

Schöne Biologie

Wertvolles Schnittgut



■ Mittlerweile erstaunt uns kaum noch, dass wir Menschen so wenig Gene haben. Tja, Fakten – zucken wir mit den Schultern, und nehmen allenfalls beiläufig wahr, dass deren Zahl weiterhin sinkt: Die neuesten Schätzungen zählen nur noch zwischen 20.000 und 25.000 Protein-kodierende Leseraster im Humangenom. Kaum mehr als im Wurm *Caenorhabditis* oder Fliege *Drosophila*, und deutlich weniger als die gerade erst geschätzten 45.500 Protein-kodierenden Gene der Pappel.

Dann machen wir eben mehr aus unseren Genen, lautete alsbald die fast trotzig klingende Folgerung – nach dem Motto „Effizienz und Klasse statt Masse“. Und eigentlich ist das ja auch vernünftig: Statt ständig neue Gene zu basteln, nimmt die Zelle einfach die vorhandenen, modifiziert die entsprechenden Transkripte oder Proteine ein wenig, testet neue Kombinationen – und bringt auch so oft genug etwas brauchbar Neues hervor.

In der Tat scheinen wir Säugetiere es darin zu einer gewissen Meisterschaft gebracht zu haben: Die Experten gehen heute davon aus, dass jedes Humangenom im Schnitt für vier bis fünf verschiedene „Funktionen“ kodiert – und loben uns Menschen heute als besonders ausgefuchste Virtuosen in Sachen flexibler Nutzung des Genoms.

Logischerweise fahndet man seither noch gezielter nach den Mechanismen der multiplen Nutzung einzelner Gene – und entdeckt tatsächlich einen raffinierten Zelltrick nach dem anderen. Ein besonders schönes Beispiel stand im Oktober in *Cell* (Bd. 127, S. 591). Erstautorin Natalia Gomez-Ospina von der Stanford University beschreibt darin, wie die Zellen irgendwelcher gemeinsamer Vorfahren von Ratte und Mensch einst auf die Idee kamen, von einem Kanalprotein ein kleines Ende abzuschneiden und das Fragment im Zellkern als Transkriptionsfaktor zu nutzen.

Das verblüfft, oder? Also gehen wir ein wenig ins Detail dieser wirklich raffinierten Zell-„Story“.

Zuerst einmal: Welchen Weg geht der klassische Transkriptionsfaktor? Er wird im Kern kodiert und wie alle Proteine im Cytoplasma synthetisiert. Kernimport-Rezeptoren

erkennen dann dessen spezifische Importsignale und schleusen ihn wieder zurück in den Zellkern, wo er seine regulativen Aufgaben erfüllt.

Ganz anders der von den *Cell*-Autoren so genannte *channel associated transcription regulator* (CCAT). Dieser hat zunächst einmal gar nichts mit Transkriptionskontrolle zu tun, sondern sitzt als C-terminaler Teil des durch Niedrigspannung aktivierten Kalziumkanals CaV1.2 in der Membran bestimmter Nervenzellen. Und bleibt mit den Kalziumverhältnissen diesseits und jenseits der Nervenzellmembran alles in Ordnung, so ändert sich auch nichts daran.

Darüber hinaus jedoch bot sich Gomez-Ospina *et al.* nach einer ganzen Serie eleganter Experimente folgendes Bild: Sinkt der zytoplasmatische Kalziumspiegel in bestimmten Neuronen, schneidet eine Protease rund 500 Aminosäuren vom C-terminalen Ende des Kanals ab, die dann als CCAT in den Kern wandern. Dort mutiert der Kanalschnipsel zum Transkriptionsfaktor und bindet gezielt an gewisse Steuerelemente in der DNA. Mindestens 16 Transkripte reguliert CCAT dadurch gezielt hoch sowie 31 weitere runter, wie die Autoren fanden. Hoch gingen beispielsweise die Transkripte für das Gap Junction-Protein Connexin 31.1 sowie für Netrin 4, ein Steuerprotein der axonalen Wegfindung; geblockt wurden dagegen die mRNAs für mehrere Ionenkanäle oder für eine Untereinheit des NMDA-Rezeptors.

Steigt das Kalzium hingegen in der Zelle wieder an, so wandert CCAT wieder aus dem Kern ins Zytoplasma der Nervenzelle zurück und inhibiert dort seinerseits die gestutzten Kalziumkanäle, von denen er einst selbst abgeschnitten wurde. CCAT, so die Autoren, spielt damit die Schlüsselrolle in einer ausgefuchsten Feedback-Schleife, mit der die Zelle sowohl den Kalziumstrom als auch die Expression eines ganzen Sets von Genen steuert.

Ein und derselbe DNA-Abschnitt kodiert somit für den funktionellen Teil eines Kanalproteins, der zugleich dessen Inhibitor sein kann, zudem aber auch als Transkriptionsfaktor agiert. Effizientes genetisches Multitasking *par excellence*. RALF NEUMANN