

Transposons: Konzipiert, um rasche Anpassungen der DNA zu bewirken?



Laut der neodarwinistischen Evolutionslehre generieren zufällige genetische Veränderungen wie Mutationen und Rekombinationen genetische Variationen, die durch natürliche Selektion ausgelesen werden können. Die Entdeckung von RNA-gesteuerten Mechanismen zur Veränderung der DNA, die durch Transposons vermittelt werden, zeigt, dass gezielte Umorganisationen des Erbguts zur Erzeugung von Variationen führen können. Diese Erkenntnis stellt die traditionelle Annahme über die Rolle des gängigen Mutations-Selektions-Mechanismus als die treibende Kraft der Evolution einmal mehr in Frage.

Peter Borger

Introbild Es ist schwierig, die Transposonaktivität zu visualisieren, da sie in der Regel nur die Feinabstimmung von Genexpressionsnetzwerken beeinflusst. Dennoch sind ihre Auswirkungen manchmal als phänotypische Variation (Unterschiede im Erscheinungsbild) sichtbar, wie hier bei der unterschiedlichen Färbung der Weintrauben. (Pixabay)

Mit einem Stern* versehene Begriffe werden im Glossar erklärt.

Was ist Variation?

Die neodarwinistische Evolutionstheorie beruht im Kern auf der natürlichen Selektion (Auslese) und der genetischen Variation (Mechanismen zur Vielfaltserzeugung im Erbgut). Diese Variation soll in einem zufälligen, ungerichteten, natürlichen Prozess durch „genetische Fehler“ (Kopierfehler) entstehen. Sie bildet das Rohmaterial, auf das die natürliche Auslese wirkt. Ohne genetische Variation wären alle Individuen identisch und es gäbe keine Unterschiede im Überleben oder in der Fortpflanzung.

In der modernen Genetik versteht man unter Variation auch eine unterschiedliche Nutzung von Genen (Genexpression) durch die unterschiedliche Nutzung von *Promotoren* und *Enhancern* (Genkontroll-Elemente, die als genetische Schalter fungieren). Immer häufiger werden außerdem *Transposons** (DNA-Sequenzen, die sich im Genom bewegen können) als wichtige Ursache der Variation gesehen. Sie sind selbst Gensteuerungs-Elemente; ihre Einfügung in der Nähe bzw. innerhalb von Genen kann die Genexpression verändern. Dies liegt daran, dass ihre Position die normalen Funktionen von Promotoren oder Enhancern beeinflussen oder sogar neue regulatorische Elemente einführen

kann. Durch das Zusammenspiel von Promotoren, Enhancern und Transposons entsteht also eine komplexe Landschaft der Genregulation, die zur genetischen Variation und phänotypischen (körpergestaltlichen) Vielfalt beiträgt (BORGER 2023).

Im neodarwinistischen Rahmen gelten Mutation und Selektion als Hauptantrieb der Evolution. Dass diese beiden Faktoren *innovativ* sind, sehen allerdings auch manche Evolutionstheoretiker kritisch. Aber sind sie wenigstens bedeutsam für die Erzeugung von Variation? Es gibt eine wachsende Anzahl von Befunden, wonach vielmehr programmierte Mechanismen Variation erzeugen, was die Rolle der „genetischen Fehler“ als Quelle für Variation und der Selektion als Mittel ihrer Fixierung weiter deutlich herabstufte. Zwei neu entdeckte Mechanismen, die von Genen auf *Transposons** vermittelt werden, tun genau das: Sie erzeugen genetische Veränderungen (BORGER 2023). Diese Mechanismen erzeugen zwar neue genetische Zusammenhänge, aber *keine Innovationen*, erschaffen also keine neue genetische Information.

Zwei neuentdeckte Transposon-Mechanismen erzeugen zwar neue genetische Zusammenhänge, aber keine Innovationen.

Das Fanzor-Element

Kürzlich analysierten Wissenschaftler die Genome von etwa 22.500 Arten von Eukaryoten und entdeckten etwa 3.600 Enzyme, die mit Hilfe von RNA-Molekülen die DNA schneiden können. Diese Enzyme sind oft durch Transposons codiert, das sind mobile DNA-Segmente, die sich wie erwähnt innerhalb des Genoms bewegen können (JIANG 2023), und zwar durch einen Cut-and-Paste-Mechanismus (BORGER 2023). Eines dieser mit Transposons verbundenen Enzyme wird *Fanzor* genannt. Ursprünglich wurde Fanzor als Protein beschrieben, das die Aktivität oder Erhaltung von Transposons kontrolliert (KARVELIS & SIKSNYS 2023).

Fanzor ist eine RNA-gesteuerte DNA-Endonuklease*, d. h. ein DNA-schneidendes Enzym, das ein RNA-Molekül verwendet, um gezielt ein bestimmtes Gen (oder eine DNA-Sequenz) anzusteuern und es genau dort zu schneiden (SAITO 2023). Indem es Präzisionschnitte in der DNA vornimmt, arbeitet Fanzor wie ein akribischer Editor, der Fehler in der DNA findet und behebt. Dazu verwendet Fanzor eine sogenannte Leit-RNA, bekannt als OMEGA-RNA (s. u.), um die richtige Stelle in der DNA zu finden. Fanzor und die begleitende OMEGA-RNA werden von einem DNA-Transposon codiert und sind in allen untersuchten eukaryotischen Genomen zu finden (ALTAE-TRAN 2021).

Die von Transposons codierten RNA-gesteuerten Endonukleasen werden zusammenfassend als „obligate mobile element-guided activity“ (OMEGA) bezeichnet. Das häufige Vorkommen dieser Enzyme deutet darauf hin, dass RNA-gesteuerte Mechanismen weiter verbreitet sind als bisher angenommen. Die OMEGA-

RNA ist entscheidend für die zielgerichtete Funktionsweise von Fanzor als DNA-Editierwerkzeug, da sie bestimmt, wo die genetischen Veränderungen vorgenommen werden.

Ähnlich wie CRISPR/Cas-Systeme (Gentechnik-Methode zur gezielten DNA-Veränderung) kann das Fanzor-System von der Zelle auf eine Weise angepasst werden, sodass es genau bestimmte Stellen im Erbgut anvisiert. Experten glauben, dass diese Technologie das Potenzial hat, eine bahnbrechende neue Methode zur Bearbeitung von Genomen zu werden.

Das IS110-Element

IS110-Transposons sind DNA-Abschnitte, die sich selbst aus dem Genom herauschneiden und an eine andere Stelle im Genom einfügen können. Dies geschieht durch ein spezielles Enzym namens *Rekombinase*, das einen ringförmigen DNA-Abschnitt erzeugt, der dann an eine bestimmte Stelle im Genom, jedoch nicht in codierende Bereiche, eingefügt wird (DURRANT 2024).

Diese Transposons bewegen sich durch einen Cut-and-Paste-Mechanismus im Genom, ähnlich wie alle anderen DNA-Transposons, und hinterlassen keine Spuren an der ursprünglichen Stelle. Die IS110-Rekombinasen helfen Organismen auch dabei, DNA zu reparieren und neue Genkombinationen zu schaffen, was zu neuen genetischen Merkmalen führen kann.

Wie genau das IS110-Transposon so zielgenau ausgeschnitten und wieder eingefügt wird, war lange unklar. Nun hat man herausgefunden, dass die Rekombinase dabei von einem speziellen RNA-Molekül, einer sog. nicht-codierenden-(nc)RNA, unterstützt wird. Diese ncRNA

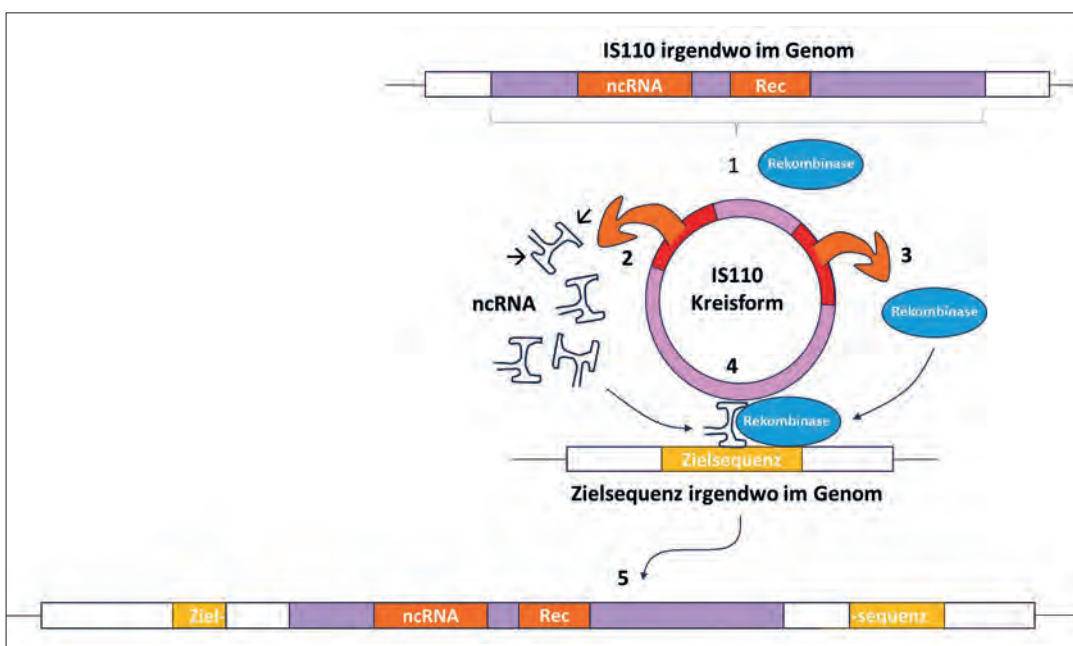


Abb. 1 Durch Rekombinase (Rec) wird das IS110 Element ausgeschnitten und ist danach kreisförmig vorhanden. **2** Das ncRNA-Molekül, das zwei Schleifen bildet (\rightarrow), wird nun vermehrt abgeschrieben. **3** Das Rekombinase-Enzym wird abgeschrieben. **4** Die Schleifen der ncRNA binden den Donor (IS110) und das Ziel (im Genom). **5** Das Rekombinase-Enzym schneidet und rekombiniert die beiden DNA-Segmente. (© Peter Borger)

wird ebenfalls vom IS110-Transposon codiert (HIRAIZUMI et al. 2024). Wenn das IS110-Transposon in seiner ringförmigen Form vorliegt, fördert es die Produktion dieser ncRNA. Diese ncRNA hat zwei Bindungsschleifen, die einerseits die Donor-DNA (das Transposon selbst) und andererseits die Ziel-DNA (wo das Transposon eingesetzt werden soll) erkennen und zusammenbringen (Abb. 1). Dadurch funktioniert die ncRNA wie eine Brücke, die die beiden DNA-Stücke miteinander verbindet, damit die Rekombinase ihre Arbeit machen kann (HIRAIZUMI et al. 2024).

Die Forscher haben auch gezeigt, dass diese Bindungsschleifen der ncRNA so programmiert werden können, dass sie gezielt bestimmte DNA-Zielsequenzen erkennen, was eine präzise Rekombination ermöglicht (DURRANT 2024). Auch dieser Mechanismus, der natürlicherweise in unserem Genom vorkommt, wird von Experten als vielversprechender Ansatz für Gen-Editierung und Gentherapie betrachtet. Einer der Autoren der Arbeit verglich die Brücken-RNA mit einem universellen Stromadapter, der das IS110-Element mit jeder Steckdose – in unserem Fall mit jedem DNA-Abchnitt – kompatibel macht (RAMESH 2024).

Bindungsschleifen der ncRNA können so programmiert werden, dass sie eine präzise Rekombination von genetischen Elementen im Erbgut ermöglichen.

Überbleibsel von Viren?

Nach gängiger Meinung könnten mobile genetische Elemente wie die oben erwähnten DNA-Transposons Überreste alter viraler Infektionen sein (LEIB-MÖSCH et al. 1992). Forscher vermuten, dass sich im Laufe der Evolution Tausende von Viren in das Erbgut von Organismen integriert hätten, die anschließend *vertikal* (von Generation zu Generation) vererbt wurden. Der Name einer Gruppe dieser mobilen Elemente, der so genannten *endogenen Retroviren*, erinnert an die Deutung, der zufolge sie lediglich als nutzlose Überbleibsel alter viraler Invasionen angesehen werden. Im Laufe der Zeit sollen diese viralen Sequenzen Mutationen akkumuliert und ihre Fähigkeit verloren haben, sich unabhängig zu replizieren. Ihre Präsenz in Wirtsgenomen soll sich aber über Generationen hinweg als vererbte genetische Überbleibsel vergangener Infektionen gehalten haben.

Die ebenfalls verbreitete Sichtweise, es handle sich um egoistische DNA (DNA-Abchnitte, die sich trotz Nachteilen für den Orga-

nismus im Genom verbreiten), wurde in letzter Zeit hingegen zunehmend aufgegeben. Genetiker betrachten Transposons mittlerweile als einen wichtigen funktionalen und regulatorischen Teil des Genoms, und man hat eine positivere, sogar altruistische (selbstlose) Rolle für mobile genetische Elemente vorgeschlagen (FAULKNER & CARNINCI 2009; UPTON et al. 2011). Die Vorstellung von altruistischen DNA-Elementen ist jedoch nicht neu: Sie wurde vom Schöpfungswissenschaftler Todd WOOD (2002) aufgestellt und später ebenfalls von Evolutionsbiologen aufgegriffen.

Die Ansicht, dass es sich bei diesen Elementen um altruistische genetische Elemente handelt, unterscheidet sich grundlegend von der weitverbreiteten evolutionären Auffassung, dass es sich um egoistische Überbleibsel alter Viren handelt. Das Problem ist, dass nur diejenigen Transposons, die man als *endogene Retroviren* (ERV) bezeichnet, RNA-Viren ähneln, während alle anderen mobilen Elemente des Genoms nicht auf RNA-Viren zurückführbar sind (BORGER 2023). Zudem gibt es bisher keine überzeugenden Belege für eine *horizontale* Übertragung (d. h. nicht über Vererbung, sondern Einschleusung z. B. durch Viren) dieser genetischen Elemente, was der Annahme widerspricht, dass es sich um Überreste von Viren handelt. Der tatsächliche Ursprung dieser Elemente, die zusammen etwa die Hälfte des menschlichen Genoms ausmachen, ist völlig unbekannt. Fest steht nur, dass sie ein komplexer Bestandteil des Genoms sind (BORGER 2023).

Variation-induzierende genetische Elemente

Die Identifizierung von Fanzor und IS110-Mechanismen in sämtlichen untersuchten Eukaryoten deutet auf eine fundamentale Rolle bei allen Organismengruppen hin. Die Fanzor- und IS110-Transposons steigern die genomische Dynamik und helfen den Organismen, ihre DNA-Sequenzen zu rekombinieren. Wichtig ist dabei zu beachten, dass sie keine neuen genetischen Informationen einführen, sondern bestehende Informationen in einen neuen genetischen Kontext bringen. Auf diese Weise tragen sie auf einzigartige Weise zur Vielfalt im Genom bei.

Diese Erkenntnis hat erhebliche Auswirkungen auf unser Verständnis von genomischer Variation und Anpassung. Sie bietet einen *alternativen Mechanismus für genetische Variation*: Genomische Umlagerungen, d. h. Änderungen im Genom wie Insertionen (Einfügungen), Deletionen (Verluste) oder Inversionen (Abschnitts-

umkehrungen), sind für die genetische Vielfalt von sehr viel größerer Bedeutung als zufällige Punktmutationen. Fanzor und IS110 vermitteln weitere Mechanismen, die unabhängig von Zufallsmutationen genetische Variation erzeugen und nützliche genetische Veränderungen direkt in das Genom einführen. Man kann sie als Variation-induzierende genetische Elemente deuten (BORGER 2023).

Alternative Mechanismen für genetische Variation reduzieren die Rolle von Mutation und Selektion.

Konsequenzen für die Rolle der natürlichen Selektion

Traditionell wurde die natürliche Auslese als Haupttriebkraft der Evolution gesehen, die auf zufällige Mutationen warten muss, um dann vorteilhafte Merkmale begünstigen zu können. Die Existenz von variationserzeugenden Mechanismen deutet darauf hin, dass genetische Variation gezielter erzeugt werden kann, wodurch die Rolle zufälliger Mutationen und der natürlichen Selektion bei der Entstehung von Arten möglicherweise verringert wird. Bereits der britische Genetiker Reginald C. PUNNETT (1875–1967) hatte es zugespitzt so ausgedrückt: „Wenn die Neigung zur Variation festgelegt ist, wenn die Erzeugung von Variation gesetzmäßig bestimmt ist, dann sinkt die Bedeutung der natürlichen Selektion auf null.“ Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Aktivität von Transposons durch die Umwelt aktiviert werden kann, wie es bei Bakterien der Fall ist (CAPY 2000).

Darüber hinaus haben diese Mechanismen das Potenzial für eine *schnelle Anpassung*: Mit einer direkten Methode zur Erzeugung genetischer Veränderungen sind Organismen möglicherweise in der Lage, sich schneller an Umweltveränderungen anzupassen. Dies könnte zu viel schnelleren Artbildungen führen, als wenn dies allein durch Zufallsmutationen und natürliche Selektion erfolgen würde. Das Genom muss nicht darauf warten, dass zufällige Mutationen eintreten. Stattdessen scheint es darauf programmiert zu sein, selbst Variationen zu erzeugen, sodass sich die Lebewesen leicht und schnell an die Herausforderungen der Umwelt und die sich ändernden Bedingungen anpassen können. Das ist genau das, was man von einem Schöpfer erwarten würde, der vorausschauend plant.

Glossar

RNA: Ribonukleinsäure, eine Nukleinsäure, deren Hauptaufgabe darin besteht, als Bote zu fungieren, welcher die Anweisungen der DNA zur Steuerung der Proteinsynthese weiterleitet. Lediglich in einigen Viren trägt die RNA anstelle der DNA auch die genetische Information. Nicht-codierende RNA übt außerdem wichtige regulatorische Funktionen in Zellen aus.

RNA-gesteuerte DNA-Nuclease: Enzym, das mit Hilfe einer RNA eine DNA-schneidende Wirkung hat. Wenn Fehler in der DNA auftreten, kommen so-

genannte RNA-gesteuerte Endonukleasen ins Spiel, die als akribische Editoren fungieren. Sie identifizieren und korrigieren die Fehler.

Transposon: Genetisches Element (DNA-Sequenz), das sich im Genom umlagern und somit neue genetische Zusammenhänge erzeugen kann. Transposons werden derzeit als wichtige Triebkräfte für Anpassungen auf mikroevolutiver Ebene angesehen, aber auch als Triebkräfte für die großen phänotypischen Veränderungen postuliert, die für die Makroevolution erforderlich sein sollen.

Literatur

- ALTAË-TRAN H et al. (2021) The widespread IS200/IS605 transposon family encodes diverse programmable RNA-guided endonucleases. *Science* 374, 57–65.
- BORGER P (2023) Mobile genetische Elemente – Genetische Quellen der Anpassungsfähigkeit. *Stud. Integr. J.* 30, 13–21.
- CAPY P et al. (2000) Stress and transposable elements: co-evolution or useful parasites? *Heredity* 85, 101–106.
- DURRANT MG et al. (2024) Bridge RNAs direct programmable recombination of target and donor DNA. *Nature* 630, 984–993.
- FAULKNER GJ & CARNINCI P (2009) Altruistic functions for selfish DNA. *Cell Cycle* 8, 2895–2900.
- HIRAIZUMI M, PERRY NT, DURRANT MG et al. (2024) Structural mechanism of bridge RNA-guided recombination. *Nature* 630, 994–1002.
- JIANG K et al. (2023) Programmable RNA-guided DNA endonucleases are widespread in eukaryotes and their viruses. *Sci. Adv.* 9(39):eadk0171.
- KARVELIS T & SIKSNYS V (2023) Fanzors Mysterious TnpB-Like Bacterial Transposon-Related RNA-Guided DNA Nucleases of Eukaryotes. *CRISPR J.* 6, 310–312.
- LEIB-MÖSCH C et al. (1992) Expression and biological significance of human endogenous retroviral sequences. *Leukemia*. 6 Suppl. 3:72S–75S. PMID: 1602831.
- RAMESH S (2024) Scientists find naturally existing DNA editing tool in all life, say it increases scope beyond CRISPR, vom 28.06.2024, <https://theprint.in/science/scientists-find-naturally-existing-dna-editing-tool-in-humans-say-it-increases-scope-beyond-crispr/2151758/>.
- SAITO MG et al. (2023) Fanzor is a eukaryotic programmable RNA-guided endonuclease. *Nature* 620, 660–668.
- UPTON KR, BAILLIE JK & FAULKNER GJ (2011) Is somatic retrotransposition a parasitic or symbiotic phenomenon? *Mob. Genet. Elements* 1, 279–282.
- WOOD TC (2002) The AGEing Process: Rapid Post-Flood Intrabaraminic Diversification Caused by Altruistic Genetic Elements (Ages). *Origins* 54, 1–34, <https://www.grisda.org/assets/public/publications/origins/54005.pdf>.