Evolutionäre Entwicklungsbiologie (Evo-Devo)

Was uns zusätzliche Finger an der Hand zur Evolutionstheorie sagen können

DR. AXEL LANGE, Evolutionsbiologe, im Januar 2022

Dieser Artikel ist eine Kurzfassung der publizierten Ergebnisse meiner Dissertation über Evo-Devo-Mechanismen der Polydaktylie, Universität Wien 2018. Am Beispiel einer phänotypischen Variation in Form zusätzlicher Finger oder Zehen wird aufgezeigt, auf welche Weise die evolutionäre Entwicklung derart komplexe Merkmale vererbbar herstellt, obwohl sie genetisch nur durch eine Punktmutation initiiert sein können. Die diskontinuierliche Variation entsteht in einer einzigen Generation durch evolvierte intrinsische Mechanismen und Konstruktion in der Entwicklung.[1] Der Prozess wird in einem Computermodell simuliert. Die Konsequenzen mit neuen Inhalten für die Evolutionstheorie (Erweiterte Synthese) sind vielfältig.

Einführung

Menschen haben in der Regel fünf Finger an der Hand und fünf Zehen an jedem Fuß. Das ist seit Millionen Jahren so, also auch bei unseren Vorfahren. Überhaupt die meisten Vierfüßer (Tetrapoden) besitzen fünfstrahlige Extremitäten, wenn man von den Händen rezenter Amphibien und einigen Ur-Tetrapoden absieht. Sie fragen mich, warum das so ist? Darauf hat die Evolutionsbiologie noch keine schlüssige Antwort. Evolutionsbiologen brauchen auch noch Herausforderungen für die Zukunft, sonst ginge uns ja die Arbeit aus. Es muss aber selektive Gründe dafür geben, dass die Fünffingrigkeit oder Pentadaktylie in der Evolutionsgeschichte so außergewöhnlich oft vorkommt und über viele Epochen hinweg so stabil ist. Das ist umso erstaunlicher, als das kleinste Säugetier, die Schweinsnasenfledermaus, und die größten, wie Elefanten, den prinzipiell gleichen Aufbau der gesamten Extremität und der Anzahl Zehen haben.

[1] *Constructive elements* ist ein Schlüsselkonzept und damit Fachbegriff der Erweiterten Synthese.

Polydaktylie: eine spannende Forschungsfrage für die Evolution

Nun ist das aber etwa bei uns Menschen nicht immer so. Es gibt Menschen und Tiere mit sechs oder auch mit acht Fingern an den Händen und mit ebenso vielen Zehen. Der Weltrekord liegt derzeit wohl bei 31 Fingern und Zehen (Abb. 1). Dieses angeborene und vererbbare Merkmal nennt der Fachmann Polydaktylie oder Mehrfingrigkeit.

Abb. 1 Chinesischer Junge mit 31 Fingern und Zehen. Die Mutter hatte nur einen zusätzlichen Finger an jeder Hand.

Was hat das aber mit Evolution zu tun? Eine ganze Menge, wie ich Ihnen zeigen möchte!

Im Rahmen meiner Dissertation an der Universität Wien (2018) habe ich mich sieben Jahre lang damit beschäftigt, diese Frage zu beantworten. Es ist eine Frage aus der Forschungsdisziplin mit dem Namen Evolutionäre Entwicklungsbiologie (englische Abkürzung: Evo-Devo). Evo-Devo will zum Beispiel als eine spezifische Forschungsfrage wissen, wie es möglich ist, dass ein kompletter Finger oder Zeh in der Folge nur einer einzigen, „unscheinbaren“ Punktmutation in der Entwicklung entstehen kann.

Für den Genetiker ist klar: Die Punktmutation ist verantwortlich für den neuen Finger. Die Frage des Entstehens des kompletten Fingers oder mehrerer, also der phänoty-

pischen Variation, ist damit für ihn beantwortet, denn hier endet sein Zuständigkeitsbereich. Und wenn gleichwohl mit der Mutation die Primärursache benannt ist, so ist in Weiteren zu erklären, wie der komplexe Phänotyp gebildet wird, warum dieselbe Mutation sowohl einen als auch mehrere neue Finger verursachen kann und warum die gleichen Eltern Nachkommen mit unterschiedlicher Anzahl von Fingern haben können. Das ist eine typische Aufgabe für Evo-Devo.

Für mich waren die Fragen im Zusammenhang mit Polydaktylie also alles andere als beantwortet. Die mir gestellte Aufgabe lautete, einen Mechanismus zu finden, der erklären kann, wie ein so komplexes Konstrukt wie ein Finger einschließlich seiner Knochen, Gelenke, Muskeln, Sehnen, Blutgefäße und Nerven (bis ins Gehirn!) während der embryonalen Entwicklung überhaupt entstehen kann.

Das ist eine weitaus umfassendere Frage, als allein den genetischen Anstoß für den neuen Phänotyp zu finden, ohne dass ich an dieser Stelle natürlich der britischen Kollegin Laura Lettice zu nahetreten möchte, die die vom Geschlecht der Eltern unabhängige (autosomale) und dominante Mutation in einem Cis-Regulationselement für das Gen *Sonic Hedgehog* (*Shh*) im Jahr 2008 entdeckte und erstmals beschrieb. Damit ist jedoch nur eine Ebene erfasst, nämlich die der Primärursache. Was danach passiert, steht auf einem anderen Blatt. Wenn man den Einschaltknopf für ein Gerät und den dahinterstehenden Mechanismus – schließen eines Stromkreises – erkannt hat, dann weiß man noch lange nicht, was das Gerät tut und wie es das tut.

Computersimulation der polydaktylen Hand

Mithilfe eines Komplexmodells am Computer konnte ich hingegen zunächst in Form einer sogenannten zellulären Matrix nachbilden, wie die reguläre Wirbeltier-Extremität in der Entwicklung entsteht (Abb. 2 und 3). Im Weiteren wurde simuliert, wie aus nur denkbar geringfügigen Parameteränderungen in den Zellen, welche die Vorstufe für die Handknospe (engl.: *limb*) im Embryo bilden, einer oder mehrere neue Finger entstehen (Abb.4). Und zwar sind es fast immer komplette Finger, keine Ansätze oder nur Teile von ihnen, wie man eher erwarten würde. Also "entweder ganz oder gar

nicht"! Solche mathematischen Modelle nennt man *Turing-Modelle* nach dem berühmten britischen Mathematiker Alan TURING.[2]

Was geschieht aber jetzt in der Limb-Knospe bzw. im Modell, damit sich die Struktur von fünf Fingern verändert, oder dass sich die Anzahl vergrößert? Die Antwort liegt in einem komplexen Zusammenspiel der sich immer stärker differenzierenden Zellen, die dabei Signale austauschen. Diese Zellsignale können benachbarte Zellen zu bestimmten Genexpressionen anregen (Aktivatorsignale) oder Expressionen hemmen bzw. unterbinden (Inhibitorsignale).

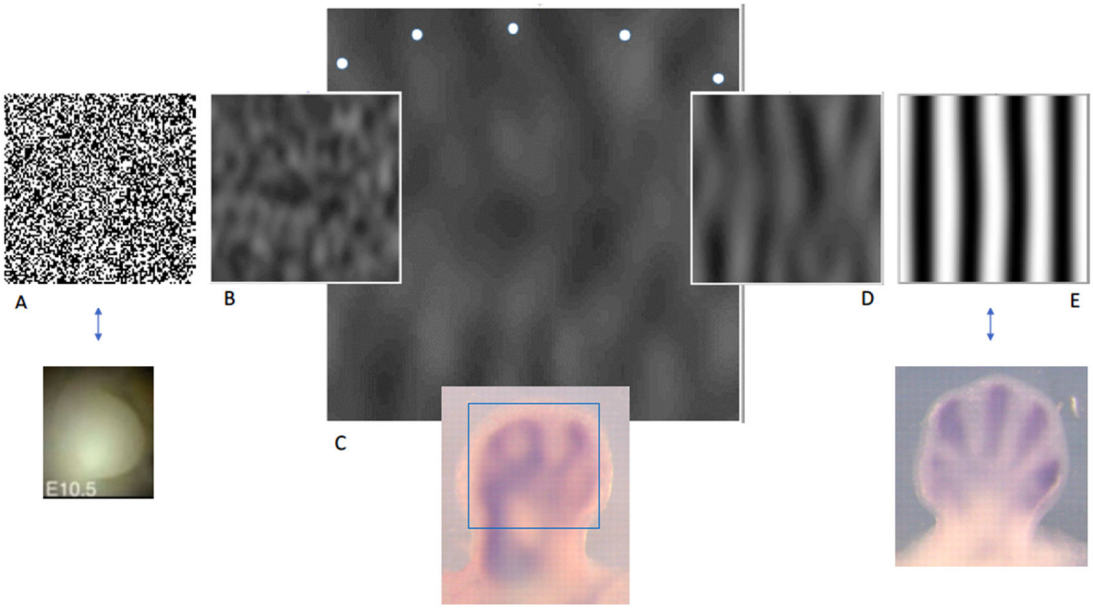

Abb. 2 Computermodell auf Zellebene (100 x 100 = 10.000 Zellen). Simulierte embryonale Entwicklung der Handknospe beim Wirbeltier. A: Zufällige Verteilung von Zellen in der Knospe, die für die Knorpelbildung (Chondrogenese) etwas weniger (schwarz) und bereits etwas weiter (weiß) fortgeschritten sind. Foto unten: Extremitäten-Knospe der Maus. B und C: Beginn der Knorpelbildung (weiße Zellen mit 5 oben angedeuteten Zehenspitzen). Das untere Foto zeigt die Verhältnisse bei der Maus (Knorpel im Foto dunkel) D: Fortschritt mit erkennbarer Längsstruktur in der Anordnung der simulierten Zehen (weiß). E: Simulierte fünf Zehen (weiß) und Foto der Maus-Extremität (Zehen im Foto dunkel).

[2] TURING hat diesen Prozess in seinem berühmten Aufsatz von 1952 auf der biochemischen Ebene beschrieben. Die Reaktionen lassen sich aber ohne weiteres auf Zellebene übertragen.

Dieselbe Zelle kann Signale senden und empfangen. Die geregelte, sehr komplexe Art und Weise, wie das geschieht, ist verantwortlich für den Musterbildungsprozess (Turing-Prozess). Sie kann hier nicht im Detail beschrieben werden. Ich verweise dazu auf meine Publikationen von 2014 und 2018. Aber so viel hier: Kleinste Änderungen in den Parametern („Mutation“) der zugrundeliegenden Differentialgleichungen führen zur diskreten, sprunghaften Veränderung des finalen Musters, nämlich zu mehr oder zu weniger weißen Streifen (Finger). Die Variablen und Parameter in den Gleichungen müssen natürlich prinzipiell biologisch erklärbar sein.

Die Differentialgleichungen mit dem Turing-Prozess beschreiben also die Veränderungsprozesse. Hier spielen sogenannte Morphogene eine Rolle, das sind Signalmoleküle (und keine Gene, auch wenn es so klingt), die in der Handknospe im Embryo einen Konzentrationsgradienten ausbilden. Ihre Wirkung kann man sich bildlich grob so vorstellen wie Kaffeesahne, die man in den Kaffee schüttet. Die Sahne breitet sich zuerst stark konzentriert und mit zunehmender Ausdehnung weniger konzentriert aus. Schließlich verteilt sie sich völlig gleichmäßig im Kaffee.

Das ist natürlich anders als in der Handknospe, denn natürlich schüttet in den Embryo niemand etwas hinein. Vielmehr wirken Morphogene dort von jeder Zelle ausgehend mit abnehmender Stärke auf ihre jeweils benachbarten und etwas weiter entfernten Zellen. Sie schalten dadurch in den Nachbarzellen bestimmte Gene an oder ab, bewirken oder ändern also bestimmte Genexpressionsmuster. So versetzen sie die Zellen in einen sogenannten "bistabilen Switch-Zustand". Danach kann die Zelle einen neuen Zustand entweder annehmen oder nicht annehmen, aber nur eine von beiden Möglichkeiten, deswegen „bistabil“ und Switch“: entweder – oder!

Eben diese Wirkungsweise der Morphogene, also ihre von der jeweiligen Ausgangzelle abnehmende Signalübertragungsstärke, deren Zusammenspiel und das Zell-Switching wird in den Differentialgleichungen für jede Zelle tausende Male hintereinander simuliert. Bei der Entwicklung der Hand kommen mehrere unterschiedliche Genexpressionen, sowohl von Morphogenen als auch von Wachstumsgenen und Hox-Genen, zum Tragen.[3]

[3] Ich habe den Vorgang der Extremitäten-Entwicklung im gleichnamigen Wikipedia-Artikel ausführlich beschrieben.

Das Erstaunliche im Modell ist, dass ein neuer Streifen, der einen neuen Finger simuliert, entweder komplett oder gar nicht entsteht. Wird nämlich eine bestimmte Anzahl von Zellen verändert (Abb. 2, weiße Zellen), schreitet die Streifenbildung fort; wird sie unterschritten, geschieht gar nichts. Der Fachmann spricht hier von einem *Schwellenwerteffekt*.

Das Modell kann mit Schwellenwerteffekten eindrucksvoll darstellen und erklären, warum wir bei Wirbeltieren keine Rudimente von Fingern und Zehen sehen; sie entstehen in der Evolution komplett oder gar nicht. Ein gradueller Prozess über viele Generationen, wie von DARWIN und der Synthese beschrieben, findet hier nicht statt.

Neu: Die Erklärung des Phänotyps auf Zell-, nicht auf Genebene

Das Modell zeigt das Zusammenspiel von Zellen, nicht Genen. Es ist auf der Zellebene angelegt, zeigt ausschließlich Zellen und funktioniert im spezifischen Zusammenspiel der Zellen, die einen Turing-Prozess abbilden. Erst dieser kurz skizzierte und in Abbildung 2 in Ausschnitten wiedergegebene Turing-Prozess ist verantwortlich für das Fingermuster. Erst er beschreibt, wie sich eine selbstorganisierende Ordnung, hier Streifen stellvertretend für Finger, aus einer anfänglichen chaotischen Zellverteilung herausbilden kann. Erst durch die Sicht auf Zellprozesse in der Entwicklung erhalten wir ein besseres Verständnis für die Beziehung zwischen dem Genotyp und Phänotyp.

Die Erklärung liegt also auf der Zellebene bzw. der Ebene des Zellgewebes und somit nicht hinreichend auf der genetischen Ebene, denn es liegt zwar notwendigerweise eine genetische Mutation zugrunde, doch der Turing-Prozess ist das grundsätzlich Neue: Er lässt sich auf Genebene bzw. der Genexpressionsebene nicht darstellen. Genauer: Die Information für die Formbildung und die Anzahl der Finger ist dort nicht enthalten. Vergleichsweise – bei aller gebotenen Vorsicht mit solchen Vergleichen – ist die semantische Information für ein Gedicht von Goethe in den 26 Buchstaben des Alphabets ebenfalls nicht enthalten, obwohl das Gedicht bezüglich der Syntax ausschließlich aus diesen Buchstaben besteht.

Selbstverständlich ist die Stückliste ebenso unverzichtbar, um das Auto herstellen zu können wie die Buchstaben für das Gedicht gebraucht werden. Ähnlich sind in der Evolution Gene und Mutationen unverzichtbare Elemente, um evolutionäre Variation zu erklären. Aber sie sind eben nicht hinreichend dafür.

Aus Sicht von Evo-Devo braucht es in vielen Fällen mehr, nämlich Gene, Generegulationen, Zellen, Gewebe und weitere organismische und oft auch nicht-organismische Umwelt-Ebenen und deren interaktives Zusammenspiel. Dieses Zusammenspiel kann dann, wie am Beispiel hier an Hand von Zellen demonstriert, zu einer intrinsischen, also im sich entwickelnden Organismus selbst verlaufenden Konstruktion des veränderten Phänotyps führen. Eine bemerkenswerte Konsequenz davon ist diese: Es bedarf nicht schier unzähliger und kumulierter zufälliger Mutationen und jeweiliger Selektion, beides in kleinen Schritten, um zu diesem Ergebnis zu gelangen.

Solche Fragestellungen, die von der Genetik und allgemein der klassischen Synthetischen Evolutionstheorie nicht beantwortet werden, sind typische Themen für Evo-Devo.

Selbstorganisation in der Evolution

Turing-Prozesse sind nichts Neues in der Evolutionsbiologie. Man kennt sie seit Jahrzehnten und in vielen abgewandelten mathematischen Formen. Das Stichwort hierfür ist „Selbstorganisation“, in unserem Fall die Selbstorganisation der Struktur der Knochen bzw. der Hand. Es ist mir wichtig, an dieser Stelle anzumerken, dass in den Gleichungen nicht abgelesen werden kann, was für eine Struktur sich bildet. Es können Streifen, Kreise, ellipsenartige Flecke eines Kuhfells (wie in TURINGs ursprünglichem Artikel) oder noch andere Muster sein.

Noch weniger kann in unserem Modell die Anzahl der finalen Streifen aus den Gleichungen abgelesen werden. Die Gleichungen lässt man in der Zeit iterativ tausende Male hintereinander ablaufen; dafür liefert der Computer gute Hilfe. Die Variablen in den Gleichungen verwenden dabei jeweils die Werte des zuletzt erreichten Zustands der Zellen. Erst in diesem iterativen Prozess wird immer klarer, welche Struktur sich herausbildet (Abb. 2). Selbstorganisation heißt somit, dass kein Eingriff von außen erforderlich ist, damit das finale Muster entstehen kann.

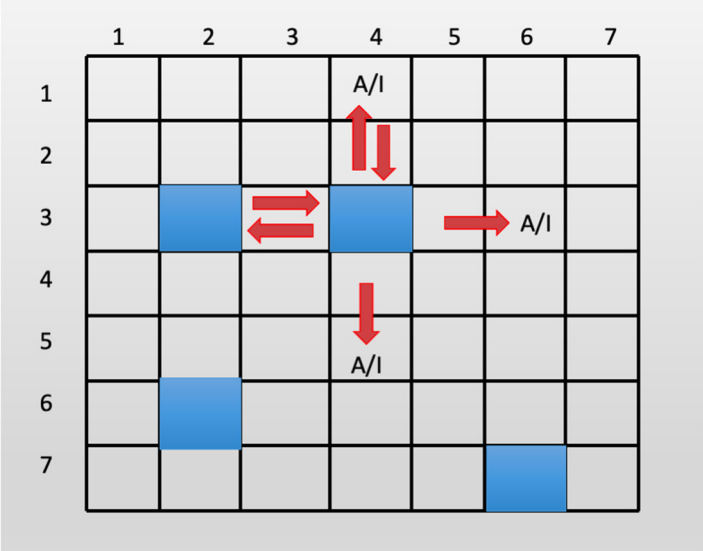

Abb. 3 Ausschnitt der zellulären Matrix des Computermodells, hier 7x7 Zellen mit symbolisch angedeuteten Zellsignalen (A= Aktivatorsignal, I= Inhibitorsignal).

Wir kennen viele solcher und ähnlicher selbstorganisierenden Prozesse in der Natur. Dazu gehören die Ausbildung herrlich geformter spiralförmiger Galaxien im Universum mit ihren Milliarden von Sternen ebenso wie etwa die immer neue, aber stets geordnete Form eines Schneekristalls oder die eines Starenschwarms. Ihnen allen ist gemeinsam, dass es für ihr Entstehen keinen Außeneinfluss und schon gar keinen „Planer“ gibt und geben muss: Die innere Eigendynamik ist hinreichend. In der Biologie sind zahlreiche selbstorganisierende Prozesse evolutionär entstanden. Natürlich hatte in unserem Beispiel der Handentwicklung die natürliche Selektion ihren Einfluss darauf, dass der Prozess in Millionen Jahren immer mehr stabilisiert wird, oder dass zum Beispiel Finger unterschiedliche Länge haben oder dass der Daumen beim Menschen abgewinkelt ist und vieles andere mehr.

Der Turing-Prozess beschreibt hier die Ausbildung der Knochenstruktur, und zwar zunächst ohne Gelenke. Ist die Knochenstruktur der Hand im Embryo erst einmal angelegt, verlaufen die Folgeprozesse für den neuen Finger/Zeh gleich wie bei den regulären: Das gilt für die Ausbildung der Muskeln, Sehnen, Blutgefäße und Nerven.[4]

[4] Marc KIRSCHNER und John GERHART haben zum Beispiel anschaulich beschrieben, wie die Evolution sicherstellt, dass sich etwa Nerven und Blutgefäße im Embryo ausbilden und sich ihre Wege im entstehenden Organismus suchen. KIRSCHNER M, GERHART J (2007). Die Lösung von Darwins Dilemma: Wie die Evolution komplexes Leben schafft. Rowohlt, Hamburg. Engl. (2005). The plausibility of life: resolving Darwin’s dilemma. Yale University Press, New Haven.

Die genetischen Informationen sind ja in den vorbereiten Zellen dafür evolutionär entstanden und daher vorhanden. Die entsprechenden Genexpressionen erfolgen im Zusammenspiel mit den Signalen aus den Zellen.

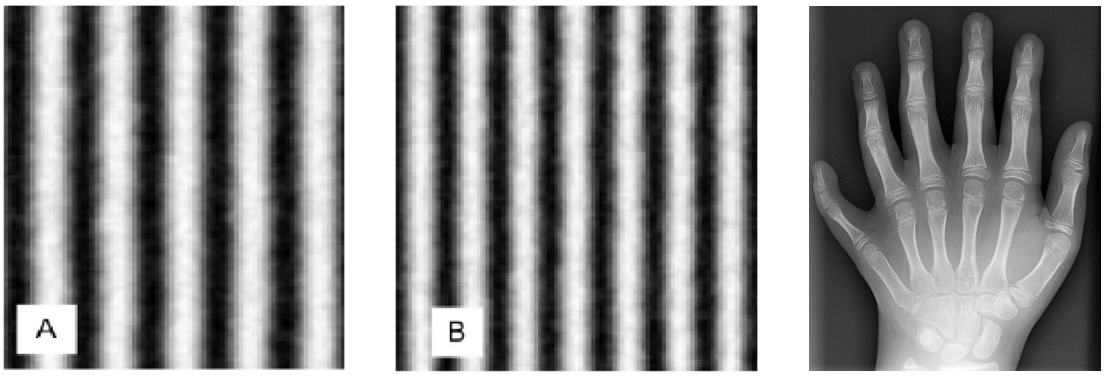

Abb. 4 Im Computermodell simulierte Polydaktylie mit 6 (A) und 7 (B) vollständigen Fingern. Menschliche linke Hand mit 6 Fingern. Zusätzlicher Finger links außen (postaxial) (re.).

Diskontinuierliche Variation in der Evolution

Bleiben wir bei unserer Fragestellung: Was sagt uns das Bisherige über die Evolution und die Evolutionstheorie? Zunächst haben wir also sowohl empirisch als auch im Modell die bemerkenswerte Situation, dass auf dem Weg über Schwellenwerteffekte einer oder mehrere Finger plötzlich und nicht erst in vielen Generationen und Schrittchen-für-Schrittchen in einem selbstorganisierenden Prozess entstehen können.

Das ist das, was DARWIN und die Synthetische Theorie, die in der Regel von graduallistischen Änderungen ausgehen, nicht "auf dem Schirm hatten". Hier liegt vielmehr eine diskontinuierliche, komplexe Änderung vor. Die Evolution hat also Mechanismen hervorgebracht, die solche diskontinuierlichen Veränderungen, hier Finger oder Zehen, zulassen. Finger und Zehen gab es ja nicht schon immer bei den Wirbeltieren, sondern sie entstanden beim Übergang von Fischen an Land vor etwa 375 Millionen Jahren. Einer der ersten Vertreter mit einer Vorstufe der Extremität war *Tiktaalik*. (Vergleiche hierzu den Wikipedia-Artikel Extremitäten-Evolution von mir.)

Aber – werden Sie als Leser jetzt sagen – der Vorgang eines neuen, zusätzlichen Fingers muss sich ja erst einmal in der Population durchsetzen, damit man von einer *evolutionären* Veränderung sprechen kann. Vor allem stellt sich die Frage: Kann sich eine diskontinuierliche Variation dieser Größenordnung als vorteilhaft herausstellen und damit auch verbreiten?

Tatsächlich gibt es in der Tierwelt, etwa bei Amphibien, die in Regel fünf Zehen am Hinterfuß haben, solche mit sechs Zehen. Ebenso haben sich mehrere tausend polydaktyle Maine-Coon-Katzen in den USA in Folge von Wiederverwilderung evolutionär durchgesetzt, auch wenn der Mensch hier vor 250 Jahren ein wenig Starthilfe leistete. Diese amerikanische Katzenrasse bildete das empirische Material für meine Studien (Abb. 5).

Abb. 5 Polydaktyle Katze mit zusätzlichem Zeh auf der jeweiligen Innenseite (präaxial) des Vorderfußes.

Folgerungen für eine Erweiterte Synthese der Evolutionstheorie

Aus meiner eigenen Evo-Devo-Arbeit kann an dieser Stelle bereits prinzipiell geschlossen werden:

- Der Entstehungsprozess einer komplexen Variation wie einem oder mehrere zusätzliche Finger oder Zehen (Polydaktylie) kann heute mit Evo-Devo-Mechanismen erklärt werden.
- Es gibt intrinsische, also in der (evolutionären) Entwicklung evolvierte Konstruktionsprinzipien, die in der Synthetischen Theorie noch nicht bekannt waren. Sie liefern neue theoretische Inhalte zur Evolution.
- Diskontinuierliche Veränderung ist möglich und vererbbar.
- Die Anzahl der zusätzlichen Finger ist variabel und gehorcht einer statistischen Zufallsverteilung mit einer Variationstendenz (bias). Das heißt: Trotz der

immer gleichen genetischen Mutation entstehen unterschiedliche Zehenzahlen, von denen einige wahrscheinlicher sind als andere. Das ist ebenfalls eine neue Aussage in der Evolutionstheorie, die auch durch andere Studien gestützt wird.

- Es ist unter solchen Rahmenbedingungen nicht erforderlich, dass die natürliche Selektion jeden marginalen, also kleinsten Schritt prüft, bis wieder der nächste kleine Schritt erfolgt und neuerlich selektiert werden müsste. Häufige additive Mutationen sind ebenfalls nicht erforderlich.

- Einfache Variationsprozesse, die zu komplexen Veränderungen des Phänotyps führen, erleichtern bzw. erklären konvergente Entstehungsprozesse (Parallelbildungen). Evolutionäre Veränderung kann auf diese Weise schneller erfolgen als ursprünglich gedacht.

Quellen

LANGE A., NEMESCHKAL H.L., MÜLLER G. B. (2014). Biased polyphenism in polydactylous cats carrying a single point mutation: the Hemingway model for digit novelty. Evolutionary Biology 41:262–275. doi:10.86./690841.

LANGE, A., MÜLLER, G.B. (2017). Polydactyly in development, inheritance, and evolution. Q. Rev. Biol. 92, 1–38. DOI: org/10.1086/690841.

LANGE A., NEMESCHKAL H.L., MÜLLER G. B. (2018) A threshold model for polydactyly. Progress in Biophysics and Molecular Biology 137. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2018.04.007.

Leseempfehlungen

LANGE A. (2020) Evolutionstheorie im Wandel. Ist Darwin überholt? Springer, Heidelberg.

Extremitätenentwicklung (Wikipedia): (v. Autor)

https://de.wikipedia.org/wiki/Extremitätenentwicklung

Extremitätenevolution (Wikipedia) (v. Autor)

https://de.wikipedia.org/wiki/Extremitätenevolution

Polydaktylie (Wikipedia) (teilw. v. Autor)

https://de.wikipedia.org/wiki/Polydaktylie

Wissenschaftsgeschichte der Polydaktylie (v. Autor)

https://de.wikipedia.org/wiki/Wissenschaftsgeschichte_der_Polydaktylie

Schwellenwerteffekt (Entwicklung)

https://de.wikipedia.org/wiki/Schwellenwert_(Entwicklung) (v. Autor)

© AXEL LANGE / AG Evolutionsbiologie. Abbildungsrechte: Autor und Wikimedia.