Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaften beider Basel

Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft Basel ; Naturforschende Gesellschaft Baselland

Band: 11 (2009)

Artikel: Neue Perspektiven über die Entwicklung und Evolution der Augen

Autor: Gehring, Walter J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-676685

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Neue Perspektiven über die Entwicklung und Evolution der Augen*

Walter J. Gehring

Zusammenfassung: In «The Origin of Species» hat Charles Darwin (1859) vorgeschlagen, dass die verschiedenen Augentypen, die im Tierreich gefunden werden, auf einen einfachen Prototyp zurückgehen, der nur aus einer Lichtsinneszelle (Photorezeptorzelle) und einer Pigmentzelle besteht, die das Licht von einer Seite abschirmt. Dieses prototypische Auge ermöglicht seinem Träger bereits das Richtungssehen. Ausgehend von diesem Prototyp postuliert Darwin die Evolution von perfektionierten Linsen- und Komplexaugen durch Variation und Selektion (Auslese). Die Neodarwinisten haben gezeigt, dass die beobachteten Variationen auf Mutationen beruhen, und aufgrund von morphologischen und entwicklungsbiologischen Kriterien angenommen, dass die verschiedenen Augentypen in den verschiedenen Tierstämmen 40 bis 60 Mal unabhängig voneinander entstanden seien. Dieses Dogma ist durch neuere molekulargenetische Untersuchungen stark in Frage gestellt worden. Es wurde ein Masterkontrollgen Pax6 identifiziert, das sowohl bei Taufliegen als auch bei Wirbeltieren die Augenbildung induzieren kann. Pax6 kodiert für ein genregulatorisches Protein, das als Hauptschalter an der Spitze des genetischen Augenentwicklungsprogramms steht und bei allen bilateralsymmetrischen Tieren (Bilateralia) vorkommt. Diese Befunde sprechen für eine monophyletische einmalige Evolution der Augen.

Abstract: New perspectives on the development and evolution of the eyes. In «The Origin of Species» Charles Darwin (1859) proposed that the different eye-types found in the animal kingdom go back to a simple prototype consisting of two cells only, a photoreceptor cell and a pigment cell, which shields the eye from one side. Such a prototypic eye would allow the animal to detect the direction of light. Darwin assumed that the eyes of increasing perfection originated from this prototype by variation and selection.

*Prof. Dr. Walter J. Gehring ist am 11. April 2007 an einer ausserordentlichen Vereinsversammlung der Naturforschenden Gesellschaft in Basel (NGiB) zum Ehrenmitglied ernannt worden. Walter Gehring ist einer der erfolgreichsten Pioniere auf dem Gebiet der systematischen Erforschung der Entwicklungsgenetik und der Genomorganisation bei «höheren» eukaryotischen Organismen. Sein Hauptstudienobjekt ist die Taufliege *Drosophila melanogaster*. Er hat mit seiner Basler Forschungsgruppe Schlüsselbeiträge zum Verständnis zur genetischen (und morphologischen) Differenzierung geleistet. Seine Wissenschaft ist in über 300 Publikationen dokumentiert und er ist Mitglied vieler nationaler Akademien und Träger von über 15 renommierten Wissenschaftspreisen (darunter auch des Kyoto-Preises, welcher das japanische Äquivalent zum Nobelpreis darstellt). Neben der Forschung sind für Walter Gehring auch die Wissensvermittlung und der Dialog mit Gesellschaft auf allen Ebenen ein wichtiges Anliegen. Er ist nicht nur ein engagierter und begeisternder Dozent an der Uni, sondern auch als Lehrbuchautor hervorgetreten. – Anlässlich der Übergabe der NGiB-Ehrenmitgliedschaftsurkunde am 20. Juni 2007 trug Walter Gehring seine Erkenntnisse über die Entwicklung und Evolution der Augen und der Photorezeptoren vor. Seine Ausführungen werden hier in gekürztem Umfang wiedergegeben.

The Neodarwinists demonstrated that the observed variations were caused by mutations and they assumed on the basis of morphological and developmental considerations, that the different eye-types arose 40–60 times independently in the various animal phyla. This dogma was challenged by new molecular genetic studies. A master control gene called Pax6 was identified, which both in fruit-flies and vertebrates was shown to be capable of inducing eyes in different parts of the body. Pax6 encodes a gene regulatory protein, which serves as a main switch to initiate eye development. It initiates the eye developmental program, and it is found in all bilateria. These findings argue strongly in favor of a single, monophyletic origin of the eyes.

Key words: Eye evolution, monophyletic origin, Pax6, Master Control Gene.

Für Charles Darwin war es eine besondere Herausforderung, die Entstehung und Evolution der Augen zu erklären, scheint es doch auf den ersten Blick absurd, beispielsweise die Entstehung des Adlerauges allein aufgrund von Variation (Mutation) und Selektion erklären zu wollen. Darwin (1859) hat denn auch ein ganzes Kapitel seines Buches über die Entstehung der Arten, den Schwierigkeiten mit seiner Theorie gewidmet, und unter den Organen mit extremer Perfektion figuriert das Auge an vorderster Stelle. In seiner genialen Weise hat Darwin auch die Lösung dieses Problems gefunden, indem er angenommen hat, dass möglicherweise früh in der Evolution ein ganz einfach gebautes Auge existiert haben könnte, das nur aus zwei Zellen, einem Nerv (Photorezeptorzelle) und einer Pigmentzelle besteht. Ausgehend von diesem Prototyp könnten dann die viel komplexeren Augen, wie das Auge eines Adlers, eines Tintenfisches oder einer Libelle entstanden sein. Solche prototypischen Augen wurden später tatsächlich bei bestimmten Plattwürmern *(Polycelis auricularia)* in Japan gefunden. Darwin stellte jedoch zum vornherein fest, dass sich ein solcher Prototyp nicht durch Selektion erklären lässt, weil Selektion erst dann einsetzen kann, wenn dieses Auge bereits bis zu einem gewissen Grade funktioniert. Die Entstehung dieses Prototyps ist deshalb ein seltenes stochastisches (zufallsabhängiges) Ereignis. Die wichtigsten Neuentwicklungen sind daher in der Evolution sehr selten, was von den Neodarwinisten wie Luitfried Salwini-Plaven und Ernst Mayr (1961) übersehen wurde. Diese beiden Autoren nahmen an, dass die Augen polyphyletischen Ursprungs sind und 40 bis 60 Mal unabhängig voneinander entstanden seien. Entgegen dieser Auffassung habe ich, gestützt auf unsere Befunde am Pax6 Gen, einen monophyletischen (auf eine Urform zurückgehenden) Ursprung der verschiedenen Augentypen postuliert (Gehring und Ikeo 1999; Gehring 2005), den ich im Folgenden ausführlich begründen werde. Zu meiner Zufriedenheit hat Ernst Mayr (2001) in seinem letzten Buch über Evolution, das er mit 99 Jahren geschrieben hat, zugegeben, dass seine frühere Auffassung eines polyphyletischen Ursprungs der Augen «not quite correct» sei.

Das Dogma des polyphyletischen Ursprungs der verschiedenen Augentypen wurde durch die entwicklungsgenetischen Untersuchungen am Pax6 Gen in Frage gestellt, die gezeigt haben, dass Pax6 sowohl bei der Maus als auch bei Drosophila das Masterkontrollgen für Augenentwicklung ist. Bei der Maus wurde eine Mutation gefunden, die in heterozygoten (mischerbigen) Mäusen zu einer Reduktion der Augen führt, weshalb die Mutation *Small eye* benannt wurde; in homozygoten (reinerbigen) Mäuse-Embryonen, die zwei mutierte *Small eye* Gene aufweisen, werden keine Augen gebildet, aber auch keine Nase, und ein grosser Teil des Gehirns fehlt, so dass die homozygoten Embryonen bereits im Uterus sterben (Abb. 1). Diese Mutation wurde von Walther und Gruss (1991) kloniert und aufgrund ihrer Genstruktur als Pax6 bezeichnet. Eine entsprechende Mutation ist auch beim Menschen bekannt und wird *Aniridia* genannt, weil heterozygote Individuen mit nur einer funktionstüchtigen Kopie des Pax6 Gens im

Extremfall keine Iris ausbilden und deshalb blind sind. Es sind auch zwei abortive Föten beschrieben worden, die mit aller Wahrscheinlichkeit homozygot für die *Aniridia*-Mutation waren und deshalb intra-uterin (in der Gebärmutter) abgestorben sind. Wie bei der Maus, waren diese Föten augen- und nasenlos und zeigten eine starke Reduktion des Gehirnes. Es galt deshalb als eine grosse Überraschung, als meine Doktorandin, Rebecca Quiring, durch einen glücklichen Zufall das zu Pax6 homologe Gen von Drosophila isolierte (Quiring et al. 1994). Dabei stellte sich heraus, dass es sich bei Pax6 von Drosophila um die *eyeless* Mutante handelt, die bereits 1915 von Hoge (1915) beschrieben wurde, aber erst 80 Jahre später isoliert und sequenziert werden konnte. Das Maus Pax6 Gen wird schon ganz früh in der Augenentwicklung, wenn sich das Augenbläschen aus dem Gehirn ausstülpt, in allen Teilen der Augenanlage exprimiert, so wie dies auch für Drosophila eyeless Gen zutrifft. Deshalb kam ich auf die ausgefallene Idee, es könnte sich bei Pax6 um ein Masterkontrollgen für Augenentwicklung handeln, sowohl bei Wirbeltieren als auch bei Wirbellosen. Da es mehrere Mutationen gibt, die zur Blockierung der Augenentwicklung führen, versuchten wir den Nachweis, dass es sich bei Pax6 um das Masterkontrollgen für die Augenentwicklung handelt, durch gezielte Genexpression in anderen Körperteilen wie Beine, Flügel, Antennen etc., zu erbringen (Fig. 2) (Halder et al. 1995). Dazu muss man wissen, dass die Taufliege Drosophila im Verlaufe der Metamorphose mosaikartig aus verschiedenen Imaginalscheiben, wie Beinscheiben, Flügelscheiben etc., aufgebaut wird, die je für die entsprechenden Adultstrukturen determiniert (vorprogrammiert) sind. Das Entwicklungsschicksal von Beinen, Antennen und Flügeln wird bereits im frühen dritten Larvenstadium festgelegt. Will man die Bildung eines Auges induzieren, so muss man das entsprechende Masterkontrollgen noch vor diesem Zeitpunkt anschalten. Dies gelang uns schliesslich mit Hilfe eines Enhancers (Verstärkerelementes), das zur frühen Expression von Pax6 in den Bein-, Flügel- und Antennscheiben führt (Halder et al. 1995). Zur grossen Überraschung der Fachwelt gelang dieser Versuch und wir konnten zusätzliche Augen auf Beinen, Antennen und Flügeln induzieren (Abb. 2 und 3). Ausserdem konnten wir zeigen, dass das Pax6 Gen von der Maus ebenfalls die Fähigkeit besitzt, zusätzliche Augen bei Drosophila zu induzieren (Abb. 4). Die Gene sind also äquivalent in ihrer Funktion. Unsere Ergebnisse machten die Schlagzeilen der «New York Times» unter dem Titel «Science Outdoes Hollywood».

Wie kann ein einzelnes Gen ein ganzes Komplexauge induzieren, das, wie wir später gezeigt haben, zum Sehen befähigt ist (Clements et al. 2008). Dazu müssen wir die molekulargenetischen Grundlagen verstehen, die den Entwicklungsprozessen zu Grunde liegen. Ein Auge entsteht auf Grund eines genetisch genau festgelegten Augenentwicklungsprogramms, an dem über tausend Gene beteiligt sind, die nach einem genau festgelegten räumlichen und zeitlichen Programm eingesetzt werden. Ausser den «normalen« Genen, die für Proteine, wie Enzyme oder Strukturproteine, kodieren, gibt es eine ganze Klasse von Kontrollgenen, welche die Aktivität dieser Strukturgene steuern. Da die Steuerung meistens auf dem Niveau der Transkription (messenger-RNA Synthese) stattfindet, werden die Proteinprodukte dieser Gene als Transkriptionsfaktoren bezeichnet. Viele Transkriptionsfaktoren können sowohl als Aktivatoren als auch als Repressoren wirken, das heisst sie aktivieren die entsprechenden Zielgene, die infolgedessen transkribiert werden (von DNA in RNA übersetzt) oder sie unterdrücken deren Transkription. Man muss sich das Augen-Entwicklungsprogramm als eine Kaskade von Genwirkungen vorstellen, die über tausend Gene umfasst, die hierarchisch angeordnet sind.

Zuoberst in der Hierarchie steht das Masterkontrollgen Pax6, das für einen Transkriptionsfaktor kodiert, also ein genregulatorisches Protein, das die Transkription der subordinierten Gene steuert. Diese wiederum aktivieren Strukturgene, die am strukturellen Aufbau des Auges beteiligt sind. Im adulten Auge werden schliesslich diejenigen Gene angeschaltet, die direkt den Sehprozess ermöglichen, wie etwa das Sehpigment Rhodopsin, das einen Lichtimpuls in ein Nervensignal umwandelt, das von Auge zum Gehirn gesendet wird. Das Pax6 Gen steht an der

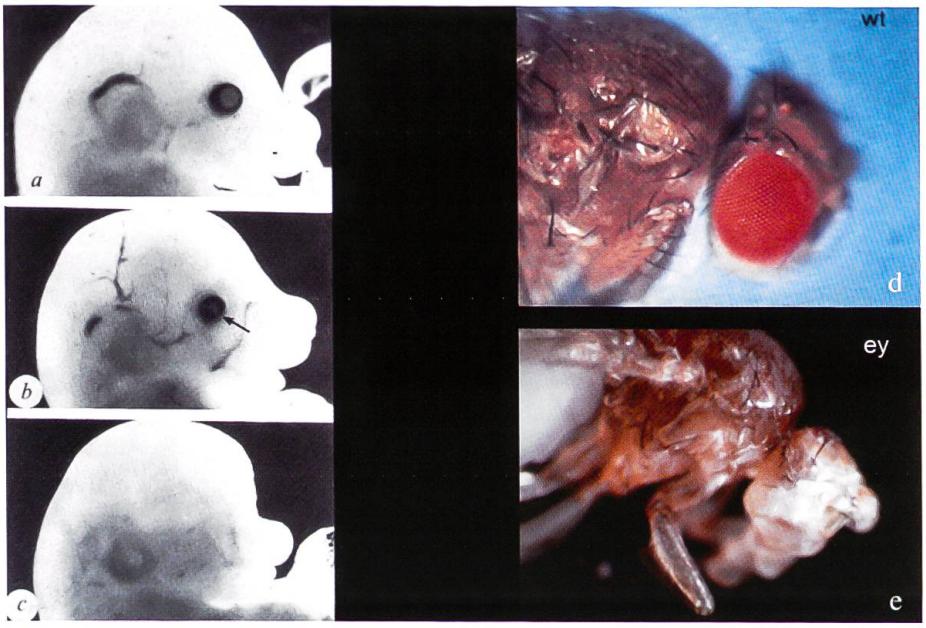

Abb. 1: Die Mutationen Small eye bei der Maus und eyeless bei der Taufliege (*Drosophila*) betreffen das gleiche Gen, Pax6. a) Normaler Mausembryo (Wildtyp), b) heterozygoter Small eye Embryo (Sey/Sey$^+$), c) homozygoter Small eye Embryo (Sey/Sey), d) normaler *Drosophila* Kopf (wt = Wildtyp), e) homozygoter eyeless Kopf (ey/ey).

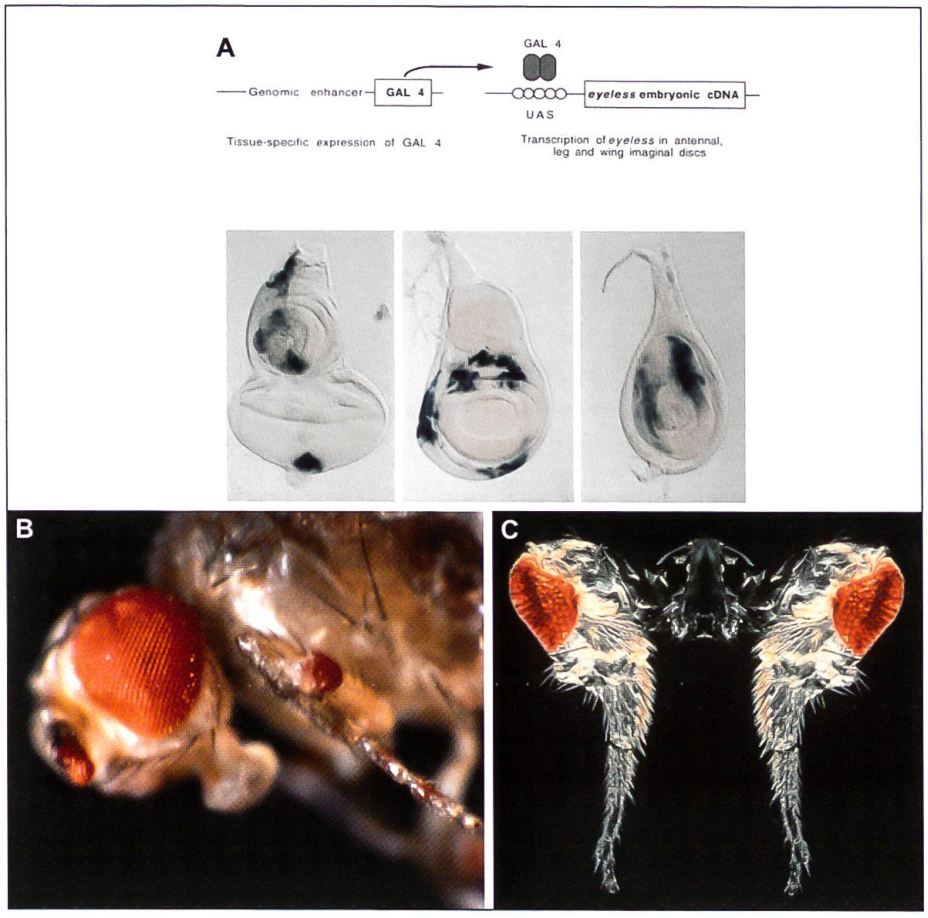

Abb. 2: Induktion von Augen, den Antennen und Beinen bei *Drosophila* durch gezielte Expression des eyeless$^+$ Gens. A) Der Transkriptionsfaktor GAL4 wird durch den Verstärker (genomic enhancer) in den Augen-Antennenscheiben (links), den Flügelscheiben (Mitte) und den Beinscheiben (rechts) exprimiert (blaue Areale). Dort aktiviert GAL4 das eyeless$^+$ Gen (Pfeil). B) Taufliege mit zusätzlichen Augen (rot) auf Antennen und Beinen. C) Augenbildung auf den Beinen induziert durch twin of eyeless$^+$, dem Schwestergen von eyeless (aus Gehring 2005).

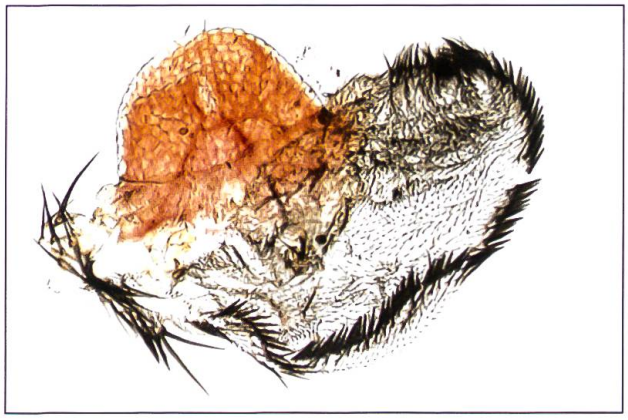

Abb. 3: Bildung eines zusätzlichen Auges auf dem Flügel einer Taufliege (aus Halder et al. 1995).

Spitze dieser Pyramide, die sich nach unten auf über tausend Gene verbreitert, die wir auf sogenannten DNA-Chips identifiziert haben.

Molekulargenetische Untersuchungen haben uns gezeigt, dass dieses genetische Augenentwicklungsprogramm in seinen Grundzügen, bei allen Tieren, von den Plattwürmern bis zu den Säugetieren und den Menschen, übereinstimmen (Gehring 2005). Durch einen Vergleich zwischen Taufliege und Maus haben wir herausgefunden, dass 65 % der Gene, die in der Retina von Drosophila exprimiert werden, auch in der Mausretina aktiv sind (Michaut L. und Gehring W., unveröffentlicht). Mit dem gleichen Satz von Kontrollgenen können also ganz verschiedene Augentypen aufgebaut werden. Da mit einem Transkriptionsfaktor jedes beliebige Gen gesteuert werden kann, falls es die nötigen Regulationssequenzen besitzt, besteht keine funktionelle Notwendigkeit, die Augenentwicklung bei allen Tiergruppen mit dem gleichen Pax6 Gen zu steuern. Wenn Pax6 die Augenentwicklung aller Tiere (Bilateria) steuert, so geschieht dies allein aus evolutionshistorischen Gründen. Das prototypische Auge, das wir beispielsweise noch bei Planarien (Plattwürmern) finden, wurde bereits von Pax6 gesteuert, und diese Steuerung wurde bei allen höheren Tieren beibehalten, allerdings in mannigfaltiger Abwandlung, die zu den verschiedensten Augentypen wie Kameraauge, Komplexauge, Spiegelauge etc. geführt hat. Der Ursprung all dieser Augentypen ist also monophyletisch.

Aber damit ist die Frage der Evolution der Augen nicht abgeschlossen. Wir sind gegenwärtig damit beschäftigt, die Entstehung des Darwin'schen Prototyps, der aus zwei Zellen, einer Photorezeptor- und einer Pigmentzelle, besteht, zu rekonstruieren bis zu seinen Ursprüngen bei einzelligen Lebewesen. Der Ursprung des Sehprozesses kann bis zu den Cyanobakterien zurückverfolgt werden, die zu den ältesten bekannten Fossilien gehören (ca. 3.5 Milliarden Jahre). Cyanobakterien verfügen bereits über Proteorhodopsin und die Fähigkeit, hell und dunkel zu sehen. Diese Fähigkeit bietet ihnen die Möglichkeit, ihre Photosynthese zu optimieren und einen circadianen (ca. 24-stündigen) Rhythmus einzuhalten, der durch das Tageslicht gesteuert wird. Die Cyanobakterien wurden dann von den Rotalgen als primäre Chloroplasten aufgenommen und diese wiederum von

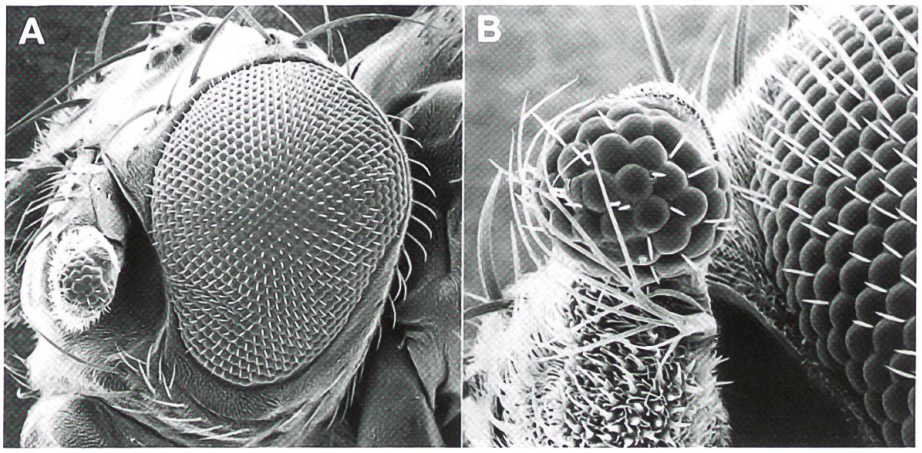

Abb. 4: Bildung eines zusätzlichen Auges auf der Antenne von *Drosophila*, induziert durch das homologe Pax6 Gen von der Maus. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme. A) Übersicht, B) stärkere Vergrösserung (aus Gehring 2001).

Dinoflagellaten, die bereits als Einzeller erstaunlich gut entwickelte Photorezeptoren mit Linsen entwickelt haben. Beim Übergang vom Einzum Vielzeller besteht noch eine Wissenslücke, die wir nun ausfüllen möchten. Wie immer in der Wissenschaft eröffnen neue Erkenntnisse neue Horizonte und neue Fragestellungen.

Literatur

Clements, J., Z. Lu, W.J. Gehring, I.A. Meinertzhagen & P. Callaerts (2008): Central projections of photoreceptor axons originating from ectopic eyes in Drosophila. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 8968–8973.

Darwin, Ch. (1859): The origin of species by means of natural selection (1st edition, John Murray, London).

Gehring, W.J. & K. Ikeo (1999): Pax 6. Mastering eye morphogenesis and eye evolution. Trends in Genetics 15, 371–377.

Gehring, W.J. (2001): The genetic control of eye development and its implications for the evolution of the various eye-types. Zoology 104, 171–183.

Gehring, W.J. (2005): New Perspectives on Eye Development and the Evolution of Eyes and Photoreceptors. Journal of Heredity 96, 171–184.

Halder, G., P. Callaerts & W.J. Gehring (1995): Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in Drosophila. Science 267, 1788–1792.

Hoge, M.A. (1915): Another gene in the fourth chromosome of Drosophila. Am. Nat. 49, 47-49.

Mayr, E. (2001): «What evolution is». Basic Books, New York, p. 205.

Quiring, R., U. Walldorf, U. Kloter & W.J. Gehring (1994): Homology of the eyeless gene of Drosophila to the Small eye gene in mice and Aniridia in Humans. Science 265, 785–789.

Salvini-Plawen, L. & E. Mayr (1961): On the evolution of photoreceptors and eyes: In: Hecht, M.K., W.C. Steere & B. Wallace (Hrsg.) Evolutionary Biology, Vol. 10, Plenum Press, pp. 207–263.

Walter, C. & P. Gruss (1991): Pax6 a murine paired box gene, is expressed in the developing CNS. Development 113, 1435–1449.

Prof. Dr. W.J. Gehring
Biozentrum
Abteilung Zellbiologie
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel