

## 6. Zu neuen Ufern

Günter Wagner, dessen Forschungsschwerpunkte Molekulare Evolution von Entwicklungs-Genen, Evolution von Entwicklung (Extremitäten, Säugerentwicklung – Gestation), Evolutionstheorie und Populations-Genetik Theorie ist, hat im Sinne Rupert Riedls wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen, welche die theoretischen Ansätze seines ehemaligen Mentors und Lehrers wissenschaftlich beweisen. Vor allem die Frage nach den Homologiekriterien, welche unabdingbar ist für eine Theorie der Methode der Morphologie, kann nun als geklärt angesehen werden.

Merkmale verschiedener Arten sind homolog, schreibt Günter Wagner, wenn sie vom selben Merkmal ihres letzten gemeinsamen Vorfahren abzuleiten sind, unabhängig von Form und Funktion. Intuitiv würden wir annehmen, dass die historische Kontinuität morphologischer Merkmale auf die Gene zurückzuführen ist, die für diese kodieren und die ihre Entwicklung bestimmen. Nur zeigen die Ergebnisse neuester Forschungsarbeit, dass die Sache so einfach nicht ist: eine der wesentlichsten Erkenntnisse der letzten 15 Jahre molekularer Entwicklungsgenetik (molecular developmental genetics) ist, dass homologe Merkmale sowohl eine unterschiedliche genetische Basis als auch einen anderen Entwicklungsverlauf haben können. Wo also, außer bei den Genen, sollte man nach Kontinuität suchen? Günter Wagner argumentiert, es könnten homologe regulierende Netzwerke von koadaptierten Transkriptionsfaktor-Genen verantwortlich sein für die Kontinuität morphologischer Merkmale. Diese Netzwerke kontrollieren die Abwicklung merkmalspezifischer Entwicklungsprogramme, die eine gleichsam unabhängige Variation von Merkmalen gegenüber anderen Körperteilen erlauben.

Homologie muss nicht Ähnlichkeit von Form oder Funktion bedeuten, es genügt die Kontinuität der Entwicklung – alles was eine Verwandtschaftsreihe bildet kann als Homologie angesprochen werden. Komplikationen erwachsen durch Neubildung und Duplikation von Merkmalen (Zähne, Flossen). Ein Merkmal ist die Einheit für phänotypische oder morphologische Veränderung, genauso wie das Gen die Einheit für Genetische Veränderung ist. Gene produzieren Kopien ihrer Selbst, Merkmale nicht, denn Lebewesen, selbst Zellen, produzieren keine Kopien von sich selbst, sondern durch vermehren sich durch Keimzellen. Das Kontinuum der Entwicklung wird von Entwicklungs-Genen koordiniert, daher ist es verführerisch die Entwicklung als Ganzes von den Genen abzuleiten. Und dennoch. Bei Insekten variierten beispielsweise die Gene, die für die Segmentierung zuständig sind bei verschiedenen Arten stärker als das genetische regulierende Netzwerk (GRN), welches den Prozess der Segmentierung bewirkt. Das Merkmal-Identitäts-Netzwerk, MIN, scheint der konservativste Teile der genetisch regulierenden Netzwerke zu sein, konservativer noch, als die Gene, welche für die Bildung der Merkmale verantwortlich sind. Die MINs determinieren den Merkmalscharakter mehr als die Merkmalsausprägung, die Gene, die an der Entwicklung teilnehmen sind koadaptiert. Auf diesem Wege könnte sogar das Auge der Vertebraten und das der Insekten auf derselben genetischen Informationen beruhen (Pax6, welches Teil eines entwicklungsgeschichtlichen Pfades zur Bildung von Photorezeptoren ist), die jedoch in verschiedene MINs eingebaut wurden, welche nachweislich auch keine homologen Bildungen darstellen.

So ist zu verstehen, dass die Kodierung von Merkmalen durch gleiche Gene noch lange keine stammesgeschichtliche Verwandtschaft bedeuten muss. Gene sind ortholog, wenn ihre Linien durch Speziation (Artenbildung) ohne Duplikation verbunden sind. Linien von Genen, die durch Duplikation entstanden sind nennt man paralog. Kommt es zur Gen-Duplikation vor der

Trennung der Linien von Arten, sind die Gene pro ortholog. Duplikate eines Gens sind semi ortholog zu ihrem Stammgen.

Die Koadaptierung von Transskriptionsfaktor-Genen, die in denselben GRNs wirken basiert auf einer Eiweiß-Eiweiß Interaktionen, die nichts mit der DNS Transkription zu tun hat. Die RNS, Erbgut außerhalb des Zellkerns, das daher nur über die Mutterlinie vererbt wird und z.B. für den Stoffwechselltyp verantwortlich zeichnet, ist für die Protein-Protein- Bindung zuständig. Je älter die paralogen Duplikate und je abgeleiteter die Merkmale um so unwahrscheinlicher ist es, dass die Transkriptionsfaktoren noch funktionell äquivalent sind. Transkriptionsfaktoren werden verändert wenn sie in neue GRNs integriert werden.

Interspezifische Variation von GRNs scheint nicht zufällig zu sein. Das "Kernel"-Konzept von Eric Davidson scheint zunächst den MINs äquivalent zu sein. Es handelt sich dabei um einen konservierten Subkreislauf von Genen die miteinander interagieren und die für eine bestimmte Entwicklungsfunktion verantwortlich sind. Hox Gene, das sind „Hauptgene“, die Gruppen anderer Gene koordinieren und etwa die grobe Richtung vorne/hinten bei einem Embryo vorgeben, oder für die Segmentierung, oder die Ausbildung von Extremitäten zuständig sind, konstituieren keine Kernels weil sie nicht alt oder invariant genug sind. MINs dagegen sind GRNs welche die Exekution von merkmalspezifischen Entwicklungsprogrammen bewirken, unabhängig davon, wie alt sie sind. GRNs, die auf Hox Genen basieren, sind wahrscheinliche Kandidaten für MINs, sind aber per Definition keine Kernels. Kernels und MINs sind also beide Klassen von GRNs, überlappen wohl, sind aber nicht ident.

Homologien haben daher einen einzigen historischen Ursprung. Von einem entwicklungsbiologischen Standpunkt aus betrachtet, müssen Homologien die Fähigkeit zu einem evolutionär variablen Entwicklungsprogramm haben, das sich von jenem anderer Körperteile unterscheidet. Günter Wagner schlägt vor, dass diese Fähigkeit der GRNs von koadaptierten Transkriptionsfaktor-Genen stammt. Die Hypothese kann durch „knockdown“ von Genen und „rescue“ Experimente und „funktional genomic tools“ (funktionelle Genwerkzeuge) getestet werden. Der knockdown eines Transkriptionsfaktor-Gens innerhalb eines MIN sollte die Majorität jener Gene beeinflussen, die an der Entwicklung des Merkmals teilnehmen, die von dem Transkriptionsfaktor-Gen reguliert wird. Die Koadaptierung von MIN Mitgliedern kann durch rescue Experimente getestet werden. Knockdown Effekte müssten von Genen aus dem Komplex dieses Merkmals verhindert werden, nicht aber von Genen, die (bei anderen Arten z.B.) bereits von der Entwicklung des Merkmals abgezweigt sind. Das würde helfen die Nützlichkeit des MIN Begriffes zu testen im Hinblick auf seine Fähigkeit die Homologie von morphologischen Merkmalen zu erklären.

Rupert Riedl hat es immer lebhaft bedauert, dass Lehrbücher etwas Endgültiges haben, sie ließen keine Fragen offen. Dabei liegt das Wesentliche meist in den unbeantworteten Fragen. Wie Rupert Riedl ist auch Günter Wagner ein Pionier an der Forschungsfront. Mit großer Spannung dürfen die neuen Publikationen erwartet werden.

Gerd Müller sollte es gelingen mit seinen Forschungsergebnissen dem KLI zu internationaler Bekanntheit zu verhelfen. Die „Altenberg 16“ sind heute ein Begriff für eine neue Bewegung in der Entwicklungs- und Evolutionsforschung. 16 Forscher aus aller Herren Länder haben an diesen neuen Erkenntnissen Teil.

Die Bewegung des Embryos, so erkannte Gerd Müller, ist für die funktionelle Entwicklung notwendig. Knorpel, Knochen, Gelenke, Muskeln, Gewebe, Sehnen und Bänder wie auch die Innervation entwickeln sich nicht richtig, wenn die Bewegung des Embryos unterbunden wird. Pathologische Bewegungsformen und neurologische Defizite resultieren daraus und bleiben beim erwachsenen Tier bestehen. Obwohl die Tatsache bekannt ist, sind die Hintergründe nicht gut erforscht, vor allem die evolutionären Konsequenzen einer solchen Interaktion zwischen Umwelt und Entwicklung (die evolutionäre Entwicklungsbiologie) ist noch nicht ausreichend durchdacht.

Licht erhöht die Bewegungsfrequenz beim Embryo, Druck, der dadurch entsteht regt das Knorpelwachstum an. Das bedeutet aber, dass die natürliche Selektion auch mit Hilfe von Umwelteinflüssen auf das Entstehen von Variationen von Form und Größe wirken kann. Dies würde in die gängige Vorstellung von Variation und Selektion der „Standard-Evolutionstheorie“ noch passen. Jedoch gibt es eine weitere mögliche evolutionäre Rolle mechano-sensitiver Skelettentwicklung: eine Neukreation von Skelettelementen aus entwicklungsfähigem Gewebe. In diesem Fall könnte die Selektion nicht am neuen Körperteil ansetzen, weil es diesen ja noch nicht gibt, hingegen wohl über Größe, Form und Proportion der Körperteile wirken. Kontinuierliche Selektion an der Proportion der Extremitäten und deren Halteapparat z.B. würde die biomechanischen Bedingungen in dem umgebenden Gewebe verändern. Wenn dieses unter Druck gerät und Knorpelbildungsfähigkeit besitzt, wird ein neuer Körperteil entstehen (Knorpel wächst unter Druck, Knochen auf Zug).

Dieses neue Merkmal kann sich über Generationen halten ohne genetischen Hintergrund, wenn keine Selektion daran ansetzt, wenn es aber durch Selektion Gewicht erhält, kann es in die entwicklungsgenetische Maschinerie der Art eingebaut werden. So war die Reduktion der Fibula (Wadenbein) offenbar für

den bipeden (zweibeinigen) Gang von Reptilien und Vögeln notwendig und daher liegt vermehrter Druck auf dem verbindenden Gewebe zwischen Tibia (Schienbein) und Fibula während der Embryonalentwicklung dieser Tiere. 4) Ab einer bestimmten Schwelle des Gewebedruckes beginnt sich Knorpel zu bilden. Paralyseexperimente zeigen den Grundbauplan der Art, ohne Einfluss der Umwelt (Bewegungsabläufe, welche durch Umwelteinfluss veränderbar wären). Die Konsequenz ist ein direktes Wirken von Umweltbedingungen auf die Individualentwicklung. Das hätte Lamarck und Darwin aber gefreut!

Eine wenig beachtete Konsequenz dieser Entdeckung ist der Einfluss auf die Bildung neuer Merkmale, die man ja nach hergebrachter Theorie nur auf der Basis von genetischen Zufallsmutationen verstanden wissen wollte. Wohl sind Punktmutationen und kumulative Mutationen sowie andere Formen genetischer Neuordnung für Variabilität mit verantwortlich, jedoch kann dadurch die Neuentstehung komplexer Merkmale nicht erklärt werden. 5)

Wenn Selektion auf die Proportion von Körperteilen wirkt, wird das dafür empfängliche Knorpel- und Knochenmaterial entsprechend reagieren und von sich aus neue Merkmale ausbilden. Das neue Merkmal ist weder ein Resultat neuer Gene noch einer genetischen Mutation, sondern ein Nebenprodukt veränderter Selektionsbedingungen. Die Antwort des Gewebes ist unvorhersehbar und kann als neutral bezeichnet werden, weil es über lange Zeit existieren kann, ohne einen evolutionären Vorteil zu bringen. Dieser Prozess beruht nicht nur auf biomechanischer Sensibilität, sondern auf vielen Qualitäten von Entwicklungssystemen die auf Rate, Größe, Topologie oder Konzentration ansprechen. Gerd Müller nennt das die „Nebeneffekt-Hypothese“. 6)

Die Organisation morphologischer Ordnung nimmt eine zentrale Position in der Evolution der Organismen ein und bedarf daher einer Theorie der

morphologischen Organisation. 7) Diese Theorie sollte (1) die Entstehung von Teilen (2) die Fixierung der Teile in charakteristischen Verwandtschaftslinien (3) die Modifikation der Teile, (4) den Verlust von Teilen, (5) das Wiederauftauchen von verlorenen Teilen und (6) das Hinzukommen neuer Teile erklären. Der Neo-Darwinismus vermag davon nur wenig zu erklären, weil er fixiert ist auf die Genhäufigkeit in Populationen und mit Faktoren, die für ihre Variabilität und Fixierung verantwortlich sind.

Auf einem phänotypischen Niveau beschäftigt sich die Theorie mit der Veränderung existierender Teile, das Zustandekommen neuer Teile, ihre morphologische Organisation und die Innovation hingegen wird nicht erklärt. Selektion hat keine innovativen Fähigkeiten, sie eliminiert oder konserviert, was bereits da ist. In der Evolutionstheorie fehlen die generativen und ordnenden Aspekte der morphologischen Evolution.

Die vergleichende Anatomie (Morphologie) hat sich immer dezidiert mit Organisation beschäftigt, das Wesen ihres weitreichenden Fachwissens beruht auf dem Konzept von Homologie. Gerd Müller meint, dass Homologie nicht nur ein Konzept oder ein Werkzeug ist, sondern darüber hinaus eine Manifestation des morphologischen Ordnungsprozesses. Homologie als Organisation anzusehen ist ein erster Schritt in die richtige Richtung.

Der Begriff der Homologie wird innerhalb der verschiedenen Fachrichtungen, die mit ihm operieren, unterschiedlich verwendet. Homologie ist aber weder trügerisch oder schwer zu definieren, noch ein Konzept und es geht dabei nicht um Ähnlichkeit. Das Homologieproblem manifestiert sich heute in fünf verschiedenen „Gewändern“ (1) unterschiedliche Definitionen, (2) unscharfe Terminologie, (3) das Merkmal-Problem (4) das Problem fächerübergreifender Verständigung und (5) die „Herbergssuche“.

Das Homologie-„Konzept“ suggeriert, dass es sich nur um ein Konzept handle und nicht um Realität. Homologie ist aber ebenso real wie Evolution, die ja auch beides ist: ein Konzept und Realität. Die Verbindung von Homologie mit Ähnlichkeit ist mindestens so problematisch. In der Tat hat die Beobachtung von Ähnlichkeiten (Rupert Riedls Ähnlichkeitsfelder) zur Entdeckung der Homologie geführt, jedoch bezieht sich Homologie auf Gleichheit (bedingt durch stammesgeschichtliche Verwandtschaft) und nicht auf Ähnlichkeit. Analogie bezieht sich auf Ähnlichkeit. So können homologe Merkmale so verschieden aussehen wie der Fuß eines Elefanten und der Flügel einer Fledermaus, die Ähnlichkeit von Merkmalen, wie das Auge des Tintenfisches und das des Menschen aber überhaupt nicht auf historischer Verwandtschaft beruhen, daher sind sie nicht homolog, sondern analog.

Zunächst wurde der Begriff Homologie nur makroskopisch in Bezug auf Organe benutzt, später dann auch für Merkmale und erfuhr schließlich eine Erweiterung auch auf nicht-morphologische Fachgebiete. Das Problem, das daraus resultierte ist: was ist nun ein „Merkmal“ in den verschiedenen Fachrichtungen? 8) So sind qualitative Eigenschaften niemals Merkmale, diese sind immer qualitativ. Ein taxonomisches Merkmal muss noch kein morphologisches Merkmal sein (z.B. Fehlen eines Merkmals – kein Fell bei Nicht-Säugetieren). So ist der Begriff Merkmal auch nicht auf beliebig große Systeme extrapolierbar (ganze Schädel oder Gliedmaßen, hier spricht man eben von Teilen).

Der Begriff Homologie sollte reserviert bleiben für identisch arrangierte individuelle Elemente der Körperkonstruktion.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass verschiedene Fachrichtungen den Begriff Homologie auf unterschiedlichen Ebenen benutzen. Neben morphologischen Merkmalen gibt es auch Homologien in der Entwicklung, in

Verhaltensmustern und bei Genen). Probleme ergeben sich bei fächerübergreifenden Vergleichen. Nur weil ein Verhalten homolog ist, bedeutet das nicht, dass dieselben Muskeln oder biochemischen Prozesse daran beteiligt sind. 9) Homologie leitet sich ab durch stammesgeschichtlichen Vergleich von Teilen ein und derselben Ebene.

Obwohl viele Fächer den Homologiebegriff verwenden, ist es die Entwicklungsbiologie, die damit am meisten verbunden ist. Andererseits ist klar, dass entwicklungsmechanische Abläufe nicht für den Erhalt von Homologien verantwortlich sind. Homologien bleiben bestehen, obwohl die damit verbundene genetische Kontrolle, molekulare Beteiligung, Zellpopulationen, induktive Interaktionen und ontogenetische Abläufe sich im Laufe der Evolution verändern können. Weder der Mechanismus noch der Ursprung der Entwicklung eines Teils geben Auskunft über seine Homologie.

Die Genetik ist wohl der derzeit modernste Kandidat für eine Beheimatung des Homologiebegriffs. Doch gerade hier zeigen sich die Grenzen besonders deutlich auf (Beispiel Vertebraten und Cephalopodenaugen, deren genetische „Verwandtschaft“ Homologie suggeriert wo definitiv keine ist – ein besonders klassisches Beispiel einer Analogie). Homologe Gene kodieren für nichthomologe Merkmale und umgekehrt. Also ist auch die Genetik nicht die „Heimat“ der Homologie.

Das Organisationsproblem hingegen hat nur den einen Zugang über die Homologie. In der morphologischen Evolution ist Homologie die Manifestation eines Ordnungsprinzips. Morphologische Homologie ist die Manifestation struktureller Ordnung, die identische Bauteile erhält trotz Variabilität der molekularen Beteiligung, der Entwicklung oder genetischen Programmierung.

Aus der kontinuierlichen Produktion und Fixierung von Teilen resultierten insgesamt rund 37 derzeit bekannten Körperbauplänen (Sätze fixierter Homologien), mehr noch existierten in der Vergangenheit. Alle Untergruppen sind Modifikationen dieser Haupttypen. Ausgehend von der Wahrnehmung von Gleichheit anatomischer Konstruktionen konnten die frühen Systematiker das natürliche System der Organismen rekonstruieren lediglich indem sie Homologien erkannten. Homologien stellen die Einheit morphologischer Evolution dar. Alle Teile die einen Stamm charakterisieren sind homolog. Wenige Versuche einer Quantifizierung wurden unternommen, der erste war von Rupert Riedl. 10) Ihm war es gelungen zu zeigen, dass morphologische Homologie ein quantifizierbares Phänomen ist. Eine exakte Berechnung ist allerdings erschwert durch serielle Homologien und Gewichtung von Merkmalen.

Wenige Versuche wurden unternommen Homologien als reale Einheiten organismischen Designs anzusehen 11) 12) 13). Aber selbst hier wird die Existenz als gegeben vorausgesetzt. Aber wie entstehen sie, wie werden Merkmale zu anatomischen Bauplänen und damit zu Homologien? Und wie werden sie fixiert und in Körperbaupläne integriert? Gerd Müller stellt ein „drei Phasen Modell“ vor. Die Evolution von Homologien, so meint er, wären in drei Stufen passiert: generativ, integriert und autonomisiert – jede dieser Stufen gelenkt von bestimmten Mechanismen und Eigenschaften (Müller und Newman, 1999).

In einer Vor-Mendelischen, generativen Phase kommt es zur Entwicklung der Vielzeller vor jeder Vererbung. Die Klebrigkeit der Zellen, ihre „adhesive“ Eigenschaft, war eine Schlüsselerfindung an der Basis der Vielzellerentwicklung. Die Klebrigkeit der Zellen, vergesellschaftet mit Veränderungen der Zellvermehrung und Durchlässigkeit sind praktisch bei allen

Vorgängen der Entwicklung einfacher Vielzeller beteiligt (Invagination, Kompartimentierung, Segmentierung und Schichtenentwicklung). Dieses Verhalten wird auf Eigenschaften der Zellen und des kondensierten, chemisch aktiven Gewebes zurückgeführt. Hier findet sich das erste morphologische Merkmal, das an der Schwelle steht ein Homologen zu werden bei der Etablierung komplizierterer Körperbauformen höherer Vielzeller. Diese Grundelemente folgen keinem Plan, sie sind einfach aufgetreten. Gerd Müller spricht von „morphologischen Schablonen“, die später, wenn sie ausreichend Bedeutung für die Entwicklung eines Organismus erreicht haben, unter genetische „Aufsicht“ gestellt werden.

Es folgt die Mendelische, integrative Phase. Hier funktioniert auch die Mutations- und Selektionstheorie des Neo-Darwinismus, jedoch nicht ausschließlich, denn die Selektion kann nur auslesen, was da ist. Innovationen passieren auf einer nicht genetischen Ebene, indem Schwellen über- oder unterschritten werden. Das Resultat ist das Verschwinden von Merkmalen oder das Auftauchen von gänzlich neuen (Nebeneffekt Hypothese).

Homologie entsteht in dieser Phase nicht durch die Ausbildung neuer Merkmale sondern durch deren Integration in den Körperbautyp einer Art und dessen Weitergabe an wenigstens eine abgeleitete Art. Durch einen Vorgang der „genetische Piraterie“ genannt wird, erlangen durch Duplikation frei gewordene Gene die Kontrolle über neue Merkmale. Je komplizierter der Bauplan eines Lebewesens, umso enger ist die Gen-Phän-Interaktion und -Bindung. Hier stehen wir an der Schwelle zwischen emergenten und hierarchischen Gen-Netzwerken. Neue Merkmale entwickeln sich also bevor sie eine genetische Anbindung bekommen. Das bedeutet auch, dass sie durch den Einfluss von Umweltbedingungen ganz ohne genetische Fixierung beibehalten werden können. Im Experiment kann ihre Ausbildung unterdrückt werden, indem die

Umweltbedingungen, die ihre Bildung begünstigt, verändert werden. Homologa müssen also nicht genetisch vererbbar sein, es genügt wenn die sie auslösenden Umweltbedingungen konstant bleiben.

Je wichtiger ein Merkmal wird und je mehr es in den Körperbauplan einer Art integriert wird umso wichtiger wird seine genetische Fixierung auf welcher dann ein hoher Selektionsdruck liegt (Bürde nach Rupert Riedl, Günter Wagner spricht von „epigenetischen Fallen“). Die epigenetische Entwicklung von Körperbaumerkmalen erhält eine entscheidende Bedeutung bei der Höherentwicklung von Arten, weil sie Schablonen bereit hält für genetische und phänotypische Integration.

Homologien in ihrer höchsten Entwicklungsform sind charakterisiert durch zunehmende Unabhängigkeit von ihrer ursprünglichen Entwicklungsgeschichte. Autonomisierung ist das Resultat von Entkopplung genetischer und morphologischer Evolution. Homologien, befreit von ihrer genetischen Fixierung, übernehmen eine unabhängige organisierende Rolle in der morphologischen Evolution. Homologie ist das Produkt zunehmender Autonomisierung eines Design-Prinzips von seiner mechanistischen Entwicklungsbasis.

Das organisierende Homologie Konzept von Gerd Müller beruht auf sieben Prämissen:

- (1) Homologien sind konstante Elemente organismischer Konstruktion unabhängig von Veränderung in Form und Funktion (Owen, 1843). 14)
- (2) Homologie bezeichnet identische, nicht ähnliche Merkmale (Owen, 1843).
- (3) Homologien sind fixiert durch hierarchisch strukturierte Interdependenzen (Bürde, Riedl 1975, siehe Anmerkung 11)
- (4) Homologien sind entwicklungsbedingt individualisierte Bauteile (Wagner 1989, siehe Anmerkungen 12 und 13)
- (5) Homologie bewahrt die Fähigkeit konstruierender Organisation trotz veränderter Entwicklungsvorgänge (Müller 2003, siehe Anmerkung 7)
- (6) Homologien organisieren den Phänotyp (Müller 2003)
- (7) Homologien organisieren das Entstehen molekularer und genetischer Anbindung.

Auch hier befinden wir uns an der Front der Forschung. Ein neues Buch zu dieser Thematik ist bereits im Druck und darf mit Spannung erwartet werden.