

Die Entzifferung des menschlichen Genoms

Die Zellen, aus denen Lebewesen zusammengesetzt sind, entwickeln sich durch die Umsetzung einer detaillierten Bauanleitung. Diese wird von den Eltern auf die nächste Generation weitergegeben, das heisst vererbt. Die Bauanleitung entspricht der gesamten Erbinformation des betreffenden Organismus, dem Genom.

VON MARTIN HERGERSBERG

Das Genom ist fast vollständig im Kern jeder einzelnen Zelle enthalten, und zwar in zwei Kopien, einer mütterlichen und einer väterlichen. Bei jeder Zellteilung werden die Kopien des Genoms verdoppelt und an die Tochterzellen weitergegeben. Die Schrift, in der die Erbinformation im Genom niedergelegt ist, heisst DNS (DesoxyriboNukleinSäure). Diese Schrift besteht aus vier Buchstaben, vier kleinen Molekülen, den Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Da die DNS als Doppelstrang – Doppelhelix – vorliegt, sind Basen der DNS in der Regel Basenpaare. Die Aufeinanderfolge der Basen in der DNS heisst Sequenz und die Reihenfolge der vier verschiedenen Basen in der DNS enthält die Erbinformation.

Ein «Wort» aus drei Basen kann aus 64 verschiedenen Dreierkombinationen der vier verschiedenen Basen bestehen. Eine Kopie des menschlichen Genoms ist etwa 3 Milliarden Basen lang, was ungefähr einem Meter entspricht. Ein «Wort» von 16 Basen

Länge kann bereits einzigartig sein, was die Informationsmöglichkeiten eines Alphabets mit vier Buchstaben veranschaulicht. Der DNS-Faden liegt in den Zellkernen in Form der 46 Chromosomen vor, die im Mikroskop sichtbar gemacht werden können. 23 Chromosomen sind von der Mutter, 23 Chromosomen vom Vater ererbt. Die Chromosomen können mikroskopisch nach Form und Grösse unterschieden werden und enthalten unterschiedlich lange DNS-Moleküle.

Gen und Mutation

Ebenso wenig wie ein Haus aus Bauanleitungen gebaut werden kann, kann eine Zelle nur aus DNS bestehen. Die Bauanleitung aus DNS enthält die Information für die Zellbestandteile, die Proteine oder Eiweisse. Ein DNS-Abschnitt, der die Information für ein Protein enthält, wird Gen genannt. Proteine sind ähnlich wie die DNS aus kleinen Molekülen zusammengesetzt, allerdings aus 20 verschiedenen Molekülen, den Aminosäuren. Da es 64 verschiedene «DNS-Wörter» aus drei Basen gibt, entsprechen bei der Übersetzung aus der DNS in Proteine je ein oder mehrere verschiedene 3-Basen-Wörter einer Aminosäure. Der Einbau einer unterschiedlichen Base in der DNS kann daher den Einbau einer unterschiedlichen Aminosäure an der korrespondierenden Position des von diesem Gen kodierten Proteins zur Folge haben. Eine Veränderung eines Proteins kann sich dramatisch auf eine Zelle oder einen Organismus auswirken.

Veränderungen der DNS-Sequenz heissen Mutationen, wenn sie das Erscheinungsbild des Organismus stark beeinflussen, und Polymorphismen, wenn sie die

Zusammensetzung der Genprodukte wenig oder überhaupt nicht verändern. Da die Bausteine der Proteine vielfältiger sind als die der DNS, sind auch die Strukturen der Proteine unglaublich vielfältig. Darüber hinaus wird in jeder Zelle nur ein Teil aller möglichen Genprodukte – das sind Proteine – gebildet. Im Gegensatz zum Genom, welches in allen Zellen eines Organismus vollständig und identisch vorliegt, hat die Gesamtmenge der Genprodukte, das Proteom, in unterschiedlichen Zellen eine unterschiedliche Zusammensetzung, die sehr stark von der Spezialisierung der Zelle abhängt.

Mensch und Modellorganismen

Ende der achtziger Jahre wurde das Human-Genom-Projekt (HGP) begonnen. Es hat zum Ziel, die Reihenfolge der vier Basen in der Genomsequenz des Menschen zu bestimmen. Dies wird in einigen Monaten im Wesentlichen erreicht sein. Methoden zur Bestimmung von DNS-Sequenzen wurden in den siebziger Jahren entwickelt (Abbildung 1). Sequenzautomaten der letzten Generation können pro Tag 500 000 Basen DNS-Sequenz «lesen». Da dies in kleinen Abschnitten von 500 bis 1000 Basen geschieht, besteht ein grosser Teil der Sequenzarbeit daraus, die kleinen Sequenzabschnitte zu grösseren Sequenzen zusammenzufügen, um schliesslich die Sequenz ganzer Chromosomen zu erhalten.

Im HGP wird an der Sequenz von Chromosomenteilen gearbeitet, die etwa 100 000 Basen lang sind. Die Position dieser DNS-Sequenzen auf dem Chromosom wird vorher bestimmt. Mit dieser Strategie der kleinen Schritte wurden die Genome der einzelligen

Dr.rer.nat. Martin Hergersberg ist wissenschaftlicher Mitarbeiter und Leiter des molekularbiologischen Diagnostik-Labors am Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich.

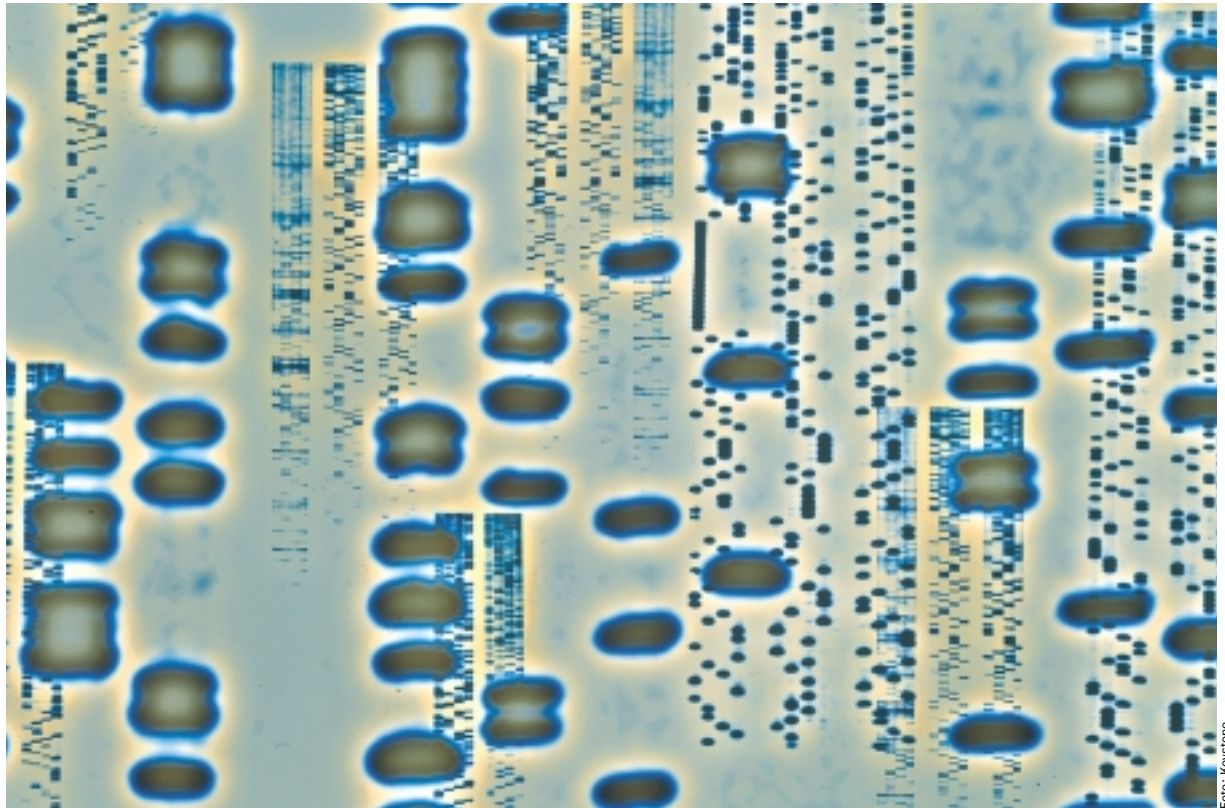


Foto: Keystone

Die Abbildung zeigt die Trennung verschiedener Fragmente einer DNS-Sequenz. Jede schwarze Bande entspricht einer Base der gleichen untersuchten Sequenz. Da die Banden sich jeweils genau um eine Base in der Grösse unterscheiden, kann die Sequenz aus der Abfolge der Banden abgelesen werden. Moderne Sequenzierautomaten funktionieren nach dem gleichen Prinzip.

Bierhefe und des etwa 1000-zelligen Fadenwurms sequenziert. Das Genom der Bierhefe ist etwa 12 Millionen Basenpaare lang und enthält etwa 6000 Gene auf 16 Chromosomen, das Genom des Fadenwurms ist etwa 80 Millionen Basenpaare lang mit etwa 19 000 Genen auf 6 Chromosomen.

In einem vor zwei Jahren begonnenen, privatwirtschaftlich finanzierten Projekt, versucht man, das gesamte menschliche Genom auf einen Streich zu sequenzieren, indem die Basenabfolge vieler Millionen kurzer DNS-Bruchstücke gleichzeitig bestimmt und anschliessend in einer Analyse zu-

sammengefügt wird. Gemäss einer Verlautbarung des Projektleiters Craig Venter liegen die Sequenzfragmente bereits vor. Dieser Ansatz war bereits erfolgreich bei der Sequenzierung des Genoms der Taufliege – allerdings nur dank umfangreicher Vorarbeit zahlreicher öffentlich finanzierter Arbeitsgruppen. Bei der Auswertung der vorliegenden Fragmente der menschlichen DNS werden die Resultate der akademischen Genomzentren eine noch wichtigere Rolle spielen.

Obwohl bereits ein Auge der Taufliege etwa 15-mal so viele Zellen hat wie ein kompletter Fadenwurm, kommt die Taufliege mit einem Genom von etwa 14 000 Genen aus. Das menschliche Genom umfasst wahrscheinlich etwa die 10fache Zahl von Genen wie das Genom der Bierhefe. Die Kenntnis der Genome sehr gut untersuchter Organismen wie Fadenwurm, Bierhefe und Taufliege bietet enorme Möglichkeiten, die Funktion unbekannter menschlicher Gene zu verstehen.

Da die Organismen während der Evolution aus gemeinsamen Vorfahren entstanden sind, ähneln sich viele Gene gleicher Funktion (vergleichbar den Worten mit gleicher Bedeutung, die sich in allen indogermanischen Sprachen ähneln). So wurden bei einem Vergleich von 289 menschlichen Krankheitsgenen im Genom der Taufliege 177 Gene gefunden, die diesen menschlichen Genen in Struktur und möglicherweise in der Funktion ähneln.

Die fast vollständigen Sequenzen der Chromosomen 21 und 22 sind bekannt und umfassen jeweils etwa 33,5 Millionen Basen. Auf dem Chromosom 22 liegen fast dreimal so viele Gene wie auf Chromosom 21 (545 bzw. 225). Diese relative Genarmut des Chromosoms 21 ist eine mögliche Erklärung dafür, dass Personen mit drei statt zwei Kopien dieses Chromosoms zwar behindert, aber lebensfähig sind (Trisomie 21 bzw. Down-Syndrom), während Trisomien fast aller anderen Chromosomen bereits in der Schwangerschaft zum Tod füh-

ren. Darüber hinaus liegen im öffentlich finanzierten HGP etwa 80 Prozent des menschlichen Genoms in Sequenzen unterschiedlicher Qualität vor. (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/). Nur ein kleiner Teil, etwa 5 Prozent des Genoms, wird in Proteine übersetzt, ein grosser Teil des Genoms hat vielleicht überhaupt keine Funktion.

Genetische Diagnostik

Viele menschliche Eigenschaften entstehen durch ein Zusammenwirken von Umweltfaktoren und zahlreichen verschiedenen Genprodukten. Die genetischen Unterschiede, die bei der Entstehung der meisten Eigenschaften und häufigen Erkrankungen beteiligt sind, entziehen sich bisher der genetischen Analyse, so genannte komplexe Vererbung.

Bekannte Teile des Genoms können in wenigen Stunden angereichert und auf Unterschiede in der Basensequenz, besonders auf Mutationen, untersucht werden. Diese Techniken stellen die Grundlage der genetischen Diagnostik dar. Die Kenntnis eines Grossteils der menschlichen Gene erlaubt es, die Aktivität vieler tausend Gene in einer Gruppe von Zellen gleichzeitig zu messen. Dies ist möglich mit Hilfe der Gen-Chip-Technologie, die zurzeit entwickelt wird.

Die Alzheimer-Erkrankung

Etwa ein Drittel der über 85-Jährigen erkranken an der Alzheimer-Krankheit. Bei dieser Demenzerkrankung treten Ablagerungen von krankhaften Eiweissklumpen – dem Amyloid – zwischen den Nervenzellen des Gehirns auf. 1987 wurde das APP-Gen identifiziert, das die Information für den Hauptbestandteil der Proteinablagerungen trägt. 1991 wurden in diesem Gen, das auf dem soeben vollständig sequenzierten Chromosom 21 liegt, Mutationen gefunden. Diese führen zu einer Form der erblichen Alzheimer-Krankheit, die

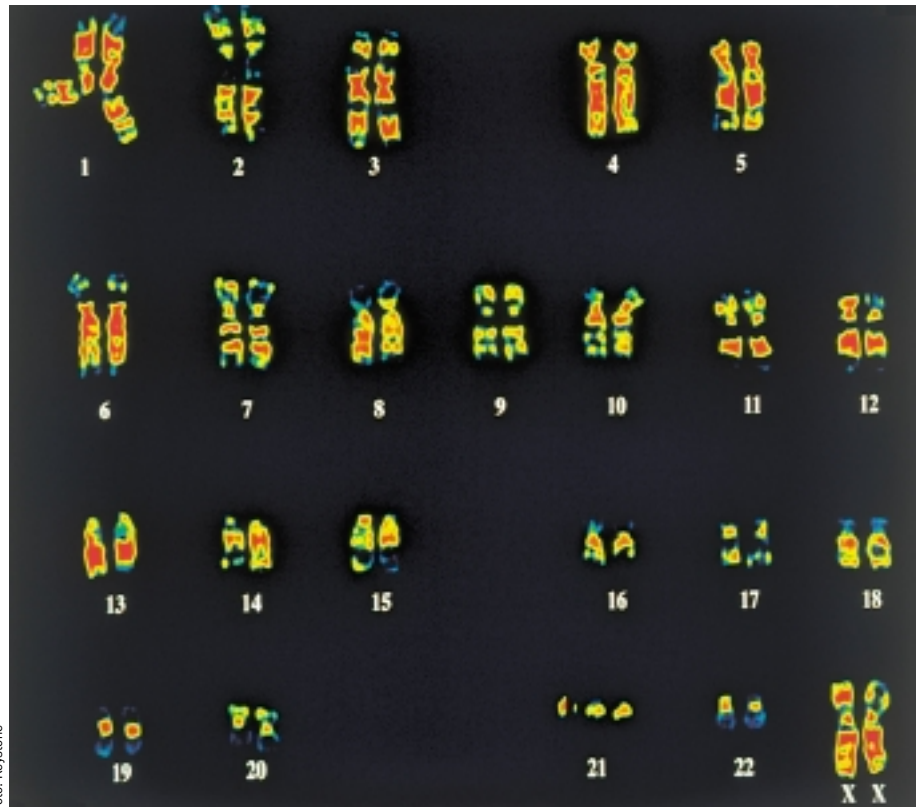


Foto: Keystone

allerdings sehr selten ist und meist vor dem 60. Lebensjahr beginnt. 1993 wurde gezeigt, dass eine Variante des ApoE-Gens auf Chromosom 19 zu einem erhöhten Risiko führt, an Alzheimer zu erkranken, das aber im Gegensatz zu den APP-Mutationen nicht krankheitsverursachend ist. Seit 1995 kann man mit transgenen Mäusen die menschliche Alzheimer-Erkrankung untersuchen und so die Entstehung der Amyloid-Ablagerungen besser verstehen.

Als Resultat dieser Arbeiten werden zurzeit mehrere Medikamente klinisch getestet, die zur Reduktion der Amyloid-Ablagerungen führen können, auch an der Universität Zürich in der Gruppe von PD Dr. Hock und Prof. Dr. Nitsch in der Abteilung für Psychiatrische Forschung. Damit können in absehbarer Zeit Therapien zur Verfügung stehen für Patienten mit ererbten genetischen Faktoren, aber auch für Patienten mit so genannten «sporadischen» Formen der Alzheimer-Krankheit.

Eine Person mit drei statt zwei Kopien des Chromosoms 21 mit dem Down-Syndrom.

Ausblick

Eine mit genetischen Methoden abgesicherte Diagnose ist immer häufiger die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Eine genetische Untersuchung muss dabei immer von einer eingehenden genetischen Beratung begleitet sein. Dies gilt insbesondere für pränatale genetische Abklärungen bei ungeborenen Kindern. Zudem werden Analysen des Erbmaterials nur durchgeführt, wenn das schriftliche Einverständnis der untersuchten Person oder der Erziehungsberechtigten vorliegt, und auch dann nicht in allen Fällen. Zusätzlich können die Angaben zur Person durch Anonymisierung verschlüsselt werden. In den kommenden Jahren wird die genetische und klinische Untersuchung zahlreicher Menschen entscheidend beitragen zu einem besseren Verständnis der Beziehung zwischen genetischen Unterschieden und menschlichen Eigenschaften.