

## Genotyp und Phänotyp – Ursachen im Perspektivenwechsel Von der Stärke instabiler Systeme

*Ruth Richter*

«Noise rules» betitelte die Fachzeitschrift «Nature» einen Bericht über neue Forschungsergebnisse, die ein Problem beleuchten, das die klassische Genetik seit ihren Anfängen kennt (*El-Samad* und *Weissman* 2011). Es wird als «unvollständige Penetranz» bezeichnet, in Fällen von Mutationen, die zwar auf ein Einzelgen zurückgeführt werden können, aber nicht bei allen Nachkommen auftreten.

Eine pointierte Übersetzung des Titels wäre «Das Hintergrundrauschen regiert». Als «noise» werden in biologischen Systemen molekulare Fluktuationen bezeichnet, die das zufällige An- und Abschalten von Genen bewirken. Die Ergebnisse in «Nature» zeigen, dass stochastische Variationen im Expressionsniveau interagierender Gene die Entwicklung eines Organismus – des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* – synergistisch beeinflussen.

Einen Prozess, der vom Zusammenwirken interagierender Subsysteme beeinflusst wird, bezeichnet man in der Systemtheorie als komplexes System. Diese Theorie wurde im 20. Jahrhundert von dem Biologen Ludwig von Bertalanffy initiiert. Er vertrat die Auffassung, dass natürliche Systeme als Ganzes und nicht als Zusammensetzung ihrer Teile zu betrachten sind, und dass physikalische, biologische und soziale Systeme gemeinsame Gesetzmäßigkeiten teilen. Damit legte er den Grundstein für ein interdisziplinäres Erkenntnismodell, in dem grundlegende Aspekte und Prinzipien von Systemen zur Beschreibung und Erklärung komplexer Phänomene herangezogen werden. Die Systemtheorie wurde von vielen Autoren weiterentwickelt und will durch die Analyse von Strukturen, Dynamiken und Funktionen auf einer allgemeinen Ebene eine umfassendere Sicht auf konkrete Phänomene ermöglichen. Komplexen Systemen wird dabei die Eigenschaft der Selbstorganisation zugesprochen, insofern Synergien zwischen ihren Komponenten zu höheren strukturellen Ordnungen führen, ohne dass ein steuerndes Element erkennbar ist.

Der systemtheoretische Blick richtet sich vom Ganzen ausgehend auf die Dynamik und Bedeutung der Komponenten. Deshalb ist er – in der Anwendung auf Organismen – eher mit Goethes Konzept einer konstituierenden «inneren Natur» vereinbar, als die in der Biologie übliche kausal-mechanistische Erklärung, bei der regulierende Aktivitäten aus Eigenschaften, die

im Genom angelegt sind, abgeleitet werden. Wird die prozessuale Gestalt eines Systems oder Organismus mit systemtheoretischen Begriffen wie etwa Selbstorganisation oder Instabilität und Robustheit beschrieben, sind je nach erkenntnistheoretischem Ausgangspunkt unterschiedliche Erklärungen möglich: Die Prozessgestalt kann Ergebnis des interaktiven Verhaltens von Materieteilchen sein – wie dies die meisten Systemtheoretiker annehmen – oder sie kann als Wirkung einer den Organismus konstituierenden und regulierenden Idee aufgefasst werden – des Typus im Goetheschen Sinne (Steiner 1886).

Am Beispiel der erwähnten Arbeiten über *Caenorhabditis elegans* wird im Folgenden dargestellt, dass die Befunde aus Interaktionen zwischen Genom-, Protein- und phänotypischer Ebene je nach Fragestellung spezifische Arten von Robustheit oder Instabilität aufweisen. Das gleiche Phänomen kann also – abhängig von der Blickrichtung – als instabil, bzw. als robust aufgefasst werden.

### *Unvollständige Penetranz*

*El-Samad* und *Weissman* (2011) berichten über eine Studie der Arbeitsgruppe von *Lehner* (*Burga et al.* 2011), in welcher nach den Gründen gesucht wird, weshalb eine einzige rezessive Mutation bei *C. elegans* eine Reihe unterschiedlicher Phänotypen hervorbringt. Neben phänotypisch normalen Tieren gab es solche mit anatomischen Veränderungen, die auf Defekte in der Oberhaut (Epidermis) oder in den Muskeln zurückgeführt werden konnten. Für einige Tiere war die Mutation letal, d.h. sie starben im Laufe der frühen Entwicklung. Genetische Analysen zeigten, dass es sich um eine Mutation des Transkriptionsfaktors *tbx-9* handelte, welche die Funktion des Gens vollständig lahm legte.

Zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp besteht hier also keine stabile Beziehung, das instabile Verhalten bedarf aus einer genzentrierten Sicht der Erklärung.

Spricht man jedoch Organismen die Fähigkeit zu, auf verschiedenste Änderungen der Umgebungsbedingungen, des Zellmilieus oder auf der Genomebene beweglich, d.h. instabil, zu reagieren (*Pouteau et al.* 2004), überrascht es nicht, dass trotz der Dysfunktion auf der molekular-genetischen Ebene ein normaler Phänotyp entstehen kann.

### *Kompensation*

Die Arbeitsgruppe um *Lehner* verfolgte die Frage, die sich aus der genzentrierten Sichtweise ergibt: Können in der Entwicklung der Tiere Faktoren aufgefunden werden, welche die unvollständige Penetranz erklären? Durch die Fluoreszenz-Markierung der Proteine von *tbx-9* und *tbx-8* (einem *tbx-9*