

# Baukasten der Evolution

**E**s sind die wohl spannendsten Fragen in der Entwicklungsbiologie: Wie ist es möglich, dass aus einer einzigen Zelle, der Eizelle, ein komplexer Organismus hervorgeht? Woher weiß eine Zelle, welchem Gewebe sie zugeordnet ist? Wie wird sichergestellt, dass bestimmte Organe nur an bestimmten Positionen erscheinen, die Augen also etwa immer am Kopf und nicht am anderen Ende des Körpers? Welche Mechanismen spielen bei der Gestaltbildung eine Rolle?

Ein kleiner Fadenwurm soll helfen, diese Fragen zu beantworten. Mit seinen überschaubaren 959 Zellen ist *Caenorhabditis elegans* in den vergangenen Jahrzehnten zu einem Lieblingstierchen der Entwicklungsbiologen avanciert – und das hat einen einfachen Grund: Bei ihm können die Forscher das Schicksal jeder einzelnen Zelle am Mikroskop verfolgen. Die Zellentwicklung ist derart festgelegt, dass man schon nach den ersten Zellteilungen sagen kann, aus welcher der zwei, vier oder acht Zellen sich einmal der Verdauungstrakt oder der Fortpflanzungsapparat entwickeln wird.

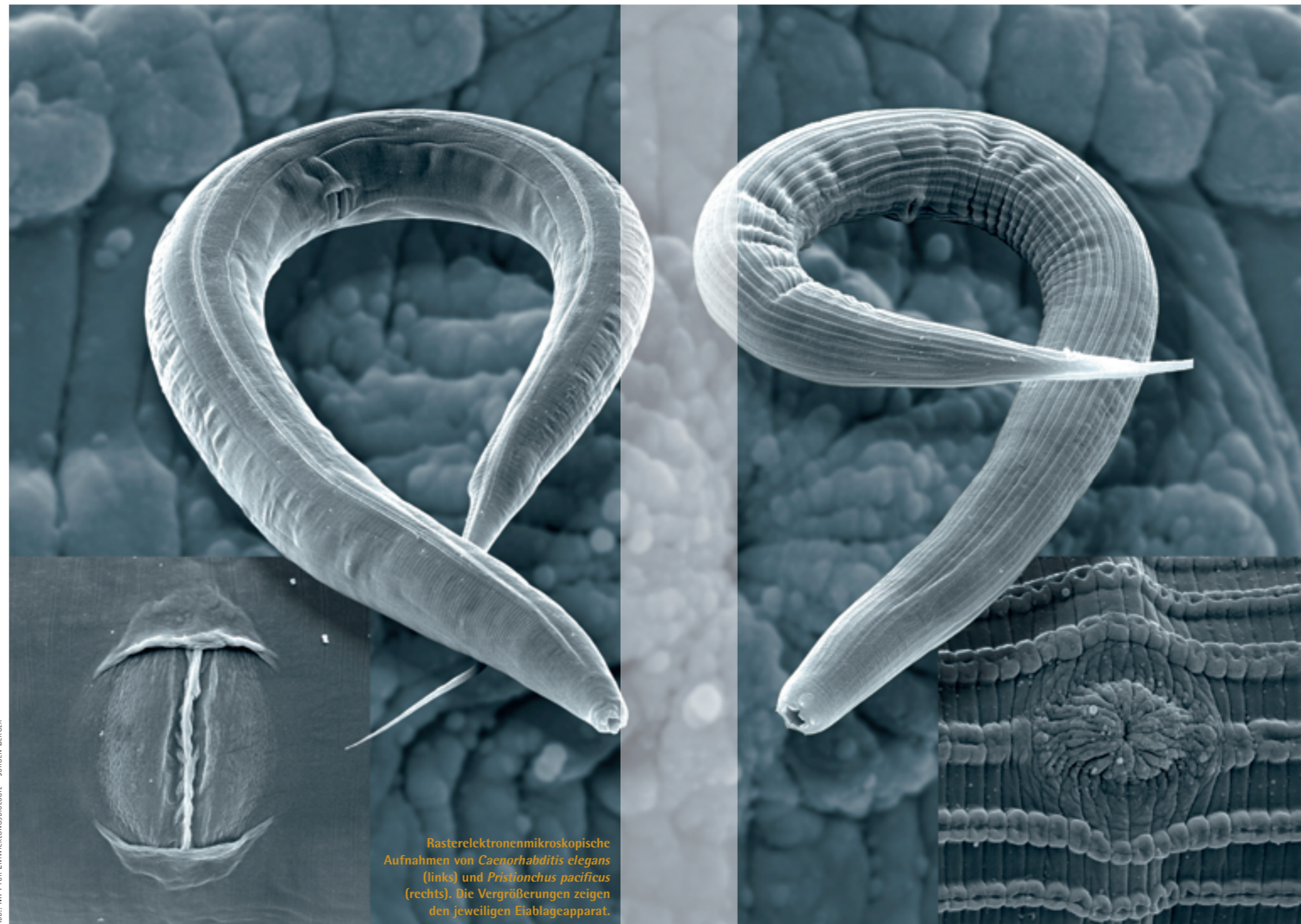
Seine Genomsequenz ist ebenfalls bekannt: *C. elegans* war der erste vielzellige Organismus, dessen Genom in den 1990er-Jahren vollständig sequenziert wurde. Und eine Vielzahl von Mutanten wurde analysiert, um die Funktion der einzelnen Gene zu ermitteln. „Wenn es eine Tierart gibt, deren zelluläre Entwicklung wir auf genetischer und molekularer Ebene annähernd verstehen, dann ist es dieser Fadenwurm“, sagt Ralf Sommer, Direktor am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen.

Schon während seiner Postdoc-Zeit hat Sommer sich mit der Entwicklung dieses einen Millimeter großen Nematoden befasst, respektive mit der seines Eiablageapparates. Mittels Lasermikrochirurgie können die Forscher im Zuge des Entwicklungsprozesses eine oder mehrere Nachbarn einer Zelle entfernen und dann direkt beobachten, wie sich die verbliebene Zelle unter den veränderten Bedingungen verhält. Daher wissen sie, dass von den zwölf Zellen, die die ventrale Epidermis (die Haut in der Bauchregion) bilden, sechs eine spezielle Rolle spielen: Sie alle sind fähig, sich an der Bildung der Vulva – so der Fachausdruck für den Eiablageapparat – zu beteiligen.

## VIELE WEGE FÜHREN ZUM SELBEN ZIEL

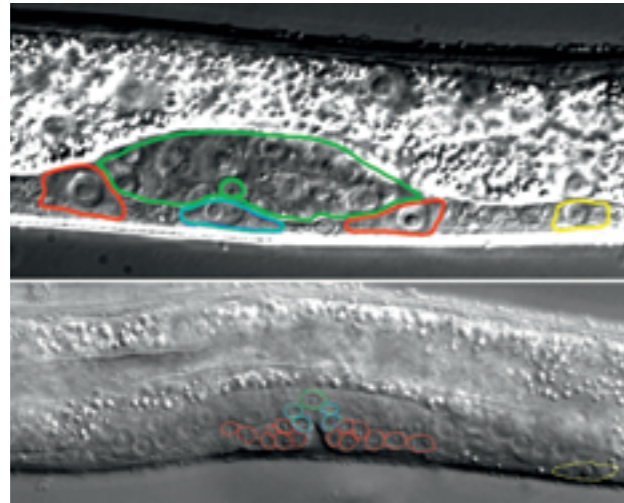
Allerdings: Unter normalen Bedingungen bauen nur drei dieser Zellen das eigentliche Vulvagewebe auf – und zwar als Antwort auf ein Signal, das von der sogenannten Anker-Zelle (*anchor cell*, AC) stammt. Werden diese Zellen entfernt, so wandern die verbliebenen drei in das Zentrum und übernehmen die Aufgabe. Wird jedoch die Anker-Zelle entfernt, so entfällt die Vulvabildung; die Zellen bleiben einfache Hautzellen. „Das findet alles in einer Ebene statt, sodass man den ganzen Prozess durch das Mikroskop verfolgen kann, ohne ständig nachfokussieren zu müssen“, sagt Sommer. Und die Forscher kennen mittlerweile auch die beteiligten Signalmoleküle. Dabei gibt es jedoch auf der molekularen Ebene eine erstaunliche Redundanz: Unterschiedliche Signalwege mit unterschied-

Ihr Forschungsobjekt sind Fadenwürmer, ihr Forschungsansatz ist höchst interdisziplinär, denn noch ist offen, welche Erkenntnisse zukünftig eine Verbindung zwischen den Teildisziplinen Ökologie, Entwicklungsbiologie und Evolutionsbiologie ermöglichen werden. In der Abteilung von **RALF SOMMER** am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR ENTWICKLUNGSBIOLOGIE** in Tübingen versuchen die Forscher den molekularen Grundlagen der Evolution auf die Spur zu kommen.



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von *Caenorhabditis elegans* (links) und *Pristionchus pacificus* (rechts). Die Vergrößerungen zeigen den jeweiligen Eiablageapparat.

Abb.: MPI für Entwicklungsbiologie – Jürgen Berger



FOTOS: MPI FÜR ENTWICKLUNGSBIOLOGIE (2)

Die Zellteilungsvorgänge bei *P. pacificus* kann Ralf Sommer am Mikroskop verfolgen. In den Mikroskopaufnahmen rechts sind die Vorläuferzellen rot und blau markiert. Ihre Teilung (Bild unten) wird durch ein Induktionssignal von den Zellen des Geschlechtsapparates (grün) ausgelöst.

lichen Molekülen sind parallel an der Ausbildung derselben Struktur beteiligt. Noch rätseln die Forscher, warum das so ist.

Im Nachbarlabor unter der Ägide von Christiane Nüsslein-Volhard wurden die Grundprinzipien der tierischen Entwicklung zunächst an der Taufliege erforscht und jetzt am Zebrafisch, einem Wirbeltier. Wurm, Fliege, Fisch – alle diese Organismen unterscheiden sich in ihrem Erscheinungsbild ganz erheblich, und man würde wohl kaum annehmen, dass hier jeweils dieselben Gene und Moleküle zum Einsatz kommen – nicht mehr jedenfalls, als wenn man die Techniken zur Herstellung eines Schuhs und eines Fahrrads miteinander vergleicht. Doch die große Überraschung in den vergangenen zehn, zwanzig Jahren war, dass vieles an der grundsätzlichen Maschinerie gleich ist. Die Entwicklungsprozesse und die funktionellen Komponenten, auf denen sie basieren, sind während der Evolution konserviert worden.

**DIE EVOLUTION IST KONSERVATIV**

Die Neodarwinisten waren noch davon ausgegangen, dass Gene schnell evolvieren, soll heißen, die Gene verändern sich durch Mutationen, und diese werden, da sie ihrem Trä-

ger einen Vorteil bringen, bei den Nachkommen beibehalten. Das ist positive Selektion. Aufgrund der hohen „Innovationsrate“ wäre dann aber nicht damit zu rechnen, dass entfernt verwandte Organismen noch über dieselben, also homologen Gene verfügen. „Aber in Wahrheit haben wir es in erster Linie mit negativer Selektion zu tun“, sagt Sommer, „alles, was funktioniert, wird beibehalten – nur das, was nicht funktioniert, wird verworfen.“ Im Licht der breiten Diversifikation von Anatomie und Physiologie, die im Zuge der Evolution bei den Organismen entwickelt wurde, grenzt diese Konservierung schon ans Paradoxe. Wie kann es trotz der Konservierung zu Diversifizierung kommen? Wie – so fragen sich die Biologen – entsteht dann biologische Vielfalt und Variabilität?

Eine treffende Analogie liefert möglicherweise ein Lego-Baukasten: Die bunten, ansonsten aber gleichartig aussehenden Bausteine lassen sich aufgrund ihrer einfachen Passform vielseitig zusammensetzen und ermöglichen die Konstruktion durchaus komplexer Objekte. Ähnlich verhält es sich in der Biologie: In einem Organismus können bestimmte Gene in ganz verschiedenen Körperregionen exprimiert und in anderen funktionellen Zusammen-

hängen eingesetzt werden. Andere Zielmoleküle in den nachgeschalteten Signalketten geraten so unter den Einfluss dieses Gens. Auch in der Evolution entsteht Neues in Anatomie, Physiologie und Verhalten aus der Nutzung von Vorhandenem in neuen Kombinationen, zu anderen Zeiten, an anderen Orten und in anderem Umfang.

Um Informationen über diese Art der evolutionären Transformationen zu bekommen, muss man nahe verwandte Arten miteinander vergleichen. „Das lässt sich nicht über verschiedene Tierstämme hinweg erforschen, die morphologisch höchst unterschiedlich sind“, so Ralf Sommer. „Weiterbringen wird uns nur ein Vergleich zwischen Organismen, die entscheidende morphologische und entwicklungsbiologische Unterschiede aufweisen, aber immer noch so ähnlich zueinander sind, dass die zu untersuchenden Strukturen einen mit Sicherheit erkennbaren gemeinsamen Ursprung haben“, ist der Entwicklungsbiologe überzeugt.

Deshalb haben Sommer und seine Mitarbeiter bereits vor mehr als zehn Jahren eine weitere Nematodenart als Vergleichssystem zu *C. elegans* etabliert: *Pristionchus pacificus*. Für den Laien sehen die beiden Fadenwürmer ziemlich ähnlich aus. Tatsächlich haben sich ihre Entwicklungslinien jedoch schon vor etwa 280 bis 450 Millionen Jahren getrennt. Genauer möchte Sommer den Zeitraum nicht eingrenzen, dafür „tickt“ die molekulare Uhr zu ungenau, die die Forscher zur Datierung heranziehen. Wie unterschiedlich sind die Genome zweier Fadenwurmarten, die seit so langer Zeit getrennt sind?

Seit 2006 liegt auch die vollständige genomische Sequenz von *Pristionchus pacificus* vor. Das Sequenzierungsprojekt wurde im Auftrag der Max-Planck-Gesellschaft und der amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH (National Institute of Health) am Genome Sequencing Center der Washington University in St. Louis durchgeführt. Mit 160

bis 170 Megabasen (eine Megabase entspricht einer Million Buchstaben im genetischen Alphabet) ist das Genom von *P. pacificus* größer als das von *C. elegans* (100 MB) und hat mit 29000 Genen auch mehr Gene als sein Verwandter mit nur 19000. Im Genom verstecken sich Sequenzen, die große Ähnlichkeit zu Genen aufweisen, die typisch sind für pflanzenparasitische Fadenwürmer.

**MOLEKULARBIOLOGIE MIT GROSSEN FREIHEITEN**

„Wir wissen, dass Parasitismus bei Nematoden mindestens achtmal unabhängig voneinander entstanden ist“, sagt Sommer und verweist gleichzeitig darauf, dass die Gruppe der Nematoden wesentlich älter ist als die der Landwirbeltiere (Tetrapoden), zu denen auch wir Menschen gehören. Im Lauf der Evolution haben es die Nematoden auf mehr als eine Million Arten gebracht und bilden damit den größten Tierstamm auf unserer Erde.

Eine vergleichende Untersuchung der Vulvabildung zwischen *C. elegans* und *P. pacificus* offenbart Überraschendes: Die Zellbiografien haben

sich bei *P. pacificus* verändert. Manche Zellen werden durch programmierten Zelltod einfach ausgelöscht, andere haben die Kompetenz verloren, sich in eine bestimmte Richtung weiterzuentwickeln. Angesichts dieser Variationen stellt sich die Frage, ob auch die darunterliegenden molekularen Prozesse sich verändert haben. Und tatsächlich: Gene wurden dupliziert und in andere genetische Netzwerke integriert, bestimmte Signalketten übernehmen jetzt entgegengesetzte Rollen. Während sie in *C. elegans* beispielsweise die Bildung des Eiablageapparates fördern, haben sie in *P. pacificus* eine hemmende Funktion. „Die Ausbildung morphologischer Strukturen und die dafür zuständigen molekularen Prozesse sind überraschend stark entkoppelt“, sagt Ralf Sommer.

Was bedeutet das? Nichts weniger, als dass die molekularen Mechanismen von Entwicklungsprozessen enorme Freiheitsgrade zu besitzen scheinen. Sie können sich während der Evolution offenbar so stark verändern, dass selbst homologe Strukturen nahe verwandter Arten durch ganz andere molekulare Mechanismen reguliert werden. „Daraus er-

gibt sich zwangsläufig die Frage, welche Selektionsmechanismen für die Entstehung dieser Unterschiede ursächlich sind“, so der Biologe. Und um diese Frage beantworten zu können, müssen die Forscher die Lebensweise der Nematoden in freier Natur, ihre Ökologie, genauer analysieren. Denn jede Form von Anpassung resultiert aus den Umweltbedingungen, unter denen die Tiere leben.

*C. elegans* findet sich bevorzugt im Kompost. Der ist zwar eigentlich ein von Menschen angelegtes Habitat und maximal erst vor 5000 Jahren entstanden, trotzdem kann man sich leicht vorstellen, dass dieser kleine Bodennematode in einem ähnlichen Habitat natürlicherweise vorkommt. *P. pacificus* bevölkert als Versuchstier zwar die Labore, doch wo sich die Würmer dieser Gattung in der Natur tummeln, war bislang kaum bekannt. Vereinzelt wurden sie auf Käfern entdeckt, „aber die Fachleute nahmen an, dass der Wurm den Käfer lediglich als Shuttle nutzt, um von einem Habitat ins andere zu gelangen“, sagt Sommer. Doch es ist die einzige Spur, die die Wissenschaftler haben. Da Käfer aber nicht gerade die Profession des Entwicklungsbiologen sind, hat sich Sommer einen Spezialisten gesucht: den Entomologen Matthias Herrmann.

**FADENWURM MIT EINER VORLIEBE FÜR KÄFER**

Und der ist fündig geworden – zunächst direkt vor der eigenen Haustür, in Tübingen. Hier sind bis zu 70 Prozent der Mistkäfer mit Fadenwürmern der Gattung *Pristionchus* befallen. „Unsere bisherigen Arbeiten zeigen, dass Vertreter dieser Gattung als Dauerlarven in den Käfern leben, ihnen aber keinen Schaden zufügen. Vielmehr warten die Würmer den natürlichen oder durch Pilzbefall verursachten Tod des Käfers ab und ernähren sich dann von den Mikroorganismen, die während des Zerfalls den verrottenden Käfer besiedeln“, erklärt Herrmann. Im

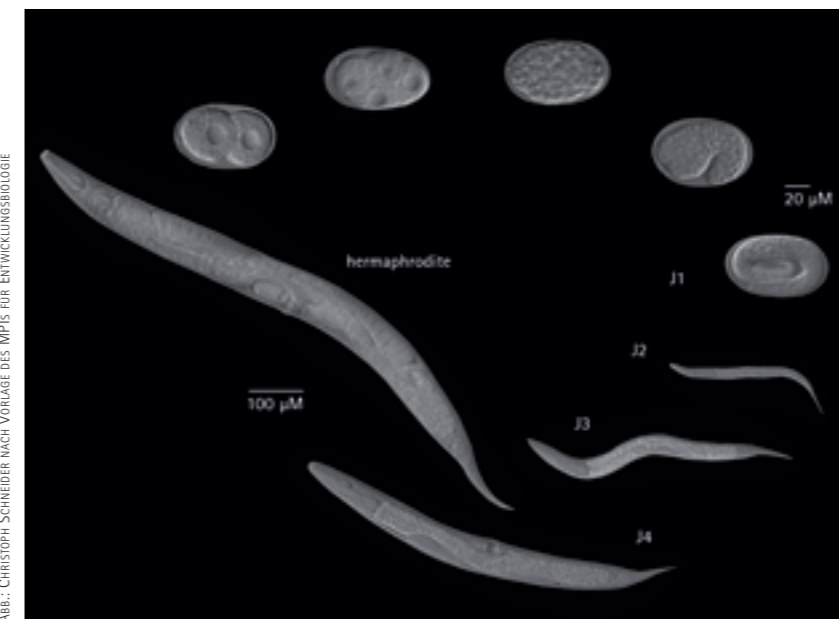


ABB.: CHRISTOPH SCHNEIDER NACH VORLAGE DES MPI FÜR ENTWICKLUNGSBIOLOGIE

Der Lebenszyklus des Fadenwurms beginnt mit einer ersten Zellteilung (links oben). Im sogenannten Bohnenstadium (rechts) sind alle 558 Zellen des Embryos vorhanden. Das Größenwachstum erfolgt in den Juvenilstadien (J1-J4). Der ausgewachsene Wurm besitzt schließlich 959 Zellen.

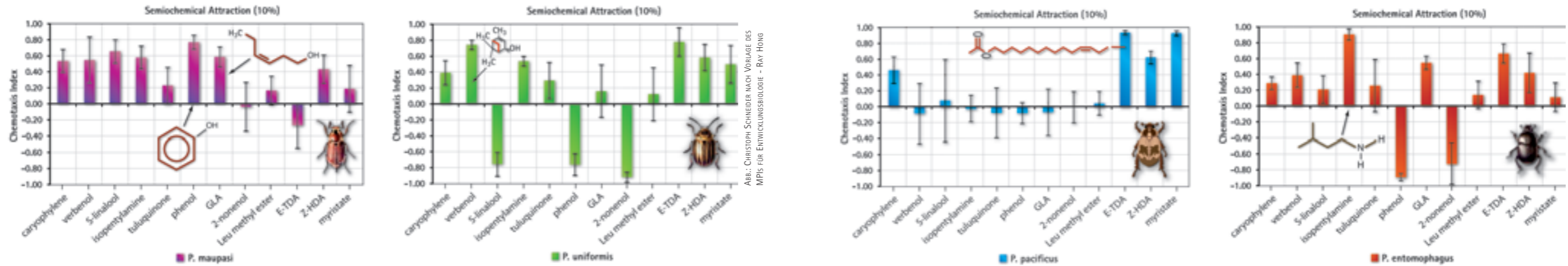


Abb.: CHRISTOPH SCHNEIDER NACH VORLAGE DES MPIIS FÜR ENTWICKLUNGSBIOLOGIE - RAY HONG

Verschiedene *Pristionchus*-Arten bevorzugten unterschiedliche Käferarten als Wirtstiere. So lebt *P. maupasi* auf Maikäfern (*Melolontha melolontha*), während *P. uniformis* den Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*) bevorzugt. Die Identifikation des Wirtes erfolgt über bestimmte Geruchsstoffe, u.a. Lockstoffe, die die Käfer für die innerartliche Kommunikation nutzen.

*P. pacificus* bevorzugt den Oriental Beetle (*Exomala orientalis*) als Wirt, *P. entomophagus* eher Mistkäfer (*Geotrupes stercocarius*). Während *P. pacificus* vor allem auf langkettige Fettsäureester wie E-TDA und Myristat anspricht, wird *P. entomophagus* vor allem durch Isopentylamine angelockt.

Labor muss der Käferspezialist, nachdem er die Krabbeltiere getötet hat, etwa eine Woche warten, bis die ausgewachsenen Würmer erscheinen.

**ANPASSUNG AN NEUE LEBENSWELTEN**

Diese bei *Pristionchus* zu beobachtende Lebensweise wird als „Necromenie“ bezeichnet. Sie erfordert eine Reihe von Anpassungen, denn der Organismus muss in einem für ihn eigentlich feindlichen Habitat überleben. Er muss sich den Abwehrmechanismen (wie Toxine, Enzyme oder spezifische Abwehrzellen) seines Wirts entziehen. „An der Zunahme von Genen in bestimmten Gen-Gruppen können wir etwa erkennen, dass die Entgiftungsmaschinerie im Wurm hochgefahren wurde“, erläutert Sommer. Er hofft, dass die necromenische Lebensweise des kleinen Nematoden Einblicke in die unmittelbaren Vorstufen des Parasitismus liefert. Wenn es gelänge, die vielen kleinen mikroevolutionären Schritte nachzuvollziehen, die bei der Anpassung an eine neue Umgebung (in diesem Fall an den Käfer) auftreten, wäre es zum Schluss vielleicht auch möglich, Makroevolution zu begreifen.

funden. So leben die europäischen Verwandten von *P. pacificus*, *P. maupasi* und *P. entomophagus* in Maikäfern (*Melolontha melolontha*) und Mistkäfern (*Geotrupes stercocarius*); *P. uniformis* bevorzugt den Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*). Das ist ein durchgängiges Motiv: Jede *Pristionchus*-Art hat eine Vorliebe für eine ganz bestimmte Käferart.

Die Suche nach weiteren Wurm-Käfer-Assoziationen hat Herrmann auch auf den amerikanischen sowie den asiatischen Kontinent geführt.

Der Laborzögling *P. pacificus* selbst ist die einzige kosmopolitische Art der Gattung: Die Forscher fanden ihn an verschiedenen Blatthornkäfern, vor allem am „Oriental Beetle“ (*Exomala orientalis*). Die Frage, die sich die Wissenschaftler nun stellen, lautet: Wie finden die blinden Fadenwürmer ihre Wirtskäfer? Ihre Fähigkeit, einer bestimmten Duftspur zu folgen, von den Wissenschaftlern Chemotaxis genannt, erweist sich dabei als Schlüssel zum weiteren Verständnis.



Foto: MPI / MATTHIAS HERRMANN

Ein Eimer voller Käfer (hier sind es Junikäfer) harret der Untersuchung im Labor. Auf den ersten Blick ist nicht zu erkennen, ob diese toten Käfer Fadenwürmer der Gattung *Pristionchus* beherbergen. Erst im Verlauf ihres Zerfalls werden die Forscher das feststellen können.



Foto: MPI / MATTHIAS HERRMANN

Der Entomologe Matthias Herrmann war mit seinem Käscher schon weltweit auf Käferfang. Sein Augenmerk gilt den Arten, die bevorzugte Wirte von *P. pacificus* sind.

In einem Chemotaxis-Assay hat Ray Hong, Postdoktorand in Sommers Labor, den Nematoden verschiedene Duftquellen in einer Petrischale angeboten und dann die Zeit gemessen, in der sie die jeweilige Quelle aufsuchten. Es zeigte sich, dass die Tiere spezifisch auf Käfer-Lockstoffe reagieren – also Pheromone respektive Sexualpheromone, die Artgenossen der Käfer zu einer Futterquelle oder zum Geschlechtspartner leiten. Solche Substanzen eignen sich besonders gut als Erkennungsmerkmal, da sie für jede Käferart charakteristisch sind. Außerdem erkennen die Würmer jene Duftstoffe, die Pflanzen bei Befall durch Fraßfeinde wie zum Beispiel den Kartoffelkäfer freisetzen. Diese Duftsignale sollen eigentlich Nahrung suchenden Räufern Informationen über Aktivität, Vorkommen und Art der Pflanzenschädlinge liefern – doch sie signalisieren letztlich auch den Wurmern, dass ihre Wirtskäfer zu finden sind.

**DIE SUCHE NACH INNOVATIONEN**

Auf der Basis dieses Assays konnten die Tübinger Forscher ein spezifisches Chemotaxis-Profil für jede *Pristionchus*-Art erstellen. Ein Vergleich mit *C. elegans* zeigt, dass dieser nicht nur auf ganz andere Duftstoffe, sondern auch auf andere Konzentrationen und mit anderer Geschwindigkeit reagiert: Die Mehrzahl der Würmer erreichte die Duftquellen innerhalb einer Stunde. Bei *P. pacificus* mussten die Forscher schon mehr Geduld an den Tag legen: Es dauerte wenigstens zwei bis drei Stunden, bis das Gros der Würmer zur Duftquelle kam, in zwei Fällen sogar mehr als neun Stunden.

Fadenwürmer verfügen über kein komplexes Geruchsorgan, sondern besitzen lediglich einige wenige in der Haut versteckte Geruchsneurone.

Die Tatsache, dass *P. pacificus* auf keinen der von *C. elegans* bevorzugten Duftstoffe steht, legt die Vermutung nahe, dass sich die Geruchsneurone zwischen den beiden Arten signifikant unterscheiden. „Interessanterweise finden wir im Genom von *P. pacificus* substanziiell weniger Gene für Geruchsrezeptoren als im Genom von *C. elegans*“, sagt Ralf Sommer. Daher untersuchen die Wissenschaftler in der Abteilung Evolutionsbiologie außerdem die neuronalen Veränderungen, die bei der Spezialisierung auf Käfer als Wirtstiere stattgefunden haben.

„Wir haben jetzt 22 verschiedene *Pristionchus*-Arten und mehr als 80 *P. pacificus*-Stämme im Labor, an denen wir die Auswirkungen von Mikroevolution studieren können“, stellt Sommer fest: „Im Idealfall führen einige wenige molekulare Änderungen zu einem neuen Phänotyp. Letztendlich sind wir auf der Suche nach den phänotypisch innovativen Schritten.“ Welche Art Neuheit könnte also in einem Organismus gespeichert sein und durch Mutation stabilisiert werden, um neue Strukturen, neue physiologische Funktionen oder neue Verhaltensweisen zu generieren? 150 Jahre nach Erscheinen von Charles Darwins bahnbrechendem Werk ÜBER DIE ENTSTEHUNG DER ARTEN haben die Evolutionsbiologen noch einige harte Nüsse zu knacken.

CHRISTINA BECK