

Genetische Kontrolle der Asymmetrie bei Wirbeltieren

M. Blum, A. Fischer, C. Karcher, A. Schweickert, ITG

*manche leute glauben,
daß man lechts und rinks
nicht velwechsern könnte.
werch ein illtum!*

ernst jandl

Einleitung

Symmetrie als ein Grundprinzip der ästhetischen Perfektion in Kunst und Architektur ist seit der Steinzeit überliefert. Die erstaunliche bilaterale Symmetrie des menschlichen Körpers hat Leonardo Da Vinci in seinen „Proportionen des menschlichen Körpers“ aus dem Jahr 1492, das heute die Chipkarten der Krankenkassen ziert, exemplarisch dargestellt. Allerdings

zeigt bereits ein einfaches Photoshop-Experiment, dass die linke Körperhälfte tatsächlich keine perfekte Spiegelung der rechten Seite darstellt und umgekehrt. Abb. 1a zeigt die normale Ansicht des Homo sapiens geneticus, wie er im (Kern-)Forschungszentrum seit 1978 angetroffen wird. Eine pure Spiegelung (Inversion) erzeugt keine besonderen Auffälligkeiten (Abb. 1b). Konstruieren wir hingegen Bilder, die aus zwei linken (Abb 1c) oder zwei rechten (Abb 1d) Hälften bestehen (Isomerismen), so offenbaren sich Asymmetrien, die charakteristisch für den menschlichen Gesichtsausdruck sind.

Deutlicher asymmetrisch ist die Lage der Organe des Brust- und Bauchraums ausgeprägt. Das Herz liegt links, und der linke und rechte Lungenflügel unterscheiden sich in der Zahl der Loben.

Magen und Milz sind ebenfalls links angeordnet, die Leber dagegen liegt rechts, und Dünn- und Dickdarm winden sich asymmetrisch, so dass der Wurmfortsatz (Zäkum, „Blinddarm“) auf der rechten Seite liegt. Diese Anordnung wird als Situs solitus bezeichnet. In seltenen Fällen kommt es zu einer vollständigen Umkehr dieser Anordnung, wie in dem in Abb. 2 dargestellten Präparat. Ein solcher Situs inversus totalis beeinträchtigt die Gesundheit nicht. Zu schweren Entwicklungsstörungen kommt es jedoch, wenn der Situs nicht eindeutig definiert ist (Heterotaxien), ganz besonders bei spiegelbildlichen Verdopplungen nur einer Körperseite (Isomerismen).

Eine genetische Ursache von Lateralitätsdefekten beim Menschen wurde in zahlreichen Familienstudien nachgewiesen. Erb-

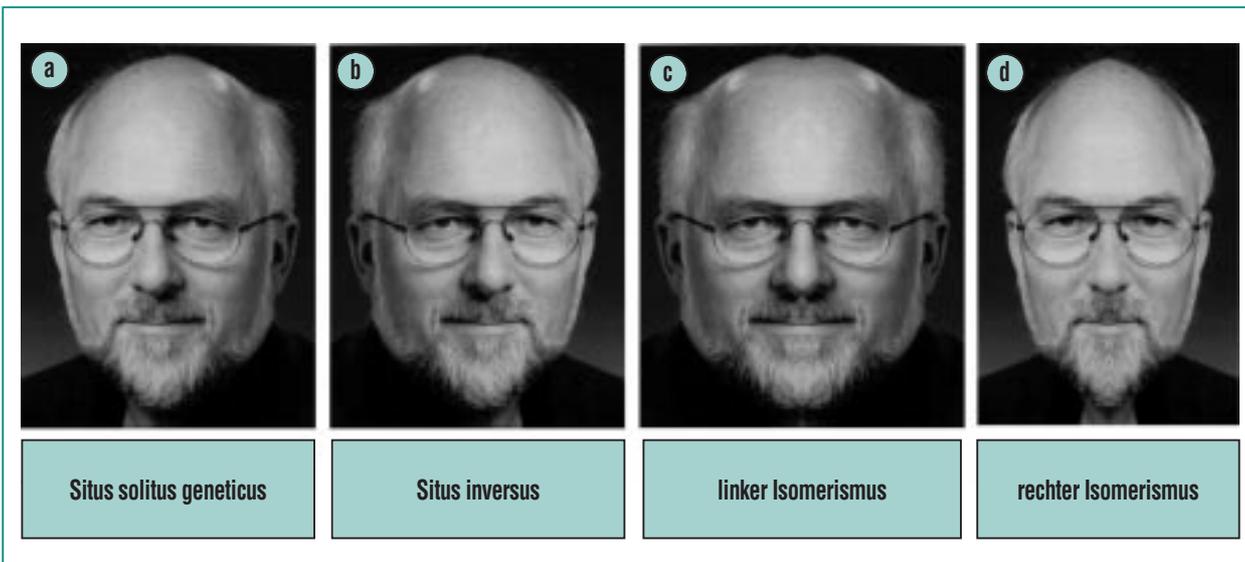


Abb. 1: Asymmetrische Gesichtsformen am Beispiel des „homo geneticus“ Peter Herrlich.

(a) Normale Ansicht (Situs solitus).

(b) Inverse Ansicht (Situs inversus).

(c) Spiegelbildliche Verdoppelung der linken Hälfte (linker Isomerismus).

(d) Spiegelbildliche Verdoppelung der rechten Hälfte (rechter Isomerismus).

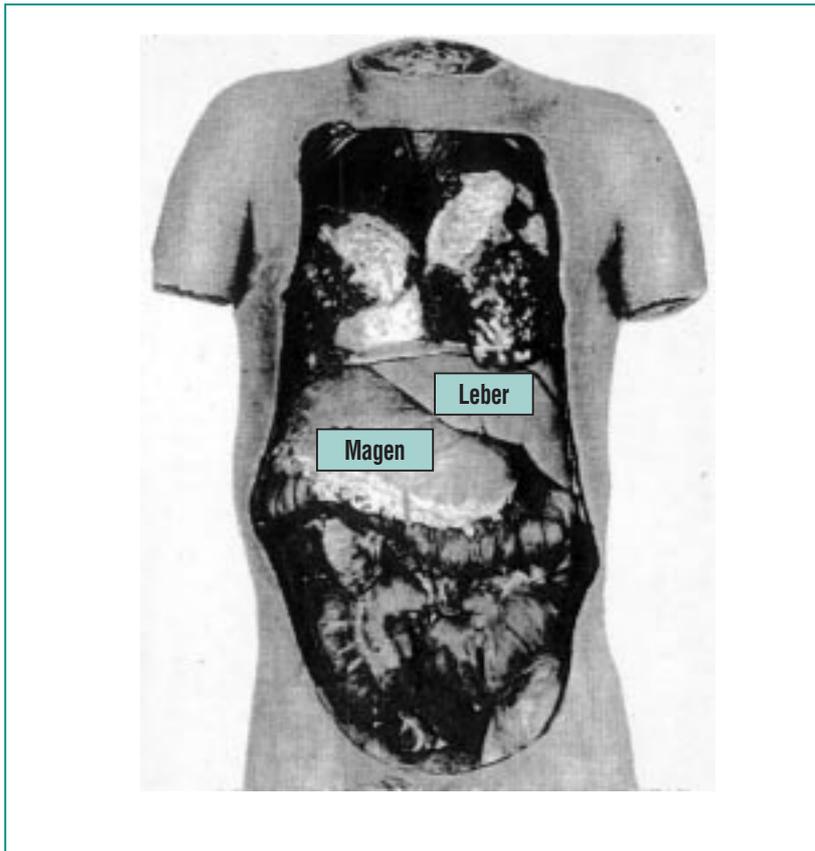


Abb. 2: Situs inversus totalis beim Menschen. Etwa jeder 5 000 bis 15 000 Mensch weist eine vollständige Inversion der Lagebeziehung der inneren Organe auf (Situs inversus totalis) wie das hier dargestellte Präparat aus dem anatomischen Museum in Basel. So liegt die Leber hier links und der Magen rechts. Daraus resultieren keinerlei Gesundheitsschäden.

gänge können rezessiv oder dominant, autosomal oder geschlechtsgebunden sein. Auch Halpainsuffizienzen wurden berichtet. Bei der Maus gibt es neben einer Reihe von spontanen Mutationen inzwischen immer mehr sog. Knockout-Mäuse mit Störungen der Links-Rechts-Entwicklung (Übersichtsartikel der jüngeren Zeit: [1, 2]). Die Aufklärung der zugrunde liegenden molekulargenetischen Wirkungsmechanismen verspricht neue Erkenntnisse nicht nur für

die Grundlagenforschung. Angeborene Missbildungen, z. B. des Herzen beim Menschen, lassen sich zu einem nicht unerheblichen Teil auf Fehlbildungen bei der Entstehung der Links-Rechts-Asymmetrie zurückführen. Und schließlich hat sich herausgestellt, dass die meisten Gene, die für korrekte Entstehung von Lateralität verantwortlich sind, bei Fehlsteuerung nicht nur Links-Rechts-Defekte, sondern eine Vielzahl von Krankheiten verursachen können, nicht zuletzt Krebs.

Klassische Experimente

Die experimentelle Analyse von Lateralität reicht ins 19. Jahrhundert zurück [3]. Darestes beschrieb 1877, dass eine unilaterale Erwärmung des Hühnereis auf der linken Seite zu Situsstörungen führte [3]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren es Hans Spemann und seine Mitarbeiter, die durch definierte Manipulationen den Organsitus in Amphibien voraussagbar verändern konnten [3]. Umdrehen des mittleren Teils der Neuralplatte einer frühen Unken-Kaulquappe, deren Erfolg in der invertierten Form der Rückenflosse sichtbar war, führte zu einer Umkehr des Organsitus (Abb. 3). Interessanterweise blieb die Herzanlage durch die Operation unberührt. Spemanns Mitarbeiter Meyer schloss daraus, dass ein Mediator die im gedrehten Gewebestück enthaltene Information in die Organe transportieren muss. Ablationsexperimente von Hilde Wilhelmi [3] zeigten schließlich, daß eine entscheidende Determinante für die Entstehung von Lateralität auf der linken Seite des Embryos lokalisiert ist. Wenn sie einen kleinen Bereich auf der linken Seite eines frühen Molchembryos entfernte, führte das zu Situsinversion. Hilde Wilhelmi schloss aus ihren Experimenten, dass „die linke Seite des Keims etwas hat was die rechte Seite nicht hat“. Was dieses „etwas“ sein könnte beginnt sich allerdings erst seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts abzuzeichnen.

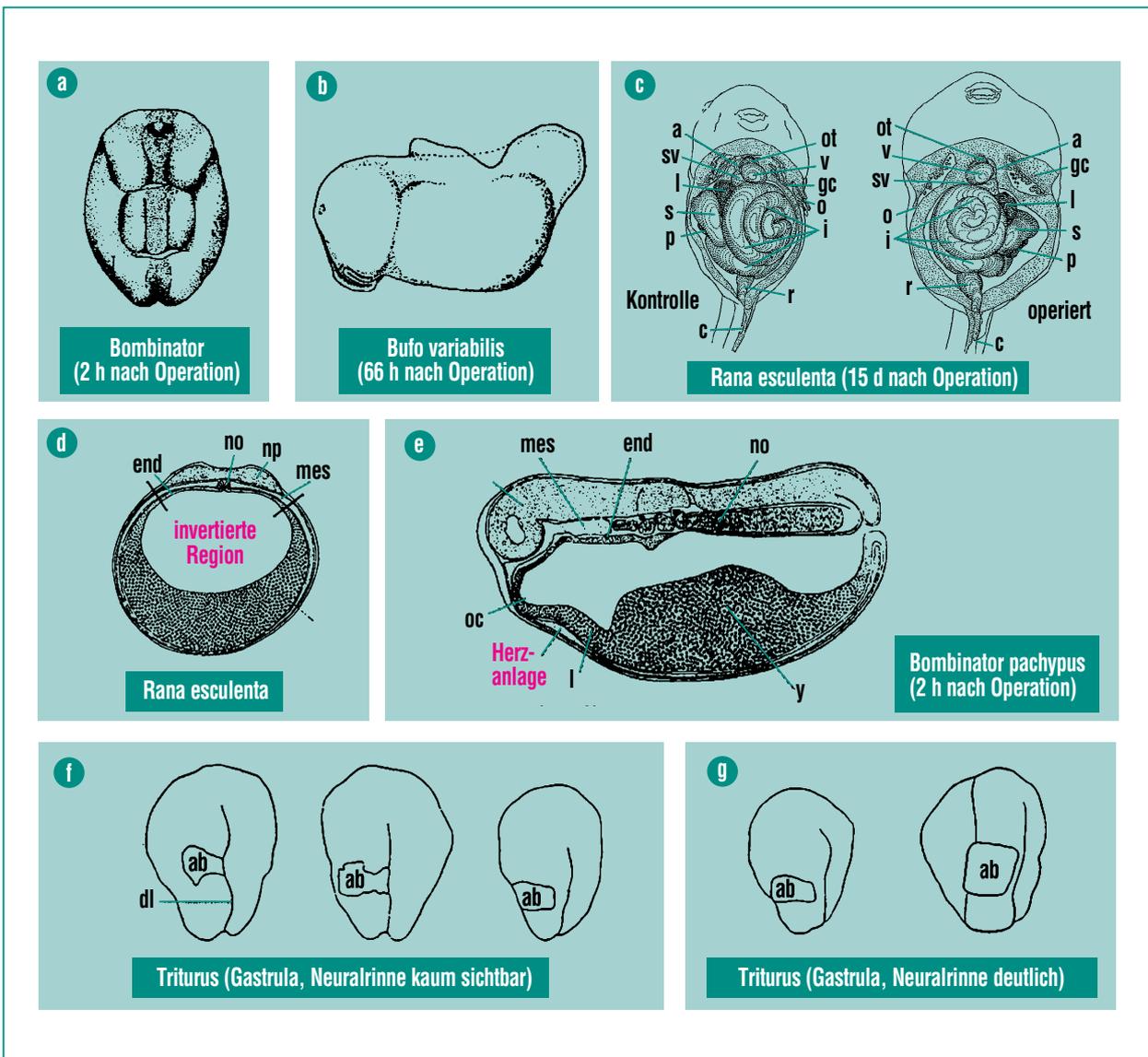


Abb. 3: Experimente zur Links-Rechts-Asymmetrie aus der Schule des Nobelpreisträgers Hans Spemann.

(a-e) Umdrehen des mittleren Teils der Neuralplatte in Amphibien führt zu Situs-Inversion.

(a) Früher Unkenembryo, Ansicht von oben (dorsal). Auf der Rückenseite haben sich die Neuralwülste gebildet, die sich wenig später zum Neuralrohr schließen, aus dem das gesamte Nervensystem entsteht. (b) Wird der mittlere Teil dieser Region umgedreht, führt dies in der Kaulquappe zunächst zu einer inversen Orientierung der Rückenflosse. (c) Einige Tage später zeigt sich die vollständige Umkehr der Lagebeziehung der Organe. (d) Ein Querschnitt durch einen frühen Froschembryo zeigt, dass bei diesem Experiment nur ein kleines Fragment auf der Rückenseite betroffen ist. (e) Insbesondere blieb die künftige Herzanlage, die sich auf der künftigen Bauchseite befindet, unangetastet. Spemann schloss daraus, dass ein Mediator die Positionsinformation aus dem invertierten Fragment in die entstehenden Organe transportieren muss.

(f, g) Entfernen eines kleinen Gewebestücks auf der linken Seite der Neuralplatte eines Molchs (ab) führt in einem Stadium, in dem die Neuralrinne deutlich sichtbar ist, zu Situsinversion.

Die Entstehung von Asymmetrie während der Embryogenese

Während der Embryogenese kann man die in Abb. 4 skizzierten drei Phasen unterscheiden. Auf eine erste Phase des Symmetriebruchs folgt eine zweite Phase, die durch asymmetrische Genexpression gekennzeichnet ist. In der dritten Phase kommt es schließlich zu Asymmetrien der sich entwickelnden Organe. Die Arbeiten in unserem Labor beschäftigten sich in den vergangenen 5 Jahren mit den Schnittstellen zwischen diesen Phasen, dem Transfer des durch den Symmetriebruch erzeugten Signals auf die linke Seite (Phase I/II), und dem Übergang zwischen asymmetrischer Genexpression und Organaussprägung (Phase II/III).

Abb. 4 zeigt einen stilisierten Wirbeltierembryo in einer frühen Entwicklungsphase (Gastrula-/Neurulastadium). Beim Menschen wird dieses Stadium ca. 15 Tage nach der Befruchtung erreicht, beim Huhn ca. 30 Stunden nach der Befruchtung (10 Stunden nach der Eiablage), und bei Maus und Kaninchen nach 6-7 Tagen. Der Embryo hat zu diesem Zeitpunkt die Form einer flachen Scheibe (Keimscheibe). Vom künftigen hinteren Ende ist der sog. Primitivstreifen ausgewachsen, so dass vorn und hinten, rechts und links definiert sind. Dieser Embryo ist bilateral symmetrisch; die linke und die rechte Seite sind zwar definiert, aber äquivalent. Der Symmetriebruch (Abb. 4, Phase I) erfolgt am vorderen Ende des Primitivstreifens, im Bereich des sog. Primitivknotens. Der molekulare

Mechanismus dieses Vorgangs ist noch nicht aufgeklärt. Die asymmetrische Aktivität von Wachstumsfaktoren (*shh*, *FGF8*) im Bereich des Primitivknotens führt zur Definition der linken Körperseite [4, 5]. Das manifestiert sich in der Expression eines weiteren Wachstumsfaktors, *nodal*, im linken Seitenplattenmesoderm [6].

Abb. 5 zeigt *nodal* Genaktivitäten in fünf Wirbeltierembryonen. Der Fischembryo und die Keimscheiben von Huhn und Kaninchen betrachten wir von dorsal, der Mausembryo wurde in ventraler Ansicht fotografiert, und von der Frosch-Kaulquappe sehen wir nur die linke Seite. In allen Fällen ist die asymmetrische Expression von *nodal* auf der linken, nicht aber auf der rechten Körperseite sichtbar. *Nodal* ist allerdings nur

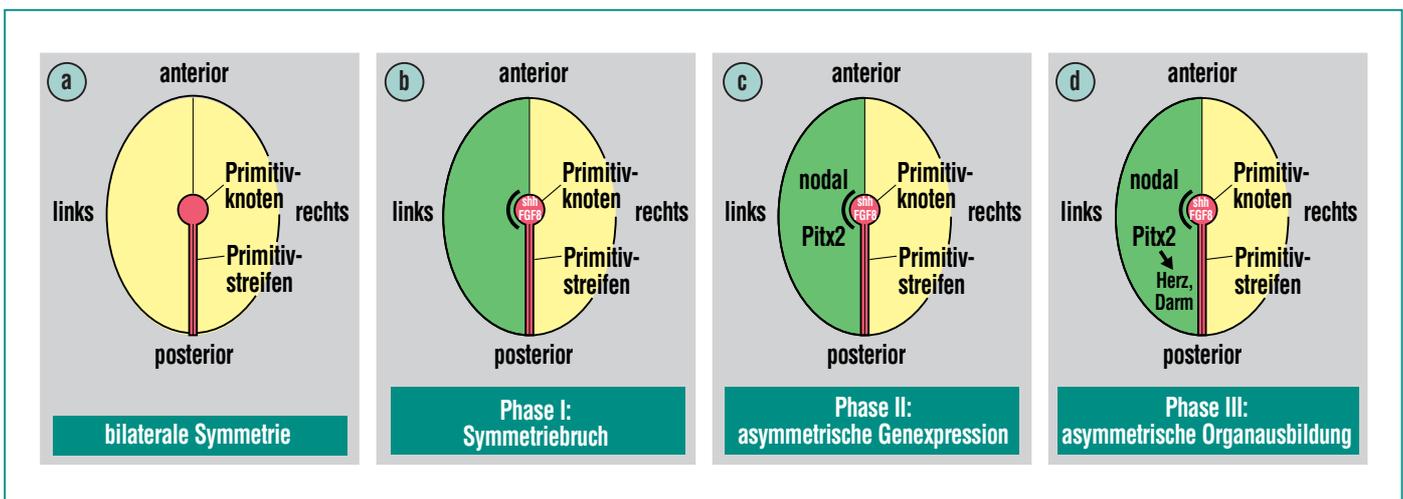


Abb. 4: Entstehung von Asymmetrie während der Embryonalentwicklung am Beispiel eines schematisch gezeichneten Wirbeltierembryos, der aus einer flachen Scheibe besteht.

(a) Vom künftigen Schwanzende (posterior) hat sich eine Verdickung, der sog. Primitivstreifen ausgebildet, an dessen vorderen Ende sich der sog. Primitivknoten befindet. Dadurch ist auch der vordere Pol (anterior) definiert. Wir betrachten diesen Embryo von oben (dorsal). Links und rechts sind klar definiert, stellen aber äquivalente (spiegelbildlich symmetrische) Hälften dar. (b) Der Symmetriebruch erfolgt durch die asymmetrische Aktivität von Wachstumsfaktoren im Bereich des Primitivknotens. (c) Er manifestiert sich in asymmetrischer Genexpression, (d) und führt schließlich zu asymmetrischer Organausbildung.

sehr kurze Zeit im Embryo aktiv und verschwindet bereits vor der Ausbildung der Organanlagen wieder (Abb. 5). Damit stellt

sich die Frage, wie das asymmetrische *nodal* Signal in die Organe übertragen wird. Diese Mittlerfunktion könnte das Gen

Pitx2 wahrnehmen, das wir aus Zebrafisch, Frosch, Kaninchen und Maus isoliert haben [7, 8].

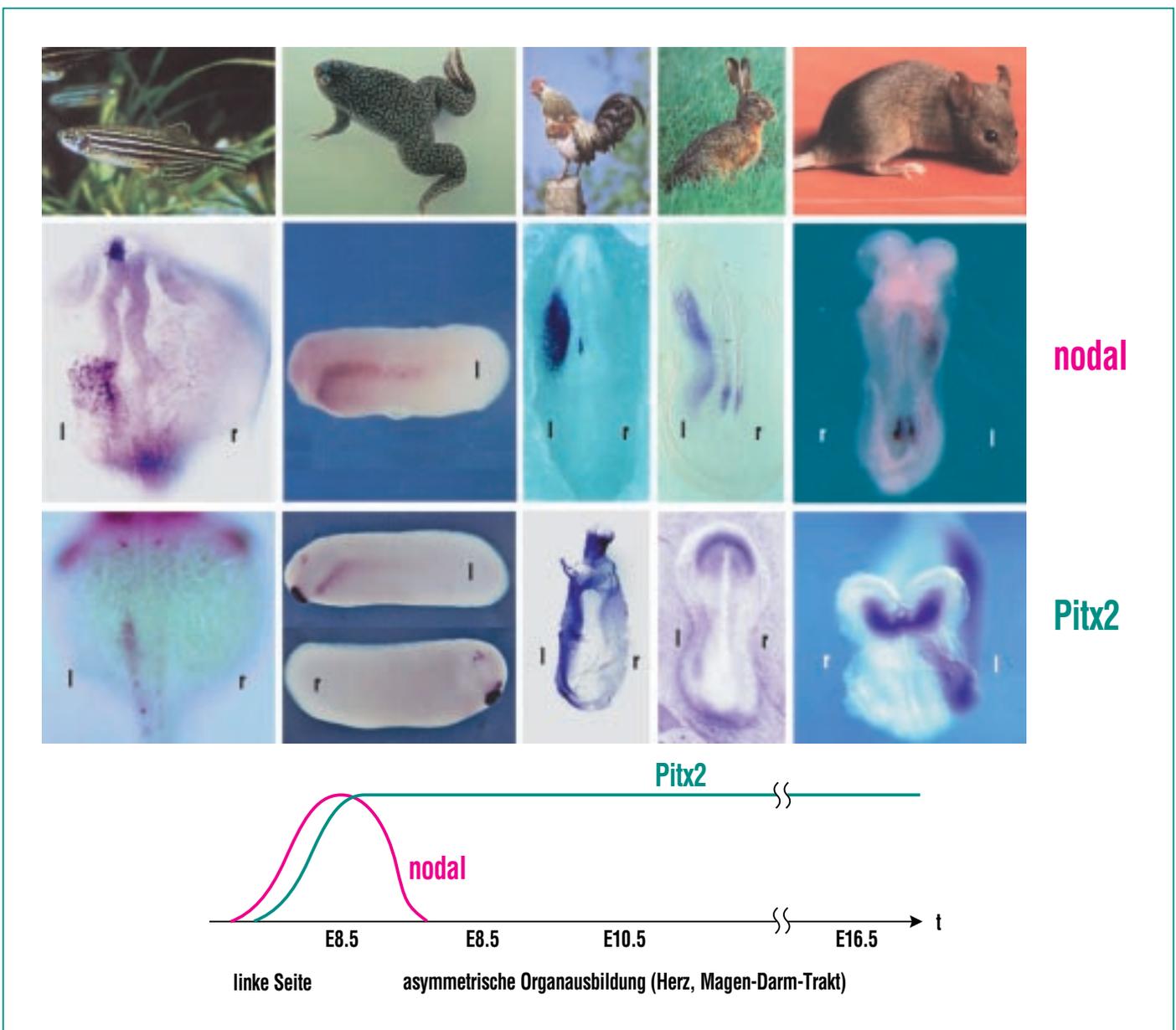


Abb. 5: Asymmetrische Genexpression von *nodal* und *Pitx2* auf der linken Seite von Wirbeltierembryonen. Die Keimscheiben von Zebrafisch, Huhn und Kaninchen sind von oben (dorsal) fotografiert, die Kaulquappen des Krallenfroschs sind von links (*nodal*) oder beiden Seiten (*Pitx2*) dargestellt, und der Mausembryo ist von der Ventralseite (Bauch) zu sehen. In allen Fällen sieht man deutlich die asymmetrische Genaktivität. Allerdings ist *nodal* nur sehr kurzzeitig im Embryo aktiv, und verschwindet bereits deutlich vor Ausbildung der Organe. *Pitx2* dagegen bleibt während der Organmorphogenese aktiv. In Spemanns Inversionsexperiment (Abb 3A-E) wurde die *nodal*/*Pitx2* Domäne umgedreht; *Pitx2* könnte die von ihm postulierte Mittlerfunktion wahrnehmen.

Pitx2 setzt das Herz auf den rechten (= linken) Fleck

Pitx2 ist ein sog. Homeoboxgen, das für einen Transkriptionsfaktor kodiert. Ein Transkriptionsfaktor bindet an DNA und reguliert die Aktivität von Genen. Wie *nodal* wird *Pitx2* auf der linken Seite, im sog. Seitenplattenmesoderm, exprimiert. Im Unterschied zu *nodal* bleibt *Pitx2* jedoch während der Organogenese aktiv, und zwar strikt asymmetrisch in der linken Lungenknospe, und auf der linken Seite von Herz, Magen und Darmschlauch (schematisch dargestellt in Abb. 6a-c). Weitere Hinweise für eine Funktion von *Pitx2* bei der Entstehung von Lateralität gibt das Rieger Syndrom, eine dominante menschliche Erbkrankheit, die durch Mutationen in *Pitx2* verursacht wird [9]. Das Syndrom ist charakterisiert durch Defekte der vorderen Augenkammer und durch fehlende Zähne. Häufig treten Herzdefekte auf. Ein vorstehender Nabel, der stets zu finden ist, deutet auf eine gestörte Darmdrehung hin.

Doch *Pitx2* korreliert nicht nur mit Organasymmetrie, sondern kann aktiv den Situs verändern. Das haben wir in Experimenten im Frosch *Xenopus* gezeigt [8], von denen eines in Abb. 6d-h dargestellt ist. Synthetische Boten-RNA wurde in rechte Zellen injiziert, und die Lage und Ausprägung der Organe wurde nach Aufzucht der Embryonen im Kaulquappenstadium analysiert. Durch die Fehlexpression von *Pitx2* wurde tatsächlich der Herz- und Darm-Situs invertiert (Abb. 6e-h). Ähnliche Befunde

wurden in anderen Labors für den Hühnchenembryo erhoben [10]. Funktionverlustexperimente in Knockout-Mäusen untermauerten die Rolle von *Pitx2* als Schlüsselgen der asymmetrischen Organmorphogenese [11]. Mutante Embryonen sind u. a. durch Herz- und Darmdefekte und durch einen rechten Lungenisomerismus gekennzeichnet [2].

In weiteren Experimenten haben wir die Beziehung zwischen *nodal* und *Pitx2* untersucht (Abb. 6i). Wir konnten zeigen, dass *nodal* einer positiven Autoregulation unterliegt, wodurch sich das *nodal* Signal nach seiner ursprünglichen asymmetrischen Aktivierung sehr rasch über die gesamte linke Flanke ausbreitet. Gleichzeitig aktiviert *nodal* *Pitx2*. *Pitx2* wiederum reprimiert *nodal*, bleibt aber durch eine positive Rückkopplungsschleife auch nach Abschalten von *nodal* während der Lungen-, Herz- und Darmausbildung aktiv [7].

Unklar bleibt, durch welche Prozesse Organanlagen asymmetrisch werden. Interessanterweise entstehen Herz und Darm, und auch das Nervensystem, das zumindest beim Menschen ebenfalls deutliche strukturelle und funktionelle Asymmetrien aufweist, während der Embryonalentwicklung aus linearen Röhren (Neuralrohr, Herz- und Darmschlauch). Denkbar sind zwei Szenarien. Einmal könnte die Zellteilungsrate auf der rechten und auf der linken Seite dieser Schläuche zeitweise unterschiedlich sein. Oder aber es kommt zu asymmetrischen biomechanischen Prozessen, z. B. Kontraktion von Glattmuskulatur, die die

Röhren aktiv verbiegen. Die weitere Untersuchung der Rolle von *Pitx2* könnte den Weg weisen. Sie könnte insbesondere Gene identifizieren, die durch *Pitx2* reguliert werden.

Weitere offene Fragen betreffen neben dem Symmetriebruch in erster Linie den Transfer des ursprünglichen asymmetrischen Signals vom Primitivknoten in die linke Seitenplatte.

Signaltransfer von der Mitte in die Peripherie: wie wirkt FGF8?

Widersprüchlich diskutiert wird vor allem die Funktion der Wachstumsfaktoren *shh* und *FGF8*, die im Knotenbereich aktiv sind und die die Asymmetrie in die Peripherie, also zur Seitenplatte transportieren. Im Huhn wird *shh* auf der linken Seite des Knotens exprimiert [4], *FGF8* auf der rechten Seite des Knotens und im Primitivstreifen [5]. Fehl-expressionsexperimente zeigten, dass *shh* auf der rechten Seite *nodal* außerplanmäßig (ektopisch) aktiviert, und nach Blockierung von *shh* auf der linken Seite *nodal* nicht aktiviert wird. Somit ist *shh* im Huhn eine linke Determinante [4]. Umgekehrt reprimiert *FGF8* auf der rechten Seite die Expression von *nodal*, wirkt also als rechter Faktor [5].

Anders in der Maus. Hier wirkt *FGF8* auf der linken Seite, d. h. Fehlexpression rechts induziert *nodal* [12]. Und eine *shh* Knockout-Maus zeigt eine bilaterale Expression von *Pitx2*, deutet also auf eine rechte Funktion [13]. Was könnte der Grund für diese

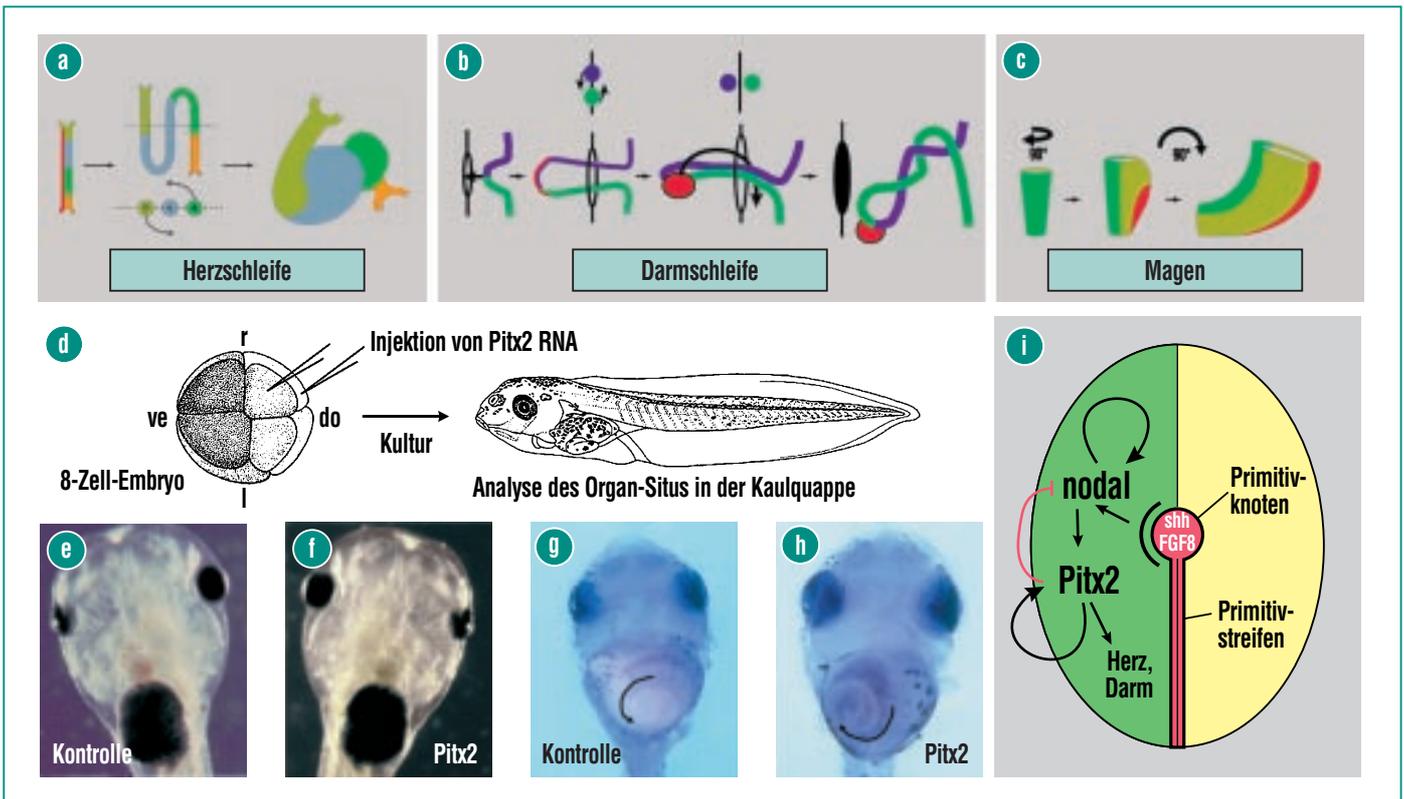


Abb. 6: Die *Pitx2* Aktivität korreliert mit asymmetrischer Organbildung und kann den Situs aktiv beeinflussen.

- (a) Bildung der Herzschleife. Das Herz bildet sich aus einem linearen Schlauch, auf dessen linker Seite *Pitx2* aktiv ist. Dieser Schlauch wird S-förmig. Durch Drehung, Wachstum und Septenbildung entsteht das gekammerte Wirbeltierherz.
- (b) Das zunächst ebenfalls lineare Darmrohr wird während der Embryogenese zwischenzeitlich durch eine Öffnung der Körperwand (Nabelbruch) partiell ausgelagert. Außerhalb des Körpers kommt es zu Drehungen, das Zäkum (Blinddarm, rot) entsteht, und beim Zurückverlegen schlägt der Darm nochmals um 180° um, wodurch die typische Anordnung von Dün- und Dickdarm entsteht. *Pitx2* ist bei der Schleifenbildung und im Zäkum aktiv.
- (c) Der Magen entsteht aus einer aufrechten Röhre, die sich dreht und absenkt. *Pitx2* ist auf der linken Seite des Magens aktiv.
- (d-h) Eine Fehlexpression von *Pitx2* auf der rechten Seite von Froschembryonen führt zu Inversion von Herz und Darm in der Kaulquappe.
- (d) Schematische Darstellung des Experiments.
- (e) Normale Ausbildung des Herzen.
- (f) Inverse Ausbildung des Herzen.
- (g) Normale Windung der Darmschleife (gegen Uhrzeigersinn).
- (h) Inverse Windung der Darmschleife (mit Uhrzeigersinn).
- (i) Interaktionen zwischen *nodal* und *Pitx2*. *Nodal* wird durch Signale, die vom Primitivknoten in der Mittellinie des Embryos ausgehen, asymmetrisch auf der linken Seite aktiviert. Durch eine positive Rückkopplungsschleife von *nodal* auf sich selbst breitet sich das *nodal* Signal sehr rasch über die gesamte linke Flanke aus. Gleichzeitig aktiviert *nodal* *Pitx2*. *Pitx2* reprimiert *nodal*, bleibt aber während der Organbildung aktiv, wofür eine positive Rückkopplungsschleife von *Pitx2* auf sich selbst verantwortlich ist.

Widersprüche sein? Zum einen betrachten wir ja Vögel und Säuger, d. h. es könnte evolutionäre Gründe geben. Andererseits ist der Hühnerembryo eine flache Keimscheibe, während der Maus-embryo in diesem Stadium zylinderförmig organisiert ist, d. h. es könnte etwas mit der unterschiedlichen Architektur des frühen Embryos zu tun haben.

Wir haben uns daher entschlossen, das Kaninchen zu untersuchen, einen weiteren Säuger, der sich aber wie das Hühnchen, und übrigens auch der Mensch, über eine flache Keimscheibe entwickelt. Um diese Experimente durchführen zu können, haben wir etwa 20 Markergene aus dem Kaninchen kloniert und ihre Expression analysiert, außerdem ein *in vitro* System etabliert, das die gezielte Manipulation und Kultur früher Kaninchenembryonen erlaubt. Entsprechende Experimente mit Mausembryonen lassen sich nicht durchführen, da sie zu diesem Zeitpunkt bereits im Uterus implantiert sind.

Wie in der Maus fanden wir eine bilateral symmetrische Expression von *shh* und *FGF8* im Knotenbereich, während *nodal* und *Pitx2*, wie in allen Wirbeltierembryonen, links-asy-metrisch aktiv sind (Fischer und Blum, unveröffentlicht). Unser Kultursystem haben wir an Hand der *nodal-Pitx2* Kaskade überprüft. Eine *nodal*-getränkte Mikroperle, auf die rechte Seite eingebracht, führte zu ektopischer Induktion von *nodal* und *Pitx2* im rechten Seitenplattenmesoderm. Der *nodal-Pitx2* Signalweg ist also im Kaninchen konserviert, und die rechte Seite besitzt die Kompe-

tenz, auf ein zusätzliches *nodal*-Signal die linke Kaskade auf der rechten Seite zu aktivieren.

In einer größeren Versuchsreihe haben wir uns um *FGF8* gekümmert. Dabei haben wir die Perlen links oder rechts platziert, drei verschiedene *FGF8* Konzentrationen verwendet, und die Perlen dicht am Knoten oder in die Seitenplatte gesteckt. Das von uns

verwendete *FGF8* war vom selben Hersteller wie das in Huhn und Maus benutzte, und wir haben die Aktivität in Tests im Frosch *Xenopus* überprüft. In keinem einzigen Fall fanden wir rechtsseitige ektopische Aktivierung von *nodal*. Daraus schließen wir, dass sich *FGF8* im Kaninchen – anders als in der Maus – nicht als linke Determinante ver-



Abb. 7 Die Rolle des Wachstumsfaktors *FGF8* beim Signaltransfer von der Mitte in die Peripherie.

Im Huhn wirkt *FGF8* als rechte Determinante und verhindert die rechtsseitige Aktivierung von *nodal*. In der Maus ist *FGF8* nötig für die Aktivierung von *nodal* auf der linken Seite. Neben evolutionären Unterschieden zwischen Vögeln und Säugern unterscheiden sich die frühen Embryonen von Huhn und Maus in ihrer Topologie. Im Kaninchen, einem Säuger, der sich über ein Keimscheibenstadium entwickelt, wirkt *FGF8* wie im Huhn als rechte Determinante. Eine mit *FGF8* beladene Mikroperle verhindert die Aktivität von *nodal* auf der linken Seite. Auf der rechten Seite hat *FGF8* keinen Einfluss auf die *nodal* Aktivität.

hält. Umgekehrt führte im Kaninchen eine linksseitige Plazierung der Perlen in jedem Fall zu einer Repression von *nodal* und *Pitx2*, genauso wie im Huhn. Eine rechte Funktion von *FGF8* im Kaninchen konnte wir durch Funktionsverlustexperimente untermauern. Nach Blockierung des FGF-Signalwegs durch Plazierung eines Inhibitors auf der rechten Seite fanden wir ektopische Aktivierung von *nodal* im rechten Seitenplattenmesoderm, während der Inhibitor auf der linken Seite keinen Effekt hatte.

Was lernen wir aus diesen Experimenten? (a) Die Unterschiede zwischen Maus und Huhn scheinen nicht evolutionär bedingt zu sein. Im Kaninchen (Säuger) wirkt *FGF8* wie im Huhn (Vogel) als rechte Determinante. (b) Asymmetrische Genexpression ist keine Voraussetzung für asymmetrische Funktion. In Kaninchen und Maus wird *FGF8* im Knotenbereich asymmetrisch exprimiert. (c) Der entscheidende Parameter scheint die Topologie des frühen Embryos zu sein. In Huhn und Kaninchen (flache Keimscheiben) wirkt *FGF8* auf der rechten Seite, indem es *nodal* reprimiert, im Unterschied zur Maus (Eizylinder), wo *FGF8* *nodal* auf der linken Seite aktiviert.

Die Maus ist ganz ohne Zweifel das am besten untersuchte genetische Modellsystem für den Menschen. Eine Vielzahl von Mausmutanten, spontan entstanden oder durch genetische Manipulationen im Labor erzeugt, dienen der Untersuchung grundlegender Mechanismen von z. B. Krankheit und Krebs. Unsere Experimente

im Kaninchen geben allerdings einen Hinweis darauf, dass frühe Entwicklungsprozesse in Säugern unterschiedlich gesteuert sein könnten, und dass dafür topologische Gründe maßgebend sein könnten. Da menschliche Embryonen sich wie Huhn und Kaninchen über eine flache Keimscheibe entwickeln, könnte sich das Kaninchen als ein wichtiges zweites Modellsystem der Säuger neben der Maus etablieren, zumindest was die frühen Musterbildungsprozesse betrifft.

Zusammenfassung

Die äußere Erscheinungsform der Wirbeltiere ist bilateral-symmetrisch. Im Gegensatz dazu nehmen die meisten inneren Organe eine definierte asymmetrische Lage ein. Dieser als „Situs solitus“ bezeichnete Zustand bildet sich – unter genetischer Kontrolle – während der Embryonalentwicklung aus. Fehlsteuerungen führen zu schwerwiegenden Defekten der inneren Organe, vor allem des Herzens. Wie die ursprüngliche Symmetrie des frühen Embryos gebrochen wird ist nach wie vor unklar. In allen Wirbeltierembryonen finden wir bereits in einem sehr frühen Stadium, das beim Menschen einem ca. 2-3 Wochen alten Fötus entspricht, asymmetrische Genaktivitäten auf der linken Seite. Zu diesem Zeitpunkt gibt es noch keine Organe. Die linksseitigen Signale müssen daher in die entstehenden Organe transportiert werden. Dabei spielt das von uns aus Frosch, Zebrafisch, Kaninchen und Maus isolierte Gen *Pitx2* eine entscheidende Rolle. *Pitx2* kodiert für einen sog. Trans-

kriptionsfaktor, ein Eiweiß, das seinerseits andere Gene in ihrer Aktivität steuert. Wenn wir es z. B. im Frosch auf der rechten Seite fehlsteuern, kommt es zur Umkehr der Plazierung der Organe (Situsinversion). Während die asymmetrische Organausbildung bei Wirbeltieren stets nach demselben Muster abzulaufen scheint, gibt es in den frühen Phasen offensichtlich z. T. erhebliche Unterschiede. Diese könnten mit der unterschiedlichen Architektur der frühen Embryonen zu tun haben. Die meisten Säuger entwickeln sich über ein Zwischenstadium, das eine flache Scheibe darstellt (Keimscheibe), während Mausembryonen zylinderförmig aussehen. Unsere Untersuchungen an Kaninchenembryonen, die Keimscheiben ausbilden, haben gezeigt, dass es erhebliche Unterschiede zur Maus gibt, weshalb die Maus für frühe Entwicklungsstadien u. U. kein geeignetes genetisches Modellsystem für den Menschen darstellt.

Glossar

Ablation	Entfernen eines Gewebestücks	Organogenese/ Organmorpho- genese	eine Phase der Embryonal- entwicklung, in der sich aus primitiven Anlagen die Organe bilden
autosomal	nicht auf einem Geschlechts- chromosom lokalisiertes Gen	Primitivstreifen	Verdickung in der Mittellinie früher Embryonen
dominant	kommt bereits zur Ausprägung, wenn nur eine Genkopie defekt ist	reprimieren	eine Genaktivität unterdrücken
dorsal	auf der Seite, auf der sich der Rücken bildet	rezessiv	kommt nur zur Ausprägung, wenn beide Genkopien defekt sind
FGF8	Fibroblastenwachstumsfaktor Nr. 8	Seitenplatten- mesoderm	beidseitig von der Mittellinie angeordnetes Gewebe eines frühen Embryos, aus dem das Herz und der Magen-Darmtrakt entsteht
ektopisch	an einem Ort, an dem ein Gen normalerweise nicht aktiv ist	shh	sonic hedgehog, bezeichnet einen Wachstumsfaktor
geschlechts- gebunden	auf einem Geschlechts- chromosom (X oder Y) lokalisiertes Gen	Situs inversus	spiegelbildliche Umkehr der Lage- beziehung der asymmetrischen Organe des Brust- und Bauch- raums
Haploinsuffizienz	nicht nur die Gegenwart, sondern auch die Menge eines Genpro- dukts (Eiweiß) ist für die korrekte Funktion notwendig	Situs solitus	normale Anordnung der Organe des Brust- und Bauchraums
Heterotaxie	nicht eindeutige Definition des Situs	Transkriptions- faktor	Eiweiß, das an DNA bindet und die Aktivität von Genen steuert
Isomerismus	spiegelbildliche Verdoppelung ei- ner Seite eines Organs auf der anderen Seite, z. B. der Lunge	ventral	auf der Seite, auf der sich der Bauch bildet
kodieren	Gene bestehen aus DNA, in der die Information zur Synthese von Eiweißen (Proteinen) festgelegt oder kodiert ist	Wachstumsfaktor	Eiweiß, das Signale zwischen Zel- len, z. T. über größere Entfernun- gen, vermittelt. Die Zelle, die das Signal erhält, bindet den Wachs- tumsfaktor über eine Antenne (Rezeptor) auf der Zelloberfläche, von wo aus die Nachricht in den Zellkern vermittelt wird. Dort kommt es zur spezifischen Akti- vierung oder Repression von Gen- en
Knockout-Maus	Maus, die in einem Gen durch ge- zielte gentechnische Manipulation defekt ist		
Lateralität	Gesamtheit der asymmetrischen Organausbildung		
Mutation	Veränderung eines Gens		
Neuralplatte	eine Verdickung auf der Rücken- seite eines frühen Embryos, aus der sich das Neuralrohr bildet. Aus dem Neuralrohr wird das ge- samte Nervensystem		

Literatur

- [1] J. Capdevila, K. J. Vogan, C. J. Tabin, J. C. Izpisua Belmonte, *Cell* 101(1), 9-21 (2000)
- [2] C. V. E. Wright, *Dev Cell* 1, 1-20 (2001)
- [3] M. Blum, H. Steinbeisser, M. Campione, A. Schweickert, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 45(5), 505-16 (1999)
- [4] M. Levin, R. L. Johnson, C. D. Stern, M. Kuehn, C. Tabin, *Cell* 82(5), 803-14 (1995)
- [5] T. Boettger, L. Wittler, M. Kessel, *Curr Biol* 9(5), 277-80 (1999)
- [6] L. A. Lowe, D. M. Supp, K. Sampath, T. Yokoyama, C. V. Wright, S. S. Potter, P. Overbeek, M. R. Kuehn, *Nature* 381(6578), 158-61 (1996)
- [7] A. Schweickert, M. Campione, H. Steinbeisser, M. Blum, *Mech Dev* 90(1), 41-51 (2000)
- [8] M. Campione, H. Steinbeisser, A. Schweickert, K. Deissler, F. van Bebber, L. A. Lowe, S. Nowotschin, C. Viebahn, P. Haffter, M. R. Kuehn, M. Blum, *Development* 126(6), 1225-34 (1999)
- [9] E. V. Semina, R. S. Reiter, J. C. Murray, *Hum Mol Genet* 6(12), 2109-16 (1997)
- [10] M. Logan, S. M. Pagan-Westphal, D. M. Smith, L. Paganessi, C. J. Tabin, *Cell* 94(3), 307-17 (1998)
- [11] A. K. Ryan, B. Blumberg, C. Rodriguez-Esteban, S. Yonei-Tamura, K. Tamura, T. Tsukui, J. de la Pena, W. Sabbagh, J. Greenwald, S. Choe, D. P. Norris, E. J. Robertson, R. M. Evans, M. G. Rosenfeld, J. C. Izpisua Belmonte, *Nature* 394(6693), 545-51 (1998)
- [12] E. N. Meyers, G. R. Martin, *Science* 285(5426), 403-6 (1999)
- [13] S. Izraeli, L. A. Lowe, V. L. Bertness, D. J. Good, D. W. Dorward, I. R. Kirsch, M. R. Kuehn, *Nature* 399(6737), 691-4 (1999)