

## Use it or lose it

■ Was im Laufe der Evolution immer komplexer wurde - wie etwa die Entwicklungslinie zum Homo sapiens -, muss auch immer mehr Gene dazu bekommen haben. Dachte man. Gut, ein paar mehr Gene als etwa in Fischen oder Unkräutern stecken wohl tatsächlich in unseren Genomen. Aber alles in allem ist dieser "Vorsprung" gemessen an den Erwartungen ernüchternd klein.

Doch nicht nur wuchs unser Gen-Bestand im Laufe der Evolution keineswegs berauschend, offenbar ist vom Einzeller bis zum Menschen gar das ein oder andere Gen auf der Strecke geblieben. Genverlust als adaptiver Mechanismus in der langen Evolution zum Homo sapiens - das hatte lange keiner so richtig auf der Rechnung.

Nicht zuletzt deshalb sind wahrscheinlich auch einige Dinge in unserem Genom erst einmal falsch interpretiert worden. Wir erinnern uns: Nach Annotation der humanen Komplettssequenz verkündeten die Forscher damals 223 Gene, die der Mensch einigermaßen homolog nur mit Bakterien teilt. Die spektakuläre Erklärung: Alles Überreste einstigen horizontalen Gentransfers in die Keimbahnen unserer evolutionären Ahnen.

Doch das Schöne an der Forschung ist, dass meistens einer noch genauer nachguckt. In diesem Fall war es eine Gruppe um Steven Salzberg von The Institute for Genomic Research (TIGR) in Maryland. Sie nahm sich noch mehr verschiedene Genomsequenzen für den Vergleich - und fand plötzlich doch für etwa 180 dieser 223 Gene Homologe in dem ein oder anderen Eukaryoten, vor allem in den niederen (Science 292, S. 1903).

Vorsicht also mit horizontalem Gentransfer, so das Fazit von Salzberg und Co. - das ganze sähe eher danach aus, als hätten sich vor allem die niederen Eukaryoten auf der Entwicklungslinie zum Menschen aus Gründen der besseren Anpassung immer wieder mal des ein oder anderen Gens entledigt.

Dass Organismen sich nach dem Motto "Weniger ist Mehr" durchaus auch durch Abschalten oder gar Hinauswerfen von Genen besser an ihre Umwelt anpassen, konnte man bis dahin vor allem von obligaten Parasiten. Wie eminent stark dieser "Drang zum Abspecken" jedoch sein kann, offenbarte sich erst im letzten Jahr, als man die Genomsequenz des Lepraerregers *Mycobacterium leprae* mit derjenigen seines nahen Verwandten *Mycobacterium tuberculosis* verglich.

Danach blieb vor allem die rasante Geschwindigkeit der reduktiven Evolution zu bestaunen, die "Leprae" seit Abzweigung vom gemeinsamen *Mycobacterium*-Vorfahren im Vergleich zu "Tuberculosis" durchmachte (Nature 409, S. 1007). In Zahlen: "Leprae" hat nur noch 3,3 Mb Genom im Vergleich zu den 4,4 Mb in "Tuberculosis". Davon wiederum enthält jedoch nur knapp die Hälfte Protein-kodierende Gene; ganze 27% des "Leprae"-Genoms nehmen dagegen insgesamt 1.116 inaktivierte Pseudogene ein, deren Gegenstücke in "Tuberculosis" fast sämtlich exprimiert werden. Bleiben schlussendlich noch etwa 1.600 aktive "Leprae"-Gene im Vergleich zu etwa 4.000 in "Tuberculosis". Und tatsächlich identifizierten auch erste vergleichende Proteomanalysen parallel nur 391 lösliche Proteinspezies in "Leprae", in "Tuberculosis" dagegen stolze 1.800.

Summa summarum schätzen die Autoren, dass der Lepraerreger seit der Abzweigung vom gemeinsamen *Myco*-bacterium-Vorfahren insgesamt etwa 2.000 Gene verloren hat - durch Inaktivierung zu Pseudogenen, wie auch durch nachfolgende Deletion. Eine Tatsache, die den Erstautor Steward Cole vom Institut Pasteur in Paris zu der Bemerkung veranlasste, dass wir hier wohl ein "sterbendes Genom" vor uns haben.

Wie auch immer, das Motiv "Use it or lose it" ist in der Evolution offenbar ein deutlich stärkeres als bisher angenommen. Jedes einzelne Gen scheint vor dem unerbittlichen Richter der natürlichen Selektion unter konstanter Beweisspflicht zu stehen, dass es unter den aktuellen Umweltbedingungen wirklich noch gebraucht wird, Gelingt ihm das nicht überzeugend, kann es ruckzuck zum Pseudogen werden - zumal Loss-of-function-Mutationen die überragende Mehrzahl gegenüber neutralen oder gar funktionsmodifizierenden darstellen. Und ist es erst einmal funktionslos, entfallen auch alle Hemmungen es endgültig zu deletieren oder im monotonen Rauschen der Junk-DNA untergehen zu lassen.