

Susanne B. Haga

Das Buch der Gene und Genome



Springer

Das Buch der Gene und Genome

Susanne B. Haga

Das Buch der Gene und Genome



Springer

Susanne B. Haga
Duke University Precision Medicine Program
Durham, NC, USA

ISBN 978-1-0716-3530-8 ISBN 978-1-0716-3531-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3531-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer Science+Business Media, LLC, ein Teil von Springer Nature 2024

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Merry Stuber

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Science+Business Media, LLC und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: 1 New York Plaza, New York, NY 10004, U.S.A.

Das Papier dieses Produkts ist recyclebar.

Vorwort

Im Kern unserer Zellen und denen jedes lebenden Wesens wirbelt ein verdrehtes Kunstwerk. Physikalisch verdreht, meine ich. In all seiner Einfachheit ist die DNA der gemeinsame Nenner aller Lebensformen, großen wie kleinen. Wenn wir genau genug hinschauen, können wir Spuren unserer Vergangenheit und unseres gegenwärtigen Lebens sowie Hinweise auf unsere Zukunft finden. Eine Art persönlicher Barcode, die DNA einer jeden Person wird oft als unbestreitbarer Beweis der Identifikation angesehen. Was bedeutet das alles und warum sollte es mich interessieren? Wie wirkt es sich auf mich, meine Familie, die Umwelt und die Gesellschaft aus?

Beim Überfliegen der täglichen Schlagzeilen auf Ihrem Handy oder Computer werden Sie mit Sicherheit eine Meldung sehen, in der eine neue Entdeckung über ein Gen verkündet wird, die mit einer Krankheit, einem Virus, einem Verhalten, einer politischen Präferenz oder irgendetwas, was Sie sich sonst vorstellen können, zusammenhängt. Oder vielleicht handelt es sich um eine Meldung über Neandertaler und ihre Beziehung zu modernen Menschen, wie sie aus der genomischen Sequenzierung abgeleitet wurde. Oder vielleicht schlägt jemand vor, eine ausgestorbene Art wiederzuerwecken, sagen wir das Wollhaarmammut (denken Sie an Manny aus Ice Age!). Wenn Sie die Nachrichten nicht lesen, schauen Sie sich Literatur, Fernsehen und Filme an, und Sie werden feststellen, dass in Fiktionen gern DNA und Genetik in Handlungsstränge eingebaut werden: in *Jurassic Park* werden Dinosaurier wiedererschaffen, *CSI* und *Law and Order* (und all ihre Ableger) verlassen sich auf DNA-Analysen zur Identifizierung von Verbrechern und Actionfilme mit Genmanipulationen (zufällige oder absichtliche; z. B. *Minority Report*, *Wolverine*, *Jupiter Ascending*, *Spiderman*). Es könnte als „Science-Fiction“

bezeichnet werden, aber so richtig passt diese Kategorie nicht, weil Fiktion und Fakten verwoben werden, um Geschichten zu schaffen, die uns mit der Präzision und der Macht der Genetik und nun der Genomik beeindrucken sollen.

Es ist fast unmöglich, sich dem zu entziehen, selbst wenn Sie es versucht haben – Genetik und Genomik sind buchstäblich überall. Es ist sogar möglich, dass Sie gegenüber all den Nachrichten unempfindlich geworden sind. Kann denn alles mit DNA in Verbindung gebracht werden, werden Sie sich vielleicht fragen. Ich würde sagen, wahrscheinlich ja, denn DNA ist in fast jedem lebenden Organismus auf der Erde vorhanden (und wir suchen jetzt auch jenseits der Erde danach). Aber trotz der Allgegenwart von DNA in Geschichten und Berichten sind die Wissenschaftler immer noch dabei, die Geheimnisse der DNA zu lüften. Erst in den letzten 100 Jahren haben Wissenschaftler wirklich verstanden, was genau von Generation zu Generation weitergegeben wird (DNA), wie DNA aussieht (eine Doppelhelix) und schließlich wie sich der einzigartige Code zusammensetzt (die Reihenfolge bzw. Sequenz des vierbuchstabigen Alphabets). Was die meisten Menschen nicht wissen, ist, dass Wissenschaftler versuchen, ein Buch zu lesen, das in einer Sprache geschrieben ist, die keiner anderen gleicht. Jede Spezies hat ihr eigenes genetisches „Codebuch“, auch wenn es gemeinsame Anweisungen für alle lebenden Organismen gibt. Um die Dinge noch komplizierter zu machen, enthält das Codebuch jedes Mitglieds einer gegebenen Gruppe leichte Abweichungen. Und darüber hinaus kann das genetische Codebuch (oder Teile davon) unterschiedliche Bedeutungen haben, abhängig von der Umgebung, in der es „gelesen“ wird. Verwirrt? Willkommen in der Welt der Genetik (und der Wissenschaft überhaupt).

Ironischerweise wurde mein Interesse an der Genetik durch ihre scheinbare Einfachheit und Präzision (wie sie mir in der neunten Klasse präsentiert wurde) geweckt. Als ich meine Ausbildung in Humangenetik während einer Zeit rasanter wissenschaftlicher und technologischer Fortschritte fortsetzte, wurde mir klar, dass Genetik alles andere als einfach und präzise ist. Ich glaube, dass dies auch meine Leidenschaft in der Lehre inspiriert hat, um anderen zu helfen, Genetik zu verstehen, entweder sehr breit, wie dieses Buch es versucht, oder spezifisch, wenn es um genetische Tests oder Anwendungen geht. DNA ist eine Chemikalie, aber keine Sorge – dies ist kein Chemiebuch. Um jedoch einige der medizinischen und nicht-medizinischen Anwendungen zu beschreiben, wage ich mich ein wenig in diejenigen Bereiche der Genetik vor, die Sie vielleicht in der Schule vermieden haben. Indem ich in diesem Buch die breite Palette von Anwendungen, die auf der Wissenschaft von DNA und der Medizin

basieren, mit ein paar wissenschaftlichen Erklärungen zusammenbringe, erhoffe ich mir, Ihnen ein wenig Wissen zu vermitteln, das Sie zu einem kritischeren Leser über Genetik und Genomik werden lässt und Sie bei Bedarf in die Lage versetzt, fundierte Entscheidungen über Ihre Gesundheit oder die Ihrer Familienmitglieder zu treffen.

Neben den wissenschaftlichen Entdeckungen und den bisher entwickelten aufregenden Anwendungen müssen wir auch die ethischen und rechtlichen Bedenken und die potenziellen negativen Folgen berücksichtigen, die durch dieses neu entdeckte Wissen und diese Technologie aufgeworfen werden. Die Genetik hat von der intensiven Aufmerksamkeit der letzten Jahrzehnte profitiert, jedoch auch unter der mit der Eugenik verbundenen negativen Historie gelitten. Daher überrascht es nicht, dass sie in der Öffentlichkeit eine Vielfalt an Reaktionen hervorruft, die von Faszination bis zu Befürchtungen und Angst reicht. Mit den raschen Fortschritten in der Genetik und dem neuen Feld, der Genomik, sind sowohl praktische Fragen (wer hat Zugang zu neuen Anwendungen, wer bezahlt dafür) als auch ethische Fragen (sollten wir das wirklich tun) einhergegangen, manchmal mit unklaren Antworten. Wir alle müssen uns weiterhin diesen wichtigen Fragen stellen. Ein besseres Verständnis der Wissenschaft und der damit verbundenen Anwendungen sollte eine informiertere und größere öffentliche Beteiligung fördern.

Aufgewachsen in der Prä-Genomik-Ära, bevor ausgeklügelte Sequenziermaschinen DNA-Codes ausspuckten, war ich von der Macht der DNA fasziniert. Meine Begeisterung wächst weiter, seit ich miterleben durfte, wie das Wissen über Genetik und Genomik Medizin und Gesellschaft in so kurzer Zeit verändert hat. Mein Ziel ist es, die Leser dieses Buchs an dieser Begeisterung teilhaben zu lassen und mit der Vermittlung von ein wenig Wissen möglicherweise lebenslange Anhänger des Felds zu gewinnen. Nachdem ich mit dem Schreiben fertig war, wurde mit Sicherheit etwas entdeckt oder entwickelt – das ist der schwierige Teil beim Schreiben eines solchen Buchs. Es gibt noch immer so viel zu lernen, und ich hoffe, dass dies für Sie nur der Anfang ist.

Ich bin all den wunderbaren Lehrern, Mentoren und Mitarbeitern zu Dank verpflichtet, von denen ich gelernt habe und die mich inspirierten. Möge auch mir das gelingen.

Durham, NC, USA

Susanne B. Haga

Inhaltsverzeichnis

1	Von Genen zu Genomen in allem Lebendigen	1
	Das 19. Jahrhundert	2
	Die 1900er-Jahre	7
	Können wir DNA eigentlich „sehen“?	10
	Was haben wir aus der Sequenzierung des menschlichen Genoms gelernt?	13
	Warum die Genome anderer Arten sequenzieren?	14
	Gene und Krankheit	15
	Jenseits der Sequenz	17
	Schlussfolgerung	18
	Literatur	18
2	Die Gesundheitsgeschichte meiner Familie (und warum es wichtig für mich ist, sie zu kennen)	19
	Was ist Familien-(Gesundheits-)Geschichte?	19
	Erhebung einer Familiengeschichte	22
	Die Darstellung einer Familiengeschichte: Was ist ein Stammbaum?	23
	Interpretation einer Familiengeschichte	24
	Digitale Familienanamnese	26
	Was, wenn Sie nicht viel über Ihre Familiengesundheitsgeschichte wissen?	27
	Warum ist die Heirat unter Familienmitgliedern bedenklich?	28
	Einen Schritt zurück: Von Familien zu ganzen Bevölkerungsgruppen	30

X Inhaltsverzeichnis

	Schlussfolgerung	31
	Literatur	31
3	Ein Rettergeschwister	33
	Präimplantationsdiagnostik	34
	Rettergeschwister	35
	Andere umstrittene Anwendungen von	
	Präimplantationsdiagnostik	39
	Ethische Fragen	41
	Schlussfolgerung	44
	Literatur	44
4	Zu wenige, zu viele	47
	Gesundheitliche Auswirkungen von zusätzlichen	
	bzw. fehlenden Chromosomen	49
	Wie entstehen chromosomale Anomalien?	52
	Down-Syndrom	53
	Normal, aber mit fehlender oder zusätzlicher DNA?	55
	Krebs	55
	Screening nach chromosomalen Anomalien während	
	der Schwangerschaft	56
	Diagnose von Chromosomenanomalien während	
	der Schwangerschaft	58
	Literatur	60
5	Sie haben wahrscheinlich bereits einen genetischen Test	
	gehabt (aber niemand hat es Ihnen gesagt):	
	Neugeborenencreening	61
	Beginn des Neugeborenencreenings: Die erste	
	untersuchte Krankheit	61
	Phenylketonurie	63
	Bundesstaat für Bundesstaat	65
	Wie entscheiden die Bundesstaaten, welche Krankheiten	
	untersucht werden?	67
	Haben Eltern eine Wahl?	69
	Über das Screening auf behandelbare Krankheiten	
	hinausgehen	70
	Schlussfolgerung	71
	Literatur	71

6	Süßes Blut	73
	Was ist Diabetes?	74
	Behandlung von Diabetes	76
	Genetik von Diabetes	79
	Typ-1-Diabetes	80
	Typ-2-Diabetes	80
	Würden Sie Ihr Verhalten ändern, wenn Sie wüssten, dass Sie ein Risiko für Diabetes haben?	83
	Literatur	84
7	Wird dieses Medikament bei Ihnen wirken?	85
	Kurze Geschichte der Genetik und der Reaktion auf Wirkstoffe	87
	Genetische Mechanismen hinter der Medikamentenreaktion	89
	Sollten Sie vor der nächsten Medikamenteneinnahme getestet werden?	91
	Literatur	94
8	Keine zwei Krebserkrankungen sind gleich	97
	Instrumente zur Klassifizierung von Krebs	99
	Tumorsequenzierung	100
	Microarrays	100
	Erbliche Krebserkrankungen	103
	Krebsdiagnosen, Krebsuntertypen und Behandlung	104
	Zielgerichtete und individuell angepasste Therapien	105
	Von der Biopsie zu blutbasierten Krebs-Screening-Tests (Risikobewertung)	109
	Schlussfolgerung	111
	Literatur	111
9	Gene korrigieren	113
	Wie funktioniert Gentherapie?	114
	Die erste erfolgreiche Studie zur Gentherapie	116
	Nebenwirkungen der Gentherapie	117
	Geneditierung	119
	Chimärer-Antigen-Rezeptor-T-Zell-Therapie	122
	Ethische Überlegungen zur Gentherapie und Genbearbeitung	123
	Schlussfolgerung	123
	Literatur	124

10	Auf der Jagd nach der unsichtbaren Bazille	125
	Eine kurze Geschichte der Krankheitserreger	126
	Mikrobielle Genomik	127
	Verfolgung eines Ausbruchs einer Infektionskrankheit	128
	Laboruntersuchungen	130
	Legionärskrankheit	131
	Neuere Infektionskrankheiten	132
	SARS	132
	<i>E.-coli</i> -Ausbruch (Spinat)	135
	MRSA	138
	Milzbrand	139
	SARS-CoV-2	141
	Mikrobiom	144
	Prävention von Infektionskrankheiten	146
	Schlussfolgerung	148
	Literatur	149
11	Können Gene Verhalten erklären?	151
	Was ist ein Verhaltensmerkmal?	152
	Bestimmung, ob ein Verhaltensmerkmal genetisch bedingt ist oder nicht	153
	Wissenschaftliche Herausforderungen bei der Erforschung der Genetik des Verhaltens	154
	Beispiele für Gene und Verhalten	155
	Schizophrenie	156
	Intelligenz	157
	Aggression	159
	Irgendwie in unseren Genen, aber doch nicht so richtig	161
	Risiken und Vorteile der Kenntnis von Genen, die mit Verhaltensweisen assoziiert sind	162
	Schlussfolgerung	164
	Literatur	165
12	Ich nehme bitte die gentechnisch veränderten Lebensmittel	167
	Was meint gentechnisch verändert?	167
	Wie viele gentechnisch veränderte Kulturpflanzen gibt es?	170
	Beispiele für gentechnisch veränderte Kulturpflanzen und Nutztiere	171

Verbesserter Geschmack, Aussehen und Größe	171
Flavr-Savr-Tomate	171
AquAdvantage Lachs	172
GalSafe-Schweine	172
Insektenresistenz	173
<i>Bt</i> -Mais	173
Herbizidtoleranz	174
Pharmazeutische Kulturpflanzen	175
Goldener Reis	175
Tabak mit reduziertem Nikotingehalt	176
Impfstoffe	177
Genetisch veränderte Enzyme für die Lebensmittelproduktion	177
Regulierungsaufsicht bei gentechnisch veränderten Lebensmitteln	179
Produktkennzeichnung	180
Öffentliche Meinung und Debatte über GV-Lebensmittel	180
Umweltbedenken	181
Gesundheitsbedenken	182
Ethische Bedenken	183
Schlussfolgerung	184
Literatur	185
13 Reinigung der Umwelt	187
Anwendungen	188
Schädlingsbekämpfung	189
Biologische Sanierung und biologischer Abbau	191
Bakterien	192
Pflanzen	194
Biosensoren	195
Bedenken	196
Schlussfolgerung	197
Literatur	197
14 Genetik und der Tatort: Genau wie im Fernsehen?	199
Identifikationstests vor der DNA	200
Das Aufkommen von DNA-Tests	201
Die erste auf DNA basierende Kriminalermittlung	203
Die Entwicklung der DNA-basierten Forensik	204
Forensische DNA-Datenbanken	205
DNA-Genealogiedatenbanken und Kriminalermittlungen	207

Humanitäre Einsatzmöglichkeiten	208
Weitere Anwendungen der DNA-basierten Forensik	211
Schlussfolgerung	213
Literatur	213
15 Sind Menschen mit Höhlenmenschen verwandt?	215
Etwas Alte Geschichte	215
Wie lange ist DNA stabil?	216
Genetische Analyse alter DNA	217
Neandertaler	217
Gesundheit des Höhlenmenschen	221
Ägyptische Mumien	222
Implikationen für die Evolution	225
Schlussfolgerung	226
Literatur	227
16 (Neu-)Schaffung neuen Lebens	229
Alles beginnt mit DNA	230
Synthese	231
Neuerschaffung tödlicher Mikroorganismen	233
Minimales Genom	236
Wiederherstellung ausgestorbener Arten:	
Schritt 1 – Beschaffung von DNA-Sequenzen	237
Alte DNA: Dinosaurier	238
Wollmammuts und andere kürzlich ausgestorbene	
Arten	240
Wiederherstellung ausgestorbener Arten:	
Schritt 2 – Genomsynthese	243
Wiederherstellung ausgestorbener Arten:	
Schritt 3 – Entwicklung	243
Impfstoffentwicklung	244
Ethische Fragen der synthetischen Genomik	245
Schlussfolgerung	248
Literatur	248
17 Heimbasierte genetische Tests: Eine mutige neue Welt	249
Klinische Gentests	250
Neue genetische Entdeckungen	251
Fortgeschrittene Testtechnologien	252
Gentests direkt an die Öffentlichkeit bringen:	
Kein Arzt erforderlich	254

Freizeit- und Abstammungstests	255
Regierungsaufsicht über DTC-Unternehmen	256
Risiken und Vorteile	257
Schlussfolgerung	258
Literatur	259



1

Von Genen zu Genomen in allem Lebendigen

Obwohl dieses Buch darauf abzielt, verschiedene Anwendungen der Genetik und Genomik vorzustellen, müsste ich immer wieder anhalten, um die Wissenschaft ein wenig zu erklären. Dieses erste Kapitel soll den Lesern einen kurzen Überblick über die Geschichte der Genetik und Genomik geben, beginnend mit der Zeit, als es die Begriffe Genetik und Genomik noch nicht gab, bis zur Gegenwart.

Die meisten von uns sind wahrscheinlich mit den Wörtern Gen oder Genetik ziemlich vertraut. Ein Wortassoziationsspiel würde Wörter wie Familie, Gesundheit/Krankheit und Identifikation (zum Beispiel Vaterschaft, Forensik) hervorbringen. Im Gegensatz dazu ist das Wort Genom (englisch „genome“, ausgesprochen jee'nōme) in unserem Lexikon viel neuer und daher wahrscheinlich vielen ziemlich unbekannt. Der Begriff Genom verweist auf den gesamten DNA-Gehalt, der in einer bestimmten Zelle gefunden wird (im Gegensatz zu einem Gen, das ein sehr kleiner Teil des Genoms ist). Obwohl der Begriff Genom 1920 aus den Wörtern Gen und Chromosom (eine kondensierte Form von DNA) zusammengesetzt wurde, erregte er erst recht spät, beginnend in den 1980er- und 1990er-Jahren, die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen oder medizinischen Gemeinschaft. Aber dazu später.

Zu Beginn des Jahrhunderts standen das Wissen und die Technologie nicht zur Verfügung, um Wissenschaftlern ein vollständiges Verständnis des menschlichen Genoms, geschweige denn eines einzelnen Gens, zu ermöglichen. Der schrittweise Prozess der wissenschaftlichen Forschung kann schmerzhaft langsam erscheinen, aber es wurden viele Informationen

über grundlegende zelluläre Vorgänge gewonnen, die heute als selbstverständlich angesehen werden. Heute sind wir in der Lage, eine unbekannte DNA-Probe extrem schnell zu analysieren und zu bestimmen, von welcher Spezies die DNA stammt, und möglicherweise sogar das menschliche oder tierische Individuum zu identifizieren, von dem sie stammt. Aber trotz der enormen Fortschritte, die durch neue wissenschaftliche Technologien und die Generierung einer Menge von Daten ermöglicht wurden, suchen Wissenschaftler immer noch nach Antworten auf Fragen bezüglich menschlicher Gesundheit, Umwelt und anderen Bereichen, die im genetischen Material (oder DNA) liegen könnten. Stellen Sie sich vor, Sie müssten ein Drei-Milliarden-Teile-Raumschiff zusammenbauen, für das Sie keine Bedienungsanleitung haben, und dann versuchen herauszufinden, wie es funktionieren soll. Jetzt werden Sie beginnen, die Herausforderungen zu errahnen, denen sich Genetiker und Genomwissenschaftler gegenübersehen, wenn sie versuchen, die in einem Genom gespeicherten Geheimnisse zu lüften und herauszufinden, was jedes Teil tut.

Das 19. Jahrhundert

Blicken wir zurück auf eine Zeit der intellektuellen Neugier, des relativen Friedens und Wohlstands und der stillen Heiligkeit eines Augustinerklosters. Mitte des 19. Jahrhunderts war die Stadt Brünn (heute Brno, Tschechien) Teil des österreichischen Kaiserreichs und später der österreichisch-ungarischen Monarchie. Brünn war ein Zentrum für Textilindustrie und Landwirtschaft – insbesondere für Wolle und Obst. Im Jahr 1850 zählte die Stadt etwa 47.000 Einwohner. Vermutlich ist es ein unwahrscheinlicher Ort, um ein Kapitel über Genetik und Genomik zu beginnen, aber er wurde als der Ursprung der Theorien zu Vererbung und Genetik bezeichnet.

Im Jahr 1822 wurde Johann Mendel als eines von fünf Kindern in eine Bauernfamilie geboren. Sein Vater war Landwirt und bewirtschaftete seine eigenen Obstbäume und die Felder des Feudalherren, für den er drei Tage pro Woche arbeitete. Mendel war sehr gut in der Schule, aber von Natur aus schüchtern und musste oft wegen stressbedingter Erkrankung nach Hause gehen. Während seiner voruniversitären Ausbildung konzentrierte sich Mendel auf Physik und Mathematik. Aufgrund fehlender finanzieller Mittel setzte er seine Ausbildung auf Universitätsebene jedoch nicht sofort fort. Sein Physiklehrer empfahl Mendel dem Abt des Brünner Klosters für das

Noviziat (eine Art Mentorenprogramm für potenzielle Kandidaten eines religiösen Ordens, die noch nicht aufgenommen wurden).

Im Jahr 1843 wurde er in das Augustinerkloster aufgenommen und 1848 ordiniert. Obwohl Mendel nicht tief religiös war, war der Eintritt in das Kloster ein Weg, seine wissenschaftliche Ausbildung fortzusetzen. Er nahm den Namen Gregor an, nachdem er in das Kloster eingetreten war. Er diente zunächst in einer dem Kloster angeschlossenen Pfarrei in einer einem Pfarrer ähnlichen Funktion, wozu auch die Pflege der Kranken in einem nahegelegenen Krankenhaus gehörte. Der ständige Anblick von Leiden und Schmerz belastete ihn jedoch emotional und er wurde selbst krank und depressiv.

Als der Abt erkannte, dass es Mendel schwer fiel, den Kranken Trost zu spenden, übertrug er ihm die Aufgabe, Siebtklässler in Mathematik und Naturwissenschaften zu unterrichten. Im Jahr 1850 ließ er sich, wie gesetzlich vorgeschrieben, zum Lehrer für Naturgeschichte und Physik prüfen, scheiterte jedoch. Um sein offensichtliches Wissensdefizit in den Naturwissenschaften zu beheben, besuchte er 1852 die Universität Wien und lernte von mehreren bekannten Gelehrten der damaligen Zeit. Er erinnerte sich an eine Bemerkung des Abts, dass das Rätsel der Vererbung nur durch strenge Experimente gelöst werden würde. Nach seiner Rückkehr ins Kloster im Jahr 1853 begann Mendel mit der Untersuchung von Erbsenpflanzen. Er war vertraut mit den Techniken der künstlichen Befruchtung, die er während seiner Kindheit an Obstbäumen erlernt hatte.

Im Jahr 1855 begann er mit den Experimenten, die zur Grundlage seiner heute berühmten Arbeit zu den Theorien der Vererbung wurden, die er elf Jahre später in den *Verhandlungen des Naturforschenden Verein zu Brünn* veröffentlicht. Was genau hat Mendel mit seinen einfachen Erbsenpflanzenexperimenten herausgefunden? Er präsentierte seine Ergebnisse im Jahr 1865, beginnend mit der folgenden einleitenden Feststellung:

Künstliche Befruchtungen, welche an Zierpflanzen deshalb vorgenommen wurden, um neue Farben-Varianten zu erzielen, waren die Veranlassung zu den Versuchen, die hier besprochen werden sollen. Die auffallende Regelmäßigkeit, mit welcher dieselben Hybridformen immer wiederkehrten, so oft die Befruchtung zwischen gleichen Arten geschah, gab die Anregung zu weiteren Experimenten, deren Aufgabe es war, die Entwicklung der Hybriden in ihren Nachkommen zu verfolgen.

Um die Bedeutung seiner Arbeit zu verstehen, ist es hilfreich, einen Moment innezuhalten und Mendels Arbeit in Kontext zu stellen. Jahrhunderte

vor Mendel war es insbesondere Bauern bekannt, dass die Merkmale der nächsten Generation zum Teil von den Eltern bestimmt wurden. Zwei Eltern mit bestimmten wünschenswerten Merkmalen wurden gepaart, um die nächste Generation mit denselben wünschenswerten Eigenschaften zu erzeugen, was zu „reinrassigen“ Stämmen führte. Experimente im 18. Jahrhundert mit Pflanzenhybriden begannen, Licht auf die Vererbung von Eigenschaften zu werfen und von denen angenommen wird, dass sie Mendels Denken beeinflussten. Oftmals (wie erwartet) stellten die Pflanzenhybriden eine Mischung (Verschmelzung) der elterlichen Eigenschaften dar, aber gelegentlich glichen einige eher einem Elternteil als dem anderen. Die Frage, ob sich Pflanzen sexuell fortpflanzen (wie es bei Tieren offensichtlich der Fall ist), war noch nicht geklärt.

Mehr als 100 Jahre vor Mendel hatten mehrere Gelehrte vorhersagbare Übertragungsmuster menschlicher Erkrankungen beobachtet und aufgezeichnet, insbesondere solcher, die nur ein Geschlecht betrafen. Im Jahr 1794 stellte der englische Chemiker John Dalton fest, dass er und mehrere seiner männlichen Verwandten von Farbenblindheit betroffen waren, eine Erkrankung, von der man heute weiß, dass sie überwiegend Männer betrifft.

Mendels Erfolg war zum Teil auf seine Wahl der Organismen (die Erbsenpflanze) und seine selektive Untersuchung von Merkmalen (mit nur zwei möglichen Ergebnissen) anstelle von komplexeren Merkmalen mit mehreren möglichen Ergebnissen zurückzuführen. Merkmale wie die Farbe (gelb oder grün) und Textur (glatt oder runzlig) der Erbsen lieferten eindeutige Ergebnisse (Abb. 1.1). Aus wiederholten Beobachtungen und der Nachverfolgung mehrerer Generationen von Erbsen für ausgewählte Merkmale schloss Mendel, dass jede Eigenschaft auf die Kombination von zwei Versionen (später als Allel definiert) eines Gens in jeder Pflanze zurückzuführen ist. Er benutzte nicht den Begriff Gen, da dieser erst Anfang des 20. Jahrhunderts geprägt wurde. Stattdessen verwendete Mendel tatsächlich das Wort Faktor zur Beschreibung einer vererbten Einheit und folgerte, dass ein Faktor von jedem Elternteil abgeleitet (oder vererbt) wird. Bei der Fortpflanzung trennen sich die beiden Kopien und jedes Elternteil gibt die eine oder die andere Kopie an den Nachwuchs weiter (Abb. 1.2).

Die Zucht von Erbsen für bestimmte Merkmale über mehrere Generationen hinweg zeigte, dass einige Merkmale im Vergleich zu anderen dominant waren. Mit anderen Worten, einige Merkmale, die in der ersten Generation der Nachkommen auftraten, wurden als dominant bezeichnet, und solche, die in der zweiten Generation auftraten, als rezessiv. Wenn zum Beispiel eine runde Erbse mit einer runzligen Erbse gekreuzt wurde, stellte man fest, dass alle Nachkommen in der nächsten Generation rund waren

Die Mendelschen Gesetze

	Farbe der Blume	Form des Samens	Farbe des Saatguts	Farbe der Hülse	Schalenform	Höhe der Pflanze	Position der Blume
DOMINANT	 Lila	 Rund	 Gelb	 Grün	 Aufgeblasen	 Groß	 Axial
RECESSIVE	 Weiß	 Zerknittert	 Grün	 Gelb	 Eingeengt	 Kurz	 Terminal

Abb. 1.1 Erbsen waren ein idealer Organismus zur Untersuchung der Weitergabe von Merkmalen von Generation zu Generation, da sie eine Vielzahl unterschiedlicher Merkmale und möglicher Kombinationen aufweisen, zum Beispiel Samenform und Blütenfarbe. (Quelle: Adobe Stock)

(und somit wurde das Merkmal rund als dominant bestimmt). Wenn jedoch zwei runde Erbsen aus dieser ersten Generation gekreuzt wurden, waren die Nachkommen eine Mischung aus rund und runzlig (als rezessiv definiert). Obwohl Mendel nicht die erste Person war, die die Idee von dominanten und rezessiven Merkmalen beschrieb, bewiesen seine Experimente dieses Konzept eindeutig.

Heute wissen wir, dass Gene diese Faktoren waren, die Mendel beschrieb, und dass sie die Anweisungen zur Herstellung von Proteinen enthalten, denjenigen Molekülen, die tatsächlich die für unsere Zellen und Körper erforderliche Arbeit leisten und bestimmte Merkmale oder Eigenschaften hervorbringen. Wenn zufällig eines der Gene mutiert oder verändert wird, funktioniert das aus diesem Gen produzierte Protein möglicherweise nicht richtig, korrekt und/oder effizient. Wenn die Körperfunktion, an der dieses Gen beteiligt ist, die normale Dosis von zwei Kopien des Gens benötigt, um ihre Aufgabe auszuführen, kann das Fehlen einer Kopie aufgrund einer Mutation (Veränderung im Gen) zu einer Krankheit führen. In dieser Situation wird die Krankheit als dominant bezeichnet, da nur eine einzige mutierte Kopie eines Gens zu ihr führen wird. Andererseits, wenn beide Kopien mutiert sein müssen, um eine Krankheit hervorzurufen, wird sie als rezessiv bezeichnet. In dieser Situation wären beide Elternteile wahrschein-

MENDELSCHE VERERBUNG

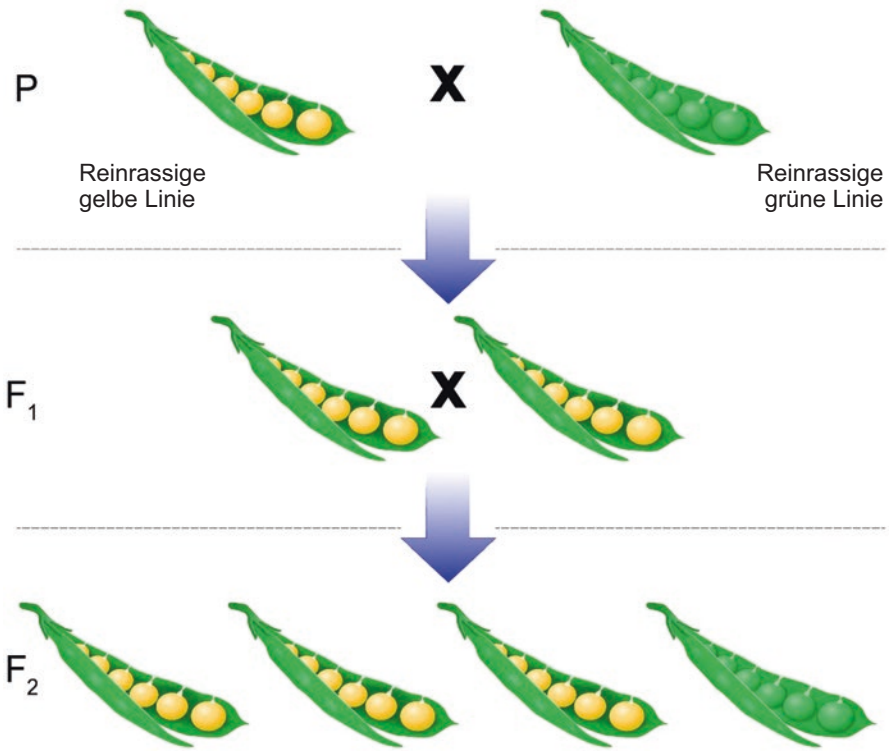


Abb. 1.2 Illustration der Weitergabe von Merkmalen von den Eltern an die Nachkommen. P = Eltern; F₁ = erste Generation; F₂ = zweite Generation. (Quelle: Adobe Stock)

lich Träger eines mutierten Gens, aber keiner wäre betroffen. Jeder Elternteil hätte eine 50%ige Chance, das mutierte Gen an den Nachwuchs weiterzugeben, sodass die Chance, dass ein Nachkomme die rezessive Krankheit erbt (zwei Kopien des mutierten Gens), bei 1 zu 4 liegt.

Als Mendel zwei oder mehr Merkmale gemeinsam studierte (zum Beispiel runde und gelbe Erbsen versus grüne und runzlige Erbsen), stellte er auch fest, dass jedes einzelne Merkmal unabhängig vom anderen Merkmal weitergegeben wurde und das Ergebnis eines Merkmals nicht mit dem Ergebnis der anderen Merkmale verknüpft war. Alle Kombinationen waren möglich (rund/gelb, rund/grün, runzlig/gelb, runzlig/grün), obwohl wie bei den einzelnen Merkmalen jede Kombination in jeder Generation mit unterschiedlichen Häufigkeiten auftraten. Nachdem er Daten von Tausenden

von Erbsenpflanzen gesammelt und seine Annahmen über dominante und rezessive Allele, genetische Segregation und unabhängige Sortierung getroffen hatte, konnte Mendel schließlich präzise berechnen, welche Verhältnisse in einer gegebenen Generation für ein gegebenes Merkmal zu erwarten waren.

Kurz nach seiner Veröffentlichung im Jahr 1868, wurde Mendel zum sechsten Abt des Brünner Klosters ernannt. Da er nun einen Großteil seiner Zeit für administrative Aufgaben aufwenden musste, hatte er weit weniger Zeit für wissenschaftliche Experimente und Beobachtungen, die 1871 offenbar eingestellt wurden. Im Jahr 1884 starb Mendel im Alter von 61 Jahren, ohne dass seine Fachkollegen die Bedeutung seiner Arbeit wahrnahmen.

Mehr als drei Jahrzehnte vergingen, bis die Bedeutung von Mendels Arbeit erkannt wurde. Warum hat es so lange gedauert? Ein Grund war, dass die Wissenschaftler sich auf andere dringende Themen der Zeit konzentrierten – vor allem auf Charles Darwin und seine Theorien zur Evolution. Es war, gelinde gesagt, eine Herausforderung zu verstehen, wie Darwins Theorien zur natürlichen Variation und Mendels Theorien der Vererbung zusammenpassten, zumal jede für sich noch unklar war. Zwischen Mendels Veröffentlichung und ihrer Entdeckung in den frühen 1900er-Jahren wurden weitere Theorien über die Vererbung entwickelt, die stark von den Fortschritten in der Laborforschung, der Mikroskopie und dem Nachweis profitierten, dass bestimmte Merkmale oder Krankheiten in Familien auftreten; dass also mehrere Familienmitglieder über mehrere Familiengenerationen von der gleichen Erkrankung betroffen waren. Schließlich wurden Mendels Faktoren und Theorien wiederentdeckt, was das junge Feld der Genetik und das Verständnis der Vererbung weiter vorantrieb (Abb. 1.3).

Die 1900er-Jahre

Wie in jedem Wissenschaftsbereich führt die Beantwortung einer Frage nur zu weiteren Fragen. Das Verständnis des Vererbungsprozesses war nur ein Teil des zu lösenden Rätsels. Die 1900er-Jahre waren eine Zeit der schnellen Entdeckung (und Wiederentdeckung), als die Teile des Puzzles endlich Stück für Stück an ihren Platz zu fallen schienen.

Das Jahr 1900 markierte die Anerkennung von Mendels Arbeit, als drei Wissenschaftler unabhängig voneinander die Bedeutung von Mendels Arbeit bemerkten. In diesem Jahr verwies der britische Zoologe William



Abb. 1.3 Gedenkmarke in der Tschechoslowakei für Gregor Mendel. (Quelle: Adobe Stock)

Bateson auf Mendels Arbeit während einer wissenschaftlichen Präsentation in London. Im Jahr 1904 besuchte Bateson sogar Brno, um mehr über Mendel zu erfahren, aber niemand konnte ihm viel über den stillen Mann und seine wissenschaftlichen Experimente erzählen. Zwei Jahre früher, 1902, veröffentlichte der britische Arzt Archibald Garrod seine Arbeit über die Stoffwechselkrankheit Alkaptonurie und stellte fest, dass diese Krankheit auf mendelsche rezessive Weise vererbt wurde. Im Jahr 1906 prägte Bateson den Begriff Genetik, um die Erforschung der Vererbung zu beschreiben und 1909 führte Wilhelm Johannsen das Wort Gen ein, um den Faktor (den von Mendel zuvor verwendeten mehrdeutigen Begriff) zu bezeichnen, der von den Eltern an die Nachkommen weitergegeben wurde.

In der Gewissheit, dass etwas von Generation zu Generation in vorhersehbaren Mustern weitergegeben wird, stellte sich den Wissenschaftlern die nächste große Frage: Was wird von den Eltern an die Nachkommen weitergegeben – das heißt: woraus besteht ein Gen? Während die europäischen und britischen Wissenschaftler große Beiträge zur Schaffung der Grundlagen der Genetik geleistet hatten, begannen US-Wissenschaftler mit einer Reihe von Experimenten, die bestätigten, dass Gene aus DNA bestanden. In den Jahren 1901 bis 1902 bewiesen unabhängige Experimente, dass die Hälfte der Chromosomen von der Mutter und die andere Hälfte vom Vater weitergegeben wurden. Nachfolgende Experimente, die von US-Wissenschaftlern an Bakterien und Viren durchgeführt wurden, bewiesen, dass das Erbmaterial tatsächlich DNA war.

Die nächste Frage war: Wie sieht DNA genau aus – oder was ist ihre Struktur? Dies war wichtig zu erfahren, denn durch das Verständnis ihrer Struktur könnten Wissenschaftler vielleicht ableiten, wie sie tatsächlich funktioniert, sich repliziert und von den Eltern an die Nachkommen weitergegeben wird. Es war bekannt, dass DNA aus vier chemischen Einheiten besteht, abgekürzt A, T, C und G. Und es war auch bekannt, dass die Anzahl von A und T gleich der Anzahl an C und G in einer gegebenen DNA-Probe war. Allerdings unterschied sich das AT/CG-Verhältnis zwischen den Arten. Aber wie diese chemischen Einheiten zusammengesetzt waren, war unbekannt.

Im Jahr 1953 wurde die verblüffend einfache Struktur der DNA von dem amerikanischen Wissenschaftler James Watson und dem britischen Wissenschaftler Francis Crick, die zusammen in Cambridge, England, arbeiteten, enthüllt. Hinweise aus einer speziellen Art von Röntgenfotografie der DNA führten sie zu der Hypothese, dass die Struktur der DNA eine Art Helix ist. Nach mehreren Versuchen, die A, T, C und G in chemischen Modelle anzuordnen, erkannten sie, dass die DNA einer verdrehten Leiter ähnelt, wobei die chemischen Einheiten auf den Sprossen liegen. Basierend auf der früheren Beobachtung über das Verhältnis von A und T und C und G, sagten Watson und Crick voraus, dass A nur mit T (A–T) und die C nur mit G (C–G) gepaart sind (Abb. 1.4). Wenn Zellen sich teilen, muss die DNA eine genaue Kopie von sich selbst erstellen, um sich an die nächste Generation oder Tochterzellen weiterzugeben. Basierend auf dieser Doppelhelixstruktur wurde vorgeschlagen, dass die DNA-Stränge sich wie ein Reißverschluss trennen.

Diese elterlichen Einzelstränge dienen dann als Vorlage für zwei neue Stränge. So besteht die Hälfte jedes neuen DNA-Moleküls aus dem ursprünglichen Elternstrang und einem neuen Strang. Da sich A nur mit



Abb. 1.4 Die Paarung von DNA-Untereinheiten. (Quelle: BioRender)

T und G nur mit C auf den Sprossen der DNA-Leiter verbinden, entspricht die neu gebildete DNA genau dem Code (oder der Sequenz) von chemischen Einheiten, der in der elterlichen DNA vorhanden war.

In den Jahren nach der Entdeckung der DNA-Struktur wurde viel geforscht, um zu verstehen, wie der DNA-Code von der Zellmaschinerie ausgelesen, also in Proteine, nämlich die Moleküle, die die „Arbeitstiere“ der Zelle sind, übertragen wird. Die chemischen Einheiten der DNA selbst sind nicht funktional. Es wurde schließlich festgestellt, dass die Sequenz oder Reihenfolge der DNA-Einheiten (A, T, C und G) als drei Buchstaben auf einmal gelesen wird – jeder Dreier-Code kodiert eine Aminosäure, den Baustein von Proteinen.

Können wir DNA eigentlich „sehen“?

Wie studieren Wissenschaftler eigentlich DNA – ist es etwas, das sichtbar ist? Ja und nein – DNA ist unter bestimmten Umständen sichtbar, aber die tatsächliche Reihenfolge der DNA-Einheiten oder Basen (A, T, C und G) ist nicht sichtbar. Als das Konzept für ein Mikroskop Ende des 16. Jahrhunderts beschrieben und Mitte der 1660er-Jahre von Antonie van Leeuwenhoek tatsächlich ein Mikroskop gebaut wurde, war dies ein Werkzeug, das Wissenschaftlern schließlich ermöglichte, die Struktur von Zellen und Organellen (die „Organe“ einer Zelle) zum ersten Mal zu sehen und die Veränderungen zu beobachten, die auftreten, wenn Zellen wachsen und sich teilen. Im Jahr 1882 visualisierten Wissenschaftler erstmals zelluläre Strukturen, die Chromosomen genannt werden (kro-mo-somen), die kondensierte DNA in spulenartigen Strukturen sind (ausführlich besprochen in Kap. 2). Chromosomen ähneln schnörkeligen, wurmartigen Strukturen, die sich im Zentrum von Zellen befinden. Man konnte tatsächlich sehen, dass es mehrere Chromosomen innerhalb von Zellen gibt, und stellte später fest, dass verschiedene Organismen unterschiedliche

Anzahlen an Chromosomen aufweisen. Anschließend fand man heraus, dass Spermien und Eier nur halb so viele Chromosomen haben wie andere Zelltypen (sodass ihre Vereinigung die volle Anzahl von Chromosomen wiederherstellen wird). Im Jahr 1889 wurde vorgeschlagen, dass das Erbmateriale in Form dieser Chromosomen weitergegeben wird, aber diese Theorie war noch nicht experimentell bewiesen. Die DNA-Stränge waren also nicht sichtbar, aber die in den Chromosomen gespeicherte DNA half den Wissenschaftlern, mehr über die Replikation und Bewegung der DNA bei jeder Zellteilung zu lernen.

Außerdem brauchen Wissenschaftler die DNA nicht zu „sehen“, um sie zu untersuchen oder Rückschlüsse über die Folgen genetischer Veränderungen abzuleiten.

Aber wie findet man tatsächlich eine Mutation? Es stellt sich heraus, dass das menschliche Genom aus drei Milliarden Einheiten besteht und etwa 20.000 Gene enthält. Daher kann die Suche nach nur einer mutierten chemischen Einheit einige Zeit in Anspruch nehmen. Noch heute beschreibt die Analogie „Suche nach der Nadel im Heuhaufen“ treffend den unglaublich schwierigen Prozess, ein Gen zu finden, das mit einer bestimmten Krankheit verbunden ist.

In der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts gelang es Wissenschaftlern, ein Gen, von dem man annahm, dass es für ein bestimmtes Merkmal (zum Beispiel die Augenfarbe) verantwortlich ist, auf einem bestimmten Teil eines Chromosoms abzubilden (oder seine Position zu bestimmen). Jedes Chromosom enthält viele Gene, sodass die Eingrenzung des Bereichs, in dem das mutmaßliche Verursachergen lokalisiert ist, ein sehr wichtiger erster Schritt ist. Diese Art der Kartierung ist in gewisser Weise vergleichbar mit der Feststellung, dass ein Haus von Interesse in der Stadt Baltimore liegt, mit der möglichen Eingrenzung auf einen bestimmten Stadtteil (zum Beispiel Nord). Es gab jedoch weder detaillierte Karten der einzelnen Chromosom, die bei der Navigation hätten helfen können (ein Chromosom ist linear), noch Wissen darüber, wie die Region aussah oder wie weit sich die Wissenschaftler „entlanghangeln“ müssten, um das Verursachergen zu finden.

In den 1970er-Jahren wurde erstmals eine Methode zur Sequenzierung von DNA entwickelt. Wissenschaftler konnten die A, T, C und G für ein gegebenes Stück DNA entschlüsseln (Abb. 1.5). Sobald also ein Verursachergen auf einem Chromosom lokalisiert und dort auf eine bestimmte Nachbarschaft eingegrenzt ist, können Wissenschaftler die Regionen der DNA sequenzieren, um herauszufinden, welche Gene dort lokalisiert sind und ob eine Mutation in einem davon vorliegt. Mehrere Gene für Mendelsche



Abb. 1.5 Abschnitt einer DNA-Sequenz. (Quelle: Adobe Stock)

Erkrankungen wurden mit diesem Ansatz identifiziert, obwohl es Jahre dauern konnte, sie zu entdecken, da Wissenschaftler zu dieser Zeit nur kleine Segmente von DNA sequenzieren konnten.

In den 1980er-Jahren wurde die Idee vorgestellt, das gesamte menschliche Genom zu sequenzieren oder zu entschlüsseln – also die Reihenfolge der A, T, C und G des gesamten DNA-Gehalts einer menschlichen Zelle aufzuklären. Viele hielten das für das ehrgeizigste wissenschaftliche Unterfangen überhaupt, doch Machbarkeit und Nutzen eines solch beispiellosen Vorhabens waren ungewiss. Ein großer Teil des Genoms wurde als Müll-DNA („junk“) oder als DNA unbekannter Bedeutung betrachtet. Gene machen tatsächlich nur einen sehr kleinen Teil des Genoms aus, aber sie sind das Ziel für das Verständnis der genetischen Ursachen von Krankheiten.

In den 1990er-Jahren ermöglichten technologische Fortschritte Wissenschaftlern, ein umfangreiches Projekt zur Bestimmung der vollständigen Sequenz des menschlichen Genoms (alle drei Milliarden Buchstaben) in Angriff zu nehmen. Vor allem die Entwicklung von automatisierten Sequenziermaschinen und die für die Analyse und die Speicherung der DNA-Daten erforderlichen rechnergestützten Wissenschaften ermöglichten die Fertigstellung des Projekts. So konnte die Sequenz des Genoms Chromosom für Chromosom vervollständigt werden, einschließlich der