

Schöne Biologie

Minimal ist mehr



■ Für eines steht der Nobelpreis noch aus: das Konzept der Reversen Genetik. Fahndete man in der klassischen Genetik noch nach phänotypischen Auffälligkeiten (Mutationen), um nachfolgend deren genetische Ursachen zu ermitteln, so gingen Biologen bei der Reversen Genetik genau den umgekehrten Weg: Sie eliminierten ein Gen und schauten, wie der Phänotyp sich daraufhin verändert. Als Urvater dieses enorm erfolgreichen Konzepts gilt vor allem der Ex-Zürcher Charles Weissmann. (Also, Stockholm ...)

Heute indes sagt kaum noch jemand „Reverse Genetik“ – heute spricht man von „Gene Targeting“. Und konkret macht man das auch nicht mehr mit »site-directed Mutagenesis« wie zu Weissmanns Zeiten, sondern *knockt* die gewünschten Gene *out* oder *down* – entweder über homologe Kombination oder neuerdings über RNA-Interferenz. Dennoch, das Konzept ist immer noch das der Reversen Genetik: Gen ausschalten, Phänotyp anschauen, auf Funktion rückschließen.

Seit knapp dreißig Jahren schalten unzählige Forscher nach diesem Konzept Gene aus. Eines jedoch erhielten sie dabei verblüffend oft: Nichts. Besser gesagt, keine oder nur ganz, ganz schwach veränderte Phänotypen. Und das selbst, wenn sie vermeintlich wirklich wichtige Gene im Visier hatten.

Es blieb nur eine Erklärung: In den genetischen Netzwerken vieler Organismen existieren oftmals alternative Routen um ein und dasselbe Stoffwechselprodukt herzustellen. Für solche Fälle heißt es also: Fällt Stoffwechselpfad A aufgrund eines Gendefekts aus, übernimmt Pfad B den Job – und kompensiert den Defekt. Bitte merken, denn jetzt kommt erst mal was anderes ...

Die technische Evolution hat bekanntermaßen dafür gesorgt, dass seit einigen Jahren Bioforschung im Hochdurchsatz gemacht wird. Auch die Reverse Genetik hat auf diese Weise ihr »Master-Projekt« erhalten. Und das geht ungefähr so: Wir nehmen eine einfache Zelle, schalten jedes einzelne Gen aus und sehen dann, welche Gene für das pure Leben der Zelle entbehrlich sind. Diese ziehen wir alle ab und erhalten mit den restlichen, unentbehrlichen Genen das vermeintliche *Minimalgenom* einer Zelle.

Craig Venter und sein Team waren die ersten, die solch einen Ansatz mit dem kleinsten bekannten Bakteriumgenom, den 482 Leserastern von *Mycoplasma genitalium*, durchführten. In parallelen Ansätzen knockten sie immer nur jeweils ein Gen pro Zelle aus und beobachteten, ob die entsprechenden Mutanten unter Idealbedingungen weiterlebten. 1999 schrieben Venter *et al.*, dass sie auf diese Weise 265 bis 350 Gene für essentiell hielten. Kürzlich korrigierten sie diese Zahl hoch auf 382. (*PNAS* 103, S. 425).

Mit analogen „Ein Gen pro Zelle“-Ansätzen landeten andere Teams etwa bei 271 essentiellen Genen im 4.100 Leseraster-Genom von *Bacillus subtilis* (*PNAS* 100, S. 4678) oder deren 303 in *E. coli* (*Mol. Syst. Biol.*, Publ. online: 21 Feb. 2006).

Doch jetzt kommt eine ganz neue Studie und legt nahe, dass all diese „Ein Gen pro Zelle“-Ansätze sich grob überschätzt haben. Warum? Wir ahnen es bereits: Weil solche Ansätze kompensatorische Effekte durch alternative Stoffwechselffade nicht berücksichtigen (*Nature* 440, S. 667).

Die entsprechende Logik in solchen Fällen ist glasklar: Knockt man Gen A in Pathway X aus, wird das Stoffwechselprodukt P trotzdem über Pathway Y gemacht und der Organismus hat kaum Probleme. Der Forscher schließt: Gen A ist entbehrlich. Knockt er im parallelen Experiment Gen B in Pathway Y aus, entsteht P wieder über Pathway X. Der Forscher schließt, auch B wird im Minimalgenom nicht gebraucht.

Damit ist jedoch auch der Fehler klar. Eine funktionierende Minimalzelle braucht *entweder* Pathway X *oder* Y; die Einzeldeletionen jedoch gaukeln vor, dass beide entbehrlich sind. Tatsächlich jedoch macht erst der Knockout von Gen A das Gen B wirklich essentiell – und umgekehrt. Zumindest für *E. coli* errechneten die Autoren daher, dass die Zahl der essentiellen Gene um die Hälfte höher liegen muss als bisher postuliert.

Nach all diesen Fakten und Schlüssen lässt einen das Paper indes mit der Frage zurück: Hätten die Minimalgenom-Forscher darauf nicht auch schon kommen können, bevor sie ihre Hochdurchsatz-Maschinen starteten?

RALF NEUMANN