

Über genetische Schalter bei Stichlingen

Zusammenfassung: Studien an Stichlingen zeigen, daß nur wenige Veränderungen an einigen bestimmten Stellen im Erbgut im Erbgut der Fische genügen, um größere Veränderungen im Aussehen zu verursachen. Die Untersuchungen deuten darauf hin, daß es ein fein abgestimmtes Netz von genetischen Programmen gibt, die durch einige wenige „Schaltergene“ gesteuert werden. Die Herkunft der Bauteile wird durch diese Befunde jedoch nicht erklärt.

Kleine Fische – großartiges Modell. Stichlinge sind bei uns als kleine Süßwasserfische bekannt. Ihr Name leitet sich von den stacheligen Rückenflossen ab. Doch gibt es Stichlinge weltweit in mehreren Arten und Varianten und das nicht nur im Süßwasser. Die im Meer lebenden Arten besitzen seitliche Panzerplatten, z.T. mit stacheligen Auswüchsen. Man vermutet, daß dadurch der effektive Durchmesser des Fisches erhöht wird. Dies schreckt Raubfische ab, die ungern auf Stacheln und Knochen herumkauen. Die Süßwasser-Stichlinge besitzen entweder verkleinerte oder gar keine Seitenstacheln und Panzerplatten. Unklar ist, ob dies dadurch zu erklären ist, daß im Süßwasser weniger Calcium für den Knochenaufbau zur Verfügung steht, oder dem Meer vergleichbare Raubfische fehlen. Man vermutet, daß marine (im Meer lebende) Stichlinge einst in Seen zurückblieben, die sich durch die Eiszeit (bzw. den Rückzug des Eises) gebildet hatten. Als im Laufe der Zeit die Seen ausstüßten, konnten sich die Stichlinge an die neuen Bedingungen anpassen. Da diese nacheiszeitlichen Seen geologisch gesehen jung sind (ca. 22.000 Jahre), wird vermutet, daß der Verlust der Seitenstacheln bzw. Panzerplatten innerhalb von 10.000 oder weniger Generationen „evolvierte“.

Mittlerweile sind Stichlinge zu einem interessanten Tiermodell für Anpassungsleistungen geworden, denn marine und im Süßwasser lebende Stichlinge können fruchtbar miteinander gekreuzt werden. Der Effekt von verschiedenen Genen bzw. deren Mutation läßt sich dadurch viel besser untersuchen, als wenn man auf reine Genvergleiche angewiesen wäre. Mittlerweile sind in kürzester Zeit verschiedene Studien zur Panzerung und deren genetischen Grundlage erschienen, die für die Forscher Erstaunliches zu Tage brachten (CRESKO et al. 2004, PENNISI 2004).

Panzerung genetisch festgelegt. Wieviele genetische Veränderungen sind tatsächlich notwendig, um neue Merkmale in natürlichen Populationen zu evolvieren? Sind in Fällen paralleler Evolution die genetischen Veränderungen dieselben oder jeweils anders? Diese Fragen brennen Evolutionsforschern

unter den Nägeln, sind aber schwierig zu beantworten. Zwar gibt es ein paar wenige Untersuchungen zu Fruchtfliegen, bislang aber nicht für Wirbeltiere. COLOSIMO et al. (2004) wählten nun die Stichlinge als Untersuchungsobjekt und kreuzten marine Arten (kompletter Panzer und seitliche Stacheln) mit Süßwasser-Vertretern (keine bzw. kaum Panzerung oder Seitenstacheln). Diese Kreuzungsversuche ergaben, daß eine eng umgrenzte Region auf dem Chromosom IV für die Veränderlichkeit in der Panzerung ausschlaggebend ist. Diese Region kommt in zwei Varianten (Allelen) vor, eine wird als „A“, die andere als „a“ bezeichnet. Fische mit dem Erbgut AA haben fast immer eine volle Panzerung, solche mit aa sind fast nie seitlich gepanzert und Fische mit der Kombination Aa zeigen volle oder teilweise Panzerung (Abb. 1).

Modifizierung. Zugleich ergaben die Kreuzungsversuche, daß neben diesem hauptverantwortlichen Genort weitere vorhanden sein müssen, denn die Kombination aus A oder a allein erklärt nicht alle Formen der Nachkommenschaft. Die sogenannte Modifizierung geschieht durch drei weitere Genorte. Der Effekt eines einzelnen modifizierenden Gens kann darin liegen, daß eine einzige weitere Knochenplatte mehr oder weniger ausgebildet wird, alle drei Genorte zusammen können aber einen starken kombinierten Effekt von bis zu 15 Knochenplatten ausmachen. Dieser Kombinationseffekt war unerwartet. Theoretische Studien

Wenige „gezielte“ Veränderungen
im Erbgut der Fische genügen,
um größere Veränderungen
im Aussehen zu verursachen.

weisen darauf hin, daß sich Gene mit solchen Kombinationseffekten in Populationen schneller durchsetzen könnten als eine rein auf Gen A bzw. a beruhende Regulierung der Knochenplatten. Dadurch wird die vergleichbar schnelle Evolution (in Kombination mit einem starken Selektionsdruck hin zu ungepanzerten Arten) laut den Autoren der Studie erklärbar.

Schaltergene. Die gefundenen Genorte zur Regulierung der Panzerung bei Stichlingen sind höchstwahrscheinlich bei Populationen auf der ganzen Welt dieselben. Ähnliche Zusammenhänge ließen sich bei der Pigmentierung und dem Hauttyp von Fliegen finden oder der Dunkelfärbung von Vogel-

und Säugetierpopulationen (Melanismus). Immer wieder sind, auch in weit voneinander entfernten Populationen, dieselben Gene betroffen, die eine solche Veränderung auslösen. Die Autoren der Studie schreiben daher: „Wiederholter Gebrauch von bestimmten Genen könnte also ein verbreitetes Phänomen bei paralleler Evolution größerer gestaltlicher Änderungen von natürlichen Populationen sowohl in Wirbeltieren als auch bei Wirbellosen sein. Wieso,“ so fragen die Wissenschaftler weiter, „werden einige Gene bevorzugt benutzt, wenn ähnliche Auswirkungen [Phänotypen] in verschiedenen natürlichen Populationen parallel evolvieren?“ (zitiert aus COLOSIMO et al. 2004). Drei Antworten sind möglich:

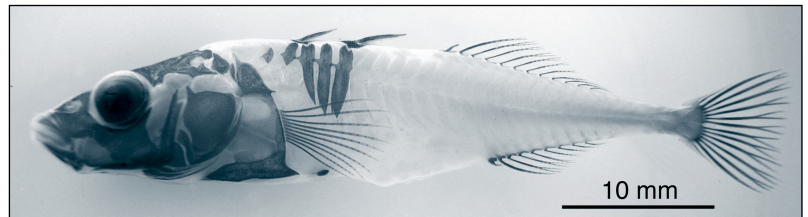
- Gene, die eine Reduktion in der Anzahl der Panzerplatten verursachen, mögen in geringer Anzahl (Frequenz) in der Ausgangspopulation bereits vorhanden sein. In diesem Fall würden lediglich bereits bestehende genetische Änderungen ausgewählt und dadurch eine Evolution vorgetäuscht.

- Manche Gene sind für Mutationen besonders empfänglich, sei es durch ihre Größe, Struktur der regulierenden Anteile oder der Anwesenheit von „hotspots“ für die Umlagerung, Einfügung oder Verlust von Genteilen.

- Nur eine sehr begrenzte Anzahl von Änderungen (Mutationen) erlaubt die Entstehung einer bestimmten Struktur (hier: Anzahl und Art der Panzerung), ohne nachteilig für die Überlebensrate der Nachkommen zu sein.

Eine weitere aktuelle Studie scheint die erste Antwort zu bestätigen: In einem See waren alle Fische vergiftet worden und man konnte die Neueinwanderung beobachten. Acht Jahre nach dem Giftvorfall waren in dem See wieder Stichlinge zu finden, allerdings hatten 96% eine volle Panzerung, stammten also aus dem (naheliegenden) Meer. Nur drei Jahre später hatten nur noch 39% eine Panzerung und nochmals sieben Jahre später waren nur noch 25% gepanzert. Die Wissenschaftler, die an dieser Studie beteiligt waren, schlossen aus der hohen Geschwindigkeit der beobachtbaren Verschiebung, daß die für den Verlust von Panzerplatten verantwortliche Genvariante (also *a*) schon in der marinen Population vorhanden gewesen sein muß. In diesem Fall handelt es sich also nicht um Evolution im eigentlichen Sinn, sondern um eine Verschiebung in der Anzahl von (bereits existierenden) Genvarianten (sog. Allelfrequenz-Verschiebung).

„Kleinigkeiten“. Offenbar sind also nur einige wenige „gezielte“ Veränderungen im Erbgut der Fische notwendig, um größere Veränderungen im Aussehen zu verursachen. Keinesfalls sind die Veränderungen des Erbguts zufällig verteilt. Überraschend ist die Beobachtung, daß durch die Veränderung des Panzerungsgens in seinen Varianten



A und *a* nicht nur die Panzerung verändert wird. Mit der Panzerung wird eine ganze Bandbreite an Knochen verändert, u.a. auch die Kieferform sowie die Knochen, die die Kiemendeckel schützen. Das hatten die Wissenschaftler nicht erwartet, aber Zuchtversuche offenbarten immer wieder dasselbe Muster: Kleine DNA-Abschnitte haben einen großen Effekt auf die Panzerung und den Knochenbau.

Abb. 1: Viel, wenig, weg. Stichlinge verlieren im Süßwasser ihre knöchernen Panzerplatten (Mitte), sowie die Beckenstacheln (unten). (Foto: W. CRESKO, University of Oregon, Abdruck mit freundlicher Genehmigung)

Beckenstacheln – ein weiteres Beispiel. Ein ähnliches Muster wie bei der Panzerung der Stichlinge fand man bei der Reduktion der Beckenstacheln: Eine DNA-Region (Ptx1) ist hauptverantwortlich für die An- oder Abwesenheit von Beckenstacheln, während vier weitere Regionen im Erbgut für eine Modifikation zuständig sind. Da man hier die genaue genetische Region ausfindig machen konnte, war ein Sequenzvergleich zwischen den beiden Varianten möglich. Zur Überraschung der Forscher sind die Gene aus beiden Formen identisch. Das heißt also, daß nicht Ptx1 selbst betroffen ist, sondern dessen *Regulation*. Ist es eingeschaltet, so entwickeln die Fische Beckenstacheln, ist es ausgeschaltet, so sind die Beckenstacheln stark reduziert oder entfallen ganz (SHAPIRO et al. 2004; SHUBIN et al. 2004).

Genetische Programme? Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die vorherrschende Sichtweise, daß Evolution in kleinen, langsamen und zufälligen Schritten vor sich geht, für Stichlinge offenbar nicht gilt. Hingegen gewinnt die These von H. Allen ORR (PENNISI 2004) an Gewicht, daß nur ein paar Gene, im Extremfall ein einziges, für die Veränderung zuständig sind und das selbst über lange evolutionäre Zeiträume. Diese Sichtweise spricht für ein fein abgestimmtes Netz von genetischen Pro-

grammen, die durch einige wenige „Schaltergene“ gesteuert werden. Ob diese Netzwerke flexibel genug sind, um beispielsweise die Entstehung bzw. das Auftreten von Beinen bei Landtieren aus Fischflossen zuzulassen, muß zukünftigen Forschungen überlassen werden.

Abschließend sei noch bemerkt, daß die *Evolution* (im Sinne von *Höherentwicklung*) von Panzerplatten der Beckenstacheln (d.h. ihre *erstmalige Entstehung* bei nicht gepanzerten bzw. bestachelten Stichlingsvorfahren) durch die obigen geschilderten Befunde nicht erklärt wird.

Niko Winkler

Literatur

- CRESKO WA, AMORES A, WILSON C, MURPHY J, CURREY M, PHILLIPS P, BELL MA, KIMMEL CB & POSTLETHWAIT JH (2004) Parallel genetic basis for repeated evolution of armor loss in Alaskan threespine stickleback populations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6050-6055.
- PENNISI E (2004) Changing a fish's bony armor in the wink of a gene. *Science* 304, 1736-1739.
- SHAPIRO MD, MARKS ME, PEICHEL CL, BLACKMAN BK, NERENG KS, JONSSON B, SCHLUTER D & KINGSLEY DM (2004) Genetic and developmental basis of evolutionary pelvic reduction in threespine sticklebacks. *Nature* 428, 717-723.
- COLOSIMO PF, PEICHEL CL, NERENG K, BLACKMAN BK, SHAPIRO MD, SCHLUTER D & KINGSLEY DM (2004) The Genetic Architecture of Parallel Armor Plate Reduction in Threespine Sticklebacks. *PLoS Biology* 2, 1-7.
- SHUBIN NH & DAHN RD (2004) Lost and found. *Nature* 428, 703-704.

Evolution virtueller Lebewesen?

Zusammenfassung: LENSKI et al. (2003) untersuchten zufällige Änderungen an Computer-Programmen, um neue Erkenntnisse über biologische Evolutionsprozesse zu gewinnen. Insbesondere wollten sie demonstrieren, daß die Entstehung „komplexer“ Merkmale durch die bekannten Evolutionsfaktoren möglich sei. Eine kritische Analyse ihrer Vorgehensweise zeigt jedoch, daß der Ansatz zur Abbildung der behaupteten makroevolutiven Prozesse ungeeignet ist.

Die Frage, ob Mutation und Selektion von Buchstabenfolgen wie der DNA auf zufällige Weise zu neuen Informationen führen und von welcher Art die Ergebnisse sind, wurde auch auf anderen Gebieten als dem der Biologie untersucht. In neuerer Zeit werden häufig Computer verwendet, um Zeichenfolgen geringen Änderungen (Mutation) zu unterwerfen. Die so geänderten Zeichenfolgen werden anschließend bewertet, um sie nach vorgegebenen Selektionskriterien entweder zu eliminieren oder nicht; und die Ergebnisse nach vielen „Generationen“ werden zusammenfassend dargestellt.

Ein vielbeachteter Artikel zu diesem Thema erschien im Mai 2003 in der renommierten Zeitschrift *Nature*. Der Autor Richard E. LENSKI und seine Mitarbeiter stellten darin die Behauptung auf, daß die Entstehung „komplexer“ Merkmale von Organismen durch das von ihnen beschriebene technische Verfahren verdeutlicht werden könne. Robert PENNOCK, einer der Mitautoren, behauptet sogar, mit dieser Arbeit sei die Evolution eines irreduzibel komplexen Systems experimentell demonstriert worden (PENNOCK 2004, 141).

Vorgehensweise. An Stelle eines echten Organismus wurden *kleine Programme* verwendet, die sich selbständig vermehren können. Diese Programme

können aber nur „überleben“, wenn sie bestimmte Rechenaufgaben lösen, weil sie für jede richtige Lösung „Futterpunkte“ erhalten. An Stelle von molekularbiologischen Codons der DNA besteht das Genom der Programme aus *einfachen mathematischen Befehlen*, von denen es 26 verschiedene gibt. Durch eine Zusammensetzung solcher einfacher Befehle entstehen sogenannte *Boolesche Funktionen*. Diese erzeugen bei Eingabe von zwei Werten, die beide entweder 0 („nein“) oder 1 („ja“) sein können, wiederum eine 0 oder 1 als Ausgabe. Insgesamt gibt es nach Regeln der elementaren Algebra nur 16 Boolesche Funktionen mit unterschiedlicher Bedeutung wie etwa „und“ und „oder“. Die Länge der Befehlsfolgen ist jedoch nicht begrenzt. Somit kann jede der 16 Bedeutungen auf viele verschiedene Weisen dargestellt werden. Wenn man zur Verdeutlichung anstelle von Ausdrücken mit „und“ und „oder“ einmal Ausdrücke mit + und – betrachtet, kann man zum Beispiel die beiden Ausdrücke $a+b$ und $a+b+a-a$ miteinander vergleichen. Die beiden Ausdrücke sind zwar unterschiedlich lang, bedeuten aber genau das gleiche, da sich $+a$ und $-a$ im zweiten Ausdruck aufheben und so der Wert des ersten Ausdrucks übrig bleibt. Jede arithmetische Funktion mit a und b kann also auf mehrere, ja sogar beliebig viele Weisen dargestellt werden. Dabei bleibt die Funktion immer die gleiche, und nur die Länge der Darstellung ändert sich. Genau so gibt es auch für die 16 verschiedenen Booleschen Funktionen unendlich viele (beliebig lange) Darstellungen durch Befehlsfolgen.

Die Unterscheidung zwischen der *Darstellung* einer Funktion durch Befehlsfolgen und der *Funktion selbst* ist ein ganz wesentlicher Gesichtspunkt in der Programmierung; und sie ist ebenfalls wesentlich für die Molekularbiologie, da nicht