

Zwischen Leben und [Tod]

■ Wie oft schon hat man in der Biologie versucht durch Definitionen scharfe Grenzen zu ziehen – um am Ende festzustellen, dass sie umso mehr verschwimmen, je mehr man weiß. Jüngstes Beispiel: „lebende“ und „tote“ Gene, Gene und Pseudogene also.

Pseudogene entstehen entweder durch Duplikation funktioneller Gene oder durch Retrotransposition funktioneller mRNAs. Diese Mechanismen haben sich im Laufe der Evolution als durchaus potent erwiesen: Nämlich, um aus existierenden Genen neue zu erschaffen, oder gar im Laufe der Zeit ganze Genfamilien zu etablieren. Siehe etwa unser Immunsystem.

Jedoch sind sie keineswegs perfekt, weshalb bisweilen Stopp-Codons entstehen, wo sie nicht sollen, desgleichen Leseraster-Verschiebungen oder ähnlicher Unsinn. Resultat sind defekte Kopien, Pseudogene eben. Und die können bisweilen ganz schön viele sein: 79 Gene hat der Mensch etwa für ribosomale Proteine (RP) – dazu etwa 2090 Pseudogene (*Genome Research* 12, S. 1466). Die Grenze jedoch schien immer klar: Ein Gen macht ein oder mehrere funktionelle Produkte, ein Pseudogen gar keins.

Selektionsdruck dürfte daher auf den Pseudogenen keiner lasten. Dennoch halten sie sich als „molekulare Fossilien“ auffällig lange in den Genomen, weshalb ein gewisser Trend sie evolutionsgeschichtlich zu erhalten durchaus erkennbar ist. Doch nicht nur deshalb regt sich der Verdacht, ob Pseudogene nicht vielleicht doch irgendwelche bislang versteckten Funktionen ausüben könnten.

Nehmen wir etwa die bereits erwähnten RP-Pseudogene: 258 von ihnen haben exakt dieselbe kodierende Sequenz wie ihre jeweiligen „lebendigen“ Brüder. Defekte Kopien? Hmja. Bleibt die Möglichkeit, dass hier die „Defekte“ in regulatorischen Sequenzen liegen, die für deren Transkription notwendig sind. Gezeigt ist das aber noch nicht.

Richtig unscharf aber wird die Grenze zwischen „lebenden“ und „toten“ Genen in der Hefe, wo bisweilen ein und dasselbe Gen/Pseudogen in einem Hefe-Stamm „lebt“, im anderen nicht. *FLO8* ist solch ein Beispiel: In einem Stamm aktiv, also ein Gen - im nächsten inaktiv, also ein Pseudogen.

Und spätestens seit letztem Jahr weiß man zudem, dass das ein oder andere Pseudogen trotz bisweilen mehrfacher „Sequenzdefekte“ durchaus transkribiert wird – wobei die Transkripte auch den routinemäßigen Abbau „unsinniger“ Sequenzen, den so genannten *Nonsense mediated Decay*, überleben (*J. Mol. Biol.* 316, S. 409).

Letzteres passiert etwa auch mit dem Mäuse-Pseudogen *Makorin1-p1* (*Nature* 423, S. 91). *Makorin1* kodiert für ein mutmaßliches RNA-bindendes Protein und gilt als Prototyp einer großen Familie von *Makorin*-Genen und -Pseudogenen, die allesamt auf Maus-Chromosom 6 liegen. *Makorin1-p1* liegt dagegen auf Chromosom 5 und reguliert offenbar die Expression des funktionellen Gens, von dem es abstammt.

Das *Makorin1-p1*-Transkript enthält jedoch Fehler und besteht nur aus den ersten 700 Nukleotiden des 5'-Endes – ein Polypeptid wird daher nicht produziert. Fällt die Pseudogen-Expression jedoch aus, geht auch die *Makorin1*-Expression in die Knie. Woraus folgt, dass das „tote“ Gen mitverantwortlich ist für die Lebhaftigkeit des „lebenden“ Bruders. Oder wissenschaftlicher ausgedrückt: Das Pseudogen ist erforderlich für die High Level-Expression von *Makorin1*.

Wie übt das „tote“ Gen diesen Einfluss aus? Zwei Modelle stehen im Raum, von denen eines das RNA-Produkt ins Zentrum rückt, das andere das Pseudogen selbst.

Der Verlust der *Makorin1-p1*-Transkription bremst indes die *Makorin1*-Expression nur teilweise. Was wiederum Spielraum bietet für die Frage, ob womöglich die anderen *Makorin*-Pseudogene ähnliche Rollen spielen? Und einmal in Schwung gekommen, entwerfen die Kommentatoren bereits das Szenario eines ganzen Bataillons von Pseudogenen, welches abgestuft, überlappend und flexibel die Expression des „aktiven“ Bruders feinregulieren könnte.

„Die Nacht der lebenden Toten“ heißt der Titel eines bekannten Horror-Klassikers. Vielleicht gibt es solche „Nächte der lebenden Toten“ bisweilen ja auch in den dunklen Weiten des Zellkerns? Was aber höchstens für obige Definition ein Horror wäre.

RALF NEUMANN