

**Spektrum**  
der Wissenschaft

**KOMPAKT**

# DAS GENOM DES MENSCHEN

## **Überblick**

Unsere genetische  
Grundausrüstung

## **Gene und Verhalten**

Eine Frage der Kultur

## **CRISPR/Cas**

Unsere Kinder  
von morgen





Antje Findekle  
E-Mail: [findekle@spektrum.de](mailto:findekle@spektrum.de)

Liebe Leserin, lieber Leser,  
jede unserer Zellen trägt eine umfangreiche Bauanleitung für das Gesamtkonstrukt »Mensch« mit sich herum. Doch obwohl wir die Buchstaben kennen, sind wir noch lange nicht in der Lage, sie komplett zu lesen. Zudem enthält sie viele, viele Seiten, die lange als leer erachtet wurden – erst langsam kristallisiert sich heraus, dass sie alles andere als inhalts- und bedeutungslos sind. Dazu kommt, dass auch nach Anwenden der Bauvorschriften im Nachhinein noch gar vieles umgemodelt und kontrolliert wird, das in Teilen sogar an künftige Generationen weitergegeben wird. Bleibt das Fazit: Die Bauanleitung unseres Erbguts ist allenfalls eine grobe Skizze mit reichlich Entwicklungspotenzial.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 02.01.2017

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert  
**REDAKTIONSLEITER:** Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMANAGERIN DIGITAL:** Antje Findekle  
**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE147514638  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle, Thomas Bleck  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: [service@spektrum.de](mailto:service@spektrum.de)


Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer  
**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [anzeigen@spektrum.de](mailto:anzeigen@spektrum.de).

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2017 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.



- 09 EPIGENETIK  
Live-Bild der Genaktivität im Gehirn
- 21 SPRINGENDE GENE  
Kreatives Erbgutchaos im Gehirn
- 26 GENE UND VERHALTEN  
Eine Frage der Kultur
- 33 NOBELPREIS FÜR CHEMIE 2015  
DNA-Reparatur gegen Krebs und Altern
- 41 WACHSTUM  
Hunderte Genvarianten beeinflussen  
unsere Körpergröße
- 43 ERBGUT UND ERNÄHRUNG  
Das Gen der Fettliebhaber  
und Zuckerverächter
- 45 GETRÄNKEVORLIEBEN  
Kaffeejunkie dank Genvariante?
- 47 KUNST UND PSYCHISCHE STÖRUNGEN  
Gleiche Gene für Kreativität  
und Psychose-Neigung
- 49 FORTPFLANZUNG  
Warum Zwillingsgeburten  
in der Familie bleiben
- 56 CHEMISCHE DNA-SYNTHESE  
Projekt soll künstliches  
Menschen-Genom erschaffen
- 58 BLICK IN DIE ZUKUNFT  
Unsere Evolution geht weiter



ÜBERBLICK  
Unsere genetische  
Grundausrüstung  
von Stefanie Reinberger

Menschliche Zellen brauchen ungefähr 2000 Erbfaktoren zum Überleben – das ist etwa ein Zehntel ihres Genoms.

**R**und eine Milliarde Zellen. Mehr als 437 Millionen untersuchte Mutationen. Tausende von PCR-Reaktionen. Über 850 Gigabyte Rohdaten. Diese Zahlen lassen den Arbeitsaufwand erahnen, mit dem ein internationales Forscherteam um Thijn Brummelkamp vom Netherlands Cancer Institute in Amsterdam und Giulio Superti-Furga vom Forschungszentrum für Molekulare Medizin in Wien (CeMM) herauszufinden versuchte, welche Gene unverzichtbar fürs Überleben menschlicher Zellen sind. »Das war eine ziemliche Materialschlacht«, gibt Superti-Furga zu. Die aber habe sich gelohnt: »Die Studie gibt einen ersten grundlegenden Einblick in den Minimalsatz an menschlichen Genen, die lebensnotwendig sind.«

Gene, ohne die ein bestimmter Organismus nicht überleben kann, bezeichnet man als essenziell. Bei Hefen kennt man sie schon länger: Rund 1000 der insgesamt 6000 Hefegene gelten als essenziell. Auch

bei einigen Bakterienarten haben Wissenschaftler die zwingend notwendigen Erbfaktoren bereits identifiziert. 2006 gelang es einer Gruppe um den US-Biochemiker Craig Venter sogar, ein Minimalbakterium zu züchten: einen Mykoplasma-Vertreter, dessen Genom lediglich aus 382 essenziellen Genen bestand.

Die Suche nach der überlebenswichtigen Mindestausstattung des Menschen scheiterte allerdings bislang an technischen Schwierigkeiten. Bei Hefe haben Forscher vergleichsweise leichtes Spiel: Sie zerstören ein Gen und bringen die Zelle dann dazu, sich zu teilen. Dabei durchlaufen Hefen ein so genanntes haploides Stadium, in dem sich der eigentlich doppelte (diploide) Chromosomensatz halbiert. Ist nun ein überlebensnotwendiges Gen ausgeschaltet, gibt es keine Kopie davon mehr, die diesen Verlust ausgleichen könnte. Die so manipulierten Hefezellen sind daher nicht in der Lage, sich zu vermehren, und sterben ab.

### **Methodische Hürden bei menschlichen Zellen**

In menschlichen Zellen entsteht ein solcher haploider Chromosomensatz jedoch nur im Rahmen der Meiose bei der Reifung von Keimzellen. Normale Zellen besitzen durchgängig einen doppelten Chromosomensatz. Wer in ihnen Gene ohne spezifische Zielvorgabe eliminiert, trifft meist nur eines der beiden Exemplare eines Erbfaktors. Dann kann es passieren, dass das andere auf der entsprechenden Position im zweiten Chromosom den Verlust ausgleicht, wodurch der Effekt gar nicht sichtbar wird.

Nun ist es gelungen, die technischen Hürden zu überwinden. Gleich drei Arbeitsgruppen veröffentlichten Ende 2015 ihre Ergebnisse dazu in den renommierten Fachzeitschriften »Science« und »Cell«. Sie kamen zum selben Resultat: Menschliche Zellen in der Kulturschale benötigen rund 2000 Gene zwingend zum Überleben. Schlüssel zum Erfolg war für das Team um Brummelkamp und Superti-Furga eine

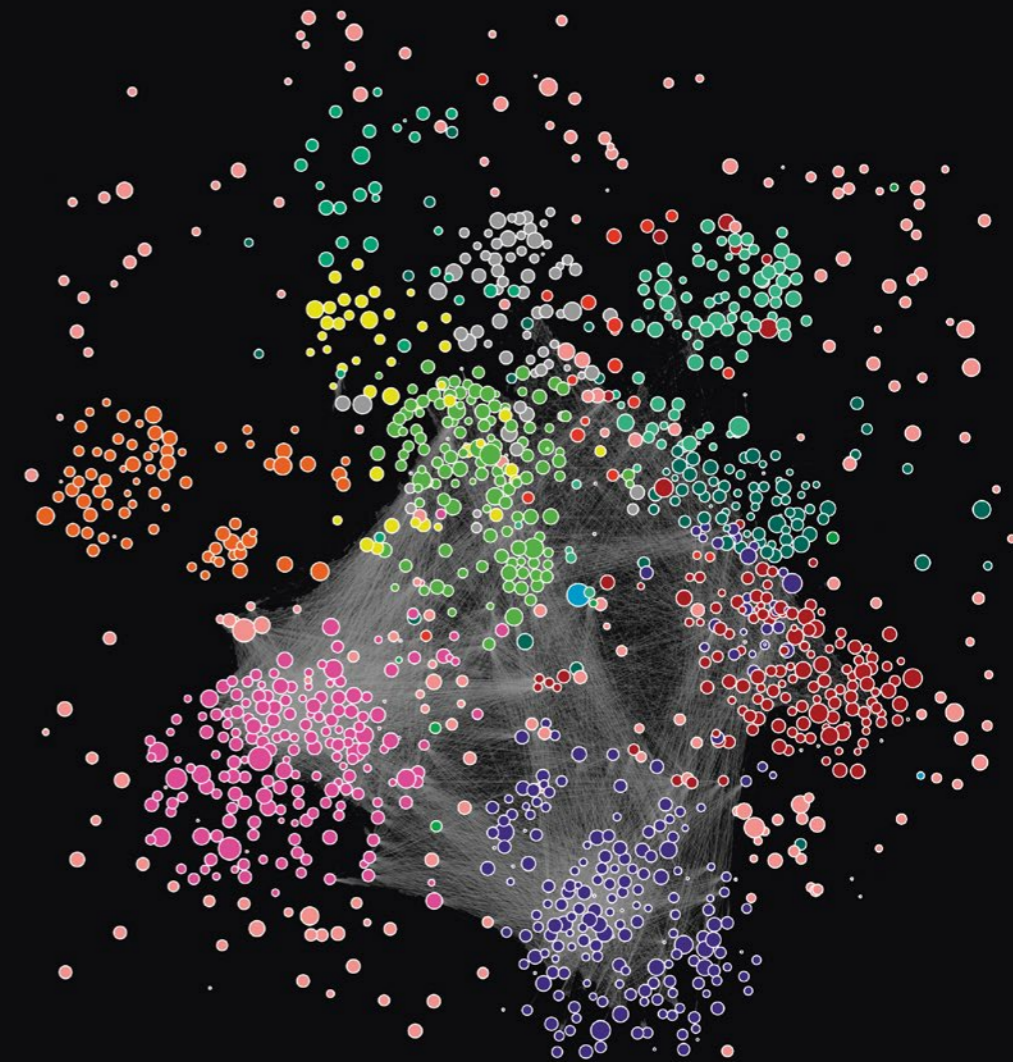
Krebszelllinie, die aus einem Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie stammt und sich durch einen haploiden Chromosomensatz auszeichnet. Die Forscher schalteten darin per zufälliger Mutagenese einzelne Gene aus. Dazu schleusten sie mit Hilfe einer viralen Genfahre ein kurzes DANN-Stück in das Erbgut der Zellen, wo es sich an jeder beliebigen Stelle einbauen kann. Diese Sequenz enthält ein Stoppsignal, an dem das Umschreiben des DNA-Strangs in RNA im Zuge der Genexpression abbricht. Dadurch geht die Funktion des Gens verloren. Ist die betroffene Erbinformation essenziell, sollten einige Zeit nach dem Experiment keine Zellen mehr zu finden sein, die einen solchen Stopp-Einschub in diesem Gen tragen.

Der Clou an der Technik ist die eingebaute Kontrollmöglichkeit: Die Genfahre kann sich sowohl in der korrekten Leserichtung ins Erbgut einbauen als auch in der umgekehrten Orientierung, in der sie kein Stoppsignal enthält und damit die Genfunktion nicht beeinträchtigt. Finden sich entsprechend in einem bestimmten Gen beide Orientierungen in gleichem Verhältnis, ist es nicht essenziell. Bei essenziellen Erbfaktoren überleben hingegen nur Zellen mit um-

## Das Netzwerk essenzieller Gene

Die grafische Darstellung gruppiert die essenziellen Gene menschlicher Zellen nach ihren Funktionen und verdeutlicht mit den weißen Verbindungslinien, inwieweit sie zusammenwirken.

- Translation
- RNA-Prozessierung
- posttranslationale Modifikationen
- Stoffwechsel
- zelluläre Kommunikation
- Transport
- DNA-Prozessierung
- Zellzyklus
- Transkription
- Chromatin
- andere



THIJN BRUMMELKAMP UND VINCENT BLOMEN, NKI (NETHERLANDS CANCER INSTITUTE);  
MIT FRDL. GEN. VON WOLFGANG DÄUBLE, CEMM (FORSCHUNGSZENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN)

gekehrter Einbaurichtung. Die anderen beiden Forschergruppen nutzten die so genannte CRISPR/Cas-Technik zum systematischen Ausschalten von Genen. Mit der Methode ließen sich Zellen mit doppeltem Chromosomensatz untersuchen und so auch verschiedene Zelltypen vergleichen. »Beide Ansätze haben ihre Vor- und Nachteile«, sagt Superti-Furga. »Die CRISPR-Technologie ist sehr elegant und effizient, aber nur mit unserer Methode kann man die Fragestellung völlig unvoreingenommen beantworten. Denn bei uns findet der Einbau zufällig statt, während er mit CRISPR zielgerichtet ist; man muss also alle Einbauorte genau kennen.«

### **Abweichende Zahlen**

Entscheidend ist: »Alle drei Studien kommen zum Schluss, dass etwa zehn Prozent der rund 20 000 Gene in menschlichen Zellen nötig sind für ihr Überleben«, wie die kanadischen Genetiker Charles Boone und Brenda Andrews von der University of Toronto in ihrem Kommentar zu den Arbeiten resümieren. Allerdings unterscheiden sich die exakten Zahlen der als essenziell definierten Gene etwas zwischen den drei Teams. Boone und Andrews gehen

überdies davon aus, dass Untersuchungen in weiteren Zelllinien nochmals neue Zahlen ergeben könnten. Außerdem dürfte sich die Situation im lebenden Menschen anders darstellen als bei Zellen in der Kulturschale. Denn die künstlichen Laborbedingungen entsprechen nicht ganz den physiologischen Gegebenheiten im intakten Organismus.

Solche Variationen sind aber ohnehin nicht weiter verwunderlich. So benötigt eine Leberzelle allein auf Grund ihrer Funktion eine etwas andere Ausstattung als ihre Kolleginnen in der Haut oder in Muskeln. Entsprechend entdeckten auch die Autoren der zweiten »Science«-Veröffentlichung, ein Team um die MIT-Forscher Eric S. Lander und David M. Sabatini, zwar eine große Überlappung bei den essenziellen Genen in verschiedenen Zelllinien, aber eben auch jeweils spezifische Abweichungen. Dazu kommt: In der Biologie gibt es selten nur Schwarz oder Weiß. »Bei manchen Genen wiegt ein Verlust so schwer, dass die betroffenen Zellen keinen einzigen Tag überleben, bei anderen dauert es zwei Wochen, bis wir sie nicht mehr in der Kulturschale finden«, erklärt Superti-Furga. Er schlägt daher vor, statt von essenziellen Genen lieber von sol-

chen zu sprechen, die für die Fitness einer Zelle zuständig sind.

Doch was für Erbfaktoren haben die Wissenschaftler eigentlich als überlebensnotwendig identifiziert? »Das sind zu einem Gutteil Gene, die hoch konserviert sind und die bereits bei einfachen Organismen wie der Hefe als essenziell gelten«, sagt Superti-Furga. Anders ausgedrückt: Die genetischen Spuren der Überlebensstrategie frühesten Organismen in der Evolution tragen wir noch heute in unserem Erbgut. Jüngere essenzielle Gene scheinen jeweils besonders stark mit dieser Urzeit-Ausstattung zu kooperieren statt untereinander. Die Evolution erfindet eben selten etwas völlig Neues, sondern baue eher auf dem Bestehenden auf, um es durch zusätzliche Funktionen zu ergänzen, so die Interpretation des Systembiologen.

Laut der neuen Studien werden essenzielle Gene meist vergleichsweise häufig abgelesen. Die entsprechenden Proteine wirken oft an grundlegenden Zellfunktionen mit wie der DNA-Replikation, der RNA-Produktion (Transkription) und der Umsetzung von Boten RNA in Proteine (Translation). Für knapp 20 Prozent der Gene sind jedoch trotz ihrer Bedeutung die Aufgaben noch unbekannt. Superti-Furga hat sich

jetzt mit seinen Kollegen darangemacht, die identifizierten essenziellen Gene genauer unter die Lupe zu nehmen. Er will herausfinden, wie die von ihnen vermittelten grundlegenden Funktionen miteinander zusammenhängen und ob sich das jeweilige Sortiment an essenziellen Genen durch unterschiedliche Bedingungen, etwa einen Mangel an Nährstoffen, verändert. Von diesen Erkenntnissen erhofft sich der Forscher viel. Weiß man, welche Gene unter bestimmten Voraussetzungen essenziell sind, lassen sich beispielsweise neue Angriffspunkte für die Krebstherapie finden. So könnte man Gene attackieren, die nur für die entarteten Zellen essenziell sind, während gesundes Gewebe ohne sie auskommt. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, 6/2016)

Blomen, V. A. et al.: Gene Essentiality and Synthetic Lethality in Haploid Human Cells. In: Science 350, S. 1092-1096, 2015

Wang, T. et al.: Identification and Characterization of Essential Genes in the Human Genome. In: Science 350, S. 1096-1101, 2015

Fraser, Andrew: Essential Human Genes.

In: Cell 163, S. 1515-1526, 2015

Boone, Charles und Andrews, Brenda J.: The Indispensable Genome. In: Science 350, S. 1028-1029, 2015

## Alles, was Sie wissen müssen. Auf Ihrem Bildschirm.



### Das Spektrum der Wissenschaft Digitalabo

Wissenschaftler berichten über die aktuellen Erkenntnisse ihrer Fachgebiete.  
Jahrespreis (12-mal im Jahr) € 60,-  
ermäßigt (auf Nachweis) € 48,-

HIER ABONNIEREN