A hinter B, in der Nähe von C: KARTIERUNG weist Genen eine Adresse zu

Noch bevor die Frage nach der chemischen Struktur der Gene beantwortet war, gelang vor rund einem Jahrhundert das wissenschaftliche Kunststück, die erste Genkarte herzustellen: Der erste Kartograf der Erbanlagen war der aus Kentucky stammende US-Genetiker Thomas Hunt Morgan (1866–1945). Durch seine Arbeit machte er die Tau- oder Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* zum Haustier der Genetiker. Morgan kreuzte die kleinen Insekten von 1908 an in seinem Labor und dokumentierte mit der Gewissenhaftigkeit eines Buchhalters die Eigenschaften der Elterntiere und ihrer Nachkommen. Morgan und seine Mitarbeiter beschrieben das Phänomen Crossing-over und die Rekombination von Erbanlagen. Und sie zeigten, dass Gene in einer bestimmten Reihenfolge auf den Chromosomen angeordnet sind und einen festgelegten Abstand voneinander haben. 1933 wurde die Fliegenzählerei mit dem Nobelpreis belohnt. Die Methode seiner Genkartierung ist in weiterentwickelter Form auch heute noch in der Genetik aktuell.

Mikroskopische Aufnahme zweier Taufliegen: rechts der Wildtyp, links eine Mutante ohne Augen
Foto: J. Berger/Dr. R. Dahm (Fotowettbewerb „Bilder der Forschung 2005“)

GENial: Übersetzt aus dem Griechischen ist sie die **„Herrin des Taus“**: die Taufliege *Drosophila melanogaster*, die sich von altem Obst ernährt und auch Fruchtfliege genannt wird. Sie ist ein bevorzugtes Versuchstier der Genetiker. Das hat mehrere Gründe: Die rund 2,5 Millimeter großen Insekten sind anspruchslos und preisgünstig zu halten, alle 14 Tage folgt eine neue Generation, ein Weibchen kann bis zu 400 Nachkommen haben. Mit vier Chromosomen ist das Genom sehr überschaubar.

Liegen zwei Gene auf verschiedenen Chromosomen, trennen sie sich nach der dritten Mendelschen Regel mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent: Sie befinden sich nach der Reifeteilung (Meiose) entweder in einer gemeinsamen Keimzelle oder nicht. Liegen sie auf demselben Chromosom, müssten sie eigentlich immer gemeinsam vererbt werden – also eine Kopplungsgruppe bilden. Das geschieht jedoch nicht. Häufig kommt es während der Meiose zu Brüchen in der DNA. Dabei werden DNA-Fragmente zwischen den homologen Chromosomen „über Kreuz“ ausgetauscht. Dies wird als Crossing-over bezeichnet. Die so neu entstandenen Chromosomen tragen sowohl väterliche als auch mütterliche Gene. Crossing-over ermöglicht also einen Austausch von Genen (Rekombination) zwischen homologen Chromosomen. Für die Vererbung von zwei Genen auf einem Chromosom bedeutet dies: Je weiter die beiden Gene auseinander liegen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass irgendwo auf dem DNA-Abschnitt dazwischen ein Bruch entsteht und die Gene neu kombiniert werden. Je höher also die Rekombinationswahrscheinlichkeit zwischen zwei Genen, desto größer ihr Abstand. Der Abstand der Gene wird Thomas Hunt Morgan zu Ehren in CentiMorgan (cM) gemessen. Ein cM ist gleichbedeutend mit einer Rekombinationswahrscheinlichkeit von einem Prozent.

Mit den gleichen Methoden, die Morgan bei Fliegen angewendet hat, lässt sich auch das menschliche Genom kartieren. Anders als Morgan, der sich ausschließlich auf phänotypische – sichtbare – Merkmale („echte Gene“) konzentrierte, orientieren sich moderne Genforscher an vererbbaren Merkmalen innerhalb der DNA, sogenannten molekularen Markern. Die erste Genkarte des Menschen wurde 1987 veröffentlicht – mit rund 400 Markern. Möglich wurde diese Art der Genkartierung durch die Entdeckung der sogenannten „Riflips“. Die Abkürzung für diese genetischen Marker geht auf das Wortungetüm Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (RFLP) zurück.

Christiane Nüsslein-Volhard
Foto: L‘ Oréal Paris

GENie: **Spätzle**, **Gurken** oder **Nudel** heißen einige der Taufliegen-Mutationen, mit denen sich **Christiane Nüsslein-Volhard** beschäftigt hat. Als erste deutsche Frau erhielt die Biologin 1995 einen wissenschaftlichen Nobelpreis: In der Sparte Medizin wurde sie „für ihre grundlegenden Erkenntnisse über die genetische Kontrolle der frühen Embryoentwicklung“ geehrt. Ihre Gradiententheorie erklärt, wie durch unterschiedliche Konzentrationen chemischer Stoffe in Eizellen und Embryonen Gene aktiviert werden und aus einer Zelle ein komplexer Organismus entstehen kann. Im Jahr 2006 brachte Nüsslein-Volhard ein Buch über Ihr Hobby auf den Markt, das den Ursprung der ungewöhnlichen Namen der Fliegenmutationen erklärbar macht: ein Kochbuch.

NGFN Nationales Genomforschungsnetz

Abbildung 1: Zwei bedeutende molekulare Marker im Vergleich. Mikrosatelliten bestehen aus einer kurzen Sequenz sich wiederholender Basenfolgen, in diesem Beispiel CA-Wiederholungen. Die Häufigkeit dieser Wiederholungen ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich. SNPs sind „erfolgreiche Punktmutationen", die bei mindestens einem Prozent einer Population vorhanden sind. Im Beispiel wurde C durch A ersetzt.

Restriktionsfragmente entstehen, wenn DNA mithilfe von Restriktionsenzymen zerschnitten wird. Der Schweizer Genetiker Werner Arber hatte diese DNA-Scheren 1970 entdeckt – und dafür 1978 einen Nobelpreis bekommen. Bakterien setzen diese Enzyme ein, um die DNA eingedrungener Phagen zu zerstören. Jeder Bakterienstamm besitzt verschiedene Typen und eine unterschiedliche Anzahl von Restriktionsenzymen. Das Besondere dieser Enzyme: Sie zerschneiden den DNA-Faden nicht wahllos, sondern nur an Stellen mit einer bestimmten, für jedes Restriktionsenzym typischen Sequenz. Zerlegt man mit mehreren verschiedenen „Scheren" die DNA eines Menschen, entsteht ein Muster unterschiedlich langer DNA-Fragmente (Restriktionsfragmente). Wie die beiden US-Forscher Botstein und Davies im Jahr 1980 herausfanden, ist dieses Schnittmuster der DNA so individuell wie ein Fingerabdruck. Der Grund: Zufällig auftretende Punktmutationen innerhalb der Schneidesequenzen können die Restriktionsenzyme blockieren, denn durch die Mutation geht die Erkennungssequenz für ein Restriktionsenzym verloren. Diese individuellen Unterschiede in der Basensequenz nennen Genetiker Polymorphismus (Vielgestaltigkeit).

Bei den RFLPs ist es nicht geblieben, denn im Grunde taugen alle Auffälligkeiten innerhalb der Basenfolge der DNA verschiedener Menschen als Marker. Mit fortschreitendem Wissen über den Aufbau des Genoms wuchs so die Zahl der Orientierungspunkte, die wie Bojen, Leuchttürme, Untiefen oder Inseln Forscher durchs Genom-Meer lotsen. In der Genkarte des Menschen sind heute die unterschiedlichsten Marker verzeichnet: Neben den RFLPs gehören die Mikrosatelliten und die SNPs (Single Nucleotid Polymorphisms) zu den wichtigsten molekularen Markern. Mikrosatelliten sind DNA-Abschnitte, die aus sich wiederholenden Basenfolgen aufgebaut sind. SNPs sind singuläre Basenaustausche – Punktmutationen – die bei mindestens einem von hundert Mitgliedern einer Population vorkommen. Weil sie sich einen festen Platz im Genpool einer Population errungen haben, sprechen Fachleute auch von „erfolgreichen Punktmutationen". Die Zahl der SNPs im menschlichen Genom wird auf mehr als 2,5 Millionen geschätzt. Sie eignen sich damit in besonderer Weise für die Herstellung detaillierter Genkarten.

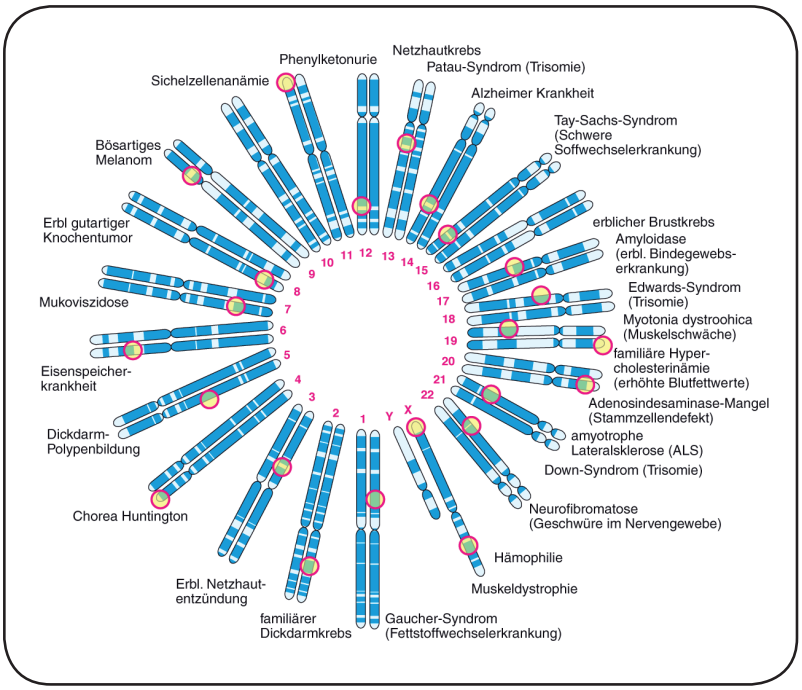

Abbildung 2: Schematische Darstellung von Genorten auf menschlichen Chromosomen, die im Zusammenhang mit der Entstehung bestimmter Krankheiten stehen.
©Ernst Klett Verlag GmbH, Stuttgart
(aus: Natura Themenheft Genetik und Immunbiologie)

AUFGABEN:

1. **Welche Aussagekraft hat eine durch eine Kopplungsanalyse erstellte Genkarte? Vergleichen Sie diese mit einer physikalischen Genkarte, bei welcher der Abstand zwischen zwei Genen in Mikrometern (µm) angegeben wird.**

2. **Welche Eigenschaften muss ein molekularer Marker haben? Worin liegt ihr besonderer Wert für die Wissenschaft?**

3. **Vortrag: Informieren Sie sich ausgehend von der Textbox „GENie: Christiane Nüsslein-Volhard" anhand weiterer Quellen genauer über die Gradiententheorie und den Beitrag der Forscherin für die Biowissenschaften.**

NGFN Nationales Genomforschungsnetz