

FRITZ BOEGE

Sind es doch nicht die Gene?¹

In meinem Elternhaus war man erkenntniskritisch. Man nannte die Naturwissenschaft nicht „Naturwissenschaft“, sondern „Empirie“. Man achtete den technischen Fortschritt gering.

Deshalb war es mir nicht vergönnt, die Mondlandung im Fernsehen zu verfolgen, und deshalb sind mir auch die Forschungsergebnisse des Pastors Gregor Mendel erst relativ spät bekannt geworden – nämlich in der Quarta. Dieser Erstkontakt zwischen Fritz Boege und den Genen wurde von einem harten, alten Biologielehrer vermittelt, der mich damals völlig Arglosen rasch davon überzeugen konnte, dass alle menschlichen Dinge genetisch determiniert sind. Wenig später hatte ich dann Sozialkunde, und zwar bei einem sehr viel weicheren und jüngeren Mann. Der hat mich wieder umgedreht. Er sagte, dass der alte Biologielehrer Unrecht habe, dass alle Menschen in der Substanz und bei Geburt gleich und alle Unterschiede zwischen Ihnen ausschließlich auf kulturelle, gesellschaftliche und ökonomische Einflüsse zurückzuführen seien. Wiederum etwas später stießen wir dann im Griechischunterricht zu Plato vor, übersetzten einiges aus den großen Sokratesdialogen – z. B. aus dem *Protagoras* –, und da wurde mir klar, dass dieser Disput offenbar schon so seine 2.500 Jahre hin und her ging.

Dann kamen das Medizinstudium und die wunderschönen Postdoc-Jahre bei Ernst Helmreich. Da hatte ich nun sozusagen einen Logenplatz, von dem aus ich dem Triumphzug der modernen Molekulargenetik aus nächster Nähe zusehen konnte. Direkt vor meinen Augen sauste das große Pendel des Zeitgeistes mit enormer Wucht und Geschwindigkeit wieder hinüber auf die andere Seite. Plötzlich war alles genetisch: Gesundheit und Krankheiten, Gestalt und Verhalten, Intelligenz und Emotionen, Stern und Blume, Geist und Kleid, Lieb, Leid, Zeit und Ewigkeit – alles eine Frage der Gene! Doch während die großen Propheten dieses noch von der Kanzel herab predigten, da wurde die neue Heilslehre bereits wieder angenagt und ausgehöhlt – und zwar von Knock-out-Mäusen. Man stellte nämlich fest, dass in einem Organismus ganz fundamentale Genfunktionen ausgeschaltet werden konnten, ohne dass dies irgendwelche Folgen hatte. Kollege Schrader hat z. B. eine Maus gezüchtet, der fehlt das Gen für Myoglobin.² *Myoglobin* – so haben wir gelernt – ist sehr wichtig, damit die Muskeln und das Herz genug Sauerstoff bekommen. Man hätte nun wirklich erwartet, dass so ein myoglobinloses Mäuschen todkrank sein, ganz matt auf der Seite liegen und kaum das Füßchen würde heben können. Das ist aber keineswegs der Fall. Das Tier ist putzmunter, springt possierlich im Käfig umher, schaut uns mit blanken Äuglein an und ist ein ausdauernder Läufer auf dem Mäuselauflaufband. *Wie kann das sein?*

Oder: Man hat Gene identifiziert, die exklusiv menschliche (so genannte höhere) Fähigkeiten determinieren. Man hat z. B. ein Gen gefunden, das für Syntax und Grammatik

¹ Der Vortragsstil der Antrittsvorlesung wurde in diesem Beitrag weitgehend beibehalten.

² Vgl. Gödecke *et al.* (1999).

zuständig ist. Defekte dieses Gens haben denselben Effekt wie prolongiertes Fernsehen: Die Leute kommen über Infinitive und Dreiwortsätze nicht mehr hinaus. Aber: Dieses Grammatikgen kodiert für ein völlig banales Protein, für einen Translationsfaktor. Alle Eukaryonten, von der Bierhefe über den Kartoffelwurm bis hin zur Wanderratte, haben ein solches Gen und ein solches Protein – und können doch meist nicht sprechen. *Wie kann das sein?*

Diese und viele weitere derartige Rätsel akkumulierten und es legte sich Zweifel wie Mehltau über die Gemeinde der Gengläubigen. So konnte das doch nicht weitergehen; man musste der Sache auf den Grund gehen! Und so wurde beschlossen, die ganze genetische Datenbank, das gesamte menschliche Genom zu sequenzieren. Dieses so genannte Humangenomprojekt hatte die Anmutung einer Fußballweltmeisterschaft – sehr sportlich, volle Medienabdeckung und am Schluss eine pompöse Siegesfeier. Aber als der Pulverdampf sich verzogen hatte und das letzte Konfettischnipselchen wieder zu Boden gesunken war, da kratzten sich alle am Kopf. Denn dieses Genom sieht überhaupt nicht so aus, wie wir es erwartet haben: Es sind verhältnismäßig wenig Gene darin. Und so kommt es, dass wir uns jetzt fragen (lassen) müssen: „*Sind es doch nicht die Gene, die alles bei uns bestimmen?*“

Der eigentliche Kopf hinter dem Humangenomprojekt war nicht – wie vielfach angenommen – Craig Venter, sondern ein Mann namens Eric Lander. Dieser Mann dachte sich die Sache aus und trieb sie mit ungeheurer Energie voran. Er ist es auch, der nun die Hauptlast der Enttäuschung zu tragen hat. Er wurde nicht nach Stockholm eingeladen, sondern nach New York, wo der Ignobelpreis für die großen wissenschaftlichen Pleiten verliehen wird. Und dort musste der arme Mann in sieben Worten das Fazit aus seinem Humangenomprojekt ziehen. Er löste diese Aufgabe elegant und brachte es auf den Punkt: „*Genome: bought the book. Difficult to read.*“ Warum ist dieses Buch so schwer zu lesen? Werfen wir einmal einen Blick hinein, so tritt einem die öffentlich über das Internet zugängliche Datenbank des menschlichen Genoms entgegen. Dies hier ist sozusagen die Kapitelübersicht. Da sieht alles aus wie immer: 22 geschlechtsunabhängige Chromosomen plus zwei Geschlechtschromosomen X und Y, dazu noch ein kleines, ringförmiges Genömchen, das die Mitochondrien mit sich führen. Soweit ist das ordentlich und übersichtlich. Die Probleme beginnen, wenn wir in die einzelnen Kapitel hineinsehen, was vor Abschluss des Genomprojektes nicht möglich war. Schauen wir doch z. B. einmal in das Y-Chromosom hinein: Auf der geringsten Vergrößerungsstufe (Abb. 1, unten) bezeichnet der hellgraue, waagerechte Strich die ganze Länge des DNS-Doppelstrangs, aus dem Y letztendlich besteht. Die dunkelgrauen Abschnitte sind bereits durchsequenziert – man nennt so etwas ein *contig*. Die hellgrauen Abschnitte lassen sich nicht sequenzieren – man kennt also gar nicht das ganze Genom. Die grauen, senkrechten Striche sind die Positionen, an denen man auf Grund klassischer genetischer Analyse *Genloci* vermutet. Diese blauen Pünktchen markieren Stellen, an denen etwas abgeschrieben wird oder werden könnte. Der Rest ist DNS mit unbekanntem Sinn und Zweck. Sie wird im angelsächsischen Sprachraum als *Junk* bezeichnet. Die Datenbank hat ein Zoom. Zoomen wir doch einmal in so einen Locus mit vielen blauen Pünktchen hinein.

Das Ergebnis ist etwas enttäuschend: Wir erhalten erneut vereinzelt kodierende Regionen, die teilweise mit *Genloci* korrespondieren, und dazwischen immer noch viel *Junk*. Und so geht das auf jeder folgenden Vergrößerungsstufe weiter: blaue Pünktchen und

dazwischen liegend *Nonsense*, bis wir endlich auf eine Ebene gelangen, auf der abgeschriebene DNS sich tatsächlich als Strichlein präsentiert, nicht nur als Punkt. Aber wenn wir dann in so einen durchgehend abgeschriebenen Bereich hineinzoomen und ein solches Gen darstellen, dann stellen wir fest, dass von der abgeschriebenen Information nur ein Bruchteil (nämlich nur die *Exons*) tatsächlich für das endgültige Protein kodieren, während der Rest der Information (die *Introns*) verworfen wird. Das ist das aktuelle Dilemma der Genomforschung: Gene sind in diesem Genom so selten wie Land im Südpazifik. Und der geneigte Leser dieses „Buches des Lebens“ fragt sich zu Recht: *Warum steht denn da fast nichts darin? Ist das überhaupt ein Buch?*



Abb. 1: Autograph von Johann Sebastian Bach mit (oben) und ohne (Mitte) Interpretationsinformationen. Unten zum Vergleich die Darstellung des Y-Chromosoms in der Datenbank des menschlichen Genoms mit durchgehend sequenzierten Abschnitten in dunkelgrau und transkribierten Abschnitten in Blau.

Meine Antwort: Wahrscheinlich ist es bis zum Rand voll geschrieben und es könnte durchaus das eine oder andere über uns darin stehen, aber es ist eben kein Buch – jedenfalls kein Textbuch. Text ist Information zur freien Verwendung. Man kann ihn still für sich lesen, durchlesen, nachlesen, vorlesen, deklamieren, singen, rufen, über das Telefon sprechen, auf der Bühne aufführen; die Interpretation ist nicht vorgeschrieben. Die Interpretation des Genoms hingegen ist eindeutig vorgeschrieben. Die Gene werden zusammen mit einer Gebrauchsanweisung vererbt. Wäre das nicht so, könnte aus einem fast identischen Satz von Genen nicht im einen Fall immer wieder ein Schimpanse und im anderen immer wieder ein Mensch hervorgehen. „Buch“ ist also die falsche Metapher; wir müssen uns das ganz anders vorstellen.

Ein typischer Code, der Information *und* Gebrauchsanleitung enthält, ist die Notenschrift. Hier wird letztendlich eine zeitliche Abfolge von Tönen dargestellt – und zwar

durch die kleinen Punkte, die in Abbildung 1 in der Mitte zu sehen sind. Ihre vertikale Position bezeichnet die Tonhöhe. Die Punkte sind sozusagen die Gene. Als Guido von Arezzo im 13. Jahrhundert diese Schrift erfand, bestand sie nur aus solchen Punkten. 500 Jahre später – in diesem Autographen von Johann Sebastian Bach (Abb. 1, oben) – ist das ganz offensichtlich nicht mehr der Fall. Die eigentlichen Informationsträger – die Notenköpfe – sind völlig in den Hintergrund getreten. Das meiste, was man hier sieht, sind Steuerzeichen, ist Gebrauchsanweisung.

Da gibt es harmonische Matrixoperatoren: die Notenlinien, der Notenschlüssel, die Tonartbezeichnung. Da gibt es rhythmische Matrixoperatoren: Die Taktstriche, die Taktart (hier ein Takt mit vier Schlägen) und das Schlagtempo (Adagio – das bedeutet ca. 30 Schläge in der Minute). Da gibt es Operatoren für die Ausführung jedes einzelnen Tons: die Hälse und Fähnchen, Triller, die harmonischen Ausnahmezeichen. Da gibt es Gruppenoperatoren, die mehrere Töne zu einem Ausdruck zusammenfassen: Bindebögen z. B. fassen Läufe und Arabesken zusammen. Das Dokument ist gespickt mit Strukturinformation und Gebrauchsanweisung. Und wenn man die entfernt, dann tritt einem aus den Notenköpfen allein der musikalische Gedanke von Bach nicht mehr entgegen. *Notenköpfe allein machen keine Musik, und Gene allein keinen Phänotyp.*

Stellen wir uns also unser Genom als eine riesige Partitur vor, von der wir bisher eigentlich nur die Notenköpfe kennen. Um das Ganze zu verstehen, müssten wir die Struktur- und Interpretationsinformationen erforschen, die da irgendwo in den dunkelgrauen Bereichen stecken. Und um uns dieser Frage weiter zu nähern, müssen wir jetzt leider die reinen Gedanken, die so leicht beieinander liegen, verlassen und uns der mühsamen Empirie zuwenden – den Dingen, die sich so hart im Raume stoßen.

Die Erbinformation besteht aus doppelsträngiger DNS und befindet sich im Zellkern. Ein solcher Zellkern hat ein Volumen von etwa einem Picoliter und enthält etwa 1,5 m DNS. Das heißt, eine unglaubliche Menge DNS muss in einem unglaublich kleinen Raum verstaut und gehandhabt werden – eine logistische Aufgabe von wahrhaft kosmischen Dimensionen. Wäre dieser Hörsaal ein Zellkern, dann reichte die darin verstaute DNS fast zweimal um den Erdäquator herum. *Wie macht die Zelle das?*

Sie hat ein ausgefeiltes Verpackungskonzept: Die DNS ist eine Helix. Die Helix wird auf Nukleosomen aufgewickelt, die wie Perlen auf einer Kette liegen. Die Perlenkette wird zu einem Zöpfchen geflochten, einer Chromatinfibrille. Diese wird dann in verschlungenen Buchten und Rosetten zu einer Chromatinfaser und durch weitere Verdrillung entstehen Chromatide. In dieser hoch komprimierten Form passt die DNS nun in den Zellkern hinein. Wenn man dieses Verpackungssystem zerstört, dann ist das so, als zöge man den Stöpsel aus der Flasche mit dem Geist heraus. Ein schier unendlicher DNS-Faden kommt aus dem Zellkern heraus, weil er nicht mehr hineinpasst. Um in den Zellkern zu passen, muss die DNS gepackt sein. Das Genom ist also nicht eine Bibliothek, in die die Zelle ab und zu hineinspaziert, um das eine oder andere Gen aus dem Regal zu nehmen und nachzulesen. Das Genom ist in Umzugskisten und die Zelle packt immer nur die Kiste aus, die sie gerade benötigt. Der zentrale Trick bei diesem Geschäft ist die Aufteilung des Genoms in Buchten und Rosetten. Das ist das zentrale Organisationsprinzip der Erbsubstanz. Nicht die Chromosomen und auch nicht die Gene, sondern diese Buchten und Rosetten, die im Rasterelektronenmikroskop als kleine Knubbelchen imponieren, sind die eigentlichen Funktionseinheiten des Genoms. Das gesamte Genom besteht aus 60.000 solcher

Buchten. Jede Bucht ist an ihren Enden an etwas befestigt, das wir *Scaffold* bzw. *Matrix* nennen. Derzeit tobt ein heftiger wissenschaftlicher Grabenkrieg um die Frage, ob es sich dabei überhaupt um eine feste Struktur handelt. Was wir auf jeden Fall kennen, sind die Gegenstücke auf DNS-Seite, die Abdrücke der Wäscheklammern sozusagen. Wir nennen sie *Scaffold-* oder *Matrix-Adhesion-Regions* (S/MARs). Man könnte sagen: *Die S/MARs sind die Taktstriche der Partitur und die Buchten, die man auch Chromatindomänen nennt, sind deren Takte.* S/MARs sind DNS-Abschnitte, die besonders flexibel sind. Deshalb finden wir hier bevorzugt Chromosomenbruchpunkte und Translokationsstellen. Außerdem sind SARS nackt, sie werden nicht von Nukleosomen bedeckt. Deshalb sind sie bevorzugte Integrationsorte für fremde DNS, z. B. für Retroviren. *Last but not least* werden von S/MARs her die Buchten mit allen darin enthaltenen Genen reguliert. Wie hat man sich diese Lenkungsfunktion vorzustellen?

Um eine solche Portion auszupacken, muss zunächst die betreffende DNS-Bucht ausgebreitet werden, damit man an die Chromatidfibrille herankommt. Dann muss die Chromatidfibrille aufgelöst werden, damit man an die einzelnen Nukleosomen herankommt. Dann müssen die Nukleosomen aufgelöst und/oder beiseite geschubst werden, damit man an die DNS-Doppelhelix herankommt. Dann muss ein einzelner DNS-Strang aus der Helix herausgelöst werden, damit man von ihm die Information ablesen kann. Da die DNS eine doppelläufige Helix ist, deren Enden nicht frei umeinander rotieren können, baut sich bei allen diesen Vorgängen Torsionsspannung auf, die von speziellen Entdrillungsenzymen, den DNS-Topoisomerasen, abgebaut werden muss. DNS-Topoisomerasen sind sozusagen die Möbelpacker und wir glauben, dass der gesamte Prozess des Aus- und Einpackens von so genannten *Locus Control-Regionen* (LCR) gesteuert wird, die sich im Bereich des S/MAR befinden. Von dort aus werden ganze DNS-Buchten durch Veränderung der Superhelizität aufgelockert und aktiviert. Wir wissen das auf Grund der Forschung am Globinlocus. Die Gene für die verschiedenen fötalen und neonatalen Formen des Globins liegen hintereinander auf einem Genlocus und werden von einer einzigen LCR reguliert. Wenn man sie wegmütiert, funktioniert die sequenzielle An- und Abschaltung der verschiedenen Globinformen während der Entwicklung nicht mehr. Heruntergebrochen auf die Chromatinstruktur sieht es so aus, als ob der ganze Globinlocus auf einer einzigen Chromatinbucht und die LCR in oder direkt neben dessen S/MAR läge. In diesem System spielt die LCR die Rolle eines Schalters, mit dem mehrere Gene gemeinsam ausgepackt und damit scharf geschaltet werden. Die Dosierung der einzelnen Gene geschieht dann über deren individuelle Promotoren. Das sind sozusagen die Dimmer, mit denen das Expressionsniveau adjustiert wird. Der Globinlocus ist ein sehr schönes Beispiel dafür, wie eine Gruppe von funktionell zusammengehörenden Genen durch eine gemeinsame Regulationssequenz über einen Ein- und Auspackvorgang koordiniert und in ihrer Expression aufeinander abgestimmt wird. Leider ist dies das einzige derartige Beispiel, in dem die Gene eines Locus so schön dicht hintereinander auf einer einzigen Bucht liegen. Und die LCR des Globinlocus ist letztendlich die einzige derartige Sequenz, die bisher in einem Säuger genom eindeutig identifiziert wurde.

Normalerweise muss die Zelle in jedem Augenblick die Expression von Tausenden und Abertausenden von Genen koordinieren, die über viele Buchten und mehrere Chromosomen verteilt sind. Bevor ich das wenige referiere, das wir darüber wissen, *wie* die Zelle das koordiniert, möchte ich Sie zunächst davon überzeugen, *dass* sie das tut. Hier kann ich

auch endlich einmal ein Stück aus der eigenen Werkstatt vorlegen. Die Abbildung 2 verdanken wir meinen Mitarbeitern Christian Mielke und Morten Christensen sowie Herrn Chaitania Attale vom Deutschen Krebsforschungszentrum. Es stecken Jahre der Arbeit darin. Sie sehen eine 3D-Rekonstruktion aus Schnittbildern eines lebendigen Zellkerns – von vorne, hinten, oben und von unten. Das Graue ist die DNS. Das Grüne ist das bereits angesprochene Entdrillenzym Topoisomerase, das eine fundamentale Rolle beim Auspacken der Chromatinbuchten spielt. Das Grüne sind sozusagen die Finger, mit denen die Zelle auf der Klaviatur des Genoms spielt – spielen würde, muss ich sagen, denn in der Abbildung 2, links, hat die Zelle ihre Hände gerade in den Schoß gelegt. Topoisomerase ruht in Löchern innerhalb des Chromatins, in den Nukleolen.

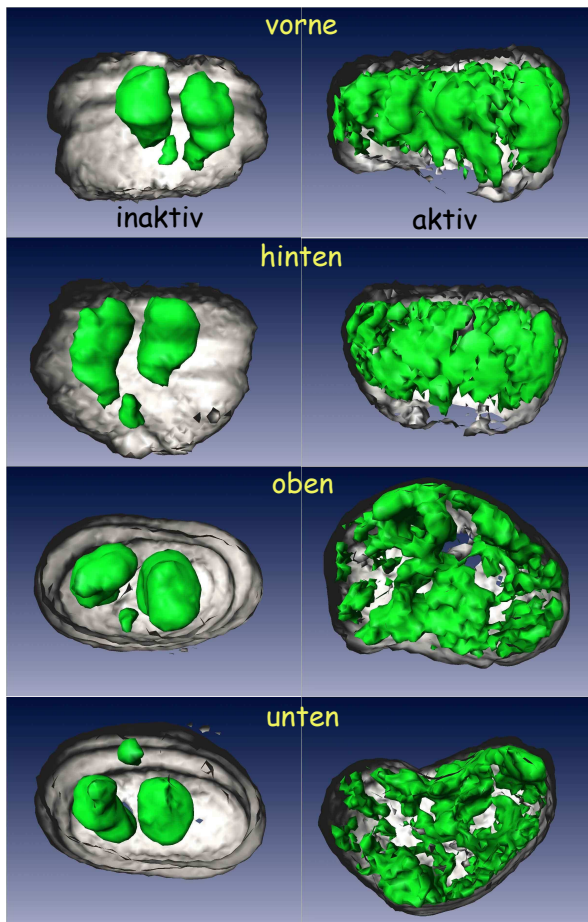


Abb. 2: Dreidimensionale Rekonstruktion der räumlichen Verteilung von biofluoreszenter DNS-Topoisomerase II α in einer lebenden embryonalen Nierentubuluszelle (HEK 293) in Gegenwart (rechts) und Abwesenheit (links) des Topoisomerase II-Inhibitors Etoposid (VP-16).

In der Abbildung 2, rechts, hingegen liegen die Finger auf den Tasten – und zwar, weil wir diese mit Leim präpariert haben. Wir haben Topoisomerase mittels eines Inhibitors am Ort des Geschehens festgehalten. Das Grüne ist somit die Gesamtheit des aktiven Chromatins. Das Bemerkenswerte ist, dass dieses aktive Chromatin nicht diffus im Zellkern verteilt ist. Wir erinnern uns: Die Gene liegen willkürlich verstreut entlang des DNS-Fadens (Abb. 1, unten). Aber im Raum des lebendigen Zellkerns bilden die aktiven Gene eine hoch geordnete und zusammenhängende Struktur, einen schalenförmigen zerklüfteten Raumkörper, der die Randbezirke des Zellkerns und die Nukleolen ausspart (Abb. 2, rechts). Scheint die zerstreute Verteilung der Gene im Genom auch Wahnsinn, hat doch die geordnete Struktur des aktiven Chromatins Methode. Diese Raumstruktur ist das Abbild einer gewaltigen Koordinationsleistung, mit der die Zelle ihr gesamtes Genom koordiniert und ständig die Aktivität von Abertausenden von Genen abgleicht.

Wie wenig wir über diesen Akt der Koordination wissen, kann man daran erkennen, dass er in vier Thesen zusammengefasst werden kann:

1. Die Chromosomen besetzen im Chromatin mehr oder weniger feste Territorien. Das sind große zerklüftete Strukturen, die an den Rändern locker und ausgefranst (also ausgepackt) und im Inneren sehr dicht (also eingepackt) sind.
2. Am Rand des Zellkerns und um die Nukleolen herum liegen genarme Bereiche (rot), dazwischen genreiches Chromatin (grün).
3. Die Chromosomenterritorien sind schwammartig. Sie werden von einem Kanalnetz durchzogen – dem Interchromatinraum. Das Kanalsystem kommuniziert mit den Nukleoporen. Über dieses System wird die Maschinerie herangeführt, die das Genom abschreibt, repliziert, repariert usw. Hier werden auch die Transkripte gespleißt und dann aus dem Kern heraustransportiert. Alle Vorgänge des DNS-Metabolismus sind am Ufer der Kanäle angesiedelt.
4. Der Chromatinschwamm besteht aus Chromatindomänen, die wiederum von mehreren koordinierten Chromatinfibrillen gebildet werden. Inaktive Gene werden im Inneren solcher Domänen vergraben, aktive Gene werden außen an den Grenzflächen zum Interchromatinraum präsentiert. Die Translokation von innen nach außen scheint ein zentrales übergeordnetes Regulationsprinzip zu sein und dürfte in etwa dem durch LCR gesteuerten Ein- und Auspacken von *Loops* entsprechen. Aber wie das geschieht und wie das alles zusammenspielt, ist ein reines Rätsel. Es ist jedoch ganz klar, dass das Genom mit Hilfe dieser architektonischen und strukturellen Prinzipien die Funktion aller seiner 30.000 Gene zu jedem Zeitpunkt kontrolliert, koordiniert und dosiert.

Hier ist unsere kleine Rundwanderung durch die Schattenwelt des Genoms beendet. Bevor wir wieder zum Ausgangspunkt zurückkehren, machen wir aber noch einen kurzen Abstecher hinaus ins gleißende Mittagslicht der Proteine. Gene werden transkribiert und dann in Proteine übersetzt. Die wahre Welt ist von Proteinen bestimmt. Lange Zeit galt das Dogma: „ein Gen, ein Protein, eine Funktion“. In diesem Szenario hatten die Gene die volle Kontrolle über alle Proteinfunktionen und der Phänotyp war dementsprechend durch die Gesamtheit der Gene – das Genom – determiniert (Abb. 3a).

Diese Vorstellung war falsch. Denn in einer Zelle gibt es zehnmal mehr Proteine als Gene. Das hat verschiedene Gründe: Die Primärtranskripte werden alternativ gespleißt, bevor sie in Proteine umgesetzt werden, und die fertigen Proteine werden anschließend

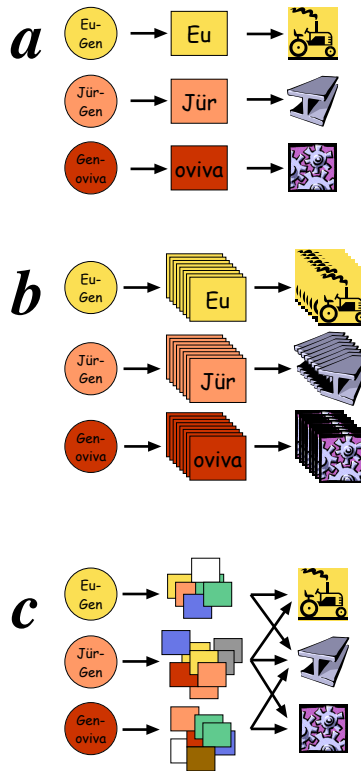


Abb. 3: Vorstellung der Genotyp-Phänotyp-Kopplung im Wandel.

in vielfältiger Art und Weise modifiziert. Da alle diese strukturellen Modifikationen die Proteinfunktion ändern und diversifizieren, muss der Phänotyp einer Zelle in erster Linie durch die Gesamtheit der Proteine – das *Proteom* – determiniert sein, auf dessen Komplexität das Genom nur einen sehr begrenzten Einfluss ausübt (Abb. 3b). Diese zweite Vorstellung ist zwar derzeit sehr in Mode, aber leider auch nicht ganz richtig. Vor etwa vier Jahren wurde eine neue Angeltechnik erfunden, mit der man ein einzelnes Protein so vorsichtig aus der Zelle herausholen kann, dass alles, das an diesem Protein hängt, mit aus dem Wasser gezogen wird. Vor knapp zwei Jahren erschien dann eine Arbeit, die diese Technik auf alle Proteine – das gesamte Proteom – einer Hefezelle anwendet.³ Es stellte sich heraus, dass fast keines der Proteine frei aber einsam in der Hefezelle herumschwimmt. Das gesamte Proteom ist in Multiproteinkomplexen gebunden – in großen, komplizierten Maschinen. In der Hefe gibt es etwa 1.000 solcher Multiproteinkomplexe. Die kleinsten bestehen aus zehn bis 20, die größten aus über tausend Proteinen. Diese Multiproteinkomplexe sind die eigentlichen Funktionsträger einer lebenden Zelle: Sie bestimmen den Phänotyp. Dies ist die erste revolutionäre Nachricht. Die zweite ist, dass

³ Vgl. Gavin *et al.* (2002).

fast alle Proteine in mehreren verschiedenen Maschinen mit ganz unterschiedlichen Funktionen mitmachen, so dass fast alle Maschinen in ein hierarchisches Verwandtschaftsnetz eingebunden sind. Dieses Netz aus miteinander verwandten Multiproteinkomplexen nennt man das *Interaktom*. Ordnet man diese beiden Erkenntnisse in das alte Denkschema ein, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 3c): Die Gene entsenden ihre Proteine in hoch integrierte Multiproteinkomplexe. Deren Funktion wird nicht von einzelnen Proteinen determiniert, sondern von der relativen Zusammensetzung, vom Kontext und vom Proteinmix. So kann *Jür* (von *Jür-Gen* kodiert) in einem Kontext an einem Bauträger, in einem anderen an einem Zahnradchen und im dritten an einem Traktor mitwirken. Der Phänotyp einer Zelle wird nicht vom Proteom getragen, sondern vom Interaktom. An der Determination des Interaktoms aber sind Genom und Proteom gleichermaßen beteiligt. Das Genom koordiniert die Simultanexpression multipler Gene und kontrolliert damit den Proteinmix. Gleichzeitig werden dessen Funktionen jedoch fortlaufend durch postgenetische Prozesse verändert und reguliert.

Wir kommen zum Ausgangspunkt zurück: „Sind es doch nicht die Gene?“ Ich versuche ein Resümee: Wir haben etwa 30.000 Gene, aus denen etwa 300.000 verschiedene Proteine hervorgehen. Diese finden sich in etwa 3.000 Multiproteinkomplexen zusammen, und diese determinieren die Funktionen und den Phänotyp unserer Zellen. Auf die Komplexität mehrzelliger Organismen will ich hier gar nicht erst eingehen. Es ist derzeit noch nicht einmal möglich zu sagen, ob der Phänotyp einer einzelnen Zelle eher durch das Genom determiniert wird, das die Grundzusammensetzung des Proteinmixes kontrolliert, oder durch epigenetische Faktoren, die auf jeder Umsetzungsstation modifizierend auf das System einwirken. Deshalb muss die Ausgangsfrage unbeantwortet bleiben. Was ich definitiv benennen kann, sind die Projektfelder, auf denen man dem Problem näher rücken könnte:

1. Wir müssen das Interaktom ins Visier nehmen. Wir müssen Multiproteinkomplexe identifizieren und ihre Funktionen aufklären. Hier sind wir in Düsseldorf auf einem sehr guten Weg. Es gibt in verschiedenen Instituten eine hervorragende Analytik von Proteom und Interaktom. Einige Mitglieder des ortsansässigen Sonderforschungsbereichs 612 haben ausgearbeitet, wie man die Ressourcen bündeln kann, um diesen Forschungsansatz durchzuexerzieren, und zwar an einem vergleichsweise unkomplizierten Organ, das letztendlich nur aus einer einzigen Zellsorte besteht und klar messbare Funktionen hat: dem Herzen.
2. Wir müssen herausfinden, wie im Genom die Simultantranskription multipler Gene koordiniert und der Proteinmix kontrolliert wird. Hier handelt es sich in erster Linie darum, die Genregulation in den Kontext von Chromatinstruktur und Zellkernarchitektur einzuordnen, LCRs und genetische Funktionsgruppen zu identifizieren und eine Brücke zwischen Zellfunktionen und der Aktivität von Chromatinomänen herzustellen.

Am Ende werden diese beiden Ansätze zusammenlaufen, nämlich dann, wenn man Tiermodelle herstellt, in denen nicht einzelne Gene manipuliert sind, sondern die regulatorischen Elemente ganzer Chromatinomänen. Das ist in groben Zügen meine Zielsetzung für die nächsten 20 Jahre.

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat mehr Fragen aufgeworfen als Antworten gegeben. Sie hat Unklarheit gestiftet, wo wir es uns bereits in bequemem Halbwis-

sen gemütlich gemacht hatten. Daher ist es verständlich, dass einige nun die Gelegenheit ergreifen wollen, um das Konzept der genetischen Determination ganz und gar zu verwerfen. Denn seien wir einmal ehrlich: So richtig glücklich waren wir noch nie mit diesem Konzept – wir, die wir uns als freie, rein geistig bestimmte Individuen verstehen.

Aber es scheint mir für eine derartig grundlegende Weichenstellung noch etwas zu früh zu sein. Es ist ein typisches Kennzeichen empirischer Forschung, dass immer mehr rätselhaft Einzelbeobachtungen zusammenkommen und die Sache über einen langen Zeitraum immer verwirrender wird, bis dann endlich ein Moment kommt, in dem aus dem Chaos Klarheit heraustritt. Ein solcher Moment der Klarheit war die Entdeckung der DNS-Doppelhelix durch Watson und Crick oder die Formulierung der Zellulärpathologie durch Virchow. In der Frage der genetischen Determination sind wir von einem solchen Durchbruch noch sehr weit entfernt. Aber wir werden nicht lockerlassen und ich verspreche: Eines Tages werden wir das Genom lesen können, und aus der großen Partitur wird uns der zu Grunde liegende Schöpfungsgedanke so klar entgegentreten, als wär's ein Stück von Bach.

Literatur

- GÖDECKE, A., U. FLÖGEL, K. ZANGER, Z. DING, J. HIRCHENHAIN, U. K. M. DECKING und J. Schrader. „Disruption of myoglobin in mice induces multiple compensatory mechanisms“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (1999), 10495-10500.
- GAVIN, A. C., M. BÖSCHE, R. KRAUSE, P. GRANDI, M. MARZIOCH, A. BAUER, J. SCHULTZ, J. M. RICK, A.-M. MICHON, C.-M. CRUCIAT, M. REMOR, C. HÖFERT, M. SCHELDER, M. BRAJENOVIC, H. RUFFNER, A. MERINO, K. KLEIN, M. HUDAK und D. DICKSON. „Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes“, *Nature* 415 (2002), 141-147.