

Preziosen im DNA-Schrott

In scheinbar nutzlosen Teilen der Erbsubstanz verbirgt sich verblüffenderweise eine hochkomplexe Informationsebene: »Nur-RNA-Gene«. Um sie geht es im ersten Artikel dieser zweiteiligen Serie über das unbekannte Genom.

Von W. Wayt Gibbs

Manchmal ist es gut, aus dem Fahrwasser zu geraten. Vor etwa zwanzig Jahren erkannten Astronomen irritiert, dass die Massen der beobachtbaren Galaxien nicht mit der Dynamik von Galaxienhaufen und der großräumigen Struktur des Universums in Einklang zu bringen sind. Nach und nach wurde ihnen klar, dass das Universum nicht so leer sein konnte, wie es erschien, ja dass sogar der größte Teil der Gesamtmasse in unserem Kosmos offenbar unsichtbar war. Woraus diese »Dunkle Materie« besteht und auf welche Weise sie die sichtbaren Himmelskörper beeinflusst, vermochte niemand zu sagen, aber den Beobachtungen nach musste sie existieren. Ohne fest etablierte Theorien zu verändern oder sogar umzustoßen, war die Dunkle Materie – ebenso die später entdeckte Dunkle Energie – nicht zu verstehen. Gerade dadurch erhielten jedoch Astrophysik und Kosmologie neue, wichtige Impulse.

Eine ähnliche Entwicklung zeichnet sich inzwischen in der Molekulargenetik ab. 2003 feierten die Biowissenschaften den fünfzigsten Jahrestag der Strukturklärung der DNA-Doppelhelix, und die Forscher des Human-Genomprojekts veröffentlichten »vorläufige Endversionen« der kompletten menschlichen DNA-Sequenz. Es schien, als hätte man

der Erbsubstanz DNA ihre großen Geheimnisse bereits entrissen. Mehr und mehr aber offenbaren sich Phänomene, die mit den herkömmlichen Theorien nicht zu erklären sind.

Nach konventioneller Sichtweise sind für vererbte Merkmale und somit für den »Plan des Lebens« praktisch nur die Bereiche der DNA relevant, die Bauanweisungen für Proteine tragen. Dem widerspricht inzwischen eine Fülle neuer Erkenntnisse in Fachzeitschriften und auf Kongressen: Ähnlich wie Dunkle Materie das Schicksal der Galaxien mitbestimmt, beeinflussen »dunkle Bereiche« des Erbguts Entwicklung und Erscheinungsbild aller Organismen – bis hin zum Menschen. Das Genom beherbergt also wesentlich mehr Mitspieler als nur die traditionellen Gene. ▶

▶ Kleine dunkelbraune Flecken auf der Iris können verräterische Anzeichen für das Wirken des »Dunklen Genoms« sein. Manche körperlichen Merkmale sind nicht durch übliche Gensequenzen bestimmt, sondern durch chemische Modifikationen der Chromosomen. Reguliert werden diese reversiblen Abwandlungen unter anderem von kurzen Stücken des vermeintlichen »Schrotts« in der Erbsubstanz DNA. Bestimmte Merkmale tauchen daher in manchen Zellen auf, in anderen jedoch nicht.



▷ Welches Ausmaß »die dunkle Seite des Genoms« erreicht, ist derzeit noch unklar – nur so viel: Neben den Genen konventioneller Art existieren mindestens zwei weitere Informationsebenen. Die eine zieht sich durch die riesigen Bereiche »nichtcodierender« DNA-Sequenzen, die zwischen und innerhalb von Genen liegen. Diese Abschnitte wurden lange als irrelevant abgeschrieben, ja als Schrott bezeichnet. Allerdings sind viele »intergenische« Regionen über Abermillionen Jahre weitgehend unverändert erhalten geblieben, was die Vermutung nahe legt, dass ihnen irgendeine wichtige Rolle zukommt. Tatsächlich erstellt die Zelle von etlichen sogar Abschriften in Form spezieller RNAs. Mehr noch: Diese DNA-ähnlichen Moleküle haben eine weitaus größere Vielfalt von Funktionen, als die Biologen sich je vorgestellt haben. Manche Wissenschaftler vermuten, dass vieles von dem, was die Individualität einer Person oder die Besonderheit einer Organismenart ausmacht, auf Variationen jener Preziosen beruht, die sich im »DNA-Schrott« verbergen.

Vorsicht Dogma

Eine weitere, wesentlich veränderlichere Informationsebene findet sich über dem Niveau der DNA-Sequenzen: »Epigenetische« Phänomene – griechisch »epi« bedeutet auf, nach oder dazu – basieren auf komplexen Verbänden von Proteinen und niedermolekularen Verbindungen, die sich der DNA anheften, sie umhüllen und stützen. Die zu Grunde liegenden Mechanismen erscheinen bislang noch mysteriös; die verschlüsselten Informationen sind kryptisch und werden anders als die der Gene immer wieder neu geschrieben und gelöscht. Wie Mutationen im Erbgut sind auch epigenetische Fehler offenbar an der Entstehung vieler Missbildungen, Krebsleiden und anderer Erkrankungen beteiligt. Anders als die genetischen Fehler lassen sie sich jedoch möglicherweise mit Medikamenten rückgängig machen. Entsprechende experimentelle Therapieformen werden derzeit bei Leukämiepatienten getestet.

Inzwischen seien viele Wissenschaftler überzeugt, dass so ungefähr alle denkbaren Regelmechanismen im Genom auch tatsächlich realisiert sind, berichtet Carmen Sapienza von der Temple Universität in Philadelphia. Der Entwicklungsgenetiker arbeitete bereits an epigenetischen Phänomenen, als man diese

noch für exotische Ausnahmen hielt (siehe seinen Artikel in Spektrum der Wissenschaft 12/1990, S. 82). »Möglicherweise sind hier sogar noch neue fundamentale Mechanismen zu entdecken«, hofft Sapienza. »Ich denke, dass die spannendste Ära in der Geschichte der Genetik gerade erst begonnen hat.«

Nach Meinung der Forscher wird es Jahre, vielleicht Jahrzehnte dauern, bis eine schlüssige Theorie erklären kann, wie DNA, RNA und die epigenetische Maschinerie in einem komplexen selbstregulierenden System zusammenarbeiten. Auf jeden Fall aber müssen neue Theorien das zentrale Dogma ablösen, auf dem seit fünfzig Jahren die molekulare Genetik und schließlich auch die Biotechnologie basiert. In seiner gängigen Form lautet es schlicht: DNA erzeugt RNA, RNA erzeugt Protein – und Proteine erledigen praktisch alle relevanten Aufgaben in der Biologie. Die Informationen hierfür sind in den gewundenen strickleiterförmigen DNA-Doppelsträngen der Chromosomen gespeichert, und zwar in der Abfolge der vier DNA-Basen: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. Diese »genetischen Buchstaben« bilden jeweils paarweise eine Leitersprosse: A klinkt in T ein, G in C – und jeweils umgekehrt. Ein Gen ist die auf einer Seite der Leiter abzulesende Folge von Basen, die für ein Protein codiert.

Proteine entstehen in einem vierstufigen Prozess. Zunächst heftet sich ein Enzym an einen Strang der DNA und schreibt die Basenfolge in Form einer einzelsträngigen RNA ab. Danach werden so genannte Introns – nichtcodierende Bereiche dieser Primärabschrift – herausgeschnitten und die codierenden Teile zur Boten-RNA vereint. Diese ist die eigentliche Arbeitskopie des Gens. Sie verlässt den Zellkern und erreicht die

molekularen Synthesemaschinen, an denen die Basensequenz in eine Abfolge von Aminosäuren – sprich von Proteinbausteinen – übersetzt wird. Die neu entstandene Aminosäurekette faltet, schlingt und windet sich; dadurch entsteht die charakteristische dreidimensionale Form des fertigen Proteins.

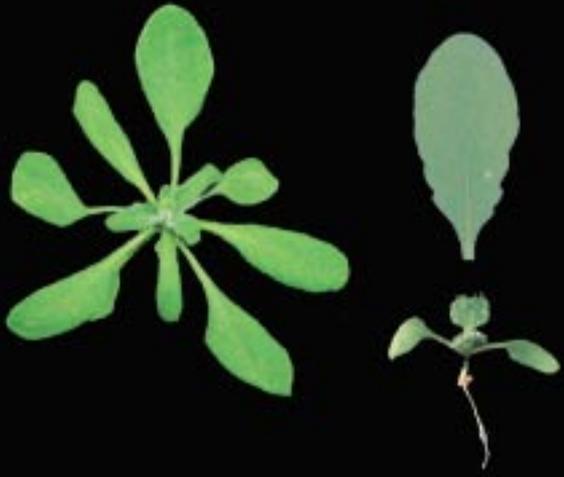
Der alte Genbegriff schafft nur Verwirrung

Eben diese räumliche Faltung macht Proteine zu so bemerkenswert vielseitigen Molekülen. Einige bilden beispielsweise Muskelfasern, andere sorgen für komplexe Organstrukturen und viele arbeiten als Enzyme, die biochemische Reaktionen katalysieren, Nährstoffe umsetzen oder Signale übermitteln. Wieder andere steuern Genfunktionen, indem sie an spezielle Bereiche der DNA oder später der RNA andocken. Es ist also kaum verwunderlich, dass viele Biologen und daher auch Journalisten das zentrale Dogma so interpretierten, als könne eine DNA-Sequenz – bis auf ganz wenige Ausnahmen – nur dann ein Gen sein, wenn sie für ein gewöhnlich funktionsfähiges Protein codiert.

»Wer sagt, das menschliche Genom enthalte etwa 27 000 Gene, meint damit solche für Proteine«, bemerkt Michel Georges, Genetiker an der Universität von Liège in Belgien. Auch wenn dies erst eine vorläufige Zahl ist – aktuelle Schätzungen liegen zwischen 20 000 und 40 000 Genen – bestätigt sie wohl jetzt schon eines: Die Anzahl wächst nicht zwangsläufig mit der Komplexität einer Spezies. »Taufliegen besitzen weniger solcher Gene als Fadenwürmer – und Reispflanzen mehr als der Mensch«, erläutert John S. Mattick, Direktor des Instituts für Biowissenschaften an der Universität von Queensland in Brisbane (Australien).

IN KÜRZE

- ▷ Die **Genetik** hat sich lange auf den winzigen Bruchteil des Erbguts konzentriert, der Bauanweisungen für Proteine trägt. Die übrige Erbsubstanz, beim Menschen **etwa 98 Prozent**, wurde oft als »Schrott-DNA« abqualifiziert. Die Entdeckung aber, dass viele bisher verborgene Gene ihre Wirkung nicht über Proteine, sondern über RNAs entfalten, hat diese Auffassung widerlegt.
- ▷ **Gene, die nur RNA ausprägen**, sind meist klein und schwierig zu identifizieren. Einige von ihnen spielen jedoch eine bedeutende Rolle für die Gesundheit und die Entwicklung von Pflanzen und Tieren.
- ▷ Aktive Formen der RNA regulieren zudem **eine separate »epigenetische« Informationsebene** mit, die zwar innerhalb der Chromosomen, jedoch außerhalb der eigentlichen DNA-Sequenz zu suchen ist.



MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DURCH JAVIER F. PALATNIK ET AL. IN NATURE, BD. 425, 18. SEPTEMBER 2003, S. 257

en). »Die Menge an nichtcodierender DNA hingegen scheint sehr wohl mit der Komplexität zu wachsen.«

In höheren Organismen, also auch beim Menschen, »sind die proteincodierenden Abschnitte der Gene von teilweise ausgedehnten nichtcodierenden Strecken unterbrochen«, erläutert Mattick. So ausgedehnt, dass der Anteil proteincodierender Sequenzen in den menschlichen Chromosomen nicht einmal zwei Prozent beträgt. Etwa drei Milliarden Basenpaare, die wir im einfachen Chromosomensatz praktisch jeder unserer Zellen mit uns tragen, müssen aus irgendwelchen anderen Gründen vorhanden sein. Zunächst wurden die Einschübe in den Genen und die endlosen Strecken zwischen den Genen einfach als »evolutionärer Sperrmüll« eingestuft – ein offensichtlich vorschnelles Urteil.

»Mehr und mehr stellt sich heraus, dass eine große Zahl von »Genen« existiert, die eindeutig funktionell aktiv sind, obwohl sie für kein Protein codieren«, sondern nur für RNA, sagt Georges. Der Begriff des »Gens« war zwar schon immer etwas unscharf definiert. Auch kannte man schon lange Gene, die für bestimmte Formen von RNA codieren – etwa für Transfer-RNAs, die Aminosäuren zu den Proteinfabriken schleppen. Mit den neuen »Nur-RNA-Genen« wird der Begriff jedoch noch verwässert. »Um Unklarheiten zu vermeiden«, erläutert Claes Wahlestedt vom schwedischen Karolinska Institut, »verwenden wir den Begriff des Gens möglichst gar nicht mehr: wir nennen jeden DNA-Abschnitt, der [in RNA abgeschrieben, also] transkribiert wird, eine Transkriptionseinheit.«

Nach detaillierter Analyse des Mäuse-Genoms »schätzen wir die Zahl sol-

cher Einheiten auf etwa 70 000 bis 100 000«, erklärte Wahlestedt auf dem International Congress of Genetics im Juli letzten Jahres in Melbourne. »Bei etwa der Hälfte könnte es sich um Transkriptionseinheiten handeln, die für keine Proteine codieren.« Sollte sich diese Schätzung bewahrheiten, so käme auf jedes proteincodierende Gen ein anderes, das in Form aktiver RNAs ausgeprägt wird, die nicht einfach Arbeitskopien für die Proteinsynthese sind, sondern Zellfunktionen direkt beeinflussen.

Was für Mäuse gilt, trifft vermutlich auch auf andere Tierarten und den Menschen zu. Eine Arbeitsgruppe am Nationalen Institut für Humangenomforschung in Bethesda (Maryland) hat vor kurzem das Erbgut von Mensch, Rind, Hund, Schwein, Ratte und sieben anderen Spezies auszugsweise verglichen. Die computergestützte Analyse erbrachte 1194 Abschnitte, die bei mehreren Arten praktisch ohne wesentliche Veränderung erhalten geblieben sind – ein starker Hinweis darauf, dass diese konservierten Sequenzen zur »evolutionären Fitness« der Arten beitragen. Zur Überraschung aller lagen aber nur 244 dieser Segmente innerhalb proteincodierender Bereiche. Die Mehrzahl – etwa zwei Drittel – fand sich in Introns, die übrigen verteilt im »DNA-Schrott« der intergenischen Regionen.

Analog gegen digital

Die Situation »dürfte sich zu einem der klassischen Fälle mausern, in denen die objektive Analyse an orthodoxen Wahrheiten scheiterte – und dies immerhin für ein Vierteljahrhundert«, betont Mattick. »Die Zusammenhänge wurden einfach nicht in ihrer vollen Tragweite erkannt – vor allem die Möglichkeit, dass

▲ Wenn winzige, unkonventionelle Gene nicht mehr greifen, kann das Erscheinungsbild und der Gesundheitszustand eines Organismus erheblich leiden. Die Ackerschmalwand beispielsweise trägt normalerweise löffelförmige flache Blätter (links). Wird eine ihrer so genannten mikroRNAs – produziert von einem Nur-RNA-Gen – am Wirken gehindert, entwickelt die Pflanze auffällige Fehlbildungen (rechts). Diese mikroRNA steuert offenbar die Aktivität einiger wichtiger Gene auf RNA-Ebene.

zwischen geschaltete nichtcodierende Sequenzen parallele Informationen in Form von RNA-Molekülen beisteuern. Dies dürfte wohl eine der größten Fehlentwicklungen in der Geschichte der Molekularbiologie gewesen sein.«

Nachdem die Biologen ihre Aufmerksamkeit nun wieder vermehrt der RNA-Welt zuwenden, sind sie erstaunt und beeindruckt zugleich, zu welch vielfältigen biochemischen Kunststücken diese Moleküle im Stande sind. Wie Proteine interagieren RNAs mit ihresgleichen, mit DNA, mit Proteinen und sogar mit niedermolekularen Substanzen. Eiweißstoffe sind »analog arbeitende« Moleküle: Sie erkennen ihre Zielstrukturen ungefähr wie ein Schlüssel das passende Schloss. »Dagegen ist das Schöne an der RNA, dass sie eine spezifische Sequenz besitzt und digital arbeitet, ähnlich wie eine Postleitzahl«, erläutert Mattick. Trifft ein Stück RNA in der Zelle auf eine komplementäre DNA oder RNA, lagern sich beide zu einem Doppelstrang zusammen. Komplementär heißt, der eine Strang ist eine Art Negativ des anderen, sodass jede Base eine ihr

▷ zusagende Partnerin als Gegenüber bekommt.

Ein Beispiel für die erstaunlichen Fähigkeiten von RNAs sind Pseudogene – anscheinend defekte Kopien funktionell aktiver Gene. Im Humangenom fanden sich fast gleich viele Pseudogene wie intakte Gene. Seit Jahrzehnten galten sie als molekulare Fossilien, von Mutationen zerstört und von der Evolution aufgegeben. Im Mai letzten Jahres jedoch berichtete eine Gruppe Genetiker um Shinji Hirotsumi von der Medizinischen Hochschule Saitama (Japan) über die Entdeckung des ersten Pseudogens mit biologischer Funktion.

Hirotsumi übertrug ein Gen namens *sex-lethal* aus der Taufliege *Drosophila* in das Erbgut von Mäusen. Die meisten Tiere lebten mit dem fremden Gen, das sich an zufällig verteilten Stellen eingestrichelt hatte, ganz normal. Nur in einer Zuchtlinie geschah das, was der Name des Gens vermuten ließ: Die Mäuse starben fast alle bereits ganz jung. Wie die nähere Analyse ergab, hatte sich der Fremdling im Bereich eines Pseudogens namens *Makorin1-p1* integriert. Dabei handelt es sich um eine stark verkürzte Kopie von *Makorin1*, einem evolutionär

alten Gen, das Mäuse mit Taufliegen, Fadenwürmern und vielen anderen Spezies gemeinsam haben. Die Aufgabe der Urversion ist nicht bekannt – wohl aber, dass Mäuse auch eine größere Anzahl davon abgeleiteter Pseudogene besitzen, die alle außer Stande sind, funktionsfähige Proteine zu erzeugen. Wenn jedoch Pseudogene funktionslos sind – weshalb sterben die Mäuse dann, wenn eines davon beeinträchtigt wird?

Vermutlich wird die Boten-RNA von *Makorin1* – so Hirotsumis Team – in Abwesenheit der RNA des Pseudogens *p1* instabil. Im Endeffekt ist das so, als hätte man die Aktivität des Proteingens heruntergefahren. Kurzum: Das Pseudogen steuert über seine RNA die Ausprägung des »echten« Gens, obwohl es auf einem anderen Chromosom liegt. Somit hat es eine ganz reale Funktion – von »Pseudo« kann keine Rede sein.

Zur Zeit lässt sich nur schwer sagen, wie viele Pseudogene biologisch aktive RNA produzieren. Doch existieren noch genügend andere potenzielle Quellen für aktive RNA in den dunklen Regionen des Genoms, sogar in den Proteingenen selbst. So steht die Bauanweisung für ein Protein gewöhnlich auf der einen Seite

der DNA-Leiter; die Gegenseite – das Negativ – dient als Matrize, an der das »RNA-Positiv« entsteht: eine künftige Boten-RNA. In einigen Fällen aber nimmt die Synthesemaschinerie den Originalstrang als Vorlage. Das Resultat: eine so genannte »Antisense«-RNA mit komplementärer Sequenz zur »sinnvollen«, codierenden RNA (englisch *sense RNA* genannt). Treffen beide aufeinander, formieren sie sich zu einem Doppelstrang, was die Proteinsynthese behindert (siehe obere Grafik im Kasten rechts).

Erstaunlich wirksame Zensurinstanz

Zwar war schon einige Zeit bekannt, dass Bakterien und Pflanzen Antisense-RNAs produzieren, doch dachten die meisten Genetiker, dies sei bei Säugetieren selten der Fall. Sie wurden im letzten Jahr eines Besseren belehrt – durch Galit Rotman und ihre Kollegen bei der Gentechnologiefirma CompuGen in Tel Aviv (Israel). Bei der Durchmusterung von Sequenzdaten des Humangenoms stieß das Team auf mindestens 1600 Gene, wo Antisense-RNA erzeugt wird. Wahrscheinlich sind es noch wesentlich mehr.

Diese antagonistischen RNAs könnten ein Gen einfach dadurch zum Schweigen bringen, dass sie seine Boten-RNA abfangen. Rotman vermutet jedoch, dass dies über die so genannte RNA-Interferenz-Maschinerie geschieht, eine Art zelluläre Zensurinstanz. Dieser erstaunlich wirksame Mechanismus dient zur selektiven Unterdrückung einzelner Gene und wurde erst vor einigen Jahren entdeckt. Taucht in der Zelle eine doppelsträngige RNA auf, so wird sie von speziellen Enzyme in Stücke geschnitten und in ihre beiden Stränge getrennt. Einer der dabei entstandenen kurzen Einzelstränge wird dann dazu verwendet, andere Boten-RNAs mit komplementärer Sequenz aufzuspüren und zu zerstören. Ursprünglich dient das Zensursystem dem Schutz vor Viren, deren genetische Information häufig, zumindest partiell, als doppelsträngige RNA vorliegt. Es bietet aber auch Forschern eine praktische Möglichkeit, einzelne Gene willkürlich abzuschalten (siehe »Zensur in der Zelle«, Spektrum der Wissenschaft 10/2003, S. 52).

Weder Pseudogene noch Antisense-RNA können jedoch die Missbildungen an Blättern erklären, die Detlef Weigel und seine Mitarbeiter vom Max-Planck-▷

Genetik im Vorwärtsgang

Seit Entwicklung der Gentechnologie lief ein Großteil der Genforschung quasi rückwärts. Die »reverse« Genetik beginnt mit einem bereits isolierten Gen, das die Forscher im Labor manipulieren und dann in Zellkulturen oder Testorganismen einbringen, um herauszufinden, wie sich die Veränderung auswirkt. Es handelt sich um einen klassisch reduktionistischen Ansatz, der sehr effektiv sein kann.

Die zunehmende Entdeckung von verborgenen Genen aber – funktionellen Sequenzen, die fälschlicherweise als DNA-Schrott abqualifiziert wurden – illustriert ein zentrales Problem der reversen Genetik: Sie kann eine Art Tunnelblick aufzwingen. Eine Reihe von Forschern hat sich daher wieder dem älteren Ansatz der »vorwärts gerichteten« Genetik zugewandt, um unbekannt konventionelle wie unkonventionelle Gene zu identifizieren.

Kommerziell tut dies beispielsweise Phenomix – eine Biotechnologiefirma in La Jolla (Kalifornien), 2002 von mehre-

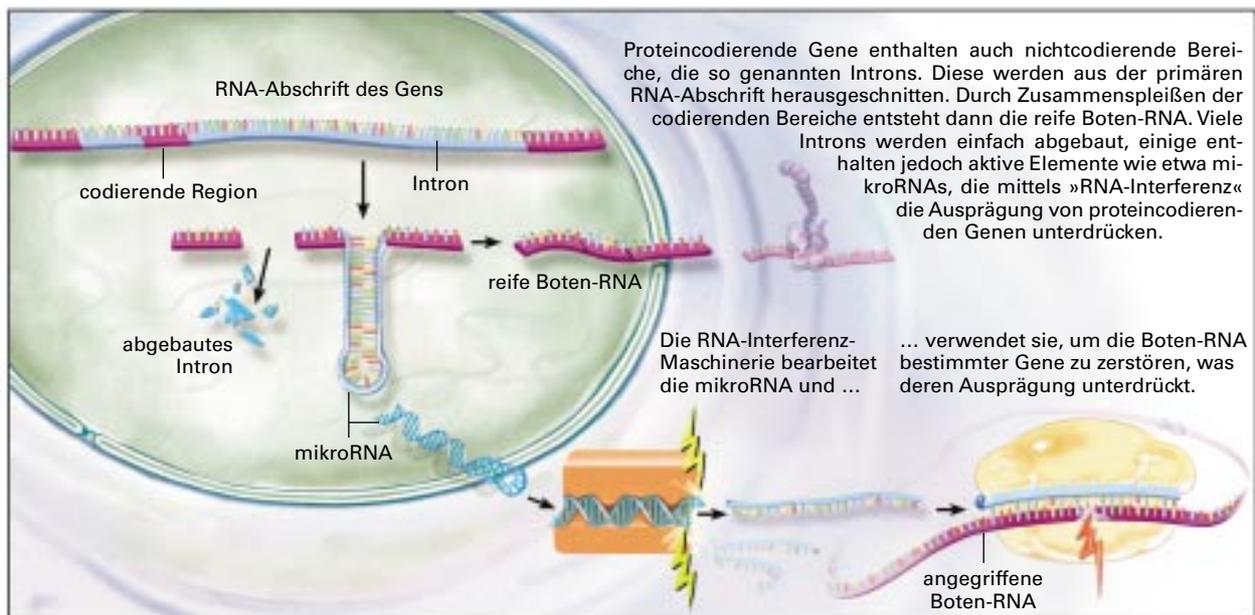
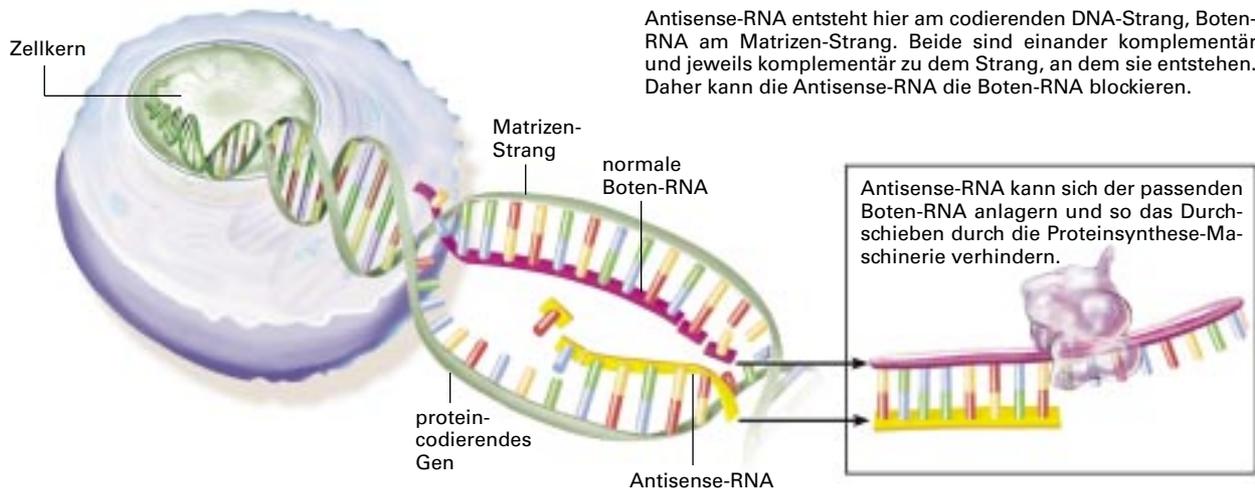
ren Genetikerteams gegründet. In einer Art Fließbandproduktion werden mutierende Mäuse erzeugt. Die Mutationen treffen zufällig ausgewählte Stellen des Genoms. Einige inaktivieren daher klassische proteincodierende Gene, andere hingegen verborgene Gene, die lediglich aktive RNAs produzieren.

Die Forscher bei Phenomix arbeiten sowohl mit gesunden Mäusen als auch mit Tieren, die an Pendants zu Diabetes, Asthma, Arthritis und Parkinson-Krankheit leiden. Genetiker identifizieren dann die Mutationen, die entsprechende Krankheitssymptome entweder hervorrufen oder lindern. Ob dies letztlich auch zu besseren Therapiemöglichkeiten verhilft, bleibt abzuwarten. Doch die Vorwärtsgenetik hat bereits interessante genetische Phänomene aufgedeckt, die kaum jemand für möglich gehalten hätte – wie etwa ein Pseudogen mit biologischer Funktion, ausgeübt nicht über ein Protein, sondern über eine RNA.

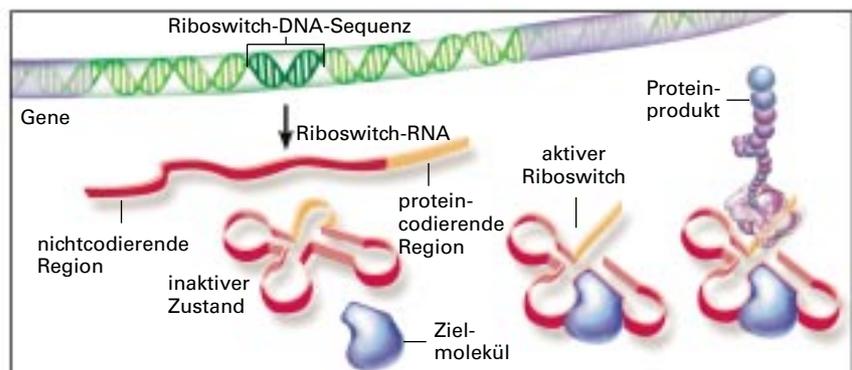
Ein Zoo voll unkonventioneller Gene

Gene sind nach klassischer Auffassung DNA-Abschnitte, die mehrheitlich für funktionsfähige Proteine codieren. Solche DNA-Sequenzen stellen jedoch nur etwa zwei Prozent des menschlichen Genoms. Der Rest besteht aus »nichtcodierender« DNA – die sich jedoch inzwischen als keineswegs nutzlos er-

wiesen hat. Mehr und mehr »Nur-RNA-Gene« tauchen auf, an denen RNAs – Ribonucleinsäuren – mit einer erstaunlichen Vielfalt von Funktionen abgeschrieben werden – darunter auch solche, die konventionelle Gene »stumm schalten« oder regulieren.



Die vor kurzem entdeckten Riboswitches sind RNAs, die als hochpräzise Genschalter dienen. Oft entstehen sie an »Schrott-DNA«, die weite Strecken zwischen bekannten Genen ausmacht. Die Moleküle falten sich zu komplizierten Gebilden. Ein Abschnitt kann ein Zielprotein oder eine niedermolekulare Substanz binden, der andere codiert für ein eigenes Protein. Nur nach der Bindung schaltet sich der Riboswitch »ein«, wird aktiv und lässt sein Protein entstehen.



▷ Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen bei der Ackerschmalwand beobachteten. Dieses Pflänzchen aus der Familie der Kreuzblütler hat normalerweise glatte, löffelförmige Blätter. Wie Weigel und seine Gruppe im September 2003 in »Nature« publizierten, ist die leicht geschwungene symmetrische Blattform zum Teil auf die Aktivität einer so genannten mikroRNA zurückzuführen.

An der Schwelle zu einer Wissensexplosion

Erstmals beschrieben wurden mikroRNAs vor einigen Jahren bei Fadenwürmern. Es handelt sich dabei um kurze nichtcodierende RNAs, die sich haarnadelartig auf sich selbst zurückfalten. Die mikroRNA »JAW« der Ackerschmalwand wird von ihrem Zensursystem wegen der Haarnadelform als Doppelstrang-RNA interpretiert. Das Molekül stammt jedoch nicht aus einem Virus, sondern ist komplementär zu einer Reihe von proteincodierenden Genen, die Form und Größe der Blätter kontrollieren. Mit ihm kann die zelleigene Zensur daher die Expression dieser Gene weitgehend zurückfahren, indem sie einen Großteil der zugehörigen Boten-RNA-Moleküle zerschneidet (siehe Mitte des Kastens Seite 73). Das kleine Nur-RNA-Gen dient somit als Hauptschieberegler, über den sich die »Lautstärke« einer Gruppe wichtiger proteincodierender Gene anpassen lässt. Wenn diese mikroRNA nicht mehr funktionierte, sahen die Pflanzen krank und auffallend deformiert aus (siehe Foto Seite 71).

In den wenigen Jahren, seit Forscher sich ernsthaft für solche Effekte interessieren, wurden Hunderte von mikroRNAs identifiziert, davon mehr als 150 allein beim Menschen. Offenbar handelt es sich um einen lange etablierten Mechanismus der Genregulation. Etwa die Hälfte der beim Menschen nachgewiesenen mikroRNAs kommt in praktisch identischer Form auch beim Kugelfisch vor, obwohl die beiden Spezies seit 400 Millionen Jahren evolutionär getrennte Wege gehen.

Welche Aufgabe die microRNAs beim Menschen erfüllen, ist noch unklar. Sie könnten aber unter anderem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gehirns spielen, vermutet Anna M. Krichevsky von der Harvard Medical School in Cambridge (Massachusetts). Ihre Arbeitsgruppe maß in Nervenzellen

sich entwickelnder Mäuse die Konzentration von 44 verschiedenen mikroRNAs, und zwar anhand eines »Genchips«. Das Ergebnis: Mindestens neun davon unterliegen während des Gehirnwachstums präzise regulierten Schwankungen. Der Zusammenhang zwischen Hirnentwicklung und mikroRNAs ist zwar bislang nur indirekt belegt. Doch wie Diya Banerjee von der Yale-Universität in New Haven (Connecticut) in einem Übersichtsartikel 2003 bemerkte, »sieht es so aus, als stünden wir an der Schwelle zu einer explosionsartigen Zunahme des Wissens auf diesem Gebiet«.

Proteine mögen zwar die Arbeitstiere der Zelle sein, aber aktive RNAs führen immerhin gelegentlich die Zügel. Allerdings können einige RNAs auch Sklavenarbeit übernehmen: Als Katalysator, Signalgeber und Schaltrelais haben sie sich als ebenso kompetent wie Proteine erwiesen. Bei der Erforschung von Erbkrankheiten musste so mancher Lehrgeld zahlen, weil er bei seiner engagierten Suche nach einem mutierten Protein eine aktive RNA übersah.

Ein Beispiel: Rund neun Jahre lang versuchten Mediziner, das Gen für die Knorpel-Haar-Hypoplasie (englisch abgekürzt: CHH) dingfest zu machen. Diese rezessiv vererbte Erkrankung wurde zunächst bei Mitgliedern der Amish-Sekte entdeckt. Etwa jeder zwanzigste Angehörige dieser isoliert lebenden Gemeinschaft trägt eine defekte Form des Gens, die eine sonst seltene Art von Zwergwuchs verursachen kann. CHH-Patienten haben zudem ein hohes Risi-

ko, an Krebs und Immunstörungen zu erkranken. Der finnische Genetiker Maaret Ridanpää von der Universität Helsinki hatte zwar festgestellt, dass das gesuchte Gen irgendwo innerhalb einer recht ausgedehnten DNA-Region von Chromosom 9 liegen musste. Als er aber den Bereich sequenzierte und dann alle zehn darin gefundenen proteincodierenden Gene überprüfte, war keines mit der Erkrankung assoziiert.

Erst im Jahr 2001 bekam Ridanpää mit seinen Mitarbeitern den »Täter« zu fassen: *RMRP* – so das Kürzel des neuen Gens – produziert kein Protein. Seine sich faltende RNA bildet vielmehr zusammen mit Proteinen, die von anderen Genen codiert werden, ein Enzym. Benötigt wird dieses von den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle. Eine einzige veränderte Base in der Täter-RNA macht den Unterschied zwischen einem Leben als gesunder Mensch normaler Größe und dem eines Zwergwüchsigen mit reduzierter Lebenserwartung. Als nicht dominante Mutation kommt sie allerdings nur zum Tragen, wenn beide Exemplare von Chromosom 9 betroffen sind. Ähnliche »analoge« RNAs, die sich wie Proteine in komplexer Weise räumlich falten, sind auch für die Funktion der Enzyme unentbehrlich, welche die Enden der Chromosomen vor Abbau schützen. Wieder andere RNA-Enzym-Komplexe geleiten Proteine, die zum Export aus der Zelle bestimmt sind, zu den entsprechenden Schleusen.

Die vielleicht faszinierendsten der neu entdeckten RNAs sind die »Ri-





HUGH MORGAN

▲ Diese Mäusegeschwister einer stark ingezüchteten Linie tragen praktisch identische DNA-Sequenzen – trotzdem variiert ihre Fellfarbe von goldgelb bis mahagonibraun. Die Ursache sind Abweichungen in so genannten epigenetischen Modifikationen eines DNA-Abschnitts, der außerhalb bekannter Gene liegt. Mit herkömmlichen Vererbungstheorien ist die Fellfarbe dieser Tiere nicht vorherzusagen.

boswitches«, 2002 im Labor von Ronald R. Breaker in Yale isoliert. Er und andere Forscher hatten sich gefragt, wie die ersten Vorläufer zellulären Lebens vor Jahrmilliarden in einer reinen RNA-Welt zu rechteckamen, in der es noch keine DNA und keine Proteine gab. Sie vermuteten, solche Protoorganismen müssten RNAs als Sensoren und Schalter verwendet haben, um auf Veränderungen der Umweltbedingungen und des Stoffwechsels reagieren zu können. Um diese Hypothese zu testen, versuchten sie solch einen Schalter künstlich zu konstruieren.

Komplexität aus Schrott

»Uns gelang es tatsächlich, einige synthetische RNA-Schalter herzustellen«, erzählt Breaker. Die als Riboswitches bezeichneten langen RNAs bestehen aus einem proteincodierenden und einem nichtcodierenden Anteil. In die korrekte räumliche Struktur gefaltet, bildet der nichtcodierende »Schwanz« einen empfindlichen Sensor, der ein bestimmtes Zielmolekül erkennt. Bei Kontakt mit der richtigen Substanz wird der Schalter regelrecht umgelegt und so das andere, das codierende Ende freigelegt – erst jetzt kann es als Vorlage für die Herstellung seines Proteins verwendet werden. Der Riboswitch ist also eine proteincodierende RNA, die nur in Gegenwart eines Auslösermoleküls funktioniert.

Breakers Team suchte auch nach natürlichen Riboswitches. In den intergenischen Regionen der DNA wurde es fündig – und das bei Lebewesen aus drei Organismenreichen. »Dies bedeutet«, erläutert Breaker, »dass wahrscheinlich schon der letzte gemeinsame Vorläufer solche Schalter besessen hat. Das war noch in der Frühzeit des Lebens.«

Bei dem verbreiteten »Heubazillus« *Bacillus subtilis* reguliert eine Familie von Riboswitches die Expression von immerhin 26 Genen, wie Breakers Gruppe im August 2003 vermeldete. Dabei handelt es sich nicht etwa um exotische Gene, die nur in außergewöhnlichen Situationen aktiviert werden, sondern um ganz alltägliche: Das Bakterium benötigt sie für fundamentale Stoffwechselwege, die unter anderem Schwefel und Aminosäuren betreffen. Breaker schätzt, dass mindestens 68 Gene – etwa 2 Prozent des Bakterien-Genoms, über Riboswitches reguliert werden. Seine Arbeitsgruppe hat bereits begonnen, die digital-analogen Hybridmoleküle für nutzbringende Aufgaben umzukonstruieren, etwa zum selektiven Abtöten von Krankheitserregern.

Je mehr neuartige aktive RNA-Gene aus den lange vernachlässigten Dunklen Bereichen des Erbguts ans Licht gelangen, desto deutlicher wird, dass die Wissenschaft noch längst nicht das komplette genetische Rüstzeug höherer Organismen einschließlich des Menschen kennt. Anders als proteincodierende Gene, die als Kennzeichen definierte Start- und Stopp-Signale tragen, weichen die neuen Nur-RNA-Gene so stark ab, dass Computerprogramme sie in Sequenzdatenbanken nicht verlässlich identifizieren können. Um die Entwicklung entsprechender Technologien zu fördern, hat das amerikanische Nationale Institut zur Erforschung des Humangenoms im letzten Herbst ein ehrgeiziges Projekt zur Erstellung einer »Enzyklopädie der DNA-Elemente« aufgelegt. Kosten: 36

Millionen US-Dollar, Ziel: sämtliche RNAs und Proteine zu katalogisieren, die von ausgewählten Bereichen des Humangenoms exprimiert werden. Für das erste Prozent der menschlichen DNA sind allein drei Jahre veranschlagt.

Noch ist nicht abzusehen, wie sich die Paradigmen der Molekulargenetik verändern werden, wenn die bisher verborgenen Ebenen der Information deutlicher zu Tage treten. »Was als DNA-Schrott abqualifiziert wurde, weil wir seine Funktion nicht verstanden hatten, könnte sich als eigentliche Quelle der Komplexität des menschlichen Organismus erweisen«, spekuliert Mattick. Nicht nur die Entdeckung von aktiven Pseudogenen, Riboswitches und vielen anderen unkonventionellen Elementen spricht dafür.

Wie sich in letzter Zeit nämlich gezeigt hat, kontrollieren aktive RNAs auch die großräumige Chromosomenstruktur und ihre chemischen Modifikationen – also eine gänzlich andere Informationsebene. Die Erforschung dieser »epigenetischen« Mechanismen könnte dazu beitragen, einige der großen Rätsel der Genetik zu lösen: Wie überleben die Menschen mit einem Genom, das übersät ist mit scheinbar nutzlosen, parasitischen DNA-Elementen? Weshalb ist es so schwierig, ein erwachsenes Tier zu klonen, wenn es bei einem Embryo so einfach ist? Warum überspringen manche Merkmale einige Generationen, um dann völlig unerwartet wieder aufzutauchen? Der zweite Teil dieses Artikels im nächsten Heft befasst sich mit den »epigenetischen« Mechanismen und den ersten Versuchen, sie für Medizin und Biotechnologie zu nutzen. ◀



W. Wayt Gibbs ist Redakteur bei Scientific American.

Challenging the dogma: the hidden layers of non-protein-coding RNAs in complex organisms. Von John S. Mattick in: *BioEssays*, Bd. 25, S. 930, Oktober 2003

Widespread occurrence of antisense transcription in the human genome. Von Rodrigo Yelin et al. in: *Nature Biotechnology*, Bd. 21, S. 379, April 2003

An expanding universe of noncoding RNAs. Von Gisela Storz in: *Science*, Bd. 296, S. 1260, 17. Mai 2002

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.