

# Von der Erbgutforschung über die Genetik zur Gentechnik

|| Kleine Geschichte mit Begriffserläuterungen \*

Lutz Röcke

---

## 1. Historischer Abriss<sup>1</sup>

1900 »offizieller« Beginn der Erbgutforschung durch die Wiederentdeckung der Veröffentlichung von Gregor Mendel zur Vererbung aus dem Jahr 1866.

Mendel, Augustinerpater des Klosters zu Brunn, gilt heute als der Begründer der Erbgutforschung. Er machte als Erster systematische Kreuzungsversuche an Tausenden von reinerbigen Erbsenpflanzen mit verschiedenen Merkmalen (z. B. Farben und Formen) und fand in der ersten und zweiten Kindgeneration das Auftreten der Elterneigenschaften in ganz bestimmten Mengenanteilen (Zahlenverhältnissen). Er formulierte die drei *Vererbungsgesetze*, die man später die *drei Mendel'schen Regeln* nannte. Sie gelten auch heute noch.<sup>2</sup>

1901 Entdeckung sprunghafter Veränderungen des Erbguts, die *Mutationen* genannt werden (de Vries). Genauere Definition siehe S. 242.

Die meisten dieser Veränderungen wirken sich allerdings nachteilig aus. Trotzdem wurden die Mutationen als ein wichtiger Faktor für die Entwicklung neuer Rassen und Arten erkannt.

1909 werden Mendels *Vererbungsfaktoren* mit dem Konzept des *Gens* erklärt (durch Johannsen). Auch wird zum ersten Mal der Begriff *Genetik* in der Erbgutforschung verwendet. Unter einem *Gen* verstand man eine Erbanlage für ein bestimmtes Merkmal des ausgereiften Organismus (des *Phänotyps*) in den *Chromosomen*<sup>3</sup> der

---

\* Leicht abgeänderter Vortrag, der auf der Herbsttagung der Theologischen Sozietät in Sindelfingen am 5. Oktober 2001 gehalten wurde.

<sup>1</sup> Die historische Übersicht wurde aus dem Artikel »Die Gen-Revolution«, Der Spiegel Nr. 26/2000 entnommen und mit Fakten und Bildern aus dem Biologie-Buch A. Kollmann, Abitur-Wissen: Genetik, Freising 2000 ergänzt.

<sup>2</sup> Genaueres findet man in jedem Biologiebuch der 11. Klasse zum Thema Genetik.

<sup>3</sup> Die *Chromosomen* hatte man schon 1880 in den Zellkernen beliebiger Zellen entdeckt: gut anfärbare Fäden aus Eiweißstoffen (Proteinen) und Säuren (Nucleinsäuren), die sich bei der Zellteilung zusammenziehen und mit der Zelle teilen.

- Zellkerne, die die Erbfaktoren Mendels bilden und die mit den Mutter- und Vaterkeimzellen an die Nachkommen weitergegeben werden. Man stellte sich vor, dass Gene wie Perlen einer Kette auf den Chromosomen im Zellkern angeordnet sind (Morgan).
- 1915 wird die Richtigkeit und Allgemeingültigkeit der drei Mendelschen Regeln zur Vererbung bewiesen und zwar mittels Kreuzungsversuchen an Taufliegen *Drosophila* (durch Morgan); er findet das Phänomen der *Genkopplung* und des *Crossing over*, welche die Ausnahmen der Mendel'schen Regeln bewirken; Definitionen siehe S. 241.
- 1938 wird der Begriff *Molekularbiologie* eingeführt für das neue Gebiet der Biologie, welches die Genetik einschließt (siehe S. 241).
- 1944 die Substanz DNS (*Desoxyribonukleinsäure*)<sup>4</sup> wird in den Chromosomen als Träger der Erbinformation erkannt und beschrieben (durch Avery). Zum ersten Mal wird auch Idee und Funktion des *genetischen Codes* für den Aufbau eines Organismus beschrieben.<sup>5</sup>
- 1950 wird das DNS-Makromolekül zum ersten Mal in seine Bestandteile zerlegt,<sup>6</sup> in die »Nucleotide«, die wiederum aus Zucker (Ribose), Phosphorsäure und einer »Nukeotid-Base« bestehen; man findet ferner in der DNS insgesamt vier Bausteine (Nukleotid-Basen) A, C, G und T und erkennt, dass diese immer in Paaren vorliegen (A mit C und G mit T; Chargaff ). Definitionen siehe S. 240.

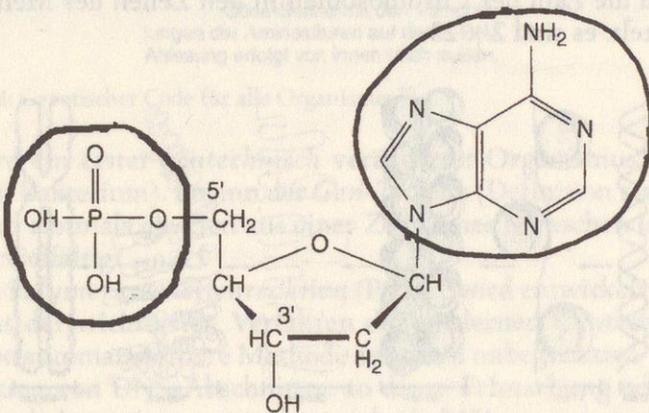


Abbildung 1: Bausteine der DNS

<sup>4</sup> In der angelsächsischen Fachliteratur wird diese Säure mit DNA abgekürzt (von »acid« für Säure).

<sup>5</sup> E. Schrödinger, Was ist Leben? Die lebende Zelle mit den Augen des Physikers betrachtet. München 1999.

<sup>6</sup> Das wird chemisch mit einem speziellen Enzym gemacht.

1953 wird erkannt, dass das DNS-Makromolekül die räumliche Form einer Doppelhelix hat, die durch die Basen A, C, G und T miteinander verbunden sind (Watson und Crick).<sup>7</sup>

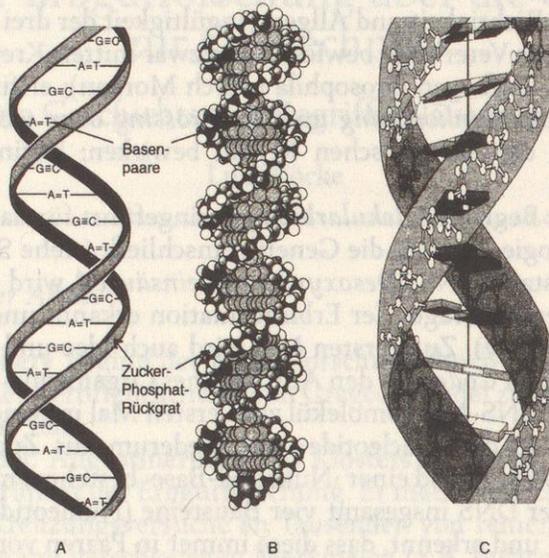


Abbildung 2: DNS-Doppelhelix<sup>8</sup>

1956 wird die Zahl der Chromosomen in den Zellen des Menschen ermittelt: es sind  $2 \times 23$ .

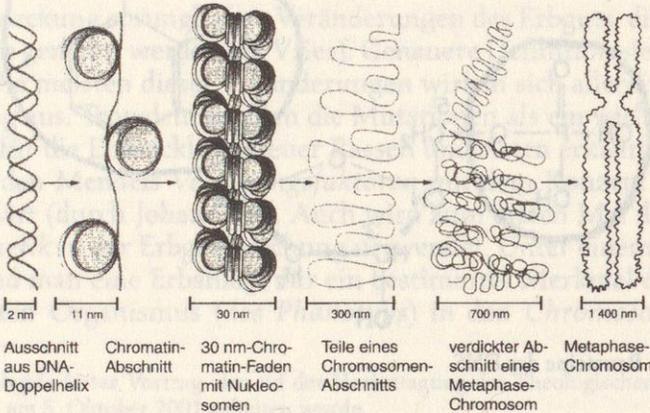


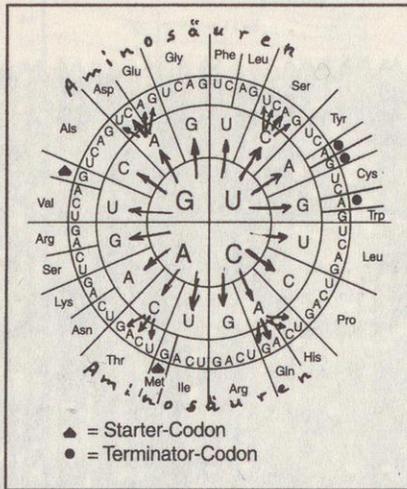
Abbildung 3: Aufbau eines Chromosoms

<sup>7</sup> Solche dreidimensionalen Strukturanalysen werden mit einem Röntgendiffraktometer gemacht; dazu muss ein DNS-Stück allerdings erst tiefgefroren werden, damit es in einen kristallförmigen Zustand übergeht (Röntgenstrahlbeugung an Kristallen).

<sup>8</sup> DNS bzw. DNA in drei Darstellungsarten.

1965 wird der *Genetische Code* für die Herstellung der verschiedenen Proteine in den Zellen erkannt; er wird gebildet durch die Abfolge der Nucleotid-Basen A, C, G und T: je drei Basenpaare (ein *Triplet* oder *Codon*) codieren eine Aminosäure; 20 verschiedene Aminosäuren bilden alle Proteine eines Organismus (Nirenberg und Crick).<sup>9</sup>

**Die Sprache der Gene**  
**[3 Basen → 1 Aminosäure]**



Code-Sonne mit den Verschlüsselungen der Aminosäuren auf der m-RNA. Die Ablesung erfolgt von innen nach außen.

Abbildung 4: Genetischer Code für alle Organismen<sup>10</sup>

1973 wird ein erster *gentechnisch* veränderter Organismus hergestellt (ein Bakterium). Beginn der *Gen-Technik* (Definition siehe S. 243).

1977 wird erstmals ein Gen aus einer Zelle eines Menschen isoliert und vervielfältigt.

1983 die *Polymerase-Kettenreaktion* (PCR)<sup>11</sup> wird entwickelt und damit eins der wichtigsten Verfahren der modernen Gentechnik: es ist eine automatisierbare Methode zur quasi unbegrenzten Vervielfältigung von DNS-Abschnitten zu deren Erforschung oder Weiterverarbeitung (genauerer dazu siehe S. 242).

<sup>9</sup> Ursprünglich an bestimmten Bakterien entschlüsselt. Bald konnte nachgewiesen werden, dass dieselben Basensequenzen von fast allen Organismen bis herauf zum Menschen verwendet werden; der Code ist also universell und funktioniert bereits seit über drei Milliarden Jahren auf unserem Planeten als *Gedächtnis der Evolution*.

<sup>10</sup> Die RNA oder RNS (Ribonucleinsäure) hat anstelle der Base T die Base U; eigentlich ergeben sich bei vier Basen im Triplet 64 Möglichkeiten, aber die Natur benötigt nur 20 (verschiedene Aminosäuren).

<sup>11</sup> Die englische Abkürzung ist PCR, wegen »chain« für Kette.

- 1990 offizieller Start des internationalen *Human-Genom-Projektes* (HGP)<sup>12</sup> zur *Sequenzierung* und *Entschlüsselung* des gesamten menschlichen Erbguts (*Genoms*). Definition der Begriffe siehe S. 243.
- 1996 ein erstes Genom wird vollständig sequenziert und teilweise entschlüsselt: das der Bierhefe. Das Resultat der Sequenzanalyse in einem Sequenzier-Automaten zeigt das folgende Bild:

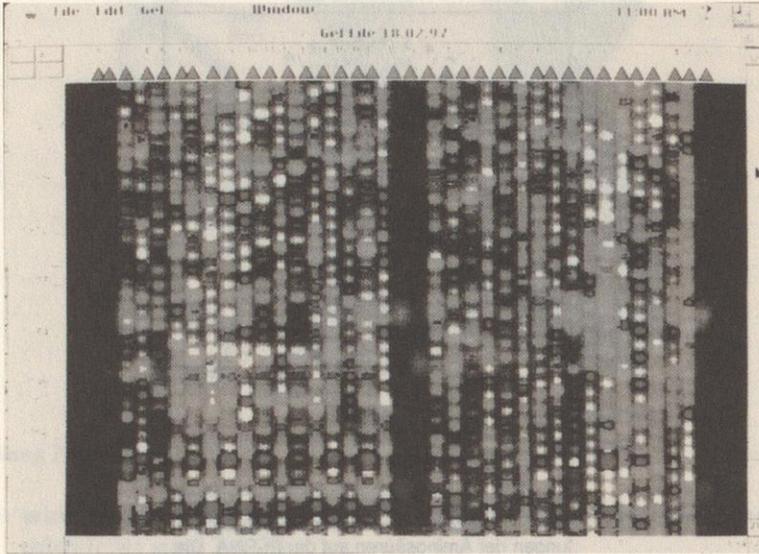


Abbildung 5: Basen-Sequenz eines DNS-Abschnitts<sup>13</sup>

Der nächste Schritt auf dem Weg der Entschlüsselung des Erbguts ist die Identifikation der Gene in dem DNS-Fadens auf einem Chromosom; das Resultat ist eine sog. *Gen-Karte* (siehe S. 239).

- 1998 gelingt zum ersten Mal die Zucht embryonaler *Stammzellen*<sup>14</sup> des Menschen.
- 2000 wird die Arbeitsversion der Sequenzanalyse des menschlichen Genoms (HGP)<sup>15</sup> vorgestellt.
- 2001 gibt es bereits ca. 80 gentechnisch hergestellte Pharmazeutika auf dem Markt.

<sup>12</sup> Vgl. L. Röcke, Das Human-Genom-Projekt. Die Entschlüsselung des Erbgutes des Menschen, ZThG 7 (2002), 244-252.

<sup>13</sup> Das Bild muss spaltenweise von oben nach unten gelesen werden; die vier Farben kennzeichnen die vier verschiedenen Basen A, C, G, T, kenntlich gemacht durch verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe, die an den Basen haften.

<sup>14</sup> Stammzellen sind Zellen, die noch nicht ausdifferenziert sind und künstlich in der Reorte zu fast beliebigen Zelltypen herangezüchtet werden können.

<sup>15</sup> Vgl. Anm. 12.

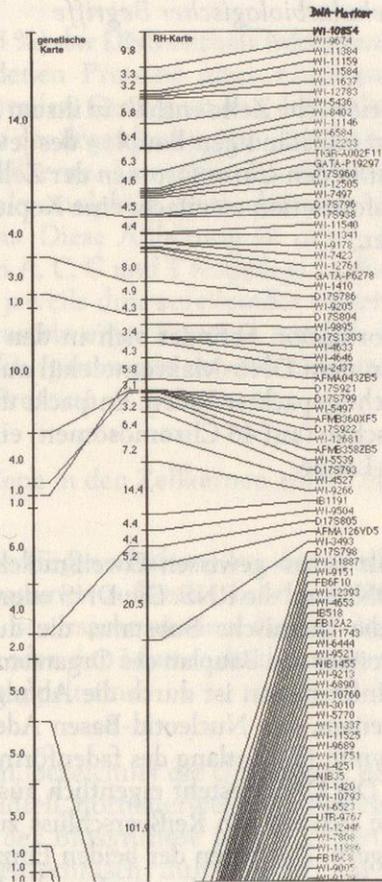


Abbildung 6: Gen-Karte eines Chromosoms<sup>16</sup>

2003 Abschluss der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms (HGP).<sup>17</sup> Von einer Entschlüsselung des Genoms des Menschen ist die Genforschung noch meilenweit entfernt.

<sup>16</sup> Die Gen-Karte zeigt die genaue Position eines Gens auf dem Chromosom, angegeben in Morgan-Einheiten.

<sup>17</sup> Es deutet manches darauf hin, dass dieser Teil des Projektes schon früher abgeschlossen werden kann; die weiteren Forschungsaufgaben des HGP werden die Molekularbiologen und Humangenetiker aber noch viele Jahre beschäftigen. Vgl. L. Röcke, Das Human-Genom-Projekt, a. a. O.

## 2. Erläuterung molekularbiologischer Begriffe

### Zelle

Jede pflanzliche und tierische Zelle enthält in ihrem Zellkern das vollständige Erbgut, d.h. den vollständigen Bauplan des jeweiligen Organismus. Diese Information ist in den *Chromosomen* der Zellkerne enthalten. Jede Zelle hat diese Erbinformation zweifach: eine Kopie von der Mutter und eine Kopie vom Vater.

### Chromosom

Die gesamte Erbinformation befindet sich in den Chromosomen jedes Zellkerns, genauer in dem DNS-Makromolekül auf den Chromosomen, und zwar als sehr dicht gepackter Faden. Entpackt und linearisiert ist z. B. das Erbgut des Menschen (auf 46 Chromosomen) ein Molekül-Faden von fast zwei Metern (!) Länge.

### DNA oder DNS

Jeder Zellkern enthält neben gewissen Eiweißmolekülen zwei Arten von Nucleinsäuren: die DNS und die RNS. Die DNS oder DNA (engl.: deoxyribonucleid acid) ist die chemische Substanz, die durch ihre einzigartige Struktur Information über den Bauplan des Organismus speichern und weitergeben kann. Die Information ist durch die Abfolge (Sequenz) von vier verschiedenen Bausteinen, den Nucleotid-Basen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G), und Thymin (T), entlang des fadenförmigen DNS-Makromoleküls verschlüsselt. Die DNS besteht eigentlich aus zwei kettenförmigen Riesenmolekülen, die sich wie ein Reißverschluss zu einem Doppelstrang (Helix) zusammenlagern. Die Basen der beiden Einzelstränge bilden dabei sich gegenüberstehende Paare, gewissermaßen die Sprossen einer Leiter. Dabei kann A immer nur T und C immer nur G gegenüberstehen (binden).

### RNA oder RNS

Die RNS oder RNA (engl.: ribonuclein acid) ist chemisch fast genauso aufgebaut wie die beiden *Holme* der DNS-Doppelhelix. Sie spielt u.a. bei dem Aufbau der Eiweißstoffe (Synthese der Proteine) aus den Aminosäuren in den Zellen eine große Rolle (siehe *Transkription, Translation, Biosynthese*).

### Replikation oder Reduplikation

Sie bedeutet identische Verdoppelung der DNS, die bei jeder Zellteilung im Organismus geschieht.

### Nucleotid

Die Nucleotide sind die Bausteine der DNS, bestehend aus einem Zucker-Molekül (Ribose), einer Phosphat-Gruppe und einer Base (A, C, G oder T). Der Anzahl der vier verschiedenen Basen entsprechend gibt es vier verschiedene Nucleotide.

### Gen

Nur ein Bruchteil (3-5 %) der DNS enthält Informationen für die Bauanleitung der verschiedenen Proteine eines Organismus.<sup>18</sup> Diese DNS-Funktionseinheiten werden Gene genannt. Jedes Gen entspricht einem bestimmten Abschnitt des doppelsträngigen DNS-Moleküls in einem der Chromosomen der Zellkerne. Es enthält die Anleitung zur Herstellung eines spezifischen Makromoleküls, normalerweise eines Strukturproteins oder eines Enzyms. Diese Anleitung ist durch die unterschiedliche Abfolge der vier Basen A, C, G und T festgelegt (codiert). Dabei bestimmt die Kombination aus jeweils drei aufeinander folgenden Basen (*Triplet* oder *Codon*) einen Baustein eines Proteins, nämlich eine Aminosäure.

Neben diesen *Strukturgenen* gibt es noch *Operatorgene* und *Regulatorgene* (siehe unter *Protein*).

### Genom

Die Gesamtheit der Gene in den Zellkernen eines Lebewesens.

### Gen-Kopplung

Wenn zwei Merkmale (Eigenschaften) bei den Nachkommen eines Elternpaares immer zusammen auftreten, kann man davon ausgehen, dass diese von zwei Genen verursacht werden, die auf einem Chromosom der Keimzelle des Vaters oder der Mutter direkt nebeneinander liegen und quasi miteinander gekoppelt sind.

### Gen-Expression

von lat.: herauspressen, bezeichnet die Umsetzung der Information eines Gens in ein Zellbestandteil, normalerweise ein Protein. Das geschieht auf natürliche Weise bei der Biosynthese in den Zellen. Es wird aber auch künstlich (nämlich gentechnisch) durchgeführt zur Herstellung von allerlei biologischen Stoffen.

### Gen-Transfer

ist der gentechnische Einbau eines veränderten Gens in das Genom einer Bakterie, Pflanze oder eines Tieres zur Veränderung (Verbesserung?!) bestimmter Eigenschaften, also die Herstellung transgener Organismen.<sup>19</sup>

### Genetik

ist ein moderner Begriff für Erbgutforschung – seitdem man weiß, dass die Erbanlagen bestimmte Funktionsabschnitte auf der DNS sind, so genannte Gene.

### Molekularbiologie

nennt man den Forschungszweig der Biologie, der sich mit den chemischen und physikalischen Eigenschaften organischer Makromoleküle in

<sup>18</sup> Welche Bedeutung die 95-97 % des DNS-Fadens hat, die keine Gene darstellen, ist zur Zeit noch weitgehend unbekannt.

<sup>19</sup> Berühmte Beispiele sind die nicht matschende Tomatensorte und das Schaf Dolly.

Organismen und deren Wechselwirkungen mit Proteinen, Enzymen, Nucleinsäuren usw beschäftigt.

### *Mutationen*

sind zufällige, spontane, ungerichtete Veränderungen der Basenfolge im DNS-Makromolekül eines Organismus. Das geschieht in einer bestimmten geringen Häufigkeit (*Mutationsrate*) auf natürlichem Weg, kann aber künstlich durch energiereiche Strahlen oder bestimmte (*mutagene*) Chemikalien gesteigert werden.

### *Protein*

Die Bausteine der Proteine (Eiweißstoffe) sind Aminosäuren, und zwar insgesamt 20 verschiedene Arten. Die Proteine bilden nicht nur das Grundgerüst der einzelnen Zellen, sie sind lebenswichtige Komponenten aller Organe und an allen chemischen Abläufen im Körper beteiligt (als Enzyme). Aufgrund der in der Erbsubstanz DNS festgeschriebenen Bauanleitung werden die verschiedenen Aminosäuren wie Perlen an einer Kette aneinander gereiht. Die Funktion der Proteine wird aber erst durch die Faltung des Fadens in eine spezifische dreidimensionale Form bestimmt. Der menschliche Körper besteht aus mehreren 100000 verschiedenartigen Proteinen, die alle zu bestimmten Zeiten an bestimmten Orten des Körpers erzeugt und an bestimmten anderen Stellen deponiert werden müssen – gesteuert durch spezifische Gene, den *Regulationsgenen*.

### *Transkription, Translation, Biosynthese von Proteinen*

sind die Hauptphasen bei dem schrittweisem Aufbau der Eiweißstoffe in den Zellen jedes Organismus, also der Synthese der Proteine.

Bei der *Transkription* wird die DNA-Doppelhelix aufgespalten und die Information des DNA-Hauptstranges originalgetreu auf die so genannte mRNA (Message-RNA) umkopiert.

Bei der *Translation* wird die *Sprache* der Nucleinsäuren in die Sprache der Aminosäuren umgesetzt. Das geschieht an den Ribosomen der Zelle, und zwar mittels der tRNA (Transfer-RNA), welche die jeweils richtige Aminosäure herbeischafft (entsprechend dem Basen-Codon der mRNA!).

Diese wird dann an die vorher angelagerte Aminosäure abgelegt und durch eine Peptidbindung mit dieser verknüpft usw., bis das Protein vollständig aufgebaut ist (*Biosynthese*).<sup>20</sup>

### *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)*

Methode bzw. Technik zur quasi unbegrenzten Vervielfältigung (*Klonierung*) beliebiger DNS-Abschnitte zu deren Weiterverarbeitung und Erforschung. Sie besteht aus folgenden drei automatisierbaren Arbeitsgängen, die ständig wiederholt durchlaufen werden:

<sup>20</sup> Das geschieht in wenigen Sekunden oder Minuten (ein Protein kann aus 100 bis 1000 Aminosäuren bestehen!). Da jede Zelle mehrere Ribosomen besitzt, können mehrere Proteine parallel aufgebaut (*synthetisiert*) werden.

1. Erhitzen zur Aufspaltung des DNS-Doppelstrangs.
2. Abkühlen und Hybridisieren mit künstlichen Nucleotiden zum Starten der Synthese der DNS-Komplementärstränge.
3. DNS-Synthese mittels DNS-Polymerase (ein Enzym) durch Zugabe von Nucleotid-Bausteinen → die DNS-Einzelstränge werden wieder komplettiert zu Doppelhelixen usw.

### Sequenzierung der DNS

Bestimmung der Abfolge (Sequenz) der Basen A, C, G und T der DNS eines Chromosoms. Das geschieht gentechnisch und weitgehend automatisch mit der *Methode des chemischen Abbaus nach Gilbert*.<sup>21</sup>

Mit diesem Text aus einer Folge von vier Buchstaben(paaren) – beim Genom der meisten Wirbeltiere und des Menschen besteht dieser Erbgut-Text aus mehr als eine Mia. Buchstaben! – hat man noch nicht viel gewonnen. Von einer *Entschlüsselung* des Genoms des Menschen ist die Molekularbiologie noch weit entfernt.

### Entschlüsselung der DNS bzw. einzelner Gene

Der Begriff zielt auf die Bedeutung der DNS-Stücke (Gene) und umfasst drei Untersuchungsphasen:

1. Sequenzierung der DNS,
2. Identifikation der Gene innerhalb der DNS und auf dem Chromosom,
3. Funktionsanalyse der Gene.

### Gentechnik/-technologie

Darunter subsummiert man alle biologischen Experimente, Labortechniken und Verfahren zur Manipulation von DNS-Stücken beliebiger Organismen (vor allem von Genen) und zur Synthese ganzer, veränderter Gene und deren Einbau (*Transfer*) in andere Organismen; also zur Herstellung gentechnisch veränderter Bakterien, Pflanzen und Tiere (so genannter *transgener Organismen*), aber auch zur Herstellung von Pharmazeutika für die Heilung genetisch bedingter Krankheiten des Menschen.

### Bibliographie

»Die Gen-Revolution«, Der Spiegel Nr. 26/2000.

Kollmann, A., Abitur-Wissen: Genetik, Freising 2000.

Röcke, L., Das Human-Genom-Projekt. Die Entschlüsselung des Erbgutes des Menschen, ZThG 7 (2002), 244-252.

Schrödinger, E., Was ist Leben? Die lebende Zelle mit den Augen des Physikers betrachtet, München 1999.

<sup>21</sup> Nachlesbar in jedem Lehrbuch der Genetik.