

GENOMFORSCHUNG

Begrenzter Spielraum der Evolution – Mutationen im Genom weniger zufällig als gedacht

Lange wurde angenommen, dass Mutationen im Erbgut zufällig entstehen und die natürliche Selektion in den nachfolgenden Generationen Mutationen an einigen Stellen des Genoms toleriert, während sie Individuen mit Mutationen in essentiellen Genen ausmerzt. Eine aktuelle Studie in der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* zeigt, dass Gene, die funktionell wichtig sind, weniger häufig mutieren und dass dies mit epigenetischen Faktoren korreliert.

In Zeiten der Delta- und Omikron-Varianten von Sars-CoV-2 sind Mutationen und ihr Schicksal omnipräsent. Mutationen, also Veränderungen im Erbgut, treten spontan als Folge von Schäden an der DNA auf, falls diese nicht korrekt repariert werden. Die Darwin'sche Theorie zur Anpassung von Organismen an ihren Lebensraum gründet auf der Annahme zufällig auftretender Mutationen. In den nachfolgenden Generationen unterliegen diese einer natürlichen Auslese und bleiben entweder erhalten oder gehen verloren, wenn sie das Überleben verhindern oder die Fitness reduzieren. 1943 veröffentlichten Salvador Luria, ein italienisch-amerikanischer Mikrobiologe, und Max Delbrück, ein deutsch-amerikanischer Biophysiker, das „Luria-Delbrück-Experiment“: In einer Population von Bakterien trat spontane Resistenz gegenüber Bakteriophagen gleichermaßen häufig auf, egal ob die Bakterien in Gegenwart oder in Abwesenheit der Bakteriophagen gezüchtet worden waren. Daraus schlossen Luria und Delbrück, dass die Mutationen ungerichtet sein müssen [1]. Dafür erhielten sie 1969 zusammen mit Alfred Day Hershey den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Inzwischen weiß man, dass verschiedene Faktoren für unterschiedliche Häufigkeiten von Mutationen in unterschiedlichen Bereichen des Genoms sorgen können [2–4]. Ein Team um J. Grey Monroe von der *University of California* (UC) Davis

und Detlef Weigel vom Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen hat dies weiter untersucht [5].

Epigenetische Faktoren beeinflussen die Mutationshäufigkeit

Ihre Arbeiten führten die Forscher an der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand) durch, deren Genom mit etwa 135 Megabasenpaaren deutlich kleiner ist als beispielsweise das Genom der Maus mit etwa 2500 Megabasenpaaren. Sogenannte Mutationsakkumulationslinien von *Arabidopsis* wurden unter Bedingungen angezogen, bei denen es ihnen an nichts mangelte. So konnten auch solche Individuen wachsen, die ansonsten nicht überlebt hätten, so dass diese Mutationen verschwunden gewesen wären, bevor sie hätten detektiert werden können. In den Genomsequenzen untersuchte das Team einen möglichen Zusammenhang von Mutationen und

epigenetischen Signaturen. Darunter versteht man chemische Modifikationen an der DNA oder den Histonproteinen, um die die DNA-Doppelhelix gewickelt ist und die die Aktivität der Gene unabhängig von der Sequenz des Erbguts beeinflussen. Dabei wurden in häufiger mutierten Abschnitten des Genoms mehr Methylierungen von Cytosin zu 5-Methylcytosin beobachtet. Dieses kann spontan zu Thymin deaminiert werden und somit zu C-T-Transitionen führen. Ferner war die Mutationsrate in Bereichen höher, in denen die DNA z. B. für Transkriptionsfaktoren zugänglich gemacht worden war; es ist bekannt, dass dort die Reparatur von DNA-Schäden weniger effizient ist [6]. Umgekehrt korrelierte eine geringere Mutationsrate mit Modifikationen der Histone, die eine Reparatur von Schäden an der DNA begünstigen.

Eine Berechnung der Mutationshäufigkeit in Abhängigkeit von den epigenetischen Eigenschaften der DNA legte die Vermutung nahe, dass in Genen eine geringere Mutationsrate zu erwarten ist als in den anderen Bereichen des Genoms. Eine Überprüfung in weiteren Mutationsakkumulationslinien ergab, dass die beobachteten Mutationsraten tatsächlich mit den Vorhersagen aus den epigenetischen Modifikationen korrelierten. Die Häufigkeit von Mutationen war in Genen um 58 Prozent geringer als in benachbarten intergenischen Regionen. Dies korreliert mit einer geringeren Anzahl an Polymor-

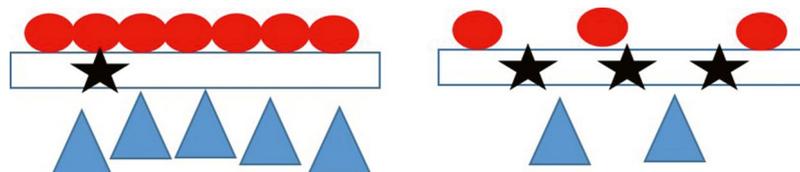


ABB. 1 Schematische Darstellung der Mutationsrate in Genen. Links: In essentiellen Genen wie konstitutiv exprimierten Genen für basale Zellfunktionen wird eine geringe Häufigkeit an Mutationen (schwarzer Stern) beobachtet, die mit einem höheren Auftreten an epigenetischen Faktoren (rote Kreise) und Faktoren für DNA-Reparatur (blaue Dreiecke) in diesen Bereichen korrelieren. Rechts: In nicht essentiellen Genen, wie solchen, die auf Umweltfaktoren reagieren, wird eine höhere Mutationshäufigkeit beobachtet, die mit einem geringeren Auftreten an epigenetischen Faktoren und Faktoren für DNA-Reparatur in diesen Bereichen korrelieren. Modifiziert nach [5].

phismen, also Variationen der DNA-Sequenz innerhalb einer Spezies, und Berechnungen ergaben tatsächlich, dass Veränderungen der Gene eher durch die Regionen-abhängige Mutationshäufigkeit als durch Selektion erklärt werden können.

Die wichtigsten Gene weisen eine reduzierte Mutationshäufigkeit auf

Eine offensichtliche Frage ist, ob Gene, deren Aktivität die Pflanze seltener braucht, gleichermaßen von Mutationen betroffen sind. Tatsächlich ergab eine solche Analyse, dass essenzielle Gene eine geringere Mutationsrate aufwiesen als Gene, die als Reaktion auf verschiedene Umweltsignale angeschaltet werden. An den essenziellen Genen, bei denen es weniger Freiheiten für Veränderungen gibt, sind epigenetische Faktoren angereichert, die zu einer geringen Mutationsrate beitragen (Abbildung 1). Die Pflanze schützt also kritische Gene dadurch, dass sie Mu-

tationen sofort durch Reparatur beseitigt und diese Aufgabe nicht der Selektion überlässt. Dies trägt dazu bei, dass sich für das Überleben und die zentralen Funktionen der Pflanze wichtige Gene im Laufe der Evolution langsamer verändern, während Gene für weniger zentrale Funktionen mehr Spielraum zur Selektion verbesserter Varianten erhalten.

Für eine mögliche Anwendung dieser Befunde muss nun untersucht werden, wie weit verbreitet die Strategie ist, kritische Gene durch epigenetische Modifikation gegen Mutationen abzuschirmen. Bei Nutzpflanzen könnte man Gene identifizieren, bei denen Mutationen bevorzugt auftreten und die damit für die Züchtung von Sorten mit bestimmten Eigenschaften geeignet sein könnten [7]. Beim Menschen könnten sich möglicherweise Ansätze entwickeln lassen, Gene vor Mutationen zu schützen, die zu Krankheiten führen würden.

Literatur

- [1] S. E. Luria, M. Delbrück (1943). Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics* 28, 491–511.
- [2] S. Ossowski et al. (2010). The Rate and Molecular Spectrum of Spontaneous Mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science* 327, 92–94.
- [3] X. Chen et al. (2012). Nucleosomes suppress spontaneous mutations base-specifically in eukaryotes. *Science* 335, 1235–1238.
- [4] F. Li et al. (2013). The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutSa. *Cell* 153, 590–600.
- [5] J. G. Monroe et al. (2022). Mutation bias reflects natural selection in *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 602, 101–105.
- [6] R. Sabarinathan et al. (2016). Nucleotide excision repair is impaired by binding of transcription factors to DNA. *Nature* 532, 264–267.
- [7] <https://tuebingen.mpg.de/detail/einschritt-voraus-wie-pflanzen-gefahrliche-mutationen-vermeiden/>

Dorothee Staiger,
RNA Biologie und Molekulare
Physiologie, Fakultät für Biologie,
Universität Bielefeld,
Dorothee.staiger@uni-bielefeld.de

ZOOLOGIE

Rekordverdächtige Innervierung des Elefantenrüssels

Die großzügige Ausstattung des Elefantenrüssels mit sensorischen Nerven ist bemerkenswert. Ein Vergleich mit der Innervierung von Auge und Ohr wirft neues Licht auf die Bedeutung des Tastsinns.

Der Rüssel der Elefanten, entstanden durch Verwachsen der Nase mit der Oberlippe, ist ein Multifunktionsorgan: Die an seinem Ende sitzenden Nasenlöcher sind in Atmung und Geruchssinn involviert. Eine fingerförmige Ausstülpung beim asiatischen Elefant bzw. zwei beim indischen dienen zum Greifen, z. B. um Nahrung zum Mund zu führen (Abbildung 1). Mit dem schlauchförmigen Lumen saugen die Elefanten beim Trinken Wasser an, um es zum Mund zu führen, oder auch Schlamm und Staub, um sie zum Schutz vor Ungeziefer auf dem Rücken zu verteilen. Das

bekannte Trompeten dient der Kommunikation. Nicht zuletzt fällt auf, dass Elefanten auch in freier Wildbahn mit dem Rüssel ständig ihre Umgebung berühren, vermutlich um sie abzutasten. Allerdings gibt es zum Tastsinn der Elefanten und seiner Bedeutung bislang nur wenige Verhaltensstudien im Gegensatz zum nachweislich exzellenten Gehör. Immerhin wurde gezeigt, dass Elefanten mit dem Rüssel kleinste Unterschiede auf der Struktur von Oberflächen ertasten können, selbst wenn diese in einem Kasten verborgen und deshalb

optisch nicht wahrnehmbar sind [1].

Eine neue Sichtweise auf die Bedeutung des Tastsinns eröffnen jetzt Forscher aus Berlin und Leipzig mit histologischen Befunden zum Trigemini-Nerv [2], der beim Elefanten unter anderem für die Innervierung des Rüssels zuständig ist. Zur Erinnerung: Der Trigemini ist der fünfte Hirnnerv und innerviert bekanntlich das Gesicht. Seine sensorischen Fasern werden im Trigemininalganglion verschaltet und teilen sich unmittelbar danach in drei Äste auf, den Augennast (*Nervus ophthalmicus*), den Oberkieferast (*Nervus maxillaris*) und den Unterkieferast (*Nervus mandibularis*), daher sein Name (lat. Trigemini = Drilling). Der rein sensorische Oberkieferast innerviert mit zahlreichen Verzweigungen hauptsächlich die Haut der Gesichtspartie zwischen Unterlid und Oberlippe. Sein Endast, der *Nervus infraorbitalis*,



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

