

Schöne Biologie

Keine Sensibelchen



■ **Wieviel Mutation verträgt ein Genom?** Das Dilemma, das dieser Frage zugrunde liegt, ist offensichtlich: Zum einen sind Mutationen *die* Triebkraft der Evolution – ohne sie keine Anpassung an die Umwelt, geschweige denn Artbildung. Auf der anderen Seite müssen Mutationen, um *wirksam* zu sein, zwangsläufig Zellfunktionen beeinträchtigen.

Nun werden aber komplexe und sensible Gebilde, wie es Zellen und Gewebe nun mal sind, rein intuitiv als sehr störanfällig angesehen. Zuviel Mutations-bedingter Umbau auf einmal – das könnten sie nicht verkraften, meinte man daher lange.

Dass solch ein Sensibelchen-Image womöglich ein falsches Vorurteil sein könnte, deutete sich bereits an, als man zu untersuchen begann, was beim Hoch- oder Runterdrehen gewisser Genaktivitäten durch gezielte Mutationen geschieht. Die Erwartungen waren klar und eindimensional: Genaktivität weg, Funktion weg – Genaktivität hoch, noch mehr Funktion.

Um es kurz zu machen: So simpel ist es eher selten, oft konnten die Zellen die Schwankungen in der Genexpression bis zur Effektivität kompensieren.

Gut dokumentiert ist das unter anderem durch die sogenannten *Gene essentiality studies* in Bakterien, bei denen systematisch ein Gen nach dem anderen ausgeschaltet wurde, um zu sehen, wieviele und welche die Zelle tatsächlich zum Überleben braucht. Bei *Bacillus subtilis* kam man auf schmöde 271 von insgesamt etwa 4.100 Genen (*PNAS* 100, S. 4.678), bei *E. coli* waren es lediglich 307 von knapp 4.300 (*Mol Syst Biol* 2:2006.0008). Analog offenbarte eine weitere systematische Studie in Hefe, dass im Fall von über 85 Prozent aller Gene selbst drastische Überexpression rein gar nichts an der Fitness der Zelle ändert (*Mol Cell* 21, S. 319).

Genome scheinen folglich ziemlich robust gegenüber Mutationen im genetischen Code. Offenbar kann die Zelle meist mühe-los Änderungen in der Aktivität einzelner Gene abpuffern.

Doch das ist nur eine Seite der Mutations-Medaille. Was ist mit größeren „Zufallsumbauten“ – chromosomale Rearrangements also, wie Deletionen, Duplikationen oder Drift ganzer Sequenzen? Schließlich haben diese nachgewiesenermaßen ganz erheblich die Genomlandschaften heutiger Organismen geprägt. Kann so etwas funktionieren, ohne die Zelle nicht sofort vollends aus der Bahn zu werfen?

Offenbar schon, wie ein spanisches Team kürzlich in *Nature* (Bd. 452, S. 840) schrieb. Was die Spanier konkret untersuchten war, wie *E. coli*-Zellen neben dem Abschalten und Überexprimieren von Genen das „Neuverdrahten“ ganzer genetischer Netzwerke verkraftet. Ein Vorgang, der sich im Laufe der Evolution mannigfach im Anschluss an genomische Rearrangements, vor allem Duplikationen, abspielte.

Wie machten sie das? Sie mixten 27 Promotoren von Transkriptionsfaktoren willkürlich mit den Leserastern der 22 wichtigsten *E. coli*-Masterregulatoren zu über 500 neuen Promotor-Regulator-Kombinationen. Einzeln brachten die Spanier die Konstrukte in *E. coli*-Zellen ein, wodurch jeweils das nachgeschaltete genetische Netzwerk, das der betreffende Masterregulator steuert, unter komplett neue Input-Kontrolle geriet. Teilweise wurden auf diese Weise über tausend Gene des Wildtyp-Hintergrunds „neu verdrahtet“.

In den meisten Fällen hatte *E. coli* kein Problem damit. Über 95 Prozent der neu geknüpften Netzwerke tolerierten die Winzlinge ohne Fitnessverlust; oftmals pendelten sie die Expressionsraten der „umgedrahteten“ Gene wie auch immer auf Wildtyp-Niveau ein. Einige wenige Netzwerke sorgten gar dafür, dass die Zellen bestimmte selektive Bedingungen deutlich besser meisterten als ihre Wildtyp-Artgenossen. Ein geradezu typisches Evolutionsmuster also.

Fazit daher: Genome bilden offenbar enorm flexible, zugleich aber genauso robuste Netzwerke. Und Zellen sind folglich gar nicht solch empfindliche Sensibelchen, wie lange gedacht.

RALF NEUMANN