

Der Schritt zum komplexen Leben

Alle Tiere, Pflanzen und Pilze bestehen aus Zellen, die einen Kern besitzen; so auch wir Menschen. Der grundlegende Bauplan einer solchen eukaryotischen Zelle entstand nur ein einziges Mal in vier Milliarden Jahren. Ohne diesen Schritt in der Evolution wäre komplexes Leben nicht möglich gewesen – aus Energiemangel.

Von William Martin, Nick Lane und Valérie Schmitt

Vor rund vier Milliarden Jahren entstand das Leben auf der Erde. Lange kam es nicht über das Stadium einfach aufgebauter Bakterien hinaus – bis zu einem entscheidenden Evolutionssprung: Zwei dieser primitiven Organismen verschmolzen zu einer Einheit. Der eine wurde dabei ein Teil des anderen, ein so genannter Endosymbiont. Er verlor seine Eigenständigkeit, indem er einen Teil seiner Gene und Funktionen an die ihn umschließende Zelle abgab, und entwickelte sich zu einem Organ zurück, das der Energiegewinnung dient: zum Vorfahren der heutigen Mitochondrien. Diese Entstehung der »zellulären Kraftwerke« dürfte der wesentliche Schritt in der Evolution gewesen sein, der die Entwicklung von komplexem Leben überhaupt erst ermöglichte.

Die ursprünglichen Organismen heißen Prokaryoten und umfassen Bakterien (Eubakterien) und Archaeen (Archaeobakterien). Im Wesentlichen handelt es sich dabei um Flüssigkeitsansammlungen, die von einer dünnen Membran

sowie einer festeren Zellwand umschlossen sind. In ihnen schwimmen Moleküle unterschiedlichster Größe herum und vollziehen sich die lebensnotwendigen biochemischen Reaktionen. Prokaryoten besitzen weder einen Zellkern noch sonstige kompliziertere innere Strukturen. Im Gegensatz dazu sind die Eukaryoten wesentlich komplexer aufgebaut und verfügen über einen echten Zellkern. Zu ihnen gehören neben verschiedenen Einzellern wie der Amöbe alle heutigen vielzelligen Organismen – Pflanzen, Pilze und Tiere.

Komplexe Lebewesen bestehen also ausnahmslos aus eukaryotischen Zellen. Diese sind im Durchschnitt 10 000- bis 100 000-mal so groß wie Prokaryoten und besitzen viel mehr unterschiedliche Gene und Proteine. Doch was genau ihre höhere Komplexität ermöglicht, ist bislang unklar geblieben. Denn wenn man lange genug danach sucht, findet man praktisch jedes ihrer Merkmale auch bei einzelnen Prokaryoten, allerdings immer nur eines davon: kernähnliche Strukturen, innere Membranen, lineare statt kreisförmige Chromosomen, mehr als zwei Chromosomensätze, Riesengröße, dynamische Zellskelette, ja sogar Räuber-Beute-Beziehungen und Parasitismus.

Bakterien machten also durchaus Anläufe in Richtung eukaryotischer Komplexität, brachen diese dann aber ab. Warum entwickelten sich die Eukaryoten dagegen immer weiter? Die Antwort hängt mit der Einzigartigkeit ihrer Entstehung zusammen. Alle heute existierenden Menschen, Tiere, Pilze und Pflanzen haben einen gemeinsamen Vorfahren, der vermutlich auf die Endosymbiose von zwei verschiedenen bakteriellen Urzellen zurückgeht.

Den Beweis, dass Endosymbiosen bei Prokaryoten tatsächlich vorkommen, lieferte 2001 ein Forscherteam um die Biologen Carol D. von Dohlen und William R. McManus von der Utah State University in Logan. Es entdeckte Bakterien, die innerhalb von anderen Bakterienzellen leben.

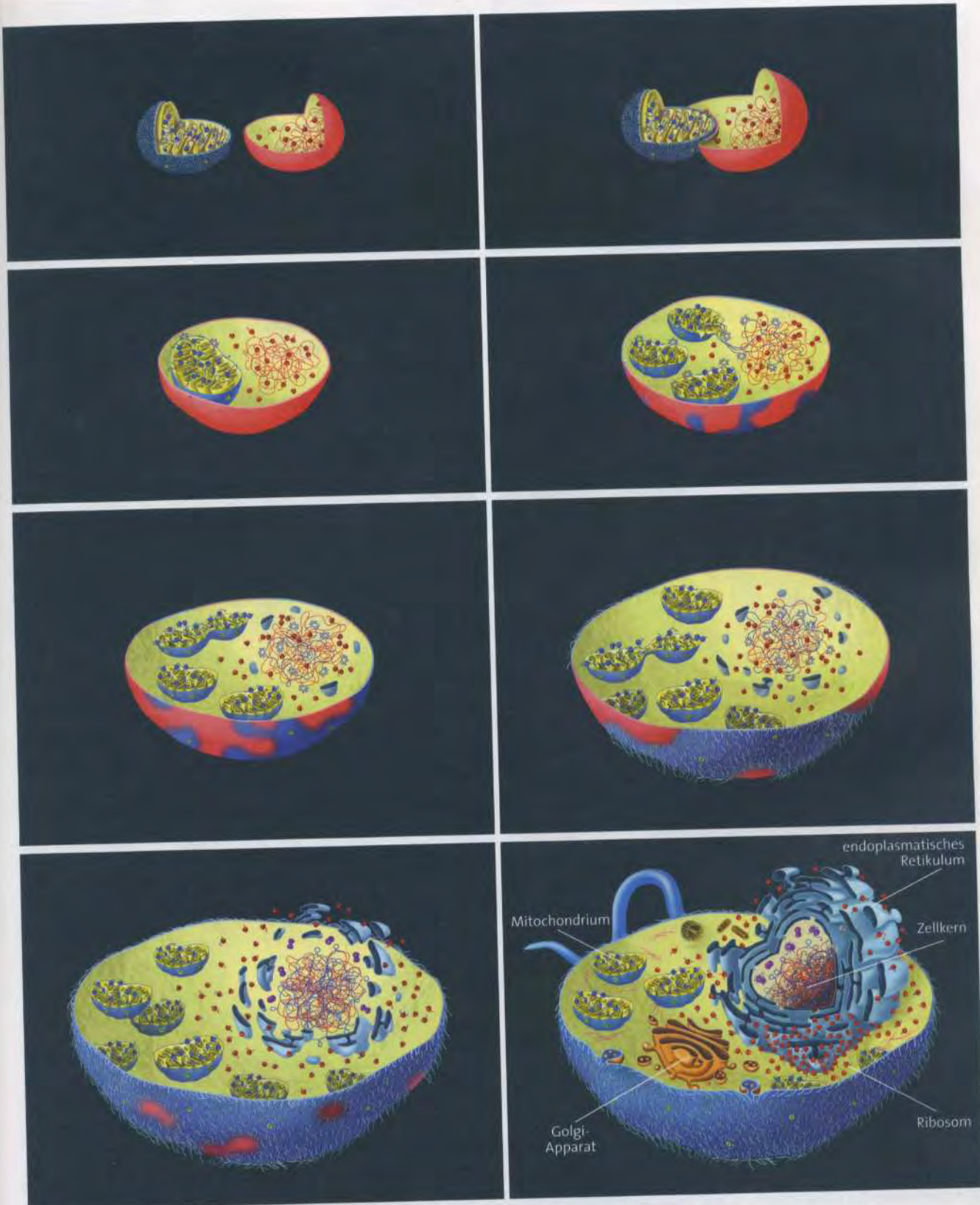
AUF EINEN BLICK

ENERGIEVERSORGUNG ALS ENTSCHEIDENDER FAKTOR

1 Komplexes Leben entstand in der Evolution wohl nur ein einziges Mal: Dabei nahm vermutlich ein Archaeobakterium eine Bakterienzelle in sich auf. Dieser Schritt ermöglichte eine enge Zusammenarbeit der beiden Zellen: eine **Endosymbiose**.

2 Die aufgenommene Zelle verlor einen Großteil ihrer – nicht mehr benötigten – Gene und entwickelte sich zu einem Vorläufer der Mitochondrien, der in vielfacher Anzahl vorkommenden Kraftwerke eukaryotischer Zellen. An ihrer durch Einstülpungen stark vergrößerten Innenmembran entsteht der **Energieträger ATP**.

3 Erst die damit massiv erhöhte Energieproduktion ermöglichte es, **neue Genfamilien samt zugehörigen Proteinen** zu entwickeln. Diese sind für komplexe Merkmale wie Vielzelligkeit und Spezialisierung nötig.



So stellen sich heute viele Zellbiologen und Evolutionsforscher die Entstehung der eukaryotischen Zelle vor: Ein Archaeobakterium (rot) nahm eine andere prokaryotische Zelle (blau) auf. Letztere begann dann, einen Großteil ihres Erbguts an erstere abzugeben oder ganz loszuwerden. Auf diese Weise von genetischem Ballast befreit, konnte sie sich vielfach vermehren und auf die Produktion von Energie spezialisieren. Dies erlaubte es im Gegenzug der Wirtszelle, komplexe innere Strukturen auszubilden.

Analysen ihres Erbguts zufolge sind Eukaryoten ursprünglich Mischwesen aus Eubakterien und Archaeobakterien. Ein Team um Cymon J. Cox und Peter G. Foster vom Natural History Museum in London sowie T. Martin Embley vom Institute for Cell and Molecular Biosciences in Newcastle verglich 2008 mit Hilfe aktueller stammesgeschichtlicher Modelle ausgewählte Gene von 40 verschiedenen Organismen, darunter so unterschiedliche wie die Bierhefe, die Taufliede und der Mensch. Laut den Ergebnissen der Forscher stammen wesentliche Komponenten der eukaryotischen Zelle, die allen untersuchten Lebewesen gemeinsam sind, von einem Archaeobakterium ab.

Möglicherweise war also der gemeinsame eukaryotische Vorfahre eine archaeobakterielle Wirtszelle mit einem endosymbiotischen Bakterium, das sich zum Mitochondrium weiterentwickelte. Alle Eukaryoten besitzen entweder Mitochondrien beziehungsweise davon abgeleitete Organellen oder haben zumindest einmal welche besessen und sie später verloren. Es ist also plausibel, dass die Ursprünge von Mitochondrien und eukaryotischen Zellen zusammenfallen. War damit die Aneignung von Mitochondrien der entscheidende Schritt zur eukaryotischen Komplexität? Wenn ja, welchen herausragenden Vorteil brachte sie? Auf den Punkt gebracht lautet die Antwort: mehr Energie – und zwar sehr viel mehr.

Buchführung für Einzeller

Pro Basenpaar DNA gerechnet verfügen Bakterien und einzellige Eukaryoten über ähnlich viel Stoffwechselenergie. Letztere besitzen jedoch im Vergleich zu Prokaryoten ein wenigstens 10 000-fach größeres Genom. Bakterien steht also erheblich weniger Energie pro Zelle zu Gebot als Eukaryoten, wie verschiedene Berechnungen bis ins Detail darlegen. So haben Proteobakterien – eine wichtige Klasse von Prokaryoten – zwar eine etwa dreimal höhere Stoffwechselrate pro Gramm Lebendgewicht als ein durchschnittlicher eukaryotischer Einzeller. Da Letzterer jedoch um etwa den Faktor 15 000 größer ist, steht insgesamt fast 5000-mal mehr Stoffwechselenergie bereit. Ähnlich ungleich liegen die Verhältnisse, wenn man die Energie pro Gen berechnet: Obwohl ein durchschnittliches Bakteriengenom mit etwa 5000 Erbfaktoren nur rund ein Viertel der Genzahl eines typischen eukaryotischen Einzellers enthält, kommt in Letzterem auf jedes Gen schätzungsweise 1200-mal mehr Energie.

Das erleichtert es ungemein, Gene in Proteine umzusetzen, denn dieser Vorgang verschlingt fast drei Viertel des Energiebudgets einer Zelle. Und genau deshalb kann sich ein bakterielles Genom auch nicht so ohne Weiteres vergrößern: Würde es nur zehnmal so viele Erbfaktoren beinhalten, benötigte die Proteinsynthese ebenfalls etwa zehnmal so viel Energie – was die Möglichkeiten der Prokaryoten bereits bei Weitem überstiege.

Größere prokaryotische Zellen arbeiten zudem energetisch weniger effizient. Das liegt daran, dass Bakterien mit Hilfe von Proteinkomplexen in ihrer Zellmembran Energie durch Synthese des Moleküls Adenosintriphosphat (ATP) ge-

Prokaryoten und Eukaryoten

Der Begriff »Prokaryot« leitet sich aus dem Griechischen ab:

»pró« für vor, vorher und »káryon« für Kern. Bei Prokaryoten liegt die DNA frei im Zellplasma, im Gegensatz zu den Eukaryoten (griechisch: eū = echt), bei denen sie von der Kernhülle umschlossen wird. Am Vorhandensein eines Zellkerns lassen sich Prokaryoten im Lichtmikroskop von Eukaryoten zuverlässig unterscheiden. Während bei Prokaryoten die DNA typischerweise ringförmig vorliegt, ist sie bei Eukaryoten auf mehrere lineare Chromosomen verteilt. Eukaryotische Zellen sind in der Regel um einiges größer als prokaryotische, bis zu 100 000-fach. Sie sind auch viel komplexer strukturiert: mit einem inneren Membransystem, einem Zellskelett und weiteren spezialisierten Strukturen.

winnen. Die Energieproduktion nimmt demnach mit der Oberfläche der Zellmembran zu, die Proteinsynthese jedoch mit dem Zellvolumen, also viel stärker, da mit der dritten statt der zweiten Potenz. Ein Gedankenexperiment verdeutlicht das Problem: Hätte ein durchschnittliches Bakterium die gleiche Genomgröße und das gleiche Volumen eines durchschnittlichen eukaryotischen Einzellers, stünde jedem seiner Gene statt 1200-mal weniger Energie etwa 200 000-mal weniger zur Verfügung als einem eukaryotischen Gen.

Damit kristallisiert sich heraus, warum Prokaryoten selten mehr als ein einziges aufwändigeres Merkmal gleichzeitig zeigen. Jedes davon kostet sehr viel Energie, da hierfür in der Regel zusätzliche Proteine entwickelt und hergestellt werden müssen. Fehlt die Energie, geht das Merkmal schnell wieder verloren. Es sind also energetische Barrieren, die den Prokaryoten den evolutiven Weg zur Komplexität versperren. Der Übergang zu Eukaryoten brachte hingegen eine Vielfalt von neuen Merkmalen mit sich, unterstützt von etwa 3000 zusätzlichen, eukaryotenspezifischen Proteinfamilien. Dieser evolutionäre Sprung benötigte allerdings um Größenordnungen mehr Energie, als ein Prokaryot aufbringen kann.

Die Erfindung der Mitochondrien bewirkte dabei die entscheidende Veränderung: Diese Zellorgane gewannen über ihre ausgedehnten inneren Membranen einen Überfluss an Energie, mit der sie ihren Wirt versorgen konnten. Damit ermöglichten sie einen gewaltigen Anstieg in dessen Genomgröße. Die bakterielle Methode der Energiegewinnung blieb bei Mitochondrien zwar grundsätzlich erhalten, aber weil die ATP-Synthese nicht mehr an die äußere Zelloberfläche gekoppelt war, brachte zunehmendes Zellvolumen dem Ur-eukaryoten keine energetischen Nachteile.

Die Energiegewinnung in Mitochondrien vergrößerte die Anzahl an Proteinen, die eine Zelle bilden kann, 10 000- bis 100 000-fach. Damit beseitigte sie den starken Selektionsdruck, alle nicht unbedingt benötigten Gene zu entfernen, der die Evolution der Prokaryoten bis heute begrenzt. Aber wenn die räumliche Abtrennung der Energieproduk-

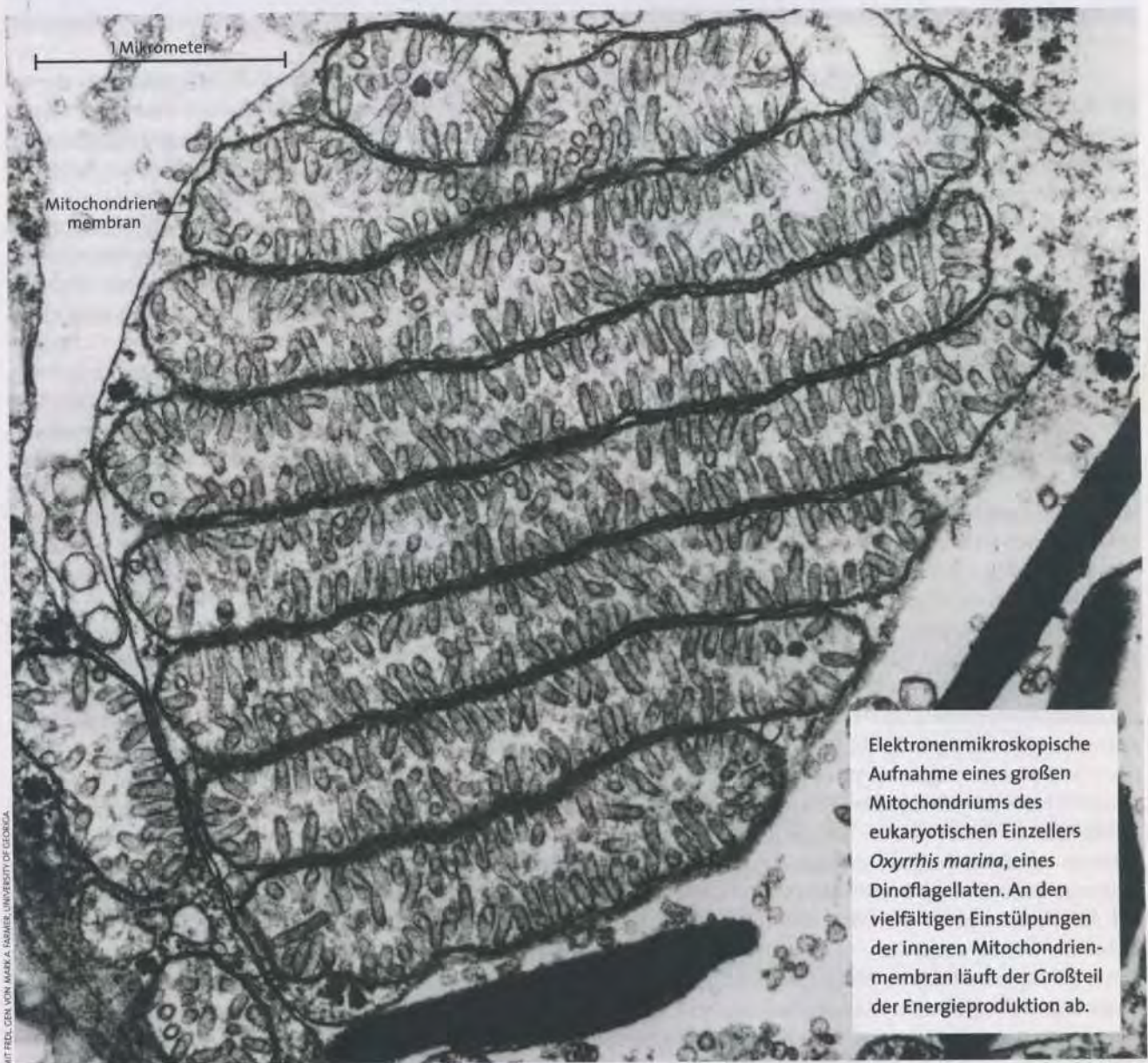
tion innerhalb der Zellen solch einen massiven Vorteil bringt, warum kompartimentieren sich Prokaryoten nicht einfach selbst? Viele von ihnen haben tatsächlich umfangreiche eingestülpte Membranen. Was hat sie dann daran gehindert, komplexer zu werden?

Gefordert: Eine äußerst feinfühlig Regulation

Die Antwort darauf liefern die Gene der Mitochondrien. Die Organellen besitzen nämlich immer noch ein eigenes kleines Genom, das Proteine für das Herzstück der Energiegewinnung kodiert: für den Elektronentransport der so genannten Atmungskette (siehe Kasten S. 44/45). Bei dieser werden Elektronen und Protonen durch die innere Membran der Mitochondrien hindurchtransportiert, was eine elektrische Potenzialdifferenz entstehen lässt, deren Feldstärke der eines Blitzes entspricht. Das hohe Membranpotenzial ist ein besonderes Merkmal bioenergetischer Organellen – also ne-

ben Mitochondrien auch der pflanzlichen Chloroplasten, in denen die Fotosynthese abläuft. Wird es gestört, stockt nicht nur die Energieproduktion, sondern es entstehen auch zunehmend gefährliche Nebenprodukte, so genannte freie Radikale, an der Membran, was in der Zelle eine Art Selbstmordautomatismus auslösen kann. Das erfordert einen besonders feinfühligsten Regulationsmechanismus.

Dadurch, dass die mitochondriale DNA (mtDNA) zentrale Proteine der Atmungskette kodiert, können einzelne Mitochondrien optimal auf Veränderungen in ihrem Membranpotenzial reagieren. Die auf mitochondriale Krankheiten spezialisierten Forscher Christophe Rocher und Thierry Letellier von der Université Bordeaux Segalen wiesen 2008 nach, dass die vollständige Menge an mtDNA nötig ist, um die Energieproduktion normal am Laufen zu halten. Das Mitochondriengenom hat sich also während der Evolution bis auf das unbedingt notwendige Mindestmaß reduziert.



Die Mitochondrien – Kraftwerke der Zellen

Die innere Mitochondrienmembran besitzt durch viele Einstülpungen eine beträchtliche Oberfläche im Vergleich zur Größe der Organelle von einigen Mikrometern. An ihr laufen biochemische Reaktionen ab, die zur Bildung des energiereichen Moleküls ATP (Adenosintri-phosphat) führen. Dieses dient dem gesamten Organismus als universelle Energiewährung.

Ein Großteil der ATP-Produktion erfolgt durch »oxidative Phosphorylierung«. Dabei bilden Molekülkomplexe in der inneren Mitochondrienmembran eine Elektronentransportkette. Elektronen, die von Trägermolekülen wie NADH aus anderen Stoffwechselprozessen eingebracht werden, wandern dabei von einem Komplex zum nächsten. Das letzte Glied dieser »Atmungskette« ist bei den meisten Mitochondrien Sauerstoff. Er nimmt zusätzlich zu den Elektronen auch Protonen, also Wasserstoffionen (H^+), auf und bildet daraus Wasser. Manche

Mitochondrien liefern aber ATP ohne Hilfe von Sauerstoff, bei kaum beeinträchtigter Energieproduktion. Sie benutzen stattdessen etwa Fumarat oder Protonen, wobei Succinat beziehungsweise molekularer Wasserstoff (H_2) entsteht. Dennoch stammen alle Mitochondrien vom selben Endosymbionten ab!

Im Zuge des Elektronentransports pumpen Komponenten der Atmungskette Protonen vom Mitochondrieninneren in den Membranzwischenraum. Das erzeugt sowohl einen Konzentrations- als auch einen Ladungsunterschied über die Innenmembran, den die Protonen durch Rückfluss nach innen ausgleichen möchten. Sie können die Membran jedoch nur durch einen speziellen Kanal passieren: die ATP-Synthase. Diese molekulare Maschine nutzt den Protonenstrom als Antrieb, um ATP aus ADP und Phosphat zusammenzusetzen – jene Phosphorylierungsreaktion, nach welcher der gesamte Vorgang benannt ist.

Um die Energieversorgung optimal zu regulieren, müssen die daran beteiligten Gene räumlich eng mit den bioenergetischen Membranen verbunden sein. Das begrenzt sowohl die Genomgröße als auch die Komplexität von Prokaryoten. Riesenbakterien illustrieren das hervorragend. Beispielsweise zeigt *Epulopiscium fishelsoni* extreme Polyploidie: Jede Zelle besitzt, in regelmäßigen Abständen entlang der Zellmembran verteilt, rund 600 000 Kopien des kompletten Genoms. Diese Bakterien sind bei etwa 0,05 Millimeter Durchmesser fast einen halben Millimeter lang – und damit sogar mit dem bloßen Auge sichtbar. Aber nur ein hauchdünner Saum an der Zellmembran gewährleistet ihre Energieversorgung, und genau hier befindet sich auch die dafür notwendige DNA.

Das größte bislang bekannte Bakterium, *Thiomargarita namibiensis*, entdeckte ein Expeditionsteam um die Mikrobiologin Heide Schulz-Vogt vom Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen Ende der 1990er Jahre vor der namibischen Küste. Es kann sogar bis zu einem dreiviertel Millimeter groß werden. Wie Schulz-Vogt 2006 in einem Buchkapitel über dieses Riesenbakterium schreibt, hat auch *Thiomargarita namibiensis* Tausende von Genomkopien an der Zellmembran verteilt. Bakterien können demnach solche Ausmaße erreichen, indem sie DNA an ihren bioenergetischen Membranen platzieren. Was aber hält sie trotzdem davon ab, echte eukaryotische Komplexität zu erlangen?

Die Antwort findet sich im Umbau der Genome, der im Rahmen der Endosymbiose erfolgte: Dabei gingen überschüssige Gene des Endosymbionten verloren oder wurden auf die Chromosomen des Wirts übertragen. Das vereinfachte die Vermehrung der Endosymbionten enorm (die durch Teilung innerhalb der Wirtszelle erfolgt). Als Ergebnis dieser Entwicklung schrumpften die Genome der Endosymbionten massiv. Im Gegensatz dazu sind bei polyploiden Riesenbakterien alle Genomkopien praktisch identisch und

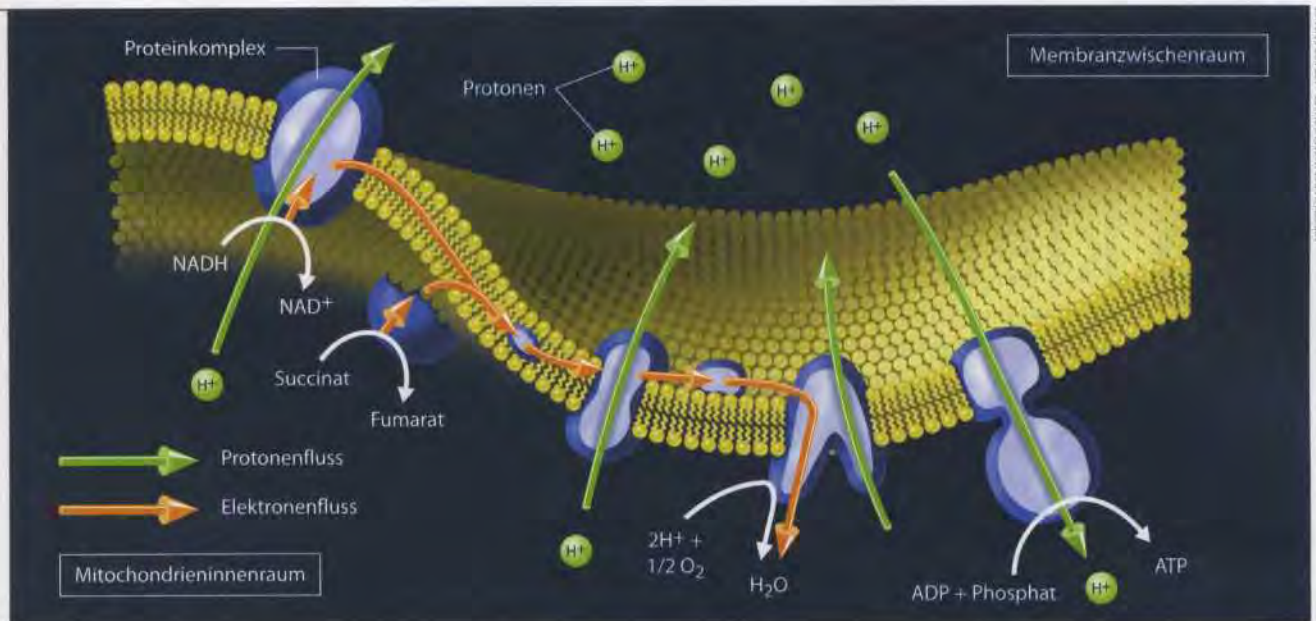
vollständig. Entscheidend ist dabei, dass das Erbgut der Endosymbionten nicht wie dasjenige des Wirts über dessen Zellkern vererbt wird, sondern über dessen Zellplasma. Das erst ermöglicht die hohe Spezialisierung der Genome, die für eine verbesserte Effizienz unabdingbar ist. Im Prinzip könnten Prokaryoten hierfür zwar so genannte Plasmide nutzen – ringförmige DNA-Moleküle mit unabhängiger Vermehrung, die für Bakterien charakteristisch sind. Irgendwelche auf Energiegewinnung spezialisierten Plasmide hat man bisher jedoch nicht gefunden.

Ein möglicher Grund dafür ist: Anders als bei Organellen, die sofort Energie liefern können, bringt die Entwicklung derartiger Plasmide beträchtliche energetische Investitionskosten mit sich – unter anderem, weil sie in hoher Anzahl produziert werden müssten und zudem eine aufwändige Maschinerie benötigt würde, um sie in regelmäßigen Abständen an der Membran zu deponieren. Diese Vorleistung hätte die Zelle erst einmal zu erbringen, bevor sie einen Vorteil daraus ziehen könnte.

Immenser Kopieraufwand als Evolutionsbremse

Da sie nicht über Mitochondrien und ihre spezialisierten Mitogenome verfügen, müssen Riesenbakterien wie *Epulopiscium* ihr komplettes Erbgut hunderttausende Male pro Generation kopieren. Zum Vergleich: Ein solcher Prokaryot mit 200 000 Genomen unterhält 760 000 Mb (Megabasen = Millionen Basenpaare) DNA; ein ähnlich großer Eukaryot muss bei 200 000 Kopien eines durchschnittlichen mitochondrialen Genoms nur etwa 6000 Mb aufrechterhalten.


Folglich reicht es nicht aus, einfach zu wachsen und Massen an DNA anzuhäufen, um Komplexität zu erreichen. *Epulopiscium* ist so groß wie ein Eukaryot und hat ähnlich viel DNA; aber wegen seiner genomischen Symmetrie ist es dazu verdammt, ein Prokaryot zu bleiben. Das Gleiche gilt für *Thiomargarita*. Keines der Riesenbakterien hat wirkliche eu-



karyotische Merkmale und Komplexität entwickelt, da ihnen die Stoffwechselenergie für die notwendigen zusätzlichen Gene fehlt. Zellen müssen dazu Energie über große Membranflächen produzieren, wofür sie kleine spezialisierte Genome in vielfacher Ausfertigung benötigen. Erst die Entwicklung eines Endosymbionten zu einem auf ATP-Produktion spezialisierten Organell und dessen Vermehrung in der Wirtszelle liefert ausreichend Energie für jene hunderttausende zusätzliche Wirtsgene und ihre Umsetzung in Proteine, dank denen die Zelle komplexer werden kann.

Das Auslagern von endosymbiontischen Genen in die Wirtschromosomen scheint dabei den entscheidenden Schritt auf dem Weg zur Komplexität darzustellen. Statt zahllose Kopien des vollständigen Genoms als Ballast mit sich herumzuschleppen, konnten eukaryotische Zellen neue Genfamilien und regulatorische Elemente entwickeln. Das öffnete die Tür zu einer Proteinevolution, die für Zellen ohne Mitochondrien unerreichbar bleibt. Ein erheblich erweitertes Repertoire an neuartigen Proteinfaltungen, -wechselwirkungen und Regulationswegen ermöglichte dann erst eukaryotische Komplexität.

Der »erste« Eukaryot vergrößerte sein Erbgut um etwa 3000 Genfamilien. Bei Eukaryoten finden sich fünfmal so viele verschiedene Proteinfaltungen wie bei Eubakterien und zehnmal so viele wie bei Archaeobakterien. Sogar die mittlere Proteinlänge ist um 30 Prozent größer als bei Prokaryoten.

Im Gegensatz zu der Hypothese, dass Zellen sich Mitochondrien im Zuge der Entwicklung von Komplexität aneigneten, deuten die Resultate der Bioenergetik also auf die genau entgegengesetzte Richtung der Evolution: Mitochondrien sind demnach die Voraussetzung für Komplexität; komplexe, eukaryotenspezifische Merkmale wie Zellzyklus, sexuelle Vermehrung, Phagozytose, Kern und Vielzelligkeit entstanden erst danach. 

DIE AUTOREN



William Martin (links) ist Professor am Institut für Molekulare Evolution der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Er interessiert sich vor allem für Endosymbiose und die frühe Zellevolution.

Nick Lane forscht am Research Department of Genetics, Evolution and Environment des University College London. Seine Hauptinteressen sind Mitochondrien und Evolution, zu denen er mehrere populärwissenschaftliche Bücher verfasst hat. **Valérie Schmitt** ist Doktorandin in der Abteilung von Professor Heike Wägele am Leibniz-Institut für Biodiversität der Tiere, Zoologisches Forschungsmuseum Alexander Koenig (Bonn), wo sie die Endosymbiose von Meeresnacktschnecken erforscht, die fotosynthetisch aktive Plastiden einlagern.

QUELLEN

- Cox, C.J. et al.:** The Archaeobacterial Origin of Eukaryotes. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 105, S. 20356–20361, 2008
- Koonin, E.V.:** The Origin and Early Evolution of Eukaryotes in the Light of Phylogenomics. In: Genome Biology 11, 209, 2010
- Lane, N., Martin, W.:** The Energetics of Genome Complexity. In: Nature 467, S. 929–934, 2010
- Müller, M. et al.:** Biochemistry and Evolution of Anaerobic Energy Metabolism in Eukaryotes. In: Microbiology and Molecular Biology Reviews 76, S. 444–495, 2012
- Rocher, C., Letellier, T.:** Influence of Mitochondrial DNA Level on Cellular Energy Metabolism: Implications for Mitochondrial Diseases. In: Journal of Bioenergetics and Biomembranes 40, S. 59–67, 2008

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1192448