

Die Entdeckung homeotischer Gene

Die Erforschung der Gene, die bei der Fruchtfliege Fehlentwicklungen auslösen, führte zu einigen der aufregendsten Entdeckungen der Entwicklungsbiologie: Derselbe Typ von Genen, der die frühe Embryonalentwicklung bei Drosophila steuert, kontrolliert auch die frühe Embryogenese anderer Organismen einschließlich des Menschen. Diese homeotischen Gene sind auf der DNA in der gleichen Weise angeordnet, wie sie während der Embryogenese entlang der Körperachse exprimiert werden.

Am Anfang stand ein kleines Monster: eine Fruchtfliege (Drosophila) mit vier Flügeln. Fliegen gehören zu den Dipteren, die, wie der Name sagt, normalerweise nur zwei Flügel haben. Wie bei allen Insekten wird bei ihnen der Brustabschnitt (Thorax) aus drei Segmenten gebildet, von denen jedes ein Paar Beine trägt. Das zweite Segment besitzt außerdem ein Paar Flügel, während beim dritten Segment anstelle des bei den meisten Insekten vorhandenen zweiten Flügelpaars bei den Dipteren so genannten Halteren oder Schwingkörperchen ausgebildet sind, die zur Flugstabilisierung dienen.

Bithorax – 80 Jahre nach der Entdeckung der Nobelpreis

Drosophila-Mutanten mit vier voll entwickelten Flügeln wurden vor nunmehr fast hundert Jahren von Calvin Bridges untersucht, einem Schüler von Thomas Morgan, der die Fruchtfliege als genetischen Modellorganismus eingeführt hatte. Bridges zeigte in den folgenden Jahrzehnten, dass bestimmte Gene („bithorax“ und „bithoraxoid“: bx und bxd) das dritte Thorax-Segment so umwandeln, dass es wie das zweite Segment aussieht. Er fand außerdem bei Analysen der Speicheldrüsen-Chromosomen von Drosophila verdoppelte Genbanden und postulierte, dass die Duplikation von Genen, die anschließend separat mutieren und diversifizierte Funktionen übernehmen können, für die Evolution von Organismen von großer Bedeutung ist.

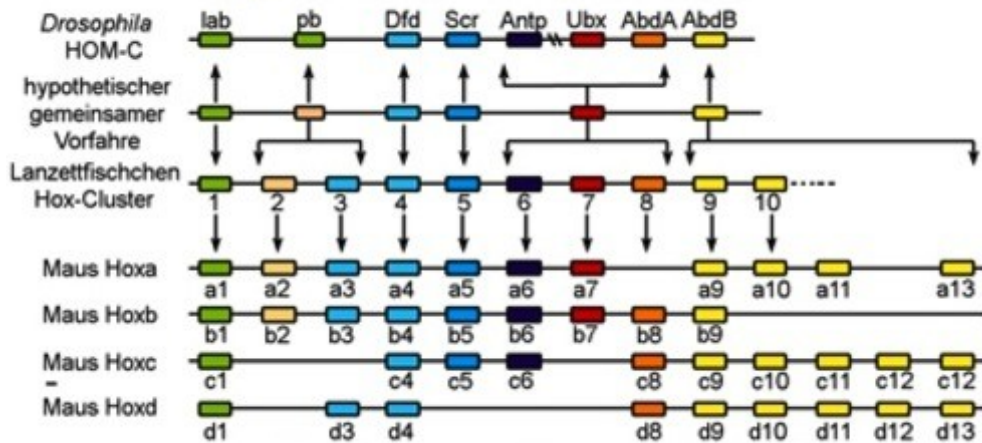
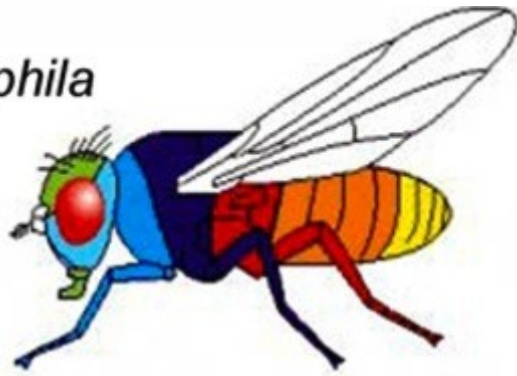
Wie Edward Lewis, der Bridges' Arbeiten am California Institute of Technology fortführte, bewies, handelte es sich bei bx und bxd um Gene, die für die Transformation einer Struktur in eine andere homologe Struktur verantwortlich sind, ein Phänomen, das Bateson bereits 1898 als Homeosis (im Deutschen oft Homöosis geschrieben) bezeichnet hatte. Lewis hat sein ganzes langes Forscherleben daran gearbeitet. Obwohl homeotische Prozesse auch bei vielen anderen Forschern großes Interesse fanden, dauerte es viele Jahrzehnte, bis Lewis den ganzen, aus noch weiteren Genen bestehenden Gen-Komplex, der die Entwicklung der Körperteile am Thorax von Drosophila steuert, und seine Wirkungsweise beschreiben konnte. Für diese Arbeiten wurde er 1995, zusammen mit Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus, mit dem Nobelpreis in Physiologie und Medizin geehrt.



Bithorax-Mutante von *Drosophila* mit vier Flügeln.
© Max-Planck-Gesellschaft

Das Kolinearitätsprinzip

Drosophila



Maus

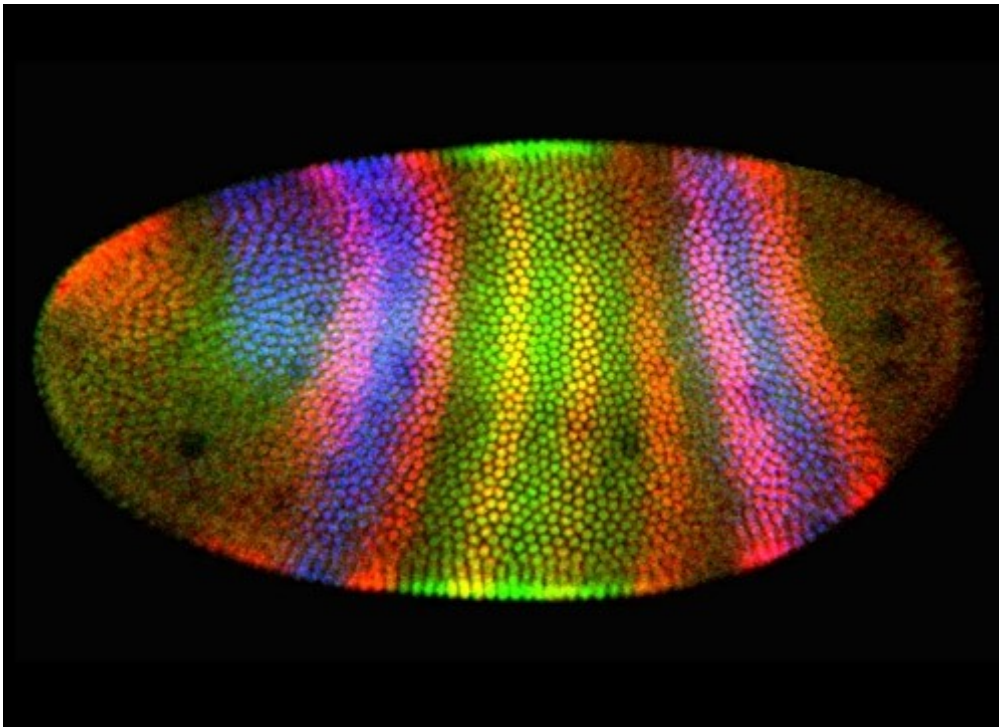


Homeotische Gene bei Fliege und Maus sind in gleicher Weise nach dem Kolinearitätsprinzip angeordnet.
© Max-Planck-Gesellschaft

Die Forschung an den Bithorax-Genen führte Lewis zur Entdeckung des Kolinearitätsprinzips, das die Entwicklungsbiologie seither enorm beeinflusst hat. Nach diesem Prinzip besteht eine Kolinearität in Zeit und Raum zwischen der Anordnung der homeotischen Gene auf dem Chromosom und der Expression dieser Gene entlang der Körperachse vom Kopf zum Schwanz. Lewis zeigte auch, dass sich die genetischen Expressionsregionen (Domänen) überlappen: das erste Gen des Komplexes wird etwas früher aktiv als das zweite und so weiter. Die Spezialisierung der Körpersegmente von *Drosophila* und ihrer Gliedmaßen wird außer durch den Bithorax-Genkomplex durch einen weiteren Genkomplex gesteuert, der Antennapedia genannt wird. Mutationen dieser Gene können beispielsweise dazu führen, sich am Kopf anstelle der Antennen Beine ausbilden. Auch die Gene des Antennapedia-Komplexes sind auf demselben Chromosom kolinear angeordnet. Die größte Überraschung war, als weitere Forschungen zeigten, dass die homeotischen Gene der Fliege homolog den homeotischen Genen in anderen Tieren, einschließlich des Menschen, sind. Diese Befunde lösten geradezu eine Revolution in den Vorstellungen über die Evolution der Tiere und ihrer Organe aus und führten zur Entstehung einer neuen Wissenschaftsdisziplin: Evo-Devo.

Fünfzehn homeotische Gene aus 40.000 Mutationen

Während Lewis die Prinzipien erforschte, nach denen die von ihm entdeckten homeotischen Gene in



Fluoreszenzmikroskopische Markierung von drei homeotischen Genen eines *Drosophila*-Embryos im Blastoderm-Stadium: hairy: rot; krüppel: grün; giant: blau. Das Bild war 1993 von der Zeitschrift „Biotechniques“ preisgekrönt worden.
© Stephen Paddock

der Fliege wirksam sind, waren Christiane Nüsslein-Volhard und Eric F. Wieschaus damit beschäftigt, die Gene zu identifizieren, die in frisch befruchteten Eiern von *Drosophila* das Segmentierungsmuster der Fliege festlegen. Die beiden Forscher arbeiteten von 1978 bis 1981 als Forschungsgruppenleiter im gleichen winzigen Labor am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) in Heidelberg zusammen. Bei der Verleihung des Nobelpreises bezeichneten sie diese drei Jahre als die stimulierendsten und produktivsten ihres Forscherlebens. Sie behandelten *Drosophila*-Weibchen mit Chemikalien, die Zufallsmutationen in der DNA auslösen, und suchten systematisch nach genetischen Schäden in der Nachkommenschaft. Unter etwa 40.000 Mutationen, die Nüsslein-Volhard und Wieschaus damals untersuchten, fanden sie fünfzehn Gene, die die frühe Embryonalentwicklung in *Drosophila* kontrollieren. Spätere Forschungen haben diese Zahl bis heute auf etwa 25 erhöht. Mutationen in diesen Genen führen zu Schädigungen und Fehlern in der Segmentierung.

Nach ihrer Wirkungsweise konnten diese homeotischen Gene in drei funktionelle Gruppen unterteilt werden:

1. „gap-genes“, die den Körperbau im Groben entlang der Kopf-Schwanz-Achse festlegen. Der Verlust eines gap-Gens führt zu einer verringerten Zahl von Segmenten. Ein Beispiel ist das Gen „Krüppel“;
2. „pair rule-genes“, die die Bildung jedes zweiten Segments kontrollieren. Der Verlust beispielsweise des „even-skipped“ (geradzahligen) Gens erlaubt nur ungeradzahlig nummerierten Segmenten, sich zu entwickeln;
3. „segment polarity-genes“, die für jedes einzelne Segment die Polarität entsprechend der Kopf-Schwanz-Achse festlegen. Das Kopfende eines Segments ist also vom Schwanzende desselben Segments verschieden. Ein Beispiel eines solchen Gens ist „hedgehog“.

Die drei Gentypen werden in drei aufeinanderfolgenden Wellen exprimiert, die bei *Drosophila* jeweils nur wenige Stunden dauern. Sie spiegeln eine zunehmende Verfeinerung des Entwicklungsprogramms der Fliege wider.

Nüsslein-Volhard und Wieschaus publizierten die wichtigsten Ergebnisse ihrer Untersuchungen am EMBL 1980 in der Zeitschrift „Nature“. Der Artikel zeigte enorme Wirkungen und gilt als ein Meilenstein in der Entwicklungsbiologie. Generationen von Nachwuchswissenschaftlern sind bis heute mit Untersuchungen dieser Gene beschäftigt.

Homeodomäne und Hox-Gene

Wenige Jahre nach dieser aufsehenerregenden Publikation entdeckten unabhängig voneinander Michael Levine und William McGinnis im Laboratorium von Walter Gehring am Biozentrum in Basel und Matthew Scott im Laboratorium von Thomas Kaufman an der Indiana University in Bloomington, USA, dass viele dieser homeotischen Gene eine DNA-Sequenz von 184 Basenpaaren gemeinsam hatten. Diese Sequenz wurde Homeobox genannt; sie kodiert eine 60 Aminosäuren lange Domäne in den entsprechenden Proteinen. Das sind vor allem Transkriptionsfaktoren. Man hat diese eine Homeodomäne tragenden Produkte homeotischer Gene (Hox-Gene) als Hox-Proteine bezeichnet. Aber es gibt auch Gene, die eine Homeobox haben und keine homeotischen Gene darstellen; sie kodieren beispielsweise für manche Adhäsionsproteine, Rezeptoren und Komponenten von Signalketten.

Unerwartet fanden die Forscher, dass eine fast identische Sequenz wie die Homeobox von *Drosophila* in praktisch allen vielzelligen Tieren gefunden, in denen man danach suchte – einschließlich des Menschen. Und in allen sind sie Bestandteile homeotischer Gene, die in Clustern auf den Chromosomen nach dem Kolinearitätsprinzip angeordnet sind. Bei Wirbeltieren gibt es vier solcher Cluster, zu denen etwa 40 Gene gehören, die wie bei der Fliege zeitlich und räumlich nacheinander exprimiert werden. Es besteht heute kein Zweifel, dass sie durch Genduplikationen, wie sie Calvin Bridges vor 80 Jahren postuliert hat, entstanden sind. Die überraschendsten Befunde ergaben sich, als man daran ging, die Basensequenzen der Hox-Gene in ähnlichen Positionen verschiedener Cluster desselben Tieren (zum Beispiel der Maus) mit denen in ähnlichen Positionen auf dem einzigen Cluster der Fliege zu vergleichen. Für jede einzelne Position sind die Gene von Maus und Fliege einander ähnlicher als es zwei Gene auf unterschiedlichen Clustern derselben Tierart sind.

Das bedeutet, dass die gleichen Typen von Genen die frühe Embryonalentwicklung von Fliege und Maus (oder Mensch) kontrollieren und in etwa die gleichen genetischen Kontrollmechanismen der Embryogenese in der Evolution erhalten geblieben sind – mindestens seit der Zeit des späten Präkambriums vor 650 Millionen Jahren, als sich die Stammeslinien von Insekten und Säugetieren trennten. Anlässlich der Nobelpreisverleihung in Stockholm zitierte Christiane Nüsslein-Volhard dazu Goethes „Metamorphose der Tiere“:

Alle Glieder bilden sich aus nach ewigen Gesetzen,
Und die seltenste Form bewahrt im Geheimen das Urbild.

In weiteren Forschungen an der Maus wurde nachgewiesen, dass die Normalfunktion der Hox-Gene darin besteht, die embryonalen Zellen über ihre Position zu informieren. Je nachdem, welche der 40 Gene aktiv sind, weiß die Zelle, wie weit vom Kopf oder Schwanz entfernt sie lokalisiert sein soll. Wenn alle Gene in einer bestimmten Position aller vier Cluster inaktiviert werden, wird die betreffende Körperstruktur so umgewandelt, dass er wie eine andere Struktur aussieht. Es ist die exakte Entsprechung der homeotischen Transformation im Sinne von Bateson, wie sie bei der Fruchtfliege nachgewiesen worden war.

Fachbeitrag

27.08.2012

EJ (15.08.2012)

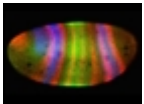
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ [European Molecular Biology Laboratory \(EMBL\)](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Evo-Devo, die Synthese von Entwicklungs- und Evolutionsbiologie