

Schöne Biologie

Gen-Geister



■ Gene können gar nicht so rücksichtslos egoistisch sein, wie Richard Dawkins einst in seinem provokanten Titel suggerierte – zumindest innerhalb der Zelle. Im Gegenteil, dort passen sie genau auf, was bestimmte andere Gene tun – und richten ihre eigene Aktivität danach aus. Anders ausgedrückt: Exprimiert die Zelle ein Gen, bleibt das in der Regel nicht ohne Folgen für andere Gene. Das ist schon bei Bakterien so, und gilt für eukaryotische Vielzeller erst recht.

Epistasie nennt man den Effekt, dass die Aktivität eines Gens die Expression eines anderen Gens (oder mehrerer) unmittelbar verstärkt oder unterdrückt. Solche Effekte leuchten schnell ein, wenn die betroffenen Gene auf demselben Chromosom in direkter Nachbarschaft liegen. Oder wenn deren Produkte in ein und derselben Zellfunktion, etwa dem gleichen Stoffwechselweg, zusammenwirken.

Inzwischen kennt man überdies jedoch jede Menge Fälle von epistatischer Wechselwirkung zwischen Genen, deren Loci weit voneinander entfernt liegen und deren Produkte auf den ersten Blick rein gar nichts miteinander zu tun haben. Oftmals betreffen diese allerdings recht komplexe Phänotypen, wie etwa Wachstumsrate oder allgemeine Fitness. Und seit man die hohe Flexibilität und Dynamik genetischer und genomischer Netzwerke im Zellgeschehen registriert hat, wundern sich die Experten nicht wirklich über derartige Interaktionen – auch wenn sie die genauen Mechanismen noch nicht verstehen.

Nun beruht die Definition von Epistasie ja auch nicht auf einem zugrundeliegenden Mechanismus, sondern vielmehr auf dem beobachteten allgemeinen Phänomen, dass Gene in ihrer Expression miteinander wechselwirken. Eine Konsequenz davon ist, dass Epistasie auch die bekannten kompensatorischen Effekte mit einschließt, die beim *Ausfall* eines Gens durch Mutation entstehen: Die *fehlende* Expression moduliert plötzlich die Aktivität anderer Gene, sodass am Ende womöglich der gesamte Phänotyp „gerettet“ wird. Viele Knockout-Mäuse sind lebende Zeugen solcher kompensatorischen epistatischen Effekte.

Spitzfindig könnte man jetzt sagen, dass Gene sogar epistatisch wirken können, wenn sie „tot“ oder gar nicht da sind – quasi als „Gen-Geister“. Allerdings decken solche Mutationen wohl nur bereits existierende epistatische Wechselwirkungen (oder Netzwerke) auf, die sich erst durch den Wegfall eines Partners entsprechend auffällig verändern.

Doch es kommt noch toller. Zwei Gene können *positiv* epistatisch miteinander wechselwirken, wenn sie *fehlen*. *Positiv* natürlich hinsichtlich des resultierenden Phänotyps. Im Frühjahr diesen Jahres publizierten beispielsweise die beiden Krakauer Lukasz Jasnosc und Ryszard Korona entsprechende Ergebnisse in *Nature Genetics* (Bd. 39. S. 550). Die Beiden kreuzten insgesamt 758 Hefestämme mit verschiedenen Wachstums-drosselnden Einzelgen-Deletionen – und beobachteten für etliche der resultierenden Doppeldeletions-Stämme bessere Wachstumskurven als für die jeweiligen Ausgangsstämme mit nur einem fehlenden Gen. Fazit: Das Fehlen des zweiten Gens pufferte den negativen Phänotyp des ersten Genverlusts positiv ab. (Siehe auch *Lab Times* 05/2007, S. 34).

Noch eindrucksvoller demonstriert indes eine brandneue Epilepsie-Studie solch positive Epistasie zweier „Gen-Geister“ (*Nature Neurosci.* 2007 Nov 4; [Epub ahead of print]). Texanische Neurologen nahmen hierfür zwei Mausstämmen, die jeweils aufgrund eines Gendefekts zwei verschiedene Arten von Epilepsie entwickeln: Stamm 1 fehlte ein Kaliumkanal vom Shaker-Typ (*Kcna1*-Deletion), weswegen die Mäuse eine Temporallappen-Epilepsie ausbildeten; Stamm 2 produzierte wegen einer Mutation im *Cacna1a*-Gen keine Calciumkanäle des P/Q-Typs und litt unter sogenannter Absence-Epilepsie. Züchteten die Texaner nun Mäuse mit beiden Gendefekten, so waren sämtliche Epilepsiesymptome – wie von (Gen-)Geisterhand – drastisch reduziert.

Paradox, oder? Jede der zwei Mutationen macht ziemlich krank; beide Gendefekte zusammen jedoch machen zumindest viel weniger krank. Wieder mal ein Beispiel wie komplex genetische Netzwerke reguliert sind – wie auch dafür, dass Gene nie nur ganz für sich alleine agieren. RALF NEUMANN