ORDEN POUR LE MÉRITE

FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

DREIUNDDREISSIGSTER BAND

2005

WALLSTEIN VERLAG

VORTRAG VON

CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD

CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD

VON FLIEGEN, FISCHEN UND DER ENTSTEHUNG DER WIRBELTIERE

Im Jahre 1798 verfaßte Goethe sein Lehrgedicht »Metamorphose der Tiere«, das folgende Zeilen enthält:

> Zweck sein selbst ist jegliches Tier, vollkommen entspringt es
> Aus dem Schoß der Natur und zeugt vollkommene Kinder
> Alle Glieder bilden sich aus nach ew'gen Gesetzen,
> und die seltenste Form bewahrt im Geheimen das Urbild.

Der Gedanke des Urbilds, das auf ewigen Gesetzen beruht, kam Goethe bei seinen Untersuchungen zur Morphologie der Tiere. Angeregt durch die Physiognomik von Johann Kaspar Lavater (1), die postulierte, daß die Form des Kopfes Auskunft über die Charaktereigenschaften eines Menschen geben könne, hatte Goethe begonnen, Wirbeltierschädel zu sammeln und zu vergleichen. Bei den Säugetieren weist jeder Schädel benennbare Knochen auf, die, wenn auch häufig erheblich abgewandelt, bei allen Arten vorkommen. Eine Ausnahme von dieser Regel war allerdings bekannt, nämlich ein kleiner Oberkieferknochen, der die Schneidezähne trägt, das *Os intermaxillare*. Diesen Knochen (Abb. 1) gab es angeblich nur bei Tieren, nicht aber

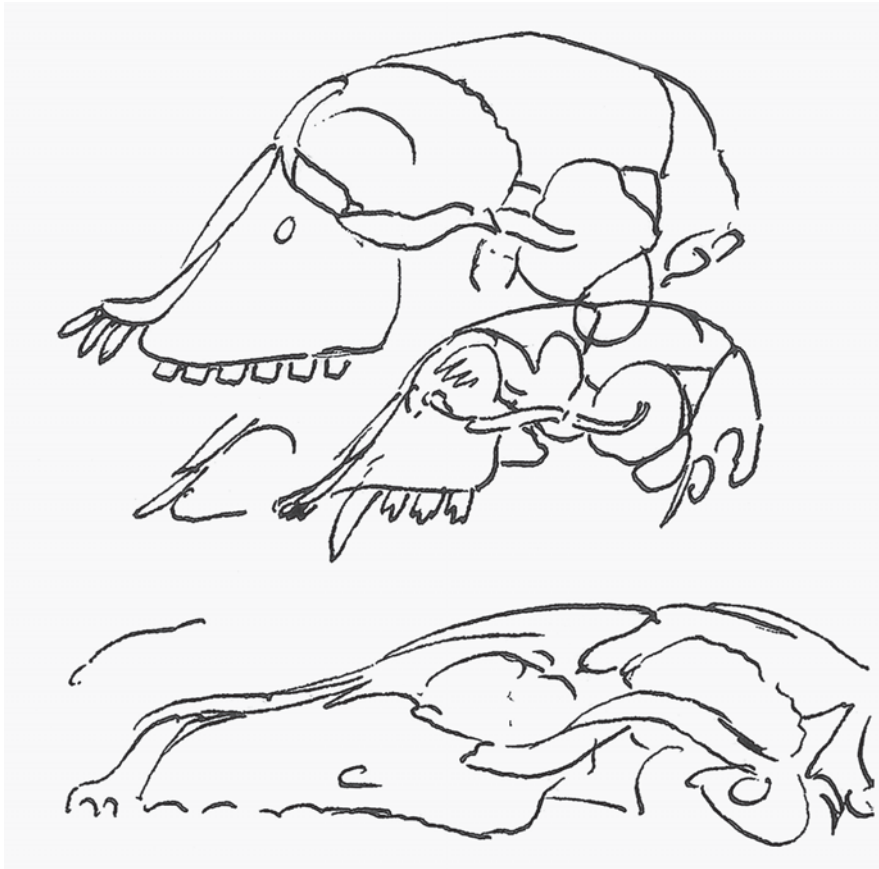

Abb. 1: Handzeichnung von Goethe um 1790, Schädel einer Katze (oben) und eines Hundes (unten). Der Zwischenkieferknochen ist links herausgestellt.

beim Menschen – dies wurde als ein Indiz für die Besonderheit des Menschen aufgefaßt. Goethe hatte seine Zweifel und untersuchte einige menschliche Schädel sehr genau. Dabei entdeckte er die Suturen, also die Nähte zwischen *os intermaxillare* und den angrenzenden Knochen der ›oberen Kinnlade‹, die darauf hinweisen, daß der Mensch eben nicht vom Urbild abweicht, sondern »aufs Nächste mit den Tieren verwandt« ist. Diese Entdeckung, die ihm große Befriedigung verschaffte, hat er in Briefen seinen Freunden mitgeteilt.

Der Aufsatz (2) wurde jedoch, wie man heute sagen würde, nicht zur Veröffentlichung angenommen. Die zoologische Fachwelt, noch vollkommen im Schöpfungsgedanken befangen, mochte Goethes Schlußfolgerungen, die Einzigartigkeit des Menschen betreffend, nicht; vielleicht gestanden sie auch dem als Dichter berühmten Dilettanten keine solch bedeutende Entdeckung in einem ihm fremden Fach zu. Goethe erweiterte seine Beobachtungen über die Säugetiere hinaus und verfaßte um 1796 mehrere Abhandlungen, in denen er seine Vorstellung vom Typus, dem Urbild, beschrieb, das je nach seiner Stellung in der Umwelt abgewandelt erscheint. »Dies also hätten wir gewonnen, ungescheut behaupten zu dürfen: daß alle vollkommneren organischen Naturen, worunter wir Fische, Amphibien, Vögel, Säugetiere und an der Spitze der letzteren den Menschen sehen, alle nach einem Urbilde geformt seien, …« (3). Diese Gedanken faßte er im eingangs zitierten großen Metamorphose-Gedicht poetisch zusammen, seine Aufsätze wurden erst 1820 gedruckt.

Gemeinsamkeiten im Körperbau boten damals die wichtigste Grundlage zur Ordnung und Klassifizierung von Tieren. Dieses Kriterium versagte allerdings bei Tierarten, die einander äußerlich wenig ähneln. Der deutsche Zoologe Karl Ernst von Baer beobachtete, daß die Embryonen verschiedener Tierklassen wesentlich mehr Gemeinsamkeiten zeigen als ausgewachsene Individuen: »Das Gesetz der individuellen Entwicklung besagt, daß das Gemeinsame in einer größeren Tiergruppe sich früher im Embryo bildet als das Besondere« (4, Abb. 2). Aber auch von Baer schloß daraus noch nicht, daß Verwandtschaft gemeinsame Abstammung bedeutet. Das blieb Charles Darwin, dem vielleicht größten Biologen aller Zeiten, vorbehalten, der formulierte: »Gemeinsamkeiten des embryonalen Baus bedeuten deshalb gemeinsame Abstammung.« Darwin sah dieses Prinzip als eine der wichtigsten Stützen seiner Evolutionstheorie, die er unter dem Titel: *On the origin of species by means of natural selection* im Jahre 1859 veröffentlichte (5). Evolution bedeutet, daß Arten ihre Gestalt im Lauf der Erdgeschichte verändert haben. Darwins Theorie besagt, daß die Veränderung dadurch zustande kam,

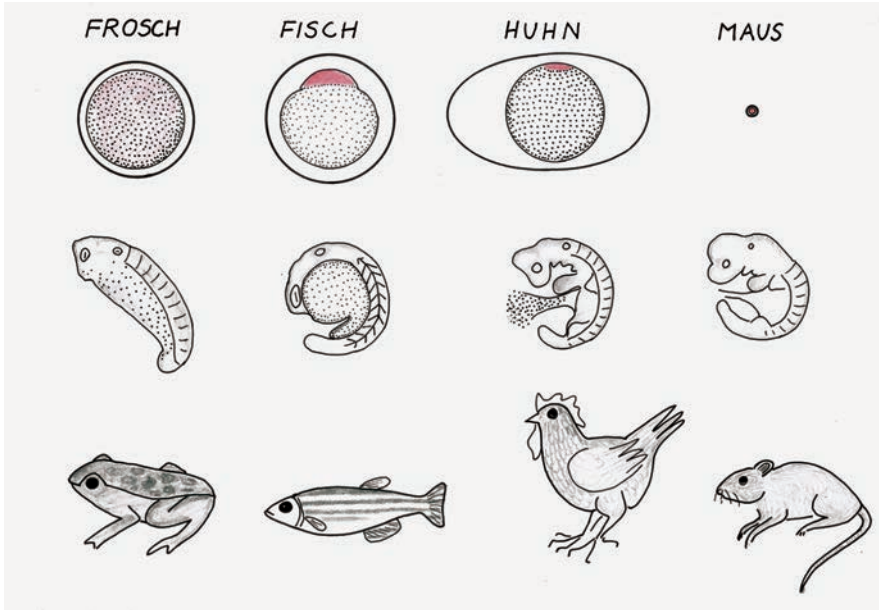

Abb. 2: Eier, Embryonen und adulte Formen verschiedener Wirbeltiere. Die Ähnlichkeit bei den Embryonen ist auffallend, während sowohl bei den Eiern als auch bei den Adulten große Unterschiede bestehen. Aus (6).

daß innerhalb von Tierpopulationen natürliche Variationen auftreten, die zum Teil erblich sind. Dies bewirkt, daß manche Tiere an bestimmte Lebensbedingungen besser angepaßt sind, daher mehr Nachkommen haben und sich dadurch besser durchsetzen können als ihre Geschwister. Über lange Zeiträume hinweg kann dieses Wechselspiel von Variation und Selektion dazu führen, daß Arten sich verändern und neue Arten entstehen, während andere aussterben. Gemeinsamkeiten im Körperbau und anderen Merkmalen lassen sich somit meist durch biologische Verwandtschaft, nämlich gemeinsame Abstammung erklären.

Der Bauplan (oder Typus, wie es Goethe formulierte) eines Tieres tritt in frühen Entwicklungsstadien, die noch nicht voll funktionsfähig sind, in reinerer Form in Erscheinung als bei den ausgewachsenen Tieren. Daher beruhen die Kriterien der Taxonomie häufig

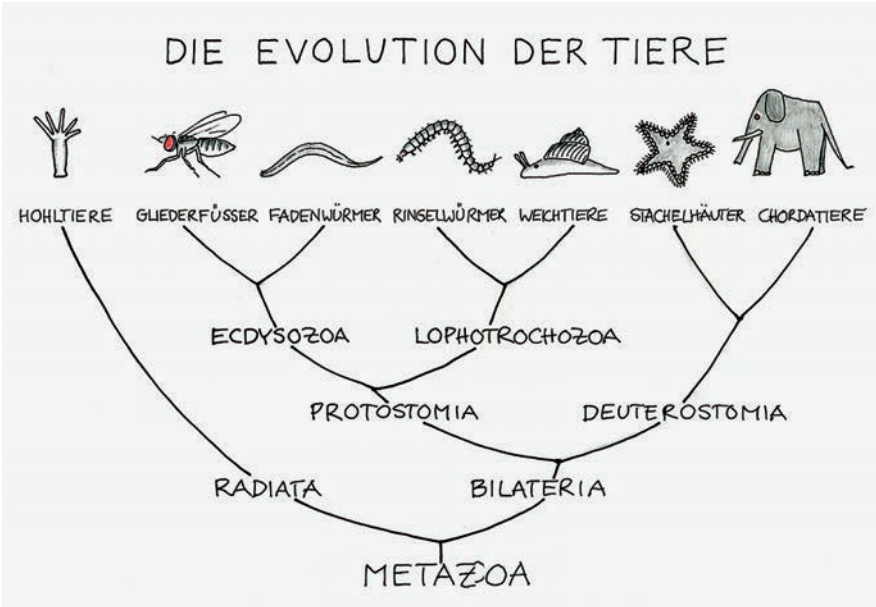

Abb. 3: Vereinfachter Stammbaum der Tiere, die Verwandtschaften der großen heute lebenden Stämme darstellend. Weitere Erklärungen im Text.

auf embryonalen und larvalen Merkmalen (Abb. 3). Die Verwandtschaften müssen dabei auf Grund der heute noch lebenden Tierarten quasi erraten werden, denn die gemeinsamen Vorfahren existieren ja in der Regel nicht mehr. Die heute lebenden Tierarten lassen sich nach ihrem Bauplan in etwa 35 große Gruppen, sogenannte Stämme, aufteilen. Die weitaus meisten Tierstämme, also auch Gliederfüßler (mit den Insekten) und Chordatiere (zu denen die Wirbeltiere gehören), sind sogenannte Bilaterier, die, im Gegensatz zu den radialsymmetrischen Hohltieren, zu denen Quallen und Korallen gehören, ein Oben und Unten, sowie ein Rechts und Links aufweisen. Vermutlich gehen alle Bilaterier auf eine gemeinsame Urform zurück. Wie sah diese Urform aus?

Wenn man den Bauplan der Insekten und der Wirbeltiere vergleicht, so fällt auf, daß die relative Anordnung einiger wichtiger Organe wie vertauscht erscheint: Das Nervensystem der Wirbeltiere,

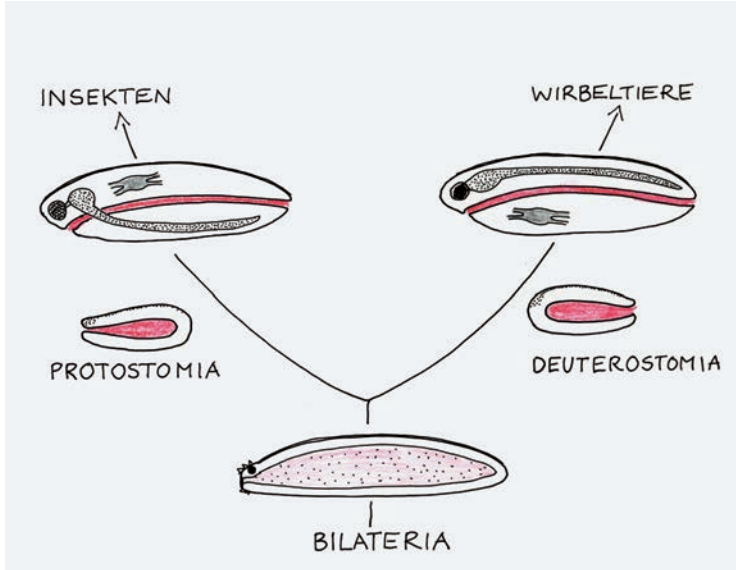

Abb. 4a): Die Anordnung der wichtigsten Organe in Protostomiern (zu denen die Insekten gehören) und Deuterostomiern (mit den Wirbeltieren). Rot: Verdauungstrakt; punktiert: zentrales Nervensystem; grau: Herz. Anterior (vorne) ist links.

das Rückenmark, liegt auf der Oberseite des Körpers, bei Insekten hingegen liegt es auf der Bauchseite. Auch die Position des Herzens ist vertauscht. Diese umgekehrte Anordnung geht auf einen frühen Schritt in der Embryonalentwicklung, die Gastrulation, zurück (Abb. 4). Während der Gastrulation stülpt sich der zukünftige Darm in den hohlen Zellball des frühen Embryos, der ein Vorder- und ein Hinterende besitzt. Die Stelle der Einstülpung wird später entweder zum Mund (Protostomier) oder zum After (Deuterostomier). Heutzutage kann man die Festlegung der Körperachsen in der frühen Embryonalentwicklung anhand der lokalen Verteilung der Produkte von Entwicklungsgenen sichtbar machen. Viele dieser Gene sind ihrer Sequenz und Funktion nach in allen Bilateriern konserviert; das heißt, daß sie in ähnlicher Form bereits bei der gemeinsamen Urform am Werk waren. Wenn man die Verteilung der Genprodukte,

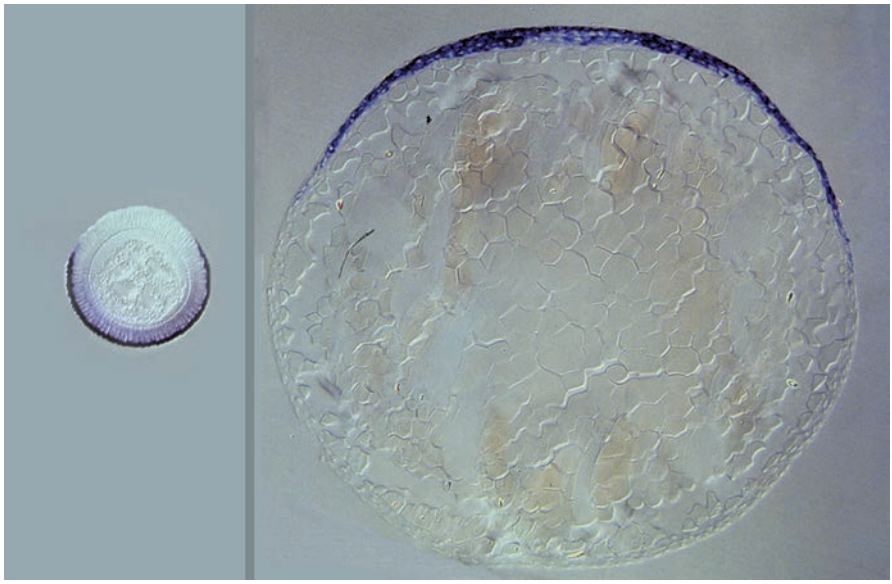

Abb. 4b): Die Verteilung des Produktes des *chordin*-Gens im Zebrafischembryo (links) und des entsprechenden homologen Gens *sog* im Drosophila-Embryo (rechts). Ventral (Bauchseite) ist unten. Die blaue Färbung stellt die mRNA der Gene kurz vor der Gastrulation dar.

also sozusagen die molekulare Anatomie des frühen Embryos, vergleicht, fällt auf, daß auch diese bei Protostomiern und Deuterostomiern vertauscht ist, was den invertierten Bauplan erklärt (Abb. 4b). Diese molekularen Befunde der modernen Genanalysen haben aber eigentlich nur das bestätigt, was bereits von dem französischen Zoologen Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844) im Jahr 1830 postuliert wurde. Er behauptete, daß Verwandtschaften unter den großen Tierstämmen bestehen und daß man ihre Baupläne durch einfache geometrische Operationen ineinander überführen kann. Diese These war Gegenstand eines berühmten Disputs, dem Akademiestreit zwischen Geoffroy Saint-Hilaire und seinem Widersacher Georges Cuvier (1769-1832), der festhalten wollte, daß wenigstens vier unabhängige große göttliche Schöpfungstaten (heute würde man sagen: Baupläne) für die anatomische Vielfalt der Tierstämme

verantwortlich waren. Goethe hat als Achtzigjähriger den Akademiestreit aufmerksam verfolgt und kommentiert (6), und dabei, auf seine eigenen Arbeiten zur Schädellehre zurückblickend die These von Geoffroy Saint-Hilaire vertreten, also die der Verwandtschaft der Tierstämme. Diese Verwandtschaft beruht auf der gemeinsamen Abstammung, wie es Darwin in seiner Selektionstheorie begründete. Die Rekonstruktion der Stammbäume basiert traditionsgemäß auf der Analyse verschiedener anatomischer Merkmale der Formen jetzt lebender Tiere. Grundsätzlich gilt hierbei die Annahme: Ähnliche Merkmale deuten auf gemeinsame Vorfahren hin. Allerdings stößt man immer wieder auf Mehrdeutigkeiten, die dadurch zustande kommen, daß bei manchen gemeinsamen Merkmalen nicht ersichtlich ist, ob sie wirklich die ursprünglichen Charakteristika einer Gruppe darstellen. Ähnliche Eigenschaften könnten auch unabhängig voneinander neu entstanden sein. Auch ist denkbar, daß Merkmale, die bei den gemeinsamen Vorfahren vorhanden waren, in einigen Gruppen nachträglich verlorengegangen sind. Aus diesen Gründen gelten heute nicht morphologische, sondern genetische Merkmale als die sichersten, weil objektivsten Kriterien bei der Stammbaumkonstruktion. Es wird verglichen, wie häufig welche Nukleotide, die Bausteine der DNA, in einander entsprechenden Genen ausgetauscht sind. Man konzentriert sich dabei auf DNA-Abschnitte, die in allen Tieren vorkommen und die keine besondere Funktion haben. Bei diesen kann man daher annehmen, daß Variationen rein zufällig entstanden sind. Solche DNA-Sequenzen dienen als sogenannte ›molekulare Uhr‹, denn der Grad der Abweichung zwischen zwei Gensequenzen hängt von der Zeit ab, die seit der Trennung der beiden Gruppen vergangen ist.

Die Anwendung dieser Methode des Sequenzvergleichs hat vor nicht allzu langer Zeit zu einer tiefgreifenden Neuordnung des Stammbaums der Tiere geführt (7): Während man früher die Ringelwürmer als nahe Verwandte der Gliederfüßler (zu denen die Insekten gehören) ansah, stehen im neuen Stammbaum (Abb. 3) die unsegmentierten Fadenwürmer den Insekten näher. Das bedeutet, daß das den Ringelwürmern und Insekten gemeinsame Merkmal, die Seg-

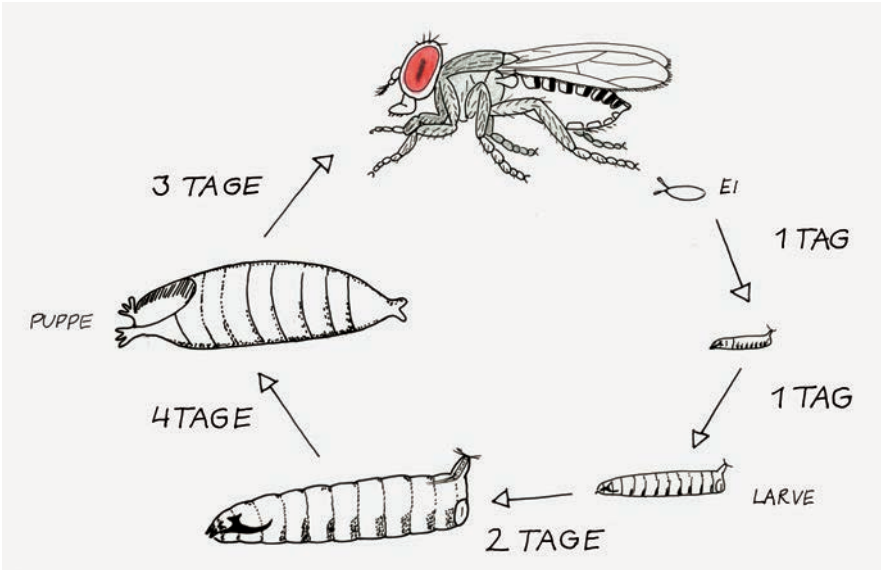

Abb. 5: Lebenszyklus von Drosophila. Die Obstfliege, die jeder kennt, ist wenige Millimeter lang. Sie legt zahlreiche Eier, aus denen die sehr einfach gebauten kopf- und beinlosen Larven schlüpfen. Nach zweimaliger Häutung verpuppen sie sich, und nach kurzer Zeit steigt die erwachsene Fliege mit Beinen, Augen, Fühlern und Flügeln heraus. Aus (6).

mentierung, möglicherweise doch nicht ursprünglich ist, sondern in beiden Stämmen unabhängig neu entstanden sein mag. Die Protostomier bilden zwei große Gruppen, wobei Stämme der einen Gruppe, der Ecdysozoa, überraschend ein anderes gemeinsames Merkmal aufweisen, das offenbar ursprünglich ist: Ecdysis bedeutet Häutung. Tiere, die diesen Stämmen zugehören, verfügen über ein relativ starres Außenskelett, und ihr Wachstum ist daher stets mit Häutung verbunden. Dagegen verfügen Angehörige der meisten anderen Gruppen, auch der Deuterostomia mit den Wirbeltieren, über ein Innenskelett, und sie führen im allgemeinen keine Häutungen durch, wenn sie wachsen.

Außenskelett und Häutung als Bestandteil des Bauplans haben entscheidende Konsequenzen: Betrachtet man die beiden Extreme (Abb. 3), so gehören die artenreichsten und auch individuenreich-

sten Gruppen der Tiere, die Insekten und die Fadenwürmer, zu den Ecdysozoen. Es gibt zum Beispiel mehrere Millionen Fadenwurm- und etwa 1 Million Insektenarten. Offenbar ist das Bauprinzip sowohl mit großer morphologischer Vielfalt als auch mit Robustheit, schnellem Wachstum und reichlicher und schneller Vermehrung vereinbar. Im Gegensatz dazu gibt es sehr viel weniger Arten von Wirbeltieren – nur etwa 40.000 Arten sind bekannt, davon sind mehr als die Hälfte Fische. Dafür erreichen aber Individuen einzelner Wirbeltierarten einzigartige Größen. Warum sind die größten Tiere der Welt Wirbeltiere und die meisten Tiere der Welt Ecdysozoen?

Um diese Frage zu beantworten, möchte ich zunächst einige Besonderheiten des Insektenbauplans am Beispiel der Taufliege *Drosophila*, des Haustiers der Genetiker, erklären. Diese Fliege hat einen Lebenszyklus von 14 Tagen. Die Eier sind relativ groß und zahlreich, die Larven schlüpfen bereits nach einem Tag und entwickeln sich ohne elterliche Beteiligung. Sie sind denkbar einfach gebaut: ein wurmartiger, spindelförmiger Körper, der zwei Häutungen durchmacht, während er auf das zwanzigfache Volumen anwächst (Abb. 5). Während dieses Wachstums geschieht kaum eine Formveränderung, und wenn man genau hinschaut, zeigt sich, daß die Anzahl der Zellen, die die Made bilden, bei diesem Prozeß nicht zunimmt, wohl aber die Größe der individuellen Zellen. Die zukünftige Fliegengestalt läßt sich noch nicht erahnen. Diese entsteht im Verborgenen: Einzelne Zellgruppen, die sich bereits im Embryo von den larvalen Zellen abgesondert haben, teilen sich ohne zu differenzieren während des gesamten Wachstums der Larve. Sie bilden die sogenannten Imaginalscheiben, Säckchen aus 10.000 bis 40.000 Zellen, die alle gleichzeitig unter dem Einfluß des Hormons Ecdyson in einer vollständigen Metamorphose den Kutikulapanzer der erwachsenen Fliege ausbilden (Abb. 6). Dieser ist mit zahlreichen aufwendigen Spezialisierungen ausgestattet, Haare, Borsten, Segmente, Flügel, Beine aus vielen Gliedern, Antennen. Die Gestalt ist damit einmalig fertiggestellt, und die Fliege wächst nicht mehr. Kleine Fliegen sind deswegen nicht die Kinder von großen Fliegen, sondern stellen andere Arten dar.

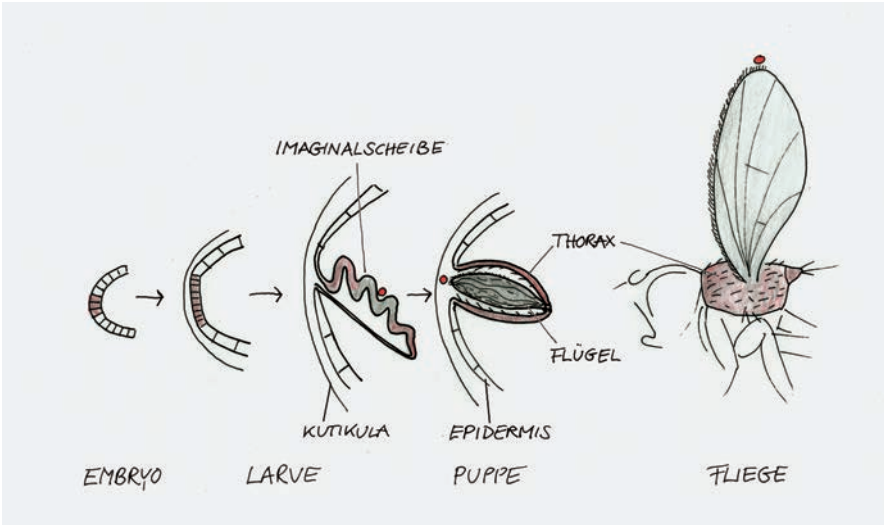

Abb. 6: Imaginalscheiben. Die Imaginalscheiben entstehen aus Gruppen von Zellen, die sich weiter teilen, während die larvalen Zellen lediglich größer werden. Sie bilden sackartige faltige Einstülpungen, die während der Puppenruhe unter dem Einfluß des Hormons Ecdyson die Strukturen der adulten Fliege bilden und sich dann ausstülpen. Hier im Querschnitt die Flügelimaginalscheibe, die sowohl Flügel als auch Thorax bildet. Der rote Punkt markiert die Flügelspitze. Aus (6).

Das Außenskelett der dichten und harten Kutikula, die von den Hautzellen gebildet wird, bietet einen ausgezeichneten Schutz vor Verletzungen, Austrocknen und Infektionen. Bei Fliegen sind Infektionskrankheiten sehr selten. Das Chitin als Baustoff der Kutikula erlaubt die Ausbildung einer außerordentlich großen Vielfalt von Strukturen, wie wir sie uns anhand der vielen verschiedenen Formen von Insekten, Spinnen, Milben und Krebsen vor Augen führen können. Dagegen sind im Extremfall, der bei der Fliege vorliegt, die Larven denkbar einfach gebaut und können fast nichts anderes als kriechen und fressen, was ein sehr schnelles Wachstum ermöglicht. Bei der Fliege werden die Zellen der Larve bereits in der Embryonalentwicklung durch Aufteilung des Ei-Inhalts gebildet, und das

Wachstum geschieht im wesentlichen durch Zunahme der Größe, nicht der Zahl, der Zellen. Das gilt auch für andere Ecdysozoen, wie zum Beispiel Fadenwürmer. Wachsen geht bei diesen Tieren einfach und erklärt die unter günstigen Umständen sehr schnelle Vermehrung von Tieren dieser Gruppe. Es gibt aber auch Einschränkungen, die mit dieser Art des Bauplans verbunden sind. Den Sauerstoffaustausch bewerkstelligen Insekten durch ein System luftgefüllter, mit Kutikula versteifter Röhren, der Tracheen, die an wenigen Stellen mit der Außenluft verbunden sind. Diese Tracheen funktionieren bei kleinen Tieren sehr gut, solange die Wege kurz sind. Bei größeren Tieren ist die Versorgung aber nicht mehr so einfach zu gewährleisten; außerdem müssen die Tracheen bei jeder Häutung auch gehäutet werden. Damit sind dem größer Werden entschieden Grenzen gesetzt.

Bei Wirbeltieren gibt es diese Einschränkung nicht. Ihr Innenskelett aus Knorpeln und Knochen ermöglicht ein kontinuierliches Wachstum. Die weiche Haut muß dabei allerdings immer mitwachsen, kann sich also nicht hermetisch mit einem Außenpanzer umgeben. Mechanischen Schutz bieten Spezialisierungen der Haut, wie Schuppen, Federn und Haare, die nicht kontinuierlich miteinander verbunden sind, wie in der Kutikula, sondern durch dehnbare oder bewegliche Zwischenräume voneinander getrennt sind. Der Sauerstofftransport geschieht durch Blut, das den Sauerstoff bindet und über ein geschlossenes Adersystem durch den Körper gepumpt wird. Die verschiedensten Organe wachsen im wesentlichen durch Teilungen von undifferenzierten Stammzellen, die spezialisierte Zellen hervorbringen. Obwohl es bei vielen Arten auch juvenile Stadien gibt, die sich deutlich von den Adulten unterscheiden, sind die Verwandlungsschritte relativ geringfügig (Abb. 7). Mit ihrem aufwendigen Körperbau mit Innenskelett, bei dem kontinuierliches Wachstum vielfache Zellteilungen in allen Organsystemen beinhaltet, können auch bei Landtieren riesige Körpergrößen erreicht werden. Der Vorteil des schnellen Wachstums und der großen Nachkommenzahl der Ecdysozoen wird bei Wirbeltieren durch Kraft und Größe aufgewogen.

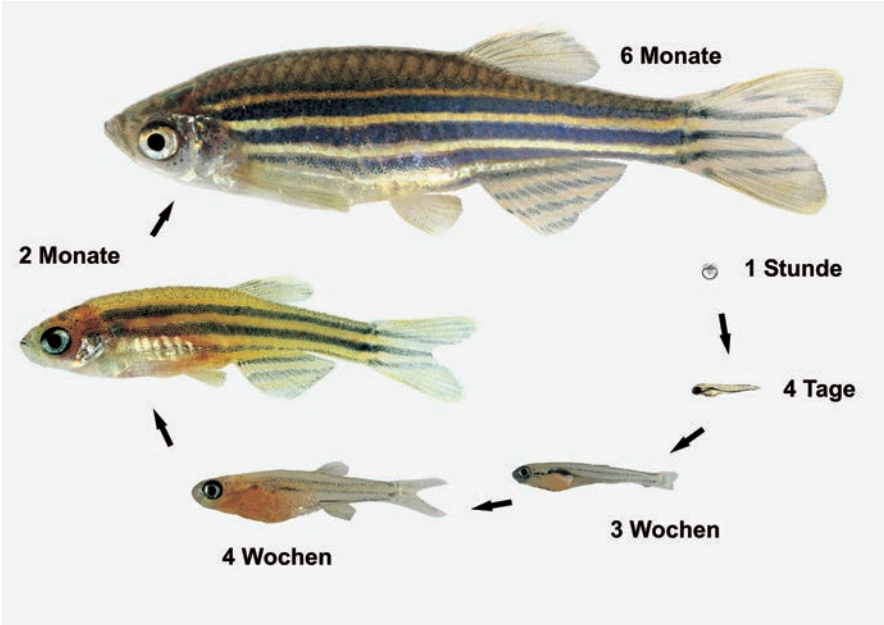

Abb. 7: Lebenszyklus des Zebrafisches. Der Fisch ist etwa 4 cm lang, er legt zahlreiche Eier, aus denen sich in 5 Tagen eine schwimmende Larve bildet. Die Larve wächst, ohne wesentlich ihre Form zu verändern. Die Strukturen des adulten Fisches sind nach drei Wochen gebildet, danach geschieht, bei erheblicher Größenzunahme, keine wesentliche Formveränderung mehr.

Das Bauprinzip der Wirbeltiere geht zurück auf eine stabförmige Struktur, die *Chorda dorsalis*, die bereits bei ihren Vorfahren während des Kambriums ausgebildet war. Die einfachsten noch heute lebenden Chordatiere sind spindelförmige, kopflose Strudler, die Nahrung durch einen Kiemenkorb strudeln. Sie sind, wie auch ihre Vorfahren, relativ klein (Abb. 8). Bei der Evolution der großen Wirbeltiere aus diesen einfach gebauten kleinen Formen war zunächst die Entstehung eines Kopfes entscheidend: Knochenplatten der Haut bilden einen Schädel, der das Gehirn schützt, so daß es erhebliche Ausmaße annehmen kann. Der Kopf enthält die wichtigsten Sinnesorgane – Augen, Ohren und Nase. Später kommt der Kiefer

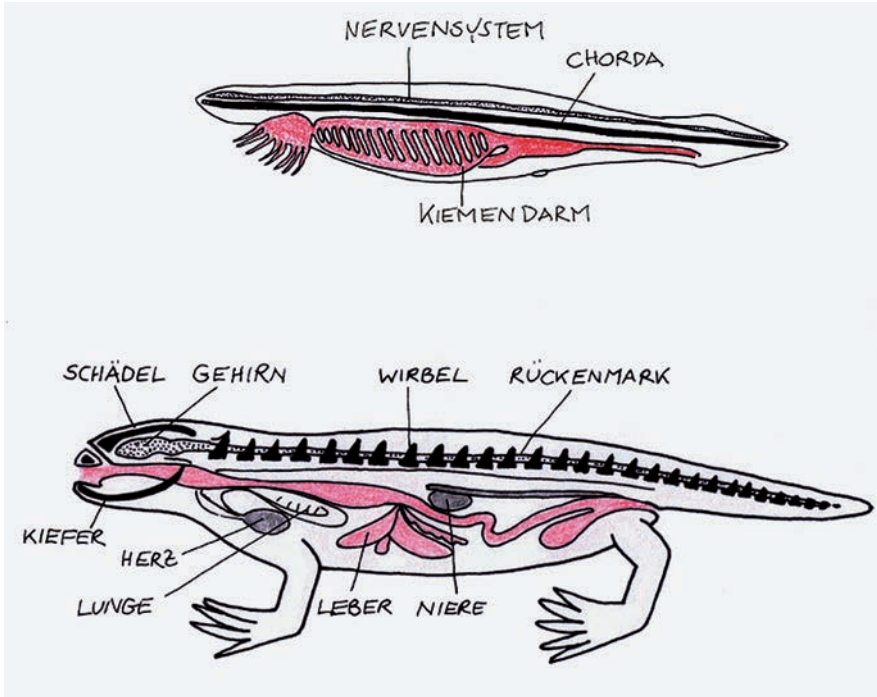

Abb. 8a): Schädelloses Chordatier, schematisch. Die Lanzettfischchen sind einfach gebaute Chordaten, die keinen Kopf haben und ihre Nahrung durch einen gewaltigen Kiemenkorb strudeln. b) Wirbeltier, schematisch. Die Knochen der Gliedmaßen sind weggelassen. Rot: Verdauungsstrakt; punktiert: Neuralrohr oder Nervensystem; schwarz: Chorda oder Knochen.

dazu, dessen Spezialisierungen die verschiedensten Formen des Beutefangens ermöglichen. Die bewegliche Wirbelsäule entwickelt sich aus der Chorda und dem angrenzenden Gewebe, versteift die Längsachse der Tiere und schützt das Rückenmark, das zentrale Nervensystem.

Zwei neue embryonale Strukturen wurden ›erfunden‹, die entscheidend für die Ausgestaltung der größer werdenden Wirbeltierkörper sind: Die Neuralleiste und die Plakoden. Beide sind Spezialisierungen des äußeren embryonalen Keimblattes, des Ektoderms, das bei allen Tieren die Haut und das Nervensystem hervorbringt. Die

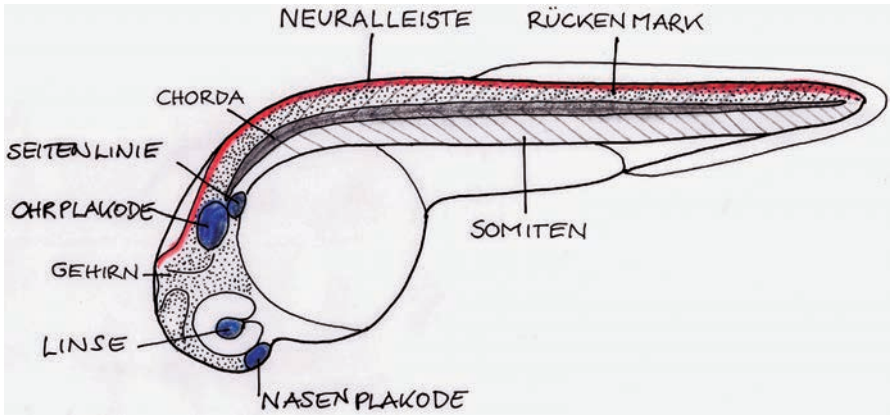

Abb. 9: Embryo des Zebrafisches (ca. 1 Tag nach Befruchtung). Punktiert: zentrales Nervensystem (Gehirn und Rückenmark); grau: Chorda. Darüber V-förmig die Somiten, die Anlagen der Muskulatur. Die Seitenlinie verbindet die Spitzen der Somiten. Rot: Neuralleiste; blau: Plakoden, dargestellt sind die Plakoden des Innenohres, der Seitenlinie, der Linse und des Riechorgans.

Neuralleiste ist eine Zellgruppe, die an der Grenze zwischen Hautanlage und Neuralrohr entlang der Körperachse entsteht (Abb. 9). Diese Zellen haben zwei Eigenschaften, die sie vor anderen auszeichnen: erstens, sie sind pluripotente Stammzellen, das heißt, sie können zu vielen verschiedenen Zelltypen werden; zweitens, sie wandern vom Ort ihrer Entstehung weite Strecken durch den Körper und statten die verschiedensten Organe mit spezialisierten Zellen aus. Dazu gehören die Knochen des Kiefers, Zähne, einige Schädelknochen, die Pigmentzellen der Haut, das periphere Nervensystem, Gliazellen, das sympathische Nervensystem sowie Hörner, Schnäbel und Geweihe. Plakoden sind lokale Verdickungen in der embryonalen Haut, die sensorische Strukturen der Sinnesorgane bilden, wie zum Beispiel der Nase, der Linse, des Innenohrs und der Seitenlinie der Fische. Aus Plakoden entstehen auch viele Hautspezialisierungen, wie Haare, Federn, Schuppen, Nägel und Krallen. Viele dieser Strukturen sind für die Formenvielfalt und die Ausstattung des Kör-

Abb. 10: Flügel einer Blauracke, Albrecht Dürer, 1512. (Wien, Albertina). Federn entstehen aus Plakoden, die Pigmentzellen aus der Neuralleiste.

pers mit äußeren Merkmalen, die der Schönheit, aber auch dem Schutz, dem Angriff und der Verteidigung dienen, von entscheidender Bedeutung. Aus Fossilienfunden weiß man, daß Tiere, deren Körperbau Strukturen aufweist, die auf Neuralleiste und Plakoden zurückgehen, vor etwa 450 Millionen Jahren auftauchten. Aus plakodenähnlichen Strukturen entstehen auch zwei Paar Gliedmaßen, die bei Fischen noch einfache Flossen darstellen, bei den übrigen Wirbeltierklassen gegliederte Arme, Beine oder Flügel bilden. Die Wirbeltiere mit den großen Gruppen der Fische, Amphibien, Vögel

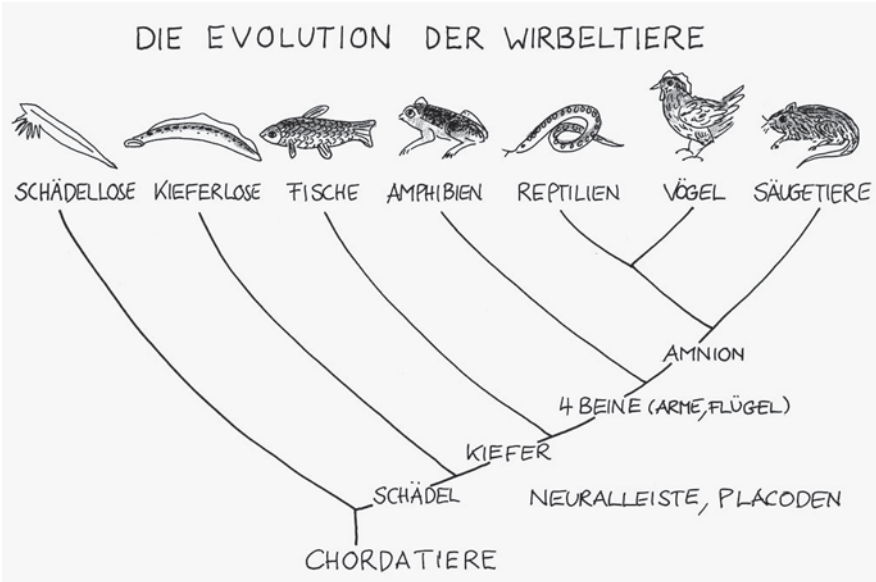

Abb. 11: Vereinfachter Stammbaum der Chordatiere. Die ersten Chordaten gab es bereits im Kambrium vor etwa 600 Millionen Jahren, die einfachsten Fische mit Schädel, Kiefer, und Flossen seit 450 Millionen Jahren. In der Abbildung sind die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Reptilien und Vögeln vereinfacht.

und Reptilien sowie der Säugetiere sind auf Grund dieser Eigenheiten des Körperbaus nicht nur besonders vielfältig gestaltet, sondern auch besonders konkurrenzfähig. Der Modus ihrer Entwicklung läßt gewaltige Formen zu, die bereits durch ihre schiere Größe anderen Tieren überlegen sind (Abb. 11).

Obwohl Plakoden und Neuralleiste für die Ausgestaltung des Körpers der Wirbeltiere entscheidend sind, weiß man vergleichsweise wenig darüber, wie die aus ihnen entstehenden Strukturen während der Entwicklung gebildet werden. Neuralleiste und Plakoden sind embryonale Anlagen und werden bald nach der Gastrulation, die mit der Bildung der drei Keimblätter die Körpergrundgestalt festlegt, sichtbar. Klassische Experimente zur Entwicklung von Wirbeltieren, besonders der Neuralleiste, wurden hauptsächlich an Hühn-

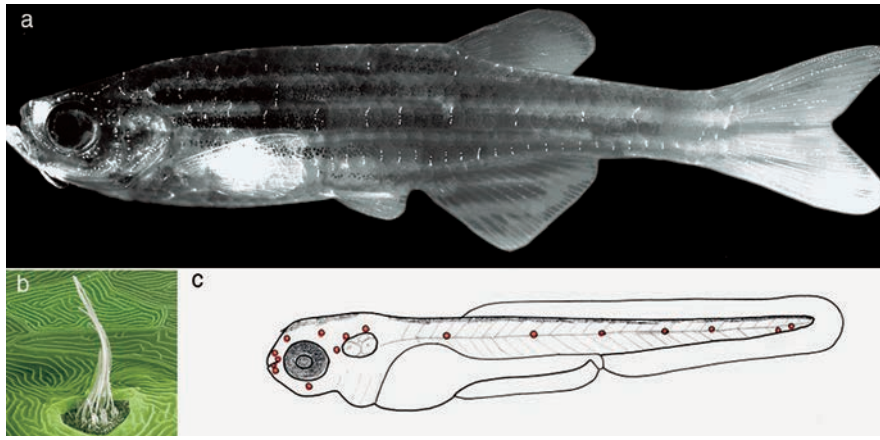

Abb. 12: Das Seitenlinienorgan im Zebrafisch. a) Anordnung der Neuromasten im adulten Zebrafisch (weiße Punkte). b) Haarzellbüschel (Neuromast) in der Haut einer Fischlarve (Rasterelektronische Aufnahme von Jürgen Berger und Teresa Nicolson). c) Anordnung der Neuromasten in der Larve (rote Punkte).

chenembryonen durchgeführt, weil sich bei ihnen gut Transplantationsexperimente durchführen lassen. In neuerer Zeit gewinnt ein tropischer Süßwasserfisch, der Zebrafisch, als Modellorganismus der Genetik und Embryologie zunehmend an Bedeutung. Er ist einfacher gebaut als Hühner, hat aber bereits alle Strukturen und Organe, die Wirbeltiere auszeichnen. Er läßt sich leicht züchten, seine Eier entwickeln sich sehr schnell außerhalb des mütterlichen Organismus, darüber hinaus sind sie durchsichtig. Das erlaubt, im lebenden Embryo die Wanderung und Differenzierung einzelner Zellen und Zellgruppen zu verfolgen. Durch das Einbringen von künstlichen Genen in das Ei kann die Markierung bestimmter Zellen mit fluoreszierenden Farbstoffen bewirkt werden. Diese kann man nutzen, um den Weg von Zellen bei ihrer Wanderung durch den Embryo zu verfolgen und genauer zu untersuchen.
Wir untersuchen am Zebrafisch exemplarisch die Entstehung des Seitenlinienorgans, das sowohl aus Zellen der Neuralleiste als auch einer Plakode gebildet wird. Dieses Sinnesorgan besteht aus lauter

kleineren Einzelorganen, den Neuromasten, die sich in der Haut von im Wasser lebenden Tieren finden und der Aufnahme von mechanischen Reizen dienen. Die Funktion wird durch steife Haarzellbüschel ausgeübt, die durch Druckwellen und Schwingungen im Wasser in Erregung versetzt werden (Abb. 12). Über Nerven sind diese Organe mit dem zentralen Nervensystem verbunden. Ganz ähnliche Haarzellbüschel befinden sich im Innenohr von Wirbeltieren, wo sie Schallwellen registrieren. Das Seitenlinienorgan der Fische entsteht aus Plakoden, die entlang der Seitenlinie (die durch den Knick der keilförmigen Muskelpakete bestimmt wird) angeordnet sind und die Neuromasten ausbilden. Sie sind durch den Seitenliniennerv, der die Haarzellbüschel versorgt, mit dem zentralen Nervensystem verbunden. Dieser Nerv wiederum ist von Gliazellen umhüllt, die den Nerv schützen und der Neuralleiste entstammen. Das Seitenlinienorgan entsteht durch die Wanderung einer Plakode, die ausgehend von der Ohranlage zum Schwanzende des Fischembryos wandert, begleitet von Nervenfasern und Gliazellen. Eine spannende Frage ist, wie die Zellen der drei verschiedenen Typen bei ihrer Wanderung den Weg finden. Welchen Signalen folgen sie? Wandern sie unabhängig voneinander, oder ist ihre Wanderung koordiniert?

Beim Zebrafisch läßt sich die Wanderung von Zellen im lebenden Tier beobachten und in Zeitrafferfilmen festhalten. Die Zellen werden spezifisch farbig markiert, um sie einzeln und in Kombinationen sichtbar machen zu können. Hierfür eignen sich besonders fluoreszierende Proteine (›green fluorescent protein‹, GFP), die in Tiefseequallen entdeckt wurden. Man kann im Labor das Gen einer Quallenart, das für einen solches Protein kodiert, an eine Kontrollregion eines bestimmten Gens aus dem Fisch koppeln. Diese gekoppelten Gene kann man stabil in das Genom des Fisches einbauen, so daß, je nachdem, welche Kontrollregion verwendet wurde, ein bestimmter Zelltyp das GFP produziert und daher grün fluoresziert. Auf diese Weise haben wir Fische generiert, bei denen die Zellen der Neuralleiste bereits früh in der Entwicklung dieses grüne Protein herstellen. Damit läßt sich ihre Wanderung verfolgen.

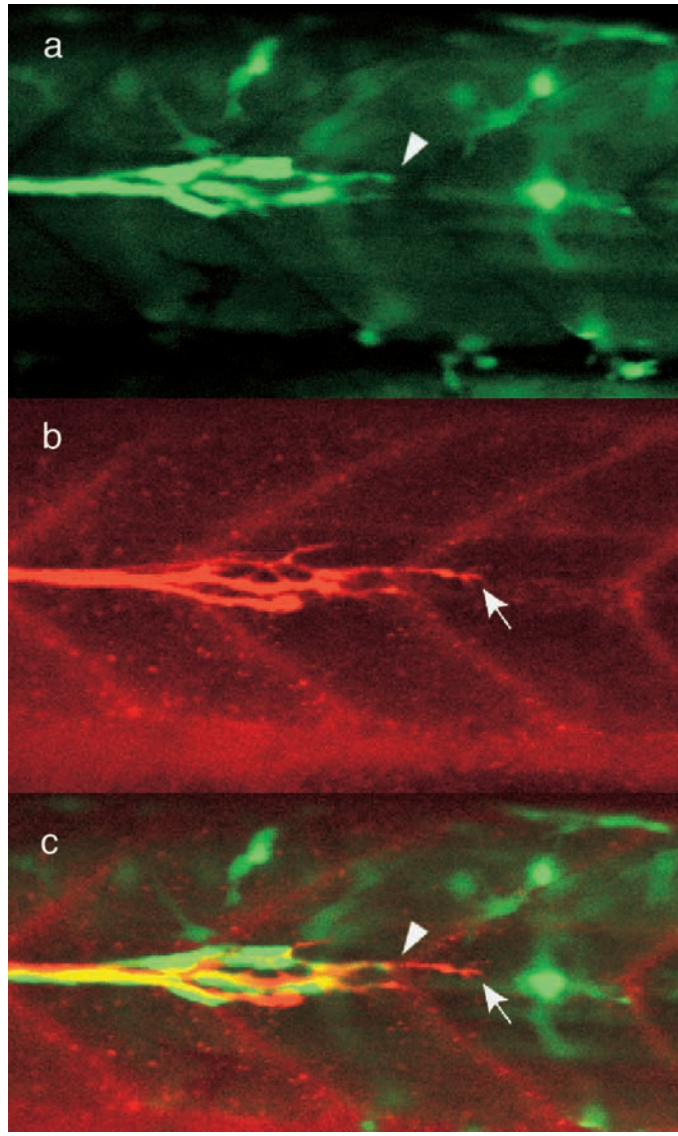

Abb. 13: Wanderung von Gliazellen (grün) und Nervenfasern (rot) entlang der Seitenlinie eines Zebrafischembryos. Die Gliazellen sind durch green fluorescent protein (GFP), das unter der Kontrolle des Promoters des fkd3-Gens gebildet wird, markiert, die Nervenfasern durch Di I. a) nur fkd3-GFP, b) nur DiI, c) Überlagerung beider Färbungen. Aus (10).

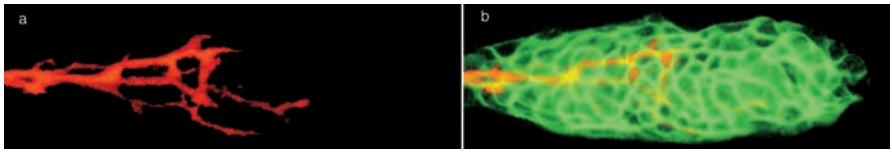

Abb. 14: Wandernde Nervenfaser, mit DiI rot gefärbt. d) Gleichzeitige Darstellung der wandernden Plakode, in die die Nervenfaser eingebettet erscheint. Sie wird durch GFP, das unter der Kontrolle des Promoters des *claudin-B*-Gens gebildet wird, markiert. Hier ist das GFP an die Zellmembranen gebunden, so daß die Umrisse der Zellen sichtbar sind. Aus (13).

Einige Zellen der Neuralleiste bilden die Gliazellen, die den Seitenliniennerv umhüllen. Diese Zellen wandern am zweiten Tag der Entwicklung des Fischembryos entlang der Seitenlinie (Abb. 13). Die vordersten Zellen bilden lange Fortsätze aus, die zufällige Tastbewegungen durchführen, während die hinteren Zellen dicht an dicht folgen. In denselben Fischembryonen lassen sich auch Nervenfasern farbig markieren. Das geschieht, indem ein roter fluoreszierender Farbstoff in die Plakode, aus der der Nerv entspringt, injiziert wird. Die Farbe wird von den Nervenzellen aufgenommen und färbt auch die Nervenfortsätze, die den Seitenliniennerv bilden und der auf dem gleichen Weg wie die Gliazellen wandert. An der Spitze dieser Nervenfaser befindet sich der sogenannte Wachstumskegel, der sich ähnlich wie die Gliazellen in suchende Fortsätze auffächert. Betrachtet man Gliazellen und Nervenzellen gleichzeitig, so sieht man, daß diese Fortsätze einander sehr ähnlich sind, das bedeutet, daß die Nervenenden stets eng von Gliazellen umgeben sind. Ihre Wanderung scheint genau koordiniert zu erfolgen. Dabei stellt sich die Frage, wer wem folgt: die Gliazellen den wandernden Nerven oder umgekehrt. Eine genauere Analyse ergibt, daß die Nerven immer ein klein wenig schneller als die Gliazellen sind. Diese Beobachtung sowie weitere Experimente bestätigen, daß es die Nerven sind, die den Weg finden, während die Gliazellen den Nerven folgen. Es gibt genetische Mutanten, bei denen die Gliazellen fehlen, in solchen Fischen wandert der Seitenliniennerv zunächst ganz normal.

Gliazellen können hingegen in Embryonen, denen der Nerv fehlt, den Weg nicht finden (8).
Wie finden nun aber die Nerven den Weg? Sie folgen wiederum der wandernden Plakode des Seitenlinienorgans: Die Wanderung der Plakode erfolgt auf dem gleichen Weg wie die des Nervs und der Gliazellen. Beobachtet man die Wanderung der Plakode, sieht man eine Gruppe aus etwa 100 Zellen, die sich langsam fortbewegt. Man sieht den Wachstumskegel des Nervs in der wandernden Plakode eingebettet, die dem Nerv deutlich vorangeht (Abb. 14). Die Zellen an der Spitze der Plakode senden suchende Fortsätze aus und ziehen die dahinterliegenden Zellen mitsamt dem Nerv mit sich. Das ist ein neuartiger Mechanismus wie Nerven ihr Ziel finden: sie halten sich gleichsam an der Anlage des Sinnesorgans, das sie später versorgen, fest und werden von ihm bei der Wanderung mitgezogen. Es leuchtet ein, daß solch ein Mechanismus, bei dem die gleichzeitige Wanderung von verschiedenen Zelltypen hierarchisch geordnet ist, sicherstellt, daß die verschiedenen Zellen immer beieinander bleiben, auch wenn, wie in der Seitenlinie des Fischembryos, weite Strecken durchwandert werden müssen (9).
Die entscheidende Frage war nun schließlich, wie die Plakode den Weg erkennt und dem Pfad folgen kann. Hierbei spielen Moleküle, die auf der Oberfläche der Plakodenzellen sitzen, eine wichtige Rolle. Sie wirken als Rezeptoren für Signalmoleküle, die entlang des Pfades gebildet werden. Wir haben das Gen, das diesen Rezeptor kodiert, durch Mutanten gefunden, bei denen die Keimzellen im Körper des Fisches den Weg nicht korrekt finden können oder auf ihrem Weg verlorengehen (10). In diesen Mutanten, *odysseus* genannt, kann auch die Plakode ihren Weg nicht finden und bleibt stehen und mit ihr auch der Nerv. Das Rezeptorprotein heißt CXCR4, es war bereits aus anderen Experimenten in der Maus bekannt. CXCR4 ist in Säugetieren bei einigen Wanderungsprozessen beteiligt, wie beispielsweise beim Aufspüren von Bakterien durch weiße Blutkörperchen und bei der Bildung von Metastasen während der Krebsentstehung. Der Pfad, auf dem die Plakode wandert, wird durch das Signalprotein SDF-1 markiert, das von dem Rezeptor er-

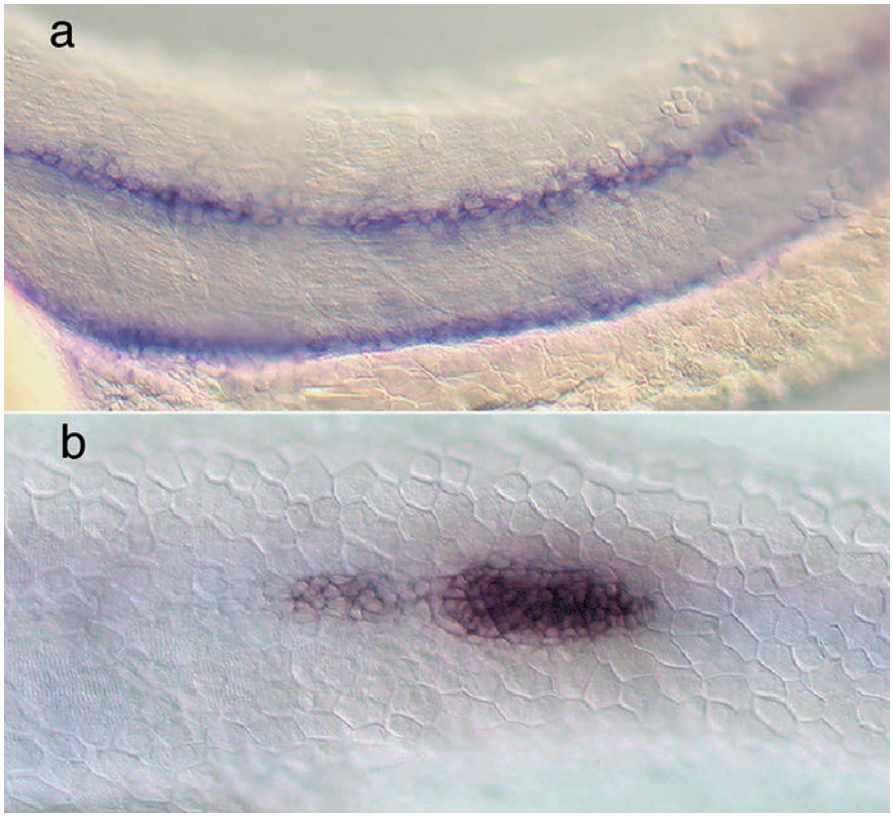

Abb. 15: Verteilung von Signal und Rezeptor. a) Darstellung der mRNA des *SDF*-Gens, die entlang der Seitenlinie erscheint. b) Darstellung der mRNA des *Cxcr4b* Gens, das in Zellen der wandernden Plakode erscheint. Aus (11).

kannt wird. Es wird an einigen Stellen im Embryo, auch in Zellen entlang der Seitenlinie produziert (Abb. 15).
Wie funktioniert die Wegfindung? Aufschlußreiche Hinweise erhält man aus Versuchen, bei denen durch genetische Veränderungen der Pfad unterbrochen wird. In solchen Fällen bleibt die Plakode nicht einfach stehen, sondern sie weicht aus, wobei verschiedene Wege eingeschlagen werden. Sie kann ›springen‹, um eine weiter entfernte Quelle von SDF zu erreichen und dieser zu folgen. Dieses Verhalten

zeigt, daß der Kontakt zum Signal nicht direkt sein muß, sondern daß dieses über die Distanz von mehreren Zelldurchmessern hinweg erkannt werden kann. Vermutlich kann das Signalprotein sich durch Diffusion ausbreiten, wie das für kleine Moleküle zu erwarten ist. Es könnte dann auch als Gradient wirken, so daß die Wanderung in Richtung zunehmender oder abnehmender Konzentration erfolgt. Das scheint aber hier nicht der Fall zu sein, denn die Plakode kann auch umkehren, um auf dem bereits gegangenen Pfad mit normaler Geschwindigkeit zurückzuwandern. Auch bei solchen Exkursionen zieht die Plakode den Nerv stets hinter sich her. Die Beobachtung, daß die Plakode mit normaler Geschwindigkeit dem Pfad in umgekehrter Richtung folgen kann, bedeutet, daß der durch das SDF-1-Molekül gelegte Pfad nicht die Richtung der Wanderung bestimmt, sondern daß dies vielmehr eine Eigenschaft der Plakode selbst ist. Sie hat also ein Vorne und ein Hinten und stellt damit nicht nur eine Ansammlung von Zellen, sondern ein einfaches, polares Organ dar. Die Zellen an der Spitze strecken dünne Fortsätze aus, wie auch die Gliazellen und die Nerven, die Suchbewegungen ausführen (13) (Abb. 16).

Bei ihrer Wanderung trennen sich am Ende der Plakode kleine Gruppen von Zellen ab, die stehenbleiben und später ein Sinneshaarzellbüschel des Seitenlinienorgans bilden. Diese sind durch den Nerv und die Gliazellen mit dem zentralen Nervensystem verbunden. Die koordinierte Wanderung dieser drei Zelltypen, die leiten und folgen, bewirkt ein perfektes Zusammenspiel, das für die korrekte Funktion des Sinnesorgans notwendig ist. Man sieht, wie Mechanismen der koordinierten Zellwanderung in der Lage sind, auch beim Überspannen großer Abstände, wie sie im wachsenden Tier auftreten, für eine korrekte und stets funktionale Anordnung der einzelnen Elemente eines veränderlichen Organs zu sorgen. Im Falle des Seitenlinienorgans sind zunächst nur wenige Neuromasten entlang der Flanke des Fisches vorhanden. Mit dem Wachstum des Tieres nimmt die Zahl zu, so daß die Abstände etwa gleich bleiben. Die zusätzlichen Organe entstehen nicht etwa durch erneutes Auswandern einer Plakode, sondern sie werden zwischen den bereits vor-

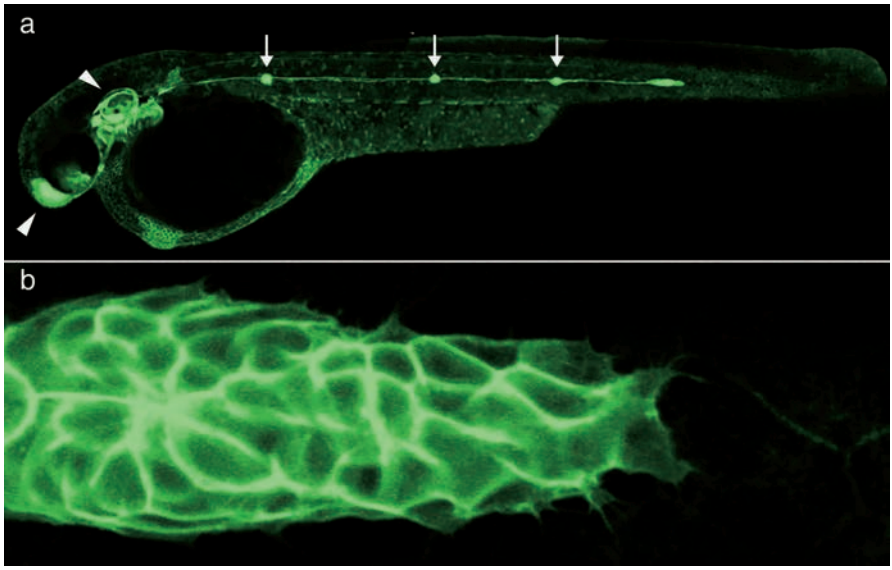

Abb. 16: Wanderung der Plakode. Embryo ca. 36 Stunden nach Eiablage. Die Pfeilspitzen deuten auf die Nasen- sowie die Ohrplakode. Entlang der Seitenlinie befindet sich ein Strang von grün markierten Zellen, der an einzelnen Stellen (Pfeile) Verdickungen zeigt, das sind die Anlagen der Neuromasten. Rechts am Ende des Stranges befindet sich die wandernde Plakode. b) Die wandernde Plakode. An der Spitze links sendet sie dünne Fortsätze aus, die Suchbewegungen durchführen.

handenen Neuromasten gebildet. Zellen im Strang zwischen den vorhandenen Organen ›wachen auf‹, wenn der Abstand eine Mindestlänge überschreitet. Sie beginnen sich zu teilen und fügen neue Sinneshaarzellbüschel ein, die bereits korrekt innerviert sind.
Am System des Seitenlinienorgans zeigt sich beispielhaft, wie ein Organismus mit seinen vielfältigen Funktionen sich an die zunehmende Körpergröße anzupassen vermag. Es ist gut möglich, daß auch bei anderen Systemen, wie der Bildung von Blutgefäßen, die Anpassung an Veränderungen mit ähnlichen Mechanismen der koordinierten Zellwanderung erfolgt. Wenigstens können wir uns nun etwas konkreter vorstellen, wie sich Sinnesorgane an das größer Werden bei Wirbeltieren anpassen können.

> Die Natur … wendet uns gar mannigfaltige Seiten zu; was sie verbirgt, deutet sie wenigstens an; dem Beobachter wie dem Denker gibt sie vielfältigen Anlaß, und wir haben Ursache, kein Mittel zu verschmähen, wodurch ihr Äußeres schärfer zu bemerken und ihr Inneres gründlich zu erforschen ist. (8)

Ich danke Darren Gilmour für Diskussionen und Abbildungen, Florian Madersbacher für Textkorrekturen und Nikolas Rohner für Abb. 7.

Referenzen:

(1) J. K. Lavater: Physiognomische Fragmente, Zürich 1775.
(2) J. W. von Goethe: *Dem Menschen wie den Tieren ist ein Zwischenkieferknochen der oberen Kinnlade zuzuschreiben*. Jena 1786. Veröffentlicht 1820 in den Morphologischen Heften.
(3) J. W. von Goethe: Erster Entwurf einer allgemeinen Einleitung in die vergleichende Anatomie, Jena 1795. Veröffentlicht in den Morphologischen Heften 1820.
(4) Hans Joachim Becker: Goethes Biologie. Die wissenschaftlichen und die autobiographischen Texte, eingeleitet und kommentiert. Königshausen und Neumann, Würzburg 1999.
(5) K. E. von Baer: Entwicklungsgeschichte der Thiere, Königsberg, 1828.
(6) C. Nüsslein-Volhard: Das Werden des Lebens. Wie Gene die Entwicklung steuern. C.H. Beck Verlag, München 2004.
(7) C. Darwin: »On the origin of species by means of natural selection«, Murray, London, 1859.
(8) J. W. von Goethe: Principes de Philosophie Zoologique. In »Jahrbücher für wissenschaftliche Kritik«, Berlin 1830 und 1832.
(9) A. M. Aguinaldo et al. Nature *387*, 489 (1997).

(10) D. T. Gilmour, H. M. Maischein, und C. Nüsslein-Volhard: Migration and function of a glial subtype in the vertebrate peripheral nervous system. Neuron *34*, 577-588, 2002.
(11) D. T. Gilmour, H. Knaut, H. M. Maischein und C. Nüsslein-Volhard: Towing of sensory axons by their migrating target cells in vivo. Nat Neurosci *7*, 491-492, 2004.
(12) H. Knaut, C. Werz, R. Geisler und C. Nüsslein-Volhard: A zebrafish homologue of the chemokine receptor Cxcr4 is a germ-cell guidance receptor. Nature *421*, 279-282, (2003).
(13) P. Haas und D. T. Gilmour: Organization of tissue migration by SDF1-CXCR4 chemokine signalling. Developmental Cell, im Druck (2006).