



7 Pax und Homologie

Der dritte Akt im Verständnis der Evolutionsgeschichte

Die genetische Basis, lichtempfindliche Zellen zu entwickeln, sitzt sehr tief (schon bei Einzellern). Darauf aufbauend konnten im Tierreich unabhängig verschiedene Augentypen entstehen, die in der embryonalen Entwicklung stets auf dieses frühe Erbe zurückgreifen.

Pax und Homologie

oder der dritte Akt im Verständnis der Evolutionsgeschichte

Erster Akt: Was ist Evolution?

Darwin formulierte 1856 als Erster eine konsistente Theorie der Evolution, indem er aufzeigen konnte, an Hand welcher Kausalfaktoren evolutive Veränderungen bei Organismen auftreten können. Selektion und Mutation sind hier die entscheidenden Faktoren. Die Variation der Individuen einer Population dient quasi als Rohmaterial dafür, welche dieser Individuen in Abhängigkeit der momentanen Umweltbedingungen durch mehr Nachkommen im Wettbewerb Gewinner sind. Dadurch ändert sich die genetische Zusammensetzung der Folgepopulationen. Genau das ist Evolution.

Zweiter Akt: Synthetische Theorien der Evolution

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts folgte eine Verbindung der Darwinschen Thesen mit den Vererbungsgesetzen: Die von *Darwin* beschriebenen Mechanismen der Evolution – also Mutation, Variation, Vererbung und natürliche Selektion – wirken vor Allem auf der Ebene der Gene und führen im Laufe der Zeit zu immer neuen Anpassungen oder gar zu neuen Arten.

Dritter Akt: EvoDevo

Eine gänzlich andere Frage war aber immer, wie aus einer befruchteten Eizelle mit einem bestimmten Set an Genen ein ausdifferenziertes Lebewesen mit unterschiedlichen Organen wird. Eines, bei dem Kopf, Arme, Beine, Flügel und andere Körperteile im Normalfall immer am richtigen Platz sind. Damit beschäftigt sich die Entwicklungsbiologie. Auch hier gab es dank

der modernen Genetik große Fortschritte. Durch die Vereinigung von Evolutionsgedanken mit den Resultaten der Entwicklungsbiologie entstand die Evolutionäre Entwicklungsbiologie (*Evolutionary Developmental Biology* oder kurz EvoDevo).

Alle Organismen besitzen gleich aufgebaute DNA

Die Zahl möglicher Gene ist zwar sehr groß, aber dennoch nicht unendlich. Einige von ihnen sind bei Mikroorganismen kaum anders zusammengesetzt als solche beim Menschen. Wie es im

Fruchtfliege (*Drosophiliidae*)



Laufe der Evolution dennoch gelang, dass aus dieser begrenzten Anzahl von Bausteinen die riesige Vielzahl von Arten entstand, ist eines der Themen von EvoDevo. Herausgefunden haben die Forscher inzwischen, dass es einer strengen hierarchischen Kontrolle unterliegt, wann im Embryo welches Gen aktiv wird.

Auf den Aktivierungszeitpunkt kommt es an

So kann es dazu kommen, dass gleiche Gene bei verschiedenen Arten unterschiedliche Auswirkungen haben, je nachdem, wann sie aktiviert werden. Dabei ist eine Sorte sogenannter Masterkontrollgene zuständig, die den entscheidenden Impuls für die Bildung ganzer Organe geben.



Hausmaus
(*Mus musculus*)

Plattwurm (*Plathelminthes*)

Hox- und Pax-Gene regulieren grundlegende Körperbaupläne

Sogenannte Hox-Gene sind für die Spezifikation der Körperlängsachse hauptverantwortlich, später sind sogenannte Pax-Gene von grundlegender Bedeutung für die Augenentwicklung. Das Pax6-Gen kodiert für ein Protein, das als Regulator (Transkriptionsfaktor) die Aktivität der ihm untergeordneten Gene steuert. Es stellte sich bald heraus, dass die Gruppe der Hox-Gene mehr oder weniger bei bisher allen untersuchten vielzelligen Tieren vorkommt und daher als homolog bezeichnet werden kann. Sie müssen daher über einen sehr großen Zeitraum in der Evolution konserviert sein; etwa seit mindestens der „kambrischen Explosion“ vor 540 Millionen Jahren.

Homöotische Gene

Dies sind Gene, die für die Identität von Segmenten und ihren Detailstrukturen zuständig sind. Mutationen innerhalb dieser Gene können zu einer vollständigen oder teilweisen Umwandlung von Organstrukturen oder ganzen Körpersegmenten führen. Entdeckt wurden diese Gene anhand einer sehr auffälligen Mutation bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, bei der am Fliegenkopf anstelle von Fühlern Beine wachsen. Diese Mutante wird „Antennapedia“ genannt.

Entdeckung von Schlüsselgenen

Eine charakteristische Sequenz solcher homöotischer Gene bezeichnet man als Homöobox. Diese codieren in den Zellen für abgrenzbare, besondere Proteinbereiche und können u. a. ganze andere Genbereiche stilllegen. Durch genetische Analysen spontan entstandener Mutationen bei der Taufliege *Drosophila melanogaster*, bei denen die Augen fehlen, ist es gelungen, ein sogenanntes Schlüsselgen aus der Regulationskaskade der

Augenentwicklung zu identifizieren. Dieses Gen erwies sich als ein für die weitere spezifische Entwicklung wesentlicher Faktor, der das Ablesen und die Übersetzung (Transkription) anderer Gene verstärkt bzw. verhindert. Dieses sogenannte Pax6-Gen gehört zu einer ganzen Familie regulatorischer Gene, die viele Entwicklungsvorgänge steuern.

Funktionierende Augen an der falschen Stelle

In einem aufsehenerregenden Versuch ist es gelungen, durch künstlich induzierte Expression des Gens auch in anderen Körperteilen die Entstehung von funktionierenden Augen zu erzeugen: An den Fühlern, an der Flügelbasis, am Thorax usw. Durch heute fast routinemäßige Vergleiche mit dem Genom anderer Organismen erwies sich dieses Pax6-Gen als homolog. Es spielt immer eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Augen. Sogar die primitiven Augenflecken des sehr ursprünglichen Plattwurms *Dugesia spec.* und die Linsenaugen am Schirmrand von Würfelquallen werden von dem gleichen bzw. einem homologen Gen gesteuert. Dies ist deswegen verblüffend, weil sich die Tiere in der Evolution mindestens seit dem Kambrium vor über 540 Millionen Jahren auseinanderentwickelt haben. Trotzdem war es möglich, mit dem Gen der Maus bei der Taufliege Augen zu induzieren.

Die Entstehung komplexer Vielfalt

Mittlerweile hat man mehrere solcher Kontrollgene für die Bildung eines Organs entdeckt, die auch zwischen weit voneinander entfernten Arten ausgetauscht immer noch funktionieren. Diese Hauptschalter, die jeweils über die Aktivität mehrerer hundert untergeordneter Gene entscheiden, liefern auch eine Erklärung für eines der schwierigsten Probleme der Evolutionsbiologie: Die Entstehung komplexer Vielfalt.

Schon bei einzelligen Vorfahren ist ein lichtempfindliches Protein entstanden

All diese Entdeckungen führen zu einem neuen Verständnis von evolutionären Prozessen in der Entwicklungsbiologie und können demnach als dritter Akt bezeichnet werden. Nachdem man bislang aus den vergleichenden morphologischen Befunden stets davon ausgehen musste, dass die Vielfalt der Augentypen im Tierreich mehrfach unabhängig, also konvergent entstanden ist, stellte der Entwicklungsgenetiker *Walter Gehring* aus Basel die Hypothese auf, dass alle heutigen Augentypen eine gemeinsame genetische Basis besitzen (nämlich das Pax6-Gen) und daher

eben nicht konvergent entstanden seien. Die Idee ist, dass bei einzelligen Vorfahren bereits ein lichtempfindliches Protein entstanden ist.

Zwei Typen von Lichtsinneszellen

Daraus konnte dann eine auf Lichtwahrnehmung spezialisierte Zelle bei den ersten mehrzelligen Tieren entstehen. Es war eine Cilien tragende Zelle, in deren Membran das photosensible Protein eingelagert ist. Diese Membran wurde durch fingerförmige oder andere Ausstülpungen stark vergrößert, um mehr Raum für dieses Protein zu erhalten und so die Sensibilität deutlich zu erhöhen. Man bezeichnet diesen Typ einer Rezeptorzelle als ciliären Typus. Solche Zelltypen finden sich in den Augen bei der Mehrzahl der Tiere bis zum Menschen. Die Gliederfüßer haben daraus einen anderen Sinneszelltyp geformt: Sie haben das Cilium reduziert und stattdessen ihre Zellmembran über fingerförmige Ausstülpungen, die Mikrovilli, vergrößert. Dabei entstand eine Lichtsinneszelle mit einem Rhabdomer, aus dem durch Zusammenlagerung mehrerer solcher Zellen ein Rhabdom gebildet werden kann. Sie fungieren als Lichtleiter und sind vor Allem in den Ommatidien der Krebse und Insekten anzutreffen. Man bezeichnet diese Lichtsinneszellen als Rhabdomerentyp.

Prototypisches Auge

Gehring nannte ein Organ dann Minimalauge, wenn es aus lediglich einer einzigen Photorezeptorzelle mit einer das Licht abschirmenden Zelle besteht. Einen solchen Photorezeptor nannte er prototypisches Auge. Bereits dieses hat als Sehpigment Rhodopsin und wird vom Pax6-Gen in der Entwicklung gesteuert. Übrigens hatte sich bereits *Darwin* mit der Frage

auseinandergesetzt, wie so oft in den verschiedenen Gruppen des Tierreiches ganz offenkundig völlig unabhängig einfache bis hoch komplexe Augen entstehen konnten. Er vermutete bereits, dass alle Augentypen von einem prototypischen Auge her entstanden sein könnten. Tatsächlich wurden später bei einigen Plattwürmern genau solche einfachen „Augen“ entdeckt. *Gehring* und später andere belegten die Annahme, dass allen Augentypen die genetische Kontrolle von Pax6-Genen gemeinsam ist, egal ob es sich um einfache Grubenaugen, Lochkamearaugen, hochkomplexe Linsenaugen oder sogar die Vielfalt der Komplexaugen handelt.

Pax6 steuert alles

Molekulargenetische Untersuchungen zeigen, dass das Augenentwicklungsprogramm bei allen Tieren von den Plattwürmern bis zu den Säugetieren, den Menschen mit eingeschlossen, übereinstimmt. Rund 65 % der Gene, die in der Retina der Taufliege exprimiert werden, sind auch in der Retina der Maus aktiv. In der Hierarchie steht am Beginn das Masterkontrollgen Pax6. Bereits der zweizellige Prototyp des Auges, der noch bei einigen Plattwürmern gefunden wird, wird von Pax6 gesteuert. Diese Steuerung wurde auch bei allen höheren Lebewesen beibehalten, hat aber zu den verschiedensten Augentypen geführt, wobei immer mehr Gene (beispielsweise für die Entwicklung der Linsen) in den Entwicklungsweg eintraten.

Opsine lösen den Nervenimpuls aus

Trotz dieser morphologischen Vielfalt bestimmen darüber hinaus ähnliche physikalische und chemische Prinzipien den Sehvorgang. In allen Vielzellerorganismen finden sich als Sehpigmente sogenannte Opsine. Dies sind Photorezeptor-Proteine, die – von einem einzelnen Lichtimpuls (Photon) angeregt – eine Konformationsänderung durchlaufen und damit einen Nervenimpuls auslösen.

Warum haben manche Großgruppen im Tierreich keine Augen?

So elegant die Aufdeckung der Bildung von Augen in der Embryonalentwicklung unter der gemeinsamen Kontrolle von Pax6-Genen ist, erklärt sie aber nicht die Diskrepanz, dass einerseits viele Großgruppen im Tierreich keine Augen besitzen und andererseits es vollkommen verschiedene Augentypen gibt. Ob alle diese Augentypen homolog sind oder nicht, hängt von der korrekten Anwendung des Homologiebegriffes und seiner Kriterien ab.



Homologie – Analogie

Als homolog werden Organe, Strukturen allgemein, physiologische Prozesse, Makromoleküle oder sogar Verhalten dann bezeichnet, wenn diese im Vergleich zweier oder mehrerer Arten solche Übereinstimmungen besitzen, dass sie diese spezifischen Bildungen oder Ausprägungen von ihren letzten gemeinsamen Vorfahren ererbt haben. Die Feststellung von Homologie ist eine dezidierte Annahme über die gemeinsame Stammesgeschichte der betrachteten Organe, Strukturen etc.

Wie erkennt man Homologie?

Zur Erkennung und Festlegung von Homologie müssen drei wichtige Kriterien erfüllt sein.

1. Kriterium der Lage oder des Lagebezugs

Im Vergleich spezieller Strukturen zwischen verschiedenen Arten sollten sich diese in vergleichbarer Lage befinden. Ein einfaches Beispiel sind die einzelnen Knochen unserer Extremitäten. Bei allen Säugetieren befindet sich bei den Vorderextremitäten der Radius stets zwischen Oberarmknochen (Humerus) und Handwurzelknochen (Carpus), gleichgültig ob es sich um ein Laufbein, Grabbein, Greifbein oder einen Flügel handelt. Da den Extremitäten eine gemeinsame Genetik zugrunde liegt, die die Konstruktion in der Embryonalentwicklung in genau dieser Weise steuert, sind Organe dann als homolog zu betrachten, wenn ihnen eine gemeinsame genetische Information zugrunde liegt. Genau diese wurde von den jeweils letzten gemeinsamen Vorfahren ererbt.

2. Kriterium der spezifischen Qualitäten

Man kann auch dann verschiedene Organe als homolog interpretieren, wenn sie aus ihrem Verband gelöst getrennt betrachtet oder gefunden werden. So kann man einen Oberarmknochen auch als solchen erkennen, wenn er sich nicht im Verband der anderen Knochen der Extremität befindet. Der Kenner kann ihn stets als Humerus, meist sogar weitergehend als Humerus eines Hundes, einer Katze oder Spitzmaus identifizieren. Das kann er, weil solche Organe, Strukturen etc. eine spezifische Qualität besitzen, die sie am Ende sogar unverwechselbar macht.

3. Kriterium der Kontinuität in der Abwandlung

Obiges gilt natürlich auch für Makromoleküle und erst recht für Gene. Ihre spezifische Qualität liegt oft in der Abfolge ihrer DNA. Da sich Organe und Strukturen im Laufe der Stammesgeschichte auch sehr verändern können, führt ein einfacher Vergleich zwischen zwei Arten zu keinem brauchbaren Ergebnis. In die

vergleichende Betrachtung müssen dann weitere Arten einbezogen werden, die Übergänge in diesen Abwandlungen vorführen. Man spricht daher auch bei diesem dritten Kriterium von dem der Übergangsreihen. Es ist eine Domäne der vergleichenden Anatomie, der vergleichenden Physiologie oder Ähnlichem, um Abwandlungen innerhalb der Stammesgeschichte zu belegen. Dies kann man durch einen geeigneten Vergleich bei rezenten Formen erreichen oder, noch besser, durch Vergleich bei Fossilformen. Die Stammesgeschichte der Pferdeartigen oder der heutigen Wale konnte auch auf diesem Weg geklärt werden.

Dennoch sind nicht alle Augentypen homolog

Der Vergleich von Genen ist heute eine moderne Methode stammesgeschichtlicher Forschung. Die Befunde des Pax6-Gens sind ein schönes Beispiel dafür. Dies bedeutet aber nicht, dass nun alle Augentypen innerhalb des Tierreiches homolog sind. Für den Aufbau komplexer Augentypen braucht es nämlich noch eine Kaskade weiterer Gene. Diese sind ohne jeden Zweifel erst später und zwar jeweils unabhängig entstanden. Pax6-Gene sind zwar eine Voraussetzung für die Bildung von Augen, welcher Augentyp aber tatsächlich in der Stammesgeschichte entstanden ist, ist eine Konsequenz neuer Anpassungen mit neuen Entwicklungsreihen. Das bedeutet, dass die jeweilige Komplexität der Augentypen nur dort homolog ist, wo diese in dieser Ausprägung entstanden ist. Facettenaugen sind mit anderen Facettenaugen dann homolog, wenn sie in ihrer spezifischen Komplexität vergleichbar sind.

