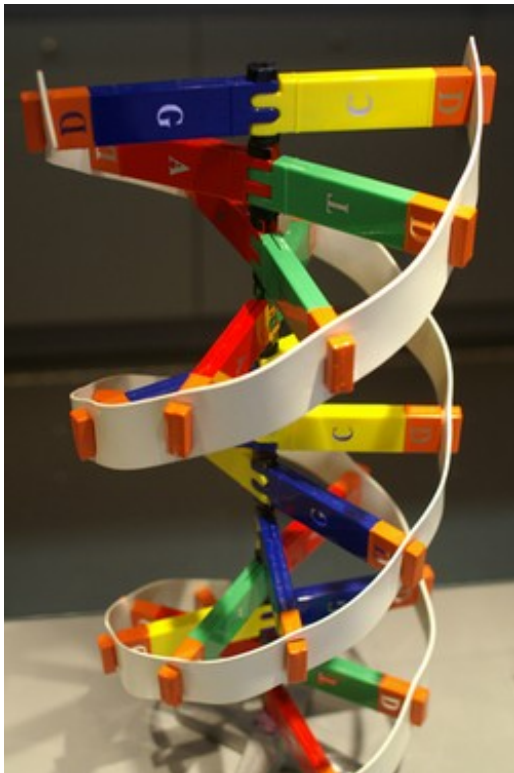


DNA - Von Watson und Crick bis zur modernen Molekularbiologie

Vor gut 60 Jahren entschlüsselten Watson und Crick die Struktur der DNA und lieferten so den Schlüssel zum Verständnis der Weitergabe der Erbinformation. Seit dieser Entdeckung, die den Grundstein der Molekularbiologie legte, haben neue Erkenntnisse und Entwicklungen die Forschung in vielen Bereichen entscheidend verändert und auch Einzug in unsere alltägliche Welt gehalten. Ob DNA-Sequenzierung, genetischer Fingerabdruck oder personalisierte Medizin - Watsons und Cricks „Erbe“ ist allgegenwärtig.



Watson und Crick verdanken wir die Kenntnis der Struktur der DNA-Doppelhelix, wie hier im Modell vereinfacht dargestellt. © Bächtle/BIOPRO

Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) ist vereinfacht gesagt der Stoff, aus dem die Gene sind. Das hochspezialisierte Biomolekül besticht durch seine simple und doch so leistungsfähige Struktur. Diese um sich selbst gewundene Doppelhelix wurde erstmals 1953 von James Watson und Francis Crick entdeckt, wofür sie später mit dem Nobelpreis ausgezeichnet

wurden. Mit ihrem Modell klärten sie nicht nur die Molekularstruktur der Nukleinsäuren auf, sie wiesen auch direkt auf die Bedeutung der DNA für die Übertragung der Erbinformation hin.

Obwohl schon davor DNA-Forschung betrieben wurde, so legte doch diese Entdeckung den prominenten Grundstein für die intensive Erforschung der DNA, die seitdem stattgefunden hat. Ihr weiterer Weg in den folgenden 60 Jahren ist von Nobelpreisen gesäumt, beispielsweise für die Entdeckung der Restriktionsenzyme, die Entwicklung der DNA-Sequenzierung oder der PCR, ohne die die moderne Molekularbiologie nicht denkbar wäre.

Heute ist die Bandbreite der Möglichkeiten zur Analyse und Manipulation des Erbguts scheinbar grenzenlos. Die Mechanismen der Replikation und Translation der Erbinformation sind in ihren Grundzügen weitestgehend bekannt und können im Labor gezielt beeinflusst werden, um beispielsweise gentechnisch veränderte Organismen zu erzeugen. Die DNA-Analyse und -Manipulation gehören damit zum Standard-Handwerkszeug des Biologen.

Dem Code auf der Spur

Einen weiteren Meilenstein in der DNA-Forschung stellt die Möglichkeit zur DNA-Sequenzierung dar. Die sogenannte Didesoxymethode nach Sanger entwickelte Frederick Sanger ursprünglich zur Sequenzierung der Basenabfolge von RNA, wandte sie dann aber ebenfalls auf DNA an. Die auf einer Kettenabbruchsynthese beruhende enzymatische Methode wurde 1980 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet und kommt in leicht variierten Versionen auch heute noch vielfach zum Einsatz. Inzwischen gibt es allerdings auch modernere Methoden zur DNA-Sequenzierung, die in Abgrenzung zur Sanger-Methode als „Next Generation Sequencing“ bezeichnet werden. Unter diesem Begriff werden verschiedene Verfahren zusammengefasst, die einen erhöhten Durchsatz erlauben, wie beispielsweise Pyrosequenzierung, bei der die DNA-Polymerase-Aktivität indirekt über ein Lichtsignal detektiert wird, was eine hochparallele Analyse von DNA-Proben ermöglicht, Sequenzierung durch Hybridisierung von DNA-Fragmenten mit einer Nukleotidmatrix auf einem Glaträger und einige mehr. Während die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms im Rahmen des 1990 gestarteten Humangenomprojekts noch fast 13 Jahre dauerte, ist das heute in etwa sechs Wochen zu schaffen. Mittlerweile sind bereits sogenannte Third-Generation-Sequencing-Methoden im Einsatz, die den Durchsatz noch weiter erhöhen und dabei Dauer und Kosten verringern. Dabei wird erstmals die Reaktion bei einzelnen DNA-Molekülen gemessen, wodurch eine Sequenzierung in Echtzeit ohne vorangehende Amplifikation per PCR möglich wird.

Das erhoffte Verständnis für die Bedeutung aller Gene nach der erstmaligen Sequenzierung blieb aus, da das Zusammenspiel der Gene und deren Regulation sehr viel komplexer ist als anfangs vermutet. Dennoch eröffnen die neuen Sequenziermethoden gerade im Bereich der Medizin ungeahnte Möglichkeiten. Bereits heute ist es teilweise möglich, Krankheiten anhand einer DNA-Analyse zu diagnostizieren und Therapien individuell auf die genetischen Voraussetzungen des Patienten zuzuschneiden. Besonders in der Krebstherapie spielen diese Diagnose und die personalisierte Behandlung eine große Rolle, da die jeweiligen krebsauslösenden genetischen Veränderungen stark variieren, aber deutlichen Einfluss auf die Wirksamkeit bestimmter Medikamente haben können. Wissenschaftler arbeiten darum weltweit an der Erforschung von Krebs-Biomarkern, die zur Diagnose und für Therapieentscheidungen herangezogen werden können.

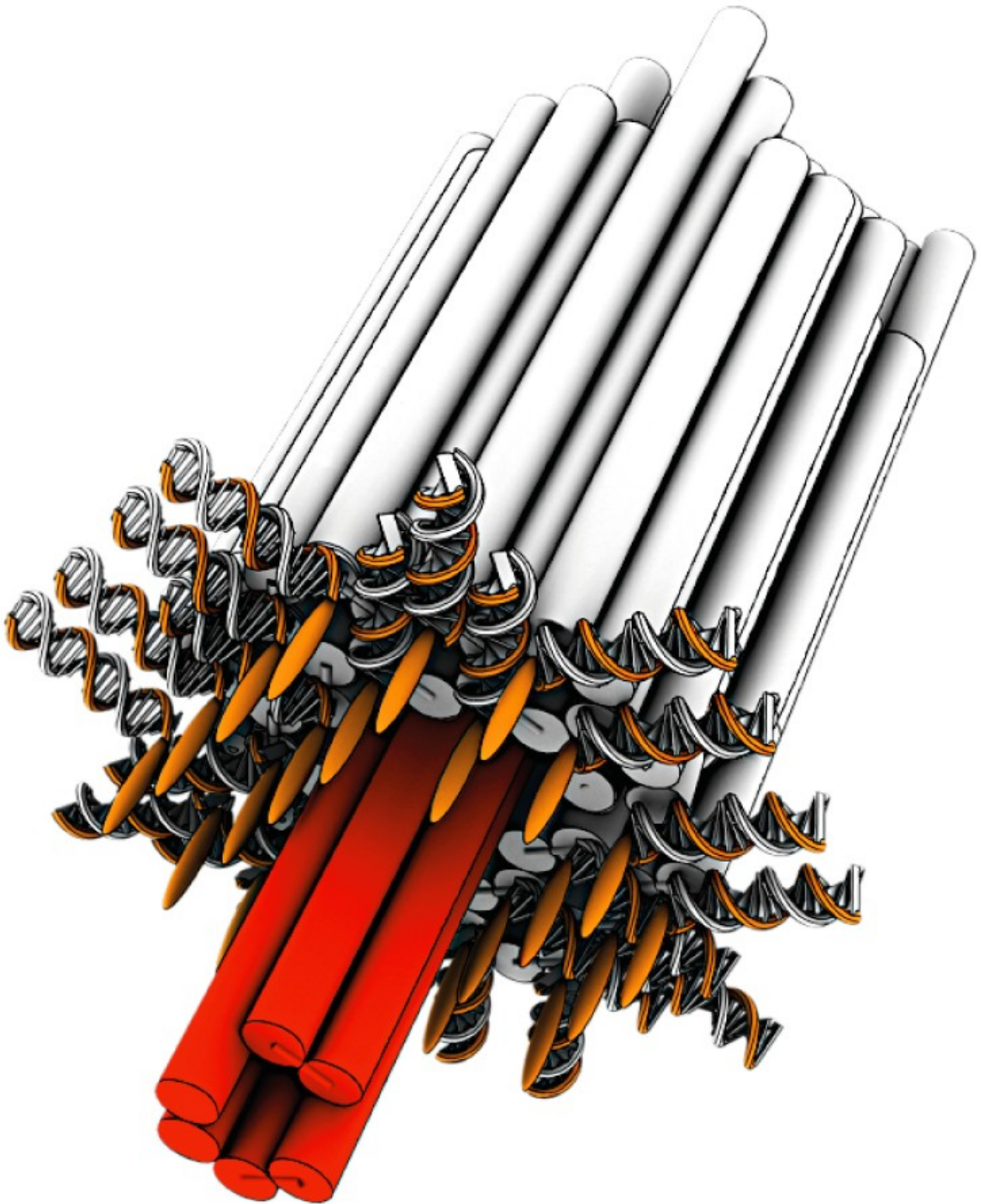
Der genetische Fingerabdruck - Erbinformationen vor Gericht

Nicht nur in der Wissenschaft und der Medizin gehört die DNA zum Alltag, auch in der Verbrechensbekämpfung hat sie Einzug gehalten und ist als Beweismittel vor Gericht anerkannt. Zur Erstellung des sogenannten genetischen Fingerabdrucks werden aus dem Probenmaterial mittels PCR bestimmte nichtkodierende, repetitive DNA-Bereiche vervielfältigt, die eine bestimmte Nukleotidfolge in direkter Wiederholung, beispielsweise TATATA... oder TACTAC... enthalten. Da die Zahl der Wiederholungen zwischen mehreren Individuen stark variiert, ist auch die Länge der analysierten Abschnitte sehr unterschiedlich. Bei üblicherweise 8 bis 15 untersuchten Regionen ergibt sich daraus ein nahezu einzigartiges Bandenmuster, das statistisch gesehen nur einmal in mehreren Milliarden Menschen auftritt. Somit ergibt der genetische Fingerabdruck keine definitive Aussage, ob ein Verdächtiger der Täter ist oder nicht, er ermittelt lediglich eine Wahrscheinlichkeit. Auch zuverlässige Vaterschaftstests wurden damit ermöglicht und funktionieren grundsätzlich nach derselben Methode. Hier wird allerdings überprüft, ob der genetische Fingerabdruck des Kindes den Vererbungsregeln entsprechend aus einer Kombination der Allele des vermeintlichen Vaters und der Mutter stammen kann.

DNA-Nanotechnologie: Erbgut als molekularer Baustoff

In den letzten Jahren hat die DNA außerdem noch eine ganz neue Rolle als molekularer „Baustoff“ bekommen. Die neue Forschungsdisziplin der DNA-Nanotechnologie macht sich die vorhersehbare und durch die Sequenz programmierbare Selbstorganisation von DNA-Oligonukleotiden zunutze. DNA-Moleküle werden dabei zum Aufbau definierter Strukturen wie DNA-Röhren oder -Gitter und sogar zum Bau funktioneller Einheiten eingesetzt, sogenannter molekularer Maschinen, die mechanische Bewegungen erzeugen.

All das ist möglich, da die DNA selbstständig definierte Strukturen ausbildet, über „sticky ends“, also „klebrige Enden“ leicht verknüpft werden kann und auch mit anderen Molekülen Bindungen eingeht. Daraus ergeben sich viele Anwendungsmöglichkeiten in der Nanotechnologie. Beispielsweise können DNA-Gitter, die spezifisch ein bestimmtes Zielmolekül binden, als Sonden eingesetzt werden. Visionen sind auch die Entwicklung biologischer Computer und die Nutzung der DNA als Speichermedium. Eine einleuchtende Idee, schließlich weist die DNA eine Speicherdichte auf, von der man in der Technik nur träumen kann. Mit vier Basen codiert sie unsere Erbinformationen so kompakt, dass sie in jede unserer Körperzellen passen. Dass die Speicherung von Daten im Format eines DNA-Moleküls möglich ist, konnte bereits am Beispiel einzelner Bücher gezeigt werden. Für eine allgemeine Anwendung ist die Methode aber noch wesentlich zu teuer.



Schematische Darstellung eines synthetischen DNA-basierten Lipidmembran-Kanals, der durch gezieltes Design von DNA-Nanostrukturen erzeugt wurde. © Hendrik Dietz, Friedrich Simmel/Technische Universität München

24.03.2014

Bettina Baumann

BioLAGO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



DNA- und RNA-Replikation