien und der Bauchspeicheldrüse. Diese Krankheit tritt nur dann auf, wenn beide Chromosomen die Mutation tragen (homozygot). Wenn die Mutation nur auf einem Chromosom vorhanden ist (heterozygot), bleiben die Menschen zwar gesund, können aber die Möglichkeit der Erkrankung auf die Kinder vererben. Treffen dabei dann zwei heterozygote Träger aufeinander, werden statistisch ein Viertel ihrer Kinder erkranken und die Hälfte wieder Überträger sein; das letzte Viertel der Kinder ist für die gesunde Form des Gens homozygot (rezessiver Erbgang). Die Häufigkeit für die heterozygote Form ist in Deutschland sehr hoch; etwa jeder 22. ist betroffen. Pro 2000 Geburten tritt etwa ein erkranktes Kind auf. Lag die durchschnittliche Lebenserwartung von Mukoviszidose-Kindern früher zwischen 20 und 30 Jahren, so kön-

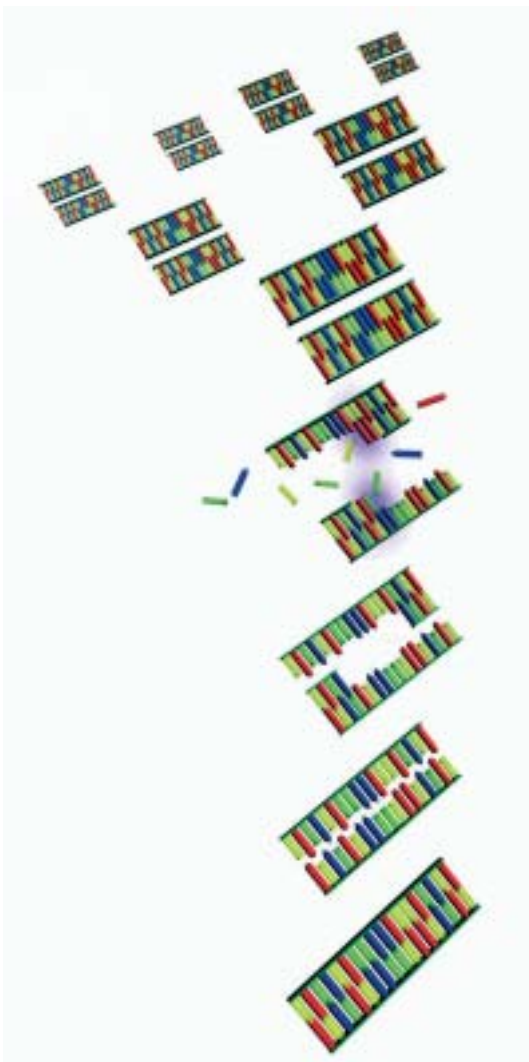
nen sie heute dank verbesserter Therapieverfahren auch 60 Jahre und älter werden.

Molekulare Diagnostik

Aufgrund der Sequenzierung des menschlichen Genoms und verschiedener Modellorganismen wurden in den letzten Jahren große Fortschritte in den Möglichkeiten der molekularen Diagnostik erzielt. Dies ist hauptsächlich einer neuartigen Technik zu verdanken: der Polymerase-Ketten-Reaktion (englisch: polymerase chain reaction; PCR). Sie ermöglicht die schnelle Vervielfältigung von sehr geringen Mengen DNA (aus Haaren, Speichelproben, Fruchtwasser, Blutzellen etc.), wenn die interessierende Sequenz wenigstens teilweise bekannt ist. Dieses DNA-Fragment dient als Startmolekül (Primer) und wird auf klassisch-chemischem Weg synthetisiert. Für die Vervielfältigung ist außerdem ein spezielles Enzym notwendig – die DNA-Polymerase. Bei der PCR kommt eine sehr stabile Variante der DNA-Polymerase zum Einsatz, die bis 95°C beständig ist. In einem zyklischen Prozess wird zunächst der vorhandene DNA-Doppelstrang durch Hitze aufgeschmolzen; beim Abkühlen lagern sich die Startmoleküle spezifisch an „ihren“ Strang an, und die Polymerasen synthetisieren an dieser Matrize den passenden Gegenstrang. Danach beginnt der Zyklus erneut und wird 30 bis 40 mal wiederholt. Mit dieser Methode können unbekannte Mutationen auf den Chromosomen lokalisiert werden oder bekannte Mutationen schon im Embryo nachgewiesen werden. Dabei ist es von der methodischen Seite her unerheblich, ob dies bei einer künstlichen Befruchtung vor der Implantation des Embryos geschieht (Präimplantationsdiagnostik; PID) oder bei einer Fruchtwasseruntersuchung im Verlauf einer Schwangerschaft (Pränataldiagnostik). Eine weitere Anwendung der PCR-Technik ist der Vaterschaftsnachweis oder die Überführung von Sexualstraftätern in der Gerichtsmedizin.

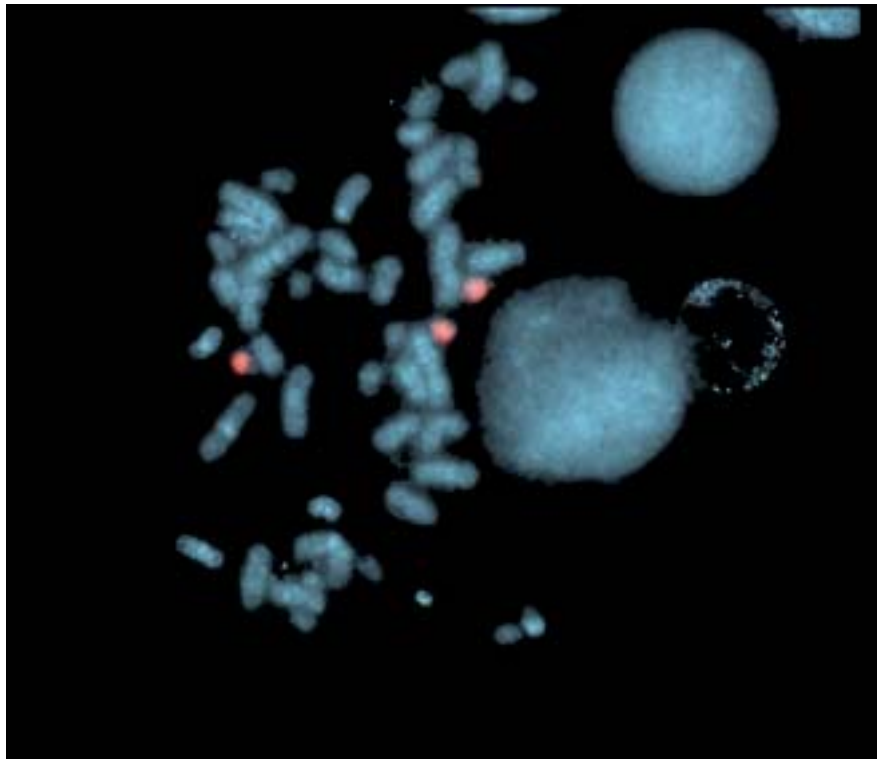
Bauplan für ein Leben

Diese Anwendungen der PCR-Diagnostik ermöglichen eine ganz andere Perspektive der Genetik: Standen bisher die genetischen Abweichungen als Ursachen von Krankheiten im Vordergrund, so



Prinzip der PCR: Nach der thermischen Auftrennung eines DNA-Abschnitts fügt man kurze, zu den Enden der DNA komplementäre Startermoleküle (Primer), das Enzym DNA-Polymerase und die einzelnen Nukleotide hinzu. Das Enzym ergänzt den fehlenden Strang. Ausgehend vom neuen Doppelstrang startet die Reaktion erneut.

Grafik: DHGP



Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Farbstoff-markierten Chromosomenpräparation des menschlichen Chromosomensatzes. Die drei leuchtenden Punkte sind drei Exemplare des Chromosoms 21, die das Down-Syndrom auslösen.

Foto: DHGP

ermöglicht diese Form der Anwendung der PCR-Technik auch einen Blick auf die individuellen Unterschiede. Diese liegen zwar vor allem in den 70 Prozent der nicht-kodierenden Sequenzen, aber auch in den kodierenden Regionen gibt es deutliche individuelle Sequenzunterschiede, die dazu führen, dass die Funktionen der Proteine innerhalb bestimmter Bandbreiten schwanken können, dass ihre Stoffwechselprodukte in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen – kurz: dass jeder Mensch schon allein deswegen als unverwechselbares Individuum existiert. Inwieweit er dabei das Produkt seiner komplexen genetische Ausstattung ist, und inwieweit er durch Wechselwirkungen mit seiner natürlichen und kulturellen Umwelt geprägt werden kann, wird Gegenstand der Forschung der nächsten Jahre sein. Grundlage und Ausgangspunkt ist jedoch seine genetische Disposition, die den Rahmen abgibt – und nur innerhalb dieses Rahmens ist eine kulturelle Prägung möglich.

Literaturhinweise:

- Fischbach, K.-H., de Couet, H.G., Hofbauer, M.: (1998) Seyffert Lehrbuch der Genetik. Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg*
Hagemann, R.: (1999) Allgemeine Genetik. Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg
Hennig, W.: (2002) Genetik. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg
Knippers, R.: (2001) Molekulare Genetik. Thieme-Verlag, Stuttgart
Lewin, B.: (2002) Molekularbiologie der Gene. Studienausgabe, von Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg