

EIN WORT UND SEINE BEDEUTUNGEN

Als das Genom noch »Erbanlage« hieß, machte die Biologie keine Schwierigkeiten. Was die ersten Genetiker der Neuzeit mit dem zwar unmittelbar einleuchtenden, aber kaum übersetzbaren Ausdruck »Erbanlage« elegant bezeichneten – im Englischen muß man dafür »hereditary disposition« sagen –, wird in der molekular ausgerichteten heutigen Praxis ihrer Wissenschaft mit dem eher merkwürdig klingenden Ausdruck »Genom« bezeichnet.

Das moderne »Genom«, mit Betonung auf der zweiten Silbe, leugnet seinen griechischen Ursprung nicht. Diese wissenschaftliche Wortschöpfung des frühen 20. Jahrhunderts orientiert sich zum einen an »genos«, was »Geschlecht« heißt. Und sie läßt zum zweiten mit der ersten Silbe die Bedeutung des Werdens anklingen, die uns aus der biblischen Schöpfungsgeschichte, der »Genesis«, vertraut ist. In einem Genom steckt somit die Fähigkeit, etwas über Generationen hin entstehen zu lassen und hervorzubringen. Die Biowissenschaftler unserer Tage versuchen, sowohl die Eigenschaften des Lebendigen als auch deren Weitergabe und obendrein auch noch die dazugehörige Entwicklung von Lebensformen zu verstehen, indem sie die Genome von Organismen – deren Erbanlagen – aus ihrem Zellmilieu lösen, isolieren, offen legen, entziffern und analysieren. Eine große Aufgabe, die noch vor etwas mehr als zwanzig Jahren völlig unlösbar erschien, deren Bewältigung aber heute so rasant vorangetrieben wird, dass die wissenschaftliche Welt – und nicht nur sie – zur Zeit in den beschleunigt produzierten Daten zu ertrinken scheint, die von oftmals fabrikartig organisierten Laboratorien generiert und Computern anvertraut werden, weil nur Maschinen sie noch lesen können.

Die Hinwendung der Forschung zum Genom basiert auf der einsichtigen Annahme, dass sich ein Organismus durch sein zugehöriges Genom charakterisieren (und deshalb vielleicht auch mit seiner Hilfe verstehen) lässt. In der Fachliteratur ist entsprechend von einem Bakteriengenom, einem Fliegen-genom, einem Rattengenom, einem Pflanzengenom und auch einem Humangenom die Rede. Das Genom befindet sich nicht in den Organismen, sondern in deren **Zellen**. Diese Grundeinheiten des Lebens dienen als Herberge für die Erbanlagen, wobei es in der Genetik üblich geworden ist, Zellen mit Zellkern (Eukaryonten) von Zellen ohne Zellkern (Prokaryonten) zu unterscheiden, da ihre genetischen Materialien deutlich verschieden zusammengesetzt sind. In Prokaryonten besteht das Genom aus einer einzigen Molekülsorte, der Erbsubstanz DNA, während die Eukaryonten mehr Vielfalt zeigen und ihre DNA mit anderen Molekülen umgeben (und zum überwiegenden Teil im Kern bewahren).

DNA kürzt das englische Wort für Desoxyribonukleinsäure ab, wie die korrekte chemische Bezeichnung der Erbsubstanz heißt, die als Säure (englisch »acid«) vorliegt und unter anderem nach ihrem ersten Fundort im Zellkern (lateinisch »nucleus«) benannt wird. Die Basenpaare A–T und G–C sind im Zentrum der **Doppelhelix**, die chemisch betrachtet aus Nukleotiden gebaut wird, deren Zucker-Phosphat-Reste das Rückgrat der Doppelhelix bilden. (Zwei Stränge bedeutet, dass es zwei Rückgrate gibt, die gegenläufig angeordnet sind, wie die Pfeile andeuten.) Für die Funktion der DNA als Erbsubstanz im Genom spielt vor allem die Reihenfolge der Basenpaare eine Rolle. Ihre Sequenz stellt die genetische Information dar, die von einer Zelle genutzt wird, um andere lebensnotwendige Moleküle herzustellen.

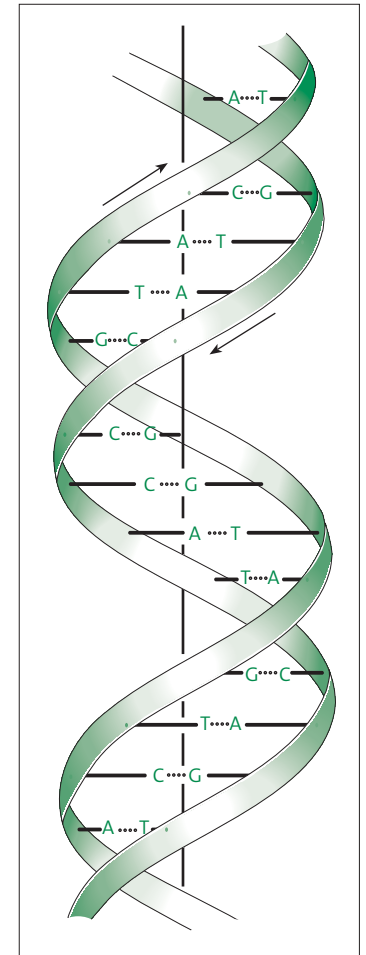
Das Ziel zahlreicher Forscher und Forschungen besteht in unseren Tagen häufig darin, ein geeignetes Genom erst in die Hände und dann vor die Augen zu bekommen, um aus ihm Schlüsse über biologische Prozesse zu ziehen. Viele Laboratorien errichten in diesen

S. 118

S. 92

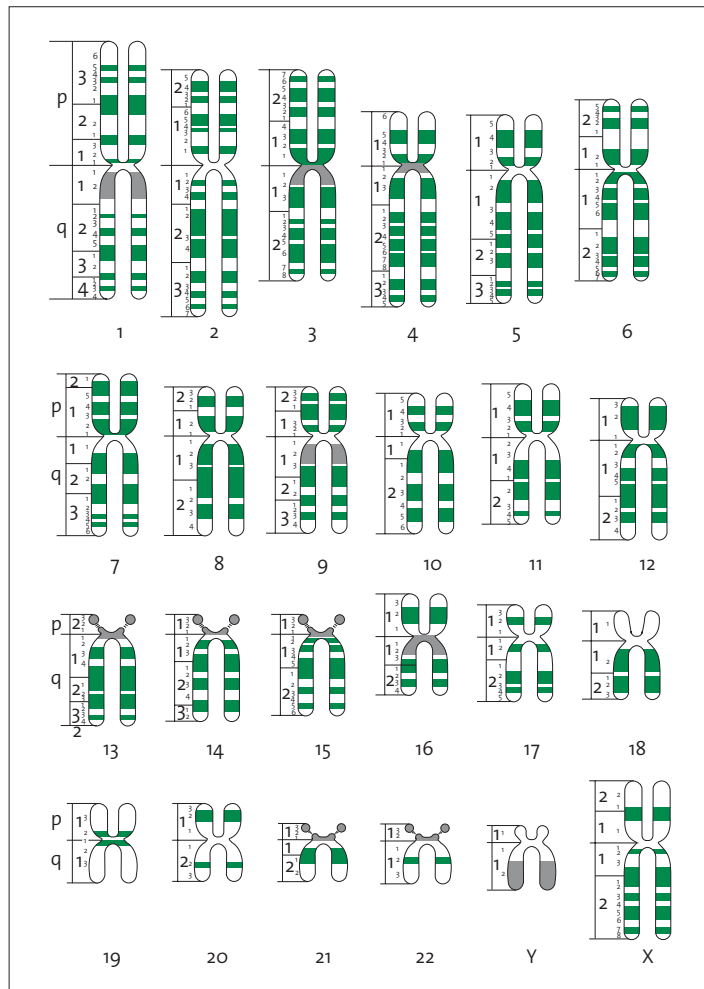
Tagen aufwendige Genomzentren voller biochemischer Gerätschaften und Computer, um immer mehr Daten dieser Art über die Vielfalt der Lebensformen gewinnen und vergleichend verstehen zu können. Dieses Vorhaben kann natürlich nur dann vollständig und methodisch befriedigend funktionieren, wenn das anvisierte und umworbene Genom als ein konkretes Ding vorhanden ist, das man tatsächlich den Zellen entnehmen, in Reagenzgefäße überführen und dann entsprechend für eine molekulare Analyse präparieren kann.

Mit einem solchen wohldefinierten und abgrenzbaren Objekt haben wir es bei einem **Chromosom** zu tun. Unter Chromosomen verstehen die Biologen die im Lichtmikroskop seit mehr als einhundert Jahren leicht sichtbar zu machenden Strukturen im Zellinneren, die sich bequem anfärben lassen und von denen man weiß, dass sie die materielle Ba-



S. 88

Die Doppelhelix aus DNA, so wie sie von James D. Watson und Francis Crick im Frühjahr 1953 vorgeschlagen und vorgelegt worden ist. Die Darstellung folgt einem Entwurf von Cricks Frau Odile.



Menschliche Chromosomen: Im Jahre 1971 wurde die hier gezeigte Nomenklatur festgelegt, die es zum Beispiel erlaubt, einen Ort auf den Chromosomen als Xq28 (das unterste Ende des X-Chromosoms) oder als 7p15 zu bezeichnen.

sis der Erbanlagen abgeben, weil sie sich bei Zellteilungen nach den Vererbungsregeln richten.

Die Genetiker unterscheiden die Chromosomen, die an der Geschlechtsbestimmung beteiligt sind (X und Y), von denen, für die dies nicht der Fall ist. Letzere, die Autosomen, werden der Größe nach angeordnet und dabei von 1 bis 22 durchnummeriert. Eine zentrale Struktur auf den Chromosomen – das Centromer – erlaubt die Unterscheidung von langen und kurzen Armen, wobei die kurzen Arme mit p (nach dem französischen »petite«) und die langen Arme mit q (dem Buchstaben nach p) bezeichnet werden. Mit zahlreichen modernen Färbemethoden lassen sich die einzelnen Chromosomen durch Bandenmuster charakterisieren.

Organismen lassen sich unter anderem durch die Zahl der Chromosomen charakterisieren, die in ihren Zellen – genauer: in den dazugehörigen Zellkernen – zu finden sind: Die Hefe hat zum Beispiel zwölf und die Erbse sieben Chromosomen –, und diese Menge bildet einen wesentlichen Teil des Genoms einer Zelle, das auf diese Weise als genetisches Ganzes ebenso leicht fassbar zu werden scheint wie seine chromosomalen Teile.

Definitionen aus dem Lehrbuch

Es hat sich zwar durch die Vorgaben aus der Wissenschaft in der Öffentlichkeit weitgehend eingebürgert, vom Genom eines Organismus zu sprechen, aber wer genau sein will, kann immer nur vom Genom einer Zelle reden. Auf diesen Unterschied gilt es zu achten, und zwar gerade deshalb, weil beide Begriffsbildungen ihre Rechtfertigung haben und sinnvoll verwendet werden können.

Wer sich nur in aller Kürze informieren will, was ein Genom ist, wird als Erstes vielleicht auf den Gedanken verfallen, in einem Lexikon oder Lehrbuch der Genetik eine Definition zu suchen. Hier ist aber Vorsicht geboten. Zu den Grundirrtümern der Außensicht auf

das wissenschaftliche Treiben gehört die Ansicht, dass in der Forschung mit eindeutig definierten Begriffen begonnen wird. Dabei sollte das Gegenteil viel einleuchtender sein. Zur wissenschaftlichen Erkundung von Neuland gehört es, erst im Laufe der Arbeit verstehen zu können, wovon man die ganze Zeit gehandelt hat. Bestenfalls wird sich zuletzt genauer sagen lassen, wie das »wirklich« zu fassen ist, was man untersucht.

Hier nun zwei Beispiele aus Lehrbüchern. In seinem Lehrbuch der »Molekularen Genetik« schlägt der Biologe Rolf Knippers folgende Definition vor: »Als Genom bezeichnet man die Gesamtzahl der Gene einer Zelle oder eines Organismus.«

Eine Definition, mit der man gut arbeiten kann – sofern man weiß, was ein **Gen** ist. Gene sind vor allem etwas, mit dem eine Zelle bestimmte Produkte herstellen kann. Aus Genen oder genauer mit Hilfe von biologischen Informationen, die in Genen verfügbar werden, können Zellen Genprodukte herstellen, die dann all die Aufgaben übernehmen, die zum Leben nötig sind. Die sicher wichtigsten Genprodukte sind als Proteine bekannt, ohne deren Hilfe kaum eine chemische Reaktion in einer Zelle rasch genug ablaufen könnte, ohne deren unendlich mannigfaltige Tätigkeit keine Zelle wachsen würde oder atmen könnte, ohne die also ihr Leben sehr bald zu Ende gehen würde (**Genprodukte und Proteine**).

Das Genom stellt also nach der zitierten Definition die Anzahl aller Gene dar, und diese Menge befindet sich konkret in einer Zelle. Nun gibt es Lebensformen – wie etwa die Bakterien –, die aus nur einer Zelle bestehen. In dem Fall macht das »oder« in der zitierten Definition keine Schwierigkeiten. Dies sieht etwas anders aus bei Mäusen, Menschen und anderen komplexen Hervorbringungen der Evolution. Sie bestehen aus Billionen von Zellen, und jede dieser Zellen (von wenigen Ausnahmen abgesehen) führt ihre eigene Erbanlage – ihr eigenes Genom – mit sich. Ein Mensch verfügt also genau genommen nicht über ein Genom, sondern über viele Billionen Exem-

S.101

plare davon. Und wer an dieser Stelle bedenkt, dass es zudem Milliarden Menschen gibt, wird sofort merken, wie merkwürdig undeutlich und verführerisch zugleich die Sprache wird, wenn sie uns sagen lässt, das menschliche Genom sei bekannt, wo es in Wirklichkeit milliardenfach Billionen Genome im beziehungsweise in Menschen gibt.

Unabhängig davon ist ein Genom höchst manifest und greifbar etwas, was sich in einer Zelle suchen und finden lässt. Wer sich nun die Frage stellt, ob sich in den zahlreichen unterschiedlichen Zelltypen (Nervenzellen, Blutzellen, Hautzellen und viele mehr) auch entsprechend unterschiedliche Genome finden, darf auf keine einfache Antwort hoffen. Natürlich liegt es nah, in allen Zellformen eines Organismus dasselbe Genom zu vermuten, und die Forschung macht sich diesen Gedanken zu Eigen, indem sie Genome nicht nach Zellen, sondern nach Lebewesen aufschlüsselt und benennt. Aber der Teufel kann oft im Detail stecken, und die Schwierigkeit, genau festzulegen, wann man Genome als identisch und wann man sie als verschieden bezeichnen kann, sollte weder unterschätzt noch aus den Augen verloren werden. Die Frage nach der **genetischen Identität** ist ein ebenso umfangreiches wie schwieriges Kapitel. Es scheint zwar zum Beispiel festzustehen, dass das eine Genom, mit dem jeder von uns seinen biologischen Lebensweg als befruchtete Eizelle beginnt, seiner *Quantität* nach unverändert bleibt. Es scheint aber immer allgemeiner und für immer mehr Zellen zuzutreffen, dass diese Invarianz der Menge nicht auf die Frage der *Qualität* übertragen werden kann. In vielen Fällen werden im Laufe der Entwicklung, wenn sich unterschiedliche Zelltypen herauschälen, mehrere Abschnitte des Genoms (ganze Gene oder mehr) umgruppiert, verschoben und neu zusammengefügt. Und bei zahlreichen Zellteilungen tauchen im Laufe eines langen Lebens immer wieder Varianten (Mutationen) auf, die vorher nicht vorhanden waren. Welche und wie viele Varianten in einem Chromosom machen ein neues Genom aus? Welche

S.95

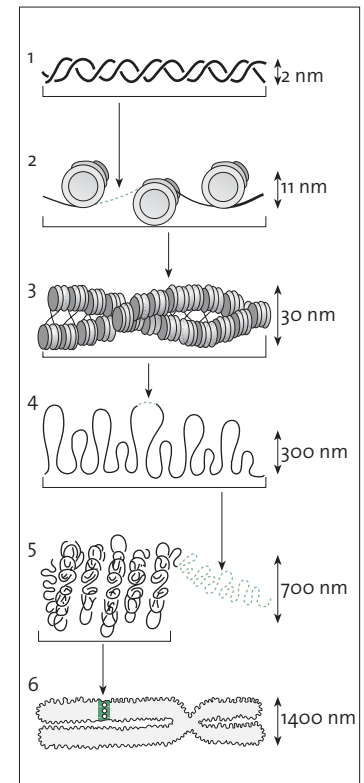
und wie viele Varianten verträgt die Idee von identischen Genomen, wie sie etwa bei Zwillingen postuliert und beim Klonieren produziert werden?

Schwierige und interessante Fragen, die erst in diesen Tagen der beginnenden Genomik mit Bedeutung gestellt werden können und die uns noch lange beschäftigen werden. Niemand sollte es sich also zu leicht machen mit dem Genom, und es braucht nicht besonders betont zu werden, dass die oben zitierte Definition bei aller Qualität so ihre Tücken hat, wie man am besten erkennt, wenn man ein anderes Lehrbuch zu Rate zieht, etwa »Genes and Genomes« von Maxine Singer und Paul Berg. Dort definieren die Autoren: »Der Ausdruck Genom wird benutzt, um die Gesamtheit der Chromosomen (in molekularen Begriffen, der DNA) zu bezeichnen, die es nur in einem bestimmten Organismus (oder in jeder Zelle dieses Organismus) gibt («unique to a particular organism»), wobei das Genom von dem Genotyp zu unterscheiden ist, mit dem die Information gemeint ist, die in diesen Chromosomen (beziehungsweise der dazugehörigen DNA) enthalten ist.«

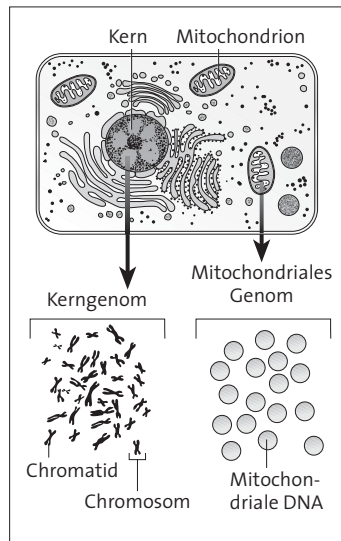
Singer und Berg sprechen zunächst nicht die funktionellen Grundeinheiten der Gene, sondern vielmehr chemische Strukturen und Moleküle an. Sie reden nicht von der Gesamtzahl der Gene, sondern von der Gesamtheit des genetischen Materials, das bekanntlich in Form der Chromosomen sichtbar wird. Für Singer und Berg ist ein Genom primär eine chemische Substanz, die wir als DNA kennen gelernt haben. Die amerikanischen Autoren möchten das neue Genom von dem alten Genotyp unterscheiden, einem Begriff, der bereits vor etwa einhundert Jahren in die Wissenschaft der Vererbung eingeführt wurde, um die Gesamtheit der Erbfaktoren eines Lebewesens zu bezeichnen. Von diesen partikulär gedachten Erbfaktoren hätte man zwar seit Gregor Mendels Zeiten wissen können, aber die Forschungsgemeinde nahm die Ergebnisse seiner Kreuzungsversuche erst nach der Wende zum 20. Jahrhundert ernst, und als sie das tat, gab

sie den von Mendel entdeckten Elementen der Vererbung den bis heute faszinierenden Namen der »Gene«. Zu den nachhaltigsten Entdeckungen Mendels und seiner frühen Nachfolger gehört die Tatsache, dass ein Gen in einer Zelle gewöhnlich in zwei Exemplaren vorliegen kann, die nicht unbedingt gleich sein müssen. Unterschiedliche Genpaare (Allele) können sich in dem sie tragenden Organismus unterschiedlich auswirken, wie die ersten Erbforscher feststellten, um anschließend das sichtbare Erscheinungsbild eines Lebewesens als Phänotyp und die unsichtbar bleibenden Erbanlagen als Genotyp zu benennen. Unter dem Genotyp verstand man in erster Linie die Menge der Gene, die eine Zelle beherbergt und damit mehr oder weniger genau das, was oben als erste Definition des Genoms angeboten wurde.

Kurioserweise wollen sich die amerikanischen Autoren davon gerade lösen, um den materiellen Charakter der Genetik und ihrer Objekte besser und stärker



Verpackung: Zuerst entstehen aus dem DNA-Faden (1) Strukturen, die so aussehen wie Garnrollen (2) und in einem nächsten Schritt aufgereiht werden (3). Was dabei entsteht, wird gefaltet (4) und erneut verschlungen (5), bis zuletzt ein Stück des sichtbaren Chromosoms entstanden ist (6). Die Dimensionen der jeweiligen Strukturen sind in Nanometer (nm = 0,000001 mm) angegeben.



Zellgenome: Das Kerngenom besteht aus den bekannten Chromosomen, und das Mitochondriengenom aus nackter DNA, die sich ringförmig verschlossen hat.

zu betonen, der natürlich eine wesentliche Voraussetzung für den experimentellen Zugang zu dem ist, was mit dem Wort Genom erfasst werden soll. Wer biochemisch oder auf andere zerlegende Weise mit Zellen operiert oder hantiert, wird zunächst und vor allem mit Stoffen und wohldefinierten chemischen Substanzen zu tun haben, also mit Chromosomen und DNA. Gene sind im

Laboratorium respektive in den Retorten nämlich mehr materiell und weniger funktionell zu fassen, wie es immer wieder zu betonen gilt. Es macht daher aus rein praktischen (oder pragmatischen) Gründen Sinn, das Genom zunächst als etwas zu verstehen, das in wissenschaftlichen Experimenten zugänglich ist und in einem Reagenzglas präsentiert werden kann.

Interessant ist nun, dass selbst dann, wenn wir uns in der beschriebenen Weise einschränken, nicht einfach und keinesfalls ohne Erläuterungen zu sagen ist, was unter einem Genom verstanden werden soll. Die auftretenden Schwierigkeiten sind dabei zumindest doppelter Natur. Auf der einen Seite ist zum Beispiel bekannt, dass Chromosomen aus mindestens zwei Molekülsorten bestehen, nämlich aus der bereits erwähnten Erbsubstanz DNA und so genannten Proteinen, die aus den nahezu unendlich langen DNA-Fäden einer Zelle die Päckchen falten und halten, die als Chromosomen sichtbar wer-

den. Zählt man diese Proteine nun mit zum Genom? Oder schließt man sie aus und konzentriert sich auf den Stoff namens DNA, aus dem im allgemeinen Verständnis die Gene sind beziehungsweise in dessen Bauweise die Information gespeichert ist, deren sich eine Zelle bedienen muß, um sich mit den Molekülen auszustatten, die sie leben lassen?

Zum Zweiten taucht ein Problem auf, das mit Zellbestandteilen zu tun hat, die eigenständig über genetisches Material verfügen. Die Chromosomen aus dem Zellkern stellen nicht den einzigen Ort dar, an dem sich die DNA findet. Diese populäre Molekülsorte lässt sich seit längerem auch in den Organellen namens Mitochondrien nachweisen. Wer genau sein will, müsste also das »Kerngenom« einer Zelle von seinem »Mitochondriengenom« oder dem mitochondrialen Genom unterscheiden – wobei Mitochondrien menschlicher Zellen bis zu 80000 (!) Kopien ihrer genetischen Moleküle enthalten und in das Zellgeschehen einbringen.

Der Umgang in der Praxis

Man hat es also nicht leicht mit dem Genom, wobei die Schwierigkeiten noch erhöht werden, wenn man neben den einzelligen und vielzelligen Organismen noch die Mitstreiter auf der Bühne der Evolution zulässt, die sich im Übergangsbereich zwischen Leben und Nicht-Leben angesiedelt haben. Gemeint sind die Viren, die an dieser Stelle deshalb auffallen, weil einige von ihnen keinerlei DNA enthalten und ihr genetisches Material vielmehr in Form einer verwandten Substanz namens RNA organisieren. Chemisch unterscheiden sich RNA und DNA vor allem durch einen eher unscheinbaren Baustein, der allerdings verhindert, dass die RNA so schöne Strukturen ausbildet, wie man sie von der DNA her kennt. Die beiden verwandten Molekülsorten stimmen aber darin überein, dass sie kettenförmig gebaut sind und ihr Aufbau somit in Form einer Reihenfolge bezie-