

Von hinten durch die Brust ins Auge



■ Wie war das nochmal mit *forward* and *reverse genetics*? Wir erinnern uns: „Vorwärtsgenetik“ meint prinzipiell den klassischen Ansatz vom Phänotyp zum Gen. Das heißt, man hat einen bestimmten Phänotyp – möglicherweise eine Mutante – und arbeitet sich durch bis zum Gen, dessen Expression letztlich die Ausbildung des Phänotyps verursacht.

„Rückwärtsgenetik“ dagegen, der Name sagt es ja schon klar, geht den umgekehrten Weg: Man modifiziert gezielt ein bestimmtes Gen, dessen Funktion unklar ist – und schaut wie sich daraufhin der Phänotyp verändert. Bilden beispielsweise Fliegen weiße statt rote Augen aus, hat das Gen ziemlich sicher mit der Pigmentierung des Auges zu tun. (Okay, okay – das war jetzt ein sehr bekanntes Beispiel aus der frühen klassischen Genetik.)

Nun war der „Rückwärts“-Ansatz bis heute derart erfolgreich, dass man das Konzept bald auch auf andere Fragestellungen auszuweiten versuchte. Vor allem, nachdem gewisse Technologien immer besser und breiter einsetzbar wurden.

Das imposanteste Beispiel hierfür sind sicher die diversen Metagenomik-Projekte, die insbesondere der Mikrobiologie zu einem gewaltigen „Rückwärtsschub“ verhelfen. Das Problem, das sich der „Vorwärts“-Mikrobiologie bis heute stellt, lässt sich nämlich exemplarisch folgendermaßen beschreiben: Man kratze etwa fünf Quadratmeter Waldboden zusammen, wasche, siebe und filtere ihn fein durch – und plattiere Proben davon auf allen möglichen Nährmedien aus. Was geschieht? Nur die wenigsten Mikroben wachsen hoch – mit der Folge, dass man den großen Rest gar nicht bemerkt. Und wo (vermeintlich) nichts ist, kann man auch nichts studieren.

Dann kamen PCR, Supersequenzierer sowie Mega-Rechner samt ausgefeilter Software. Damit war es plötzlich möglich, kurzum sämtliche DNA aus dem abgekratzten Waldboden (um beim Beispiel zu bleiben) komplett durchzusequenzieren und zu sortieren. Und bisher

haben solche Metagenom-Projekte allesamt eines gemeinsam: Man lernt ungeahnte Mengen an „neuen“ Mikroorganismen kennen – zwar nicht „leibhaftig“, aber immerhin deren genomischen Gehalt (oder zumindest Teile davon). Beeindruckend etwa, wieviel Metagenom Göttinger Mikrobiologen unlängst aus dem Eis eines deutschen Gletschers herauschmolzen: über 1.100 verschiedene 16S rRNA-Sequenzfragmente, von denen knapp 500 bereits bekannten phylogenetischen Gruppen zugeordnet werden konnten (*Appl. Environ. Microbiol.* 75, S. 7519-26). Nicht schlecht für einen derart lebensfeindlichen Raum.

In der Virologie kannte man diesen „Rückwärts-Schluss“ von der DNA zum Organismus schon länger. Schließlich lieferten jede Menge klinische Proben zwar virale DNA, ganze Viruspartikel ließen sich oftmals jedoch nicht isolieren. Viele Papillomaviren etwa kennt man wegen deren extrem niedriger Replikation bis heute nicht als Komplet-Isolat. Wohl aber konnte man über die bekannten Genome deren Proteine exprimieren – und diese wenigstens zu Virus-ähnlichen Partikeln zusammenfügen. Und dieses Vorgehen nennen manche – klar! – *reverse virology*.

Doch es geht noch raffinierter, seitdem man weiß, dass viele Organismen kleine komplementäre RNAs herstellen um infektiöse Viren abzuwehren. So isolierten vor knapp einem Jahr peruanische (!) Forscher kurzum alle kleinen RNAs aus infizierten Süßkartoffeln, sequenzierten sie, setzen überlappende Kurzsequenzen zusammen – und konnten so die Genome der erwarteten, daneben aber auch von bisher unbekanntem Viren komplett rekonstruieren (*Virology* 388, S. 1-7). Auf die gleiche Weise gelang US-Forschern nun das Zusammenpuzzeln von fünf „neuen“ Virusgenomen direkt aus kleinen Abwehr-RNAs von *Drosophila* (*PNAS*, publ. before print Jan. 4, 2010).

Reverse virology ist fast zuwenig gesagt für diese „Von hinten durch die Brust ins Auge“-Strategie. *Indirect* oder *derived reverse virology*? RALF NEUMANN