



Genetikwunder Axolotl

WILDLIFE

## Im Dunkeln

**Biologie** Das Erbgut des Menschen, vieler Tiere und Pflanzen ist entschlüsselt. Oder nicht? Große Teile, so zeigte sich, entzogen sich unserem Blick. Nun ergründen Forscher die letzten Rätsel der Zelle.

**U**niversität Göttingen, Abteilung Evolution und Biodiversität der Tiere: Hier entstehen Labore für Christoph Bleidorn und seine Mitarbeiter. Der Biologe wechselt gerade aus Spanien auf seinen neuen Lehrstuhl.

Noch sind die Räume leer. Keine Zentrifugen, keine Pipetten, keine Brutschränke, keine Flaschen oder Chemikalienbehälter. Nur Bleidorns Büro ist bereits eingerichtet.

Trotzdem kann der Forscher, der sich vor allem für die genetischen Stammbäume von bestimmten Würmern, Insekten und Bakterien interessiert, schon Erbgutanalysen durchführen. »Das geht am Schreibtisch«, sagt er und legt eine silbrige Metallbox vor sich hin, keine hundert Gramm schwer, mit USB-Anschluss.

Das Kästchen ist ein Sequenziergerät der sogenannten dritten Generation. Und so unscheinbar es auch wirken mag, es

steht für einen gewaltigen Umbruch, der sich gegenwärtig in der Genomforschung vollzieht. Wissenschaftler vieler Fachrichtungen von der Evolutionsbiologie bis zur Krebsforschung erhoffen sich Antworten auf ihre drängendsten Fragen.

Denn manche Geräte der neuen Generation sind nicht nur – im Vergleich zu ihren Vorgängern – winzig und leicht zu bedienen. Sie geben auch den Blick frei auf Bereiche der Erbsubstanz, für die Genforscher bisher blind waren.

So auch der »MinION«, eine Erfindung der britischen Biotechfirma Oxford Nanopore Technologies, der jetzt auf Bleidorns Tisch steht. Er liest die Abfolge der DNA-Bausteine G, A, T und C direkt ab, während das isolierte Erbgut durchläuft.

Auch weil die Vorbehandlung von Proben im Labor weniger kompliziert ist, können Forscher das Gerät praktisch überall

einsetzen. »Das ist schon Luxus«, sagt Biologe Bleidorn, »so einfach war es noch nie.«

Daher häufen sich die Einsätze der Wunderkästchen:

- ▶ Es waren solche Nanopore-Geräte, mit denen Wissenschaftler bei der Ebola-Epidemie 2015 in Westafrika vor Ort der Frage nachgingen, wie sich das Virus veränderte und ausbreitete.
  - ▶ 2016 gelang der US-Astronautin Kate Rubins auf der Internationalen Raumstation mit dem »MinION« die erste Sequenzanalyse im Weltall.
  - ▶ Ein britischer Lebensmittelkonzern plant gemeinsam mit der University of Warwick ein Verfahren zu entwickeln, mit dem sich falsch etikettiertes Fleisch aufspüren lässt.
  - ▶ Innerhalb der nächsten zehn Jahre wollen Molekularbiologen unter anderem mit solchen Geräten die DNA von allen bekannten Tier-, Pflanzen-, Pilz- und Einzellerarten auf der Erde entschlüsseln: 1,5 Millionen Erbgutsätze werden am Ende des »Earth BioGenome Project« vorliegen, eines gigantischen Unterfangens, das Forscher um Harris Lewin von der University of California in Davis Mitte April vorstellten.
- Genomanalysen von allem und jedem, ausgeführt von Forschern oder gar von wis-

senschaftlichen Laien, an jedem Ort der Welt inklusive All – welch ein unglaublicher Fortschritt angesichts dessen, dass der Mensch erst vor gut vier Jahrzehnten mühselig das erste Virusgenom enträtselt hat.

An der Entschlüsselung des menschlichen Genoms tüftelten Hunderte Wissenschaftler viele Jahre lang. Als es im Jahr 2003 endlich vorlag, hatte die Jagd nach diesem heiligen Gral in der Zelle mindestens 500 Millionen Dollar verschlungen. Seither sind die Methoden schneller, einfacher und billiger geworden – und das in schwindelerregendem Tempo.

Der jüngste Quantensprung betrifft die Qualität der Daten. Denn das bisher entschlüsselte menschliche Erbgut ist nicht komplett – ebenso wenig wie die bis heute veröffentlichten Genome vieler Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen. Mehr als ein Viertel des Erbguts, schätzen Experten, kann bei manchen Spezies mit den derzeit gängigen Methoden durchs Raster fallen.

Der Grund: Bei dem heute üblichen Sequenzierablauf wird die DNA in kleine Abschnitte von mitunter weniger als hundert Bausteinen zerhackt. Für ein vollständiges Genom sind dann viele Schnipsel nötig, das des Menschen zum Beispiel umfasst rund drei Milliarden Bausteine. Die Fragmente werden analysiert und von Computerprogrammen an jenen Stellen wieder zusammengesetzt, wo ihre Enden überlappen.

Das klappt gut, solange der Buchstabenalat genügend Unterschiede aufweist. Doch wenn sich Abfolgen oft wiederholen, lassen sie sich keinem eindeutigen Platz zuordnen. Das sei, sagt Forscher Bleidorn, »als wollten Sie ein Puzzle legen, hätten aber den Karton verloren, und zu allem Übel zeigt das Bild ganz viel blauen Himmel«.

»MinION« dagegen – und ein weiteres neues Prinzip, das die kalifornische Firma PacBio ersonnen hat – kann un-

gleich längere Abschnitte entziffern: »MinION«-Sequenzschnipsel sind bis zu knapp einer Million DNA-Bausteine lang. So bleibt den Forschern immer noch ein Puzzle, aber eben eines mit viel weniger Teilen.

Für Bleidorn ist das wichtig, weil er endlich Lücken im Erbgut eines seiner Forschungsobjekte schließen kann: Das Bakterium *Wolbachia* ist eine weltweit verbreitete Mikrobe. Ihr Genom war bislang im Vergleich zu anderen Bakterien schwer zu sequenzieren.

Bleidorn hofft nun auf Erkenntnisse, wie der Siegeszug dieses Einzellers in der Evolution verlaufen ist – und wie dieser dabei zu seinen bizarren Eigenschaften gelangte: Das Bakterium kann in die Fortpflanzung seiner Wirte eingreifen und zum Beispiel männliche Insektenembryonen in weibliche verwandeln.

Wissenschaftlern um Karen Miga von der University of California in Santa Cruz glückte unlängst ein Durchbruch in der Erforschung menschlicher Genome: Sie veröffentlichten den ersten Bauplan eines Centromers. Das ist jener Bereich eines Chromosoms, an dem seine Hälften während der Zellteilung miteinander verbunden sind.

Im Centromer finden sich besonders viele jener Wiederholungen, die bislang kaum zu enträtseln waren. Zugleich aber ist die Region entscheidend für die Zellteilung. Landet zu viel oder zu wenig Erbsubstanz in einer der beiden Tochterzellen, kann das fatale Folgen haben. Verstünden sie besser, was im Centromer vor sich geht, glauben die Wissenschaftler, wüssten sie auch mehr darüber, warum Krebs entsteht oder wie genau Zellen altern.

Forscher aus Dresden, Heidelberg und Wien untersuchen jetzt viel genauer als zuvor, wie Gewebe regeneriert. Mit der PacBio-Methode haben sie gerade das größte Genom entschlüsselt, das sich Wis-

senschaftler je vorgenommen haben: das des Axolotls. Verliert der Schwanzlurch ein Bein, sprießt nach kurzer Zeit an derselben Stelle ein perfekter Ersatz. Selbst durchtrenntes Rückenmark oder zerstörtes Netzhautgewebe im Auge stellt das Amphibium mit dem Riesengenom – es ist etwa zehnmal so groß wie das des Menschen – wieder her.

Und es kommt Erbsubstanz ans Licht, deren vermeintliches Fehlen Biologen Rätsel aufgab. So gingen Forscher lange davon aus, dass Vögel im Laufe der Evolution Genmaterial über Bord geworfen haben – ihnen schienen im Vergleich zu Säugtieren viele Gene zu fehlen. Biologen um Fidel Botero-Castro von der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität haben entdeckt, dass dieses Erbgut durchaus da ist – offenbar konnte es bisher nur nicht sequenziert werden.

Wenn 10 bis 20 Prozent der Gen-Ausstattung übersehen würden, sagt Castro, »dann fehlen wichtige Informationen für die Erforschung der Evolution verschiedener Arten«.

Auf ein ähnliches Phänomen stieß unlängst Adam Hargreaves von der University of Oxford. Ihn interessiert Psammomys obesus, die Fette Sandratte. Die Wüstenbewohnerin kommt in der Natur mit wenig Wasser und knapper Nahrung aus. Stellt man ihr in Gefangenschaft kalorienreiches Nagerfutter vor die Nase, wird sie dick und zuckerkrank. Stoffwechselforscher dient sie daher als Modell für die Entstehung von ernährungsbedingtem Diabetes.

Macht seine genetische Ausstattung das Tier besonders anfällig für das Leiden? Um diese Frage zu klären, suchte Hargreaves nach einem bestimmten Gen, das den Insulinhaushalt steuert. Zu seiner Überraschung besaß das Nagetier dieses Gen gar nicht. Jedenfalls sah es so aus, bis Hargreaves mit anderen Methoden danach fahndete. Nun kann er klären, wie es sich von jenen anderer Nager unterscheidet, die weniger schnell zuckerkrank werden.

Alexander Suh von der schwedischen Universität Uppsala untersucht am Beispiel der Paradiesvögel sogenannte springende Gene, also kleine Bereiche im Erbgut, die ihre Position wechseln können. Suh will wissen, welchen Einfluss diese »Transposons« auf die Entstehung neuer Eigenschaften oder gar ganz neuer Arten haben. So sehen Männchen nahe verwandter Arten von Paradiesvögeln oft extrem unterschiedlich aus.

»Wir haben jetzt Zugriff auf kaum erforschte Bereiche des Erbguts«, sagt Suh, »und wir werden ganz sicher vieles finden, was total unwichtig ist. Und hoffentlich einiges von riesiger Bedeutung.« Julia Koch

## Wie eine Nanopore funktioniert

- 1 Der DNA-Doppelstrang wird mithilfe eines Enzyms in die Einzelstränge aufgetrennt.
- 2 Ein Einzelstrang wird durch eine Proteinpore einer Membran geführt.

