

VIER MILLIARDEN JAHRE INNOVATION

Biologische Systeme sind trotz ihrer Komplexität unglaublich robust, gleichzeitig sind sie aber auch sehr innovativ. Weshalb das so ist, versucht der Evolutionsbiologe Andreas Wagner herauszufinden. Von Felix Würsten

Es gibt wohl kaum etwas Komplexeres auf dieser Erde als einen lebenden Organismus. Der menschliche Körper beispielsweise besteht aus Dutzenden Billionen von Zellen, jede Zelle wiederum aus Milliarden von Molekülen, jedes Protein aus Hunderten bis Tausenden von Aminosäuren. «Eigentlich würde man erwarten, dass solch komplexe Strukturen nicht stabil sind, sondern wie Kartenhäuser zusammen-

brechen», erklärt Andreas Wagner, Professor am Biochemischen Institut der Universität Zürich. «Doch offensichtlich ist das nicht der Fall, im Gegenteil: Biologische Systeme sind äusserst robust. Sie sind zum Beispiel fähig, sich ständig ändernden Umgebungsbedingungen anzupassen.»

Und biologische Systeme verfügen noch über eine zweite bemerkenswerte Eigenschaft: Sie

sind innovativ und entwickeln sich kontinuierlich weiter. «Im Grunde genommen blicken wir auf vier Milliarden Jahre Innovationsgeschichte zurück», bringt es Andreas Wagner auf den Punkt. In dieser langen Zeit gab es nicht nur zahllose kleinere Innovationen wie etwa die Fähigkeit von Bakterien, toxische Substanzen als Lebensgrundlage zu nutzen, sondern auch fundamental neue Entwicklungsschritte wie die Photosynthese. Aus evolutionsbiologischer Sicht stellt sich daher die Frage: Warum sind biologische Systeme robust und innovativ zugleich? Gibt es einen grundlegenden Mechanismus, der dies erklären könnte? Andreas Wagner geht mit seinem Team dieser Frage bereits seit mehreren Jahren nach, indem er die Funktionsweise von biologischen Systemen auf verschiedenen Ebenen miteinander vergleicht und mit Computermodellen nachzubilden versucht. Ein erstes wichtiges



«Die Entwicklung des Lebens folgt Gesetzmässigkeiten, die wir erst ansatzweise verstehen.» Andreas Wagner, Biologe

Prinzip lässt sich bereits auf der untersten Stufe, auf der Ebene der Proteine, erkennen. Betrachtet man eine Eiweissstruktur, dann besteht diese aus einer klar definierten Abfolge von Aminosäuren. Wechselt man nun eine oder mehrere dieser Aminosäuren aus, kann es sein, dass die Funktion des Proteins trotzdem noch erhalten bleibt. Ein Protein gilt unter diesem Gesichtspunkt also als umso robuster, je mehr Änderungen es tolerieren kann.

ROBUSTE PROTEINE

Doch wie robust können Proteine überhaupt sein? «Wenn man von einer einfachen Proteinstruktur mit 100 Aminosäuren ausgeht, dann gibt es, weil insgesamt 22 verschiedene Aminosäuren zur Verfügung stehen, einen Sequenzraum bestehend aus 22^{100} theoretisch möglichen Kombinationen», erklärt Andreas Wagner. «Nimmt man nun ein einzelnes Protein aus dieser Menge, dann stellt dieses einen Punkt in diesem Raum dar. Wir haben nun berechnet, wie weit man sich von diesem Punkt aus im Sequenzraum bewegen kann, ohne dass die Funktion des Proteins verändert wird.» Das Resultat der Simulation war verblüffend: In günstigen Fällen kann man im Sequenzraum sozusagen vom einen Ende bis ans andere gehen; es gibt also Proteine, die eine völlig andere Aminosäuren-Zusammensetzung haben und dennoch die gleiche Funktion erfüllen wie die ursprüngliche Verbindung.

Dass es diese Vielfalt an funktionell gleichwertigen Strukturen nicht nur in der virtuellen Computerwelt, sondern auch in der biologischen Realität gibt, zeigt das Beispiel der Globuline. Diese Proteine sind bei vielen Tierstämmen für den Sauerstofftransport verantwortlich, so auch bei den Säugetieren, wo sie im Hämoglobin vorkommen. Vergleicht man die Struktur der verschiedenen Globuline in Hinblick auf die Aminosäuren-Abfolge, dann zeigt sich, dass die Überlappung im Extremfall weniger als sieben Prozent beträgt. «Die Globuline bestehen also teilweise aus praktisch völlig anderen Aminosäuren», hält Andreas Wagner fest.

Eine vergleichbare Vielfältigkeit lässt sich auch auf der Ebene der Zellen beobachten. Mit seiner Gruppe hat Andreas Wagner ein Modell entwickelt, mit dem das Verhalten eines zel-

lulären Netzwerks mit einer bestimmten Anzahl Gene simuliert werden kann. Jedem Gen wird dabei zugeschrieben, für welche Proteine es codiert und wie es die Funktion der anderen Gene beeinflusst. Schritt für Schritt verändert sich dann das Modellsystem während der Simulation, bis sich ein stabiler Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Basierend auf dem anfänglichen «Genotyp» entsteht so ein «Phänotyp» mit charakteristischen Eigenschaften. Der Clou ist nun, dass verschiedene Netzwerke zum gleichen Resultat führen. «Bereits bei einfachen Systemen mit wenigen Genen gibt es eine unglaublich grosse Zahl von Genotypen, die den gleichen Phänotyp erzeugen», erzählt Andreas Wagner.

BIOLOGISCHER TRUGSCHLUSS

Der Schluss liegt nahe: In biologischen Systemen gibt es für die überwiegende Mehrheit der Probleme offenbar mehrere Lösungen. Auch hier bestätigt ein Beispiel aus der Praxis den Befund der Modellrechnungen: Bereits Ende der Achtzigerjahre entdeckten Forscher, dass das Bicoid-Gen für die Embryonalentwicklung der Fruchtfliege *Drosophila* eine entscheidende Rolle spielt. Deshalb ging man davon aus, dass dieses Gen bei der Insektenentwicklung generell eine Schlüsselrolle einnimmt – ein Trugschluss, wie sich später zeigte: Den meisten Insekten fehlt das Bicoid-Gen, ihre Entwicklung wird demnach von anderen Genen gesteuert. «Um zu verstehen, wie metabolische Prozesse in Zellen ablaufen, reicht es eben nicht, die Funktionsweise von einzelnen Genen zu verstehen, sondern man muss das gesamte Netzwerk an Wechselwirkungen beachten», hält Andreas Wagner fest.

Immer mehr zeigt sich dabei, dass zelluläre Netzwerke sehr flexibel organisiert sind. «Man kann in solchen Netzwerken auch zentrale Teile ausschalten, ohne dass die Funktion grundsätzlich beeinträchtigt wird», stellt Andreas Wagner fest. «Das ist ein wichtiger Grund, warum biologische Systeme so robust sind.» Die Abläufe in Zellen vergleicht der Evolutionsbiologe mit dem Verkehrsfluss auf einem gut ausgebauten Strassennetz: Wenn eine einzelne Strasse gesperrt ist, bringt das den Verkehr noch nicht zum Erliegen, da es Ausweichrouten gibt.

Der gleiche Mechanismus, der für die Robustheit von biologischen Systemen verantwortlich ist, spielt aber auch bei der Evolution eine zentrale Rolle. Wenn man auf der Ebene der Proteine den erwähnten Sequenzraum betrachtet, dann hat jedes Protein in diesem Raum ein Spektrum von benachbarten Strukturen mit teilweise ganz anderen Funktionen. Weil es nun in diesem Sequenzraum unterschiedliche Strukturen mit gleicher Funktion gibt, entstehen völlig neue Entwicklungsmöglichkeiten. Bestehende und bewährte Strukturen können sich zunächst so verändern, dass keine funktionelle Änderung damit verbunden ist. Die Entwicklung hin zu neuen Funktionen kann somit von verschiedenen Startpunkten aus erfolgen. Auch auf der Zellebene führt die Tatsache, dass verschiedene Abläufe zu gleichen Resultaten führen und metabolische Prozesse nicht einfach linear ablaufen, zu ganz anderen Entwicklungsmöglichkeiten.

EVOLUTION IST MEHR ALS ZUFALL

Dass die Evolution durch zufällige Mutationen und natürliche Auslese getrieben wird, wie dies Charles Darwin bereits vor mehr als 150 Jahren postulierte, steht für Andreas Wagner fest. «Allerdings läuft dieser Prozess nicht einfach unstrukturiert ab, denn wir beobachten in der Realität ja nicht alle möglichen Variationen. Das Genotypnetzwerk, bei dem aus verschiedenen Genotypen gleiche Phänotypen entstehen, strukturiert die Variation.» Und das wiederum hat enorme Konsequenzen für die Evolution: «Vieles am Lebendigen ist sicherlich historischer Zufall», meint Andreas Wagner. «Dennoch bin ich überzeugt, dass die Entwicklung des Lebens Gesetzmässigkeiten folgt, die wir erst ansatzweise verstehen.»

KONTAKT Prof. Andreas Wagner, Biochemisches Institut der Universität Zürich, aw@bioc.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT Olivier Martin, Université Paris-Sud, Orsay; Uwe Sauer und Jörg Stelling, ETH Zürich; Marc Hafner, Heinz Koepl, Martin Hasler, EPF Lausanne

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds; SystemsX.ch; Europäische Union (Marie Curie Programm); Forschungskredit Universität Zürich