

Genetisches Erinnern für eine bessere Zukunft: Buch führen über Bedrohung und Vergangenheit

Ille C. Gebeshuber

Institut für Angewandte Physik, Technische Universität Wien

gebeshuber@iap.tuwien.ac.at

Genetische Erinnerungen von den Großeltern ausgraben (Arabidopsis)

Die Autoren schlagen vor, dass bei der Umwerbung die DNA von Mann und Frau auf ähnliche Blöcke verglichen wird, und zwar nicht nur im aktuellen kodierenden Genom der zukünftigen Eltern, sondern über viele Generationen hinweg (diese Information ist teilweise in der nicht-kodierenden DNA gespeichert, siehe unten). Je mehr Generationen man zurückgehen muss, um Ähnlichkeiten zu entdecken, desto wertvoller ist dieses Individuum hinsichtlich seines genetischen Materials. In einem großen Genpool ist eine solche Permutation nicht notwendig, da die Information von verschiedenen Individuen (d.h. vielen parallelen Evolutionsstämmen) leicht verfügbar ist. Bei einem kleinen Genpool, d.h. bei engen Verwandtschaften in früheren Generationen, gibt es jedoch viele ähnliche Datenblöcke, und eine Permutation durch Rezession oder Innovation wird zur Notwendigkeit. Kleine genetische Genpools beschleunigen die Evolution, entweder durch Differenzierung in verschiedene Arten, die unterschiedliche ökologische Nischen besetzen würden (vgl. Darwin-Finken) oder durch eine bessere Anpassung an die Umwelt. In einem großen Genpool werden die gemeinsamen Merkmale bestätigt. Das konstruktive Element der Evolution ist bei großen Genpools dominanter, während bei kleinen Genpools das permutative Element dominiert. In dem vorgeschlagenen Ansatz bezüglich des permutativen Elements in der Evolution geht die Permutation durch Innovation und Selektion mit einer Permutation durch Rezession einher. Permutation durch Rezession bedeutet, dass der Organismus, wenn das von den Eltern zur Verfügung gestellte Genom nicht gut genug ist, auf frühere Gene, z.B. die von Großeltern oder anderen Vorfahren, die vielleicht sehr lange zurückliegen, zugreifen und sie in sein Genom einbauen kann (Weigel und Jurgens, 2005; Pearson, 2005; Lolle et al., 2005; Ledford, 2013). Das Genom kann sich selbst reparieren und sogar Mutationen rückgängig machen. Beispiele dafür sind transponierbare Elemente und seltene Fälle von Kindern, die krankheitsverursachende Mutationen erben, aber nur leichte Symptome zeigen, vielleicht weil einige ihrer Zellen in einen normalen und gesünderen genetischen Code zurückgefallen sind (Pearson, 2005). Ein transponierbares Element (Transposon, springendes Gen, Nobelpreis 1983 für Barbara McClintock) ist nicht kodierende DNA, die sich eindeutig als wichtig für die Funktion und Evolution des höheren Pflanzengenoms erwiesen hat (Buchers et al., 2012). Solche Elemente können ihre Position innerhalb des Genoms verändern, manchmal Mutationen hervorrufen oder umkehren und die Genomgröße der Zelle verändern. Transponierbare Elemente können durch Rezession an der Permutation beteiligt sein. Sie können auch horizontal übertragen werden. Schaack und Mitarbeiter (Schaack et al., 2010) argumentieren, dass die Einführung von transponierbaren Elementen durch horizontalen Transfer in eukaryotische Genome eine wichtige Kraft war, die die genomische Variation und biologische Innovation vorantrieb.

Ein Beispiel für die Permutation durch Rezession ist eine wissenschaftliche Studie, die zeigt, dass bei bestimmten Pflanzen (*Arabidopsis*, Kresse), bei denen die Gene der Elterngeneration so verändert wurden, dass sie für die Tochtergeneration schlecht sind, die Tochtergeneration

auf das jeweilige Gen der Groß- oder sogar Urgroßeltern zurückgeht (Pearson, 2005; Lolle et al., 2005). Kresse kippt Lehrbuchgenetik um! Die Mendelschen Gesetze beschreiben die Vererbung von Merkmalen, die mit einzelnen Genen auf den Chromosomen im Zellkern verbunden sind. Manchmal trennen sich die Merkmale nicht gemäß den Mendelschen Gesetzen. Beispiele für eine solche nicht-mendelsche Vererbung sind die extranukleare Vererbung über genetisches Material, das in Mitochondrien und Plastiden vorhanden ist, die Genkonversion, die infektiöse Vererbung (neues genetisches Material, das über infektiöse Partikel wie Viren eingeführt wird), die Genomprägung, bei der Gene vor der Übertragung epigenetisch markiert werden und dadurch ihre Expressionsebene verändern, der Mosaizismus, bei dem das Individuum aufgrund von Mutationen unterschiedliches genetisches Material in seinen Zellen hat - wenn dies in Ei- oder Samenzellen vorkommt, ist die neue Information erblich, und Trinukleotid-Repetierstörungen.

Das Forschungsergebnis von Lolle et al. (2005) über die nicht mendel'sche Genetik bei Arabidopsis impliziert, dass es neben den von den Eltern vererbten Genen eine Art Speicher für die Gene aus früheren Generationen gibt. Die Autoren schlagen vor, nicht-kodierende DNA (auch als Junk-DNA bekannt) als Kandidat für den Speicherplatz für die Genome der Vorfahren zu untersuchen. Bei einigen Organismen nimmt die nicht-kodierende DNA einen großen Teil des Genoms ein: Beim Menschen beispielsweise sind bis zu 98% der DNA nicht-kodierend.

Teile der nicht-kodierenden DNA werden transkribiert und ergeben RNA-Stücke, die nicht für Proteine kodieren. Was ist, wenn sie keineswegs Schrott sind, sondern tatsächlich sehr wichtig und wichtige Informationen enthalten, z.B. über unsere Vergangenheit, das Genom unserer Vorfahren (und damit ein Backup-Genom für unsere Nachkommen), Informationen über die Umwelt usw.? Wichtige Informationen könnten in der DNA auf verschiedenen hierarchischen Ebenen gespeichert sein, von denen einige von den Forschern noch nicht beschrieben wurden. 76% der nicht-kodierenden DNA-Sequenzen des menschlichen Genoms werden transkribiert, und fast die Hälfte des Genoms ist für genetische Regulatorproteine wie Transkriptionsfaktoren zugänglich. Das Forschungsprojekt ENCODE beispielsweise hat gezeigt, dass etwa 80% des menschlichen Genoms biochemisch aktiv sind (siehe <http://www.genome.gov/10005107> und dortige Referenzen). Eine weitere in der wissenschaftlichen Literatur vorgeschlagene Lagerungsmöglichkeit ist ein Template-gerichteter Prozess, der einen angestammten RNA-Sequenz-Cache nutzt (Lolle, 2005). Die in der Arbeit von Lolle et al. aus dem Jahr 2005 vorgestellten Ergebnisse führten zu verschiedenen Gegenargumenten und zu wichtigen Diskussionen (Peng et al., 2006; Mercier et al., 2008; Ledford, 2013; Hopkins et al., 2013). Was wahr ist, wissen wir noch nicht.

CRISPR/cas9

CRISPR Clustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats, wurde in den letzten 7 Jahren entwickelt, cas 9 heißt das Enzym, das schneidet. Moderne Version des Gen Editing. Frühere Methoden langsam, teuer, nachweisbar. Diese Methode schnell, günstig, flexibel. Nicht nachweisbar. Ursprung: In ihrer DNA haben Bakterien eine Bibliothek von Invasoren. Search, Cut (and paste – in heutigen Anwendungen).

Man kann dadurch Gene in Pflanzen und Tieren (und auch dem Menschen) verändern. Wenn man dies bei Keimzellen macht oder in Embryonalzellen, werden diese Veränderungen vererbbar. Neues reinschreiben oder ausschalten: Man kann mit dieser Methode sehr einfach Gene ausschalten, indem man kleine Mutationen, die keinen Sinn ergeben, in die Genomsequenz einspeist. Biologische Systeme sind extrem komplex, und Veränderungen im Genom können weitreichende Auswirkungen haben. Die Entwicklungen in Bezug auf CRISPR/cas9 sind extrem rasant.

9. März 2017: Chinesen haben in lebensfähigen menschlichen Embryonen durch die CRISPR/cas9 Methode genetische Mutationen korrigiert. Sie haben an sechs Embryonen geforscht, und gezeigt, dass diese Methode besser in lebensfähigen Embryos funktioniert, als in den bisher nur erlaubten nicht lebensfähigen (das waren Eizellen, die von zwei Spermien simultan befruchtet wurden, diese sind nicht lebensfähig – aus ethischen Gründen hatte man sich bisher auf diese konzentriert, und nicht auf lebensfähige). Die Mutationen, die geheilt wurden waren folgende: eine Mutation, bei der das Essen gewisser Bohnen dazu führt, dass die roten Blutkörperchen zerstört werden, und eine Mutation, die eine Blutkrankheit hervorruft.

Am 14. September 2016 hat Bayer, der Leverkusener Pharma- und Chemiekonzern, angekündigt, um 66 Millionen Dollar den US Saatgutriesen Monsanto kaufen zu wollen. Der US-Saatgutriese hat ein schlechtes Image und steht wegen seiner aggressiven Geschäftspraktiken und seiner gentechnisch veränderten Produkte seit Jahren in der Kritik. Es gibt derzeit viel Kritik an diesem geplanten Merger. Präsident Trump ist aktiv an der Genehmigungsprozedur beteiligt. Das gute Image von Bayer vermischt mit nichtnachweisbaren Modifikationen ...

Menschengemachte Minimalorganismen

Um neue Lebensformen zu erschaffen, die das tun, was man will (z.B. Medikamente erzeugen, oder Wasserstoff, oder Biodiesel), versucht man die enorme Komplexität lebender Zellen zu verringern. Bei der Suche nach der sogenannten Minimalzelle werden alle überflüssigen Funktionen und Bestandteile einer Zelle über Bord geworfen, ohne dass sie ihre Lebensfähigkeit einbüßt. (Wie sieht wohl ein derart reduzierter Mensch aus für einen Diktator?)

Zum Teil ist die verringerte Lebensfähigkeit einer Minimalzelle sogar erwünscht, denn ein auf Anwendungen spezialisierter Forscher der synthetischen Biologie muss sicherstellen, dass sein Geschöpf nicht außer Kontrolle gerät. Daher sollte der neue Organismus möglich empfindlich sein.

In Jahr 2010 wurde vom Craig Venter Institut das erste synthetische Bakterium hergestellt, im Jahr 2016 (publiziert in Science, beschreiben in der Washington Post vom **25. März 2016**) ein Organismus mit einem Minimalgenom von nur 473 Genen (Mensch 23 000 Gene, *E. coli* Bakterium 4500 Gene, Blumenkohl 100 000 Gene), mit dem Namen JCVI-syn3.0.

Sogar dieses Minimalgenom hat noch viele Gene mit unbekanntem Aufgaben. Das ist eine Zelle, die nur die Gene hat, die absolut notwendig sind fürs Überleben und sich Vermehren. Venter's Definition von Leben für dieses Bakterium: Schnelles Wachstum in einer Glukosekultur. Bei den meisten Genen in sequenzierten Genomen weiß man nicht, wofür sie zuständig sind.

Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin, für Biokraftstoffe und in der Landwirtschaft.

Welche negativen Auswirkungen kann das haben? Selbstbeschränkung weg. Erinnerter Reaktion weg.

Referenz:

Gebeshuber I.C. and Macqueen M.O. (2017) "*Superfast Evolution via Trans- and Interspecies Biocommunication*", pp. 165-186, Chapter 6 in: Biocommunication, Sign-Mediated Interactions between Cells and Organisms. (Eds. Gordon R. and Seckbach J.), World Scientific Publishing, London, ISBN 978-1-78634-044-3 (hardcover), 750 pp