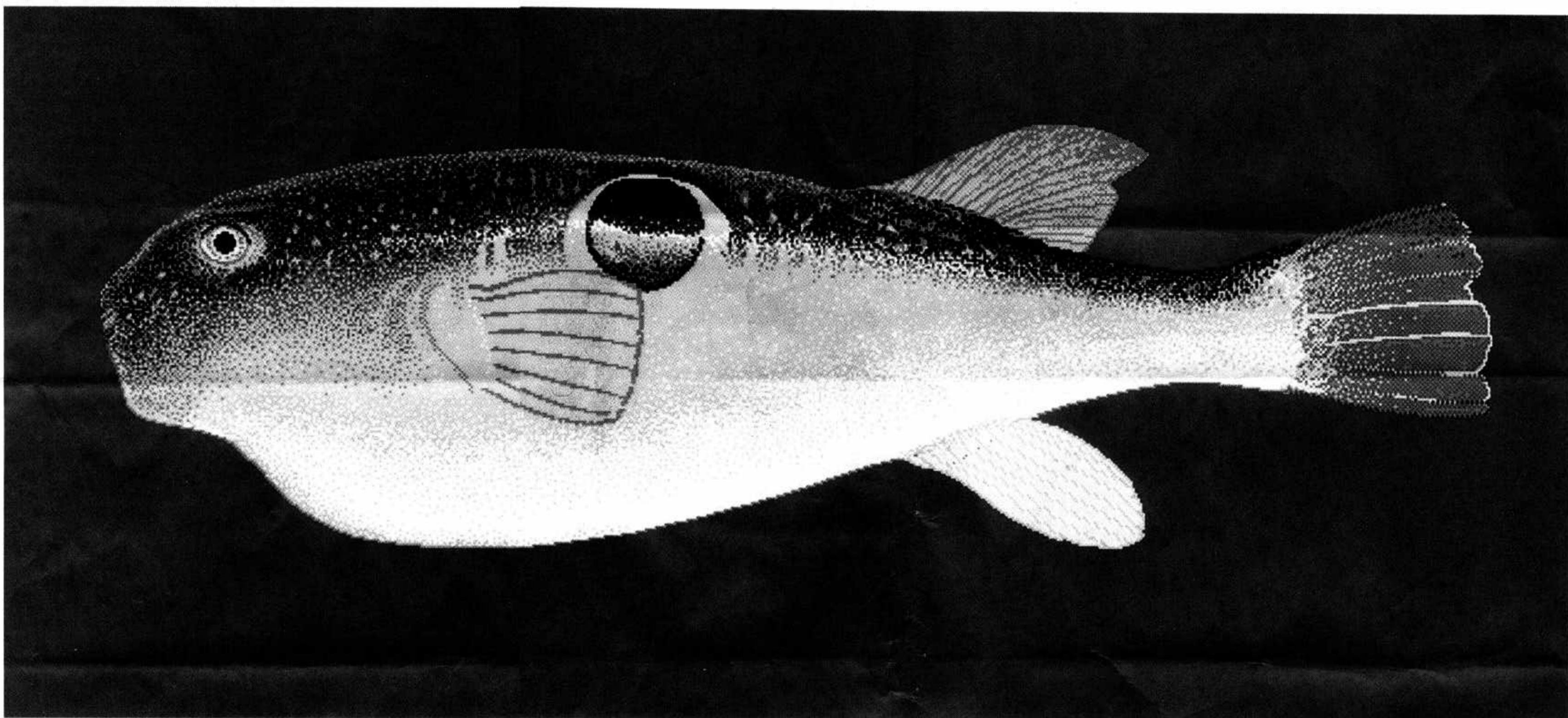


# Wissenschaft



Der Kugelfisch *Fugu rubripes* wird in Japan als Delikatesse geschätzt. Genetiker sind mehr an seinem Erbgut interessiert – es ist ungewöhnlich kompakt gebaut.

Foto FishBaez/Robbie Cadz

## Der Mensch, der Wurm, der Fisch, die Maus

Die Genetik macht Fortschritte. Zum zweiten Mal wurde das Erbgut eines Wirbeltiers entziffert. Was lehrt uns das?

VON AXEL MEYER

Den Nobelpreis zu bekommen ist für einen Wissenschaftler zwar nicht leicht, aber auch nicht unmöglich. Knapp dreihundert haben das seit 1901 geschafft. Viel schwieriger war es, Mitglied im „RNA-Tie-Club“ zu werden. Nur zwanzig handverlesene Forscher waren jemals befugt, jene exklusive Krawatte mit dem Muster eines Ribonukleinsäuremodells zu tragen, die von einem Oxforde Herrensneider hergestellt wurde. Sydney Brenner ist einer von ihnen. Bedingung für die Mitgliedschaft war nämlich, daß man sich glaubhaft vorgenommen hatte, bei der Aufklärung des genetischen Codes Entscheidendes zu leisten. Und das kann man von Sydney Brenner behaupten.

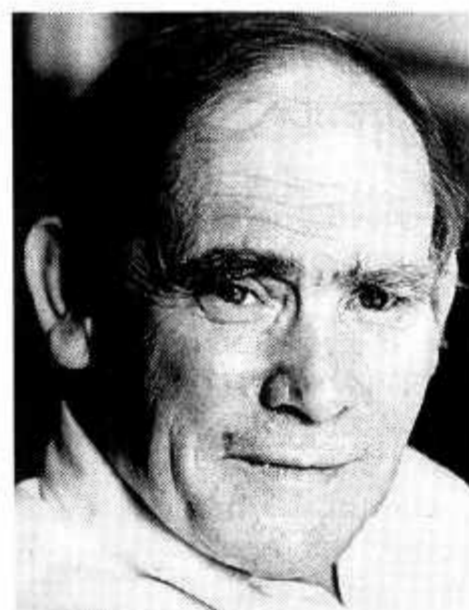
Schon als vorlauter Doktorand am King's College in Cambridge hatte der aus Südafrika stammende Sydney Brenner verkündet, daß er eines Tages verstehen will, wie die Entwicklung eines Lebewesens verläuft. Wie sich also aus einer einzigen Zelle ein kompletter Organismus bildet, mit Wirbelsäule, Augen, Händen und ähnlichem.

Bekanntlich ist der genetische Code universell. In dieser Hinsicht war die Evolution nicht besonders erfinderisch – alle Lebewesen sind miteinander, wenn auch entfernt, verwandt. Der Nobelpreisträger Jacques Monod hat es einmal so formuliert: Was für Bakterien zutrifft, muß auch für Elefanten stimmen. Wie aber bringt ein genetisches Programm Bakterien, wie bringt ein anderes Elefanten hervor?

Mit Bakterien läßt sich im Labor leicht experimentieren. Mit Elefanten ist das schon nicht mehr so einfach. Brenner machte sich auf die Suche nach einem simpel gebauten Lebewesen, das trotzdem deutlich komplizierter konstruiert war als ein Bakterium. 1963 schlug er vor, den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* als Modellsystem in die molekulare Entwicklungs-genetik einzuführen. Die Wahl war nicht zufällig. Bis dahin hatte man ausschließlich Tausfliegen, Frösche und Mäuse studiert, weil sie einfach zu handhaben waren, kurze Generationszeiten hatten oder dem Menschen vermeintlich ähnlich waren. Aber *C. elegans* hat den wirklich eleganten Vorteil, daß der Körper jedes

besteht, die in einer vollkommen festgelegten Folge von Zellteilungen aus einer Eizelle einen kompletten, wenn auch nur zwei Millimeter großen Wurm entstehen lassen.

Vierzig Jahre lang haben Sydney Brenner und seine Mitarbeiter Generationen von Würmern gezüchtet und durch die molekulargenetische Mangel gedreht. Sie haben die Entwicklung von *C. elegans* bis ins kleinste Detail untersucht; das Genom, bestehend aus rund 20 000 Genen, wurde vor zwei Jahren durchsequenziert. Dadurch sind



Sydney Brenner, 1927 geboren, Mitbegründer der Molekularbiologie, rief das „Projekt Fugufisch“ ins Leben.

Foto Archiv

Brenner und der Rest der Welt zwar klüger geworden. Aber sein Jugendtraum hat sich immer noch nicht erfüllt. Man versteht Genome inzwischen besser, aber längst nicht gut genug. Das hat die Entzifferung des menschlichen Erbgutes eindrucksvoll gezeigt. Nicht einmal, wieviel Gene der Mensch nun wirklich besitzt, ist bislang bekannt.

Sydney Brenner ist heute 75 Jahre alt, immer noch eine Art Enfant terrible der Molekularbiologie. Aus Altersgründen ist er seit einigen Jahren in Cambridge ausgeschieden. Zurückgezogen hat er sich deshalb noch lange nicht. Er hat sowohl am Salk Institute im kalifornischen San Diego, wo auch Francis Crick weiter forscht, wie am Institute of Molecular Biology in Cambridge, England, gearbeitet.

viel gesagt, denn höchstens seine Sekretärin in Cambridge weiß, wo auf dem Globus Sydney Brenner gerade zu finden ist. Er ist ein notorischer Vielflieger, der pausenlos zwischen Labors, Wohnungen und Konferenzen pendelt.

Jüngstes Resultat seiner rastlosen Aktivität: das (fast) komplette Genom des Fugufisches (*Fugu rubripes*). Der Fugu- oder Kugelfisch wurde bisher nur von Sashimifreunden als ultimativer, aber gelegentlich tödlicher Höhepunkt einer teuren Mahlzeit geschätzt. Tödlich, weil sich diese langsam schwimmenden Fische vor ihren Feinden schützen, indem sie eines der giftigsten bekannten Nervengifte synthetisieren, das Tetraodotoxin, so genannt, weil diese Fische zur Ordnung der Tetraodontiformen, also Vierzähner, gehören. In Deutschland sind getrocknete Kugelfische auch als Wandschmuck rustikaler italienischer Restaurants bekannt.

Was interessiert nun Molekulargenetiker am Fugu? Nicht das Gift natürlich, sondern sein Erbgut. Beinahe wäre *Fugu rubripes* das erste Wirbeltier gewesen, dessen Genom vollständig sequenziert wurde. Jedenfalls dann, wenn sich Sydney Brenner durchgesetzt hätte. Doch das „Politbüro des Genomprogramms“, wie Brenner ein paar einflußreiche Kollegen nennt, hat sich Anfang der neunziger Jahre gegen ihn durchgesetzt: Als erstes kam der Mensch dran. Und erst als zweites der Fisch.

Mein eigener Postdoc-Betreuer Allan Wilson von der University of California in Berkeley und James Watson vom Cold Spring Harbor Laboratory waren damals entschiedene Propagandisten des Humangenom-Projekts. Sie boxten die Idee gegen nicht gerade geringen wissenschaftlichen und politischen Widerstand durch. Vor zwei Jahren dann wurde die Sequenz des *Homo sapiens* gleichzeitig von einem internationalen Konsortium und von einem kommerziellen Team um Craig Venter vorgestellt. Auf den ersten Blick besitzt der Mensch demnach etwa 34 000 Gene, die allerdings weniger als fünf Prozent aller DNA-Basenpaare einnehmen. Der überwiegende Teil unseres Genoms ist angeblich „junk“, also „Abfall“-DNA, die offenbar nicht in

Abfall zu fischen ist nicht trivial und bedarf unter Umständen hochkomplexer Computeranalysen. Gene sind häufig in kodierende Teile (Exons) und große Stücke nichtkodierender DNA (Introns) unterteilt. Was allerdings ein Intron ist, was ein Exon ist, wo ein Gen anfängt und wo es aufhört, ist manchmal nicht einfach zu entscheiden.

Frühere Schätzungen des menschlichen Genoms gingen von viel höheren Zahlen aus; man vermutete bis zu 140 000 verschiedene Gene, weil man annahm, daß höherentwickelte Organismen wie der Mensch eben einfach deutlich mehr Gene haben müssen als simple wie ein knapp tausendzelliger Wurm. Damit lag man schief. Die 3,3 Milliarden Basenpaare des Menschen sind offenbar anders organisiert, als man dachte. Sydney Brenner favorisierte von vornherein das Sequenzieren des Fugufisches, weil dieser ein extrem kompaktes Genom mit lediglich 365 Millionen Basenpaaren besitzt – ein Genom also, das nur gut ein Zehntel der Größe des menschlichen Genoms ausmacht und trotzdem das gesamte Programm für die Entwicklung eines Wirbeltiers enthält. Pro Basenpaar Sequenzierarbeit liefert der Fisch folglich mehr Information als der Mensch. Und er kommt billiger zu stehen: Nur zwölf Millionen Dollar, gerade mal ein Prozent des Humangenom-Projektes, hat das Unternehmen Fugu gekostet – inklusive Kauf eines Fugufisches, wie Sydney Brenner immer wieder gern betont.

Eine Kleinigkeit war es natürlich nicht. Während eines Forschungssemesters in den Vereinigten Staaten konnte ich verfolgen, wie am Joint Genome Institute in Kalifornien, wo der größte Teil des Fugu-Genoms entziffert wurde, gearbeitet wird. Rund 240 Mitarbeiter sequenzieren in drei Acht-Stunden-Schichten rund um die Uhr, an sechs Tagen in der Woche, wie in einer Autofabrik. An die hundert Sequenziermaschinen werden mit Millionen von Proben gefüttert. Das ist Wissenschaft im industriellen Maßstab – lediglich solche Arbeitsschritte, die noch nicht von Robotern erledigt werden können, werden von billigen Arbeitskräften, meist Studenten, ausgeführt. Nur mit einem üblichen Bedienungshundert Mil-

überhaupt in Angriff genommen werden. Weltweit gibt es mehrere solcher Genomzentren. Die Infrastruktur ist also vorhanden und wartet förmlich darauf, Genom für Genom zu sequenzieren. Die Liste der Kandidaten ist lang, viele Wissenschaftler versuchen jetzt, ihre Lieblingsspezies zu plazieren. Nur Sydney Brenner war schon da.

Was kann uns der Kugelfisch lehren? Seit vergangener Woche ist zunächst einmal bekannt, daß er 31 059 Gene besitzt, die 33 609 verschiedene Proteine herstellen (Apa-

**Der Fugu zeigt, daß es auch anders geht. Jedenfalls, wenn man kein Homo sapiens werden will.**

ricio et al. 25.7.2002, *Science Express*, zu finden unter [www.science-mag.org](http://www.science-mag.org)). Die Interpretation der Fugu-Sequenz ist allerdings bei weitem nicht ausgereizt. Als Referenzsystem kann sie für vergleichende Genomanalysen dienen. Durch die Auswertung der Daten im Computer sind schon jetzt auf einen Schlag beinahe tausend neue menschliche Gene gefunden worden. Sie waren vorher nicht als solche zu erkennen gewesen.

Daran schließt sich sofort die Frage an: Warum entsteht aus einer etwa gleich großen Zahl von Genen im einen Falle ein Mensch und im anderen ein Fugu? Zumal rund 75 Prozent dieser Gene, trotz 450 Millionen Jahren separater Evolution, eng miteinander verwandt sind? Fundamental neue Erkenntnisse sind da allemal noch drin.

Ansatzweise zeichnet sich schon jetzt ein neues Verständnis der Molekularbiologie ab. Die manchmal recht komplexe Beziehung zwischen Genen und Proteinen zum Beispiel führt offenbar dazu, daß ein Gen für mehr als einen Typ von Protein kodieren kann. Gelegentlich werden nämlich, entgegen der bisherigen Lehrmeinung, auch Exons, die eigentlich zum kodierenden Teil des Genoms gehören, nicht in Proteine übersetzt. Durch den Wegfall eines Teils des sequenzierten Genoms können

te entstehen. Solche kürzeren Proteine desselben Gens erfüllen möglicherweise andere Aufgaben im Lauf der Entwicklung eines Organismus. Wenige Gene mit vielen Exons könnten allein durch diesen molekularen Trick für außerordentlich viele verschiedene Proteine verantwortlich sein.

Beim Fugufisch wird auch eine ganz besondere Effizienz deutlich: Etwa ein Drittel seines Genoms – und nicht nur fünf Prozent wie beim Menschen – besteht tatsächlich aus Genen. Auch an anderer Stelle zeigt der Fugu, daß es anders und einfacher geht. Fast die Hälfte des menschlichen Genoms besteht aus „parasitischen“, springenden, sich manchmal sogar autonom replizierenden DNA-Stücken, die sich eigenwillig fortpflanzen und im Genom ausbreiten. So besitzt der *Homo sapiens* annähernd eine Million Kopien sogenannter Alu-Elemente; der Fugu hat nur einige tausend solcher Kopien, interessanterweise von sehr viel mehr verschiedenen Arten parasitischer Gene. Zusammen sind das nur 15 Prozent, nicht fünfzig. Wie es der Fugu im Laufe der Evolution geschafft hat, sich relativ frei zu halten von parasitischer DNA, ist einstweilen unklar.

Fugu ist, wie gesagt, erst die Nummer zwei. Es gab immer wieder Gerüchte, Craig Venter's frühere Firma Celera habe das Genom der Maus sequenziert und wolle diese Information nur zahlungskraftigen Kunden aus der pharmazeutischen Industrie zugänglich machen; für die medizinische Grundlagenforschung ist die Maus das wichtigste Labortier, an dem sich Krankheiten studieren lassen.

Am Dienstag vergangener Woche hat Celera das Gerücht bestätigt. Möglicherweise auch, um anderen Veröffentlichungen zuvorzukommen. Denn durch öffentliche Gelder finanzierte Genomzentren, wie etwa das Sanger Centre in England, arbeiten ebenfalls fieberhaft an der Entschlüsselung des Mausegenoms und sind Celera hart auf den Fersen. Die eine oder andere Überraschung könnte es da noch geben.

Axel Meyer, geboren 1960 in Mölln, wurde im Fachbereich Zoologie an der University of California in Berkeley promoviert. Nach einer steilen Karriere in den Vereinigten Staaten kam er 1997 zurück nach Deutsch-