

# Beständiger Wandel: Neue Erkenntnisse revolutionieren **DAS BILD VOM GENOM**

» „Nichts ist so alt wie die Zeitung von gestern!“ Dieser in der Medienbranche geläufige Spruch gilt auch in der Wissenschaft. Gerade dann, wenn es sich um ein dynamisches und junges Arbeitsgebiet wie die Genomforschung handelt, kommen Verlage mit der Aktualisierung ihrer Lehrbücher kaum hinterher. Genomforscher sind heute in einer ähnlichen Lage wie die Geografen früherer Jahrhunderte nach der Entdeckung eines neuen Kontinents: ständig werden Entdeckungen gemacht, die bestehende Theorien erweitern – oder auch mal komplett über den Haufen werfen. Ein Ende dieses Erkenntnisfeuerwerks ist nicht abzusehen.

Bereits die während der Sequenzierung des Humangenoms gewonnenen Erkenntnisse hatten unser Bild über den Aufbau des Genoms umgekrempelt: Francis Collins, der Leiter des internationalen Humangenomprojekts (HGP), hatte die wichtigsten Erkenntnisse und Überraschungen des Projekts im Jahr 2001 in einer „Top Ten“-Liste zusammengestellt. Der seiner Ansicht nach bedeutendsten Erkenntnis gab Collins die Poleposition, sie hat – noch eine Überraschung – mit dem eigentlichen Genom gar nichts zu tun: Der Erfolg des HGP gründe darauf, dass die Daten weltweit allen Wissenschaftlern frei zugänglich waren, so Collins.

Auf Platz 2 von Collins Hitliste: Eine genetische Begründung für die Einteilung der Menschen nach Rassen konnte nicht gefunden werden. Die Sequenz der DNA ist bei allen Menschen zu 99,9 Prozent identisch, unabhängig davon, ob sie schwarz oder weiß sind, blaue oder grüne Augen haben. Platz 3: Die DNA von Männern mutiert schneller als weibliche DNA. Die Basenfolge des starken Geschlechts weicht doppelt so oft von der gemeinsamen Sequenz aller Menschen – der Konsensus-Sequenz – ab wie die von Frauen. Auf den weiteren Plätzen folgen:

4. Hochrepetitive – sich besonders häufig wiederholende – Sequenzen sind doch kein Müll. (Genomforscher verwenden dafür gerne den Begriff Junk-DNA.)

5. Das Humangenom besteht zu großen Teilen aus sich wiederholenden DNA-Sequenzen. Ihre biologische Funktion ist nicht klar. In ihnen verbergen sich aber fossile Aufzeichnungen über die Evolution des Genoms.

6. Der Mensch hat im Laufe der Evolution mehr als 200 Gene von Bakterien übernommen. Im Gegensatz zur Vererbung (vertikaler Gentransfer von einer Generation auf die nächste) nennen Genetiker dies horizontalen Gentransfer.

7. Die Proteine einer menschlichen Zelle sind raffinierter aufgebaut als die Proteine anderer Organismen.

8. Menschliche Gene sind stärker zerstückelt als die Gene anderer Eukaryonten, sie haben mehr Introns und Exons. Die Genstücke können unterschiedlich zusammengebaut werden. Die Folge: Humangene codieren für mehrere Proteine.

9. Der Mensch hat mit rund 30.000 bedeutend weniger Gene als ursprünglich vermutet. Zu Beginn des HGP lagen die Schätzungen bei rund 100.000.

10. Die Gene sind im menschlichen Genom nicht gleichmäßig verteilt. Es gibt Abschnitte/Chromosomen mit hoher und mit niedriger Gendichte (Zahl der Gene pro Millionen Basenpaare).



Francis Collins  
Foto: picture-alliance/dpa

**GENi e**: Er ist ein **Superstar der Genom-Szene** und war nach Ansicht vieler Experten der natürliche Nachfolger von James Watson: Als der 1950 geborene Mediziner **Francis Collins** im April 1993 anstelle des DNA-Pioniers im Führerhaus des Humangenomprojekts Platz nahm, hatte er einen steilen Aufstieg hinter sich. Innerhalb von vier Jahren war er an der Identifizierung von drei lang gesuchten Krankheitsgenen beteiligt – und so zum Superstar der Genom-Szene geworden. Der bekennende Christ fand als erster das Gen der vererbaren, tödlichen Stoffwechselkrankheit Mukoviszidose – dank der von ihm entwickelten Technik der Positionsklonierung. Mithilfe der Technik gewann Collins auch die Suche nach dem Gen für Neurofibromatose. Schließlich war er noch am Auffinden des Gens für die Huntington-Krankheit (Veitstanz) beteiligt.

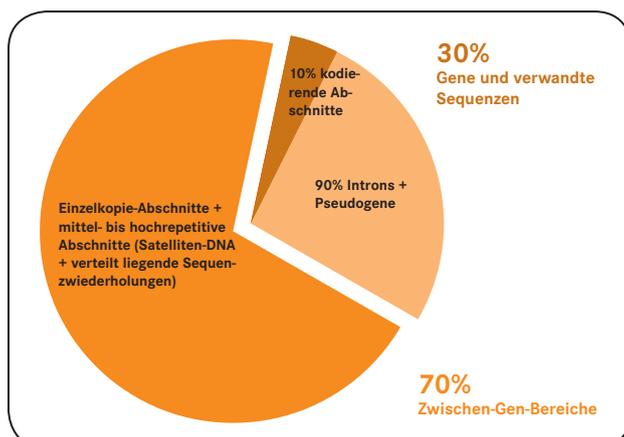


Abbildung 1: Kodierende und nichtkodierende Abschnitte des Humangenoms. Gene (kodierende Sequenzabschnitte) machen nur einen sehr kleinen Teil des Genoms aus. Zusammen mit verwandten Sequenzen wie Introns und Pseudogenen stellen sie rund ein Drittel des Genoms dar. Den großen Rest bilden Zwischen-Gen-Bereiche.

**GENi a l** : Dass **der Mensch – genetisch betrachtet – ein Müllmann** ist, wollte eigentlich keiner glauben. Auch wenn die Erkenntnis, dass 95 Prozent der zellulären DNA nicht für Proteine kodieren, diesen Schluss nahe legte. Heute weiß man, dass die früher gern als **Junk-DNA** (Abfall-DNA) bezeichneten Bereiche des Erbguts nicht funktionslos sind. Ein Großteil dieser nichtkodierenden Genabschnitte wird in RNA – Junk-RNA – umgeschrieben, die zwar nicht für Proteine codiert aber die Genaktivität in der Zelle reguliert und wahrscheinlich auch beim Transport von Molekülen in der Zelle eine Rolle spielt. Der vermeintliche Müllmann ist also – genetisch betrachtet – eher ein Polizist, der mit Kelle und Trillerpfeife Staus verhindert, Umleitungen ausweist und so den Verkehr am Laufen hält.

Die Aussagen von Collins Liste gelten heute nur noch eingeschränkt. Wie der unten aufgeführte Artikel aus der Stuttgarter Zeitung vom 24. November 2006 verdeutlicht, unterscheiden sich Menschen doch sehr viel stärker als bis dahin angenommen – auch wenn sich ihre DNA-Sequenz zu 99,9 Prozent gleicht. Eine besondere Rolle nehmen in diesem Zusammenhang Kopierzahl-Variationen von Genen (Copy Number Variations, CNVs) ein, sich häufig wiederholende DNA-Abschnitte von mindestens 1.000 Nukleotiden Länge.

## Doppelt, dreifach oder etwa gar nicht? Menschen unterscheiden sich genetisch stärker als gedacht: in der Kopienzahl der Gene

*Ein wichtiger Schlüssel für die Einzigartigkeit eines jeden Menschen liegt im Genom. Bisher glaubten Forscher, dass nur ein Bruchteil des menschlichen Erbguts für die Vielfalt der Menschen verantwortlich sei. Neueste Untersuchungen werfen dieses Dogma nun um.*

Von Cinthia Briseño

Was im Jahre 2001 die große Euphorie nicht nur unter Wissenschaftlern auslöste, war die Tatsache, dass man die drei Milliarden „Buchstaben“ des menschlichen Genoms entziffert hatte. Damit konnte man endlich das „Buch des Lebens“ lesen. Allerdings hatte man damals noch keinerlei Vergleich zwischen dem Erbgut verschiedener Menschen. Das hat sich nun mit der Veröffentlichung einer neuen Genkarte, in der die Genome unterschiedlicher Individuen verglichen wurden, dramatisch geändert.

Damals hatte man alle Buchstaben aus dem Buch des Lebens bestimmt, sodass man von da im Prinzip die gesamte Erbinformation eines Menschen kannte. Die Metapher des Buches ist recht anschaulich: Das Buch, also das Genom beziehungsweise die gesamte DNA eines Menschen, enthält 23 Seiten - das sind die einzelnen Chromosomen. Von jeder Seite gibt es zwei Kopien. Die Seiten sind mit tausenden von Sätzen gefüllt, damit sind die Gene gemeint. Die Sätze wiederum bestehen aus mehreren Wörtern. Sehr kleinen Wörtern, denn ein Wort hat immer nur drei Buchstaben. Auch das Alphabet ist ziemlich begrenzt: Im Buch des Lebens gibt es nur vier Buchstaben, die so genannten Basen A, T, G oder C. Ein Wort kann also lauten ACT, oder GGA, oder auch TTT. Die Sätze, also die Gene, sind aber insgesamt sehr lang. Die meisten Gene

bestehen aus 600 bis 1500 einzelnen Buchstaben, das entspricht etwa 200 bis 500 Wörtern. Und im kompletten Genom des Menschen sind drei Milliarden Buchstaben enthalten.

Im Jahre 2001 konnte man allerdings noch nicht sagen, welche Unterschiede in der DNA-Sequenz verschiedener Menschen die Einzigartigkeit eines jeden Individuums ausmachen. Dieses Wissen würde beantworten, welche Gene beispielsweise dafür verantwortlich sind, welche Augenfarbe wir haben, oder warum manche Menschen anfälliger für bestimmte Krankheiten sind als andere.

Bisher gingen Forscher davon aus, dass sich nur ein Bruchteil des menschlichen Genoms, nämlich 0,1 Prozent, in einzelnen Menschen voneinander unterscheidet. Außerdem glaubte man, dass die meisten Unterschiede daher rühren, dass innerhalb der Gene nur einzelne Basen ausgetauscht sind. Solche Punktmutationen, wie sie genannt werden, können extreme Auswirkungen haben. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Sichelzellenanämie. Die Betroffenen bilden ein abnormes Hämoglobin und die veränderten roten Blutkörperchen werden vom Körper aufgelöst, was zu Blutarmut führt. Und zwar nur, weil ein Wort in Hämoglobingen nicht GAG sondern GTG lautet. Auch die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit wird durch eine Punktmutation in einem Gen verursacht.

Nun hat ein internationales Konsortium aus Wissenschaftlern (International Structural Genomic Variation Consortium) eine komplett überarbeitete Fassung des Buches des Lebens veröffentlicht. Und was da zu Tage trat, ist verblüffend: Die Forscher stellten fest, dass im Genom nicht nur einzelne Basen individuell verschieden sind, sondern dass gar ganze Abschnitte - bis zu einer Million Basen lang - Variationen aufweisen können. Damit lassen sich

in Zukunft Krankheiten viel besser verstehen als heute.

Von jedem Gen existieren normalerweise zwei Kopien. Diese Regel haben die Forscher nun über den Haufen geworfen. Sie verglichen die gesamte DNA von insgesamt 270 Menschen asiatischer, afrikanischer und europäischer Herkunft. Dabei stellten sie fest, dass in rund 2900 Genen einzelne DNA-Abschnitte in ihrer Kopienzahl variieren können. Bei dem einen Menschen liegen sie in dreifacher Ausführung vor, bei dem anderen fehlen sie etwa komplett. Von „Copy Number Variations“ (CNV) sprechen die Forscher, wenn mindestens 1000 DNA-Buchstaben betroffen sind. 1447 solcher CNVs entdeckten die Wissenschaftler, was insgesamt zwölf Prozent des gesamten Genoms ausmacht. Diese Unterschiede im menschlichen Erbgut sind überraschend groß.

In den Augen der Wissenschaftler verändern diese Ergebnisse die Humangenetik komplett. Die CNVs nehmen Einfluss auf die Aktivität der betroffenen Gene und damit auf die Funktionen des Organismus. Mit diesem Hintergrund lassen sich möglicherweise Ursachen von Krankheiten viel besser erklären. So sind bereits zuvor zehn Prozent der von CNVs betroffenen Gene mit Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder verschiedenen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht worden, ohne dass konkrete Mutationen festgestellt werden konnten. Die Forscher wollen nun eine für die Allgemeinheit frei zugängliche Datenbank aufbauen, welche die Suche nach genetischen Variationen im Erbgut verschiedener Menschen vereinfacht.

■ „Nature“, Band 444, Seite 444; „Nature Genetics“, Band 38, Vorab-Online-Veröffentlichung vom 22. November; „Genome Research“, Band 16, Seiten 1566 und 1575.

(aus: Stuttgarter Zeitung, 24. November 2006)

### AUFGABE:

1. Lesen Sie den Artikel „Doppelt, dreifach oder etwa gar nicht?“ aus der Stuttgarter Zeitung.
  - a) Was versteht man unter Copy Number Variations?
  - b) Welche Auswirkungen haben sie?

Mit einer weiteren, von vielen Genomforschern in der Zwischenzeit lieb gewonnenen Ansicht über das Genom räumte im Sommer 2007 eine internationale Arbeitsgruppe auf, die in vierjähriger Kleinarbeit ein Prozent des menschlichen Genom intensiv unter die Lupe genommen hatte.

# Die Grammatik der Gene

Komplex und verwirrend: Im Erbgut steckt viel mehr drin als bislang gedacht

In der Genomforschung geht es meist um große Zahlen und große Worte. Die Zahlen zeigen, wie viele Gene von wie vielen Forschern neu erfasst worden sind. Die Worte versprechen ein Verständnis des Lebens im Allgemeinen und die Bekämpfung von Krankheiten im Besonderen. Ein an diesem Donnerstag veröffentlichter gemeinsamer Bericht internationaler Forschergruppen liefert erneut Zahlen – aber Worte voller Demut.

Wissenschaftler aus 80 Laboren auf der ganzen Welt haben sich einen Ausschnitt des menschlichen Erbguts vorgenommen und ihn mit beispielloser Gründlichkeit untersucht. Ihre Ergebnisse lassen ahnen, dass das bisherige Verständnis über die Funktionsweise des Genoms auf den Kopf gestellt werden muss. Die Gene liegen demnach nicht, wie man es in Lehrbüchern lesen kann, ordentlich aufgereiht auf dem Erbgutfaden wie die Perlen einer Kette. Wie man nun weiß, können sich Gene in weiten Bereichen überlappen, die Maschinerie einer Körperzelle vermag den selben Erbgutabschnitt auf viele unterschiedliche Weisen zu lesen, und das genetische Brachland, das viele Forscher zwischen den Genen vermutet haben, enthält sehr wohl nützliche Informationen. Die neuen Daten zeigen, dass das Genom kaum ungenutzte Abschnitte enthält, die bekannten Gene liefern demnach nur einen Teil der Informationen, die nötig sind, um aus der DNS-Sequenz ein Leben entstehen zu lassen.

Das Projektkonsortium mit dem Namen Encode (für: Enzyklopädie der DNS-Elemente) hat zahlreiche, zuvor unbekannte Schalter zur Aktivierung von Genen identifiziert. Die bedeutsamste Entdeckung aber ist, dass die Mehrzahl der genetischen Bausteine tatsächlich von der Zellmaschinerie gelesen und in Boten-Moleküle, sogenannte RNS, übersetzt wird. Bislang hatte man diese molekulare Abschrift des Erbguts als Zwischenschritt verstanden, der notwendig ist, um die für den Organismus lebensnotwendigen

Eiweißstoffe herzustellen. Den Nutzen dieser zusätzlichen Abschriften kennen die Forscher allerdings noch nicht.

„Als im Jahr 2003 das Genom des Menschen vollständig entschlüsselt war, hat niemand behauptet, dass man jetzt fertig sei“, sagt Ewan Birney vom Europäischen Bioinformatik-Institut (EMBL-EBI) im britischen Cambridge, der das Encode-Konsortium leitet. „Wir hatten die Sequenz, eine lange Folge von genetischen Bausteinen, und uns war klar, dass wir erst lernen müssen, wie das überhaupt funktioniert. Damit haben wir jetzt angefangen und mussten feststellen: Genome sind kompliziert.“

Mit einer Reihe modernster Verfahren haben die Forscher etwa ein Prozent des Humangenoms untersucht. Vier Jahre habe das gedauert, sagt Birney, die übrigen 99 Prozent wollen die Forscher aber innerhalb von fünf Jahren bewältigen. Nachdem die Analyseverfahren jetzt erprobt seien, hält er das für ein realistisches Ziel. Die Ergebnisse präsentiert das Encode-Konsortium, ein Nachfolger des Humangenomprojekts, das in den 1990er-Jahren angefangen hatte, das Erbgut des Menschen zu entziffern, in der heutigen Ausgabe des Journals Nature (Bd. 447, S. 799, 2007) sowie in 28 Artikeln der Juni-Ausgabe von Genome Research.

„Die haben buchstäblich jedes Blatt umgedreht“, sagt Jürgen Brosius, Genomforscher an der Universität Münster. In dem vom Bundesforschungsministerium mitfinanzierten Nationalen Genomforschungsnetz ist er zuständig für die Analyse der Informationen, die zwischen den bislang bekannten Genen steckt. „Mir ist schon lange klar, dass das keine Erbgut-Wüste sein kann, wie so oft behauptet wurde.“ Daher freute er sich darüber, dass nun auch jenen Erbgut-Abschnitten Aufmerksamkeit geschenkt werde, die bislang im Schatten der Gene lagen. Gleichzeitig warnt er davor, jetzt die Tatsache, dass so weite Bereiche des Erbguts in RNS-Moleküle umgeschrieben werden, zu stark zu

bewerten. „Molekularbiologen hätten gerne eine Erklärung für jeden einzelnen Molekularbaustein.“ Nicht jede dieser Abschriften müsse jedoch zwangsläufig eine Funktion haben, es könnte sich dabei auch um Überbleibsel der Evolution handeln. Dass die Lehrbücher nun umgehend umgeschrieben werden, glaubt Brosius ohnehin nicht. „So langsam, wie Evolution funktioniert, so langsam verändert sich auch das Denken.“

## Zwischen den Genen gelesen

Andere Ergebnisse des Encode-Projekts beeinflussen die gängige Sicht auf die Evolution. Etwa die Hälfte der funktionellen genetischen Elemente, die zwischen den bekannten Genen entdeckt wurden, taucht nur im Menschen auf, bei anderen Säugetieren unterscheiden sie sich deutlich. Von den bislang bekannten Erbanlagen weiß man aber, dass sich jene mit besonders grundlegenden Funktionen im Organismus im Lauf der Evolution nur wenig verändert haben. Einige von ihnen teilt der Mensch deshalb mit den ursprünglichsten Organismen, den Bakterien.

Francis Collins, Direktor des amerikanischen Genforschungsinstituts NHGRI bezeichnet die Veröffentlichung des Konsortiums als Meilenstein. „Die Forschung muss jetzt über ein paar altbekannte Ansichten nachdenken.“ Auf den Prüfstand kommen unter anderem die Fragen: Was sind Gene? Wie funktionieren sie? Und wie haben sich die funktionellen Elemente des Genoms im Laufe der Evolution entwickelt? Letztendlich geht es um die Frage, wie aus dem schlichten, fadenförmigen Erbgut-Molekül ein dreidimensionaler Organismus erwachsen kann, der sich fortpflanzt, zum Mond fliegt, liebt und altert.

HANNO CHARISIUS

(aus: Süddeutsche Zeitung, 13. Juni 2007)

## AUFGABE:

- Fertigen Sie nach dem Lesen des Artikels „Die Grammatik der Gene“ aus der Süddeutschen Zeitung eine Tabelle an, in der Sie bekannte neue Erkenntnisse und noch weitere offene Fragen getrennt auflisten!