

ACTTCGAGTAGAGGGATTGTAAGGACCACATAGACTAGTATAAAACACGAGTTGTGTACAGTGTGCCAGTGTGCACAGTGTGCAGGAGGCGGGGGAGCGACGAGTCGCGGAGCGGACCACGATTTCTCGTCACAGCACAACACGACCGCGGGCGCAATTTGATTTGCTCCTGTCTGTAGGAGGATTGTTTATATATTAGTGTGTACAGTGTGTACAGTGTGTGTCCTTGTGGGGCGCATGGGCCTAGACGAATAAACTCTCTTCTGCGCATATATTTACCGTGTGTGTTTGGTCTTACTGTTTCCCGACCGTTGTTGTGATAACCATTTTTCCGAAACCTTAATCTGACCAACCGTCCCTGTTTATCTTCTGCACGGTGACGGAAGTCTCATTATCGGACGTATCCGGACGTGTAATTTAGACTATACGTTCTGCAGTCTCTGTTTCGACCTAAGATCTCCTCTTGAAGGATGGTCAATCTCCACTACCTAGCCGAGTAGCCCTACCCATTGATCCCCAAGGAATCGGAGTGCCTTACGCACCTACTCCTAAGCCACAAGAAGTCGCTGTACTATGCCGGGAGCTCGTCGATCTACCAGTGTAGCAGGTACCGTAACAGAGCGGGGATTCCCATGCCTACTATGGCCCACAACCTGGACGTCTCTGAACAGTTTTTCGCGCTGAGTTAGACATCACTACTTATACTGAGTCGTTCTGTGTTATTGGGTATATGTGATAGGGCCGTCTGCGTAGGTTCATCCGGGAACGATCACTTTAAGTGCTGCGATGTGTACAATACACGATAGGGTTCAGCCTCAGCGGTAATCTTTTACATGCGCTAGGAATGGATAGCAAGGTATTAGCCACTATTAGGTCCCCGATAGGATTTATCCCTGCCCCGACTAGTTCGGATTAGCCTGCGCCCTCTGTCAGATTTCTTCTTGTCTATTCCAGGGACCTGTTAGCAACAAACAGTTTGGTTCAGCATATCTACGGGACAACAGCCAAAACGGGTGAGTGTGCGCAGACGCAACGCGCTAATGCAGTGCAGTGACCGAATGCGTTTAGTGACTACTTAACCCGTGTTCTATTATGGTCGTGTACCCGGTGTGCGAAAGGTGCTGACACTGTCTGTGGTGTCTGGTGTAACCAGCGCCACATGGCCGCGGAACACACAGAGTCCGGCAGGACGAGCATTACATTGTATGATGCCAGACGGTTTTAAAACTACCAAACGGCATAACGAAAGCCACGGCATGATCACAAAATTTACACTATACGGGGCTGCAAGCCAAATTCGGGGTATGGGCTACACTCTCACATAATGGTCCTTCCGGCGGGGGGACCATTCAAGTLATÜGGCKACGTAWCTCUNASCHG!AACTGGCGGGACTGTCCATGTAGTGTTTAAACCTGGCAGATGTGACATTCATGCTTAGAGCGCGGCCGGTGTGTGACGGACGCTATGGACACAATCCTTTACCCTTAGTGACTGGACTGTCAGCTTACTTAGTCAGGTTCCGAATCATGAAGATCGGCGAGATTACTGTCGCCCGTATCTCCGTTTTTTACCAATGCTGCGACTCCCCCTCGAATTCGGCAGTAGATCAATGGCCGAGTTGGCCTTGATCACTACACCATTCTGCTCTAAGCCGACGGTGGTGGTAATGTTTTCGTTGCGGGCTTACGGACTTGATGTGCATGACTATTGACAGTCAATTAATTGATTGCTAGATGACTCGCCCCGACCCACGAAGAGAGAACCCATGATCTGTATGTTTGCCGGAATGTATTGGACGCCTACGCCAGTATCTAGTACACGCACCCATTTTCGAGTGGGTTAGTGACAAAACGGGCTCACTAGTCTGAGGGATTGACACCTGTTTTAACGACTGATGAGATATATCCTGCATCGCCCGTTAACTACTCTCGTATCGCGGGTTAACATTATTGGAAGCGCCGCCCCCTGAGACGCGCTCGAGTGAGAGTTACGGGTAAAGCACTACGCGCTACGGCCCTCCCTTTCGACGCTCTAAGAACTCTTTATTATGATGGTTATGGGGCCCTGTGGAGGACCCCATGATTTGCGCATCATTACCAATTTTGACCGCCTTCGGGATAGCATCATGTTGTACACTACTCCTAAGTATTGGGAGCGAGACGGAAGGCTCCCTCCCACTTGAGGGTCTAAAAGGTGCTCCCTAACTTGGGTGAGTAGTCAAGTGAACGTCCCAAGCAGGAGGGTTGTTCTTAAGCGATTGAATCTAGCCTCACTGACCTCAACAAAGGGCTATCCCGCTGATCCACCGCAGCTGGTATCGCAGTGACCAAACCTAGTCTCGGAGTTATGCGGGACGACGGTCACCGAACGGTAGTCCCCGCAACCTAGAGGAGCAGGTAGTATGGGAGAGCTGGTAGCGCACGTGGTTGAAATGAAACGGAAATCTGCATATGTGAGTGGCGTGGTTGTTTACAGTTAGGCTACTGGTAACAGGGGCGAATCCAGTGCAGTGACAGATACGGTGCTAAAACCATGCCCCGGCGTATCAGTGGTCACCTGCGAGCTCTCAATTTTATCTTGCGAGCTCTGGTGGGACTCATACGACGCGACTGTTGCCTTCGAGCGATTTTTCTTCTTCCCATTGTCACAGCGCCCTAATAATTCGAGTAGAGGGATTGTAAGGACCATAGACTGATAGTTGTGAGAGTGAGCCGGTGTGCACACGCCAGCGAATGAAACGGAGGCGGGGGGAGCGACGAGTCGCGGAGCGGACCGTACAGGTCGCAAACCACGACCCTGGCGGGGCCAAGACCTAACGCAATTTGATTTGCTCCTGTCTGTAGGAGGATTGTTGCGGTGAGAGGGAAACACGGTTGTGTCCCTCATGGGCATGTGGGGCGCATGGGCCTAGACGAATAAACTCTTTTTTGTGTGTCGACCCGTGCCCGCGTCGGGTCTTTACACACAACCTGTTCCCGACCGTTGTTGTGATAACCATTTTTCCGAAACCTTAACCGGTCCGTTGGTTATGTATTCTCTGTTTATATTGTCTGCACGGTGACGGAAGTCTCATTATCGGACGTATCCGGACCTATACGTTCTGCAGTCTCTGTTTCGACCTCCAATTATAGTAAAGATCTCCTCTTGAAGGATGGTCAATCTCCACTACCTAGCCATTGATCCCCAAGGAATCGGAGTGATAAGGACCCTTACGCACCTACTCCTAAGCCACAAGAAGTCGCTGTACTATGCGATCTACCAGTGTAGCAGGTACCGGTTTTAAGACGTAAACAGAGCGAGGGATTCCCATGCCTACTATGGCCCACAACCTGGTTTTTCGCGCTGAGTTAGACAAACAGGGTTCAATCACTACTTATACTGAGTCGTTCTGTGTTATTGGGTATATGTGATAGGGTCTGCGTAGGTTCATCCGGGAACGATCACTCGGTACGGTCCCTTAAAGTGCTGCGATGTGTACAATACACGATAGGGTTCAGCATCTTAGGTACAGGATTACATG SIE SIND DAS ERGEBNIS VON 3,5 MILLIARDEN JAHREN EVOLUTION GGAATGTGGCAGAT AAGGTATTAGCCACTATTAGGTCCCCGATAGGATTTATCCCTGCCCCGACTAGTTCGGATTAGCCTGCGCCCTTGTCTCTTCTTGTCTATTCCAGGGACCTGTTAGCAACAAACAGTTTGGTTCAGCATATCTACGGGACAACAGCCAAAACGGAATTCGGTTAAAGAGTCGAGACGCAACGCGCTAATGCAGTGCAGTGACCGAATGCGTTTAGTGACTACTTAACCCGTGCGATATCGCAGTGTGACCGGTGTGAAAGGTGCTGACACTGTCTGTGGTGTCTGGTGTAACCAGCGCCACATGGCCGCGTACCTTAAGAAGTCCGGCAGGACGAGCATTACATTGTATGATGCCAGACGGTTTTAAAACTACCAAACGGCATAACG

Warum Medizin viel präziser wird
Wie viel Urmensch noch in uns steckt
Was Genetiker gegen das Artensterben tun



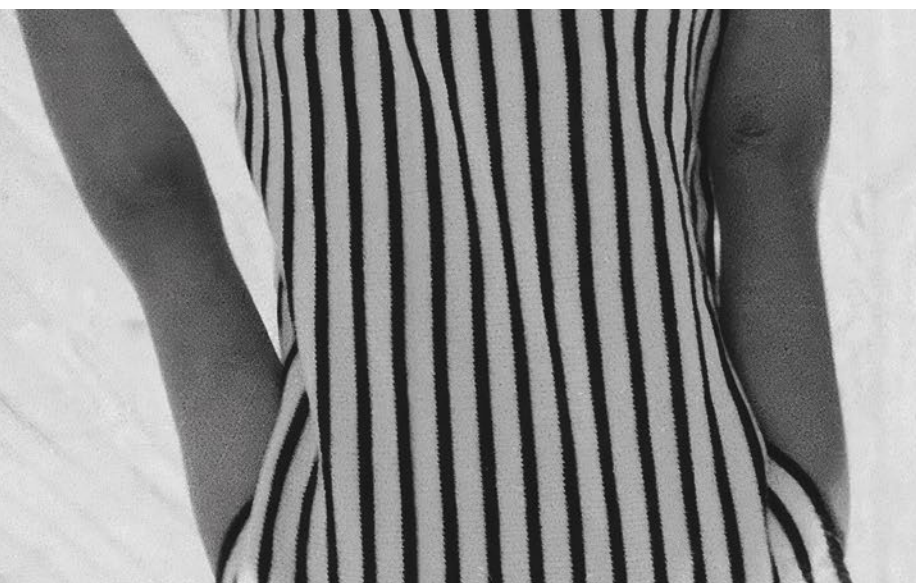
zwei

Liebe Leserinnen und Leser,

„Ganz die Mama!“ – „Wie der Papa!“ Als Mutter eines Kleinkinds höre ich solche Sätze regelmäßig, muss schmunzeln – und werde nachdenklich. Bei Genen denken die meisten an von den Eltern vererbte Eigenschaften. Doch Desoxyribonukleinsäure (DNA) und mit ihr die Gene sind viel mehr als das: Sie steuern alles, was Zellen in unserem Körper tun.

Dem kommt die Wissenschaft zunehmend auf die Spur. Sie kann heute ganze Genome erfassen und in jede einzelne Zelle schauen. Im Doppelpack mit Künstlicher Intelligenz verstehen wir die Biologie so tief wie nie und sind womöglich an der Schwelle zu einer „Informationsmedizin“. Was damit gemeint ist, wo wir als Menschen herkommen und wo die Wissenschaft noch hin kann, beleuchten wir mit dieser Ausgabe.

Ihre Carolin Crockett





**SIND WIR
WIRKLICH
ZU 60%
BANANE?**





Nein, aber unsere Gene und Proteine sind es – also unser Bauplan und unsere Werkzeuge. Wissenschaftler des National Human Genome Research Institute (NHGRI) in den USA haben gezählt, dass 60 % der Bananen- und der menschlichen Gene funktional gleiche Proteine herstellen. Das gab Schlagzeilen, dabei waren es gar keine News: Denn Frucht und Mensch hatten ihren letzten gemeinsamen Vorfahren vor 1,2 Milliarden Jahren, und bis heute ist bei beiden vieles gleich geblieben: Denn der Bauplan der Gene ist ja nicht dafür da, einen Menschen oder eine Banane per se zu beschreiben, sondern das Leben darin zu steuern: die Zellbiologie. Und da sind die Vorgänge ähnlich, vom Stoffwechsel bis zur Zellteilung. So sehr wir uns äußerlich unterscheiden, so ähnlich sind die Prozesse im Inneren. Oder um im Bau-Bild zu bleiben: Sowohl Wolkenkratzer als auch Gartenhaus besitzen Mauern, Regenrinnen und ein Fundament.

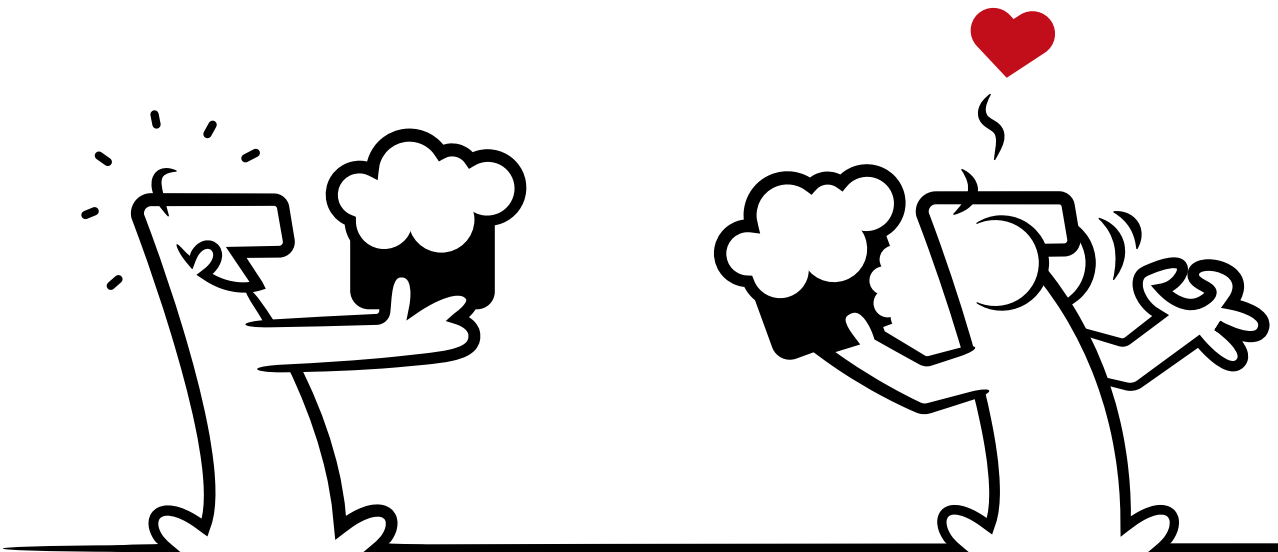
Natürlich ähneln wir den uns äußerlich verwandten Lebewesen auch genetisch mehr, dem Schimpansen zu 98,8 %, der Kuh noch zu 80 und der Banane eben zu 60. Aber selbst mit Bakterien teilen wir viele Gene, denn auch deren Enzyme machen den gleichen Job. Ein Job, der vor 2,8 Milliarden Jahren im ersten Einzeller, dem Urahn aller Wesen, entstand. Seine DNA war der Funke für die Flamme des Lebens, die bis heute weitergetragen wird. Seit damals kopiert sich das Speichermolekül wieder und wieder und hat dabei alle Krisen der Erdgeschichte überstanden. Es ist der DNA egal, in welchen „Trägern“ sie steckt – ob in Bananen oder Menschen.

Leben: das Konzert der Gene

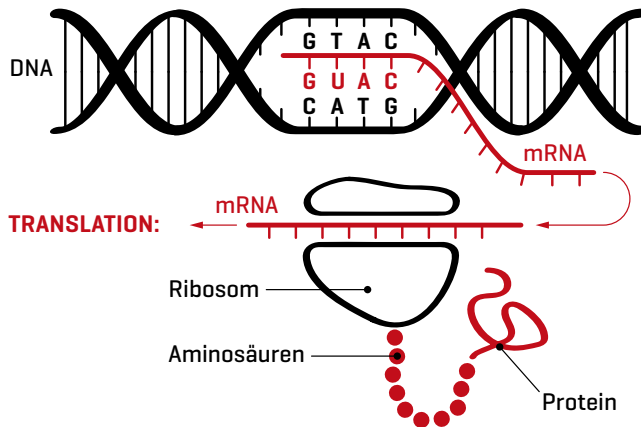
Gene sind die Partitur unseres Lebens: In ihr steht, was in unserem Körper gespielt wird. Gene selbst „tun“ nichts, werden aber in jeder einzelnen Zelle abgelesen. Ein Beispiel von Millionen.

Schon beim Anblick einer begehrten Torte schüttet das Gehirn den Botenstoff Dopamin aus. Er steht in den Zellen schon bereit – weil diese unter anderem das **Tyrosinhydroxylase (TH)-Gen** „gelesen“ haben. Der folgende Prozess führt zu einem Protein, das für die Dopaminproduktion unbedingt nötig ist.

Zellen der Mundspeicheldrüsen halten das Enzym Amylase parat – was durch die Vorgabe des **Gens AMY1A** gebaut worden ist. Amylase sorgt für erste Verdauung der Torte im Mund. Die Torte lässt sich unter anderem dank eines Proteins in den Zellen der glatten Speiseröhrenmuskulatur gut schlucken. Dahinter steckt das **MYH11-Gen**.



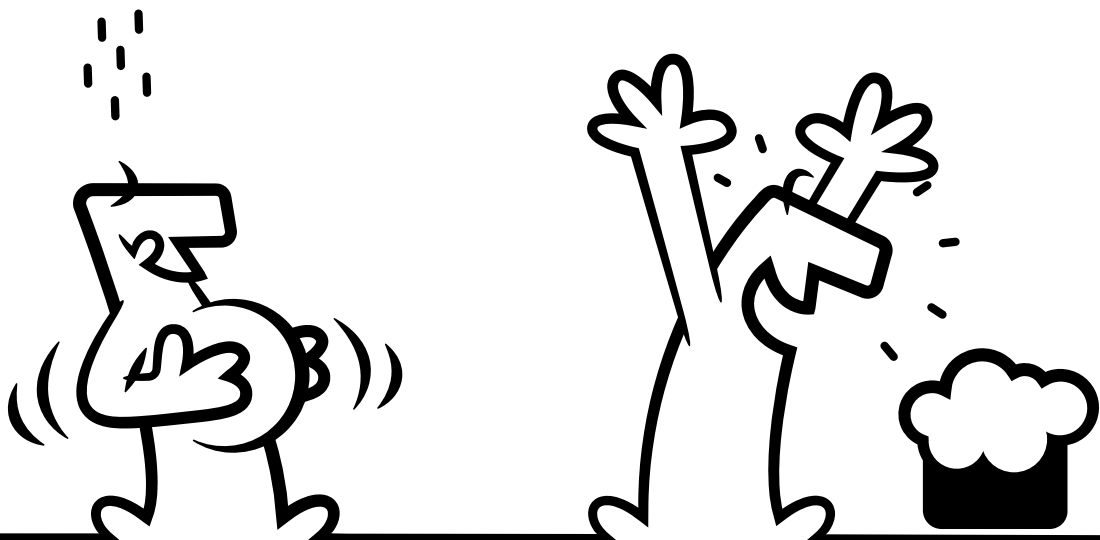
TRANSKRIPTION:



Vom Gen zum Protein | In jeder Zelle unseres Körpers liegt der komplette Datensatz unserer Gene. Sie sind eine Art Goldenes Buch mit sämtlichen Bauanleitungen für Proteine, die verschiedenste Aufgaben im Körper wahrnehmen. Je nachdem, welche Rolle eine bestimmte Zelle hat, werden Gene „aktiviert“ und RNA-Botenmoleküle produziert. Am Ribosom wird die Boten-RNA in eine Abfolge aneinandergereihter Aminosäuren umgeschrieben, die sich blitzschnell zum jeweiligen Protein falten. Das übernimmt dann seine spezielle Aufgabe in oder außerhalb der Zellen: als Enzym, als Botenstoff, als Rezeptor oder als Baustoff für weitere Zellen und Gewebe.

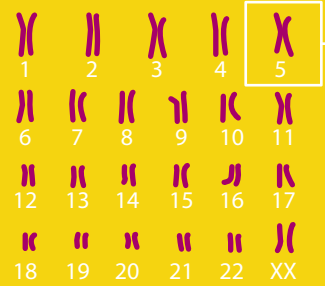
Im Magen, der Bauchspeicheldrüse und im Darm wirken Verdauungsenzyme, zum Beispiel Pepsinogene, Trypsinogene, Lipasen und Elastasen. Sie wurden zuvor hergestellt, indem unter anderem die **Gene PGA, PRSS1-Gen, LIPE und CELA1** von den jeweiligen Zellen abgelesen wurden.

Nach dem Verzehr wird noch einmal Dopamin ausgeschüttet. Mit der Botschaft: „Das hat riesigen Spaß gemacht! Bitte wieder mal machen!“





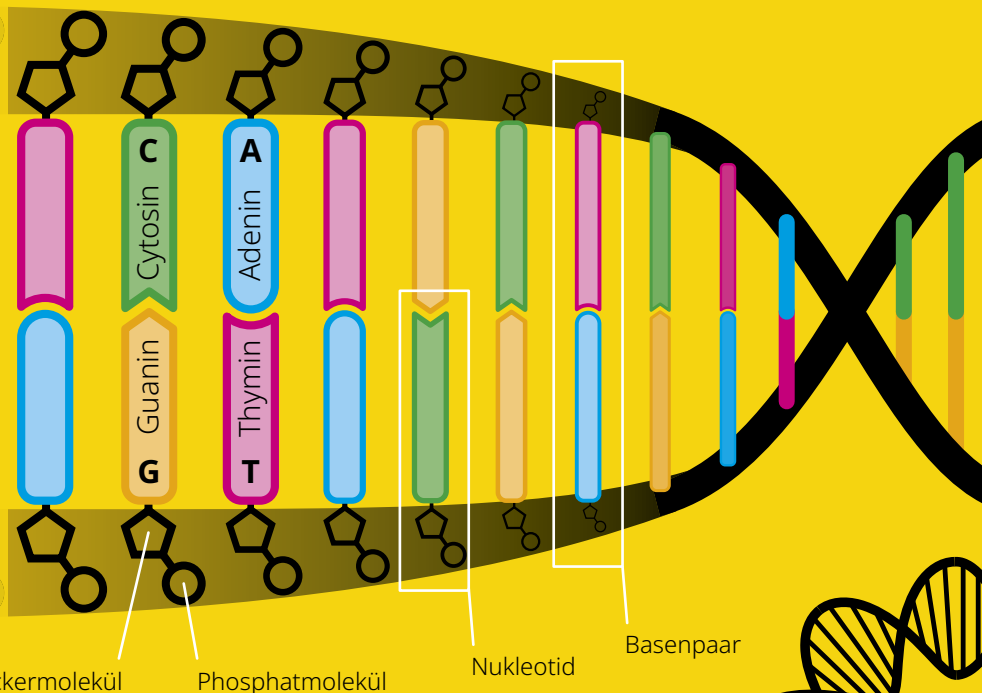
Die Erbinformation eines Menschen – auch **Genom** genannt – liegt in jedem seiner Zellkerne in Form von **46 DNA-Strängen** oder **Chromosomen** vor. Die Fäden sind paarig angeordnet und stammen je zur Hälfte von der Mutter und vom Vater. Eines der 23 Chromosomenpaare bestimmt das Geschlecht.



WAS IST WAS?

Die wichtigsten Begriffe rund um unser Genom

Die **DNA** (englisch: **deoxyribonucleic acid**) ist ein spiralförmiges Molekül (Doppelhelix) aus aneinandergeordneten chemischen Informationseinheiten. Die beiden Einzelstränge der DNA bestehen aus Phosphat und Zucker und sind über Wasserstoffbrücken zwischen den **Basen Adenin (A)** und **Thymin (T)** beziehungsweise **Guanin (G)** und **Cytosin (C)** verbunden. Ihre Abfolge innerhalb eines Gens – etwa ACGTTGCA oder TGCAACGT – sagt einer Zelle, welche Proteine und weiteren Stoffe sie gerade für ihr Dasein herstellen soll. In manchen Genen sind ein paar Hundert, in anderen Millionen solcher Basenpaare.





Ausgerollt und aneinandergehängt hätte

der gesamte menschliche DNA-Strang eine

Länge von zwei Metern. Um die 2,5 Nano-

meter kleinen Chromosomen zu bilden,

sind seine 46 Teilabschnitte stark **geknäult**.

Gene sind **Abschnitte auf der DNA**, die bestimmte Zellfunktionen initiieren, indem sie die Baupläne für alle Stoffe des Lebens liefern. Sie machen nicht einmal **2 %** der menschlichen DNA aus. Der Mensch hat etwa **20 000 Gene**.

98 % unserer DNA ist die sogenannte „**Dark DNA**“. Unter anderem kontrolliert sie, wie, wann und wo Gene an- oder abgeschaltet werden.



Die schöne Schlamperei Evolution



Manchmal geht es ganz schnell, so wie beim Birkenspanner in Nordengland: Der war eigentlich schon immer hell und lebte, gut getarnt, auf Birkenrinden. War ein Zögling mal dunkler, wurde er schnell von Vögeln erkannt und gefressen. Als aber die Industrialisierung im 19. Jahrhundert die Birken schwarz färbte, bekam die helle Mehrheit Probleme: Plötzlich waren sie es, die sichtbar waren auf der verrußten Rinde. Jetzt blieben die dunklen Mutanten unerkannt und am Leben – und vermehrten sich, bis sie gegen Ende des 19. Jahrhunderts fast die gesamte Art ausmachten (Anstieg von 2 % auf 95 %). Erst als Maßnahmen gegen die Luftverschmutzung griffen, setzten sich die hellen Birkenspanner allmählich wieder durch.

Der wechselnde Erfolg der Birkenspanner *typica* (hell) und *carbonaria* (dunkel) ist bis heute eines der Paradebeispiele für die „schöne Schlamperei“ der DNA. Seit ihrer Schöpfung vor Milliarden Jahren kopiert sie sich selbst, doch immer wieder passieren dabei zufällige Kopierfehler, Basen brechen raus, kommen dazu oder werden ausgetauscht, wodurch Genvarianten entstehen. Die meisten dieser Mutationen setzen sich nicht durch, sie schaden der Art, indem sie beispielsweise Proteine derart verändern, dass diese Krankheiten verursachen.

Doch der „Kopierfehler“ wird zum Vorteil, wenn er dem Überleben dient. Denn auch die Welt drumherum wandelt sich – helle Birkenrinden werden dunkel. Der Zufall meistert den Lauf der Dinge. Wären die Gensequenzen des ersten Organismus' der Welt in Stein gemeißelt gewesen – niemals wäre auch nur ein einziges anderes Lebewesen entstanden.

„ENDLICH EIN GENOM, DAS DIE MENSCHHEIT ABBILDET“

Das menschliche Genom ist entschlüsselt? Stimmt!
Aber genau genommen noch nicht ganz.
Ein Gespräch mit Prof. Dr. Jan Korbel, Leiter der
Datenwissenschaften am Europäischen
Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg.

**Herr Prof. Korbel, am 27. Juni 2000
titelte die New York Times: „Der
genetische Code des menschlichen
Lebens ist geknackt“ ...**

... Das war ja auch ein echter Meilen-
stein der Wissenschaftshistorie ...

**... Aber zumindest aus heutiger
Sicht nur die halbe Wahrheit, oder?**

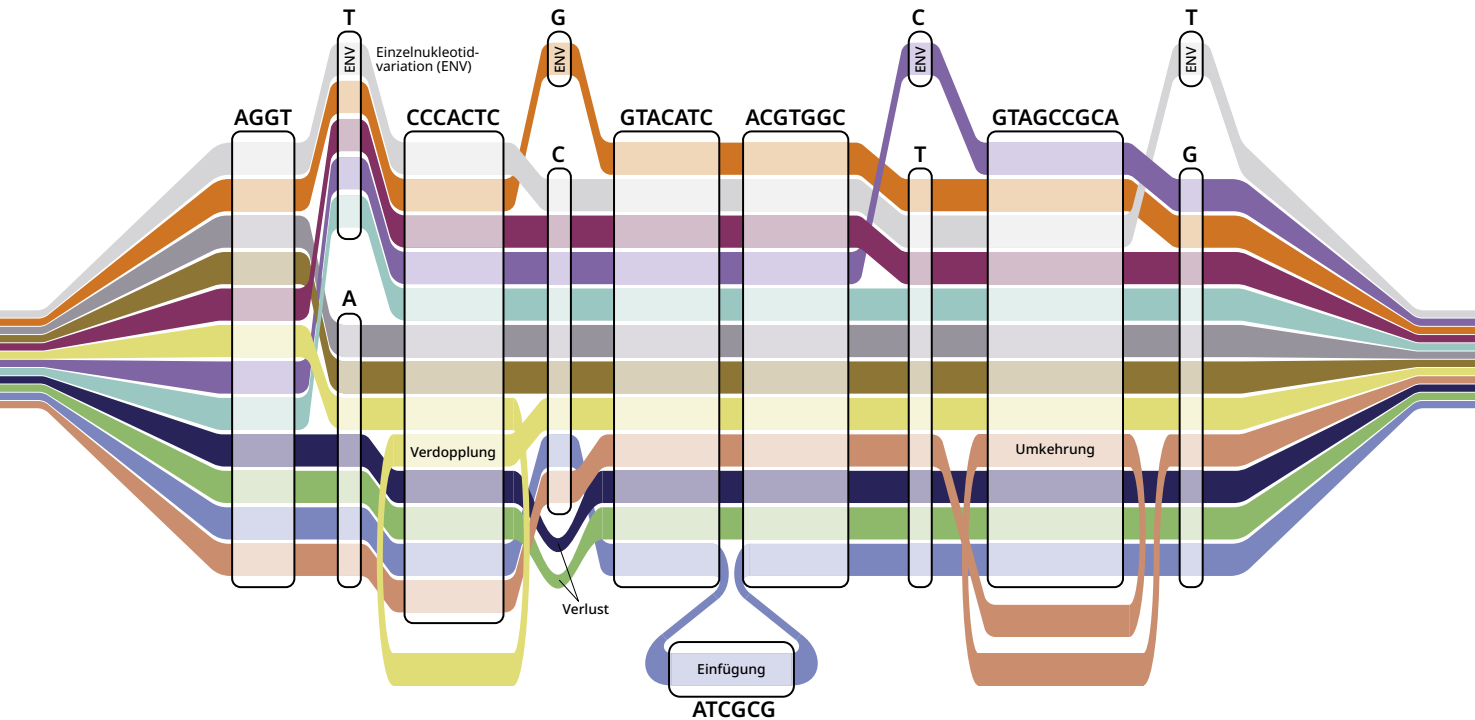
Na ja, erst einmal haben die Kolle-
ginnen und Kollegen damals nicht
den kompletten genetischen Code
des Menschen entschlüsselt, da
gab es große Lücken, sodass am
Ende nur 80 – 90 % der Sequenz der
menschlichen DNA veröffentlicht
wurden. Das Zweite: Viele Sequen-
zen waren fehlerhaft. Das Dritte:
Die gesamte Bedeutung des Codes
wurde damals nicht verstanden.

Und als Letztes: Die damals veröffent-
lichte DNA-Sequenz stammte aus
technischen Gründen von verschie-
denen Individuen, deren Teilsequen-
zen man aneinandergereiht hatte.
Die veröffentlichte Sequenz war
also ein Kompromiss aus Sequenzen
verschiedener Menschen, die man
in Buffalo, USA, wo das Labor war,
rekrutiert hatte.

**War es vom damaligen US-Präsi-
denten Bill Clinton zu dramatisch,
als er sagte, „dass wir jetzt die
Sprache lernen, mit der Gott das
Leben schuf“?**

Nein. Ohne in die Diskussion
einzusteigen, wer das Leben schuf,
teile ich seine Euphorie bis heute.
Wir haben die sechs Milliarden

Das bisherige Referenzgenom für einen Menschen (gerade Linie hier unten) setzt sich aus DNA-Abschnitten verschiedener Menschen zusammen – was unter anderem technische Gründe hatte.



DNA-Bausteine unserer Zellen entziffert. Für mich als junger Wissenschaftler war das eine enorme Motivation. Und wir lernen immer mehr über den Code, in dem das Leben verborgen ist.

Wie weit ist der Lernprozess gediehen? Bekommen wir bald ein lückenloses, fehlerfreies Genom eines einzigen Individuums?

Die Methoden, um Genome zu sequenzieren, haben sich in den vergangenen Jahren dramatisch verbessert. Jetzt fehlt noch weniger als ein Prozent. Ich erwarte, dass wir in den kommenden zwei, drei Jahren erstmals das komplette Genom eines einzelnen Individuums in bester Auflösung haben werden.

Dadurch werden wir noch mehr über Krankheitsprozesse lernen.

Trotz aller Unzulänglichkeiten wurde ja seit 20 Jahren mit den Daten von damals gearbeitet, auch mit dem sogenannten Referenzgenom. Was ist das?

Das Referenzgenom ist die lineare Aneinanderreihung der genetischen Bausteine, das war sozusagen die erste Weltkarte, die beschreibt, wie das Erbgut des Menschen aussieht. Auf die beziehen wir uns noch heute. Wenn ich das Genom eines Patienten oder einer Patientin sequenziert habe, vergleiche ich es mit dem Referenzgenom, um zu sehen, ob etwas krankhaft verändert ist.

Das Pangenom zeigt die Genome verschiedener Menschen (hier im Bild von zwölf Personen) jeweils als fortlaufenden Strang. Wo sich die DNA-Sequenzen unterscheiden, fächert sich die Darstellung auf. Im Bild oben sind mögliche Arten von Unterschieden beispielhaft veranschaulicht.

päische und amerikanische Genome sequenziert wurden. Mit neuen hochmodernen Methoden sequen-

zieren wir jetzt die vollständigen Genome von 350 Individuen aus allen möglichen Teilen der Erde. Und wir füttern damit ein Computerprogramm, das alle Sequenzen gemeinsam abbildet. Wir zünden damit die zweite Stufe des humanen Genomprojekts.

Ist das nur Romantik oder auch nützlich für die Wissenschaft?

Das Pangenom wird uns neue Türen öffnen. Es wird uns die wenigen Unterschiede in unserem ewig langen identischen Erbgut zeigen. Alles dargestellt in einem Bild. Inzwischen ist das Erbgut von 47 Menschen entschlüsselt: Dort, wo sich ihre Sequenzen gleichen, sieht man nur eine Linie, die die jeweils identischen aneinandergeordneten DNA-Bausteine zeigt. An einigen wenigen Stellen aber legt das Programm verschiedene Linien nebeneinander, weil die Sequenzen dort voneinander abweichen. Erst mit dieser Pangenom-Abbildung werden wir der Aufgabe gerecht, ein Abbild des Erbguts für alle Menschen zu schaffen.

Wenn das aber so ein Mischmasch ist und lücken- und fehlerhaft: Wieso können wir daraus Schlüsse über gesund und krank ableiten?

Die Information, was nicht normal ist, leiten wir heute vor allem von Genomen von Patienten und Patientinnen ab. Wenn sie bestimmte Symptome haben und man dann im Vergleich mit dem Referenzgenom genetische Abweichungen sieht, ist das natürlich ein hochwertiger Hinweis. Deshalb war schon die damalige lückenhafte Sequenz ein Türöffner für die Forschung; So hat man zum Beispiel die genetische Basis der chronisch-myeloischen Leukämie geklärt, was dazu führte, dass dieser Krebs seitdem sehr gut zu behandeln ist. Auch vieles in der heutigen Immuntherapie von Krebs basiert auf den Daten des Referenzgenoms. Da zeigen bestimmte Stellen im Genom an, ob die Therapie wahrscheinlich ansprechen wird oder nicht. Das ist revolutionär.

Jetzt gibt es ja das sogenannte Pangenom des Menschen, an dem Sie mitarbeiten. Was ist das denn?

Das Pangenom ist ein im Kern sehr romantisches Projekt: Wir wollen damit in der Genetik mehr Gleichheit schaffen, weil bisher meist euro-

Stammen diese voneinander abweichenden Sequenzen innerhalb des Pangenoms jeweils von einzelnen Individuen?

Ja. Sie sind nicht länger aus DNA-Sequenzen verschiedener Menschen zusammengesetzt. Der Computer zeigt die Varianten parallel an. Der Computer kann aber jederzeit wieder zurückrechnen, wie das einzelne Genom ausgesehen hat.

Wie hoch ist die Übereinstimmung in den Genomen der 47 Menschen, die bereits für das Pangenom-Projekt ausgewertet worden sind?

In der Abfolge der DNA-Bausteine sind sie zu durchschnittlich 99,9 % identisch. Das heißt zum Beispiel: Obwohl ein Europäer, ein Afrikaner und ein Ostasiater äußerlich unterschiedlich wirken, unterscheiden sie sich genetisch nur zu einem winzigen Bruchteil.

Hat Sie das überrascht?

Nein. Der Homo sapiens ist in Afrika entstanden und in mehreren Auswanderungswellen in die Welt gezogen. Selbst den Inuit am Nordpol und den Aborigines in Australien sind wir genetisch ähnlicher, als wir vielleicht denken.



Das bedeutet ja: Die genetischen Unterschiede zwischen sehr unterschiedlich aussehenden Menschengruppen wie Europäern oder Ostasiaten sind letztlich winzig?

Genau. Alle Unterschiede stecken in einem Promille. Eine Ursache für diese Unterschiede ist der sogenannte Random Drift in Menschengruppen, die ja in der Regel untereinander Nachkommen haben. So können sich zufällig genetische Merkmale herausbilden, die sich von anderen Gruppen unterscheiden, zum Beispiel Unterschiede in der Augenform.

Was haben wir bisher aus den Daten des Pangenoms gelernt?

Zum einen haben wir die bisher beste Karte struktureller Unterschiede des Erbguts zwischen Individuen erstellt. Strukturelle Unterschiede, auch Strukturvarianten genannt, sind Mutationen, die über einen veränderten Nukleotid-Baustein hinausgehen. Sie können in verschiedenen Größen auftreten und haben das Potenzial, die Funktion und die Aktivierung von Genen zu beeinflussen. Sie können auch mit genetischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden, wenn sie in kritischen Bereichen des Genoms auftreten oder die Gen-

regulation stören. Wir können solche Abweichungen nun besser und leichter ermitteln. Außerdem können wir seltene Mutationen besser identifizieren und verstehen.

Das klingt nach einem Quantensprung!

Absolut. Trotzdem wird es nicht von einem auf den anderen Tag in der Präzisionsmedizin eingesetzt werden, weil es eben nicht so intuitiv nutzbar ist wie das bisherige Referenzgenom, das einfach eine Linie an DNA-Bausteinen zeigt. Da müssen sich Forschende, Medizinerinnen und Mediziner erst dran gewöhnen. Aber das wird passieren, weil das Neue einfach besser und präziser ist. Da bin ich sicher.

Sind Auffälligkeiten an einem Genom mithilfe des Pangenoms schwieriger zu bestimmen?

Im Prinzip ist es mit dem Pangenom sogar einfacher. Wenn erstmal alle Gruppen der Menschheit abgebildet sind, dann wird es viel einfacher sein zu sagen: Was ist eine genetische Auffälligkeit und was ist eine normale Variante?

Bei welchen Erkrankungen verspricht man sich Fortschritte?

Seltene Erberkrankungen – und davon gibt es viele Tausende – werden anhand des Pangenoms sicher leichter aufzuklären sein. Auch Mutationen, die beim Krebs zur Krankheitsentstehung beitragen, sind dann noch besser zu ermitteln. Wenn wir auch Genome von bestimmten Gruppen von Menschen haben, kann es durchaus sein, dass wir Genvarianten finden, die in einer Gruppe normal sind, in einer anderen aber vielleicht krankheitsmachend sind und zu irgendwelchen Symptomen führen.

Wie lange dauert es, mit den neuen Methoden ein ganzes Genom zu sequenzieren?

Mit den neuen Methoden dauert die Datenauswertung, inklusive der Sequenzierung, teilweise nur wenige Stunden statt wie bislang Tage. Da überlegen einige Medizinerinnen und Mediziner jetzt schon, ob man zum Beispiel bei einer komplexen Tumoroperation das Genom des entnommenen Krebsgewebes noch während der OP sequenziert, um die weitere OP darauf ausrichten zu können. Denn auch schon mit partiellen Informationen kann die Medizin sehr viel anfangen.



Jan Korb erforscht als Bioinformatiker und Genetiker unter anderem, wie Strukturvariationen im Erbgut mit Krebserkrankungen oder Erbkrankheiten zusammenhängen.

Eine Sicherheitskopie des Lebens

Wieso kriegen Elefanten fast nie Krebs? Warum riechen Hunde 10000-mal besser als der Mensch? Und weshalb können Schmetterlinge ultraviolettes Licht sehen?

Antwort finden wir in den Genen. Also schnell sichern, bevor es zu spät ist: Das globale Forschungsnetzwerk Earth BioGenome Project (EBP) will binnen zehn Jahren sämtliche heute bekannten 1,8 Millionen Arten sequenzieren: alle Tiere, Pflanzen, Pilze und Einzeller mit Zellkern.

Die Zeit drängt. „Wissenschaftler gehen davon aus, dass bis zum Ende des Jahrhunderts mehr als die Hälfte aller Arten von der Erde verschwinden werden, und zwar mit unbekannten, aber möglicherweise katastrophalen Folgen für das menschliche Leben“, sagt Harris Lewin, Evolutionsbiologe aus Kalifornien und Vorsitzender der EBP-Arbeitsgruppe. Salopp gesagt: Wenn der Mensch schon die Natur zerstört, wäre es doch gut, den Bauplan dafür zu sichern. Ihre Geheimnisse zu bewahren, auch wenn wir viele noch nicht verstehen. Etwa wie Ökosysteme funktionieren, was Pflanzen besonders nahrhaft macht oder wie eben Elefanten gesund bleiben.

Earth BioGenome Project und angeschlossene Projektnetzwerke

www.earthbiogenome.org/affiliated-project-networks

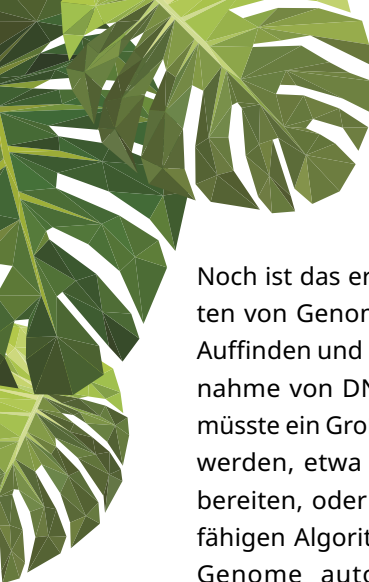


Das *Earth BioGenome Project* versteht sich selbst als Moonshot der Biologie und fußt auf der Arbeit zahlreicher bestehender Institutionen. Mit dabei sind der *Darwin Tree of Life*, das *Deep-Ocean Genomes Project*, *African BioGenome Project* oder das *Polar Genomes Project*, *10 000 Bird Genomes*, *5000 Insect Genomes*, *10 000 Plant Genomes*, ... Außerdem Museen, Botanische Gärten, Aquarien und Zoos.





Um den Back-up rechtzeitig zu erstellen, sind Forschende von 56 verschiedenen Institutionen weltweit in Wüsten, Wäldern, Steppen und Gewässern unterwegs, retten Erbgut und heben genetische Schätze. Der Zeitplan ist ehrgeizig: Bis 2025 soll für jede der etwa 9400 bekannten Familien der Eukaryoten jeweils eine Genomsequenz vorliegen, derzeit sind es aber gerade einmal 743. Bis 2029 sollen dann sämtliche Gattungen genetisch erfasst sein, 180 000 an der Zahl. Und bis Anfang der 2030er hofft man, alle 1,8 Millionen heute wissenschaftlich beschriebenen Arten genomisch kartiert zu haben. Vollständigkeit ist dabei für die Forschenden das A und O. Denn nur dann könne man verstehen, wie sich der Baum des Lebens verzweigt habe, wie sich einzelne Arten an ihre Lebensräume angepasst und welche Abschnitte auf der DNA für evolutionäre Beschleunigung gesorgt haben.



Noch ist das erforderliche Tempo von Hunderten von Genomen pro Tag nicht erreicht. Das Auffinden und Sammeln von Arten und die Entnahme von DNA-Proben ist aufwendig. Auch müsste ein Großteil des Prozesses automatisiert werden, etwa mit Robotern, die Proben vorbereiten, oder leistungsfähigen Algorithmen, die Genome automatisiert zusammensetzen können. Doch die Mühe lohnt – EBP zitiert den 2021 verstorbenen Edward O. Wilson, eine Größe in der Evolutionsbiologie: „... jedes

Fitzelchen biologischer Vielfalt ist unbezahlbar, muss verstanden und wertgeschätzt werden und darf niemals kampfflos aufgegeben werden.“ Denn mit jeder Art, die für immer verschwindet, endet ein ununterbrochener Glücksfall seit Anbeginn. Oder, wie es die EBP-Verantwortlichen sagen: „Jede Spezies ist ein einzigartiges Experiment der Evolution und Ergebnis einer ungebrochenen Linie an geglückten Experimenten.“

„Jede Spezies ist ein einzigartiges Experiment der Evolution und Ergebnis einer ungebrochenen Linie an geglückten Experimenten“

Earth BioGenome Project

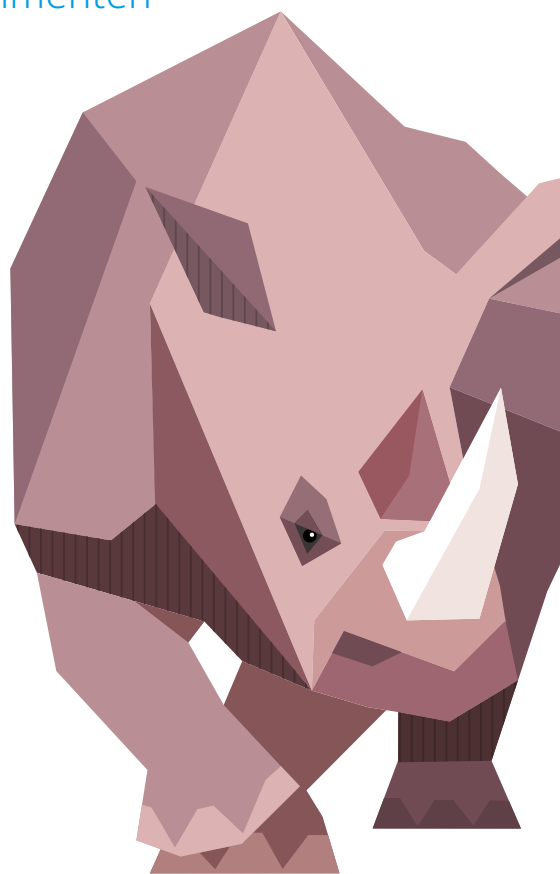


10 000 000

Eukaryotenarten insgesamt

davon 1 800 000
wissenschaftlich beschriebene Arten

1896
bereits für das EBP sequenzierte Arten





Seit über 150 Jahren untersuchen Forscher das Axolotl. Weil der mexikanische Lurch mit dem sympathischen Lächeln etwas Einzigartiges kann: Verletzte Körperteile wachsen ihm nach, Beine, Rückenmark, Augen, das Herz und selbst sein Hirn.

Nach jahrelanger Arbeit schaffte 2019 ein internationales Forschungsteam, das Axolotl-Genom zu sequenzieren. Eine Mammutaufgabe, denn das Tier besitzt das längste Genom, das je sequenziert wurde: 31 Milliarden Basenpaare, zehnmal mehr als beim Menschen. Jetzt wird daran geforscht, welche Gene sich an- und welche abschalten beim Nachwachsen der Lurch-Organen. Mit dem ultimativen Ziel, diese Informationen eines Tages für den Menschen zu nutzen und womöglich „Regenerations-Gene“ in Gang zu setzen bei Gelenkverschleiß, Rückenmarksverletzungen oder Schlaganfällen.

Das Axolotl selbst ist übrigens kategorisiert als „vom Aussterben bedroht“.

„Wir sind an der Schwelle zur Informationsmedizin“

Medizinische Forschung blickt tief wie nie in körperliche Prozesse. Ein Gespräch mit Prof. Christopher Baum vom Berlin Institute of Health (BIH), das die Brücke zwischen Forschung und Behandlung schlägt.

Herr Prof. Baum, wo steht die medizinische Forschung heute?

Ganz einfach: Wir sind an der Schwelle zu einem neuen Zeitalter, an der Schwelle zur Informationsmedizin.

Was meinen Sie damit? Woher kommen wir denn?

Schon immer haben wir uns ja gefragt, was uns als Menschen ausmacht. Die Mediziner zu Goethes Zeiten sagten: Ungefähr 80 Organe machen uns aus – Anatomie. Rudolf Virchow erkannte im 19. Jahrhundert die Zellen als Grundlage. Heute wissen wir, dass der Mensch aus Hunderttausend Milliarden Zellen besteht, von der fast jede unser Genom enthält – rund 20000 Gene, die ungefähr 150000 mögliche RNAs kodieren, aus denen ungefähr eine Million Proteinformen entstehen können. Als Mensch ist in Ihnen genetisch eine biologische Gesamtinformationsmenge äquivalent zu geschätzt 10^{23} Byte abgebildet. Das könnte kein Computer darstellen ...

... aber die Forschung kann es erfassen?

Künstliche Intelligenz gibt uns erstmal das Werkzeug in die Hand, mit diesen ungeheuren Datenmengen zu arbeiten und die Informationsprozesse, die die Gene anstoßen, besser zu verstehen. Im gesunden Körper und, im Vergleich dazu, im kranken.

Liegt es denn an den Genen, wenn man krank wird?

Die große Gruppe der sogenannten Seltenen Erkrankungen geht auf einen einzelnen Gendefekt zurück, der in allen Körperzellen vorliegt. Daneben gibt es genetische Dispositionen für häufige Formen erworbener Erkrankungen, etwa für Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes oder bestimmte Infektionskrankheiten. Aber – und das ist die wichtige Nachricht: Wir sind unseren Genen nicht ausgeliefert! Wir können das im Genom kodierte Muster über den Lebensstil so beeinflussen, dass genetische Krankheitsrisiken nicht oder nur moderat zum Tragen kommen. Denn nicht nur der Erwerb von Mutationen, sondern auch die Ebene der Genregulation hängt mit Umwelteinflüssen und dem Lebensstil zusammen. Bei vielen Erkrankungen ist die Genregulation aus der Balance geraten.



**Dann müsste
man also auch
erfassen, wie
ein Mensch
lebt, wenn
man Krank-
heiten weiter
erforschen
will?**

Das haben wir am
neu gegründeten
Rahel Hirsch Center
an der Berliner Charité vor.

Warum erkrankt ein Mensch und ein anderer nicht? Wo genau nehmen Krankheiten ihren Ausgang? Sind wir mit dem, was uns krank macht, vielleicht gar mehr determiniert von dem, was wir sozial erleben und was uns kulturell ausmacht, als von unseren genetischen Einflüssen? Wir beginnen erst, uns über die Komplexität all dieser Informationsebenen Gedanken zu machen – genetische Informationen eingeschlossen.

Wieso gilt das auch für genetische Informationen – das menschliche Erbgut ist doch entschlüsselt?

Zum einen wegen der schieren Masse der genetischen Information, denn zu Ihren 20000 Genen kommt nochmal die Gesamtzahl der Gene

Ihres Mikrobioms hinzu
– eine wichtige Schnitt-
stelle zwischen Umwelt
und Körper. Außerdem
haben Sie nicht nur ein

Genom. Fast alle Ihre Zellen
haben Varianten Ihres Genoms, die
sich leicht von den anderen unterscheiden
aufgrund von Mutationen, die sich im Laufe des
Lebens ansammeln. Was dieses Mosaik leicht
unterschiedlicher Genome in den einzelnen

Zellen bedeutet, das wissen wir für den Krebs inzwischen recht gut. Dort wurde zum Beispiel erkannt, dass es innerhalb des Tumors Zellbereiche mit unterschiedlichen Mutationen gibt, was sich massiv auf die Therapie auswirkt. Abseits davon verstehen wir noch zu wenig, wie sich Mutationen im Wettbewerb der Zellen im Körper und im Dialog mit Umweltfaktoren auswirken.

Unterscheidet sich das dann von Mensch zu Mensch?

Letztlich ja. Wir sind auf dem Weg zur Präzisionsmedizin. Sie hängt enorm davon ab, wie genau wir die individuelle Besonderheit eines Menschen ablesen können gegen das, was alle anderen ausmacht. Dafür müssen wir verschiedenste Daten erfassen und integrieren. Deshalb ist es auch so wichtig, dass die regulatorischen Voraussetzungen geschaffen werden, dass wir

mit Daten arbeiten können. Wir befinden uns heute an einer Schwelle wie einst die Anatomie: Erst als die Leichenspende legal wurde, konnte Anatomie als empirische Wissenschaft gegründet werden. Das brachte damals den Übergang zur modernen Medizin.



Prof. Dr. Christopher Baum ist Vorsitzender des Direktoriums vom Berlin Institute of Health an der Charité (BIH). Das Rahel Hirsch Center für Translationale Medizin (RHC) bringt als Zentrum für genom- und datenbasierte Medizin Forschung und Behandlung unter ein Dach.

Akdf adlkfj!

Wie bitte? – Richtig, das unübersichtliche Dickicht der Daten der Hochleistungsrechner und Künstlichen Intelligenz muss erst einmal zugänglich und nutzbar gemacht werden. Das machen Bioinformatiker wie Dr. Andreas Steffen.

„Wir haben heute so komplexe biologische Daten, dass menschliche Gehirne sie nicht mehr fassen können. Keine Forschungsgruppe allein kann sie verstehen, keine Institution allein mit ihrer Rechenleistung fassen. Um aus Millionen von Datenpunkten überhaupt noch Rückschlüsse zu ziehen, braucht es neben Kooperation und Künstlicher Intelligenz auch die Visualisierung von Daten.“

Das machen Bioinformatikerinnen und -informatiker, Menschen, die trilingual sind: Sie sprechen die Sprache der Biologie, der Künstlichen Intelligenz und der Softwarearchitektur. Ihr Ziel: Datenvisualisierungen, mit denen Forschende Hypothesen bilden und überprüfen können. Etwa bei genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), die untersuchen, ob körperliche Merkmale oder Krankheiten mit bestimmten winzigen Variationen in der DNA zusammenhängen. Solche minimalen Unterschiede in der Nukleotid-Abfolge der DNA verschiedener Menschen – sogenannte SNPs (gesprochen „snips“) – sind normal: Sie machen letztlich unsere

Punkte über einem gewissen Level zeigen genetische Varianten an, die signifikant mit einem körperlichen Merkmal wie z. B. krankheitsauslösendem Übergewicht in Verbindung gebracht werden können.

Individualität aus. Wenn sich aber bei einer bestimmten Patient:innengruppe eine ganz bestimmte Variation häuft, dann könnte das mit der Erkrankung zusammenhängen.

Wir scannen also beispielsweise die Genomdaten Hunderttausender Menschen mit krankheitsauslösendem Übergewicht. Unsere Visualisierung zeigt für jeden SNP einen Punkt auf einer XY-Achse. Die Y-Achse zeigt, wie statistisch signifikant der SNP mit dem untersuchten Merkmal assoziiert ist. So entsteht ein Band aus Punkten aller untersuchten Menschen, die nicht weiter bedenklich sind. Hüpfen wir auf einen solchen

prüfen, was diese DNA-Variation in den Zellen molekular macht. Wie sie zum Beispiel zu starkem Übergewicht beiträgt.

Genomweite Assoziationsstudien helfen beim Verständnis von krankheitsauslösendem Übergewicht, Entzündungskrankheiten, Immunkrankheiten, dem metabolischen Syndrom, Endometriose, Alzheimer oder der Parkinson-Erkrankung. Die Arzneimittelforschung erkennt damit auch mögliche neue Angriffspunkte (Targets) für Medikamente. Und diese Studien verringern ein weiteres Problem: Wirkstoffe für neue Erkrankungen funktionieren oft ganz hervorragend bei Tieren und in Zellversuchen, versagen dann aber in klinischen Studien mit Menschen. Studien zeigen, dass Targets mit solcher genetischen Evidenz mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer erfolgreichen Arzneimittelentwicklung führen.“



Dr. Andreas Steffen leitet eine Chemoinformatik- und Data-Engineering-Gruppe in der Arzneimittelforschung von Pfizer.

„Um aus Millionen von Datenpunkten überhaupt noch Rückschlüsse zu ziehen, braucht es neben Kooperation und Künstlicher Intelligenz auch die Visualisierung von Daten.“

Punkt aber aus der Reihe, heißt das, dass sich eine DNA-Variation überdurchschnittlich häuft. Die Visualisierung ist so programmiert, dass man nun sehen kann, ob dieser DNA-Abschnitt ein Gen ist, ein genregulierender Bereich oder ein statistisches Artefakt und damit irrelevant. Das Programm zeigt auch an, ob der SNP bereits bei anderen Krankheiten aufgefallen ist – und wie stark. Nun können Forschende im Labor

Wie wir kaputte Gene reparieren können

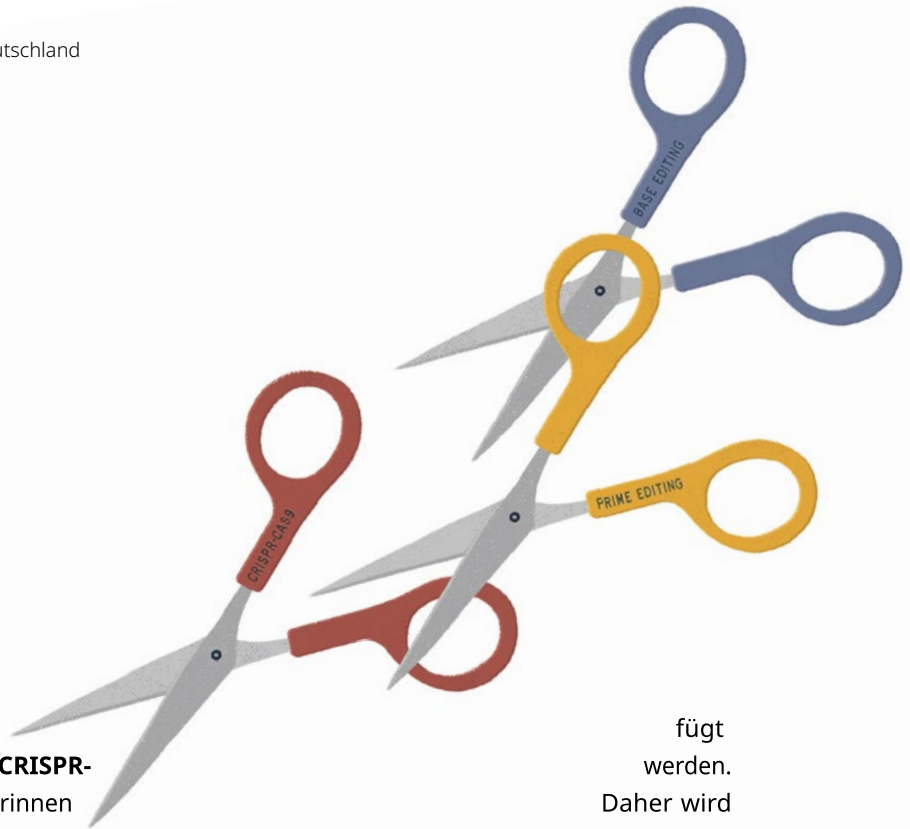
Von Geburt an blind. Muskelschwund, bis man nicht mehr laufen, essen oder atmen kann. Nahezu null Abwehr gegenüber Viren und Bakterien. Lebenslange Gefahr, schon bei einer kleinen Schnittwunde lebensgefährlich viel Blut zu verlieren: Seltene Erbkrankheiten konnten bislang in den allermeisten Fällen nicht ursächlich behandelt werden. Gentherapien wollen sie an der Wurzel packen – dem defekten Gen.

Das Gen-Taxi

Bei monogenetischen Erbkrankheiten weiß man genau, welches Gen defekt ist und der Zelle eine falsche Bauanleitung für ein bestimmtes Protein liefert (s. Seite 6). Es gibt nun Methoden, **eine gesunde Kopie des defekten Gens** in die Zelle zu bringen. Die häufigste Anwendung sieht vor, die Erbsubstanz aus einem speziellen Virus zu entfernen und dieses Virus damit unschädlich zu machen. Die verbleibende Virushülle kann nun als „Taxi“ genutzt werden. Es ist so gestaltet, dass es seine Zielzellen genau anpeilen kann. Dort angekommen, schleust es das gesunde Gen in die Zellen. Diese stellen nun das ordnungsgemäß arbeitende Protein her, welches sie aufgrund des geerbten defekten Gens bisher nicht produzieren konnten.



Wie geht das ...? | Führt das Taxi mit dem therapeutischen Gen oder dem CRISPR-System eigentlich zu jeder einzelnen Zelle des anvisierten Organs? Nein. Aber es kann reichen, wenn nur ein Teil der Zellen genkuriert ist, um ausreichend gesundes Protein zu produzieren.



Die Genschere

Die Entdeckung der „Genschere“ **CRISPR-Cas9** durch die beiden Genforscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna wurde 2020 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet und ist Ausgangspunkt für verschiedene Arten der Gentherapie:

Bei der klassischen **CRISPR-Cas9-Methode** schickt man

die Genschere – das Enzym Cas9 – und eine „Leit-RNA“ per Gentaxi (meist ein Fetttröpfchen) zu Zielzellen. Sie wer- spielsweise direkt ins Organ gespritzt oder finden über das Blut ihr Ziel. Einmal in den Zellen ange- kommen, lagert sich die Leit-RNA im Zellkern genau dort an den DNA- Strang an, wo der Defekt besteht. Die DNA-Doppelhelix entknäult sich. Cas9 schneidet jetzt beide Stränge der DNA-Doppelhelix durch und löst so den defekten DNA-Bereich heraus. Für manche Erberkrankungen ist dieser Akt schon die Therapie. Für andere muss in einem zweiten Schritt ein gesundes, im Labor hergestelltes Gen in die Schnittstelle eingefügt werden. Der Körper repariert den vom Schnitt verursachten Doppelstrangbruch selbst. Dabei können zu einem geringen Prozentsatz unbeabsichtigt Basenpaare gelöscht, ausgetauscht oder hinzuge-

fügt werden.

Daher wird nun weiter daran gearbeitet, die CRISPR-Cas9-Methode noch exakter und nebenwirkungsärmer zu machen.

Prime Editing ermöglicht gezieltes Editieren, ohne doppelsträngige DNA-Schnittstellen zu erzeugen. Die Genschere

schneidet nur einen der beiden Stränge durch und hat im Gen-Taxi zudem ein Enzym dabei, das die neue, korrekte Information an der Schnittstelle einbaut. Die Anleitung dafür bringt die Leit-RNA mit, die nun also eine Doppelfunktion hat: Schnittstelle finden und sofort Korrektur vornehmen. Weil die beiden DNA-Stränge nach dieser Veränderung nicht mehr zueinander passen, schneidet ein modifiziertes Cas9-Enzym in einem finalen Akt auch den nicht editierten Strang. Das hat weniger unbeabsichtigte Folgen als beim klassischen CRISPR-Cas9-Ansatz (siehe oben).

Beim **Base Editing**, das auf den Harvard-Chemiker und -Biologen David R. Liu zurückgeht, wird gar kein DNA-Strang durchgeschnitten. Stattdessen korrigiert ein Enzym *eine einzige* mutierte Base in einer Art minimal-invasiver chemischer OP am offenen Gen. Die Methode funktioniert nur bei Erkrankungen, die auf *einer einzigen* mutierten Base in einem einzigen Nukleotid basieren – wie beispielsweise bei der Sichelzellanämie. ■



Ich kam gegangen
zuo der ouwe:
dô was mîn friedel komen ê.
Dâ wart ich empfangen,
hêre frouwe,
daz ich bin saelic iemer mê.
Kuster mich? wol tûsentstunt:
tandaradei,
seht wie rôet mir ist der munt.



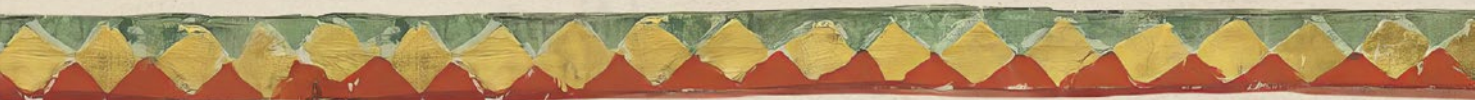
Ich kam
zu der Au:
da war mein Liebster schon da.
Dort wurde ich empfangen,
edle Frau,
dass ich für immer glücklich bin.
Küsste er mich? Wohl tausendmal:
tandaradei,
seht, wie rot mir ist der Mund.



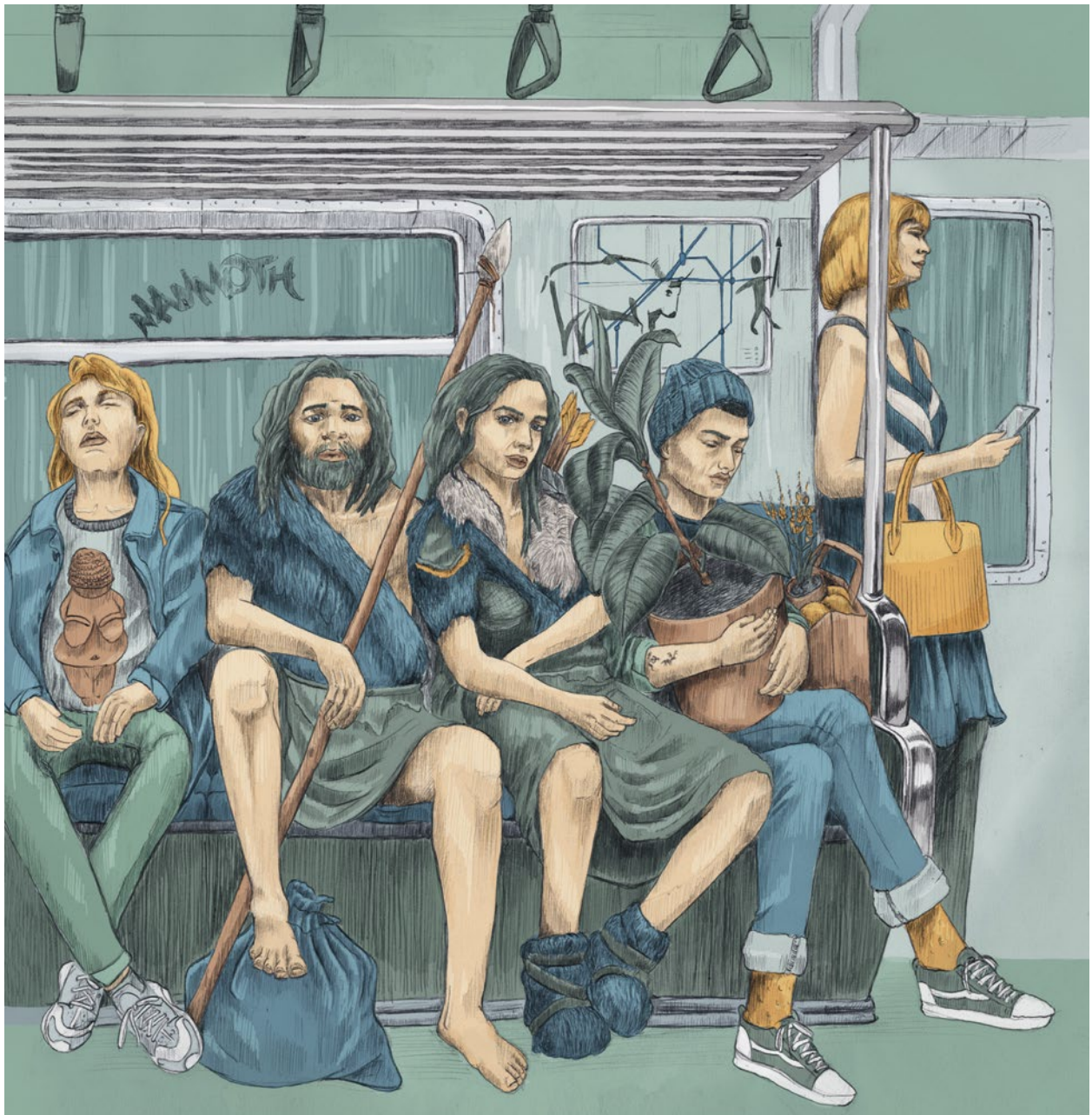
„Under der linden“, Strophe 2



Walther von der Vogelweide: Lebt heute noch irgendwo ein Nachfahre des Lyrikers? Falls ja, hat dieser noch dessen markante Nase oder vielleicht seinen wippenden Gang? Nein, natürlich hat sich der Genpool der Familie Vogelweide verändert. Genauso wie ihre Sprache: In der Tat könnte sich Walther mit seinem Verwandten des 21. Jahrhunderts nicht unterhalten, obwohl die beiden ein ungebrochenes Band von Generationen verbindet, in dem jeder Vater mit seinem Kind reden konnte, und das wiederum mit seinem Kind. Sinn und Seele des Gedichts sind nach 800 Jahren unverändert, so wie sich Walther und sein Ahn zu 99 % genetisch gleichen. Nur die Worte haben sich über die Jahrhunderte um ein Tick verändert, so wie die Gene und die Nase der Dichterfamilie.



A satirical illustration of a subway car where prehistoric and modern people coexist. Four prehistoric individuals sit on a bench: a man with a spear, a woman with a spear and arrows, a man with a spear and a bag, and a woman with a spear and a bag. A modern woman stands at the door holding a smartphone. The word 'MAMMOTH' is graffiti on the wall.



Frau Kelso, die Paläogenetik ist keine 40 Jahre alt. Wie weit kann sie eigentlich zurückschauen?

Wenn wir Knochen aus sehr kalten Dauerfrost-Regionen haben, dann hält die DNA sehr, sehr lange. Wir hatten schon DNA aus einem Mammutknochen, die eine Million Jahre alt war. Der Permafrost wirkte wie ein Kühlschrank.

Und wie weit schauen Sie beim Menschen zurück?

Die älteste erhaltene menschliche DNA stammt aus einem Neandertaler-Knochen aus dem heutigen Spanien und ist 400 000 Jahre alt. Diese DNA ist sehr fragmentiert, fast alle Stücke sind weniger als 40 Nukleotide lang.

Wie können Sie aus solchen Fragmenten das Genom eines Urmenschen ablesen?

Wir puzzeln die DNA-Teile am Computer zusammen. Die Methodik der DNA-Sequenzierung und der rechnergestützten Auswertung der Daten hat sich in den vergangenen 15 Jahren massiv verbessert.

Was sieht die Paläogenetik, was Archäologen oder Historiker nicht sehen?

Unsere Forschungsbereiche ergänzen sich gegenseitig – ein prominentes Beispiel ist die Entdeckung einer dritten Menschengattung vor 13 Jahren. Damals hatten Archäologen in der Denisova-Höhle in Asien ein winziges Knochenfragment eines kleinen Fingers gefunden. Sie hielten es für das Überbleibsel eines Neandertalers oder eines modernen Menschen. Dann zeigte unsere DNA-Analyse allerdings, dass es weder das eine noch das andere war, sondern eine dritte Menschengattung, die man Denisova-Mensch nannte. Bis vor 40 000 Jahren lebten also mindestens drei Menschenarten – Neandertaler, Homo sapiens und Denisovaner – gemeinsam auf der Erde. Die DNA-Sequenzen vom Homo sapiens mit diesen beiden Urmenschen stimmen zu 99,7 % überein.

Was haben Sie noch herausgefunden, was man bislang nicht wusste?

Dass der Neandertaler und wir Cousins und Cousinen sind, nicht Schwestern und Brüder. Der Neandertaler und der moderne Mensch haben sich seit 500 000 Jahren unabhängig voneinander entwickelt. Als sich der moderne Mensch von Afrika aus über die Welt verteilte, traf er vor etwa 50 000 Jahren außerhalb Afrikas auf die Neandertaler. Beide hatten Sex miteinander und dadurch gemeinsame Nachkommen – was seit Jahrzehnten heiß diskutiert worden war. Jetzt wissen wir es.

Wie haben Sie das herausgefunden?

Wir haben die sequenzierten Genome heutiger Menschen mit dem Neandertaler-Genom verglichen. Das Ergebnis: Jeder Mensch außerhalb von Afrika trägt in seinem Genom ungefähr 2 % DNA-Sequenzen, die vom Neandertaler stammen. Das sind bei jedem Menschen zwei andere Prozent. Insgesamt dürften sich noch 40 % der Neandertaler-DNA in den Genomen der modernen Menschen außerhalb von Afrika finden.

Warum tragen wir dieses Urmenschen-Erbe bis heute in uns?

Das erforschen wir noch. Alles, was der moderne Mensch der Steinzeit nicht brauchen konnte, wurde schnell wieder aus seinem Genom rausgeworfen. In vier oder fünf riesigen Abschnitten unseres Genoms mit vielen Genen tauchen niemals Neandertaler-DNA auf. Womöglich sind dort Gene versammelt, die für uns einzigartig sind. In vielen weiteren Abschnitten unseres Genoms hat die Neandertaler-DNA allenfalls einen geringen Einfluss. Allerdings gibt es ein paar Regionen, in denen bei vielen heutigen Menschen fast immer Neandertaler-DNA auftaucht, was darauf hindeutet, dass sie für unsere Vorfahren wichtig gewesen sein könnte.

Welche Funktion haben diese Genom-Regionen?

Meist sind das DNA-Abschnitte, die wir brauchen, um mit bestimmten Umweltbedingungen besser fertig zu werden: mit Krankheitskeimen, dem Klima oder bestimmten Nahrungsquellen. Als Homo sapiens in Europa und dem westlichen Asien auf den Neandertaler stieß, hatte Letzterer sich schon Hunderttausende Jahre lang genetisch an seine Umwelt angepasst. Homo sapiens übernahm dann genau diese Gene.

Die Paläogenetik geht auf den schwedischen Mediziner und Biologen Svante Pääbo zurück – heute Direktor des Max-Planck-Instituts (MPI) für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig. Bereits als Doktorand isolierte er erfolgreich genetische Informationen aus einer 2400 Jahre alten ägyptischen Mumie und erhielt 2022 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.



Sind **Mutanten** gut oder böse?

Menschen erschaffen ja schon seit Jahrtausenden Mutanten, machten etwa aus dem Wolf einen Chihuahua. Das dauerte aber so lange, dass Angst vor Missbrauch nie aufkam. Mit der modernen Gentechnik aber streiten sich die Menschen, ob der Dreh am Gen Segen oder Fluch ist. Etwa GVOs, gentechnisch veränderte Organismen: Pflanzen, die derart modifiziert sind, könnten den Hunger besiegen, Biosprit liefern und das Klima retten. Sie könnten aber auch die Biodiversität verringern, Existenzen vernichten und letztendlich Leben kosten.

Schon oft standen Menschen vor der Wahl: Was tun mit neuen Superkräften? Und oft haben sie überlegt, es ganz zu lassen – Buchdruck, Dampfmaschine, Dynamit, Auto, Computer, Künstliche Intelligenz – doch hat das je funktioniert? Der Mensch hat die Wahl zwischen Wohl und Weh, so wie die X-Men der Comics, eine ganze Welt aus Mutanten, die das sogenannte X-Gen besitzen, das ihnen übermenschliche Fähigkeiten verleiht und zur Entscheidung zwingt: Polaris könnte die Erde mit ihren magnetischen Kräften erschüttern, doch hilft sie lieber in der Not. Apocalypse, dessen Kräfte ihn geradezu zum Retter prädestinieren, haut lieber zu. Wohin uns eine neue Technologie führt, ist letztlich nicht eine Frage der Technologie.

Die zwei anfordern
und regelmäßig lesen?

Hier kostenlos registrieren:



Impressum

Herausgeber – Pfizer Pharma GmbH
Gesamtverantwortung –
Carolin Crockett

Redaktion – Ina Bhatte, Henning Hesse,
Klaus Wilhelm, Kirsten Wörnle

Redaktionsbeirat – Dr. Guido Kastner,
Dr. Anette Sommer

Lektorat – Dr. Sonja Schneider,
Dana Haralambie

Gestaltung und Realisierung –
Bohm und Nonnen,
Büro für Gestaltung GmbH

Fotografien – René Maltête/GAMMA RAPHO
[S. 2f]; Eva Häberle/Midjourney [S. 4f];
yarbeer/Shutterstock [S. 10f]; Chiswick
Chap/olei@despammed.com [S. 10];
privat [S. 15, 22, 23, 30]; Narek87/
Shutterstock [S. 19]; Nixx Photography,
Serg Zastavkin/Shutterstock [S. 21];
Pfizer/Steffen [S. 23]; Codex Manesse/
Universitätsbibliothek Heidelberg [S. 26f];
H. Zell/wikicommons [S. 27]; Science Photo
Library/GSFC-SVS/NASA [S. 32]

Illustrationen – Tim Weiffenbach [S. 6f];
Steven Dohn [S. 8f]; Europäisches
Laboratorium für Molekularbiologie [S. 12f];
evanztampubolon, Konstantin Roovere,
Silvie Miskova, Weene/Shutterstock
[S. 16f]; chabanoleksandr/123RF [S. 16f];
Jens Bonnke [S. 24f]; Hans-Christian
Kogler [S. 28]; Max-Planck-Institut
für evolutionäre Anthropologie [S. 30];
Andreas Schickert [S. 31]

Druck – Pinsker Druck und Medien GmbH

Kontakt – zwei, Ina Bhatte,
Pfizer Unternehmenskommunikation,
Linkstraße 10, 10785 Berlin,
Telefon +49 (0)30 550055-51088,
E-Mail: Ina.Bhatte@pfizer.com

www.pfizer.de/zwei-magazin
www.landdergesundheit.de

zwei erscheint in deutscher Sprache. Alle
Rechte sind vorbehalten. Namentlich ge-
kennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem
Fall die Meinung des Herausgebers wieder.
Nachdruck und elektronische Verbreitung
von Artikeln, auch auszugsweise, sind nur
mit Genehmigung der Redaktion möglich.



Das dunkle Genom Vor 20 Jahren endete das Humangenomprojekt mit
einer Überraschung: Die etwa 20000 Gene, die man fand, entsprechen
nicht einmal 2 % der DNA. 98 % der DNA-Kette blieben unerklärt – es ist
das dunkle Genom, manche nannten es „Junk“.

Sie sahen nur die Sichel und ignorierten den Mond. Denn inzwischen
erkennt man dank feinerer Methoden, dass das „Dark Genome“ keinesfalls
so etwas wie Restmüll ist. Es steuert die proteinkodierenden Gene,
sorgt mit mobilen DNA-Abschnitten für evolutionären Fortschritt, und es
könnte hinter Erkrankungen wie Alzheimer oder Diabetes stecken.
Nicht zuletzt sind hier die DNA-Reste der viralen Infektionen unserer Ahnen
abgelegt. Biologie ist und bleibt ein Abenteuer.