

Auferstanden von den Toten



■ Gene sterben. Jedenfalls diejenigen, die der Organismus nicht mehr benötigt. Und im Prinzip ist das auch ganz plausibel – denn immer wieder haben Gene im Laufe der Evolution plötzlich ihre Schuldigkeit getan. Zum Beispiel, weil der Organismus sich neue Strategien ausdenken muss, um sich einer veränderten Umwelt zu stellen.

So geschehen etwa bei vielen unserer Geruchsrezeptoren. Die meisten Säugetiere haben rund 1.000 davon in ihren Genomen, wir Menschen dagegen weniger als 500. Der Grund: In der Linie über die Affen zu uns Menschen wurden unsere Vorfahren zu immer besseren Sehspezialisten, und Riechen wurde immer unwichtiger. Die Folge: Über 300 „gestorbene“ Geruchsrezeptor-Genvarianten in unserem Genom, sogenannte Pseudogene.

Auch wie diese entstehen, ist plausibel. Je unwichtiger ein Gen für das Überleben der Spezies, desto folgenloser kann es Mutationen anhäufen. Der Fortpflanzungserfolg bleibt unbeeinträchtigt, weswegen auch die natürliche Selektion das „sterbende“ Gen toleriert. Irgendwann legen die Mutationen das Gen in einigen Individuen der Population komplett still. Da diese sich aber immer noch so gut fortpflanzen wie zuvor, kann sich das „tote“ Gen ausbreiten – bis es eines Tages das „lebende“ Gegenstück vollständig aus der Population verdrängt hat. Das Gen ist „tot“, ein Pseudogen „geboren“.

Gene sterben also. Und das nur einmal, wie es scheint. Aber, wie so oft, trägt auch hier der Schein. Manche Pseudogene sind nicht ganz tot, sondern spielen im Zellgeschehen noch gewisse Rollen als „aktive Untote“. Und einige wenige erwachen gar nach Jahrmillionen Grabesstille zu neuem Leben.

Ersteres passiert bevorzugt bei Pseudogenen, die durch Genduplikation entstehen. Eine Kopie bleibt intakt, die andere übersteht den Kopierprozess nur schwer beschädigt („dead on arrival“) oder mutiert unmittelbar danach zum „Zombie“. Allerdings wird das „untote“ Gen zuweilen dennoch in RNA transkribiert. Und die kann

offenbar noch so manches in der Zelle anstellen – etwa mit dem ganz ähnlichen Transkript des aktiven Gegenstücks interferieren und damit die Produktion des entsprechenden Proteins entscheidend mitsteuern. Beispiele für solche Ko-Steuerung durch paraloge Pseudogen-RNA sind die Stickoxid-Synthase der Schnecke *Lymnea stagnalis*, oder Makorin1, ohne das sich kein Mausembryo richtig entwickelt.

Noch spektakulärer sind allerdings die Fälle, bei denen ein Pseudogen selbst wieder seinem Grab entsteigt und zu neuem Leben erblüht. So ist seit einigen Jahren klar, dass die Vorfahren unserer Kühe vor knapp 10 Millionen Jahren ein RNAse-Gen wiederbelebt haben, welches die 20 Millionen Jahre zuvor als Pseudogen vor sich hin schlummerte. Ebenso aktivieren Hefezellen unter Stress offenbar bestimmte Pseudogene für Zelloberflächen-Proteine.

Seit diesem Jahr indes kennt man auch das vermeintlich erste „wiedergeborene“ Humangen: IRGM (für *Immune Related GTPase M*), welches bei Defekt an der Entstehung von Morbus Crohn beteiligt zu sein scheint. Es „starb“ offenbar kurz vor der Aufspaltung in Altwelt- und Neuweltaffen durch das Einspringen eines genomischen ALU-Elements. „Wiedererweckt“ wurde es in einem unserer gemeinsamen Vorfahren mit den Menschenaffen – durch Insertion eines Retrovirus an genau der richtigen Stelle (*PLoS Genet.* 5(3):e1000403).

Und auch Nachhelfen funktioniert. Erst vor ein paar Wochen reaktivierten Forscher aus Florida in humanen Zellkulturen ein Retrocyclin-Pseudogen mit „Todesursache“ Stoppcodon im Leseraster. Das Produkt, ein sogenanntes Defensin, übernahm in den Zellen sofort die Funktion, die es in allen Affen mit aktivem Retrocyclin-Gen ausübt – unter anderem die Abwehr von HI-Viren (*PLoS Biology* 7(4):e95).

Dieses Gen könnten wir also inzwischen wieder gut brauchen. Theoretisch müsste die Evolution daher bereits an dessen Wiederbelebung arbeiten.