

fen müssen. Das Gleiche gilt für stationäre Signale, die von Zelloberflächenmolekülen und extrazellulären Matrixmolekülen ausgehen und ebenfalls über spezifische Rezeptoren von benachbarten Zellen erkannt und verarbeitet werden.

Obwohl wir noch weit davon entfernt sind, die gesamte Regulationskette während der Entwicklung auch nur eines Organs auf molekularer und zellulärer Ebene lückenlos zu verstehen, gibt es für bestimmte Schlüsselprozesse der Embryonalentwicklung doch schon sehr genaue Modelle, von denen hier exemplarisch einige vorgestellt werden sollen. Ziel ist es, die Wirkungsweise von Entwicklungskontrollgenen, die von ihnen codierten Transkriptionsfaktoren und die spezifischen Funktionen von Wachstumsfaktoren sowie andere extrazelluläre Signale zu entschlüsseln. Dieses Wissen wird unser Verständnis der komplexen morphologischen Veränderungen und Differenzierungsprozesse während der Embryonalentwicklung erleichtern und es uns schließlich ermöglichen, genetisch bedingte Fehlbildungen und andere Erbkrankheiten besser zu verstehen.

Hox-Gene bestimmen den Körperbauplan von Insekten und Wirbeltieren

Die genetische Analyse von *Drosophila*-Mutanten mit einem extra Beinpaar am Kopf anstelle von Fühlern (*Antennapedia*) oder einer Mutante mit zwei Paar Flügeln anstelle von einem Paar Flügel und einem Paar Halteren (*Bithorax*) hat mit zu der bahnbrechenden Entdeckung der **homöotischen Gene (Hox-Gene)** beigetragen. Sie sind nicht nur für die spezifischen Merkmale der Körpersegmente von Insekten, sondern auch für die von Wirbeltieren verantwortlich. Das Ungewöhnliche an den homöotischen Genen ist, dass sie in der Reihenfolge auf dem Chromosom aneinandergereiht

sind, die der Reihenfolge ihrer Expression in den aufeinanderfolgenden Körpersegmenten entspricht, also z. B. den Wirbeln bei den Vertebraten (Abb. 1C). Das bedeutet, dass Hox-Gene, die in terminalen Körpersegmenten exprimiert sind, auch am Ende dieser Gengruppe auf dem Chromosom liegen. Das Neue daran ist auch, dass sich diese Gene, die für Transkriptionsfaktoren codieren, in einer hierarchischen Reihenfolge gegenseitig regulieren. Das hat zur Folge, dass bei Ausfall eines Hox-Gens (z. B. durch Mutation) die benachbarten Hox-Gene auch ausfallen oder geringer aktiviert werden, so dass die betreffenden Körpersegmente die Merkmale eines anderen Segments annehmen können. So führt z. B. die Mutation im Hox-Gen *Ubx* bei *Drosophila* zum Austausch des thorakalen Segments T_3 (Merkmal: Stummelflügel oder Haltere) durch T_2 (Merkmal: Flügel). Ebenso kann man z. B. in der Maus durch Überexpression des Hox-b3-Gens ein 14. Paar Rippen induzieren. Dieses 14. Paar ist eine Verdoppelung von Paar 13 und kommt durch eine Umwandlung des Lendenwirbels L_1 in einen Thorakalwirbel (T_{14}) zustande. Solche Umwandlungen werden **homöotische Transformationen** genannt. Viele Polysyndaktylien (sechs und mehr Finger) entstehen nicht durch Bildung eines neuen, andersartigen Fingers, sondern durch Verdoppelung eines der fünf Finger. Sie sind auf Mutationen in den Hox-d(9–13)-Genen zurückzuführen, die für die unterschiedlichen Merkmale der fünf Finger bzw. Zehen verantwortlich sind.

Im Laufe der Evolution haben sich die zehn Hox-Gene von *Drosophila*, die auf einem Chromosom liegen, beim Menschen zu vier **Hox-Clustern** mit je 9–11 Hox-Genen pro Cluster vervielfacht, die jedoch untereinander homolog sind (Abb. 1C). Wie bei *Drosophila*, sind die am 3'-Ende gelegenen Gene für die anterioren (Kopf-)Segmente verantwortlich, während die am 5'-Ende gelegenen Gene die spezifischen Merkmale der kaudalen Körpersegmente und der Finger bzw. Zehen festlegen. Wie aus Abb. 1D

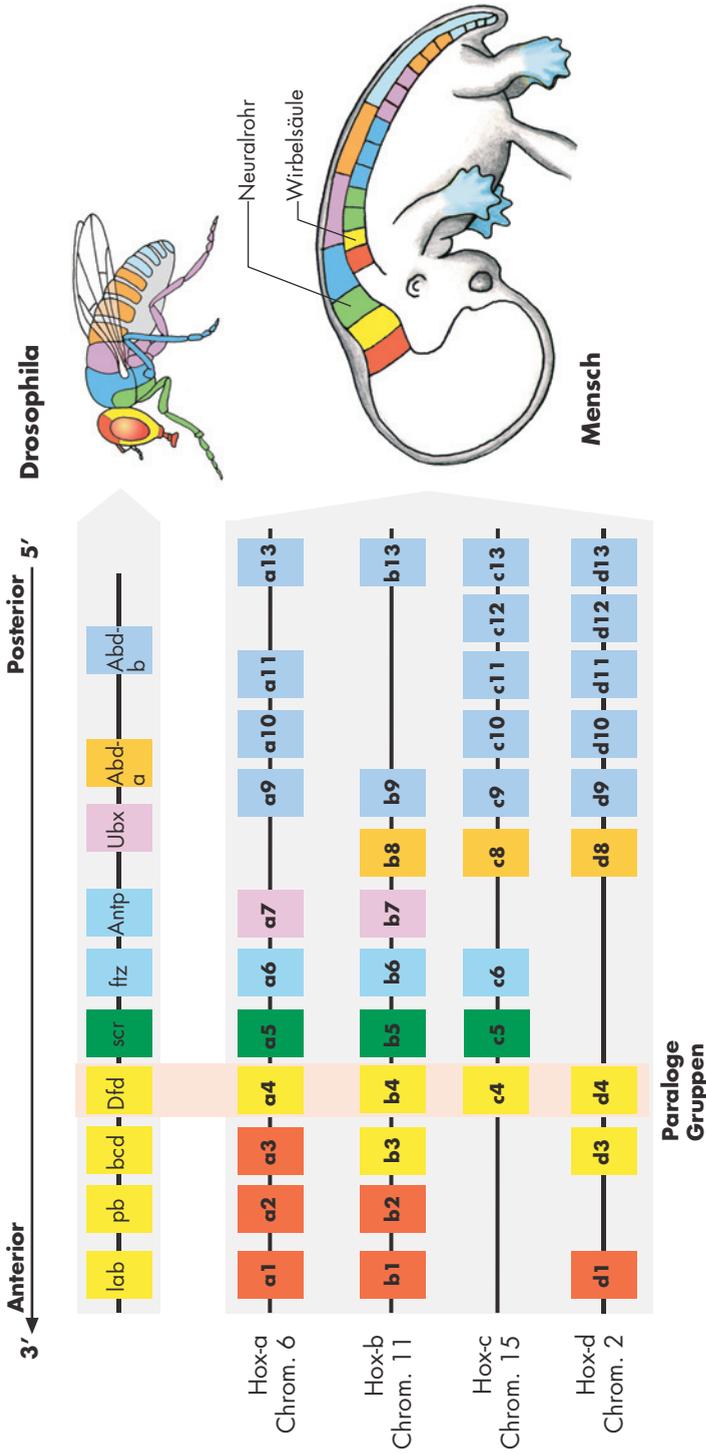


Abb. 1C. Hox-Gene bestimmen den Körperbauplan. In der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wurden als Erstes die Hox-Gene entdeckt, die in einem Cluster auf einem Chromosom in der gleichen Reihenfolge (von 3' nach 5') angeordnet sind, in der sie von anterior nach posterior – von den Kopfsegmenten zu den Abdominalsegmenten – exprimiert sind. In den Vertebraten gibt es vier homologe Hox-Cluster auf vier verschiedenen Chromosomen, die in ihrer Gesamtheit die Identität der Körpersegmente (Wirbel, Neuralrohr- und Gehirnsegmente, Glieder der Extremitäten) festlegen. Hox-Gene regulieren sich gegenseitig in einer hierarchischen Reihenfolge von 3' nach 5' (modifiziert nach B. Alberts et al., 2002).