

F 2001 Der machbare Mensch - Humangenetik

Auszug aus dem Referat:

Molekularbiologische Grundlagen von Gentechnik und Humangenetik

von Martin C. Schmid

Mit meinem Vortrag will ich einen kurzen Überblick über die Grundbegriffe der Molekularbiologie geben und dabei insbesondere auf die Bereiche Gentechnik und Humangenetik eingehen. Zielgruppe sind vor allem diejenigen, deren Fachgebiet nun nicht gerade die Biologie oder die Medizin ist. Mein Hauptanliegen ist also, Hilfestellung zum besseren und tieferen Verständnis der Zusammenhänge zu geben, nicht das Thema erschöpfend zu behandeln. Das wäre in 45 Minuten wohl auch nur schwer möglich. Zwischenfragen sind erwünscht, und für Tips und Anregungen gleich welcher Art bin ich immer dankbar.

Mein Referat ist folgendermaßen aufgebaut: Nach einer kurzen Einführung möchte ich über die gemeinsame Grundlage von Gentechnik und Humangenetik sprechen, nämlich der genetischen Information. Dabei werde ich Aufbau, Funktion und Eigenschaften von Erbinformation beleuchten, um anschließend am aktuellen Beispiel des Human-Genom-Projektes aufzuzeigen, wo und wie gentechnische und humangenetische Methoden heute Anwendung finden.

Einführung: „Die Klone kommen - erstmals wollen Ärzte Kopien eines Menschen herstellen.“ Titel wie diese, hier aus dem *Focus* vom 19.02.01, machen deutlich, daß auf dem Gebiet der Medizin eine Revolution im Gange ist. Neue Entwicklungen in der molekularen Genetik und speziell das Aufkommen des Bereichs Genomforschung führten zu völlig neuen Möglichkeiten und Perspektiven.

Welche Entwicklungen nun sind es, die für diese „Revolution“ verantwortlich sind? Über diese Frage könnte man wahrscheinlich ein ganzes Wochenende lang diskutieren. Unbestritten ist wohl aber, daß zwei dieser Faktoren die neuen Erkenntnisse auf den Gebieten der Humangenetik und der Gentechnik sind.

Aus Untersuchungen wie zum Beispiel der Analyse des menschlichen Genoms ergeben sich für die Humangenetik täglich neue Anwendungsgebiete und Behandlungsmöglichkeiten. Die Fortschritte der Humangenetiker allerdings wurden und sind nur möglich durch die immer raffinierteren gentechnischen Methoden, mit denen immer schneller immer kompliziertere Untersuchungen und Eingriffe möglich werden. Humangenetik und Gentechnik haben also vieles gemeinsam und profitieren ständig voneinander. Warum das so ist, ist leicht nachzuvollziehen. Schließlich haben sie eine gemeinsame Basis: Sie beschäftigen sich beide mit genetischer Information. Mit Erbinformation.

Wenn wir demnach über die Grundlagen von Gentechnik und Humangenetik reden, so sprechen wir letzten Endes von nur einer Sache. Genetischer Information. Deshalb möchte ich zunächst darauf eingehen, was genetische Information überhaupt ist und wie sie aufgebaut ist.

Früher dachte man, das menschliche Erbgut sei im Samen des Mannes in Form eines Humunculus, eines Menschleins, sozusagen als Miniaturbild des erwachsenen Menschen enthalten. Heute lernen schon die Kinder in der Schule, daß Träger der Erbinformation kein Humunculus, sondern ein dünner Faden namens DNA ist. Die drei Buchstaben DNA stehen für die chemische Verbindung Desoxyribonucleinsäure. Im deutschen Sprachraum verwendet man auch die Abkürzung DNS - weil das englische Wort „acid“ auf deutsch „Säure“ heißt. Die Abkürzungen DNA und DNS bezeichnen also das gleiche Molekül - einmal auf englisch, einmal auf deutsch. Aber das sei nur am Rande erwähnt.

Wo ist nun diese DNA, der Träger unseres Erbgutes, zu finden? Nun, die Grundeinheit des Lebens ist bekanntlich die Zelle. Jeder Organismus, ganz gleich ob Bakterium, Pflanze, Tier oder Mensch, ist aus mehr oder wenig vielen Zellen zusammengesetzt. Ein Einzeller besteht aus einer, ein Mensch aus mehr als 10 Billionen Zellen. Von einigen Ausnahmen abgesehen enthält jede Zelle die gesamte Erbinformation, um unabhängig existieren zu können.

DNA ist also in jeder beliebigen Zelle eines beliebigen Organismus zu finden. In der Abb. 1 sind zwei Pflanzenzellen zu sehen. Einmal als lichtmikroskopisches Bild und einmal als schematische Zeichnung. In beiden Zellen ist DNA als weißliches Material zu sehen. In beiden Zellen ist die gleiche DNA enthalten. Und doch sieht die DNA der beiden Zellen unterschiedlich aus. Das liegt daran, daß die DNA in unterschiedlichen Stadien im Zyklus einer Zelle unterschiedlich dicht gepackt vorliegt. Wir halten also fest: DNA befindet sich in jeder Zelle und kann, abhängig vom Grad ihrer Verdichtung, unterschiedlich aussehen. Warum muß DNA überhaupt verdichtet werden und wie kann man sich das vorstellen? DNA ist ein langer, dünner Faden. Beim Menschen insgesamt cirka zwei Meter lang. Will man diesen zwei Meter langen Faden in eine Zelle packen, die so klein ist, daß man 10.000 davon bräuchte, um einen Stecknadelkopf zu bedecken, so muß man sich etwas einfallen lassen. Die Natur hat sich etwas einfallen lassen: Sie verpackt oder verdichtet ihre DNA.

Dazu wird der DNA-Faden zunächst auf kleine Eiweiß-Scheiben (Abb. 2), sogenannte Histone, aufgewickelt. Der so aufgewickelte Faden wird nun in Schleifen gelegt und der Stabilität halber an ein Eiweißgerüst gekoppelt (Abb. 3a). Das Eiweißgerüst mit dem gewickelten und geschleiften DNA-Faden wird nun mehrfach eng verdrillt, und am Ende erhält man ein hoch verdichtetes DNA-Paket, das man dann ein Chromosom nennt (Abb. 3b). Von solchen Chromosomen besitzt der Mensch bis auf wenige Ausnahmen in jeder Zelle 46 Stück. Hier abgebildet ist ein menschliches X-Chromosom. Wir merken uns: Ein Chromosom ist nichts anderes als hochverdichtete DNA.

Nachdem wir jetzt wissen, wie der zwei Meter lange DNA-Faden in die kleine Zelle kommt, sehen wir uns den DNA-Faden doch noch einmal aus der Nähe an. 1953 klärten Watson und Crick die genaue Struktur des DNA-Faden auf. Und plötzlich verstanden sie das Geheimnis der Vererbung. Was hatten sie entdeckt? Sie hatten gesehen, daß der DNA-Faden aus zwei umeinander gewundenen Fäden besteht (Abb. 4a), die bei näherem Hinsehen perlenkettentartig aussahen (Abb. 4b). Später fanden sie heraus, daß das Gerüst der Kette aus Zucker und Phosphat besteht und die Perlen vier verschiedenen Basen entsprechen (Abb. 4c). Interessanterweise stellte sich heraus, daß sich die jeweils gegenüberliegenden Basen gegenseitig anziehen und sogenannte Basenpaare bilden (Abb. 5). Stets bildet die Base C mit der Base G ein Paar und die Base A mit der Base T oder andersherum. Die DNA des Menschen enthält circa drei Milliarden solcher Basenpaare. Nebenbei bemerkt entsprechen die Buchstaben A, T, C, G dem Anfangsbuchstaben des jeweiligen chemischen Namens der Basen. So steht das A für Adenin, T für Thymin, G für Guanin und C für Cytosin. Später wird uns auch noch ein U unterkommen, das dann für die Base Uracil steht.

Zusammengefaßt heißt das:

1. Der DNA-Faden besteht aus zwei Zucker-Phosphat-Strängen, an denen Basen hängen.
2. Jede Base in einem DNA-Strang hat nur genau einen möglichen Basen-Partner: A-T, T-A oder G-C, C-G. Daraus läßt sich Folgendes ableiten: Wenn jede Base der beiden DNA-Stränge nur einen möglichen Bindungspartner hat, dann kann man DNA verdoppeln. Dazu müßte man die beiden DNA-Stränge kurzzeitig voneinander trennen, hier geschehen, um dann an jede Base der beiden sozusagen „elterlichen“ Stränge die entsprechende Partnerbase anzuhängen. Man erhielte somit zwei DNA-Fäden, jeweils bestehend aus einem alten DNA-Strang, der Matrize, und einem neu ansynthetisierten Tochter-Strang. Damit hätte man DNA verdoppelt (Abb. 6).

DNA kann also verdoppelt werden. Sowohl in der Natur (in vivo) als auch im Reagenzglas (in vitro). Dabei ist der Sinn und Zweck von DNA-Verdoppelung oder DNA-Replikation, Erbinformation von einer Zelle zur nächsten weiterzugeben. In der Natur geschieht das durch Zellteilung, der natürlich die DNA-Verdoppelung vorausgehen muß. Im Reagenzglas ist das auch maschinell möglich.

Damit hätten wir sozusagen im Vorübergehen ein ganz fundamentales Werkzeug der Gentechnik kennengelernt: nämlich, Erbinformation im Reagenzglas zu vervielfältigen. Dazu genügt heute schon eine technische Ausrüstung im Wert von ca. 15.000 DM und zwei Stunden Geduld. Ein anderes Wort für Verdoppelung von Erbinformation ist auch der viel verwendete Begriff „Klonen“. Ein Klon ist demnach nichts anderes als kopierte DNA. Diese kopierte oder geklonte DNA kann die genetische Information für ein ganzes Lebewesen enthalten, kann aber auch nur ein kleines Stück Erbinformation sein. Im Prinzip findet der Vorgang des „Klonens“ also ganz natürlich bei jeder Zellteilung statt. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird der Begriff allerdings mehr für die Herstellung artifizieller Kopien von Erbinformation gebraucht. Dafür werden die gleichen Enzyme verwendet, die auch in jeder x-beliebigen Zelle DNA kopieren. Der einzige Unterschied besteht darin, ob der Vorgang natürlicherweise in der Zelle oder künstlich im Reagenzglas stattfindet.

Wenden wir uns nun der Frage zu, wie unsere Erbinformation auf dem DNA-Faden, dessen Aufbau wir nun im Detail kennen gelernt haben, gespeichert ist. Dazu bietet sich der Vergleich mit einem Filmstreifen an (Abb. 7). Die Einzelbilder des Filmes entsprechen den genetischen Buchstaben, den Basen. Zusammen genommen ergeben die Einzelbilder eine Szene - und die einzelnen Basen ein Gen in der DNA. Ein Gen ist also ein Abschnitt auf der DNA, auf dem die Information für einen biochemischen Prozeß in der Zelle gespeichert ist. Gleich einer in sich abgeschlossenen Szene eines Films. Wir halten fest: Die genetische Information wird in der DNA durch eine bestimmte Abfolge eines 4-Buchstabencodes (A,T,C,G) gespeichert, der als lineare Folge entlang der DNA wie Einzelbilder in einem Film zu lesen ist.

Bleibt die Frage offen, wo und wie nun genau die Erbinformation in der Reihenfolge der Buchstaben, die ja Basen entsprechen, enthalten ist. Dazu sollten wir erst einmal klären, was nun eigentlich das Produkt der Erbinformation ist. Sicher, aus der Erbinformation zweier Menschen geht ein neuer Mensch hervor. Dieser neue Mensch besteht aus Zellen - wie seine Eltern auch. Und woraus besteht eine Zelle? Zum größten Teil aus Eiweiß - Protein. Das Produkt der Erbinformation ist also Protein.

Proteine sind mehr oder weniger große Moleküle, die sich durch drei Dinge auszeichnen:

1. Sie erfüllen spezifische Funktionen
2. Welche Funktion sie erfüllen, hängt von ihrer dreidimensionalen Struktur, also von ihrem Aussehen ab.
3. Sie sind aus Aminosäuren zusammengesetzt.

Die Information, die auf der DNA gespeichert ist, beinhaltet also zum größten Teil nichts weiter als die Baupläne für verschiedene Aminosäureketten, die man dann Proteine nennt. Und diese Proteine führen dann, ihrer dreidimensionalen Struktur entsprechend, verschiedene Aufgaben im Organismus aus. Dabei steckt der Bauplan für die Proteine in der Reihenfolge der Basen in der DNA. Immer drei Basen, ein so genanntes „Basen-Triplet“ oder „Codon“, codieren für eine Aminosäure. Dies nennt man auch den Genetischen Code. So codieren auf dem Bild (Abb. 8) die drei Basen mit der Nummer acht für die Aminosäure Nummer acht, die drei Basen mit der Nummer sechs für die Aminosäure Nummer sechs, und so weiter. Einige hundert oder tausend Aminosäuren in einer Reihe bilden dann ein Protein. Durch die Aminosäuresequenz ergibt sich die dreidimensionale Struktur, und von der dreidimensionalen Struktur die Funktion des Proteins.

Proteine erfüllen die unterschiedlichsten Aufgaben in unserem Körper beziehungsweise in der Zelle: So katalysieren Proteine als sogenannte Enzyme lebenswichtige chemische Reaktionen wie zum Beispiel die Atmung in den Zellen, ermöglichen als Motorproteine überhaupt erst die Bewegung unserer Muskeln, geben unseren Zellen und damit unserem ganzen Körper die bekannte Struktur und sind beispielsweise als Antikörper an der Immunabwehr beteiligt. Sehr vereinfacht könnte man sagen: Alles, was der Mensch ist, ist er durch seine Proteine.

Bevor ich nun zu dem aktuellen Teil, dem Human-Genom-Projekt komme, noch einmal kurz zurück zur DNA und den Basentriplets, die für die Aminosäuren der Proteine codieren. Ich möchte Euch nämlich noch erklären, was es mit dem Bild auf sich hat, das im Layout meines Vortrages immer wieder aufgetaucht ist. Ich habe dieses Bild (Abb. 9) als Symbol für mein Referat gewählt, weil es die Lösung des Geheimnisses der Vererbung darstellt: den Genetischen Code. Wie schon gesagt steht der Begriff „Genetischer Code“ für die Tatsache, daß immer drei Basen auf der DNA für eine Aminosäure eines Proteins codieren. Laßt Euch bitte nicht dadurch verunsichern, daß auf diesem Bild statt dem Buchstaben T ein U verwendet wird. Wen interessiert, warum das so ist, dem erkläre ich es gerne nach dem Referat persönlich. Für das Verständnis nicht weiter von Relevanz, aber vielleicht trotzdem ganz interessant ist die Tatsache, daß es für die Aminosäuren nicht nur eine mögliche Dreierkombination von Basen gibt, sondern stets mehrere. Und dies ist auf diesem Bild dargestellt. Von innen nach außen gelesen sind zum Beispiel für die Aminosäure Arginin die Basenkombinationen AGG oder AGA möglich. Für die Aminosäure Leucin gibt es sogar vier mögliche Kombinationen. Doch das nur nebenbei.

Wesentlich und von ganz fundamentaler Bedeutung aber ist, daß der genetische Code universell ist. Das heißt, alle Organismen - Bakterien, Pflanzen, Tiere, Pilze und auch der Mensch - haben den gleichen Bauplan: eine DNA, deren Basen für Proteine codieren. Dieser Umstand allein ist dafür verantwortlich, daß es überhaupt so etwas wie Gentechnik gibt. Die Gentechnik lebt nämlich davon, daß man DNA zwischen verschiedenen Organismen austauschen kann. So kann man, dank des universellen Bauprinzips, zum Beispiel ein Stück menschliche DNA in Bakterien stecken. Die Bakterien integrieren dieses Stück in ihr eigenes Genom und können nun von dem Stück ehemals menschlicher DNA menschliche Proteine herstellen. Solche auf dem gentechnischen Wege in Bakterien hergestellte menschliche Proteine nennt man dann „Rekombinante Proteine“. Zum Beispiel kann der Blutgerinnungsfaktor VIII, der Bluterkranken fehlt, dank des universellen genetischen Codes und der Gentechnik heute rekombinant hergestellt werden und muß nicht mehr aus Blutkonserven gewonnen werden. Dadurch brauchen Bluter, deren Leben ja von diesem Stoff abhängt, nicht mehr in der ständigen Angst zu leben, durch ihr aus Blutkonserven hergestelltes Medikament mit zum Beispiel AIDS oder Hepatitis angesteckt zu werden.

Letzten Endes, und damit möchte ich zum nächsten Thema überleiten, ist auch das Human-Genom-Projekt nur denkbar auf Grund dessen, daß menschliche DNA in andere Organismen wie z.B. Bakterien eingepflanzt werden kann.

Doch zunächst einige einführende Sätze zum Human-Genom-Projekt: Anfang der 80er Jahre fing man an zu verstehen, wie hilfreich es für die biomedizinische Forschung wäre, die Basensequenz des menschlichen Genoms im Detail zu kennen. Hätte man die genaue Abfolge der Basen auf der menschlichen DNA vorliegen, so ergäben sich ganz neue Perspektiven und Möglichkeiten für die Aufklärung und Therapie von Krankheiten. Man könnte die Krankheiten endlich an der Wurzel packen. Gleichzeitig erkannte man aber auch, daß ein solches Riesenprojekt nur durch die internationale Zusammenarbeit vieler Forschungsgruppen überhaupt zu bewältigen wäre. Ist doch das menschliche Genom 8 mal größer als die Gesamtheit aller bisher entschlüsselten DNA-Sequenzen zusammen genommen.

In den 90er Jahren begann man dann mit der Projektkonzeption und gründete Organisationen wie zum Beispiel die Human Genome Organisation, kurz HUGO.

In den letzten Wochen überschlagen sich nun die Meldungen in der Presse über die Fortschritte des Projektes. So sind inzwischen 94% des menschlichen Genoms aufgeklärt.

In den folgenden Minuten möchte ich darauf eingehen, wie man bei der Entschlüsselung des menschlichen Genoms vorgeht, wo die Probleme stecken und wie der aktuelle Stand der Dinge ist.

Beim Human-Genom-Projekt geht es also zunächst darum herauszufinden, welche Basen in welcher Reihenfolge auf der menschlichen DNA vorhanden sind. Der Mittelpunkt des Interesses ist demnach die Basensequenz.

Die Aufklärung der Basensequenz nennt man „DNA-Sequenzierung“. Und das funktioniert folgendermaßen (Abb. 10): Zunächst muß man den langen DNA-Faden in kleine handlichere Stücke zerschneiden. Dazu bedient man sich kleiner Proteine, sogenannte DNAsen, welche die Fähigkeit haben, DNA an ganz bestimmten Stellen zu schneiden. Was man herausbekommt, ist ein Salat aus Millionen kleiner DNA-Schnipsel. Diese Schnipsel steckt man nun in Bakterien - so wie wir das schon bei der Herstellung rekombinanter Proteine kennengelernt haben. Dabei bekommt jedes Bakterium genau einen Schnipsel eingepflanzt. Dies ist deshalb notwendig, weil es zum Sequenzieren nicht ausreicht, von jedem Schnipsel nur ein Exemplar zu haben. Man benötigt viele Kopien der Schnipsel, um eine verlässliche Sequenzierung durchzuführen. Die benötigte Anzahl an Schnipselkopien erhalten wir dadurch, daß sich die Bakterien vermehren - denn sie vermehren ja automatisch auch das ihnen eingepflanzte Stück menschlicher DNA. Jetzt endlich haben wir genügend Kopien unserer DNA-Schnipsel und es kann ans Sequenzieren gehen. Dieser Vorgang läuft heute überwiegend maschinell ab. Zur Sequenzierung des menschlichen Genoms

werden Sequenziermaschinen verwendet, die bis zu 1.000 Basen pro Sekunde lesen können. Das ist so schnell, daß man damit das ganze menschliche Genom theoretisch in weniger als sechs Wochen einmal durchlesen könnte. Dabei wird jedes einzelne DNA-Schnipselchen zunächst für sich alleine sequenziert und anschließend versucht, diese Millionen von Teilsequenzen wie bei einem Puzzle zu einem Ganzen zusammenzufügen. Trotz modernster Technik bleibt dies, wie man sich leicht vorstellen kann, ein hoch diffiziles Unterfangen. Besonders, da man ja den Anspruch hat, eine wirklich 100%ig genaue und wirklich verlässliche Basensequenz zu erstellen. So ist auch die heute vorliegende Sequenz, von der überall die Rede ist, noch keinesfalls fertig und komplett. Sie steckt noch voller Fehler und Lücken. Doch selbst wenn man die endgültige Basensequenz endlich vorliegen, hat ist man noch lange nicht am Ende. Im Gegenteil. Dann fängt die Arbeit erst richtig an. Denn was einen ja in erster Linie interessiert, ist nicht die nackte Basensequenz der gesamten menschlichen DNA. Wirklich interessant sind die Gene, nämlich die Teile der DNA, auf welchen die Information für Proteine gespeichert sind. Zum großen Leidwesen der Forscher ist es nun aber so, daß die Gene nur ca. 5% der gesamten DNA ausmachen. Der Rest ist genetischer Müll, sogenannte Junk-DNA, die sich, so die Theorie, im Laufe der Evolution angesammelt hat. Evolution hin oder Evolution her, jedenfalls gleicht die Suche nach den interessanten Stellen auf der DNA, den Genen, die für Proteine codieren der Suche einer Stecknadel im berühmten Heuhaufen. Und diese Suche fängt gerade erst an.

Wenn ich nun zusammenfassend über den aktuellen Stand des Human-Genom-Projekts berichten will, so könnte ich einerseits stolz behaupten: Man ist kurz vor der Fertigstellung der endgültigen Basensequenz der menschlichen DNA. Andererseits könnte ich aber auch leicht deprimiert sagen: Mit der Suche nach den Genen steht man leider noch ganz am Anfang.

Die Zeitschrift *Laborjournal* hat in der Ausgabe von dieser Woche folgendes etwas ironisches Fazit gezogen: „Viele Basen, wenig Gene.“

Mit diesem Zitat möchte ich mein Referat abschließen und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Bildnachweis:

Bild 1:

Bruce Alberts/Bray/Johnson/Lewis/Raff/Roberts/Walter, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*. WILEY-VCH-Verlag, Weinheim 1998: S. 199, Abb. 6-2.

Bild 2, 3:

Detlev Ganten/Klaus Ruckpaul, *Molekular- und Zellbiologische Grundlagen*. Springer, Heidelberg u.a. 1997: S. 24f., Abb. 1.1.32 und 1.1.33 a+b.

Bild 4a,b,c:

Karl Drlica, *DNA und Genklonierung*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart u.a. 1995: S. 26, Abb. 3-1.

Bild 5:

Karl Drlica, *DNA und Genklonierung*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart u.a. 1995: S.28, Abb. 3-3.

Bild 6:

Karl Drlica, *DNA und Genklonierung*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart u.a.1995: S. 56, Abb. 5-1.

Bild 7:

Karl Drlica, *DNA und Genklonierung*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart u.a. 1995: S. 4, Abb 1-2.

Bild 8:

Karl Drlica, *DNA und Genklonierung*. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart u.a. 1995: S. 21, Abb 2-4.

Bild 9:

Detlev Ganten/Klaus Ruckpaul, *Molekular- und Zellbiologische Grundlagen*. Springer, Heidelberg u.a.1997: S. 37, Abb. 1.1.49.

Bild 10:

Bruce Alberts/Bray/Johnson/Lewis/Raff/Roberts/Walter, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*. WILEY-VCH-Verlag, Weinheim 1998: S. 349, Abb. 10-16.