

Schrott bleibt Schrott

■ Eine der größten Überraschungen aus dem Vergleich der Genomsequenzen von Mensch und Maus war sicherlich, dass so viele Sequenzabschnitte seit der Trennung beider Spezies konserviert geblieben sind.

Wir erinnern uns: Etwas über zwei Prozent des Säuger-genoms kodieren für Proteine oder funktionelle RNAs. Im Vergleich mit den humanen Sequenzen identifizierte man jedoch ganze fünf Prozent des Mäusegenoms als hochkonserviert. Mehr als doppelt so viel Anteil am Genom also, als nach herkömmlicher Meinung „Funktion kodiert“.

Was machen diese Inseln konservierter Sequenzen inmitten der weiten Wüsten genomischen Schrotts? Wenn sie schon nichts zu kodieren scheinen? Nun, das konnte man so flugs nicht beantworten. Doch eines schien klar: Schließlich gilt nahezu als Dogma, dass Sequenzen, die sich über Jahrmillionen dem stetigen Ansturm zufälliger Mutationen widersetzen, dem Organismus auch irgendwelche wichtigen Dienste leisten müssten. Warum sonst sollte die natürliche Auslese in sturer Beharrlichkeit immer nur die unveränderten (oder ganz wenig veränderten) Sequenzvarianten für die nächste Runde des Evolutionsroulottes auswählen?

Wichtig sollten sie also sein, diese kürzlich noch als reiner Schrott verkannten konservierten Sequenzen. Und wenn man auch nicht wusste, auf welche Weise wichtig – ob als Kontrollelemente, Bindestellen oder strukturbildende Abschnitte, so hatte man damit dennoch so etwas wie eine Hypothese. Und die war sogar testbar – dank der reversen Genetik.

Reverse Genetik funktioniert ungefähr so: Weiß man nicht, wofür ein bestimmte Sequenz im Organismus gut ist, dann entferne man sie einfach, beobachte, was der Organismus darauf nicht mehr kann – und ziehe den Umkehrschluss, dass die Sequenz genau dafür wichtig ist. Etwa so, wie wenn man einer wuseligen Spinne die Beine auszupft und aus der anschließend bewegungslos da liegenden Restspinne schließt: „Aha, diese Dinger braucht sie zum Laufen.“

Hier ließ sich demnach also formulieren: Wenn diese seltsamen konservierten Sequenzen wichtige Funktionen in der Maus haben,

dann müssten Mäuse ohne diese Sequenzen ... irgendwie anders sein.

Wie man gezielt Sequenzen aus Mäusegenomen entfernen kann, weiß man ja schon eine ganze Weile. Edward Rubins Team am Lawrence Berkeley National Laboratory in Kalifornien holten nun, wie dieser kürzlich bei einem Meeting in Cold Spring Harbor berichtete, zwei richtig große Stücke heraus: Eines war 1,6 Millionen Basenpaare lang, das andere über 800.000. Beide zusammen enthielten knapp tausend dieser hochkonservierten, aber nicht-kodierenden Sequenzen. Richtige Prachtstücke also für das beschriebene Problem.

Und wie ging es hernach den auf diese Weise „Sequenz-kastrierten“ Mäusen? Gut! Hatten keine Probleme. Wuchsen normal, fraßen normal, lernten normal, krabbelten normal, ... – kurzum: sie waren nicht zu unterscheiden von Artgenossen mit kompletten Genomen.

Die Überraschung barg also eine weitere Überraschung. Zumal andere Forscher inzwischen gefunden hatten, dass diese nicht-kodierenden Sequenzen bisweilen deutlich stärker konserviert sind als die der meisten „echten“ Gene. Und dann keine Funktion?

Sicher gibt es noch Erklärungsmöglichkeiten: Vielleicht haben Rubin und Co. subtile Phänotypen übersehen. Oder vielleicht gibt es unbekannte Kompensationsmechanismen. Dennoch ändert das kaum etwas an der Erkenntnis: So richtig wichtig können die ausgewählten Sequenzen nicht sein.

Folglich gibt es offenbar unterschiedliche Arten konservierter DNA im Säuger-genom – viele sind tatsächlich wichtig für den Organismus, andere dagegen haben kaum oder gar keine Funktion. Warum aber sind letztere dann derart stark konserviert? Ja, das ist das große Rätsel, an dem sich ab jetzt einige Forscherhirne, Pipettierdaumen und PCR-Maschinen versuchen dürfen.

Ein wenig löchrig ist er aber jetzt schon geworden, der beliebte Zirkelschluss: Was wichtige Funktionen hat, ist konserviert – und was konserviert ist, hat wichtige Funktionen. Und mancher Schrott bleibt womöglich doch Schrott, auch wenn er hochkonserviert ist. *RALF NEUMANN*