

ERFINDUNGS

GEIST

ERFINDUNGS GEIST

DIE ANTWORT DES LEBENS

STEFFEN LEMKE

Die Natur befindet sich in einem kontinuierlichen Wandel, da sie sich immer wieder neu auf die Umwelt einstellt. Das hat eine unermessliche Vielfalt an Arten entstehen lassen – und Arten für immer ausgelöscht. Wie sehen die Anpassungsstrategien der Natur aus? Entwicklungsbiologen am Heidelberger Centre for Organismal Studies (COS) versuchen, den Raum zwischen sprunghaften Änderungen und langsamen, graduellen Übergängen auszuleuchten und die Prinzipien der Änderungen und Erfindungen der Natur zu verstehen. Dabei gehen sie auch der Frage nach, welchen Einfluss das Auftreten neuer Gene auf die frühe Entwicklung von Organismen hat.

A

An der Küste überflutet das Wasser regelmäßig im Rhythmus der Gezeiten das Land, das dann wieder trockenfällt. Und wenn roter Wüstensand seine Spuren auf unseren Fenstern hinterlässt, haben wir auch in Deutschland einen Eindruck von den wandernden Sandmassen, die die Grenzen der Wüsten Gobi oder Kalahari immer wieder aufs Neue verschieben. Aus solchen Beobachtungen wissen wir: Die Natur befindet sich in einem kontinuierlichen Wandel. Bewusst nehmen wir diesen Wandel zumeist nicht wahr, beispielsweise weil Rhythmen vorhersehbar und zur Gewohnheit geworden sind oder weil sie für die menschliche Zeitwahrnehmung zu langsam ablaufen. Und doch: Das Leben stellt sich immer wieder neu auf die Umwelt ein.

Dieses Wechselspiel findet seit Urzeiten statt, die zeitlichen Dimensionen jedoch können sehr unterschiedlich sein: Der Ausbruch eines Vulkans kann die Umwelt in wenigen Tagen vollkommen wandeln; die tektonischen

Platten verschieben sich seit Jahrmillionen auf der Erde und lassen Gebirge wachsen, trennen Landmassen und schaffen Ozeane. Unabhängig davon, wie lange der Wandel dauert – eine Antwort des Lebens bleibt niemals aus und hat zu einer unermesslichen Artenvielfalt geführt – und Arten für immer ausgelöscht, beispielsweise die Dinosaurier, die Mammuts oder die Neandertaler. Auch wir modernen Menschen sind dem dynamischen Wandel in all seinen großen und kleinen Skalen ausgesetzt und müssen damit klarkommen: Änderungen, Anpassungen und Erfindungen sind Teil der natürlichen Überlebensstrategie und kontinuierlich erforderlich.

Die Erfindungen der Natur

Wie sehen die Anpassungsstrategien der Natur aus? Nach welchen Prinzipien arbeitet sie? Die Antworten auf diese Fragen hängen auch von den zeitlichen Dimensionen ab, in denen wir die Prozesse betrachten: Eine Änderung kann relativ sprunghaft wie durch einen Schalter erfolgen, der umgelegt wird; sie kann sich aber auch nahezu unmerklich mit langsamen, graduellen Übergängen ereignen. In meiner Arbeitsgruppe im Heidelberger Centre for Organismal Studies versuchen wir, den Raum zwischen diesen beiden extremen Szenarien auszuleuchten und die Prinzipien der Änderungen und Erfindungen der Natur zu verstehen.

Ein erfolgversprechender Ansatz, um den Erfindungsgeist der Natur zu ergründen, ist der Vergleich von Genomen: Das komplette Erbgut – das Genom – verschiedener Lebewesen wird mit den modernen Methoden der Molekularbiologie entziffert (sequenziert), anschließend werden die Genome miteinander verglichen, um darin nach molekularen Neuerungen zu suchen. Dieser Ansatz kann grundsätzlich für alle Lebewesen verwendet werden; wir haben uns für Insekten entschieden, die mit Abstand artenreichste Klasse der Tiere. Insekten stellen nicht nur einen großen Teil des Lebens auf der Erde, sie zeichnen sich auch durch eine besondere Anpassungsfähigkeit aus. Darüber hinaus lassen sie sich im Labor leicht untersuchen, weil ihr Erbgut im Vergleich zu anderen Tieren oftmals klein ist und ihr Satz an Genen nur einfach und nicht doppelt oder gar vierfach vorliegt. Sie haben zudem eine kurze Generationszeit, und es gehören ihnen bereits wichtige wissenschaftliche

„Änderungen, Anpassungen und Erfindungen sind Teil der natürlichen Über- lebensstrategie und kontinuierlich erforderlich.“

Modellorganismen an, die uns als Referenzen dienen können. Das alles sind gute Argumente, um am Beispiel der Insekten die Prinzipien der Natur zu ergründen. Innerhalb der Insektenklasse interessiert uns besonders die Ordnung der Zweiflügler, mit wissenschaftlichem Namen Diptera genannt, umgangssprachlich als Fliegen, Mücken und Schnaken bekannt.

Eine komplett neue Zellarchitektur

Wenn wir uns experimentell vornehmen, die Genome von mehr als 250 unterschiedlichen Zweiflüglern zu vergleichen – was können wir als Ergebnis erwarten? Es wird wohl nicht verwundern, dass wir Unterschiede finden: Bestimmte Arten besitzen Gene, die anderen fehlen. Überraschend aber ist folgende Beobachtung: Bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, einem berühmten Modellorganismus, finden wir Gene für einen embryonalen Entwicklungsschritt, die so nur bei *Drosophila* und ihren engsten Verwandten vorkommen. Diese Gene steuern ein äußerst wichtiges Stadium der Embryonalentwicklung: die Entstehung der Keimhaut, des „Blastoderms“. Dabei handelt es sich um das erste, zumeist einschichtige embryonale Gewebe, das sich im Innern des Eis um den Dotter bildet. Das Blastoderm finden wir auch in anderen Insekten, es liefert quasi das Rohmaterial für die komplette weitere Entwicklung. Wie sich das Blastoderm jedoch weiterentwickelt, wie es sich schließlich einstülpt und faltet und wie der Körperbauplan umgesetzt wird – das unterscheidet sich bei den verschiedenen Insektenarten. Wie ein Insekt am Ende auch immer aussehen mag, den Anfang macht das Blastoderm, es ist die Grundvoraussetzung für das Entstehen des vollständigen Organismus. Nach unserem Genomvergleich stellt sich eine entscheidende Frage: Wie

kommt es, dass ein Entwicklungsprozess, der wahrscheinlich allen Insekten gemeinsam ist, bei *Drosophila* und dem kleinen Kreis ihrer Anverwandten von Genen reguliert wird, die exklusiv für diese Lebewesen sind?

Um eine Antwort zu finden, haben wir das Blastoderm unterschiedlicher Fliegenarten miteinander verglichen. Unser Ziel war es, eventuelle strukturelle Unterschiede zu finden. Dabei machten wir eine weitere überraschende Beobachtung. Die Architektur des Blastoderms unterscheidet sich substantiell zwischen Fliegen: Die Zellen des Blastoderms sind entweder kurz oder sie sind lang. Dabei verteilen sich die unterschiedlichen Zellformen des Blastoderms nicht zufällig über alle Fliegenarten, sondern sie folgen einem sehr klaren Muster. Und aus diesem Muster lässt sich der Zeitpunkt herauslesen, an dem die langen Zellen des Blastoderms von der Natur „erfunden“ wurden: vor etwa 160 Millionen Jahren. Spannend ist ein auffälliger Zusammenhang: Der Zeitpunkt der Erfindung langer Blastodermzellen deckt sich recht gut mit dem erstmaligen Auftreten des exklusiven Blastoderm-Gensets von *Drosophila*. Diese Übereinstimmung lädt zu einer Spekulation ein: War das Auftreten der neuen Gene bei *Drosophila* ursächlich für die Erfindung einer in der Evolution komplett neuen Zellarchitektur?

Trick statt Zeitreise

Wie muss ein Experiment aussehen, mit dem sich diese Spekulation erhärten oder entkräften lässt? Eigentlich müsste man eine Zeitreise machen, 160 Millionen Jahre und länger, zurück in eine Zeit, in der die Fliegen mutmaßlich alle noch ein Blastoderm hatten, das aus kurzen Zellen bestand, und in der in ihren Genomen noch

keine Anzeichen für neue Entwicklungsgene zu finden sind. Da uns dieser direkte Weg zurück zum Anfang verwehrt bleibt, müssen wir uns eines Tricks bedienen, der in seiner ursprünglichen Form von Charles Darwin zum ersten Mal angewandt wurde: Wir betrachten den Stammbaum der Fliegen. Auch wenn wir noch immer nicht alle Fliegen kennen, so kennen wir doch die Hauptfamilien. Wir wissen auch ziemlich genau, wie diese Familien miteinander verwandt sind. Deshalb lässt sich anhand des Stammbaums erkennen, wann heute lebende Arten ihre letzten gemeinsamen Vorfahren hatten und wie diese aussahen. Dahinter steht folgende Überlegung: Wenn zwei miteinander verwandte Arten ein bestimmtes Merkmal gemeinsam haben, ist es wahrscheinlich, dass sie dieses Merkmal von einem gemeinsamen Vorfahren vererbt bekommen haben. Anders ausgedrückt: Wenn wir feststellen, dass alle heute lebenden Arten einer Gruppe von Lebewesen ein bestimmtes Merkmal teilen, ist es sehr wahrscheinlich, dass dieses Merkmal ein ursprüngliches Merkmal ist – ein Merkmal, das bereits im letzten gemeinsamen Vorfahren aller dieser Tiere vorhanden war.

Genauso verhält es sich mit dem Merkmal „lange Zellen“ im Blastoderm von *Drosophila*: Alle Fliegen, die mit *Drosophila* eng verwandt sind, haben lange Blastodermzellen; ihre Evolution lässt sich auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückführen, der vor etwa 160 Millionen Jahren gelebt hat. Um diese langen Zellen bilden zu können – so lautet unsere Überlegung –, haben alle ein und dasselbe gene-

tische Programm verwendet, das vor rund 160 Millionen Jahren von der Natur erfunden wurde. Die gleiche Annahme gilt umgekehrt für die Fliegengruppe mit einem Blastoderm aus kurzen Zellen: Das Merkmal „kurze Zellen“ macht es sehr wahrscheinlich, dass das zugrunde liegende genetische Programm seit Jahrtausenden unverändert und zuverlässig seinen Dienst tut. Und das bedeutet auch, dass wir für unsere Experimente eine der heute lebenden Arten mit kurzen Blastodermzellen herausgreifen, als Repräsentanten des uralten Systems untersuchen und mit einem Repräsentanten des neuen genetischen Systems vergleichen können. Als Repräsentanten des alten Systems haben wir uns für die Zuckmücke *Chironomus riparius* entschieden: Sie besitzt ein Blastoderm mit kurzen Zellen. *Drosophila* ist unser Modell für ein Blastoderm mit langen Zellen.

Nachdem wir uns auf die Vertreter festgelegt haben, die mutmaßlich den ursprünglichen Zustand der unterschiedlichen Entwicklungsprogramme repräsentieren, können wir unsere Frage noch einmal neu und differenzierter stellen: Ist es möglich, das genetische Entwicklungsprogramm „kurze Zellen“ durch das Hinzufügen eines einzigen Gens in ein Entwicklungsprogramm „lange Zellen“ umzuprogrammieren?

Von einem Ei in das andere

Dazu müssen wir die Aktivität eines ausgewählten Gens vom Ei der Fruchtfliege *Drosophila* in das Ei der Zuckmücke *Chironomus* bringen. Auf experimenteller Ebene kann

„War das Auftreten der neuen Gene bei *Drosophila* ursächlich für die Erfindung einer in der Evolution komplett neuen Zellarchitektur?“

man die Aktivität eines Gens am einfachsten mithilfe des Botenmoleküls Ribonukleinsäure (RNS beziehungsweise RNA) übertragen, die sich unter dem Mikroskop mit einer feinen Glaskapillare in das Ei injizieren lässt. Die RNA trägt die genetische Information, die sodann von der Zelle in das gewünschte Protein umgeschrieben wird. In einem zweiten experimentellen Schritt kann man weitere Botenmoleküle injizieren, welche die genetische Information für spezielle Proteine tragen, die sich dazu anregen lassen, zu leuchten, zu „fluoreszieren“. Dieses Vorgehen erlaubt es uns, das Entwicklungsprogramm gezielt zu beeinflussen: Wir bringen eine genetische Neuerung ein und können dank der fluoreszierenden Proteine die Folgen der Manipulation in Echtzeit unter dem Mikroskop verfolgen. Was passiert, wenn wir einen Gen-Kandidaten aus der Fruchtfliege *Drosophila* in die Zuckmücke *Chironomus* einschleusen? Werden die kurzen Zellen des Blastoderms von *Chironomus* daraufhin länger? Und wenn ja: Wie lange dauert es, bis dieser Effekt eintritt?

Nach erfolgtem Gentransfer beobachteten wir tatsächlich das, was wir erhofft hatten: Die Blastodermzellen von *Chironomus* verlängern sich, sie werden doppelt so lang und fast so groß wie die langen Zellen von *Drosophila*. Wie aber kann das sein? Wie kann sich das Produkt eines einzelnen Gens so geräuschlos, so fließend, so nahtlos in ein uraltes genetisches Entwicklungsprogramm einfügen und es derart sprunghaft verändern?

Betrachten wir vorab, welche biologische Funktion das Blastoderm während der Embryonalentwicklung der Fliegen hat. Zunächst muss man wissen, dass das Ei der



JUNIORPROF. DR. STEFFEN LEMKE ist seit 2017 Juniorprofessor am Heidelberg Centre for Organismal Studies (COS) der Universität Heidelberg. Nach Studium und Promotion an der Universität Göttingen forschte er als Postdoktorand an der University of Chicago in Illinois (USA) und anschließend als Emmy Noether-Nachwuchsgruppenleiter in Heidelberg. In seiner Forschung beschäftigt sich Steffen Lemke mit molekularen Erfindungen der Natur, die teilweise über 200 Millionen Jahre zurückliegen. Indem es Innovationen der Vergangenheit im Labor experimentell nachstellt, gewinnt sein Team Erkenntnisse, die dazu beitragen können, mögliche Anpassungen heutiger biologischer Systeme an unsere sich ändernde Umwelt besser vorherzusagen.

Kontakt: stefven.lemke@cos.uni-heidelberg.de

Insekten eine Besonderheit hat: Es ist sehr dotterreich. Dieser Dotterreichtum ist der Grund, warum der Anfang der Fliegenentwicklung etwas anders aussieht als der Anfang der Entwicklung vieler anderer Tiere. Typischerweise ist es so, dass sich eine befruchtete Eizelle teilt; es entstehen erst zwei Zellen, diese teilen sich wieder, und so geht es immer weiter fort, bis genug Zellen für ein erstes Gewebe vorhanden sind: das Blastoderm. Die große Menge an Dotter im Fliegenei aber lässt diese frühen Zellteilungen nicht zu, vermutlich, weil es viel zu aufwendig ist, zarte Zellmembranen durch den zähen Dotter des Eis zu ziehen. Statt der kompletten befruchteten Eizelle teilt sich bei Insekten nur der Zellkern, immer und immer wieder. Zum Schluss ist die Eizelle voller Zellkerne, es ist ein „Synzytium“ entstanden, eine mehrkernige Zelle. Zu einem bestimmten Zeitpunkt wandern die meisten dieser Zellkerne an die Außenseite der Eizelle (Eirinde, Cortex), auch dort teilen sie sich noch mehrmals. Schaut man sich Bilder dieser Entwicklungsstufe zum ersten Mal in einem Lehrbuch an, fragt man sich ernsthaft, wie aus diesem Durcheinander von Dotter und Kernen je ein erstes strukturiertes Gewebe wie das Blastoderm entstehen soll, aus dem sich nach Zellwanderungen und Einfaltungen schließlich ein kompletter Fliegenkörper entwickelt.

Ein sehr erfolgreiches Prinzip

Wenn es auch aufgrund des Dotterreichtums zunächst nicht möglich ist, Zellen zu bilden – die Zellbildung ist ein Muss. Sie muss nachgeholt werden, sobald der Aufwand geringer ist. Dieser Zeitpunkt des geringsten Aufwands kommt vorhersehbar im Entwicklungsweg jeder Fliege: Alle Zellkerne haben sich ordentlich im Cortex des Eis angeordnet, der letzte Kern hat sich geteilt. Jetzt wird jeder einzelne Kern von einer Membran umschlossen, es wird noch ein wenig Zytoplasma mit eingepackt, ein paar Mitochondrien und weitere Elemente kommen auch noch hinzu – fertig ist die Zelle. Bei *Drosophila* entstehen auf diese Weise 6.000 Zellen auf einmal.

Das scheint ein sehr erfolgreiches Prinzip zu sein, denn es ist allen Fliegen gemeinsam. Von Fliege zu Fliege unterscheidet sich nur, wie die Membranen eingezogen werden und wie sich die Membranen auf der Unterseite zur künftigen Zelle schließen: Dieses Detail ist Teil des Geheimnisses der kurzen und langen Zellen.

Zum Zusammenschluss der Membranen verhilft eine Art Kabel, das aus fadenförmigen Proteinen (Mikrofilamenten) besteht. Es schnürt die Membran auf der Unterseite ähnlich wie ein Gummizug ab, der einen Turnbeutel zuzieht. Der Zeitpunkt der Abschnürung entscheidet über das künftige Aussehen der Zellen: Unter dem Mikroskop ist zu beobachten, wie sich das Kabel der künftigen langen Zellen nur schwer vom Zellrand löst, es dauert eine Weile, bis sich der Ring schließt. Löst sich das Kabel hingegen

Centre for Organismal Studies

Das Centre for Organismal Studies (COS) ist das größte lebenswissenschaftliche Forschungszentrum an der Universität Heidelberg. Die Wissenschaftler:innen am COS erforschen die komplexen biologischen Mechanismen lebender Systeme über alle Größenskalen und Organisationsstufen hinweg: von der molekularen Analyse über die Ebene der Zelle bis hin zur Gesamtheit eines Organismus im Kontext mit seiner Umwelt. Das Zentrum, das 2010 aus einem Zusammenschluss der Institute für Zoologie und Pflanzenwissenschaften entstand, gehört zu den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen der Universität Heidelberg. Derzeit besteht es aus 16 Abteilungen und vier unabhängigen Nachwuchsgruppen; insgesamt arbeiten hier aktuell 35 Forschungsgruppen mit rund 300 Mitarbeiter:innen. Der Botanische Garten Heidelberg ist mit einer eigenen Organisationsstruktur ebenfalls im COS eingebunden.

www.cos.uni-heidelberg.de

THE GREAT INNOVATOR

LIFE'S ANSWER TO CHANGE

STEFFEN LEMKE

Nature is a magnificent inventor, as it constantly adapts to a changing environment. This has created an immeasurable diversity of species – and wiped out some of them forever. Understanding such innovations of the past may help us predict and prepare for changes at the present time and in the future. But breaking down nature's magic into simple molecular principles isn't always easy. When we want to look over evolution's shoulder, the biggest challenge is the need to travel in time. How can we observe events millions of years in the past? How do we single out individual steps of ancient innovations, how do we bring them to life in the lab and test their power for change?

In my lab, our journey into the past started with a comparison of fly genomes. Because flies – in particular *Drosophila melanogaster* – have been studied for over a century, innovations in their genomes and bodies have a reasonable chance of being linked to a specific time in the past. Our approach led to the identification of a set of new genes that originated about 160 million years ago and are responsible for providing the raw material that goes into making a fly – a simple sphere of cells. We learned that flies could grow from spheres of short or tall cells, we explored the potential effects of such differences in cell architecture, and we realised that at least some of nature's inventions can be traced back to simple switches that have the power to effect rapid and very significant changes in the development of living organisms. ●

JUNIOR PROF. DR STEFFEN LEMKE became a Junior Professor at the Heidelberg Centre for Organismal Studies (COS) in 2017. He studied and earned his doctorate at the University of Göttingen, was a postdoctoral researcher at the University of Chicago in Illinois (USA) and then headed an Emmy Noether Junior Research Group in Heidelberg. Steffen Lemke investigates molecular inventions made by nature up to 200 million years ago. By simulating past innovations in laboratory experiments, his team gains information that may help us better predict how current biological systems will adapt to our changing environment.

Contact: steffen.lemke@cos.uni-heidelberg.de

“A look at the family tree tells us when the last common ancestors of present-day species lived and what they looked like.”

einfacher vom Zellrand ab, kann es die Zelle früher schließen – so entsteht eine kleinere, eine kurze Zelle. Die ausschlaggebende Rolle spielt offenbar ein Protein, das sich gezielt am unteren Rand der Zelle anlagert – und zwar genau dann, wenn sich der „Gummizug“ vom Rand lösen und die Zelle schließen möchte. Es sorgt dafür, dass der Gummizug stabil und länger offen bleibt: Die Zelle schließt sich erst später und wird entsprechend länger. Dieses Protein ist es, das am Anfang der Erfindung der langen Zellen zu stehen scheint.

Ein eigenes Forschungsfeld

Eine wichtige Frage bleibt: Ob kurz oder lang – sind kurze oder lange Zellen in einem embryonalen Gewebe nicht einfach eine Laune der Natur? Macht es überhaupt einen Unterschied, bietet es in der Fliegenentwicklung irgendeinen Vorteil, ob ein Blastoderm aus kurzen oder langen Zellen besteht? Noch genauer gefragt: Hat ein Blastoderm aus langen Zellen andere, womöglich bessere biologische Eigenschaften als ein Blastoderm mit kurzen Zellen?

Um das herauszufinden, haben wir Fliegenembryonen in Salzwasser gelegt. Auf diese Weise konnten wir ihnen unter kontrollierten Bedingungen Wasser – einen wichtigen Lebens- und Umweltfaktor – entziehen. Dabei stellte sich heraus: Embryonen mit einem Blastoderm aus kurzen Zellen schrumpeln viel schneller ein und verlieren viel schneller ihre Form als Embryonen mit einem Blastoderm aus langen Zellen. Aus dieser Beobachtung lässt sich schließen, dass ein Gewebe, das aus langen Zellen besteht, stabiler ist und weniger schnell kollabiert. In jedem Fall ist ein Embryo mit langen Zellen besser gegen einen kurzfristigen Verlust von Wasser geschützt.

Er hat bessere Überlebenschancen, weil es ihm gelingt, sich an Austrocknungen anzupassen.

Alles in allem sprechen unsere Forschungsarbeiten dafür, dass manche Erfindungen der Natur auf neue Gene zurückzuführen sind, die – ähnlich, wie es ein umgelegter Schalter tut – die Entwicklung eines Lebewesens sehr deutlich und schnell verändern. Wie diese neuen Gene entstehen, ist eine spannende Frage, der sich mittlerweile ein eigenes Forschungsfeld widmet. Auch wir wollen in Zukunft weiter nach solchen neuen Genen suchen. Wir wollen verstehen, zu welchen Erfindungen sie beitragen, und wir wollen wissen, wie oft die Natur diesen Weg für ihre Anpassungen an eine sich ständig ändernde Umwelt gewählt hat. In diesem Zusammenhang interessiert uns auch, wie es zur „Superpower“ einzelner Arten kommt, die selbst unter extremsten Bedingungen überleben können. Wie haben sich diese Arten im Laufe der Erdgeschichte angepasst? Und sind diese Arten mit ihren herausragenden Eigenschaften womöglich gerade dabei, sich den dramatisch ändernden Umweltbedingungen der Gegenwart anzupassen? Um diese Fragen zu beantworten, werden wir interessante Arten aus ihrer natürlichen Umgebung in unseren Laborzoo holen, sie phänotypisch beschreiben und durch den Vergleich mit anderen Arten lernen, welchen Weg ihre Veränderungen im Laufe der Erdgeschichte genommen haben. ●

„Anhand des Stammbaums lässt sich erkennen, wann heute lebende Arten ihre letzten gemeinsamen Vorfahren hatten und wie diese aussahen.“