

Günther/Taupitz/Kaiser

Embryonenschutz- gesetz

Juristischer Kommentar mit
medizinisch-naturwissenschaftlichen
Grundlagen

2., neu bearbeitete Auflage

Kohlhammer

Kohlhammer

Embryonenschutzgesetz

Juristischer Kommentar
mit medizinisch-naturwissenschaftlichen
Grundlagen

2., neu bearbeitete Auflage

Von

Dr. iur. Hans-Ludwig Günther

Professor für Strafrecht und Strafprozessrecht
an der Universität Tübingen

Dr. iur. Jochen Taupitz

Professor für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, Internationales
Privatrecht und Rechtsvergleichung an der Universität Mannheim,
Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches,
Europäisches und Internationales Medizinrecht,
Gesundheitsrecht und Bioethik
der Universitäten Heidelberg und Mannheim

Dr. med. Peter Kaiser

Professor für medizinische Genetik, Facharzt für Humangenetik,
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe,
ehem. Ärztlicher Direktor der Abteilung Medizinische Genetik
an der Universität Tübingen

Verlag W. Kohlhammer

Bearbeiter

Die Bearbeitung wurde wie folgt aufgeteilt:

Günther:	Kapitel B. IV u. V Vorbemerkung vor § 1; § 1 Abs. 1 Nrn. 2 u. 5; § 1 Abs. 2 u. 4 §§ 2, 5, 6, 7, 11, 12 u. 13 Gesamtredaktion
Taupitz:	Kapitel B. I – III § 1 Abs. 1 Nrn. 1, 3, 4, 6 u. 7; Abs. 3 §§ 3, 3 a, 4, 8, 9 u. 10
Kaiser:	Kapitel A. Kapitel D.

2. Auflage 2014

Alle Rechte vorbehalten

© W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Gesamtherstellung: W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Print:

ISBN 978-3-17-021260-2

E-Book-Format:

pdf: ISBN 978-3-17-026931-6

Für den Inhalt abgedruckter oder verlinkter Websites ist ausschließlich der jeweilige Betreiber verantwortlich. Die W. Kohlhammer GmbH hat keinen Einfluss auf die verknüpften Seiten und übernimmt hierfür keinerlei Haftung.

Vorwort zur 2. Auflage

Die Einfügung des § 3 a zur Präimplantationsdiagnostik einschließlich der Gesetzesmaterialien, einige für das Embryonenschutzgesetz relevante höchstgerichtliche Urteile, das vielfältige in den vergangenen sechs Jahren publizierte einschlägige Schrifttum und medizinisch-naturwissenschaftliche Entwicklungen haben eine Neuauflage unseres Kommentars unabweislich gemacht. Das ursprüngliche Vorhaben, auch das Stammzellengesetz in die Kommentierungen aufzunehmen, wurde aufgegeben. Seine Realisierung hätte den Umfang des Kommentars gesprengt.

Im Übrigen gelten die Ausführungen im Vorwort zur Voraufgabe unverändert: Abgesehen von der durch die Strafrechtsprechung erzwungenen Verabschiedung des § 3 a hat der Gesetzgeber weiterhin darauf verzichtet, das inzwischen in weiten Teilen völlig überholte, bisweilen unbrauchbar gewordene Gesetz zu reformieren, geschweige denn zu einem Fortpflanzungsmedizinengesetz fortzuentwickeln. Die medizinisch-naturwissenschaftlichen Erläuterungen wie die juristischen Ausarbeitungen richten sich gleichermaßen an interessierte Juristen, Ethiker wie an mit der Materie befasste Mediziner und Naturwissenschaftler. Zudem wollen wir alle gesellschaftlich relevanten Gruppierungen, insbesondere Medien, Kirchen und Fachverbände, in möglichst allgemeinverständlicher Form über den aktuellen medizinischen, naturwissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Stand von Fortpflanzungsmedizin, Humangenetik und Embryonenforschung informieren.

Für ihre Mitwirkung bei der Fertigstellung der Manuskripte und die Bewältigung der Korrekturlasten schulden wir unseren Mitarbeitern herzlichen Dank.

Tübingen und Mannheim, im Februar 2014

Die Autoren

Gesamtübersicht

	Seite
Vorwort	V
Inhaltsverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
Kapitel A. Naturwissenschaftliche und ärztliche Grundlagen einer neuen Medizin	1
I. Einleitung	5
II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum	6
III. Humangenetik und Molekulare Medizin	23
IV. Reproduktionsmedizin	56
V. Stammzellenforschung und Regenerative Medizin	70
VI. Ausblick – Hoffnungen und Ängste	90
Kapitel B. Juristische Grundlagen	95
I. Zur Entstehungsgeschichte des ESchG	95
II. Internationale Regelwerke	104
III. Zum Inhalt des Embryonenschutzgesetzes	116
IV. Pro und contra eines strafrechtlichen Embryonenschutzes	129
V. Reform- und Klärungsbedarf, offene Fragen	138
Kapitel C. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Gesetzestext und Kommentierung)	151
I. Gesetzestext	151
II. Kommentierung	157
Kapitel D. Anhang	393
I. Maßgaben ärztlicher Standesorganisationen (wichtige Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen und die Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV)	393
II. Glossar	405
Stichwortverzeichnis	415

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2. Auflage	V
Gesamtübersicht	VII
Abkürzungsverzeichnis	XI
 Kapitel A. Naturwissenschaftliche und ärztliche Grundlagen einer neuen Medizin	 1
I. Einleitung	5
II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum	6
III. Humangenetik und Molekulare Medizin	23
IV. Reproduktionsmedizin	56
V. Stammzellenforschung und Regenerative Medizin	70
VI. Ausblick – Hoffnungen und Ängste	90
 Kapitel B. Juristische Grundlagen	 95
I. Zur Entstehungsgeschichte des Embryonenschutzgesetzes	95
II. Internationale Regelwerke	104
III. Zum Inhalt des Embryonenschutzgesetzes	116
IV. Pro und contra eines strafgesetzlichen Embryonenschutzes	129
V. Reform- und Klärungsbedarf, offene Fragen	138
 Kapitel C. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG)	 151
I. Gesetzestext	151
II. Kommentierung	157
§ 1 Abs. 1 Nr. 1	178
§ 1 Abs. 1 Nr. 2	190
§ 1 Abs. 1 Nr. 3	196
§ 1 Abs. 1 Nr. 4	208
§ 1 Abs. 1 Nr. 5	211
§ 1 Abs. 1 Nr. 6	221
§ 1 Abs. 1 Nr. 7	228
§ 1 Abs. 2	240
§ 1 Abs. 3	245
§ 1 Abs. 4	246
§ 2 Missbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen	248
§ 3 Verbotene Geschlechtswahl	267
§ 3 a Präimplantationsdiagnostik; Verordnungsermächtigung	275
§ 4 Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode	308
§ 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen	321
§ 6 Klonen	328
§ 7 Chimären- und Hybridbildung	337
§ 8 Begriffsbestimmung	345
§ 9 Arztvorbehalt	376
§ 10 Freiwillige Mitwirkung	383

Inhaltsverzeichnis

§ 11	Verstoß gegen den Arztvorbehalt	385
§ 12	Bußgeldvorschriften	389
§ 13	Inkrafttreten	390
Kapitel D. Anhang		393
I. Maßgaben ärztlicher Standesorganisationen (wichtige Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen und die Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV)		393
1.	Bundesärztekammer (BÄK)	394
2.	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	396
3.	Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV)	398
II. Glossar (s.a. Abkürzungsverzeichnis)		405
Stichwortverzeichnis		415

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
a. A.	anderer Ansicht
A-Drs.	Ausschuss-Drucksache
Abs.	Absatz
ADA	Adenosin Deaminase
AdVermiG	Adoptionsvermittlungsgesetz
a. F.	alte Fassung
AFP	Alpha-Feto-Protein
AI	artefizielle Insemination, künstliche Befruchtung
AID	arteficial insemination by donor or with donor semen
AIH	arteficial insemination by husband
AktG	Aktiengesetz
Alt.	Alternative
AMG	Arzneimittelgesetz
Am. J. Med. Genet.	American Journal of Medical Genetics
AöR	Archiv für öffentliches Recht
Art.	Artikel
Aufl.	Auflage
Bd.	Band
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBI	Bundesgesetzblatt
BGHSt	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Strafsachen
Biol. Reprod.	Biology of Reproduction
Bl.	Blatt
BMFT	Bundesminister(ium) für Forschung und Technologie
BMJFG	Bundesminister(ium) für Jugend, Familie und Gesundheit
BMSC	mesenchymale Stammzellen im Knochenmark; bone-marrow-derived mesenchymal stem cells
bp	Basenpaar
BT-Drs.	Bundestags-Drucksache
BRR	Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVerfGE	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
Cancer Res.	Cancer Research
CF	Cytische Fibrose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CGD	chronic granulomatous disease
CGH	comparative genomic hybridisation
CPCs	cardiale Progenitorzellen
CVS	Chorion villi sampling
D	Dextroribose
DÄrzteBl./DÄBl.	Deutsches Ärzteblatt
dass.	dasselbe
DE	Diskussionsentwurf
ders.	derselbe
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGGEF	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d. h.	das heißt
DIR	Deutschen IVF Register
dies.	dieselbe(n)

Abkürzungsverzeichnis

DJT	Deutscher Juristentag
DNS/DNA	Desoxyribonekleinsäuren
DNP	Desoxyribonukleoprotein
DÖV	Die öffentliche Verwaltung
DRiZ	Deutsche Richterzeitung
Drs.	Drucksache (auch: Drucks.)
DRZE	Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften
DVBf	Deutsche Verwaltungsblätter
E	Entwurf
ebd.	ebenda
eDET	electiv Double-Embryo-Transfer
Ed(s)	Herausgeber, Editor(s)
EGC	embryonic germ cells
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor, epidermal growth factor
EGStGB	Einführungsgesetz zum Strafgesetzbuch
EIFT	embryo intra Fallopian tube transfer
Einf.	Einführung
EPS	early pregnancy factor
ES	embryonale Stammzellen
ESHRE PGD Consortium	Consortium der European Society of Human Reproduction and Embryology
ESchG	Embryonenschutzgesetz
ESchGÄndG	Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Gesetzes zum Schutz von Embryonen
ESCL	embryonalen Stammzelllinie
eSET	elective Single-Embryo-Transfer
ET	Embryotransfer
et al.	et alii
etc.	et cetera
EthikMed	Ethik in der Medizin
e. V.	eingetragener Verein
evtl.	eventuell
f.	(der) folgende
FACS	fluorescent activated cell sorting
ff.	(die) folgenden
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
Fn.	Fußnote
FSH	follikelstimulierendes Hormon (follicle-stimulating hormone)
G	Guanin
GA	Goldammer's Archiv
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor
GenDG	Gendiagnostikgesetz
Genes Dev.	Genes & Development
GFH	Gesellschaft für Humangenetik
GFP	green fluorescent protein
GG	Grundgesetz
ggf(s)	gegebenenfalls
GIFT	intratubarer Gametentransfer, gamete intra Fallopian tube transfer
GmbHG	Gesetz betreffend die Gesellschaften mit beschränkter Haftung
GMO	genetisch manipulierte Organismen
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GT	Gametentransfer
GvHD	Graft versus Host Disease
hCG	humanem Choriongonadotropin
hESCL	humanen embryonalen Stammzelllinie
HLA-System	human leucocyte antigens
h. M.	herrschende Meinung
HPSC	hämatopoetische Stammzellen

Abkürzungsverzeichnis

Hrsg.	Herausgeber
HSC	Hämatopoetische Stammzellen
Hum. Reprod.	Human Reproduction
HvG	Host versus Graft Reaktion
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
i. S.	im Sinne
IVF	in-vitro-Fertilisation
IVM	in-vitro-Maturation
i. V. m.	in Verbindung mit
J. Exp. Zool.	Journal of Experimental Zoology
J. Fertil. Reprod.	Journal für Fertilität und Reproduktion
Jb.	Jahrbuch
Jg.	Jahrgang
JR	Juristische Rundschau
JRE	Jahrbuch für Recht und Ethik
JuS	Juristische Schulung
JZ	Juristenzeitung
kb	Kilobasen
krit.	kritisch
KritV	Kritische Vierteljahresschrift für Gesetzgebung und Rechtswissenschaft
LH	luteinisierendes Hormon
LIF	Leukemia inhibitory factor
lit.	litera, Buchstabe
LT-Drucks.	Landtags-Drucksache
MACS	magnetic activated cell sorting
MDR	Monatsschrift für deutsches Recht
MedR	Medizinrecht
MEF	embryonalen Mausfibroblasten
MHC	Haupt-Histokompatibilitätskomplex; major histocompatibility complex
MIM	Mendelian Inheritance in Man
ml.	Milliliter
MP	Monophosphat
MPG	Medizinproduktegesetz
MRD	matched related donor
Mrd.	Milliarde
mRNS	Massenger-RNS
MUD	matched unrelated donor
m. w. N.	mit weiteren Nachweisen
Nat. Genet.	Nature Genetics
Nat.	Nature
N Engl J Med.	New England Journal of Medicine
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
Nr.	Nummer
o.	oben
og.	oben genannt
östFMedG	Fortpflanzungsmedizingesetz Österreich
OHSS	ovarielles Überstimulationssyndrom
OLG	Oberlandesgericht
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OWiG	Gesetz über Ordnungswidrigkeit
p.	Seite, page
PAPCs	pregnancy associated progenitor cells
p. c.	Post conceptionem; nach der Befruchtung
PCR	polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion

Abkürzungsverzeichnis

PD	Pränataldiagnostik
PEG	primäre embryonale Gonaden
PGD	preimplantation genetic diagnostic
PGS	preimplantation genetic screening
PID	Präimplantationsdiagnostik
PIDV	Präimplantationsdiagnostikverordnung
PKD	Polkörperdiagnostik
PKU	Phenylketonurie
Pharm. Ztg.	Pharmazeutische Zeitung
p. m.	post menstruationem
PN	Pronucleus
Proc. Natl. Acad. Sci. USA	Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America
Reg. Entw.	Gesetzesentwurf der Bundesregierung
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
Rn.	Randnummer
RNS	Ribonukleinsäure; RNA
RÖV	Röntgenverordnung
Rspr.	Rechtsprechung
S.	Seite; Siehe
s.	siehe
s. a.	siehe auch
SCID	schwere kombinierte Immundefekt; severe combined immunodeficiency
SCNT	Somatic Cell Nuclear Transfer
schweizFMedG 2001	Fortpflanzungsmedizingesetz Schweiz, Stand: 2001
s. g.	so genannt
SGB V	Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch
SK StGB	Systematischer Kommentar zum Strafgesetzbuch
SKIP-Argumente	Spezies-, Kontinuitäts-, Identitäts- und Potentialitätsargument
SNP	single nucleotide polymorphismus
s. o.	siehe oben
sog.	so genannte(r)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
StÄG	Strafrachtsänderungsgesetz
StGB	Strafgesetzbuch
STGB-E	Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Strafgesetzbuchs
StPO	Strafprozessordnung
str.	strittig
StrSchV	Strahlenschutzverordnung
StZG	Stammzellengesetz
SVG V	Sozialversicherungsgesetz, Fünftes Buch
T	Thymin
t-RNA	Transport-RNA
u.	unten
u. a.	und andere/unter anderem
US	Ultraschalluntersuchungen
v.	von
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
Vol.	Volume, Band
VOR	Zeitschrift für Verkehrs- und Ordnungswidrigkeitenrecht
Vorbem.	Vorbemerkung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wld. Hlth. techn. Rep. Ser.	World Health Technical Report Series
z. B.	zum Beispiel

Abkürzungsverzeichnis

ZES	Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung
ZfL	Zeitschrift für Lebensrecht
Ziff.	Ziffer
ZNS	Zentralnervensystem
ZRP	Zeitschrift für Rechtspolitik
ZStW	Zeitschrift für die gesamte Strafrechtswissenschaft
z. T.	zum Teil

Paragraphen ohne nähere Angaben sind solche des Embryonenschutzgesetzes.

Kapitel A. Naturwissenschaftliche und ärztliche Grundlagen einer neuen Medizin

Übersicht	Rn.
I. Einleitung	1–3
II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum	4–53
1. Die Prinzipien der genetische Information	4–11
2. Die Realisierung der genetischen Information (Genom, Epigenom und Umwelt)	12–25
3. Die Weitergabe der genetischen Information von Generation zu Generation	26–44
a. Keimzellenreifung	28–34
b. Befruchtung	35–36
c. Frühembryonale Differenzierung (Embryonale Stammzellen)	37–44
4. Wachstum und Zelldifferenzierung (Adulte Stammzellen)	45–53
III. Humangenetik und Molekulare Medizin	54–163
1. Genetische Diagnostik, Technologien und ihre Anwendungen	57–76
2. Krankheit und Vererbung	77–105
3. Medizinische Genetik	106–163
a. Genetische Familienberatung	113–116
b. Individuelle Prävention	117–130
c. Pränataldiagnostik (PD)	131–144
d. Gendiagnostikgesetz (GenDG)	145
4. Gentherapie, Keimzellmanipulationen	146–163
IV. Reproduktionsmedizin	164–217
1. Artifizelle Insemination	176–180
2. Gametentransfer	181–186
3. In-vitro-Fertilisation (IVF, ICSI) und Embryonentransfer (ET)	187–214
a. Präimplantationsdiagnostik (PID, PGD, PGS)	197–205
b. Präfertilisierungsdiagnostik (Polkörperperdiagnostik, PKD)	206–214
4. Ersatzmutterschaft, Gametenspende und berufsrechtliche Regelungen	215–217
V. Stammzellenforschung und Regenerative Medizin	218–246
VI. Ausblick – Hoffnungen und Ängste	247–250

Literatur: Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC (1985), Intrauterine insemination a critical review, *Fertil. Steril.* 44, 1985, 569–580; *Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften* www.innovationsreport.de; Assady S., Maor G., Amit M, Hskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzuckerman M, (2001), Insulinproduction by human embryonic stemcells, *Diabetes* 50 (2001) 1691–1697; Becker PE (1988) Zur Geschichte der Rassenhygiene, Wege ins Dritte Reich, Band I + II, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; Beier HM (1990) Die internationale Entwicklung der Reproduktionsmedizin und die Forschung an menschlichen Embryonen 1989, *Fertilität* 6: 74–84 Springer Verlag; Bertelsmann H, Gomez H, Mund M, Bauer S, Matthias K Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung, *Dtsch. Ärztebl.* 2008;105 (1–2): 11–7; BGH, Urteil vom 6. Juli 2010 – 5StR 386/09 LG Berlin; Bochkow NP (1986) Our Mutation Load; In *Human Genetics, Proceedings of the 7th International Congress Berlin 1986* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, F. Vogel, K. Sperling (Eds.); Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A, O'Neill JJ, (2000), In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue, *Proc Natl Acad Sci USA* 97(2000) 7999–8004; Bretzel RG, Eckard M, Jahr H, Martin I, Winter D, Brendel MD, Neue Perspektiven in der Behandlung des Diabetes mellitus, *Cardiovasc* 2006;6(6):34–37; *Bundesärztekammer*, Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik, DÄBL 2000-A-528; *Bundesärztekammer*, Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik, *Deutsches Ärzteblatt* 95 Hef 47, 20. November 1998 (73) A3013; *Bundesministerium für Bildung und Forschung*, Regenerative Medizin und Biologie, <http://www.bmbf.de>; Capecchi M (1990) Tapping the cellular

telephoneNature Vol. 344, 8. März 1990, p. 105; Chancen und Risiken der Gentechnologie. Der Bericht der Enquete Kommission des 10. Deutschen Bundestages 1/87; *Check E* (2003), Second cancer case halts gene therapy trials, Nature 421:305; *Chen Y et al* (2003), Embryonic stemcells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes, Cell Res. 13, 251–263; *Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K*, (2005), Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells, Science 309 (2005), pp. 1369–1373; *Dean W, Santos F, Sojckovic M, Zakhartchenko V, Walter J, Wolf E, Reik W* (2001), Conservation of methylation reprogramming in mammalian development: Aberrant reprogramming in cloned embryos. Proc Natl Acad Sci 2001;98:13.734–8; *Deutsche Gesellschaft für Genterapie e.V.* 25.4.2006 <http://www99.mh-hannover.de/kliniken/zellth/dggt/>; *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik* Leitlinien zur Genetischen Beratung, medgen 8 (1996) 3:Bl 1–2; *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik*, Stellungnahme zur vorgeburtlichen Diagnostik und zum Schwangerschaftsabbruch, medgen 5:176 (1993); *Dufke A, Rieß O*, (2004) Genomisches Imprinting – Einfluß durch IVF und ICSI, J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1(1), 28–32; *Emery, AEH, DL Rimoin* (1990) Nature and incidence of genetic disease; In Principles and Practice of Medical Genetics, Ed. by A.E.H. Emery and D.L. Rimoin, sec. Ed. Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York; *Engel W* (1987) In-vitro-Fertilisationen als Maßnahme zur Sterilitätsbehandlung aus humangenetischer Sicht; In Insemination, In-vitro-Fertilisation, Hrsg. E. Dietrich-Reichert, RS Schulz Verlag; Erster Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes (2003), www.bmbf.de/pub/erster_stammzellbericht.pdf; *Fehilly CB, Willadsen SM, Tucker EM* (1984) Interspecific chimaerism between sheep and goat, Nature 307, 634–636; *French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH*; Development of Human cloned Blastocysts Following Somatic Nuclear Transfer (SCNT) with Adult Fibroblasts; Stem Cells Express, published online January 17, 2008; doi:10.1634/stemcells.2007-0252 Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl I S. 2529, 3672 www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf); *Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC* (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6715–6719; *Gordon JW, Talansky BE* (1986), Assisted fertilisation by zona drilling: A mouse model for correction of oligospermia, J. Exp. Zool. 239: 347–354; *Gordon JW* (1990) Mikromanipulation of Embryos and Germ Cells: An Approach to Gene Therapy? Am. J. Med. Genet. 35: 206–214; *Greb RR, Behre HM, Simoni M*, (2005), J.Reproduktionsmed.Endokrinol.2005;2,281–290; *Griesinger G, Bündgen N, Salmen D, Schwinger E, Gillessen-Kaesbach G, Dietrich K* (2009), Polkörperdiagnostik für monogene Erkrankungen, Dtsch Ärztebl, 106(33):533–8; *Guan K, Najernia K, Maier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf E, Li M, Engel W, Hasenfuss G* (2006), Pluripotency of spermatogonial stemcells from adult mouse testis, Nature.2006, April 27; 440 (7088: 1199–1203); *Hacein-Bey-Abina et al.* (2002), Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy, New Engl.J.Med. 346:1185–1193; *Hahn J* (1986), Stand der Gameten- und Genmanipulation bei Säugetieren – Möglichkeiten und Befürchtungen –; in Genforschung im Widerstreit, 2. Auflage 1986, Hrsg. W. Klingmüller, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; *Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML* (1990), Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA Amplification, Nat. Vol. 344, p. 768, *Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, Traeger-Synodinos J, Van Rij MC, Goossens V* ESHRE PGD Consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy follow-up to October 2008; Hum Reprod. 2010 Nov;25(11):2685–707. Epub 2010 Sep 2; *Hengstschläger, M* (2006), Präimplantationsdiagnostik: der aktuelle Stand. Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24(1) 9–14, www.kup.at/speculum; *Hochedlinger K, et al.* (2004), Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation, Genes Dev.18, 1875–1885; *Hochedlinger K, Jaenisch R*, (2006), Nuclear reprogramming and pluripotency, Nature/ Vol 441/29.June 2006/1061–1067; *International Human Genome Sequencing Consortium*, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome, NATURE/Vol 409/15. February 2001; *International Human Genome Sequencing Consortium*, Finishing the euchromatic sequence of the human genome, Nature 431,931–945 (2004); *International SNP map working group* (2001), Nature 409: 928–933; *Jaroudi KA, Hollanders JM, Elnour AM, Roca GL, Atared AM, Coskun S*, Embryo development and pregnancies from in-vitro-matured and fertilized human oocytes, Hum Reprod 1999;14:1749–51; *Jaenisch R* (1976), Germline integration and Mendelian transmission of the exogenous Moloney leukemia virus, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73: 1260–1264; *Jaenisch R* (1979), Moloney leukemia virus expression and Gene amplification in preleukemic and leukemic Balb/Mo mice, Virology 93: 80–90; *Kang YK, Koo DB, Parks JS, Choi JH, Chung AS, Lee*

KK, Han YM, (2001), Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos. *Nat Genet* 2001;28:173-7; **Kazutoshi Takahashi und Shinya Yamanaka**, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, (2006) *Cell*, Vol.126, Issue 4, 2006, pp 663–676; **Kazutoshi Takahashi, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Shinya Yamanaka** (2007), Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, *Cell* (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.019; **Kelly SJ** (1977), Studies of the developmental potential of 4- and 8-cell stage mouse blastomeres, *J. Exp. Zool.* 200: 365–376; **Kennedy D** (2006), Editorial retraction, *Science* 311,335; **King TJ** (1966), Nuclear transplantation in amphibia; In Prescott, D. M. (ed.) *Methods in Cell Physiology*. New York and London Academic Press; **Kim JB et al** (2008) Pluripotent stemcells induced from adult neural stemcells by reprogramming with two factors. *Nature* 454:646. 2008; **Knippers R**, *Molekulare Genetik*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; **Krebs, Dieter** (1989), *In-vitro-Fertilisation, intratubarer Gametentransfer (GIFT) und intrauterine Insemination*, in *Reproduktionsmedizin*, Hrsg. G. Bettendorf, M. Breckwoldt, G. Fischer Verlag Stuttgart New York; **Lapaire O, Zimmermann B, Hahn S, Holzgrewe W** (2005), Die nicht invasive Pränataldiagnostik aus dem mütterlichen Blut: Schrittweiser Einzug in den klinischen Alltag, *J. Reproduktionsmed. Endokrinologie* 2005;2(5) 272–275; **Lavitrano M, Camaioni A, Facio VM, Dolci S, Farace MG, Spadafora C** (1989), Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: Genetic transformation of mice, *Cell* 57: 717–723; **Li L, Connelly MC, Wetmore C, Curran T, Morgan JI**, (2003), Mouse embryos cloned from braintumors, *Cancer Res.* 63, 2733–2736; **Lindvall O, Kokaia Z**, (2006) Stem cells for the treatment of neurological disorders, *NATURE/Vol* 441/29 June 2006, 1094–1096; **Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF** (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 350:485–487; **Mann JR** (1988), Full term development of mouse eggs fertilized by a spermatozoon microinjected under the zona pellucida. *Biol. Reprod.* 38: 1077–1083; **McKusick VA** (1990), Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominants, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Ninth Edition, The Johns Hopkins University Press Baltimore and London 1990 (s.a. OMIM); **Meng L, Ely JJ, Stauffer RL, Wolf DP** (1997), Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. *Biol.Reprod.* 57, 454–459; **MIM s.OMIM; Montag M, van der Veen K, van der Veen H**, (2002), Erste klinische Erfahrungen mit der Polkörperdiagnostik, *J.Fertil.Reprod.* 2002;4:23-7; **Monk M, Handside A, Muggleton-Harris A, Wittingham D.** (1990), Preimplantation Sexing and Diagnosis of Hypoxanthine Phosphoribosyl Transferase Deficiency in Mice by Biochemical Microassay, *Am. J. Med. Genet.* 35: 201–205; **Muotri A R, Gage FH**, (2006) Generation of neuronal variability and complexity, *Nature* 441,1087–1093 (29 June 2006); Muster-Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2004), <http://www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/printVersion.cgi>; Mutterschaftsrichtlinien. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. In Kraft getreten am 12. Juli 2003; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 126 vom 11. Juli 2003; Nationaler Ethikrat, Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen, Berlin 16. August 2005 E-Mail: kontakt@ethikrat.org; **Neulen J.** (1989), Insemination; In *Reproduktionsmedizin*, Hrsg. G. Bettendorf, M. Breckwoldt. G. Fischer Verlag Stuttgart New York; **Ng SC, Gongso A, Ratham SS, Sathananthan H, Cha CLK, Wong PC, Hagglund L, Anandakumar C, Wong YC, Goh VHH** (1988), Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet* 2:790; **NIH Gene Transfer Safety Symposium**, March 15, 2005, Office of biotechnology activities, Bethesda, Maryland; **OMIM** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>; **Palmiter RD, Brinster RL, Hammer RE, Trumbauer ME, Rosenfeld MG, Birnberg N, Evans RM** (1982) Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature* 300, 611–615; **Palmiter RD, Norstedt G, Gelinas RE, Hammer RE, Brinster RL** (1983), Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science* 222, 809–814; PrämG Deutscher Bundestag Drucksache 17/5451; Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. In Kraft getreten am 12. Juli 2003; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 126 vom 11. Juli 2003; Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nicht verwandten Spendern, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 1994,91:A-761–766; Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen, Bundesärztekammer, www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/printVersion.cgi; Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 22, 29. Mai 1998 A 1397; Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion, Bundesärztekammer (Novelle 2006), Deutsches Ärzteblatt/103/Heft 20/19. Mai 2006, <http://www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/>; Richtlinien zur prädiktiven genetischen

Diagnostik, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt Jg 100 Heft 19 9. Mai 2003 A 1297; Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 50 11. Dezember 1998; Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 19, Seite A-1297–1304; Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 1997;94:A-1584–1592; Richtlinien (1) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1248–1256; Richtlinien (2) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1242–1247; Richtlinien (3) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1257–1261; *Rjosk HK* (1987), Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Sterilität; in Insemination, In-vitro-Fertilisation, Hrsg. E. Dietrich-Reichart, RS Schulz Verlag 1987; *Rossant J, Frels WI* (1980), Interspecific chimeras in mammals: Successful production of live chimeras between *Mus musculus* and *Mus caroli*. Science 208, 419–421; *Schenke-Layland K, Rhodes KE, Angelis E, Butylkova Y, Heyderkhan-Hagvall S, Gekas C, Zhang R, Goldhaber JJ, Mikkola HK, Plath K, Maclellan WR*, (2008) Reprogrammed Mouse Fibroblasts Differentiate into Cells of Cardiovascular and Hematopoietic Lineages, Stem cells, alphamedpress. Org/cgi/content/abstract/2008-0033; *Schill WB* (1987), Der männliche Sterilitätsfaktor – Diagnostik und Therapie; In Insemination, In-vitro-Fertilisation, Hrsg. E. Dietrich-Reichart, RS Schulz Verlag 1987; *Schulmann JD* (1990), Treatment of the Embryo and the Fetus in the First Trimester: Current Status and Future Prospects. Am. J. Med. Genet. 35: 197–200; *Scradden DT* (2006), The stem-cell niche as an entity of action, Nature, Vol 441, 29 June 2006; *Smith K*, Stem-cell treatment for Parkinson's brings mixed results, www.bioedonline.org October 22, 2006; *Srivastava D, Ivey K N*, (2006), Potential of stem-cell-based therapies for heart disease, Nature, Vol.441, 29. Juni 2006, 1097–1099; Stammzellregister: http://www.rki.de/cln_006/nn_228.968/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html_nnn=true; Stellungnahme der zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der Bundesärztekammer zum Forschungsklonen mit dem Ziel therapeutischer Anwendungen. Deutsches Ärzteblatt Jg 103 Heft 10 10. März 2006; *Strachan, Tom und Andrew P Read* (2005), Molekulare Humangenetik 3. Auflage 2005, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag; *Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T* (2001), Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells, curr.Biol.11(2001) pp. 1553–1558; Tätigkeitsberichte der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung www.bmg.bund.de; *Tauber PF* (1985), Medizinische Aspekte der homologen und donogenen Insemination, Gynäkologe 18: 198–207; *Thomson JA et al.* (1998), Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, Science 282, 1145–1147; *Tinneberg HR* (1990), Stand und zukünftige Entwicklungen der Fortpflanzungsmedizin, Medizinische Forschung 3, 11–33 (1990) Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York, Christoph Fuchs (Hrsg.); *Tomii D, Ludwig M, Schöpfer B, Al-Hazani S, Eckhold J, Dietrich K, Schwinger E* (2002), CF-Diagnosis using polarbodies – Problems and Pitfalls. Med.Gen. 2002;14:355; *Venter, Craig et al.* (2001) The Sequence of the Human Genome, 16. February 2001 VOL 291 Science; *Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM* (1990), Analysis of the first Polarbody: Preconception genetic diagnosis, Hum. Reprod. 1990; 5:826–9; *Vilmar K, Wolff HP* (1985), Richtlinien zur Durchführung von in-vitro-Fertilisation (IVF) und Embryonentransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität. Deutsches Ärzteblatt. Ärztl. Mitteilungen 82, 1649, 1690–1698; *Vogel F, Motulsky AG* (1986) Human Genetics – Problems and Approaches, third. Ed., Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1997; *Watson JD* (1990) The Human Genome Project, Science Vol. 248, p. 44–49; *Wendt GG* (Hrsg.) (1970) Genetik und Gesellschaft – Marburger Forum Philippinum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1970; *Wendt GG* (Hrsg) (1979); Genetische Beratung – ein Modellversuch der Bundesregierung in Frankfurt und Marburg, BMJFG Bonn Bad Godesberg 1979; *WHO-Expert Committee on Human Genetics*; Third-Report: genetic Counselling. Wld. Hlth. techn. Rep. Ser. 1969, No. 416, Genf 1969; *Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS* (1997), Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, Nature 385:810–813; www.deutsches-ivf-register.de J Reproduktionsmed Endokrinol 7(6) 470–97 (2010); *Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA*, (2007), Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells, Science DOI:10.1126/science.1151.526

I. Einleitung

Die vergangenen drei Jahrzehnte haben einen großen Erkenntnisgewinn auf allen Gebieten der so genannten **Lebenswissenschaften** gebracht: Tiefe **Einsichten** wurden gewonnen in die **molekularbiologischen Strukturen** alles Lebendigen, in seine **Funktion und Entwicklung im Wechselspiel zwischen Ererbtem und Umwelt**. 1

Möglich wurde dieser Erkenntniszuwachs im Wesentlichen durch neu entwickelte technische Verfahren in der **molekularen Genetik** in enger Verbindung mit der ebenso neu entstandenen **Informationstechnologie**. Das Besondere daran ist, dass dieselben Methoden, die die Erkenntnisse über die **molekularen Strukturen eines lebendigen Organismus** gebracht haben, uns auch in die Lage versetzen, wirkungsvoll in sie **eingzugreifen**. Durch beides – die Erkenntnisse und die Eingriffsmöglichkeiten – ergeben sich heute bereits weltweit viele neue praktische **Anwendungen** – häufig unter dem Begriff **Biotechnologie** zusammengefasst – in verschiedenen Bereichen der **Landwirtschaft**, der **Pharmazie** und der **Medizin**. Damit kommen auf der einen Seite Hoffnungen auf, die großen ökologischen, ökonomischen und gesundheitlichen Probleme der Welt ein wenig zu reduzieren. Auf der anderen Seite führt dieses Können aber auch an ganz unterschiedlichen Stellen des menschlichen Zusammenlebens zu neuen **Brennpunkten**: Nirgends wird das deutlicher als an den Berührungspunkten der neuen biotechnologischen Wissensgebiete mit der Medizin. Sie ist heute im Begriff, den Schritt von der zellularen zur **molekularen Medizin** zu vollziehen. Diese ermöglicht bereits jetzt eine wesentlich genauere **Diagnostik von Erregern und Ursachen** vieler Krankheiten, die hinwiederum zusammen mit zielgerichteten, individuell angepassten **Medikamenten**, den **Organ-, Gewebe- und Stammzelltransplantationen** bis hin zur **extrakorporalen Befruchtung** effektiver und zum Teil auch auf völlig neuen Wegen behandelt werden können. Man spricht von **personalisierter oder individualisierter Medizin** und auch von **regenerativer Medizin**.

Damit eröffnen sich aber auch neue Wege in eine **Diagnostik und in Eingriffsmöglichkeiten**, die vor der Zeugung, vor der Geburt oder vor dem eigentlichen Ausbruch einer Erkrankung liegen können. Schlagworte wie **Keimzellmanipulation**, **Präimplantationsdiagnostik**, **Pränataldiagnostik**, **präsymptomatische und prädiktive Medizin** weisen darauf hin.

All das schafft – neben den unbestreitbaren Erfolgen – eine **Vielzahl persönlicher, ärztlicher und gesellschaftlicher Probleme und Konsequenzen**. Viele **Maßgaben**, z.T. sehr unterschiedliche, spezifische und allgemeine, staatliche und nicht-staatliche, nationale und internationale, versuchen, den Handelnden – den handeln-Müssenden – den Weg zwischen Nutzen und Schaden, zwischen Gut und Böse zu weisen oder zu wehren. In Deutschland sind das neben zahlreichen grundsätzlichen und spezifischen **Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen** der **Bundesärztekammer**, mehrerer **Berufsverbände** und **Kommissionen** besonders auch das **Embryonenschutzgesetz** und das **Stammzellgesetz**. 2

Wir wollen im Folgenden wichtige **naturwissenschaftliche Grundlagen und praktisch ärztliche Anwendungen der neuen Medizin** darstellen – mit bewusst unterschiedlicher Schwerpunktsetzung – so sachlich und fundiert wie nötig, um sowohl die Hoffnungen als auch die Probleme, die sich an das Neue knüpfen, zu zeigen, besonders aber, um zum fachlich besseren Verständnis in den breiten, derzeit geführten Auseinandersetzungen beizutragen und die Augen zu öffnen für die Normen schaffende Kraft des Faktischen. 3

II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum

1. Die Prinzipien der genetischen Information

- 4 Entwicklung, Wachstum, Form und Funktion eines jeden Organismus, erkennbar in seinem Erscheinungsbild, dem **Phänotyp**, sind gesteuert von einem genetischen Informationssystem, das im Prinzip für alle Lebewesen gilt, darüber hinaus aber im Laufe der Evolution eine hohe art- und individualspezifische Differenzierung erfahren hat. Zumindest auf der Stufe homo sapiens ist jedes Individuum innerhalb dieser Prinzipien genetisch einmalig (teilweise Ausnahme: eineiige Zwillinge). Wir sprechen von dem spezifischen **Genotyp** eines Individuums. Dieser steuert unter dem Einfluß epigenetischer Mechanismen und verschiedenster Umweltfaktoren das Individuum zur Entwicklung seines spezifischen Phänotyps.
- 5 Wesentliche Details dieser genetischen Information, ihrer Realisierung während der spezifischen Zellarbeit und ihrer Weitergabe während der natürlichen Zellteilungen bei Wachstum, Funktion und Regeneration der einzelnen Organzellen und von einer Generation an die nächste sind uns heute auch beim Menschen bekannt.
- 6 Zunächst kompliziert erscheinende Vorgänge lassen sich auf ein relativ einfaches Grundsystem zurückführen: Jeder Mensch besteht aus Organen, jedes Organ aus verschiedenen Zellen, jede Zelle (mit wenigen, physiologischen Ausnahmen) enthält als Steuerelemente Desoxyribonukleinsäuren (DNS, im Englischen DNA). Die Hauptmenge der **Desoxyribonukleinsäuren** liegt im Zellkern und ist mit Eiweißen (Proteinen) zu einem so genannten Chromatingerüst, den DNP-Fibrillen, verbunden. Außerdem finden sich im Zellleib in **Mitochondrien** genannten Organellen wesentlich kleinere, ringförmige Desoxyribonukleinsäuremoleküle, die ein wenig anders aufgebaut sind. Das für unsere Betrachtungen entscheidende DNS-Molekül setzt sich aus einer großen wechselnden Folge von zwei Bausteinen, dem Zucker **Desoxyribose** und einem **Phosphatrest** zusammen. An jedes Zuckermolekül ist eine der zwei Purinbasen **Adenin** (A) und **Guanin** (G) oder eine der zwei Pyrimidinbasen **Cytosin** (C) und **Thymin** (T) gebunden. Sie werden kurz „**Basen**“ genannt. Der Komplex Zucker-Phosphatrest-Base wird als **Nukleotid**, genauer Desoxyribonukleotid, bezeichnet, und – entsprechend seiner vier möglichen Basen – unterscheiden wir **vier verschiedene Nukleotide**: dAMP, dTMP, dGMP und dCMP (d=Desoxyribose, MP=Monophosphat, A=Adenin, T=Thymin, G=Guanin, C=Cytosin)¹.
- 7 Ein derartig aus Nukleotiden aufgebautes, strangförmiges DNS-Molekül (Einzelstrang) ist in seiner normalen Funktion im Zellkern mit einem zweiten (komplementären) gleichlangen DNS-Molekül zu einem unterschiedlich stark spiralisierten **Doppelstrang**, der so genannten **Doppelhelix**, verbunden. Die Verbindung erfolgt über die jeweiligen Basen beider Stränge und ist hoch spezifisch, d.h.: die 4 Basen können sich nur zu 2 bestimmten Paarungen verbinden: A=T und G=C. Mit dieser „**Spezifität der Basenpaarung**“ bedingt die Basenfolge des einen Stranges die des anderen. Man nennt den einen den **Sinnstrang** und den anderen die komplementäre **Matrix**.

1 Zur Übersicht s. Knippers, R. Molekulare Genetik, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York und Strachan, T. Read, A. P. Molekulare Humangenetik, Spektrum Akademischer Verlag

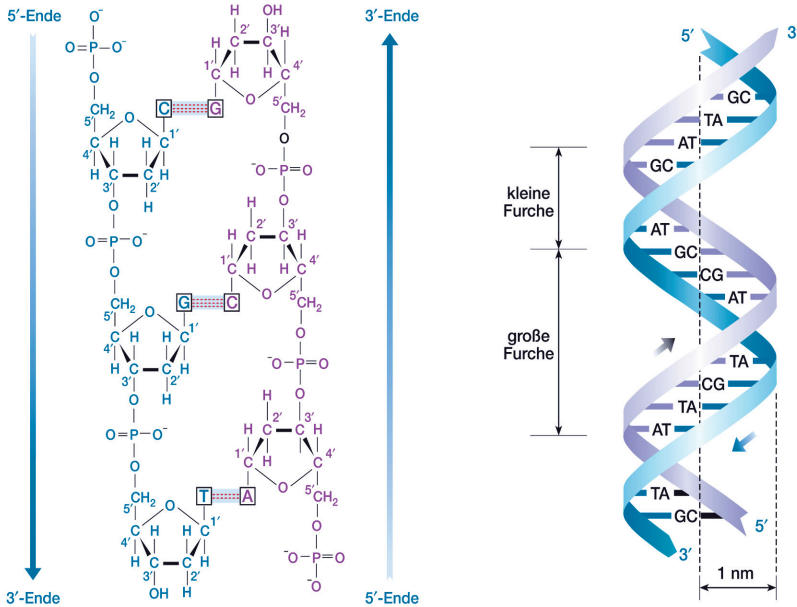


Abb. 1 Chemischer Aufbau der DNS aus Nukleotiden und Verknüpfung über die s.g. Basen zum Doppelstrang (links); Spiralisierung der DNS zur Doppelhelix (rechts). (Aus Strachan und Read mit freundlicher Genehmigung)

Die Basenfolge eines DNS-Stranges, auch **Basensequenz** genannt, ist das zweite wesentliche Ordnungsprinzip der DNS: Jeweils 3 aufeinander folgende Basen können eine informative Einheit darstellen: ein so genanntes Basentriplett. Bei den 4 zur Verfügung stehenden Basen als Bausteinen ergibt das $4^3 = 64$ mögliche verschiedene Triplets. 8

Die doppelsträngige Kern-DNS ist im Prinzip in jeder somatischen Körperzelle – in wesentlichen Grundzügen identisch – zweifach vorhanden, und zwar einmal vom Vater und einmal von der Mutter geerbt. Wir sprechen von **Homologie** oder homologer DNS. 9

Neben der DNS des Zellkerns finden wir – wie oben bereits erwähnt – im Zelleib, dem Cytoplasma, in Mitochondrien genannten Zellorganellen, jeweils 3–6 wesentlich kürzere ringförmige doppelsträngige DNS-Moleküle (s.u.).² 10

Aus den drei, relativ einfachen Prinzipien der DNS: **Basenpaarung**, **Basensequenz** und **Homologie** lassen sich die Realisierungen wesentlicher Teile der drei Aufgaben des genetischen Informationsmaterials erklären: 1. Die Umsetzung der genetischen Information in Struktur und Funktion eines Organismus (s. Kap. A.II.2), 2. die Weitergabe jeweils eines Teiles der spezifischen Information eines Individuums an die nächste Generation (s. Kap. A.II.3) und 3. die Weitergabe der Information bei den Zellteilungen, die in fast allen Geweben während des Lebens stattfinden, allerdings in sehr unterschiedlicher Häufigkeit (s. Kap. A.II.4). 11

2 Giles, R.E., Blanc, H., Cann, H.M., Wallace, D.C. (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6715–6719, 1980

2. Die Realisierung der genetischen Information (Genom, Epigenom und Umwelt)

- 12** Die Gesamtheit des spezifischen genetischen Materials eines Organismus, die DNS einer Zelle also, nennt man **Genom**. In ihm ist der **Genotyp** eines Individuums festgelegt. Das menschliche Genom besteht aus 2 mal 23 Molekülen mit insgesamt 2 mal 3,2 Milliarden Basenpaaren (bp) in jedem Zellkern und je 16.569 Basenpaaren in den ringförmigen Molekülen der Mitochondrien im Zelleib. Man nimmt heute an, dass menschliche Individuen 99,9 % dieser DNS-Sequenzen in identischer Form besitzen. Der Rest, 0,1 % (das sind immerhin noch 2mal 3,2 Millionen Basenpaare je Zelle), ist von einem zum anderen mehr oder weniger unterschiedlich und legt damit den **spezifischen Genotyp eines bestimmten Menschen** fest.
- 13** Der ganz überwiegende Teil des menschlichen Genoms (etwa 75 %) besteht aus DNS-Sequenzen, die keine uns heute erkennbare genetische Funktion enthalten. Man nennt sie **Intergenische Sequenzen**. Sicher ist ein Teil für Steuerungsfunktionen erforderlich, ein anderer – größerer – wird als „junk“ bezeichnet und ist wahrscheinlich evolutionsbiologisch wichtig gewesen. Ihr Aufbau ist jedoch in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvoll. 43 % bestehen aus so genannten „repeat sequences“, das sind verschiedene, unterschiedlich lange Sequenzmotive in bestimmten Wiederholungen. Daneben finden sich Insertionen, Deletionen und Rearrangements. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie große **interindividuelle Variationen** aufweisen, und damit in der Regel **hoch spezifisch** für ein Individuum sind.
- 14** Von allen genetischen Varianten gewinnen in letzter Zeit immer größere Bedeutung die so genannten „**single nucleotide polymorphisms**“ (SNP). Das sind, verstreut über das ganze Genom gelegen, etwa aller 1000 bis 2000 Basen, interindividuell unterschiedliche einzelne Basen; insgesamt im haploiden Genom 1,4 Millionen. Wichtig ist, dass etwa 60.000 SNPs auch innerhalb von Exons (s. u.) liegen und dass sich etwa 85 % aller Exons in einem Bereich von weniger als 5 kb zu einem SNP befinden. SNPs sind – im Gegensatz zu den anderen Sequenzvarianten – sehr stabil, sie sind binär und damit bestens geeignet für automatisches Genotyping. Die gezielte Bestimmung von SNPs als bekannten Marksteinen auf dem Genom ermöglicht die Kartierung vieler Gene, auch solcher, die an den häufigen polygenen Merkmalen (s. u.) beteiligt sind. Damit erlaubt sie indirekte Genotypanalysen in bisher nicht bekanntem Ausmaß.³
- 15** Relativ überraschend fand man in den vergangenen Jahren, dass eine Vielzahl sehr großer DNS-Sequenzen, von einigen tausend Nukleotiden bis zu mehreren Millionen, im Genom in sehr unterschiedlichen Wiederholungen vorliegen kann. Man nennt sie **copy number repeats** oder, da sie von Genom zu Genom variieren können, **copy number variants** (cnr, cnv). Auf Grund ihrer Größe beinhalten sie naturgemäß auch Gene, die damit in ihrer Zahl vervielfacht oder vermindert sein können. Dadurch kann eine cnv auf verschiedene Weise Ursache einer genetischen oder genetisch mitbedingten Erkrankung sein. Hier tut sich ein ganz neues Forschungsgebiet auf mit vermutlich großer klinisch-diagnostischer Bedeutung. Obwohl diese Varianten direkt nichts über die **eigentliche genetische Information eines Individuums** aussagen, ermöglichen sie die heute sicherste genetische Unterscheidung verschiedener Personen voneinander und spielen eine zunehmend größere Rolle in der gesamten Medizin, aber auch in der Forensik und bei Vaterschaftsuntersuchungen als sogenannter „Genetischer Fingerprint“.

³ International SNP map working group (2001)

Die **genetisch aktiven Einheiten** im Genom nennt man **Gene**. Sie unterscheiden sich von der übrigen DNS dadurch, dass ihr jeweiliger Informationsgehalt in einem **Transkription** genannten Prozess exprimiert werden kann, und dass ihre Sequenzen in der Evolution stark konserviert geblieben sind. Über Zahl und Funktion der Gene sind letztlich noch viele Fragen offen, obwohl durch das Human Genome Project 2004 die vollständige Sequenzierung fast des gesamten menschlichen Genoms gelang (Genauer gesagt: die Basensequenz des euchromatischen Anteils liegt vor; das sind immerhin 2,95 Milliarden der insgesamt 3,2 Milliarden Basenpaare des haploiden Genoms). Man schätzt die Zahl der Gene heute auf etwa 26.000 – 31.000.^{4,5,6} Die ganz überwiegende Mehrheit der Gene befindet sich in der Kern-DNS. Die Mitochondrien-DNS enthält nur jeweils 37 Gene. Da allein die Zahl der verschiedenen Proteine, die die Gesamtheit der Gene codieren muss, beim Menschen schon wesentlich höher als 31.000 ist, bedeutet das, dass ein großer Teil der Gene (man schätzt 60 %) durch so genanntes alternatives Spleißen (s. Rn. 17.) in der Lage sein muss, mehrere unterschiedliche genetische Aufgaben wahrzunehmen. Von der Codierung der ungeheuren Vielzahl der Immunantikörper ist das im Prinzip bereits bekannt. Die DNS-Sequenz eines **Gen**s setzt sich jeweils zusammen aus einer unterschiedlichen Anzahl von relativ kurzen DNS-Sequenzen, den **Exons** (insgesamt etwa 1,5 % des Genoms), und relativ langen, den **Introns** (intragene Sequenzen, insgesamt etwa 24 % des Genoms). Exons enthalten die eigentlich wichtigen Informationen, Introns haben unter anderem Steuerfunktion. Wir unterscheiden nicht-(Protein)codierende und (Protein)codierende Gene, auch **Funktions-** und **Strukturgene** genannt. Beide werden aber zunächst bei der Exprimierung ihrer genetischen Information transkribiert.

16

Die **Transkription** beginnt mit der enzymatischen Lösung der Wasserstoffbindungen zwischen den Basenpaaren der DNS-Doppelhelix eines Gens und der Anlagerung neuer Nucleotide an den Matrixstrang (s.o.). Diese Nucleotide enthalten ein **Ribosemolekül** statt des Zuckers Desoxyribose und die Pyrimidinbase **Uracil** statt Thymidin. Sie lagern sich in einer bestimmten Folge aneinander, die durch die Spezifität der Basenpaarung und die Sequenz des komplementären DNS-Vorbildes, der Matrix eben, bestimmt wird. Auf diese Weise entstehen in einem sehr aufwändigen chemischen Vorgang (Roger Kornberg, Nobelpreis 2006) Transkripte in Form von Ribonucleotidmolekülen (**RNS**), die ein genaues Abbild der Basensequenz des Sinnstranges der DNS enthalten. Nach **Spleißvorgängen**, bei denen Teile des primären Transkriptes wieder entfernt werden, entstehen die fertigen RNS-Moleküle, die – einsträngig – nur die Basensequenzen der Exons repräsentieren. Wir haben an dieser Stelle zu bedenken, dass neuere Untersuchungen mehr und mehr zeigen, dass durch diese Spleißvorgänge die RNS-Produkte verschiedener Exons unterschiedlich mit einander verknüpft werden und somit ganz verschiedene reife RNS-Moleküle bilden können (**alternatives Spleißen**). Wir haben – auch erst in letzter Zeit – sehr viele verschiedene RNS-Arten kennen gelernt, die eine ganz wesentliche Rolle bei der **Steuerung** der Realisierung der genetischen Information spielen (**nicht-Protein-codierend**; z.B. RNS-Interferenz, Fire und Mello Nobelpreis 2006). Die Mehrzahl der Gene, die **Protein-codierenden Gene**, bildet jedoch eine ganz bestimmte RNS, die so genannte Boten-RNS (Messenger-RNS, **mRNS**), die den Zellkern verlässt und in den Zellleib wandert. Dort veranlasst sie die Produktion jeweils spezifischer Proteine. Wir nennen diesen Vorgang **Translation**. Hier gewinnt jetzt die Anordnung der Basen der DNS und RNS

17

4 International Human Genome Sequencing Consortium, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome Nature/Vol 409/15. February 2001

5 Venter, Craig et al The Sequence of the Human Genome, 16. February 2001 VOL 291 Science

6 International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome Nature 431,931–945 (2004)

zu so genannten Triplets ihren Sinn: Passend zu jedem individuellen Triplet (1 von 4^3 möglichen) bringen ebenfalls hochspezifische Transport-RNS-Moleküle (tRNS) je eine bestimmte Aminosäure (von 20 möglichen) zu einem Funktionszentrum (Ribosom) und heften sie in der durch die Boten-RNS vorgegebenen Triplet-Folge aneinander. Damit entsteht in einem komplizierten Prozess eine ganz bestimmte Folge von Aminosäuren: ein Eiweiß, Protein.^{7,8}

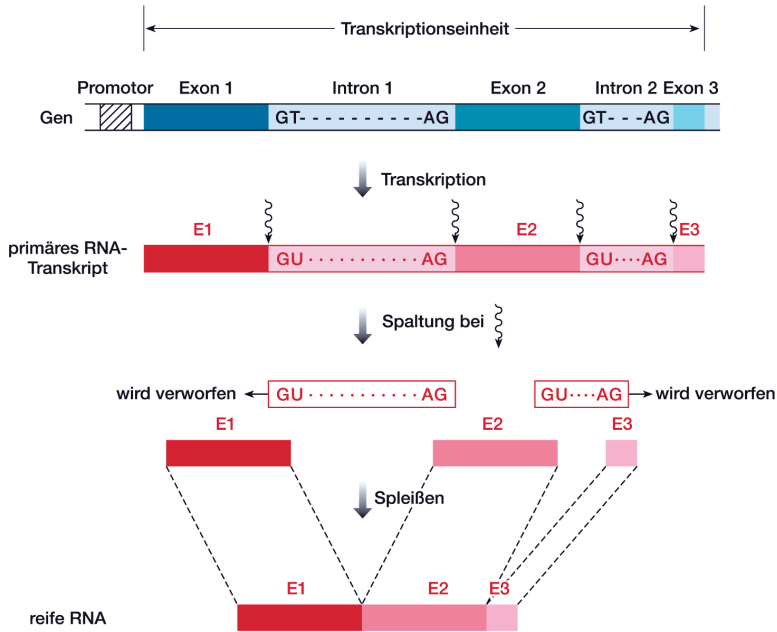


Abb. 2 Schematische Darstellung der Transkription. GT ... AG = Andeutung der Basensequenz im Matrixstrang der Introns. Entsprechend der Anordnung der Basensequenz der reifen (gespleißten) RNA als Abbilder der Exons zu Triplets erfolgt im Anschluss im Zelleib die Translation (s. Text) (Aus Strachan und Read mit freundlicher Genehmigung)

- 18** Man geht heute davon aus, dass jede somatische Zelle eines Organismus die gleichen und gesamten Gene enthält, also – mit geringen Ausnahmen – die gleichen DNS-Sequenzen: die Kern-DNS in diploider Form, die Mitochondrien-DNS in unterschiedlich vielen Kopien. Ihre Realisierung, die Expression, ihre eigentliche Funktion also unterliegt höchst komplexen, bisher nur in Ansätzen verstandenen Steuerungsprozessen. Diese sorgen dafür, dass beispielsweise das gleiche Genom während der Embryogenese andere seiner Gene exprimiert als im reifen Organismus und in einer Gehirnzelle andere als in einer Darmzelle. Man spricht von **Programmierung** der Zellen und sucht nach dem „Zaubertrunk“, der Zellen zur Expression aktiviert und vor allem die differenzierten Zellen eines reifen Organismus wieder reprogrammieren kann zu jenen einer Embryonalzelle. (s. Kap. A.V). Wir unterscheiden bei diesen Steuermechanismen zwischen **genetischen** und **epigenetischen**. Bei den genetischen handelt es sich im Wesentlichen um so genannte Transkriptions- und Posttranskriptionsfaktoren, deren Strukturen in der DNS-Folge des Genoms festgelegt sind und die damit den

7 s.a. Watson, J.D. (1990), The Human Genome Project, Science Vol. 248, p. 44–49

8 s.a. Strachan, Tom und Andrew P Read, Molekulare Humangenetik 3. Auflage 2005

DNS-Vererbungsregeln folgen. Sie können sowohl hemmend als auch aktivierend in die spezifische Zellarbeit eingreifen. Daneben lernen wir zunehmend andere Steuermechanismen kennen, die nicht in der DNS-Sequenz eines Genoms fixiert sind, aber dennoch von Zelle zu Zelle und von Generation zu Generation weiter vererbt werden können. Man nennt sie wegen dieser Eigenschaften **epigenetische** Mechanismen und fasst die spezifischen epigenetischen Eigenschaften eines Individuums in Analogie zum Genom als **Epigenom** zusammen. Sie greifen – ebenso wie die genetischen – aktivierend oder hemmend in die Zellsteuerung ein, können aber daneben zu ganz spezifischen An- und Abschaltungen einer ganzen Reihe von Genen führen. Diesen Vorgang nennt man **Prägung** (Imprinting). Prägung führt dazu, dass bestimmte Merkmale durch sie physiologischer Weise nur von einem der beiden homologen Gene bestimmt werden. Sie führt also zu einer partiellen Hemicygotie. Wichtig für unsere folgenden Überlegungen im Zusammenhang mit der Programmierung einer Stammzelle ist die Tatsache, dass die Hemicygotie nicht konstant ist. Die Prägungen betreffen zwar ganz offensichtlich nur eine (größere) Reihe bestimmter Gene, diese können dadurch aber – normalerweise! – zu verschiedenen Zeiten der Keimzellentwicklung, der Embryonalentwicklung und der späteren Funktion unterschiedlich an- oder abgeschaltet sein. Ebenso wichtig ist zu bedenken, dass Prägung geschlechtsspezifisch unterschiedlich sein kann, es also einen Unterschied macht, ob ein Individuum ein bestimmtes Gen vom Vater oder von der Mutter geerbt hat. Epigenetische Mechanismen sind also Geschlechts-spezifisch und auch Gen-spezifisch, Entwicklungsphasen-spezifisch und Organ-spezifisch. **Beide Steuermechanismen, die genetischen und die epigenetischen, sind ebenso mehr oder weniger abhängig von ihrer Umgebung im engeren oder weiteren Sinne, sind also abhängig von der Umwelt.** Es kann nicht oft genug betont werden, dass unser Wissen über all diese Vorgänge zwar in den vergangenen zwei Jahrzehnten stark gewachsen ist aber dennoch erst ganz in den Anfängen steckt.

Die Vorgänge der Transkription und Translation, des Aufbaus eines spezifischen Proteins nach dem **genetischen Code** der DNS-Basensequenz, nennt man das **Zentrale Dogma der Genetik**. 19

Die DNS-Moleküle eines Zellkerns sind zusammen mit Proteinen, den Histonen und den Nicht-Histonen, zu Strukturen geordnet. Die kleinsten Strukturen bilden jeweils 146 Basenpaare, die um einen Histonkomplex zu den sogenannten **Nucleosomen** angeordnet sind. Mit Hilfe von Nicht-Histonen, werden jeweils große Mengen von Nucleosomen zu langen Ketten geordnet, den sogenannten DNP-Fibrillen. In bestimmten Phasen eines Zellzyklus sind diese lichtmikroskopisch als **Chromosomen** sichtbar. 20

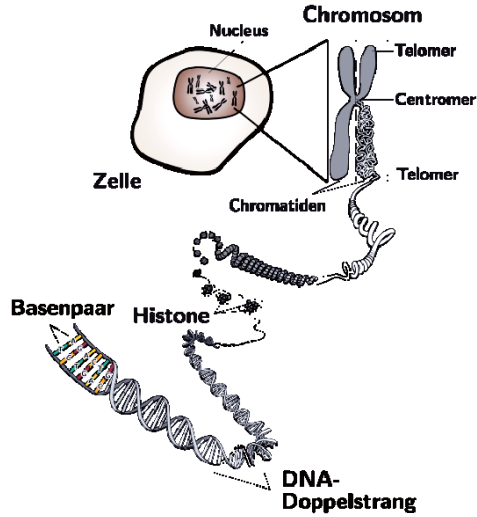


Abb. 3 Schema der Strukturierung der DNA-Doppelhelix mit Histonen zur DNP-Fibrille und zum Chromatid eines Chromosoms (von unten nach oben).

Die Zahl der Chromosomen ist artspezifisch: Der Mensch hat 46, wobei es sich – entsprechend der Homologie der genetischen Information (eine Hälfte vom Vater, die andere von der Mutter. S. Kap A.II.1, Rn. 9) – bei ihnen um je zwei Sätze von im Prinzip gleichartigen 22 **Autosomen** (Nr. 1–22) und je einem **Gonosom X oder Y** handelt. Bei der Frau enthält jeder der beiden Sätze ein X-Chromosom und beim Mann der eine ein X- und der andere ein Y-Chromosom. Das X- und das Y-Chromosom sind sehr unterschiedlich in ihrer Größe. Sie sind für die geschlechtliche Festlegung und Differenzierung eines Organismus verantwortlich. **Man nennt sie deshalb auch Geschlechtschromosomen.** Die Gesamtzahl der Chromosomen wird wegen dieser Zweisätzigkeit als Diploidie ($=2n$), der einfache Satz als Haploidie ($=1n$) bezeichnet. Die Chromosomenformel (**Karyotyp**) des Menschen lautet demzufolge: **46,XX** bei der Frau, bzw. **46,XY** beim Mann. Chromosomen lassen sich aus allen lebenden Geweben darstellen, bei denen in vitro eine Zellteilung erreicht werden kann. In der menschlichen Cytogenetik werden – je nach diagnostischem Ziel – hauptsächlich Lymphozyten des peripheren Blutes, Fibroblasten, Knochenmarkzellen, Fruchtwasserzellen oder Chorionzellen verwendet (s. Kap. III.1 und III.3.c).

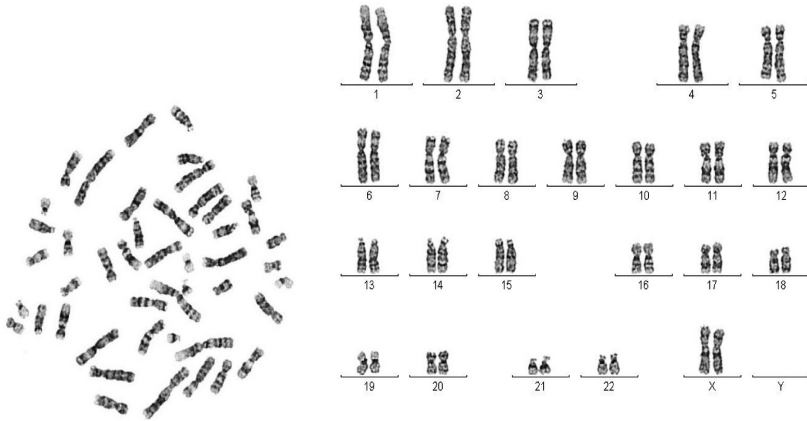


Abb. 4 Weiblicher Chromosomensatz einer Zelle; links wie nach Präparation und (Trypsin-Giemsa-Banden) Färbung im Mikroskop bei ca. 1200facher Vergrößerung darstellbar, rechts zu einem Karyogramm geordnet: 46,XX.

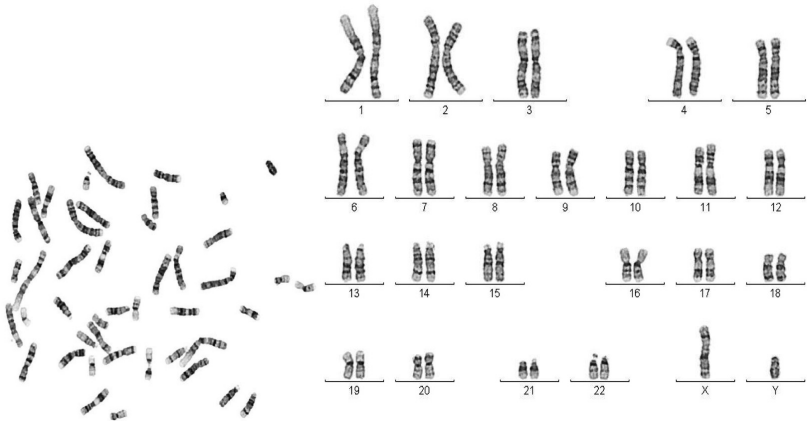


Abb. 5 Männlicher Chromosomensatz einer Zelle; links wie nach Präparation und (Trypsin-Giemsa-Banden) Färbung im Mikroskop bei ca. 1200facher Vergrößerung darstellbar, rechts zu einem Karyogramm geordnet: 46,XY.

Die Lage eines Gens innerhalb der Chromosomen ist im Prinzip an einen bestimmten Ort gebunden, den wir **Genlocus** nennen. Einen großen Teil der etwa 30.000 Gene kann man heute bereits einem bestimmten Ort zuordnen, wodurch sogenannte **Genkarten** entstehen. Entsprechend der Homologie der genetischen Information gibt es für jeden Genort der Autosome einen entsprechenden auf dem dazugehörigen Paarling (**homologe loci**). Die Gene eines homologen Genortes können eine absolut identische Basensequenz enthalten, ein Zustand, den man als **Homozygotie** bezeichnet. Sie können aber auch in einzelnen Basen abweichen. Wir sprechen dann von **allelen Genen**, und nennen diesen Zustand **Heterozygotie**. Für eine ganze Reihe homologer Genorte kennen wir auch mehrere allele Gene, aus denen sich dann verschiedene Paarungen auf den jeweils homologen Loci ergeben können (**multiple Allelie**).

21

Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang, dass es zwischen dem X und dem Y-Chromosom, die sehr unterschiedlich in ihrer Größe sind, nur sehr kleine

22

homologe, so genannte pseudoautosomale, Regionen an den Enden der kurzen und langen Arme gibt, dass aber auf einem X-Chromosom außer den für die weibliche Differenzierung wesentlichen etliche andere Gene lokalisiert sind, die für ganz „normale“ nicht geschlechtsunterschiedliche Funktionen verantwortlich sind. Auf dem Y-Chromosom hingegen gibt es fast nur die männlich determinierenden und differenzierenden Gene. Ein Mann ist hinsichtlich dieser X-chromosomalen Gene also einer Frau gegenüber deutlich benachteiligt, er ist **hemizygot**.

- 23** Allele Gene können sich unterschiedlich hinsichtlich der Ausprägung ihrer Information verhalten. Wir sprechen ganz allgemein von **Dominanz**, wenn sich ein heterozygot vorliegendes Gen bereits phänotypisch nachweisen lässt und von **Rezessivität** wenn das nur in homozygoter Form möglich ist (Zur Problematik der Begriffe s. Kap. A.III.2, monogene Erkrankungen).
- 24** Dem oben schon erwähnten zentralen Dogma der Genetik entsprechend wird der **Genotyp** in den **Phänotyp**, das Erscheinungsbild eines Individuums, übersetzt. Dabei wird die DNA eines Gens durch Transkription in RNA übersetzt, die selber Aufgaben übernimmt oder durch Spleißen und Translation in Proteine verwandelt wird, um nun als Enzyme in der Funktion des Stoffwechsels oder als Bausteine des Organismus zu fungieren. In manchen Fällen ist zur Ausprägung bestimmter Merkmale tatsächlich nur ein Gen erforderlich. Wir sprechen dann von **monogenen Merkmalen**. Doch in vielen Fällen ist zur Ausprägung eines Merkmals das Zusammenspiel mehrerer oder gar vieler verschiedener Gene nötig. Wir sprechen dann von **polygenen Merkmalen**. Zu letzteren gehören zum Beispiel Größe, Gewicht, Intelligenz, Haarfarbe etc. Da diese darüber hinaus in ihrem Ausprägungsgrad meist eine mehr oder weniger starke Abhängigkeit von Umwelteinflüssen zeigen, bezeichnet man sie auch als **multifaktoriell** (s. a. Kap. III.2).
- 25** Es soll an dieser Stelle schon darauf hingewiesen werden, dass die Ebenen, auf denen die **Diagnostik genetischer Merkmale** erfolgt, sehr unterschiedlich sein können:
- a) Die **Phänotyp-Ebene**: Hier werden Merkmale mit relativ geringen Hilfsmitteln am körperlichen Zustand erkannt.
 - b) Die **chromosomale Ebene**: Hier werden mit Hilfe lichtmikroskopischer Betrachtung relativ grobe numerische oder strukturelle Veränderungen der Chromosomen betrachtet (s. a. Kap. III.1 Rd. 60).
 - c) Die **biochemische Ebene**: Hier werden die Genprodukte oder seine unmittelbaren Folgen im chemisch erfassbaren Stoffwechsel eines Organismus erkannt.
 - d) Die **molekulargenetische Ebene**: Hier werden die wirklichen Defekte der genetischen Information an der DNS oder RNS erfasst. Es ist dabei wichtig, sich klar zu machen, dass molekulargenetische Diagnostik unabhängig von der tatsächlichen genetischen Informationsrealisierung erfolgen kann, die – wie oben erwähnt – sowohl organ- als auch phasenspezifisch ist. Das bedeutet unter Umständen auch die Diagnostik einer genetischen Veranlagung weit vor dem Auftreten einer Erkrankung selbst (präsymptomatische Diagnostik, s. Kap. III.3.b).
- Es hat sich eingebürgert, diese verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten als **Genomdiagnostik** zusammenzufassen. Zu Details der genetisch-diagnostischen Methoden siehe Kapitel III.1.

3. Die Weitergabe der genetischen Information von Generation zu Generation

Fortpflanzung ist Weitergabe genetischer Information an Nachkommen. Es gibt zwei sehr unterschiedliche Formen der Fortpflanzung in der belebten Welt: Die **asexuelle** und die **sexuelle**. Bei ersterer wird die gesamte genetische Information eines Individuums an die Nachkommen weitergegeben, mit dem Ergebnis, dass Eltern und Nachkommen und diese untereinander genetisch in der Regel identisch sind. Eine genetische Weiterentwicklung im Laufe der Evolution ist damit äußerst langwierig. Es hat sich deshalb während der Entwicklung bei der Mehrzahl aller Pflanzen und Tiere ein sexueller Fortpflanzungsmechanismus herausgebildet, bei dem jeweils nur eine Hälfte der genetischen Information von zwei Individuen an einen gemeinsamen Nachkommen weitergegeben wird. Das setzt einen komplizierten Aufbau von speziell der Fortpflanzung dienenden Zellen (**Keimzellen**), Organen (**Sexualorgane**) und damit (in der Regel) eine Entwicklung zweier **Geschlechter** voraus. Sexuelle Fortpflanzung ermöglicht durch die Rekombination des genetischen Informationsmaterials in relativ kurzer Zeit die Ausbildung einer hohen genetischen Individualität. 26

Die Weitergabe der genetischen Information von Generation zu Generation erfolgt in zwei sehr wesentlichen aber völlig unterschiedlichen und zeitlich zum Teil Jahrzehnte auseinander liegenden Schritten, der **Keimzellenreifung** und der **Befruchtung**. Sie sollen der Übersichtlichkeit halber in zwei getrennten Kapiteln dargestellt werden. 27

a. Die Keimzellenreifung. Die Entwicklung der **Keimzellen**, der **Gameten**, verläuft in drei wesentlichen Schritten: der Entwicklung spezieller **Keimorgane** (**Gonaden: Hoden, Ovar**) aus den Zellen der embryonalen Keimbahn, der Vermischung (**Rekombination**) und der **Reduktion** des genetischen Informationsmaterials auf die Hälfte. 28

Sehr früh in der Embryonalentwicklung (etwa 3.–4. Woche) lassen sich von den übrigen Körperzellen (**Somazellen**) so genannte **Urkeimzellen** (**Urgeschlechtszellen**) unterscheiden, die – auf dem Wege der embryonalen Keimbahn – wesentlicher Bestand der frühen, noch undifferenzierten **primären embryonalen Gonaden** (**PEG**) werden. Entsprechend der beiden jeweils möglichen Kombinationen der Geschlechtschromosomen, XY beim männlichen bzw. XX beim weiblichen Embryo, führt die eine zur Differenzierung der PEG zu **Testes** und die andere zu **Ovarien**. 29

In den Testes beginnt – ebenfalls sehr früh in der Entwicklung – die spezifische **Hormonproduktion** (**Testosteron**, Oviduktrepressor), die zur Ausbildung der männlichen Sexualorgane führt. Das Fehlen dieser Hormone beim Ovar führt zur weiblichen Differenzierung. Die weitere Entwicklung der Keimzellen verläuft bei beiden Geschlechtern in mehrfacher Hinsicht unterschiedlich. 30

Bei einem **weiblichen** Organismus differenzieren sich die **diploiden Urkeimzellen** zu **Oogonien**, die sich zunächst durch normale Zellteilungen (Mitosen) außerordentlich stark vermehren. Einige von ihnen differenzieren sich im 3. Embryonalmonat bereits zu primären **Oozyten**. Das Besondere dieser Differenzierung ist, dass die Eizelle mit ihr in die erste Phase einer **speziellen Zellteilung** (**Meiose I**) eintritt, die so genannte **Prophase I**. Diese Phase ist deshalb so bedeutungsvoll, weil in ihr durch wechselseitigen Austausch homologer Chromatidenstücke (**crossing over**) eine starke **Rekombination** der ursprünglich mütterlichen bzw. väterlichen genetischen Information erfolgt. (s. Kap. A.II.1, Rn. 9 und A.II.1, Rn. 20, Homologe Loci). 31

- 32** Später in der Embryonalentwicklung bildet sich die Mehrzahl der Oogonien und primären Oozyten wieder zurück, sie werden atretisch, so dass bei der Geburt eines Mädchens in den Eierstöcken nur noch etwa 700.000 – 2 Mio. primäre Oozyten vorhanden sind. Diese werden jetzt von einer flachen Zellschicht umgeben und heißen **primäre Follikel**. Sie haben – und das ist bedeutungsvoll – die in der frühen Embryonalperiode begonnene Zellteilung immer noch **nicht** abgeschlossen, sondern ruhen bis zum Beginn der geschlechtsreifen Periode in einem sonst in keiner Zelle auftretenden Zustand, dem **Diktyotän**.

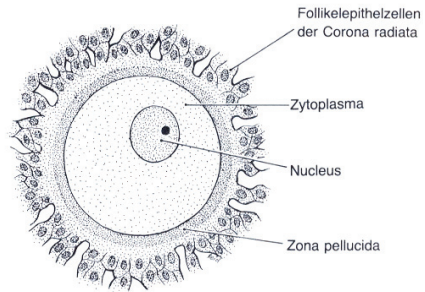
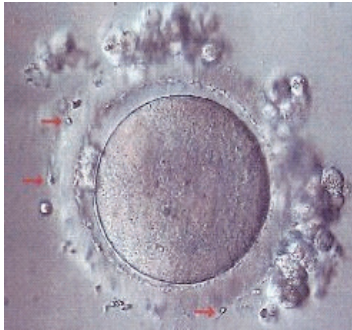


Abb. 6 Reife menschliche Eizelle. Links: Mikroskopische Vergrößerung, ca. 200fach; die Pfeile weisen zum Größenvergleich auf befruchtungswillige Spermien. Rechts: Schematische Zeichnung.

- 33** Bis zur **Pubertät** geht aber auch von den Primärfollikeln ein großer Teil wieder unter. Man schätzt, dass bei Beginn der Pubertät noch etwa 40.000 vorhanden sind. Etwa 50 von ihnen reifen unter dem Einfluss eines hormonellen Systems von Hypothalamus – Hypophyse (Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) – Follikelstimulierende-Hormon (FSH) – Luteinisierende-Hormon (LH)) in jedem Menstruationszyklus weiter, von denen normalerweise aber nur einer als **Graaf'scher Follikel** am 14. Zyklustag die volle Reife erreicht und springt (**Follikelsprung**). Nur in der Eizelle des **Graaf'schen Follikels** wird die oben erwähnte Prophase der Meiose I vollendet: Je eins der beiden rekombinierten Chromosomen der 23 Paare bleibt in der reifenden Keimzelle (**Reduktionsteilung**), die jeweils anderen werden ausgeschleußt und bilden das so genannte **erste Polkörperchen**.

Da diese Trennung rein zufällig jeweils das väterliche oder mütterliche Chromosom eines jeden Paares betrifft, erfolgt auch dadurch noch einmal eine starke Rekombination des genetischen Materials. Das Ergebnis ist **eine (!)** reife Eizelle mit einem **haploiden Chromosomensatz** ($1n=23$), der in seiner Zusammensetzung weder dem ehemalig väterlichen noch dem ehemals mütterlichen Chromosomensatz entspricht. Erst während eines möglichen künftigen Befruchtungsvorganges erfolgt die zweite meiotische Teilung, welche die zwei Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms trennt. Ein Satz Chromatiden bleibt in der befruchteten Keimzelle als weiblicher Vorkern, der andere Satz wird als so genanntes **zweites Polkörperchen** ausgeschleußt (s. Kap. A.IV.3.b, Rn. 206–214). (s. Abb. 7)

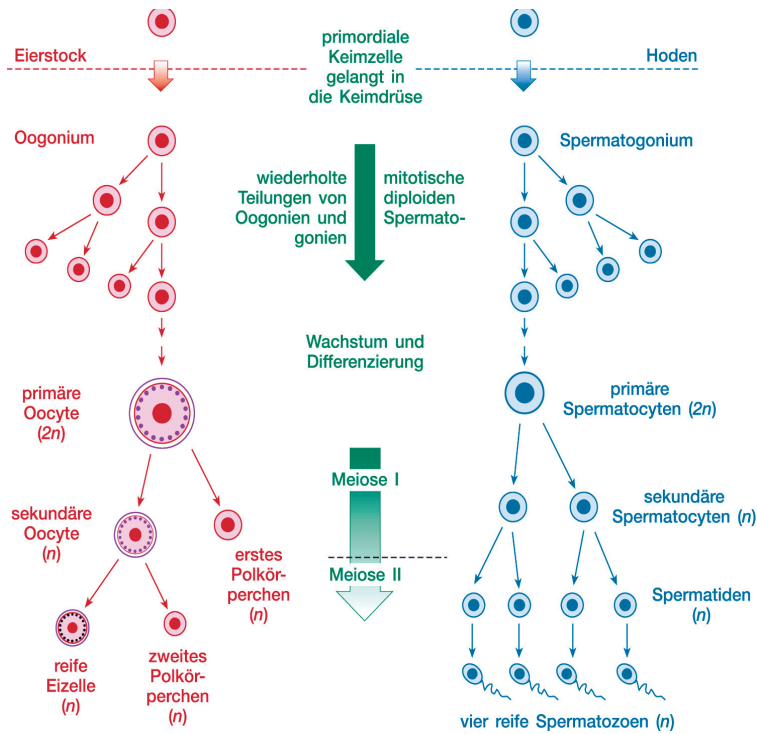


Abb. 7 Schematische Darstellung der im Prinzip gleichen und doch unterschiedlichen Reifungsteilungen bei Frau (links) und Mann (rechts). Beachte: Im Ergebnis eine reife Eizelle bei der Frau und vier reife Spermien beim Mann.

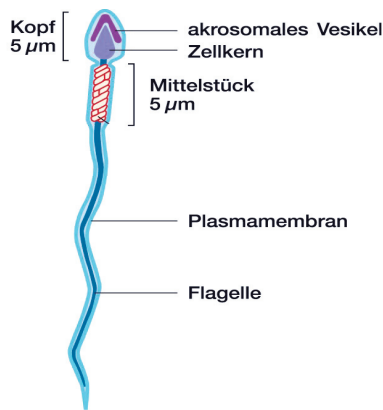


Abb. 8 Schematische Darstellung eines reifen menschlichen Spermiums.

Beim **Mann** beginnt die Reifung der Keimzellen erst mit Eintritt der **Pubertät** unter den dann ansteigenden hormonellen Einflüssen von Testosteron, FSH, LH und GnRH. Die beiden meiotischen Teilungen, die zur Rekombination und Reduktion des Chromosomensatzes erforderlich sind, laufen jetzt zeitlich hintereinander ab. Der Vorgang heißt **Spermatogenese**. Daran schließt sich ein Entwicklungs- und Reifungsprozess zu fertigen befruchtungsfähigen **Spermien** an,

der **Spermiogenese** genannt wird. Im Ergebnis liegen **vier (!) reife Samenzellen** vor, von denen jede einen rekombinierten, doppelsträngigen, haploiden Chromatidensatz enthält. Zwei von ihnen enthalten neben den 22 Autosomen die Chromatide eines X-Chromosoms und zwei die eines Y-Chromosoms (s. Abb. 7). Spermien geben – im Gegensatz zu den Eizellen – **keine Mitochondrien** und damit auch nicht die genetische Information der mitochondrialen DNS bei der künftigen Befruchtung weiter. Ein reifes menschliches Spermium besteht aus dem **Kopf**, der die DNS enthält und von einer Kopfkappe (Akrosom) überzogen ist, einem **Mittelstück** und dem **Schwanzteil**, das ihm im Gegensatz zur Eizelle eine aktive Beweglichkeit ermöglicht (s. Abb. 8). Im Ejakulat finden sich normalerweise über 20 Mio. Spermien pro ml, von denen über 50 % gute allgemeine Beweglichkeit (Globalmotilität) und über 30 % gute Vorwärtsbeweglichkeit (Progressivmotilität) haben. Über 50 % sind normal konfiguriert.

35 b. Die Befruchtung. Nach dem **Follikelsprung** am 14. Zyklustag ist die eigentliche Eizelle noch vom Cumulus oophorus und von zwei Zellschichten umgeben: Der zona pellucida und der corona radiata. In diesem Zustand wird sie von dem **Eileiter** (Tube) aufgefangen und in dessen weitesten Teil (Ampulle) transportiert. Hier trifft sie mit den Spermien zusammen, die nach den Reifungsvorgängen unmittelbar vor der Ejakulation mit Sekreten des Nebenhodens vermischt wurden, die ihre aktive Beweglichkeit anregen. Auf dem Weg zur Eizelle im weiblichen Genitale erfahren die Spermien während der so genannten Kapazitätzeit sehr wesentliche strukturelle und biochemische Veränderungen. Erst jetzt sind sie zur Befruchtung (Konzeption) vorbereitet. Beim Zusammentreffen mit der Eizelle bewirken Enzyme des Akrosoms (s. Kap. A.II.3.a, Rn. 34) eine teilweise Auflösung der die Eizelle umgebenden Zellschichten. Diese **akrosomale Reaktion** ist artspezifisch, d.h. nur kapazitierte Spermien der gleichen Spezies können sie hervorrufen. Auf diese Weise ist eine natürliche Befruchtung zwischen zwei artfremden Keimzellen nicht möglich.

36 Die Zellmembranen von Spermium und Eizelle gehen nun eine innige Verbindung ein, die schließlich die **Imprägnation**, das Eindringen des Spermiums in das Plasma der Eizelle, ermöglicht. Stoffwechselvorgänge, die im Einzelnen noch nicht bekannt sind, verhindern, dass weitere Spermien, die die zona pellucida durchdrungen haben können, in das eigentliche Ei-Innere eindringen. Damit wird einer Doppelbefruchtung (Dispermie) in der Regel vorgebeugt. Die befruchtete Eizelle heißt nun **Zygote**. Beide Keimzellen haben ihr genetisches Material eingebracht: Das Spermium den haploiden, rekombinierten **DNS-Gehalt** des väterlichen Genoms; die Eizelle den haploiden, rekombinierten **Chromosomensatz** und die DNS der Mitochondrien. Die Reifeteilung der mütterlichen Chromosomen muss nun abgeschlossen werden: Der **haploide Chromosomensatz** der Eizelle, der bis zu diesem Augenblick noch in Form von je **zwei Chromatiden** pro Chromosom vorliegt, beendet seine oben erwähnte Reifeteilung durch Abstoßung je einer Chromatide der 23 Chromosomen in das so genannte **zweite Polkörperchen**. Damit wird in der Regel eine **Digynie** verhindert. Jetzt formieren sich – jeweils aus dem haploiden Chromatidensatz der Ei- bzw. Samenzelle – **zwei Vorkerne (Pronuklei)**, die von Membranen umgeben sind. Unmittelbar danach beginnt in jedem Vorkern die Verdopplung (**identische Reduplikation**) und Kondensation des genetischen Informationsmaterials (wie normalerweise zur Vorbereitung einer Zellteilung). Dann wandern die Vorkerne aufeinander zu, ihre Membranen lösen sich auf und die haploiden, reduplizierten Chromosomensätze der Vorkerne vereinigen sich (**Konjugation**) zur ersten gemeinsamen Teilung (**Furchung**) des nunmehr wieder **diploiden Genoms** samt Zelle. Die Befruchtung ist abgeschlossen. (Interessant ist folgendes: Die Entfernung des männlichen Vorkerns im Tierexperiment bei der Maus führt zur Weiterentwicklung des haploiden weiblichen Vorkerns bis zur Blastozyste, unter Spezialbehandlung sogar auch zur Verdopplung des weiblichen Vorkerns und zur Ent-

wicklung von homozygoten diploiden Nachkommen. Bei der Entfernung des weiblichen Vorkerns gelingt das nicht, ein Hinweis auf die spezielle Bedeutung des weiblichen Anteils bei der Embryonalentwicklung oder Implantation.)

c. Frühembryonale Differenzierung (Embryonale Stammzellen). Die Zygote enthält jetzt die volle **artspezifische** genetische Information des neuen Individuums, die – durch Keimzellenreifung und Befruchtung in vielfältiger Weise rekombiniert – für sie auch **individualspezifisch** ist. Die Zygote ist die Ausgangszelle der gesamten Fruchtanlage. Sie wird heute im allgemeinen Sprachgebrauch bereits als **Embryo** bezeichnet, im amerikanischen Sprachgebiet häufig als **Preembryo**. Das deutsche Embryonen-Schutz-Gesetz definiert in § 8, Absatz 1 „Als Embryo ... gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an...“. Eine Verschmelzung der Vorkerne zu einem, von einer Zellkernmembran umgebenen diploiden Kern der Zygote gibt es jedoch nicht. Gemeint ist das Zusammenfinden der beiden haploiden Chromosomensätze der Vorkerne zur Zellteilung, der Augenblick also, da die Zygote statt zweier haploider Vorkerne ein neues, sich teilendes diploides Genom enthält. Die Vorkernphase der Zygote unterliegt also nicht den Bestimmungen des Embryonen-Schutz-Gesetzes. **37**

Der Vorgang der **Befruchtung** dauert etwa 24 Stunden. Während der nächsten 6–7 Tage erfolgt eine relativ langsame Weiterwanderung der befruchteten Eizelle durch den Eileiter bis in die Gebärmutterhöhle, durch aktive eigene Bewegung, Fimbrienschlag der Tubenwand und durch den Sekretfluß hervorgerufen. Hierbei findet bereits ein Stoffaustausch statt mit den umgebenden Sekreten und zwar in beiden Richtungen: **Sowohl hormonelle Einflüsse der Mutter als auch Reaktionen des Embryo sind beschrieben.** So ist bereits 48 Stunden nach der Befruchtung im mütterlichen Serum ein embryonales Produkt nachzuweisen, der so genannte **Early Pregnancy Factor**. **38**

Während dieser Wanderung – unmittelbar nach der Befruchtung beginnend – teilt sich die Embryonalanlage etwa alle 12 Stunden in Tochterzellen, die so genannten **Blastomeren** und verwandelt sich dadurch zur **Morula**. Man geht heute davon aus, dass diese Zellen bis zum 8-Zellstadium **totipotent** sind, das heißt sie haben die Fähigkeit, sich jeweils unter gegebenen Umständen zu vollständigen und selbständigen **Individuen** zu entwickeln. Gegebenenfalls kann auch in diesen Phasen die Trennung zu eineiigen Zwillingen erfolgen. **39**

Im 8-Zellstadium am 3. Tag nach der Befruchtung haben die Einzelzellen, die Blastomeren, offenbar eine bestimmte **Position** erhalten, so dass die folgenden Teilungen zum 16-Zellstadium bereits „**äußere**“ und „**innere**“ Zellen entstehen lassen. Bald danach vergrößern sich die extrazellulären Räume und füllen sich mit Flüssigkeit: **40**

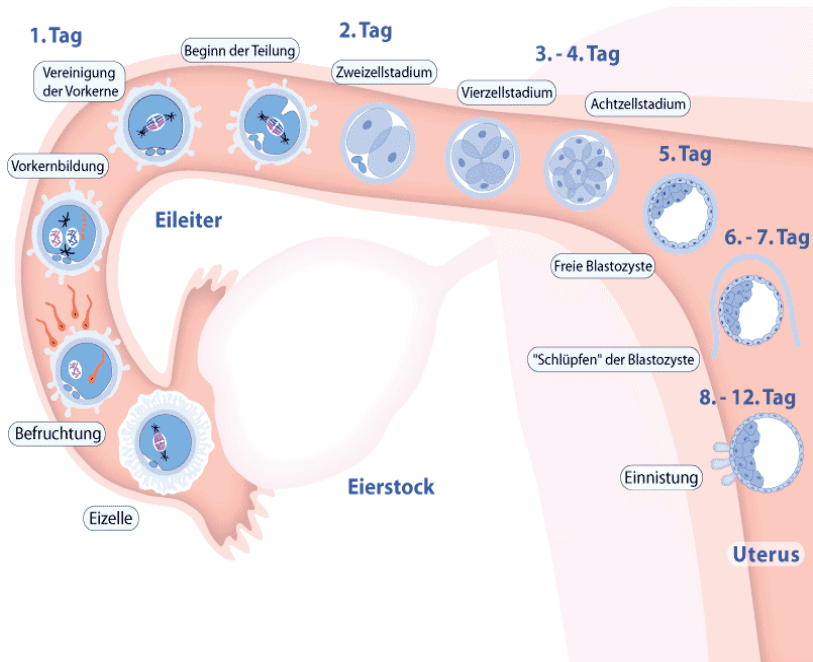


Abb. 9 Der Weg von der Befruchtung im Eileiter bis zur Einnistung der Blastozyste in die Gebärmutterwand. (Mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE))

Aus der Morula ist eine **Blastula (Blastozyste)** entstanden, an der jetzt (5. Tag) sehr deutlich eine so genannte **innere Zellmasse** (inner cellmass, **Embryoblast**) von den umgebenden Zellen, dem **Trophektoderm (Trophoblast)**, abzugrenzen ist. Die innere Zellmasse, die wahrscheinlich zunächst nur aus 5 Zellen besteht, differenziert sich zum eigentlichen Embryo. Jede Zelle der „Inneren Zellmasse“ hat die Fähigkeit, sich in ihrer späteren Entwicklung zu den Zellen aller Organe eines reifen Organismus zu differenzieren, nicht aber zu den Folgezellen des Trophektoderm, aus dem sich der kindliche Anteil der Plazenta entwickelt. Mögliche (eineiige) Zwillingbildungen in dieser Entwicklungsphase müssen sich den äußeren Teil der Embryonalhüllen teilen. Man nennt die Zellen der „Inneren Zellmasse“ jetzt auch **embryonale Stammzellen** und ihre umfassende Differenzierungsfähigkeit in alle Organzellen eines reifen Organismus **Pluripotenz**. Das Trophektoderm hingegen stellt die Vorstufe des embryonalen Teils der späteren Placentaanlage dar. Am 7. Tag hat die menschliche Blastozyste etwa ein Stadium von 125 Zellen erreicht, liegt im Inneren der Gebärmutter und hat – während die zona pellucida verloren geht – den ersten Kontakt zur Gebärmutter-schleimhaut aufgenommen (**Nidation**). Diese wurde zuvor durch den hormonellen Einfluss des Gelbkörpers (Gelbkörperhormon, Progesteron), der sich aus den verbliebenen Zellen des Graaf'schen Follikels im Ovar nach dem 14. Zyklustag gebildet hatte, zur **Decidua** umgewandelt.

- 41** Die **Präimplantationsphase** ist beendet; mit der Nidation geht die Entwicklung in die **Implantationsphase** über: Enzymatische und proliferative Vorgänge führen dazu, dass innerhalb der nächsten 7 Tage die gesamte Keimanlage in der obersten Schicht der Decidua eingebettet wird. Dieser Prozess beginnt damit, dass sich die der Gebärmutter-schleimhaut anliegenden Zellen des Trophektoderm differenzieren: Die äußeren verschmelzen zum **Synzytiotrophoblast**, der mit

Hilfe enzymatischer Vorgänge unter starker Proliferation in die Schleimhaut eindringt, und ein lacunenartiges Hohlraumssystem bildet. Die anderen werden zum **Zytotrophoblast**, an dem sich – nachdem die ganze Anlage noch tiefer in die Schleimhaut eingedrungen ist – in das Synzytium hinein zottenförmige Ausstülpungen bilden, aus denen sich dann die **Chorionzotten** entwickeln. Chorionzotten sind von ihrem DNS-Gehalt dem eigentlichen Embryo gleich und eignen sich deshalb ebenso wie die Zellen des Fruchtwassers zur pränatalen genetischen Diagnostik. (s. Kap. A.III.3.c). Bis zur 8. Woche umgeben sie die ganze Keimanlage, danach degenerieren sie auf der Seite des Uteruscavum zum Chorion laeve und entwickeln sich auf der anderen Seite sehr schnell zum Chorion frondosum, aus dem sich bis zum Ende der 14. Woche der fetale Teil der Placenta bildet. Der maternale Teil der Placenta entsteht aus der Decidua basalis. Aus den Lakunen der 2. Woche sind jetzt große, mit **mütterlichem** (!) Blut gefüllte intervillöse Räume entstanden, aus denen heraus über die Zellen der **embryonalen** (!) Zotten der Austausch der Nahrungsstoffe zum fetalen Blut erfolgt, das durch die Nabelschnur Verbindung mit dem Feten hat.

Dieser innige Kontakt von **genetisch unterschiedlichen** Geweben – kindlichem und mütterlichem – ist nur möglich, wenn die normalen Abwehrmechanismen gegen artfremdes Gewebe vorübergehend aufgehoben werden. Auf welche Weise diese vorübergehende **Immuntoleranz** hervorgerufen wird, ist weitgehend unbekannt. **42**

Mit dem Beginn der Implantation ist die erste Phase, die so genannte **Blastogenese** abgeschlossen. Mit der nun folgenden **Gastrulation**, der Bildung der Keimblätter, beginnt die **Organogenese**: in ihr erfolgt die Differenzierung einzelner Zellen zu den späteren Organanlagen. Am Ende der 8. Woche ist auch diese Phase beendet: alle wesentlichen äußeren und inneren Organe sind angelegt, die Frucht hat eine Scheitel-Steiß-Länge von etwa 30 mm erreicht. Mit dieser Differenzierung ist auch die eigentliche **Embryogenese** abgeschlossen. Es folgt die **Fetogenese**, die Reifung aller Organe bis zum Ende der Schwangerschaft. **43**

Es ist wesentlich, an dieser Stelle darauf hin zuweisen, dass es in der ärztlichen Praxis üblich ist, das Schwangerschaftsalter nicht – wie wir es eben getan haben – vom Zeitpunkt der Befruchtung an zu rechnen, sondern vom 1. Tag der letzten Menstruation. Dadurch ergeben sich verschiedentlich Missverständnisse. Man hat sich deshalb daran gewöhnt, der Schwangerschaftswochenangabe (SSW) jeweils p.c. (post conceptionem) bzw. p.m. (post menstruationem) hinzuzufügen. Im Zusammenhang mit den Methoden der IVF (s. Kap. A.IV.3) gewinnen zunehmend Überlegungen Raum, den Beginn einer Schwangerschaft erst mit der Nidation des Embryos in der Gebärmutterschleimhaut anzusetzen. **44**

4. Wachstum und Zelldifferenzierung (Adulte Stammzellen)

Wachstum und Zelldifferenzierung sind die Voraussetzungen für die **Entwicklung** und **Regeneration** eines reifen Organismus in der Tier- und Pflanzenwelt. Aus einer Zelle, der befruchteten Eizelle, der Zygote, entstehen schließlich 10^{14} Zellen eines reifen Menschen. Bei all den dazu erforderlichen Zellteilungen – man spricht von **Proliferation** – muss gewährleistet sein, dass das genetische Informationsmaterial, die DNS von Zellkern und den Mitochondrien, in gleicher Weise auf die neu entstandenen, so genannten Tochterzellen, verteilt wird. **45**

Die Zellen durchlaufen dazu jeweils **Zellzyklen**. Ein Zellzyklus besteht prinzipiell aus mehreren Phasen: Der G1-Phase, in der bei den spezialisierten Zellen die eigentliche, spezifische Zellarbeit geleistet wird, der Synthese-Phase und der **46**

G2-Phase, die der Vorbereitung der Zellteilung dienen, und der Teilungs-Phase. Den Zellteilungsvorgang nennt man **Cytokinese**. Die innerhalb dieses Vorgangs erfolgende Teilung der DNS des Zellkerns bezeichnet man als **Mitose**. Die Vorbedingung der Mitose ist die Verdopplung der DNS in der Synthesephase. Diese vollzieht sich im Prinzip nach dem gleichen Mechanismus wie die oben beschriebene Transkription (s. Kap. A.II.2), nur dass die an die Einzelstränge der DNS angelagerten Nukleotide wieder **Desoxyribonukleotide** sind (und nicht Ribonukleotide wie bei der Transkription). Bei dieser Verdopplung wird jeweils ein Strang an jeden der beiden „alten“ Stränge neu synthetisiert. Die genetische Information ist dadurch in beiden neuen Doppelsträngen identisch. Man spricht deshalb von „**semikonservativer identischer Reduplikation der DNS**“.

- 47 Die neu entstandenen Doppelstränge – wir erinnern uns: sie sind verbunden mit bestimmten Eiweißen zur so genannten DNP-Fibrille (s. Kap. A.II.1.) – verkürzen sich nun und sind im Lichtmikroskop als die **Schwesterchromatiden** der einzelnen **Chromosomen** erkennbar, s. Kap. A.II.2, Rn. 20. Die Schwesterchromatiden aller Chromosomen werden in einem nächsten Schritt auseinander gezogen und formieren sich jeweils zu zwei neuen Zellkernen. Mit der anschließenden Teilung des Zelleibes ist ein Zellzyklus abgeschlossen: Aus einer Zelle sind zwei genetisch identische Tochterzellen entstanden.
- 48 Diese Zellteilungen der Proliferation laufen in den einzelnen Wachstumsphasen in sehr unterschiedlichen Frequenzen ab. Zunächst, in der Embryo-Fetalzeit in sehr schneller Folge, später in den einzelnen Organen zur Regeneration sehr viel langsamer, aber von Organ zu Organ durchaus unterschiedlich. Wir kennen Gewebe, die außerordentlich stark proliferieren, dazu gehören Haut- und Darmepithelien – sie sind normalerweise nach wenigen Tagen vollständig erneuert – und solche mit extrem langsamer Regeneration, wie Herzmuskelgewebe und Nervengewebe, von denen man bis vor kurzem noch glaubte, dass sie sich gar nicht regenerieren können.
- 49 Proliferation ist das eine: die Fähigkeit einer Zelle, sich mit ihrer gesamten genetischen Information gleichmäßig zu teilen. Ihre Mechanismen sind ziemlich gut erforscht. Sehr viel problematischer ist der zweite Schritt, der zur Entwicklung eines Organismus erforderlich ist, nämlich die Spezialisierung der einzelnen Zellen für die besonderen, unterschiedlichen Aufgaben der mehr als 300 einzelnen Organgewebe eines Menschen: Die **Zelldifferenzierung**. Sie hängt ab von verschiedenen Einflüssen, die im Einzelnen noch wenig verstanden werden. Große Hoffnungen auf das Verständnis dieser Vorgänge werden in die Erforschung der **Stammzellen** gesetzt (s. Kap. A.V). Unser erstes Wissen darüber verdanken wir im Wesentlichen den Untersuchungen an der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), dem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*) und einigen relativ niederen Tieren. Dabei zeigt sich, dass die wichtigsten Mechanismen, die zur Differenzierung führen, in ganz wesentlichen Schritten in der belebten Welt identisch sind, das heißt, sie haben sich in der Evolution nicht oder nicht wesentlich verändert. Man spricht von **stark konservierten genetischen Strukturen**. Wahrscheinlich handelt es sich dabei im Wesentlichen um die für das unterschiedliche An- und Abschalten erforderlichen oben bereits erwähnten **Transkriptionsfaktoren**, die für die Expression der jeweils spezifischen genetischen Informationen verantwortlich sind. Diese werden reguliert von **epigenetischen** Faktoren und von „äußeren“ Einflüssen im Zellkern, im Zelleib und auch außerhalb der Zelle. So werden beispielsweise die ersten Befehle zur Differenzierung der ganz frühen Embryonalzellen noch durch mütterliche Substanzen gegeben, die im Protoplasma der Eizelle vorhanden waren. In ihnen haben wir offenbar das Geheimnis zu vermuten, das in der Lage ist, das Genom des werdenden Individuums so zu programmieren, dass es sich zielgerichtet und spezifisch entwickelt. Durch diese Substanzen wird eine Körperachse festgelegt,

und die einzelnen Zellen erhalten eine bestimmte Position. Die Positionen führen zu Segmentierungen des Embryos und schließlich, gesteuert durch bestimmte – stark konservierte – Gene, die so genannten homöostatischen Gene, zu spezifischen Körpersegmenten. Diese Vorgänge beginnen in den oben (s. Kap. A.II.3.c) beschriebenen morphologischen Entwicklungen der Zygote zur Morula. Man ist sich heute ziemlich sicher, dass die nach den ersten drei Zellteilungen vorliegenden 8 Zellen jeweils die volle Fähigkeit zur Differenzierung in alle Gewebe eines vollständigen Organismus einschließlich der zur Entwicklung erforderlichen kindlichen Anteile der Plazenta haben. Sie sind **totipotent**.

Die spätere Differenzierung zu „**Innerer Zellmasse**“ und **Trophoblast** schränkt die Potenz bereits deutlich ein. Die Zellen der „inneren Zellmasse“ haben „nur“ noch die Fähigkeit zur weiteren Differenzierung in alle Gewebe außer denen des kindlichen Anteils der Plazenta. Sie sind **pluripotent**. 50

Die sich anschließende **Gastrulation** mit Entwicklung der drei Keimblätter engt die Differenzierung weiterhin ein. So entstehen zum Beispiel aus dem äußeren Keimblatt, dem **Ektoderm**, das äußere Körperepithel, das Rückenmark, Nervengewebe und Gehirngewebe, aus dem inneren Keimblatt, dem **Endoderm**, Lungen, Leber und Darm, und aus dem mittleren Keimblatt (**Mesenchym**) entwickeln sich das Skelettsystem, das Herz und das Blut. 51

Proliferation und Differenzierung sind die beiden in der Entwicklung vorwärts wirkenden Kräfte. Eine dritte Kraft ist aber für die Entwicklung unentbehrlich: der gezielte Zellabbau, die **Apoptose**. Auch sie ist genetisch gesteuert und wird über epigenetische und „äußere“ Mechanismen aktiviert. 52

So ist der neue Organismus über **Proliferation**, **Differenzierung** und **Apoptose** zu einem reifen Lebewesen heran gewachsen, das sich in großen Teilen ständig regenerieren muss, ganz besonders aber bei Verletzung oder Krankheit. Diese **Regenerierung** geht von Zellen aus, die die vollständige Gewebedifferenzierung nicht abgeschlossen haben, also keine spezifische Organarbeit leisten (nicht verdauen, nicht denken!). Sie ruhen in den Geweben oder werden in akuten Situationen aus bestimmten Regionen dorthin transportiert und teilen sich zu gegebener Zeit in einer Weise, dass höher differenzierte Organzellen entstehen und die vorhandenen ergänzen oder ersetzen können. Wir sprechen von **Gewebestammzellen**, **somatischen Stammzellen** oder im Unterschied zu den embryonalen Stammzellen von **adulten Stammzellen**. Man kann sie in vielen Geweben nachweisen: z. B. Knochenmark, Leber, Gehirn. Ihre Potenz ist abermals deutlich geringer: sie differenzieren sich normalerweise nur noch in wenige verschiedene Zellen, wie z. B. die **hämatopoetischen Stammzellen** des Knochenmarks in die verschiedenen Zellen des Blutes (Erythrozyten, Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten). Sie sind **multipotent**. Wieder andere Stammzellen, wie die des Bindegewebes, haben normalerweise nur noch die Fähigkeit, sich in eine Zellart zu differenzieren, sie sind **unipotent**. (Zur weiteren Problematik der Stammzellen siehe Kap. A.V) 53

III. Humangenetik und Molekulare Medizin

Die Erkenntnisse von Darwin und Galton zusammen mit den ersten großen Erfolgen der naturwissenschaftlichen Medizin der Neuzeit hatten zum Ende des 19. Jahrhunderts zu der Befürchtung geführt, dass der Mensch durch seine besonderen Fähigkeiten (Denken, Sprache, Tradition) aus der alleinigen Biosphäre bereits mehr und mehr herausgewachsen sei, dass er beständig dem natürlichen Ausleseprozess der Evolution entgegenwirke durch selektive Paa- 54

rung (z. B. nach Reichtum, Besitz, Gesundheit, Krankheit) und ganz besonders eben auch durch die Erfolge der modernen Medizin – und somit einen langwierigen Prozess in Gang gesetzt habe, der notwendigerweise zu einer Verschlechterung der genetischen Ausstattung (des Genpools) der ganzen menschlichen Population führen müsse. Der Begriff **Eugenik** wurde geschaffen als Ausdruck für eine wünschenswerte ideale, vollkommene genetische Veranlagung eines jeden Individuums in dieser Population. Und mit den Begriffen **positive** und **negative Eugenik** wurden Programme belegt, die zur Verbesserung bzw. zur Verhinderung einer weiteren Verschlechterung dieses Genpools führen sollten. Es gab um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert in den meisten westlichen Kulturnationen so genannte **Eugenische Gesellschaften** mit ganz unterschiedlichen Zielsetzungen und Aktivitäten.⁹

- 55** Neben diesen Denkanätzen entwickelte sich schließlich über die **Rassenbiologie** die naturwissenschaftlich fundierte **Anthropologie**, aus der sich mehr und mehr unter dem Begriff der **Humangenetik** (1940 weltweit zum ersten Mal verwendet, von einem Deutschen) ein Fach herausbildete, das sich speziell mit dem Erbgut des Menschen beschäftigt. **Ziele sind die Strukturen des menschlichen Genotyps, seine Funktion und Realisierung zum Phänotyp mit allen normalen und pathologischen Erscheinungen. Eine gewaltige Aufgabe!**
- 56** Die Humangenetik hat in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts insbesondere jeweils mit der Etablierung neuer technischer Untersuchungsmethoden einen weltweiten sprunghaften Anstieg erfahren, sich als ein klinisch-anwendungsbezogenes Fach, die „**Medizinische Genetik**“, an den medizinischen Fakultäten der Universitäten fest etabliert (s. Kap. A.III.3) und den Anstoß gegeben zu dem, was wir heute **molekulare Medizin** nennen. Molekulare Medizin verlegt (mit großem und schnell wachsendem Erfolg) Diagnostik und Therapie auf die causal tiefst mögliche Ebene des molekularen Stoffwechsels und ist damit in der Lage, Krankheiten wesentlich genauer zu charakterisieren und spezifischer zu therapieren (**personalisierte Medizin**). Mit dem Einzug der molekularen Medizin in die wissenschaftliche Medizin vollzieht sich ein revolutionärer Sprung nach vorne vergleichbar dem, hervorgerufen durch die Virchow'sche Zellulärpathologie zum Ende des 19. Jahrhunderts.

1. Genetische Diagnostik, Technologien und ihre Anwendungen

- 57** Ziel **genetischer Diagnostik** ist es, den genetischen Anteil am Zustandekommen des spezifischen Erscheinungsbildes eines Individuums so genau wie möglich zu erfassen. Sie umfasst damit nicht nur das Erkennen der genetischen Grundlagen von als „normal“ bezeichneten Erscheinungen und Eigenschaften, sondern auch Ursachen oder Teilursachen einer Vielzahl von Erkrankungen. Damit hinwiederum gehört heute genetische Diagnostik zum Handwerkszeug **aller ärztlichen Disziplinen** und wird bei diesen mehr und mehr zur Grundlage wissenschaftlich begründeter Diagnostik, Therapie und Prävention. Sie steht am Beginn einer unausweichlich auf uns zukommenden individualisierten (oder personalisierten) Medizin. Genetisch-diagnostische Methoden können an verschiedenen Stellen des Weges vom Genotyp zum Phänotyp ansetzen: Auf der **molekulargenetischen Ebene** der DNS, der **zytogenetischen Ebene** der Chromosomen, der **biochemischen Ebene** der Genprodukte und schließlich auf der **phänotypischen Ebene** eines Individuums.

⁹ s. a. Becker, P.E. (1988), Zur Geschichte der Rassenhygiene, Wege ins Dritte Reich, Band I + II, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

Die Methoden der **Phänotypebene**, detaillierte Beobachtungen und Vergleiche der Erscheinungsbilder von verwandten Individuen, waren die ältesten genetisch-diagnostischen Untersuchungstechniken. Sie ermöglichten unter anderem auch **Gregor Mendels** berühmte Experimente mit Erbsen zum Ausgang des 19. Jahrhunderts und seine genialen Rückschlüsse auf die Vererbungswege von Merkmalen, die „Mendel’schen Gesetze“. Das „Erbsenzählen“ von heute hat sich zu einer sehr wesentlichen und wichtigen medizinischen Subspezialität entwickelt, zur medizinischen **Syndromologie**. Syndromologen, Spezialisten der medizinischen Genetik zumeist, versuchen über die Erfassung von (häufig pathologischen) sehr detaillierten Erscheinungsbildern Erkrankungseinheiten (Syndrome) festzulegen, deren genetische Eigenart durch den Erbgang und Untersuchungen der oben erwähnten anderen Ebenen weiterhin festgelegt oder ausgeschlossen werden muss. 58

Die Untersuchungen auf der biochemischen Ebene, der **Genprodukte**, umfassen eine Vielzahl von Proteinbestimmungen, einschließlich deren sekundären und tertiären Strukturen, wobei nicht unbedingt ein linearer Bezug zur jeweiligen codierenden DNS-Struktur herzustellen ist (s. Kap. A.II.1). 59

Die dritte große Gruppe der genetisch-diagnostischen Methoden stellen die **zytogenetischen Untersuchungen** dar. Sie erfassen lichtmikroskopisch die **Chromosomen** und damit die DNP-Strukturen des Zellkerns, nicht jedoch die DNS der Mitochondrien und damit folglich auch nicht das Gesamtgenom einer Zelle (s. Kap. A.II.1). Chromosomenuntersuchungen gehören seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts zu den Routinemethoden der Genetik. Sie sind in der Regel an relativ zeitaufwendige Zellkulturen gebunden, weil die Chromosomen nur in den Zellteilungsphasen dargestellt werden können (s. Kap. A.II.4). Zunächst konnten die genaue Zahl und die groben Strukturen der 46 Chromosomen eines menschlichen Zellkerns in der Zellteilungsphase erfasst werden. Später, seit den frühen 70er Jahren, ermöglichten spezielle **Bandenfärbungen** (Giemsa-, R-Banden) die Darstellung von Feinstrukturen zur sicheren Differenzierung und Erkennung jedes einzelnen Chromosoms. Danach kam eine Reihe von Spezialfärbungen hinzu, von denen ganz besonders die so genannten **Fluoreszenz in situ Hybridisierungen (FISH-Methoden)** eine wesentliche Erweiterung brachten. Bei ihnen werden bekannte einsträngige DNS-Segmente, die markiert sind, mit entsprechenden DNS-Sequenzen der (zuvor denaturierten und damit einsträngig gewordenen) Chromosomen hybridisiert (s. u.) und danach mit Fluoreszenzfarbstoffen dargestellt. Auf diese Weise ist es möglich, bestimmte Chromosomen selektiv zu färben oder einzelne relativ kleine Chromosomensegmente darzustellen, die lichtmikroskopisch bei Standardfärbungen nicht separat zu erkennen sind. Eine dieser Methoden ist der bei vorgeburtlichen Untersuchungen von Patienten oft gewünschte **Schnell-Fish-Test**. Er ermöglicht eine wirklich schnelle (einige Stunden), aber nur grob orientierende Untersuchung der am häufigsten zu erwartenden numerischen Aberrationen einiger Chromosomen in der **Interphase** des Zellzyklus, also ohne die zeitaufwändige Zellkultur von bis zu 2 Wochen. Trotz der angedeuteten Verfeinerungen ermöglichen selbst Kombinationen verschiedener zytogenetischer Methoden aber nur die Erfassung eines Teils der vorkommenden chromosomalen Veränderungen (Verlust, Vermehrung, Translokationen) und das auch nur ab einer Größe von einigen Millionen Basenpaaren. Damit sind Umlagerungen im selben Chromosom oder Veränderungen, die kleiner sind, aber immer noch einen erheblichen Teil genetisch informativer DNS-Sequenzen enthalten können, nicht zu erfassen. Hier eröffnen Kombinationen molekulargenetischer Techniken mit herkömmlichen zytogenetischen als **comparative genomic hybridisation (CGH)** neue Perspektiven, die mit ihren augenblicklich aussichtsvollsten Methoden, den **Microarray-CGH**, ungezielt **Genomveränderungen** von unter 1 Million Basenpaaren erfassen können (s. u.). 60

- 61** Die **molekular-genetische Diagnostik** schließlich kann Basensequenzen der DNS von Kern und Mitochondrien, einschließlich ihrer Transkriptionsprodukte, der RNS, bestimmen (**Sequenzierung**), mit dem Ziel, **Genstrukturen** und ihre jeweilige Positionierung auf den Chromosomen (**Kartierung**) zu erkennen. Dadurch können molekulargenetische Defekte (Mutationen) als Ursachen genetischer Erkrankungen erkannt werden, aber auch so genannte Polymorphismen, die eine indirekte genetische Diagnose ermöglichen (s. Kap. A.II.2, Rn. 13, 14). Eine ständig wachsende Zahl genetischer Merkmale wird mit diesen Methoden heute sicher bestimmt.
- 62** Eine entscheidend neue Dimension erhielten molekulargenetische Technologien mit der Fähigkeit, die **Rekombination** der DNS, also die Veränderung der genetischen Information durch Auswechseln oder Einfügen bestimmter Basensequenzen (ein Ereignis, das wir als sehr wesentlich in der Evolution kennen gelernt haben), auch im **Laboratorium** durchführen zu können und das – da die Prinzipien der Genetik für alles Lebende gelten – nicht nur innerhalb einer bestimmten Spezies und auch nicht nur mit natürlichen, sondern auch mit künstlich hergestellten DNS-Sequenzen. (s. Kap. A.II.1 und A.II.3.a)
- 63** Eine wesentliche Vorbedingung dazu war es, ein DNS-Molekül an einer klar definierten Stelle trennen zu können. Mit Hilfe von so genannten **Restriktionsenzymen** kann man ein – wir erinnern uns: normalerweise sehr langes und doppelsträngiges – DNS-Molekül schneiden. Restriktionsenzyme kommen natürlicherweise in Bakterien vor und benutzen ihre Fähigkeit, DNS zerschneiden zu können, als Abwehr (Restriktion) gegen eingedrungene fremde DNS. Wir kennen heute eine Vielzahl derartiger Restriktionsenzyme, die nach ihrer Herkunft bezeichnet werden: z. B. Eco RI = *Escherichia coli*, Hind III = *Haemophilus influenzae*. Jedes Restriktionsenzym schneidet an ganz besonderen, spezifischen Stellen des DNS-Moleküls. Diese Schnittstellen sind jeweils klar definierte, sich überlappende Basensequenzen. Das bedeutet, dass ein bestimmtes Restriktionsenzym die DNS eines Genoms jeweils an allen den Stellen schneidet, an denen diese spezifische Basensequenz auftritt. Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine bestimmte Basensequenz innerhalb der über 3 Mrd. Basenpaare der DNS eines Zellkerns auftritt, hängt von der Zahl ihrer Basen ab. Die meisten Restriktionsenzyme schneiden überlappende spezifische Sequenzen von 4–8 Basen, das heißt, sie schneiden statistisch alle $4^4 \sim 250$ Basenpaare (bp) bzw. alle $4^8 \sim 65.000$ bp. Das bedeutet wiederum, dass ein bestimmtes Restriktionsenzym die Gesamt-DNS eines Individuums in ganz bestimmte Fragmente trennt, so genannte **Restriktionsfragmente**. Die Restriktionsfragmente eines Individuums lassen sich elektrophoretisch voneinander trennen und durch eine Methode, die man nach ihrem Urheber **Southern-Blotting** nennt, genauer charakterisieren.
- 64** Hierbei gewinnt eine weitere Eigenschaft der DNS an Bedeutung: Die Fähigkeit zur **Hybridisierung**. Entsprechend der hohen Spezifität der komplementären Basenpaarung (AT bzw. GC, s. Kap. A.II.1) im DNS-Doppelstrang lässt sich ein bestimmtes einzelsträngiges DNS Segment – vermischt mit anderer einzelsträngiger DNS – nur an den Stellen wieder zu doppelsträngiger DNS vereinen, an denen die Basenpaare exakt zusammenpassen. Diesen Vorgang nennt man Hybridisierung.
- 65** Im Verfahren des o.g. Southern-Blotting wird die DNS eines Individuums nach enzymatischer Spaltung und Denaturierung auf einer festen Membran elektrophoretisch getrennt. In ihrer Basensequenz bekannte, durch Marker gekennzeichnete, einzelsträngige DNS-Stücke, so genannte **Sonden** oder „Probes“, werden mit den vielen hunderttausenden nun nebeneinander liegenden Fragmenten zusammengebracht. Die Sonden hybridisieren, verbinden sich jeweils nur an

den „passenden Stellen“. Durch Vergleich mit einem Standard können diese genau charakterisiert werden. Die „erkannten“ Fragmente werden entsprechend der Zahl ihrer Basenpaare in bp oder in tausenden als Kilobasen (kb) angegeben.

Als ein sehr wesentliches Prinzip hat sich dabei herausgestellt, dass Fragmente, hervorgerufen durch ein bestimmtes Restriktionsenzym und „erkannt“ durch eine bestimmte Sonde, **intraindividuell** konstant, reproduzierbar sind, jedoch **interindividuell** durch die unterschiedliche Zahl von Schnittstellen ganz deutliche Unterschiede zeigen können. Dieses Phänomen nennt man: **Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)**. Die Restriktionsfragmente werden wie mendelnde Merkmale vererbt und sind codominant nachweisbar. Dieser Polymorphismus unterstreicht ebenfalls die genetische Einmaligkeit eines Individuums und seine Bestimmung hat heute viele Anwendungsbereiche gefunden.

66

Eine zweite wesentliche Konsequenz der Restriktion besteht darin, dass sie es ermöglicht, Enden von DNS-Fragmenten miteinander zu verbinden, zu ligieren. Die Vorbedingung dazu sind die durch ein Restriktionsenzym geschaffenen, spezifischen Schnittstellen, die an den Enden der doppelsträngigen DNS-Fragmente nun frei liegen. Sie ermöglichen ein exaktes (Wieder-)Zusammenfügen dieser Fragmente in gleicher oder veränderter Folge aber auch das Zusammenfügen von ganz anderer, artfremder oder sogar künstlicher DNS, wenn sie nur beide zuvor mit demselben Enzym geschnitten worden sind. Dieser Vorgang heißt **Rekombination**. Er ermöglicht es uns auch, bestimmte DNS-Sequenzen in so genannte **Vektoren** einzubringen und zu vermehren. Als Vektoren dienen kleine ringförmige DNS-Teile, die neben dem eigentlichen Genom in den meisten Bakterienzellen vorkommen (Plasmide), die DNS von Viren oder auch künstlich aus Plasmiden und so genannten cos-Regionen aus Viren zusammengesetzte Cosmide. Da sich Bakterien und Viren sehr schnell vermehren, gelingt es auf diese Weise, auch die eingesetzte DNS-Sequenz in kurzer Zeit in vielen Kopien vorliegen zu haben. Man nennt diesen Vorgang **Klonieren**.

67

Eine sehr wesentliche Erweiterung und Vereinfachung des Klonierens hat die **Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction = PCR)** gebracht. Dabei handelt es sich um eine der bedeutungsvollsten Methoden der jüngeren Zeit. Die PCR ermöglicht – wie die oben erwähnten Methoden – eine exponentielle Vermehrung bestimmter definierter DNS-Sequenzen in sehr kurzer Zeit, jedoch ohne den labortechnisch aufwändigen Zwischenschritt des bakteriellen oder viralen Vektors. Hitzestabile Taq-Polymerase (aus den Bakterien *Thermus aquaticus*) synthetisiert im schnellen Wechsel mit einer Hitzedenaturierung eine durch zwei kurze Oligonukleotide (Primer) begrenzte DNA-Sequenz bis zu einigen tausend Basenpaaren.

68

Die Fähigkeit, DNS-Sequenzen klonieren, in praktisch beliebig großer Zahl herstellen zu können, ist in mehrfacher Weise bedeutungsvoll. Hier – bei der Besprechung der Technologien – ist es wichtig darauf hin zuweisen, dass es die Vorbedingung für die direkte Bestimmung der Basenfolge, die so genannte **Sequenzierung** ist. Mit Hilfe wohl dosiert zugegebener etwas veränderter DNS-Bausteine, statt Desoxyribonukleotide Didesoxyribonukleotide und Polymerase wird dabei im Reagenzglas von einem doppelsträngigen Startpunkt (Primer) einzelsträngige DNS kopiert. Die Didesoxyribonukleotide wirken dabei jedoch als Block, so dass nur jeweils Teile der Gesamtvorlage entstehen. Da – wie wir uns erinnern (s. Kap. A.II.1) – es vier verschiedene Nukleotide gibt, abhängig von ihrer Base – kann man in vier verschiedenen Ansätzen mit je einer der vier Didesoxyribonukleotiden die gleiche DNS in – verschieden endenden – Stücken synthetisieren. Hat man sich die Enden zuvor radioaktiv markiert und trennt die Stücke wieder elektrophoretisch voneinander, so kann man aus den vier Ansätzen auf die Basenfolge schließen. Dieser Vorgang des Sequenzierens ist

69

heute soweit vervollständigt, dass maschinell bereits relativ große Segmente in kurzer Zeit bestimmt werden können. Hierbei spielt die Informationstechnologie wieder eine große Rolle.

- 70 Um die Sequenz einer in seiner Funktion bekannten DNS, eines Gens, sequenzieren zu können, kann man über extrahierte mRNA (s. Kap. A.II.2) mit Hilfe einer Reversetranskriptase eine so genannte cDNS herstellen, die den Exons (s. Kap. A.II.2) dieses Gens entspricht. Häufig ist es jedoch wichtig, nicht nur diese codogenen Sequenzen zu kennen, sondern auch die Introns, also das ganze Gen. Ein zunächst unbekanntes kloniertes DNS-Segment muss dann mit einer bekannten Gensonde bestimmt und sequenziert werden.
- 71 Alle bisher skizzierten Methoden erfassen jeweils ein Gen, ein Transkript, ein Protein oder relativ große zusammenhängende DNS-Segmente bis hin zu ganzen Chromosomen. Man spricht von **vertikalen** Methoden.
- 72 Ganz neue Technologien ermöglichen seit einigen Jahren eine breite (**horizontale**) Diagnostik von Tausenden von Genen, Gentilen, intergenischen Sequenzen (DNS) oder Genprodukten (RNA, Proteine) desselben Gewebes, Organs oder Organismus gleichzeitig in einem Arbeitsgang. Sie sind unter verschiedenen Namen im Umlauf: **Micro-Array**, Gene Chip^R (Fa.Affymetrix), gene chip(s), DNA-Chip, DNA-Array, Gene Array oder Genomechip und beruhen alle auf einem ganz ähnlichen Prinzip, das Methoden der **Molekularbiologie**, der **Chip-technologie** aus der Elektronikbranche und der **Informationstechnologie** kombiniert:
- 73 Auf einem etwa 1 cm² großen Glas- oder Nylonträger, dem **Chip**, können in nebeneinander liegenden Untersuchungsfeldern, den **Spots**, 10.000 Analysen zur gleichen Zeit durchgeführt werden. Ein Mikroroboter bringt dazu gezielt viele verschiedene, aber jeweils bekannte 500 bis 5000 Basen lange (einsträngige) c-DNS, aus so genannten Gen-Bibliotheken entnommen und vervielfältigt, auf, oder Mikromethoden veranlassen die gezielte in-situ-Synthetisierung kurzer 20 bis 80 Basen langer verschiedener, ebenfalls in ihrer Basensequenz bekannter, Oligonukleotide in den so genannten Spots. Die aufgetragenen DNS-Segmente werden auf den Chips immobilisiert. Man nennt sie **Proben**. Auf diese derartig vorbereiteten Chips werden ebenfalls mit Hilfe bestimmter Mikromethoden die zu untersuchenden, vervielfältigten und mit Fluoreszenzfarbstoffen markierten DNS- oder RNS-Abschnitte, die **Targets**, aufgebracht, die entsprechend der Basenspezifität (s. Kap. A.II.1) nur an ganz bestimmten, komplementären Basensequenzen in bestimmten Spots hybridisieren können. Die Fluoreszenzsignale werden in einem **Readout** genannten Vorgang genauestens in ihrer Lokalisation und Stärke erfasst und mit komplizierten Rechenprogrammen aufbereitet. Damit erhält man auf einen Schlag eine Fülle genetischer Informationen eines Individuums.
 Ähnliche Mikrochip-Analysen sind nicht nur mit DNS- und RNS-Proben und Targets möglich, sondern auch auf der **Proteinebene** (Genprodukteebene) und ermöglichen dadurch eine wesentlich komplexere Erfassung der spezifischen Zellarbeit.
 Mikrochip-Methoden werden zur Beantwortung vieler Fragen angewandt: Zur Genbestimmung, zur RNA-Bestimmung, zur Erkennung von Krankheiten in ihren genetischen Ursachen oder ihrem gemeinsamen Vorkommen mit bestimmten DNS-Markern (z. B. SNPs, s. Kap. A.II.2), zur Erkennung von Medikamentenwirkungen (**Pharmakogenomic**) oder zur Erkennung von toxischen Wirkungen (**Toxicogenomic**).
- 74 Gentechnologische Methoden ermöglichen durch Rekombination, Klonierung und Sequenzierung bestimmter DNS/RNS-Sequenzen eine ganz wesentliche