

**AM
ANFANG
WAR**

**DIE
ZELLE**

AM ANFANG WAR
DIE ZELLE

CHAOS ALS ORDNUNGSPRINZIP?

JOACHIM WITTBRODT

Schritt für Schritt, auf vorbestimmten Bahnen und Wegen, verläuft die Embryonalentwicklung. So steht es in den meisten Lehrbüchern. Neue Ergebnisse der Forschung aber zeigen, dass sich Lebewesen weit weniger geordnet entwickeln als bislang angenommen. Die Gestaltwerdung des Organismus scheint viel eher das Resultat eines chaotisch anmutenden Selektionsprozesses zu sein.

D

Das Wunder der Entwicklung und die Frage, wie sich aus einer einzelnen Zelle ein komplexer Organismus entwickelt, lässt uns immer wieder staunen. Am Ende besteht der Organismus aus Abermillionen von Zellen, die koordiniert zusammenarbeiten und in einzigartiger Weise auf ihre Umwelt reagieren, sei es durch Regeneration und Wundheilung, sei es durch Kommunikation bis hin zur Entwicklung von Sprache und Kultur. All das muss zweifelsohne genau kontrolliert werden. Die Frage ist nur, wie diese Kontrolle aussieht. Basiert sie auf einer übergeordneten „Master Control Unit“, die jedes Detail überwacht, oder auf einer „verteilten Intelligenz“? Könnte das System gar so ausgelegt sein, dass die Komplexität durch die Selbstorganisation seiner Komponenten, also der einzelnen Zellen, aus scheinbarem Chaos hervorgeht? Wenn wir an die Auslegung des Systems denken, sollten wir bedenken, dass dies nicht die „Version 3.0“ einer Entwicklung ist, sondern das Resultat von vier Milliarden Jahren Evolution.

Was als Nächstes passiert, ist unvorhersehbar

Wie lässt sich eine Antwort auf die Frage finden, wie Komplexität und Ordnung aus einer einzigen Zelle hervorgehen? Am einfachsten durch Zusehen: Wenn wir die frühe Embryonalentwicklung eines Wirbeltieres, beispielsweise eines Fisches, verfolgen, wird klar, dass alles aus einer einzigen Zelle entsteht. Diese Zelle wird durch

die Verschmelzung der Zellkerne von Ei und Spermium neu geschaffen; sie teilt sich in zwei Tochterzellen, die sich ihrerseits in rascher Folge weiter teilen. Dabei ist das Schicksal der jeweiligen Tochterzellen nur in den seltensten Fällen vorherbestimmt, so wie beispielsweise beim Fadenwurm. Dieser ist stets aus der gleichen Anzahl von 959 Zellen aufgebaut, deren Schicksal immer gleich und klar vorhersagbar eintritt. Das aber ist die Ausnahme.

In unserem Beispiel, dem Fischembryo, ist nichts vorherbestimmt. Nach der Befruchtung teilen sich die Zellen in rascher Folge synchron, etwa alle zwanzig Minuten, fast so schnell wie ein Bakterium. Nur zehn Teilungen braucht es, damit sich ein Haufen von 1.000 Zellen bildet. Jetzt verlangsamen einzelne Zellen ihre Teilungsrate, der Zellhaufen setzt sich in Bewegung und schickt sich an, einen Embryo zu formen. Zellen machen sich dazu auf die Wanderschaft, schließen sich zu Gruppen zusammen, beginnen die erkennbare Form eines Embryos einzunehmen und bilden die Anlagen der Gewebe und Organe. Nach gerade einmal 24 Stunden hat sich aus der befruchteten Eizelle ein in seiner Anlage kompletter Organismus ausgebildet. Dabei sind die Zellen ganz klar einem Bauplan gefolgt. Doch war dies wirklich ein Plan, der für jede Zelle einen Platz im Bild vorgesehen hat? Etwa ein Plan, wie wir ihn vom „Malen nach Zahlen“ kennen, wo der Platz für jede Farbe vorgegeben und vorhersagbar ist?

Eine Zeitreise zurück zu den Anfängen

Wenn man jede der Zellen und all ihre Nachkommen von Anfang an verfolgt, lässt sich vom Ergebnis auf den Ursprung schließen. Man unternimmt mit der Zelle gewissermaßen eine Zeitreise zurück zu ihren Anfängen. Ein Vergleich der Ereignisse in verschiedenen Embryonen würde dann klären können, inwieweit Zufall und Chaos die Entwicklung kontrollieren und inwieweit sie vorbestimmt sind. Das Ziel ist, den kompletten Weg aller Zellen durch Raum und Zeit nachzuvollziehen – ausgehend von der befruchteten Eizelle bis hin zu „differenzierten“ Zellen, die innerhalb der Gewebe und Organe spezialisierte Aufgaben übernehmen.

Dies scheint zunächst ein durchaus erreichbares Ziel: Wir nehmen ein Mikroskop, zeichnen alles mit entsprechender Auflösung auf, markieren jede Zelle und verfolgen ihre Entwicklung. Ein ernstes Problem jedoch ist die hohe Energie, die dabei auf den Embryo einstrahlt – innerhalb von 24 Stunden das Äquivalent von zehntausend Sonnen. Der Embryo wird faktisch zu Tode gebleicht. Daher haben wir in Heidelberg ein neuartiges Verfahren entwickelt: die Lichtscheibenmikroskopie. Mit ihr können wir lebenden Embryonen bis zu 24 Stunden live bei der Entwicklung zusehen. Lichtscheibenmikroskope regen einzelne Zellschichten im Organismus zur Fluoreszenz an – durch eine Lichtebeugung, wie sie auch der enge Spalt zwischen zwei Vorhängen erzeugt. Dadurch benötigen sie rund fünftausend Mal weniger Licht als herkömmliche Mikroskope.

Rauschen – ein Grundprinzip auf allen Ebenen

Diese neue Form der Mikroskopie ermöglicht folgende Beobachtungen: Nach der Befruchtung laufen die ersten Zellteilungen synchron ab und orientieren sich an Markierungen, die von der Mutter in der Eizelle abgelegt wurden. Das Muster der Zellteilungen erlaubt es, die Ausrichtung der künftigen Körperachse vorherzusagen. Koordination und Synchronität gehen jedoch rasch verloren, nachfolgende Schritte scheinen chaotisch und zufällig abzulaufen. Der Vergleich der Entwicklung verschiedener Embryonen bestätigt diesen Eindruck: Das Schicksal einer einzelnen Zelle vorherzusagen ist nicht möglich. Das gesamte System scheint zu „rauschen“ – und mit ihm jede Zelle. Ihr Potential, verschiedene Funktionen zu übernehmen, wird mit voranschreitender Entwicklung immer mehr eingeschränkt. Der Bauplan, dem die Zellen folgen, gleicht dabei einer Reihe von Sieben oder Rastern: Bestimmte „Korngrößen“ fallen durch und schlagen einen weiteren Entwicklungspfad ein. Allerdings fluktuieren die Korngrößen der beteiligten Spieler; ihr Schicksal ist somit nicht vorhersagbar.

Das Rauschen erscheint als Grundprinzip auf allen Ebenen: beim Ablezen der Gene und ihrem Übersetzen in Proteine (Expression) ebenso wie bei der Größe und

„Keine 24 Stunden
nach der Befruchtung
ist der Organismus
in seinem Grundriss
fertig.“

beim Verhalten von Zellen. Der Versuch, Zellen in einem Zustand zu fixieren, scheitert. Selbst wenn man einzelne Zellen genau nach diesen Kriterien auswählt und kultiviert, gelingt es nicht, einen bestimmten Zustand zu erhalten. Vielmehr stellt sich das Rauschen wieder ein und mit ihm das gesamte Spektrum an möglichen Zustandsformen. Die Entwicklung erscheint in diesem Licht als ein Selektionsprozess mit verschiedenen Schritten (und Rasterweiten), nicht so sehr als ein Prozess der stufenweisen Instruktion. Die Zellen in dieser Phase der Entwicklung zeigen ein sehr individuelles Verhalten, das mehr einer Ansammlung von Einzelzellen als einem zentral gesteuerten Mehrzeller gleicht.

Wie kommt Ordnung in das Chaos?

Erst wenn der wichtigste Abschnitt der Entwicklung – womöglich unseres ganzen Lebens – beginnt, kommt Ordnung in das Chaos: Nach etwa zehn Teilungsrunden tritt die nunmehr erreichte Ansammlung von 1.000 Zellen in das Entwicklungsstadium der „Gastrulation“ ein. Durch die koordinierte Selektion beziehungsweise Instruktion von Zellen in bestimmten Bereichen des „Zellhaufens“ kommt es zur Etablierung des sogenannten Organisators, einer Gruppe von Zellen, die für die Ausbildung einer kompletten Körperachse Voraussetzung ist.

In dieser Phase der Entwicklung scheint alles ordentlich geregelt und nichts mehr chaotisch abzulaufen: Eine organisierende Struktur dirigiert, die Zellen folgen und bilden die Grundzüge des Körperbauplans. Das ist auch bei näherer Betrachtung nicht falsch – lediglich unscharf. Denn auch hier gelten, auf die einzelne Zelle bezogen, die gleichen Regeln wie in der frühen Entwicklung: Noch immer können wir nicht vorhersagen, welches Schicksal eine Zelle erfahren wird. Auch wenn mit Bezug auf den Zellverband eine Richtung vorgegeben ist – für die einzelne Zelle ist bestenfalls eine Wahrscheinlichkeit definiert, mit der ein bestimmtes Zellschicksal eintritt.

Auch im scheinbar so geordneten Entwicklungsstadium der Gastrulation finden wir also ein Rauschen und auffällige Unschärfen in den Zelleigenschaften, die Raum für die Selektion von Zellen mit ganz bestimmten Merkmalen bieten. Diese Zellen reagieren auf die Signale des Organisators und schlagen entsprechende Wege der Differenzierung ein. Zellen, die dies nicht tun, werden in der Regel eliminiert; oder aber sie werden als potentielle Stammzellen erhalten, die im erwachsenen Organismus für das Wachstum und die Homöostase, das Aufrechterhalten des Gleichgewichtszustands der Organe und des gesamten Organismus, von großer Bedeutung sind. Auch hier folgt die Entwicklung einem einfachen, evolutionär grundlegenden Selektionsprinzip: Was passt, geht auf seinem Entwicklungsweg weiter; was nicht passt, wird eliminiert oder findet als Stammzelle eine Nische.

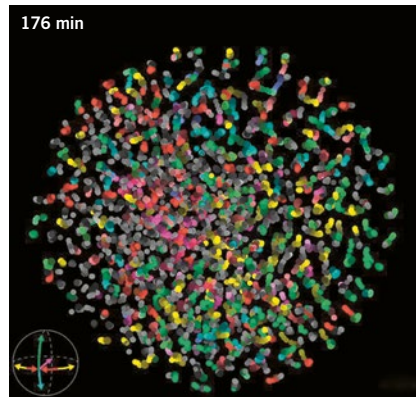


Abbildung 1
Chaos. Die Zellen des frühen Embryos bewegen sich zufällig. Die Farbe gibt ihre Bewegungsrichtung an. Alles ist bunt getupft, es gibt keine gemeinsamen Bewegungen.

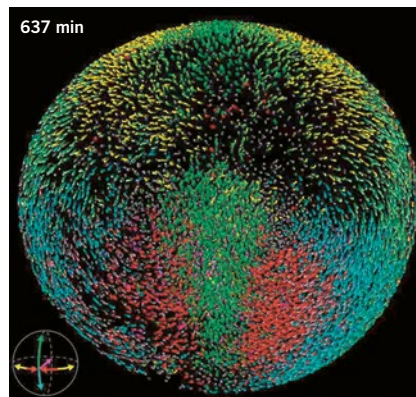


Abbildung 2
Ordnung. Mit Beginn der Gastrulation bewegen sich die Zellen hoch koordiniert und bilden durch dieses „Zellballett“ die zukünftigen Körperachsen und Organanlagen. Die großen Gruppen von einheitlichen Farben zeigen dieses Bewegungsmuster auf.

Die Entwicklung eines perfekten Organs

Ist dieses Prinzip auch auf spätere Entwicklungsschritte oder gar auf das Wachstum und die Regeneration im erwachsenen Organismus anwendbar? Unsere Forschung beweist: ja. Auch wenn dies bislang nicht die Perspektive ist, die in den Lehrbüchern vorherrscht. Exemplarisch zeigen lässt sich das am Beispiel eines perfekt aufgebauten Organs, des Auges: Trotz scheinbar chaotischer Entscheidungen findet es zu seiner Form und Funktion. Das Auge des Fisches, das wir als Modell für unsere Untersuchungen benutzen, unterscheidet sich im Aufbau nicht wesentlich vom menschlichen Auge – mit einer Ausnahme: Es verfügt über eine lebenslang aktive Stammzellzone, die sicherstellt, dass das Fischeauge fortwährend wächst und seine volle Funktionalität behält. Die Stammzellen fallen zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung nicht durch das Raster der Selektion; sie sterben aber auch nicht ab, sondern siedeln sich am äußeren Rand des Augenbeckens an. Innerhalb einer Woche bringt dieser Stammzellreif alle Zelltypen der Netzhaut hervor und lässt das Auge in Ringen wachsen, wie ein Baum. Dadurch hebt sich der Rand des Augenbeckers kontinuierlich an. Gleichzeitig muss das Auge an Umfang zunehmen, um die Form und Funktion des Augenbeckers aufrechtzuerhalten.

„Was passt, geht auf seinem Entwicklungsweg weiter; was nicht passt, wird eliminiert oder findet als Stammzelle eine Nische.“

Ein Ingenieur würde dafür sorgen, dass die Zahl der differenzierten Zellen, die aus der Stammzellteilung hervorgehen, mit der Zeit zunimmt, somit der Umfang des Auges wächst und die Form des Augenbeckers aufrechterhalten wird. Die Evolution jedoch hat eine andere Lösung parat: Der Umfang des Auges vergrößert sich, indem schlafende Stammzellen geweckt werden, die zusätzlich zum Wachstum beitragen. Und auch hier erweist sich: Sowohl der Zeitpunkt als auch die Position der Aktivierung dieser Stammzellen innerhalb des Stammzellringes ist zufällig und nicht vorhersagbar. Auch beim Vergleich verschiedener Augen lässt sich keine Gesetzmäßigkeit erkennen. Dennoch wächst das Auge unter perfekter Aufrechterhaltung der Funktionalität.

Das Chaos als Ordnungsprinzip?

Sind das Rauschen und die Selektion aus dem breiten Spektrum an Eigenschaften als evolutionäre Ordnungsprinzipien anzusehen? Und spielt dies auf allen Komplexitätsebenen eine Rolle – auf der Ebene der Moleküle,

COS: von Molekülen zu lebenden Systemen

Das Centre for Organismal Studies (COS) ist das größte lebenswissenschaftliche Forschungszentrum an der Universität Heidelberg. Ziel der Wissenschaftler am COS ist es, die komplexen biologischen Mechanismen lebender Systeme über alle Größenskalen und Organisationsstufen hinweg zu erforschen: von der molekularen Analyse über die Ebene der Zelle bis hin zur Gesamtheit eines Organismus im Kontext mit seiner Umwelt. 2010 wurde das Zentrum aus einem Zusammenschluss der beiden Heidelberger Institute für Zoologie und Pflanzenwissenschaften gegründet; es gehört zu den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen der Universität.

Das COS ist in 14 Abteilungen und neun unabhängige Nachwuchsgruppen strukturiert; insgesamt besteht es aus 43 Forschungsgruppen. Etwa 250 Mitarbeiter sind an dem Zentrum beschäftigt; sie alle leisten wichtige Beiträge in der Grundlagenforschung und in der Lehre. Viele der Doktoranden am COS sind Mitglieder der Hartmut-Hoffman-Berling International Graduate School (HBIGS). Geschäftsführender Direktor des Forschungszentrums ist Prof. Dr. Joachim Wittbrodt.

www.cos.uni-heidelberg.de



PROF. DR. JOACHIM WITTBRODT forscht und lehrt seit dem Jahr 2007 als Entwicklungsgenetiker und Zoologe an der Universität Heidelberg und ist Gründungs- und Geschäftsführender Direktor des Heidelberger „Centre for Organismal Studies“ (COS). Nach dem Studium und der Promotion im Fach Biologie arbeitete er am Biozentrum Basel und am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen, bevor er 1999 an das Europäische Molekularbiologische Laboratorium (EMBL) in Heidelberg wechselte. Von 2007 bis 2012 war er neben seiner Tätigkeit an der Universität Heidelberg Direktor am Institut für Toxikologie und Genetik des KIT in Karlsruhe. Seine Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Entwicklungs- und Stammzellbiologie wurden mehrfach ausgezeichnet, unter anderem mit dem Otto-Mangold-Preis der Deutschen Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (2009) und dem Lautenschläger-Forschungspreis (2010). 2011 erhielt er für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Stammzellbiologie einen ERC Advanced Grant.

Kontakt: jochen.wittbrodt@cos.uni-heidelberg.de

CHAOS AS AN ORDERING PRINCIPLE?

IN THE BEGINNING WAS THE CELL

JOACHIM WITTBRODT

The miracle of development and the question of how a complex organism grows from a single cell never cease to amaze us. At the end of the process the organism consists of millions upon millions of cells that fulfil special tasks, work together in perfect concert and react to their environment in a unique manner – be it through regeneration and tissue repair or through communication that eventually leads to the development of language and culture. Most text books maintain that embryonic development is a step-by-step process that follows predetermined paths. But new research findings paint a different picture. They suggest that an organism's development is the result of a selection process that is nothing short of chaotic.

Observations of different embryos show that the fate of a single cell in the organism's developmental stage cannot be predicted. The initial potential of the cells to assume various functions is increasingly limited as development progresses. The blueprint which the cells follow can be likened to a series of filters or screens: Certain "grain sizes" slip through and go on to follow another developmental path. However, the grain sizes of the players fluctuate; the entire system is a mass of noise and the ultimate function assumed by a given cell remains unknown.

The noise seems to be a basic principle on any level – in the reading of genes and their translation into proteins just as in the size and behaviour of cells. But why should chaos as an ordering principle be an evolutionary success? The answer lies in the physical nature of chemistry and biology: Everything is in flux and in balance, nothing is definite. Evolutionary selection makes use of this principle and thereby allows both continuity and innovation. ●

PROF. DR. JOACHIM WITTBRODT joined the teaching and research staff of Heidelberg University in 2007. A developmental geneticist and zoologist, he is the Founding and Managing Director of the Heidelberg "Centre for Organismal Studies" (COS). After majoring in biology and earning his PhD, Dr. Wittbrodt worked at Biozentrum Basel and at the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry in Göttingen before transferring to the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg in 1999. In the years from 2007 to 2012 he headed the Institute of Toxicology and Genetics at the Karlsruhe Institute of Technology (KIT), in addition to his responsibilities at Heidelberg University. He has received numerous awards for his research in developmental and stem cell biology, among them the Otto Mangold Prize of the German Society of Developmental Biology (2009) and the Lautenschläger Research Award (2010). In 2011, he won an ERC Advanced Grant for his research in stem cell biology.

Contact: jochen.wittbrodt@cos.uni-heidelberg.de

“Everything is in flux, nothing is definite. Evolution makes use of this principle and thereby allows both continuity and innovation.”

der Zelle, des Organismus, der ganzen Population? Beispiele, nach denen beide Fragen zu bejahen sind, sind rasch gefunden. Einige wichtige Fragen jedoch bleiben offen: Wie kommt die Selektion auf den verschiedenen Ebenen ins Spiel und nach welchen Mechanismen werden selektive Raster – bildlich die Siebporen, durch die die Zellen passen müssen – etabliert? Offensichtlich „rauschen“ nicht nur die Einheiten, also die Zellen und ihre Eigenschaften, die selektiert werden; auch auf der Seite des Rasters gibt es ein gewisses Maß an Rauschen. Dabei kann aus zwei relativ unscharfen Domänen plötzlich eine scharfe Grenze werden. Hat die Evolution diese Grenzen also selektiert und ist somit auf die Unschärfe angewiesen – sowohl als Spielfeld wie als strukturierendes Element?

Obwohl alle Komponenten, aus denen wir aufgebaut sind, ein starkes Rauschen aufweisen, bevorzugen wir zu ihrer Beschreibung klare, scharf umrissene Regeln. Diese sind in unserem Denken stärker verankert als die Basis, auf der sie beruhen. Worin aber liegt ein möglicher Vorteil des Ordnungsprinzips Chaos? Oder vielmehr: Warum hat sich das Ordnungsprinzip Chaos evolutionär durchgesetzt? Die Antwort hierauf liegt in der physikalischen Basis von Chemie und Biologie: Alles ist im Fluss und im Gleichgewicht, nichts ist fest definiert. Die evolutionäre Selektion auf allen Ebenen nutzt dieses Prinzip und erlaubt damit beides: Fortbestand und Innovation. Ist Ordnung dann also unnatürlich? Wohl kaum. Denn aus dem Chaos kann Ordnung hervorgehen. Um das zu erkennen, braucht es allerdings Geduld: Man sollte in evolutionären Zeitskalen denken. ●

**„Alles ist im Fluss,
nichts ist definiert.
Die Evolution nutzt
dieses Prinzip und
erlaubt damit sowohl
Fortbestand als auch
Innovation.“**