



Proteine als brückenbauer der evolution

Meier, Sebastian; Oezbek, Suat

Published in:
Spektrum der Wissenschaft

Publication date:
2008

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Meier, S., & Oezbek, S. (2008). Proteine als brückenbauer der evolution. *Spektrum der Wissenschaft*, (Maj).

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Proteine als Brückenbauer DER EVOLUTION

Ein unscheinbares Nesseltier, aber Vielzeller wie wir, illustriert an seinen Miniatur-Kollagenen, wie schon winzige Mutationen große Sprünge erlauben – und gleichzeitig gleitende Übergänge, wie die Evolutionstheorie sie fordert.

Von Suat Özbek und Sebastian Meier

Evolution heißt Entwicklung und bedeutet nichts anderes, als dass eine Struktur aus der anderen hervorgeht. Veränderungen vollziehen sich auf der Ebene der Erbsubstanz DNA, äußern sich aber in den Proteinen, deren Bauanweisungen in den Genen verschlüsselt sind. Wer Evolution auf molekularer Ebene verstehen will, muss daher Form und Funktion der Proteine im Auge behalten. Wie bei allen komplexen Problemen bietet es sich an, auf einer einfachen Stufe zu beginnen, wo die Dinge überschaubarer sind. Wir beschäftigen uns daher mit einer Familie kleiner kollagenartiger Eiweißstoffe bei einem einfachen Vielzeller – dem zu den Nesseltieren gehörenden Süßwasserpolyphen. Und daran konnten wir am Institut für Molekulare Evolution und Genomik der Universität Heidelberg und am Biozentrum Basel kürzlich rekonstruieren, wie die Geburt einer neuartigen räumlichen Proteinstruktur im Lauf der Evolution verlief, und sie sogar im Labor nachstellen.

Mehr noch, wir entdeckten dabei eine verblüffende Übergangsform, erst im Reagenzglas und dann auch in der Natur: Das Molekül konnte sowohl seine alte Gestalt annehmen als auch eine ganz neue – ein idealer Trittstein für die Evolution, erzielt mit praktisch nur einer entscheidenden Mutation.

Vielleicht noch interessanter wird die Sache dadurch, dass die von uns untersuchten Minikollagene Bestandteile eines Schutz- und Beutefangsystems sind, das den Nesseltieren

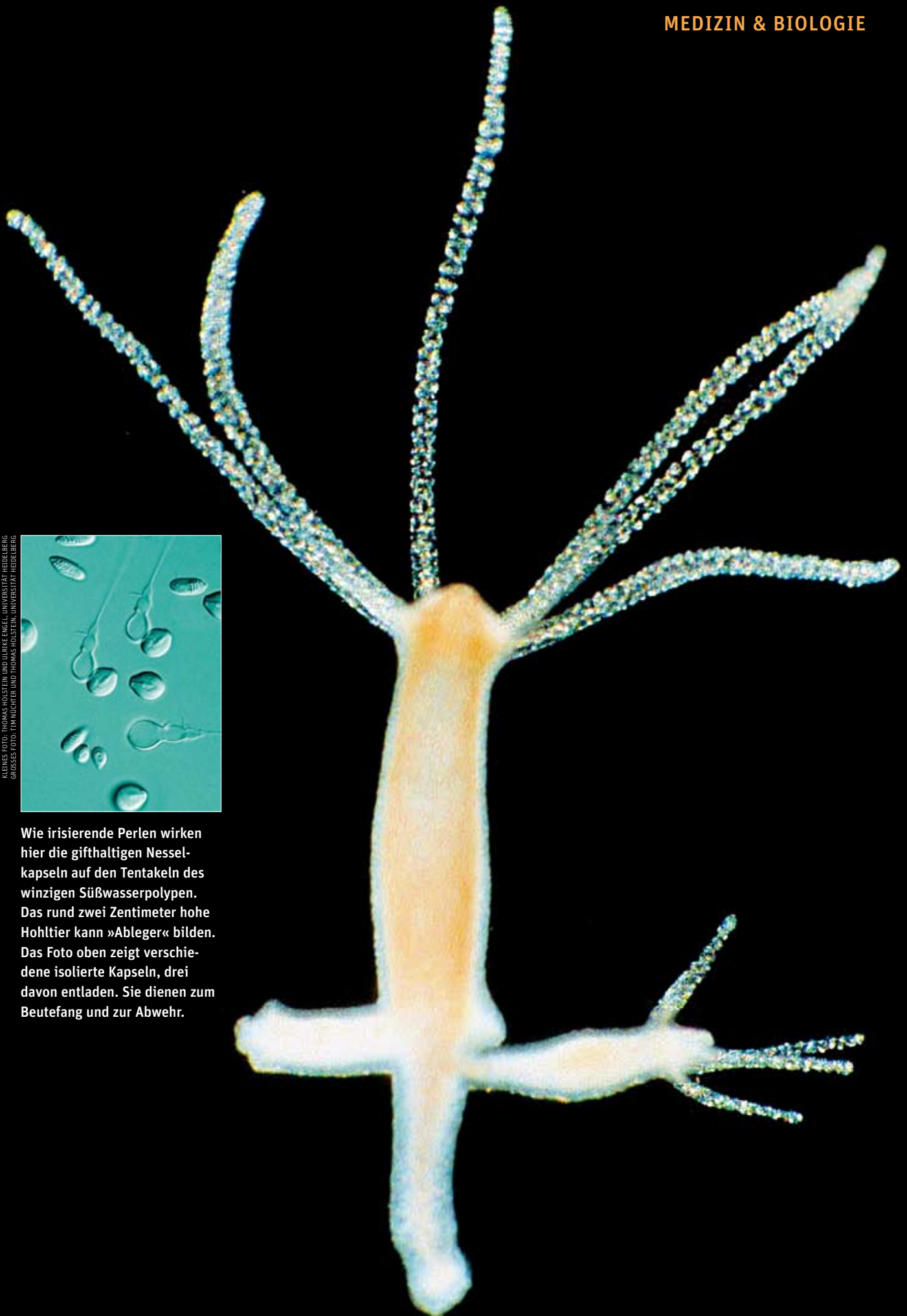
zum evolutionären Erfolg verhalf (sie verkörpern einen der ältesten noch existierenden Stämme des Tierreichs). Worauf der Name anspielt, kann jeder Badeurlauber bei Kontakt mit unliebsamen Quallen erfahren. Batterien von Nesselkapseln entladen sich und injizieren Giftstoffe, die je nach Quallenart sogar für Menschen tödlich sein können (an australischen Küsten sterben jährlich mehr Menschen durch Würfelquallen als durch Haie).

Anders als Quallen leben Süßwasserpolyphen der Gattung *Hydra* in Seen oder langsam fließenden Bächen. Diese weitgehend sesshaften Nesseltiere sind nur ein bis zwei Zentimeter hoch und denkbar einfach gebaut. Ihr Körper gleicht einem länglichen doppelwandigen Sack mit einem Kranz von Tentakeln um die Öffnung. Bewehrt sind diese schlangenartigen Fangarme mit Batterien von Nesselkapseln, die eine verblüffende Schusskraft entfalten. Die einzelne Kapsel erinnert an ein hohles Ei mit einem darin aufgerollten langen Schlauch, der sich ähnlich wie der Finger eines Handschuhs von außen nach innen eingestülpt hat (siehe kleines Bild rechts).

Verschlossen ist das Ganze mit einem Deckel. Bei einem relevanten Berührreiz, sei es Beute oder Fressfeind, springt er auf und der Schlauch wird harpunenartig herausgeschleudert. Dieser Vorgang gehört zu den schnellsten in der Biologie überhaupt: Der Schlauch schnellst buchstäblich wie aus der Pistole geschossen vor, angetrieben durch den enormen Innendruck der Kapsel von bis zu etwa 150-fachem Atmosphärendruck. Er durchschlägt selbst die Panzerung von Kleinkrebsen und in-

EIN ALTEHR- WÜRDIGER STAMM

Neben Quallen, Seeanemonen und Korallen gehören auch Süßwasserpolyphen zu den Nesseltieren. Die Stammlinie dieser Hohltiere mit den namensgebenden Nesselkapseln reicht bis fast an die Wurzel der Vielzeller zurück. Süßwasserpolyphen zählen zu den gängigen Versuchstieren der Biologen.



kleines Foto: THOMAS HOLSTEN UND JURRIKE ENGEL, UNIVERSITÄT HEIDELBERG
 großes Foto: TIM MÜLLER UND THOMAS HOLSTEN, UNIVERSITÄT HEIDELBERG



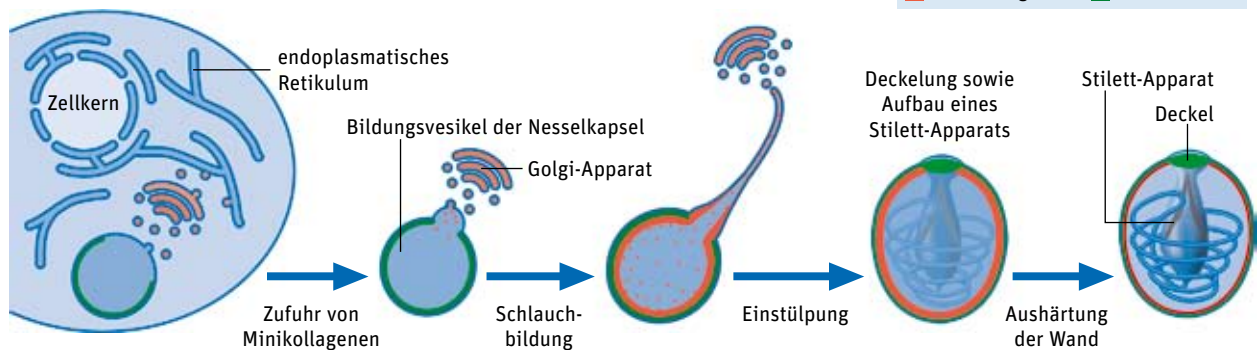
Wie irisierende Perlen wirken hier die gifthaltigen Nesselkapseln auf den Tentakeln des winzigen Süßwasserpolyphen. Das rund zwei Zentimeter hohe Hohltier kann »Ableger« bilden. Das Foto oben zeigt verschiedene isolierte Kapseln, drei davon entladen. Sie dienen zum Beutefang und zur Abwehr.

WIE NESSELKAPSELN ENTSTEHEN

Spezielle Zellen bauen in ihrem Inneren je eine Nesselkapsel auf. Ausgangspunkt ist ein großes membranumhülltes Bläschen (Vesikel). Es dient gewissermaßen als Gussform und wird über ein bis zwei Tage mit Proteinen vom Golgi-Apparat beschickt. Dieser ist eine Art Versandstation, nimmt Proteine aus dem vernetzten Kanalsystem des endoplasmatischen Retikulums auf und schickt sie in winzigen Transportbläschen weiter. Die Kapselproteine werden in die Gussform entlassen und lagern sich an deren Innenseite an – zuerst das so genannte Nowa-Protein (grün),

dann die Minikollagene (rot). Dort bilden sie durch besondere Interaktionen Wand- und Schlauchstrukturen aus. Im weiteren Verlauf stülpt sich der Schlauch ein, die Kapsel wird gedeckelt und härtet aus. An der Schlauchbasis entsteht bei einigen Kapseltypen ein Stilet-Apparat. Er kann, wenn sich die etwa zehn Mikrometer messende Kapsel bei Berührung entlädt, auch härteres Material wie einen Chitinpanzer leicht durchstoßen. Die Entladung gehört zu den schnellsten biologischen Prozessen überhaupt – mit mehr als fünfmillionenfacher Erdbeschleunigung.

Erzeugerzelle für Nesselkapsel



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / ART FOR SCIENCE, NACH THOMAS HOLSTEIN UND JÜRGEN ENGEL, UNIVERSITÄT HEIDELBERG

In Kürze

- ▶ Wenn im Lauf der Evolution aus einer einfachen eine komplexere Struktur entstand, muss es **Übergangslösungen** gegeben haben. Das gilt auch für Moleküle.
- ▶ Kürzlich konnten die Autoren bei einem Nesseltier rekonstruieren, wie die **Geburt einer neuartigen räumlichen Proteinstruktur** verlief, und sie sogar im Labor nachstellen.
- ▶ Sie entdeckten eine verblüffende **Zwischenform mit Doppelleben**: Der untersuchte Molekülbereich konnte sowohl die ursprüngliche als auch eine ganz neue Gestalt annehmen – und damit neben seiner alten Funktion einen neuen Weg in der Evolution einschlagen.

jiziert einen Cocktail von Giftstoffen, die das Opfer lähmen oder sogar töten. Neben solchen Durchschlagkapseln gibt es bei Nesseltieren eine Reihe von weiteren Kapseltypen, die mitunter stark vom Grundbauplan abweichen. Insgesamt stellen sie ein enorm erfolgreiches Beutefang- und Abwehrsystem dar.

Brücken aus Schwefel

Einmal entladen, sind eine Nesselkapsel und ihre Erzeugerzelle nur noch zu entsorgender Schrott. Frischer Nachschub kommt von speziellen Stammzellen. In ihrem Zellplasma entsteht ein großes Membranbläschen (Nematocystenvesikel genannt). Dorthinein entlassen kleine Frachterbläschen ihren Inhalt aus löslichen Kapselproteinen; sie kommen vom Golgi-Apparat, dem zellulären Verteilerzentrum für »Proteinpost« (siehe Kasten oben). Die Kapselproteine ordnen sich von selbst an der Innenseite der Vesikelmembran an und bilden durch Interaktion miteinander allmählich Wand- und Schlauchstrukturen aus. Erst kurz bevor die Tentakel frisch bestückt werden, kommt es zur Aushärtung der Kapselstruktur. Gleichzeitig wird durch Einlagerung von Salzen der hohe Innendruck der Kapsel aufgebaut. Die Waffe ist jetzt geladen und bereit zur Explosion.

Dass die Nesselkapseln von Süßwasserpolyphen Kollagen enthalten, konnte bereits in den 1950er Jahren Howard M. Lenhoff an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore nach-

weisen. Kollagene sind seilartig verdrehte Proteine hoher Zugfestigkeit, die im Bindegewebe aller vielzelligen Tiere vorkommen. Beim Menschen sind sie die häufigste Proteinart im Körper. Interessanterweise ließ sich die Kapselhülle sehr leicht durch einen Einbau von Wasserstoffatomen aufbrechen; diese chemische Reduktion spaltet bei Eiweißstoffen so genannte Disulfidbrücken. Als Brückenkopf fungiert die schwefelhaltige Aminosäure Cystein. Sie ist einer der zwanzig Standardbausteine für Proteine und kann eine feste Querverbindung zu einem zweiten Cystein ausbilden. Das geschieht in der Regel innerhalb einer neuen Aminosäurekette, wenn diese sich gerade gefaltet hat, und dient dazu, ihre räumliche Gestalt zu stabilisieren. In Ausnahmefällen können die Brücken aber auch zwischen zwei Proteinen geschlagen werden und beide Moleküle verknüpfen. Die Vermutung lag daher nahe, dass ein solches Netzwerk aus cysteinhaltigen Kollagen die Hauptstruktur der Kapsel darstellt.

Die beteiligten Proteine genauer zu charakterisieren gelang später Charles David von der Maximilians-Universität München und Thomas Holstein von der Universität Heidelberg zusammen mit Jürgen Engel vom Biozentrum Basel. Mit Hilfe der modernen Molekularbiologie ermittelten sie zwei Hauptkomponenten: Minikollagene und das Protein Nowa.

Wie bereits der Zusatz »Mini« andeutet, handelt es sich um ein Sortiment ungewöhnlich kurzer Kollagene. Darunter finden sich

die kürzesten Vertreter dieser Proteinfamilie überhaupt. Auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen sehen die Miniformen hantelförmig aus, was sich aus ihrem molekularen Aufbau erklären lässt.

Die Aminosäurekette der meisten Eiweißstoffe gliedert sich in mehrere Module, die fachlich auch als Domänen bezeichnet werden. Bei Minikollagenen sind es im Wesentlichen drei: ein cysteinfreier Kollagenabschnitt in der Mitte des Moleküls (im Hantelgriff) sowie an jedem Ende ein kurzer cysteinreicher Bereich. Wie kann ein kurzes Kettenstück so rundlich werden, wie die elektronenmikroskopischen Bilder es andeuten? Versuchen Sie einmal das Ende eines Streifchens Papier zu einem engen Knäuel zu falten, das seine Form auch behält. Ohne Klebstoff gelingt das nicht. Die Annahme lag nahe, dass interne Cysteinbrücken in beiden gefalteten Enden diese Aufgabe übernehmen.

Stabil wie Stahlseile

Wir wollten nun wissen, welche räumliche Gestalt die cysteinreichen Domänen (CRDs) einnehmen und sie dann dazu befähigt, durch Öffnen von innermolekularen und Schließen von zwischenmolekularen Disulfidbrücken ein großräumiges Kollagenetzwerk in den Kapselfwänden zu knüpfen, das immerhin die Stabilität eines Stahlseilgerüsts erreicht.

Diese Endabschnitte der Minikollagene enthalten ein auffälliges Muster von sechs Cysteinen in einer Abfolge von nur 18 Aminosäuren: CXXXCXXXCXXXCXXXCC (C steht für ein Cystein und X für eine beliebige andere Aminosäure). Aber wer reicht wem darin auf so engem Raum die Hand? Immerhin sind bei drei denkbaren Cysteinbrücken 15 Kombinationen möglich. Wir analysierten dazu detailliert die dreidimensionale Faltung der hinteren Domäne von Minikollagen-1, einem klassischen Vertreter dieser Proteinfamilie, die allein beim Süßwasserpolyphen 17 Mitglieder umfasst. Das Ergebnis: Durch mehrere enge Schleifen der Kette waren hier drei bestimmte Paare zum Brückenschlag zusammengerückt und hatten dem Knäuel eine kompakte, genau definierte Form verliehen. Ohne Brücken würde das Kettenstück im Prinzip lose schlackern.

Fast jeder Strukturbiologe hätte für die vordere Domäne dieses Minikollagens eine übereinstimmende Verbrückung und damit eine nahezu identische räumliche Gestalt vorausgesagt. Entsprechend überrascht war daher die Arbeitsgruppe von Luis Moroder am Max-Planck-Institut für Biochemie in München, als sie nicht nur ein gänzlich anderes Aussehen, sondern auch eine völlig andere Verknüpfung der Cysteine vorfand. So abweichend das vor-

dere Proteinelement auch aussah – in seiner Aminosäuresequenz war es mit dem Gegenstück am anderen Ende eng verwandt. Die beobachteten Unterschiede mussten in einigen Aminosäuren begründet sein, die sich zwischen den sechs Cysteinen befanden.

An diesem Punkt standen wir vor einer für die Evolution von Proteinen weit gehend ungelösten Frage. Dank der Entzifferung ganzer Genome wurde in den letzten Jahren eine große Anzahl von bisher unbekanntem Proteinsequenzen veröffentlicht. (Kennt man nämlich die DNA-Sequenz eines Gens, so lässt sich gemäß dem genetischen Code die zugehörige

IN EINEM SCHRITT ZUR BRÜCKENFORM

Zu den Hauptkomponenten der Nesselkapseln gehören Minikollagene. Das sind dreisträngige Proteinmoleküle mit einer Tripelhelix in der Mitte und kurzen kompakt gefalteten Enden, die gleich mehrfach die Aminosäure Cystein in der Kette enthalten. Vorder- und Hinterende, einst wohl identisch, sind in ihrer Aminosäuresequenz noch verwandt, aber völlig anders gefaltet.

Die ursprüngliche Form befindet sich am Vorderende und kommt in praktisch identischer Form im Nowa-Protein vor. Um die evolutive Umwandlung zu rekonstruieren, wurde

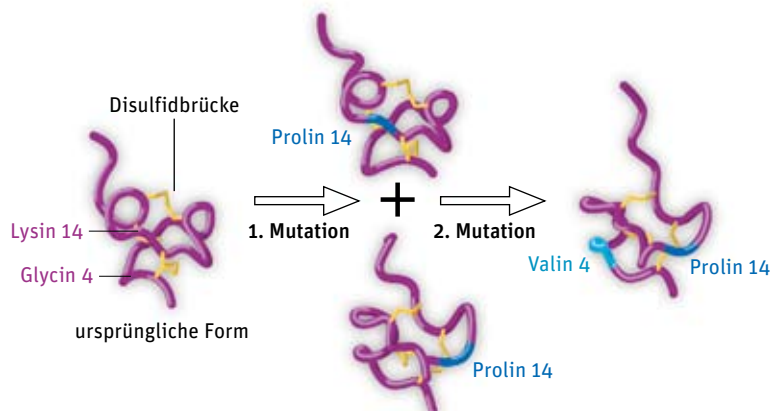
die ältere Proteinsequenz auf gentechnischem Weg gezielt an einzelnen, kritisch erscheinenden Stellen in die neue Sequenz umgewandelt, also mutiert. Beim Austausch der Aminosäure Lysin gegen Prolin an Position 14 entstand überraschenderweise eine Übergangs- oder Brückenform, die ein Gemisch aus der alten und praktisch schon der neuen Faltung darstellte.

Bereits die Mutation einer einzelnen Aminosäure hatte demnach bei den Minikollagenen die Möglichkeit eröffnet, ein Proteinmodul mit einer ganz neuen Gestalt und damit auch potenziell neuen Funktion zu bilden, ohne die alte aufzugeben. Nach dem zusätzlichen Austausch von Glycin in Valin an Position 4 klappte die alte räumliche Faltung durchweg in eine Form um, die mit der natürlich vorkommenden jüngeren am Hinterende der Minikollagene nahezu identisch war. Die Evolution des einen Proteinmoduls aus dem anderen war durch nur zwei Mutationen nachzuahmen.

MINIKOLLAGEN ALS TRIPHELIX

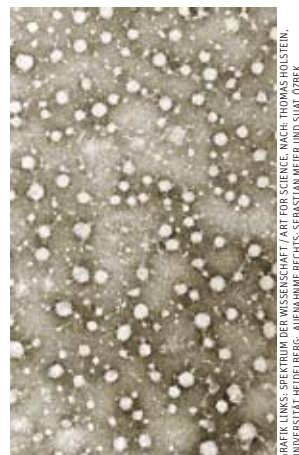
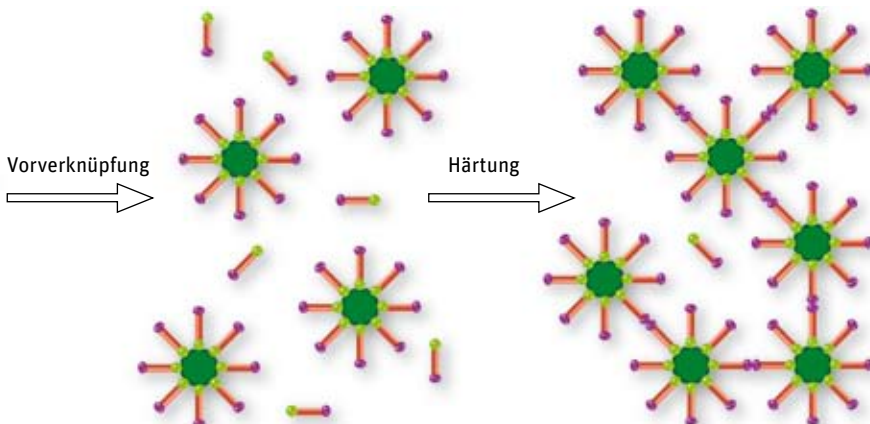
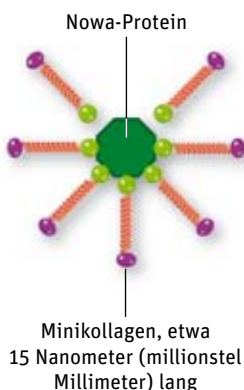


Vorderende (cysteinreiche Domäne mit dem ursprünglichen Faltmuster)
Hinterende (cysteinreiche Domäne mit dem neueren Faltmuster)



Staunenswert:
Etwa 150-facher Atmosphärendruck herrscht in einer Nesselkapsel, mit mehr als 5 000 000-facher Erdbeschleunigung schießt ihr Schlauch heraus

Die molekularen Bauteile der Kapselwand verknüpfen sich in zwei Schritten, wobei die unterschiedlich gefalteten Enden der Minikollagene eine entscheidende Rolle spielen. Das Vorderende verbindet sich von selbst mit kugeligen Aggregaten des Proteins Nowa. Die Hinterenden werden dann untereinander enzymatisch verschweißt. Dieser Härtungsprozess ergibt ein Netzwerk von der Festigkeit eines Stahlseilgerüsts. Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt einen Ausschnitt der reifen, ausgehärteten Kapselwand.



Aminosäuresequenz eines Proteins ableiten.) Die Anzahl neuartiger Faltungstypen unter den Neulingen stagnierte jedoch im gleichen Zeitraum. Dies bedeutet, dass eine gegebene räumliche Gestalt von teils sehr unterschiedlichen Proteinsequenzen angenommen werden kann. Wie konnten dann überhaupt durch Mutationen im Verlauf der Evolution wirklich neue »Proteinfiguren« entstehen, die auch neue Funktionen ermöglichten? In unserem speziellen Fall hieß das: Welche besonderen Veränderungen hatten die Umwandlung der einen CRD-Gestalt in die andere bewirkt?

Die zwanzig Standardamino­säuren im Baukasten für Proteine unterscheiden sich teilweise sehr stark in Größe und chemischer Natur. Deshalb kann eine Mutation, durch die eine einzelne Aminosäure gegen eine andere ausgetauscht wird, erheblich die Faltung beeinflussen – muss es aber nicht. Im Fall der CRDs nahmen wir daher die Unterschiede an den zwölf variablen Aminosäurepositionen zwischen den sechs Cysteinen unter die Lupe. Aus verschiedenen Kriterien schlossen wir, dass die vordere CRD die evolutiv ältere Version verkörperte. Welcher Austausch würde es der Kette am ehesten erschweren, die Gestalt der ursprünglichen CRD beizubehalten?

Kritisch erschienen uns beim prüfenden Blick auf die beiden vorliegenden Strukturen vor allem zwei Stellen. Die eine davon befand sich vor dem zweiten Cystein. Statt Glycin, der kleinsten Aminosäure überhaupt, stand hier in der veränderten, neueren CRD Valin, eine langgestreckte, zudem gegabelte Vertreterin. Das sperrige Ding würde räumlich schlecht in die dort enge Schleife des alten Faltungsmusters passen. Und vor dem vorletzten Cystein stand nun statt Lysin Prolin, das auf Grund seiner chemischen Eigenschaften eine bestimmte stabilisierende innermolekulare Wechselwirkung verhindert, die in der alten CRD möglich ist. Auf diese Weise wurde offenbar das ursprüngliche Faltungsmuster unterdrückt und ein al-

ternatives forciert. Die übrigen Positionen schienen weniger relevant für den einen oder den anderen Faltungstyp zu sein, konnten also mutiert sein, ohne groß Einfluss auf die Faltung des Proteins zu nehmen.

Um unsere Annahme experimentell zu bestätigen, gingen wir von der älteren Proteinsequenz aus (die auch im Nowa-Protein der Kapsel vorkommt) und mutierten sie: Wir wandelten sie auf gentechnischem Weg gezielt an je einer der kritisch erscheinenden Stellen, dann an beiden, in die neue Sequenz um. Wohl­gemerkt nur dort, sonst blieb alles beim Alten. Trotzdem: Nach dem doppelten Austausch klappte die alte räumliche Faltung bereits durchweg in eine Form um, die mit der natürlich vorkommenden jünger­en CRD nahezu identisch war. Wir hatten die Evolution eines Proteinmoduls aus dem anderen durch nur zwei Mutationen nachgeahmt.

Aus Alt mach Neu

Noch interessanter aber war das Ergebnis beim Austausch lediglich einer Aminosäure: Es entstand jeweils eine Zwischen- oder Brückenform, die ein Gemisch aus zwei Proteingestalten darstellte. Im Fall von Prolin hatte der größte Teil der Proteinprobe bereits die neue Gestalt angenommen, während ein geringerer Teil sich noch in der ursprünglichen Form befand (siehe Grafik S. 51). Bei Valin war das Verhältnis noch umgekehrt. Offenbar hatte die Proteinkette keine eindeutige Wahl mehr zwischen den beiden räumlichen Anordnungen und konnte sich so oder so entscheiden. Das jeweilige Ergebnis wurde dann durch die innermolekulare Cystein-Verbrückung »vernietet«.

Bereits die Mutation einer einzelnen Aminosäure hatte demnach hier die Möglichkeit eröffnet, ein Protein mit einer ganz neuen Gestalt und damit auch potenziell neuen Funktion zu bilden, ohne die alte aufzugeben. Die einfach mutierte »CRD-alt« ist gewisserma-

EIN MYTHOLOGISCHES UNGEHEUER

Der wissenschaftliche Name *Hydra* für die Gattung der Süßwasserpolyphen spielt auf die enorme Regenerationsfähigkeit an. Wie bei der mythologischen Hydra, deren giftatmende Schlangenköpfe nachwachsen, kann auch der Polyp unter anderem seine mit Nesselkapseln bewehrten Tentakel regenerieren.

ßen mit dem Urvogel *Archaeopteryx* vergleichbar, der teils ursprüngliche Echsenmerkmale wie Zähne und Bauchrippen, andererseits aber schon Federn und Fußform eines Vogels aufweist.

Sollten andere Minikollagene noch heute eine solche Übergangsform besitzen, also eine CRD-Version mit wahlweise nur einer der beiden entscheidenden Mutationen? Eine Durchmusterung auf genetischer Ebene förderte tatsächlich beim Süßwasserpolyphen ein derartiges Molekül zu Tage; bei der recht urtümlichen Seeanemone *Nematostella*, die deutlich weniger Kapseltypen hat, sogar zwei Versionen mit je einer der beiden Einzelmutationen. Die große Mehrheit der CRDs in den »Minis« trug aber entweder keine der Mutationen oder gleich beide und folgte überdies einem strikten Schema: Die alte Version fand sich ausschließlich an der Kopfposition des Minikollagens, die neue hingegen immer an der Schwanzposition. Offensichtlich besaßen die Minikollagene ursprünglich identische CRDs an beiden Enden, vermutlich als Ergebnis einer Verdopplung auf genetischer Ebene. Hierbei wird eine Kopie eines Gens oder Teilgens angefertigt und an einer anderen Stelle im Erbgut wieder eingefügt.

Trittsteine für die Evolution

Was bedeutete die Entstehung der neuartigen Version für die Abläufe beim Bau der Nesselkapsel? Hier kommt der andere Hauptbestandteil der Kapsel ins Spiel: das Protein Nowa. Es ist kein Minikollagen, besitzt aber – wie erwähnt – ebenfalls CRDs, und zwar acht in Folge und alle im alten Faltungsmuster. Wir wussten, dass die unterschiedlichen molekularen Bausteine der Kapsel sich über Cysteinbrücken zu einem umfassenden Netzwerk verknüpfen. In unseren Experimenten mit Sortimenten von CRDs konnten sich überraschenderweise aber nur alte mit alten von selbst vernetzen.

Zusammen mit anderen Hinweisen, darunter elektronenmikroskopischen Aufnahmen, legt dies nahe, dass sich die einzelnen Komponenten zunächst über ihre CRDs-alt von allein zusammenschließen. Mehrere Nowa-Proteine bilden hierbei kugelige Aggregate, an die dann Minikollagene mit ihren Kopfdomänen andocken. Es entstehen so erst einmal igelartige Bauteile (siehe Grafik links). Die CRDs-neu der Minikollagene kommen dadurch zwangsläufig als Stachelspitzen nach außen zu liegen. Wenn die vorgefertigten Teile im Bereich der Wand alle zurechtgelegt sind, müssen sie noch verknüpft werden, damit ein großräumiges Gesamtpolymer aus Minikollagenen und Nowa entsteht. Anders als die Schritte zuvor,

die sich über ein bis zwei Tage hinziehen, läuft dieser letzte Prozess, die Wandhärtung, binnen ein bis zwei Stunden ab. Hierfür muss ein Biokatalysator, ein Enzym, zuständig sein, das erst zu diesem späten Zeitpunkt in den reifenden Kapseln aktiv wird.

Welchen evolutionen Vorteil brachte die Entwicklung einer CRD mit einer neuen Gestalt? Die Urnesselkapsel war wohl im Prinzip nur eine giftgefüllte Kugel, die bei Kontakt platzte. Durch die neue molekulare Gestalt wurde offensichtlich eine frühzeitige völlige Vernetzung der Kapselwand verhindert – was die Möglichkeit eröffnete, den Prozess kontrolliert zu einem späteren Termin einzuleiten. Erst dies ließ dann wohl die Bildung komplexerer und auch anders gestalteter Kapseltypen mit Schlauch und Deckel zu. Denn die Zelle konnte nun die Zutaten, die Kapselproteine, in einer flexiblen Gussform (aus der Vesikelmembran) verteilen und anschließend aushärten lassen. Durch zunächst einen, dann zwei Mutationschritte wurde so vermutlich bei den Nesseltieren der Weg zur Entwicklung ihres raffinierten, vielgestaltigen Waffensystems geebnet.

Damit nicht genug: Wir haben zudem Hinweise darauf gefunden, dass weitere minimale Veränderungen in den CRDs von Minikollagenen zu evolutionen Trittsteinen wurden. Beispielsweise beteiligt sich Minikollagen-15, dem zwei Cysteine in seinen CRDs durch Mutation abhandengekommen sind, nur am Aufbau des Kapselschlauchs. Die Module falten sich ganz anders und sind nicht mehr in der Lage, sich mit den Minikollagenen der Kapselwand zu verknüpfen. Alles in allem sind auf diesem Weg offensichtlich viele Variationen eines Proteintyps entstanden – und das wiederum half, verschiedene Varianten von Nesselkapseln, vor allem mit unterschiedlichen Schlauchformen, hervorzubringen. Dabei ging die Entwicklung sehr wahrscheinlich von einer einfachen Grundausstattung aus, die nur aus Nowa und ganz wenigen Minikollagenen bestand. Inzwischen sind über 25 bekannt – 17 beim Süßwasserpolyphen, acht bei der Seeanemone *Nematostella* und zumindest eins bei einer Koralle –, und sicherlich entdeckt man noch weitere, zumal bisher nur das Erbgut von *Hydra* und *Nematostella* entziffert ist.

Das Beispiel der Minikollagene demonstriert eindrucksvoll, wie sich auf molekular engstem Raum neuartige komplexe Formen durch wenige zufällige genetische Veränderungen bilden konnten. Das Wichtigste ist aber wohl der Beleg einer CRD-Übergangsform: Wie ihr Beispiel zeigt, führen Proteine mitunter ein Doppelleben, das es ihnen ermöglicht, neben ihrer alten Funktion einen neuen Weg in der Evolution einzuschlagen. ◀



Suat Özbek ist Nachwuchsgruppenleiter am Institut für Molekulare Evolution und Genomik der Universität Heidelberg. Seine Forschungsarbeit an Minikollagenen des Süßwasserpolyphen begann er während seiner Habilitation am Biozentrum Basel. **Sebastian Meier** ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Carlsberg-Laboratorium in Kopenhagen. Er promovierte am Biozentrum Basel und arbeitet an der Struktur und Dynamik von Biomolekülen.

Continuous molecular evolution of protein-domain structures by single amino acid changes. Von Sebastian Meier et al. in: *Current Biology*, Bd. 17, S. 173, 23. Januar 2007

Protein structure: evolutionary bridges to new folds. Von Todd O. Yeates in: *Current Biology*, Bd. 17, No. 2, R. 48, 23. Januar 2007

Nanosecond kinetics of nematocyst discharge. Von T. Nüchter et al. in: *Current Biology*, Bd. 16, No. 9, R. 316, 9. Mai 2006

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/947198.