



**Alfred Gierer**

---

## **Physikalische Prinzipien biologischer Strukturbildung**

(Vortrag in der gemeinsamen Sitzung der Biowissenschaftlich-medizinischen, der Mathematisch-naturwissenschaftlichen und der Technikwissenschaftlichen Klasse am 15. Dezember 1995)

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 3.1997, S. 9-24

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29541](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29541)

---

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Alfred Gierer

## Physikalische Prinzipien biologischer Strukturbildung

*(Vortrag in der gemeinsamen Sitzung der Biowissenschaftlich-medizinischen, der Mathematisch-naturwissenschaftlichen und der Technikwissenschaftlichen Klasse am 15. Dezember 1995)*

### *I Biologische Reproduktion: Verlässlichkeit trotz Komplexität*

Neubildung von Strukturen gibt es in vielen Bereichen der Natur – bei der Entstehung von Galaxien und Sternen, Wolken und Wellen, Dünen und Kristallen; aber der eindrucksvollste Vorgang dieser Art ist wohl doch die Bildung des Organismus aus der Eizelle in jeder Generation. Diese biologische Strukturbildung hat formal einiges mit Strukturbildungen im anorganischen Bereich gemeinsam – häufig sind Mechanismen der Selbstverstärkung beteiligt, bei denen ein unscheinbarer Keim, ein kleiner lokaler Anfangsvorteil, am Anfang des Prozesses steht; aber es gibt auch einen grundlegenden Unterschied zwischen der belebten und der unbelebten Natur: Wolken haben nur relativ wenige Merkmale gemeinsam, während sich Nashörner in Tausenden, auf der Mikroebene sogar Millionen von Merkmalen untereinander gleichen. Dies liegt daran, daß im Gegensatz zur Wolkenbildung bei der Bildung eines Nashorns der wahre, nämlich der statistische Symmetriebruch keine große Rolle spielt. Strukturbildung erfolgt vielmehr eindrucksvoll verlässlich unter der Kontrolle der Gene. Diese bestehen aus Kettenmolekülen der Erbsubstanz DNS. In ihnen sind vier Typen von Gliedern in bestimmten, für den Organismus spezifischen Folgen aneinandergereiht. Ähnlich den Buchstabenfolgen einer Schrift enthalten sie Information – die „genetische Information“ – zum Aufbau des Organismus. Die Umsetzung dieser genetischen Information in wirkliche Strukturen im Raum erfolgt allerdings sehr indirekt. Primär bestimmen Gene biochemische Reaktionen und diese wiederum das Verhalten von Zellen und Zellverbänden. Wie kommt die große Verlässlichkeit biologischer Strukturbildung zustande? Wir werden sehen, daß sie auf Regelprozessen beruht, die, in die Kaskade der Entwicklungsprozesse vom Ei zum Organismus eingebaut, die Tendenz haben, Fehler nicht zu verstärken, sondern zu korrigieren.

Viele verschiedene Prozesse sind an der Entwicklung des Organismus aus der Eizelle beteiligt: die Differenzierung von Zellen in verschiedene Typen, die räumliche Organisation von Zellen, zum Beispiel in Schichtstrukturen, die Induktion, bei der Kontakt von Zellen eines Typs A mit Zellen vom Typ B dort die Ausbildung eines dritten Zelltyps C auslöst; schließlich auch die Umsetzung von Folgen von Zellbildungen in der Zeit in Anordnungen im Raum. Ein ganz wesentlicher Prozeß ist jedoch darüber hinaus die „Selbstgliederung“: die Ausbildung verschiedenster Teilbereiche innerhalb von zunächst einförmigen Zellen beziehungsweise Geweben. Derartige interne Neubildung von Strukturen samt ihren Regeleigenschaften ist es, die historisch die Faszination der Entwicklungsbiologie ausmacht. Wie kann zum Beispiel ein halber früher Seeigelembryo noch ein ganzes Tier im verkleinerten Maßstab bilden? Lassen sich derartige „holistische“ Eigenschaften überhaupt im Rahmen der gewöhnlichen Physik erklären? Neben der Strukturierung der Zellen, Gewebe und Organe spielt für Tiere und Menschen die Entwicklung der Nervensysteme eine besondere Rolle. Die Verschaltung der Nervenzellen untereinander über oft lange Zellfortsätze, die weite Strecken überbrücken, baut das neurale Netzwerk auf und liegt der Funktion der Gehirne zur Informationsverarbeitung und Verhaltenssteuerung zugrunde. Auch dies ist durch Verlässlichkeit trotz Komplexität ausgezeichnet.

## *II Räumliche Organisation im Wechselspiel von Aktivierung und lateraler Inhibition*

Ich möchte zunächst auf die Selbstgliederung von Geweben eingehen, und zwar am Beispiel eines der einfachsten Modellorganismen, das diesen Grundprozeß zeigt, dem Süßwasserpolyphen Hydra; in einem zweiten Teil wird dann auf das Problem der neuronalen Verschaltung eingegangen.

Der Polyp Hydra (Abb. 1) ist ein einfach aufgebautes, einige Millimeter langes Tier. Es wird von einer Doppelschicht aus Ekto- bzw. Endoderm-Zellen gebildet, die einen annähernd zylindrischen Hohlraum umschließen. Es hat eine polare Struktur mit Kopf, Tentakeln, Bauchregion, Knospungsregion und Fußregion. Historisch gesehen bildete Hydra das erste Modellsystem in der Geschichte der experimentellen Entwicklungsbiologie, als 1744 Abraham Trembley entdeckte, daß jeder Abschnitt der Bauchregion von selbst wieder ein ganzes Tier mit Kopf und Fuß regeneriert. Dabei wächst nicht etwa ein neuer Kopf durch Zellvermehrung nach; er wird aus einem Teilbereich des schon bestehenden Bauchgewebes gebildet. Es findet also eine Selbstgliederung des zunächst einförmigen Abschnitts in verschiedene Teilbereiche statt. Inzwischen können wir hinsichtlich der Rege-

neration noch einen Schritt weitergehen: Man zerlegt Tiere in Zellen und bildet aus den Zellen Klumpen; unter geeigneten Bedingungen sortieren sich die Zellen nach kurzer Zeit und bilden erneut die für die Hydra typische Doppelschicht, die ihrerseits einen Hohlraum umschließt. Dabei ergeben die alten Innenschichtzellen wieder die neue Innenschicht, die alten Außenschichtzellen die neue Außenschicht. Nach ein bis zwei weiteren Tagen wachsen aus dem Gewebe Köpfe aus; schließlich erhält man ganze Tiere. Diese Kopfbildung beruht aber nicht mehr, wie zuvor die Doppelschichtbildung, auf Zellsortierung; keineswegs sammeln sich alte Kopfzellen, um neue Köpfe zu bilden – vielmehr bleiben Zellen innerhalb der Schicht, wo sie sind und kommunizieren durch biochemische Effekte über viele Zelldurchmesser hinweg so, daß einige Teilbereiche neue Köpfe bilden, andere hingegen nicht.

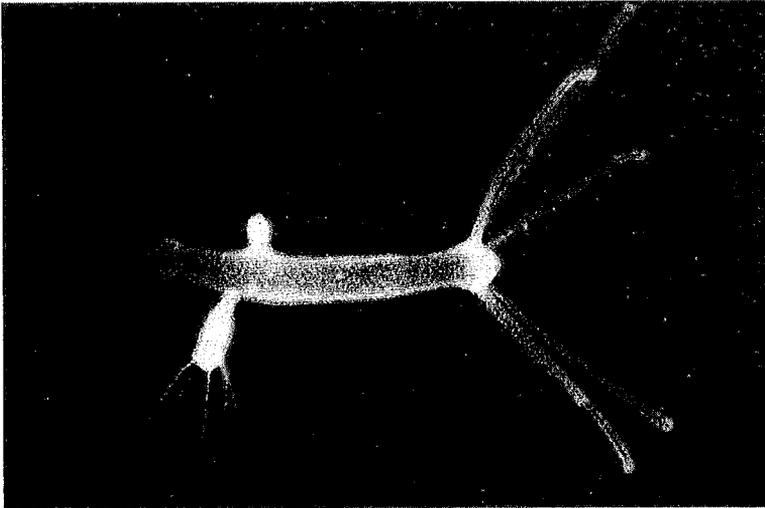


Abb. 1

*Hydra* ist ein kleiner Süßwasserpolyp, einige Millimeter lang, bestehend aus einer Doppelschicht von Zellen, die einen zylinderförmigen Hohlraum umschließt. Das Tier hat eine polare Struktur mit Kopfregion, Bauchregion (einschließlich Knospungsregion, im Bild mit zwei Knospen) und Fußregion. Dieses Tier bildete das erste Modellsystem in der Geschichte der experimentellen Entwicklungsbiologie, seit Abraham Trembley 1744 die erstaunliche Regenerationsfähigkeit des Gewebes entdeckte: Jedes herausgeschnittene Stück der Bauchregion bildet wieder ein ganzes Tier mit Kopf und Fuß, und zwar durch Selbstgliederung des zunächst annähernd einförmigen Gewebes in verschiedene Teilbereiche.

Ein entsprechendes Grundverhalten findet man nun in vielen Bereichen der Entwicklungsbiologie von Zellschichten. Die Mechanismen sind sehr verschieden hinsichtlich der Dimensionen; in der Innen/Außendimension, also in der Folge der Zellschichten, können Zellen bleiben, was sie sind, müssen aber nicht bleiben, wo sie sind; sie sortieren sich in die typspezifischen Schichten ein. In den beiden Dimensionen tangential zur Schichtfläche hingegen können Zellen bleiben, wo sie sind, aber nicht notwendig, was sie sind; selbst anfangs gleiche Bereiche vermögen schließlich sehr unterschiedliche Teilbereiche auszubilden.

Charakteristische Merkmale solcher Selbstgliederung von Zellschichten lassen sich am Fall der regenerierenden Hydragewebe gut exemplifizieren. Jedes Teilstück der Bauchregion bildet den neuen Kopf an der ursprünglich kopfnächsten Stelle. Das liegt daran, daß im Tier eine vom Kopf zum Fuß gradierte Verteilung von Stoffen vorliegt. Jeder herausgeschnittene Abschnitt hat an der kopfnächsten Stelle den relativ höchsten Wert. Dies kann dem kopfnächsten Ende einen kleinen Anfangsvorteil bei der Strukturbildung geben; die dortigen lokalen Konzentrationswerte können aber nicht für sich selbst bestimmen, was geschieht, denn die gleiche Stelle des ursprünglichen Tieres bildet ja einen Fuß oder einen Kopf oder gar nichts, je nachdem, wie man das Stück herausgeschnitten hat. Vielmehr entsteht in den ersten Stunden nach Beginn der Regeneration eine neue, stark gradierte Verteilung mit hohen Werten dort, wo es den kleinen Anfangsvorteil gegeben hat, um dort die Kopfbildung zu aktivieren.

Damit ist das Problem der Strukturbildung zunächst nicht gelöst, sondern auf eine abstraktere Ebene verschoben: Die Frage ist nun, wie sich Konzentrationsgradienten „von selbst“ bilden können. Geht das überhaupt auf der Basis einfacher physikalischer Chemie – etwa dem Massenwirkungsgesetz und den Transportprozessen der Diffusion –, obwohl doch Diffusion in der Regel Konzentrationsunterschiede nicht verstärkt, sondern einebnet? Daß dies möglich ist, hat vor etwa vierzig Jahren Turing gezeigt, der gleiche Mathematiker, der zuvor die mathematische Entscheidungstheorie mitbegründet hatte. Er fand in einer theoretischen Analyse, daß zwei Substanzen, die auto- und kreuzkatalytisch aufeinander einwirken und diffundieren können, Konzentrationsmuster im Raum zu bilden vermögen.

Nun erzeugen manche derartiger katalytischer Systeme räumliche Strukturen und andere nicht. Kann man Bedingungen für die Neubildung von Strukturen spezifizieren, die molekularbiologisch verständlich sind und zugleich erlauben, die eindrucksvollen Fähigkeiten biologischer Systeme zur Selbstregelung zu erklären – zum Beispiel die Anpassung der Größe von Teilen einer Größe des Ganzen? Diesen Fragen sind mein Kollege Hans Meinhardt und ich nachgegangen, mit bejahenden Antworten. Am Beginn stand eine Idee, die ursprünglich

im Fachgebiet der biologischen Kybernetik entwickelt wurde: Wie sieht man Konturen von Objekten? Die Antwort: durch Hervorhebung – „Verschärfung“ – von Kanten. Nervenzellen in Sehfeldern sind so verschaltet, daß sie lokale Aktivierung mit Hemmwirkungen größerer Reichweite verbinden. Dadurch werden selbst kleine Helligkeitsstufen im Sehfeld zu großen Signalen verstärkt. Natürlich ist ein solches mathematisches Prinzip nur formal von der Kybernetik auf die Entwicklungsbiologie zu übertragen, denn im ersten Fall handelt es sich um elektrische Signalverarbeitung in Nervennetzen, im zweiten Fall – jedenfalls in frühen Stadien der Entwicklung – um biochemische Reaktionen und Transportvorgänge von Molekülen. Das formale Grundprinzip ist jedoch ähnlich: lokale Aktivierung in Verbindung mit lateraler Inhibition, das heißt mit Hemmwirkungen größerer Reichweite. Eine Neubildung von Strukturen in Form räumlicher Konzentrationsmuster erfolgt, wenn ein kleiner Anfangsvorteil in einem Teilbereich autokatalytisch verstärkt wird, aber die laterale Inhibition dafür sorgt, daß Aktivierung eines Teilbereiches zur Deaktivierung im Nachbarbereich führt, bis sich eine stabile räumliche Konzentrationsverteilung herausgebildet hat (Abb. 2).

Die Bedingungen für derartige Strukturbildung durch chemische Reaktionen und Ausbreitungsvorgänge lassen sich mathematisch so formalisieren, daß sie als generatives Prinzip für eine große Zahl verschiedener molekularer Modelle dienen. Führt man zum Beispiel Reaktionsordnungen in Form von Potenzen in reaktionskinetischen Gleichungen ein, so läßt sich genau angeben, welche Nichtlinearitäten zur Strukturbildung führen und welche nicht. Nur die Empirie kann dann entscheiden, welches unter den vielen möglichen Modellen der Strukturbildung realisiert ist. Vollständig ist das noch nicht gelungen, aber die Elemente „Autokatalyse“ und „laterale Inhibition“ sind in einer ganzen Reihe von entwicklungs-genetisch aufgeklärten biochemischen Regelkreisen verwirklicht. In der Regel sind nicht nur zwei Komponenten – ein Aktivator und ein Inhibitor – beteiligt. Das Konzept läßt sich auch auf mehr als zwei Komponenten verallgemeinern, wenn Aktivierung und Inhibition als Systemeigenschaften und nicht als Merkmale einzelner Molekültypen angesehen werden; zum Beispiel kann sich Aktivierung durch Inhibition von Inhibition ergeben.

In solchen Wechselspielen von Aktivierung und Hemmung lassen sich gradierte, symmetrische und periodische Konzentrationsverteilung in einer oder in mehreren Dimensionen erzeugen. Sie können stabile oder zeitlich pulsierende Muster ergeben. Modellanalysen zeigen, daß dabei die eindrucksvollen Regeleigenschaften biologischer Systeme von selbst oder fast von selbst erklärt werden – das stärkste Argument für eine wesentliche Beteiligung dieses Typs der Strukturbildung bei der Entwicklung der Organismen. Dies gilt schon für die innere Strukturierung der einzelnen Zelle, insbesondere für die Ausbildung von Zellpolarität und die

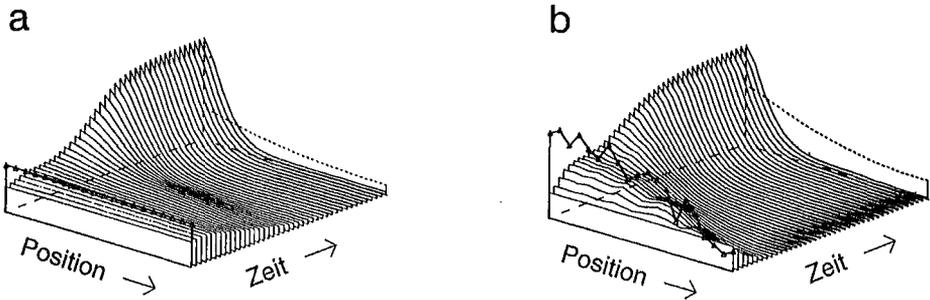


Abb. 2

*Autokatalytische Aktivierung in Verbindung mit lateraler Inhibition* ist in der Lage, räumliche Konzentrationsmuster reproduzierbar neu zu bilden. Die Modellrechnung (a) zeigt, wie – im Wechselspiel von Aktivierung und Hemmung – aus einer fast uniformen, nur sehr leicht abfallenden Anfangsverteilung im Laufe der Zeit eine stabile, stark gradierte Verteilung entsteht. Die Rechnung (b) demonstriert, daß eine völlig andere, bizarre Anfangsverteilung zu derselben Endverteilung führt wie im Falle (a). Die Anfangsverteilung bestimmt also nur die Orientierung, nicht die Form des entstehenden Gradienten. Letztere ist eine Funktion des Wechselspiels von Aktivierung und Inhibition. Zufallsschwankungen zu Beginn und während des Prozesses der Strukturbildung werden nicht verstärkt, sondern gelöscht. Die neu produzierte Konzentrationsverteilung kann ihrerseits stabile gradierte Verteilungen im Gewebe auslösen oder aber – oberhalb von bestimmten Schwellwerten – zu einer diskontinuierlichen Unterteilung in verschiedene Bereiche mit scharfen Grenzen führen, zum Beispiel zur Selbstgliederung eines regenerierenden Hydra-Gewebes in Kopf-, Bauch- und Fußregion.

gerichtete Bewegung als Antwort auf schwach gradierte äußere Richtungssignale. Es gilt vor allem für die Ausbildung räumlicher Ordnung innerhalb von anfangs einförmigen Zellschichten. Selbstgliederung ist möglich durch das Wechselspiel von aktivierenden und hemmenden Signalen in den tangentialen Dimensionen der Schicht, ohne daß die Zellen selbst sich dabei bewegen müssen. Im einfachsten Fall entsteht eine gradierte Konzentrationsverteilung, die bestimmten Positionen bestimmte Konzentrationswerte zuordnet; zwei Gradienten vermögen jede Position innerhalb einer Schichtfläche eindeutig zu spezifizieren. Konzentrationsabhängige Antworten der Zellen auf derartige morphogenetische Signale ergeben Ordnung im Raum – sowohl in Form stabiler gradiertter Verteilungen von Substanzen im Gewebe, als auch in der Form von differenzierenden Reaktionen der

Zellen auf Schwellwerte der morphogenetischen Signale, die dann zu einer Unterteilung des Gewebes in Teilbereiche mit scharfen Grenzen führen. Solche Mechanismen erlauben die Regeneration und Größenregulation mit Anpassung der Größe von Teilen an die Größe des Ganzen. Sie sichern die Entwicklung räumlicher Ordnung gegen Störungen ab; diese werden nicht verstärkt, sondern schließlich gelöscht. Die Selbstregelung ist für den einfachsten Fall einer gradierten Verteilung besonders eindrucksvoll: Ihre Orientierung hängt von Anfangsbedingungen ab, die Form aber nicht. Zufällig schwankende Anfangswerte prägen sich in der Endverteilung nicht mehr aus (Abb. 2). Die große Fähigkeit der Selbstregelung ist vermutlich der Grund, daß die Evolution derartige Mechanismen in die Bildungsprozesse der Organismen eingebaut hat.

### *III Strukturierung des Nervensystems*

Das Gehirn höherer Tiere und des Menschen besteht zu einem großen Teil aus Schichtstrukturen. Ein besonders interessantes Beispiel ist die Großhirnrinde des Menschen. Die gefaltete Rinde ist in verschiedene Bereiche, zum Beispiel für Hören und Sehen, Fühlen und Sprechen, unterteilt. Aufgefaltet ist diese Schichtstruktur ungefähr ein fünftel Quadratmeter groß und ein paar Millimeter dick und besteht aus etwa sechs, sich abwechselnden Zell- und Faserschichten (Abb. 3). Die einzelnen Funktionsbereiche sind intern noch feiner spezifiziert; zum Teil durch gradierte Merkmale, die jedem Ort innerhalb der Schicht bestimmte Konzentrationen von Molekülen zuordnen, zum Teil auch durch sich wiederholende Module.

Es sieht alles danach aus, daß für die Ausbildung und Gliederung von Schichtstrukturen im Gehirn ähnliche morphogenetische Prinzipien gelten wie für die Entwicklung nicht-neuronaler Schichten. Auch hinsichtlich dieser Entwicklung des Nervensystems ist es sinnvoll, zwischen den tangentialen Dimensionen der Zellschichten und ihrer Innen/Außendimension – der Anordnung der verschiedenen Zellschichten – zu unterscheiden. Letztere ist, ähnlich wie die Ektoderm-Endoderm-Schichtanordnung der Hydra, im wesentlichen durch kontaktbestimmte Zellwechselwirkung festgelegt. Im allgemeinen werden Zellen in einer Schicht gebildet; die gebildeten Zellen differenzieren sich, wandern zumeist senkrecht zur Schichtebene und sortieren sich dann in die typspezifische Zellschicht ein. Die Gliederung in der Fläche in den zwei tangentialen Dimensionen hingegen beruht in der Regel nicht auf Zellwanderung, sondern zum Teil auf induzierenden Signalen von benachbartem Gewebe, im wesentlichen Umfang aber auch auf interner Selbstorganisation im Wechselspiel von Aktivierung und Hemmung –

wiederum ähnlich, wie wir es im einfacheren Fall der Hydra-Regeneration exemplifiziert haben. Insoweit bringt die Neuroentwicklung nichts prinzipiell Neues. Allerdings – bis vor nicht allzu langer Zeit herrschte noch die Vermutung vor, daß es sich mit dem Großhirn, unserem interessantesten Gehirnteil, doch anders verhalten könnte. Es zeigte sich nämlich, daß von außen einwachsende thalamische Fasern verschiedene, auch falsche Gewebestücke innervieren können, und

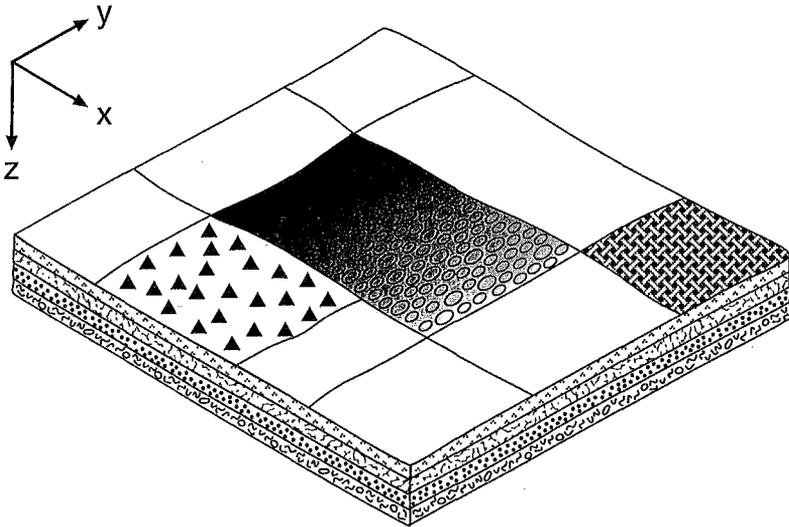


Abb. 3

*Das zentrale Nervensystem höherer Tiere* besteht zu einem erheblichen Teil aus Schichtstrukturen, die aus mehreren Zell- und Faserschichten bestehen. Die menschliche Großhirnrinde zum Beispiel, deren gewundene Oberfläche jedem aus Hirnmodellen bekannt ist, entspricht – aufgefaltet gedacht – einer Fläche von etwa einem fünftel Quadratmeter und einer Dicke von einigen Millimetern. Die Abbildung zeigt sehr schematisch einige Merkmale ihrer inneren Strukturierung. Die Rinde ist in verschiedene Funktionsbereiche unterteilt, die ihrerseits oft interne Gradierungen ebenso wie sich wiederholende Module (○○○○○; ▲▲▲▲▲), zum Beispiel für die Richtungsdetektion im Sehbereich, aufweisen. Im Laufe der Entwicklung werden Zellen in der Regel in einer Schicht gebildet und wandern dann zumeist senkrecht zur Schichtfläche (in der (z)-Dimension) in die ihnen entsprechende Schicht ein. Die Aufteilung der Schicht in Funktionsbereiche in den tangentialen Dimensionen (x,y) hingegen erfolgt primär als Folge von Induktionsvorgängen sowie des internen Wechselspiels von Aktivierung und Hemmung, ohne daß dafür Zellwanderung notwendig ist.

daß sie dazu noch dort die falschen Module induzieren, zum Beispiel richtungsspezifische Module des Sehsystems in Bereichen des Gehirns, die eigentlich mit Sehen nichts zu tun haben. Also doch Instruktion von außen? Eher ist anzunehmen, daß falsche Bereiche nur dann innerviert werden, wenn die einwachsenden Fasern nichts Besseres finden. Selbst falsch modulierte Bereiche erzeugen die richtigen inneren Verschaltungen zwischen Teilbereichen des Gehirns. Es gibt also zweifellos eine, wenngleich vielleicht zunächst grobe, Selbstgliederung auch der Großhirnrinde unabhängig von einwachsenden Fasern.

#### *IV Bildung neuronaler Netze: Schlüsselrolle der „Navigation“ axonaler Wachstumskegel*

Der interessanteste Vorgang der Gehirnentwicklung ist nicht die Unterteilung in verschiedene Areale, sondern deren neuronale Verschaltung. Unser Gehirn besteht aus Milliarden von Nervenzellen und enthält noch tausendmal mehr Nervenverbindungen. Hunderttausende von Kilometern leitender Verbindungen durchziehen unseren Kopf. An Genen gibt es im menschlichen Genom aber allenfalls etwa hunderttausend; also können einzelne Gene nicht einzelne neuronale Verknüpfungen festlegen. Es gibt vielmehr eine indirekte, aber doch wohlgeordnete, sozusagen algorithmische Beziehung zwischen genetischer Information in den Sequenzen und Nukleinsäurebausteinen einerseits und den tatsächlich entstehenden neuronalen Netzstrukturen andererseits. Ein Modellfall, bei dem man dies besonders gut studieren kann, ist die sogenannte Projektion. Oft kommt es vor, daß ein Teilbereich des Gehirns auf einem anderen durch den Faserverlauf sozusagen abgebildet wird. Fasern aus einer Zellschicht eines Teilbereiches wachsen aus, bündeln sich, treffen auf einen anderen Teilbereich und innervieren dort eine bestimmte Zellschicht so, daß das Ursprungsgebiet auf das Zielgebiet projiziert wird. Zwar gibt es Verdrehungen und Quetschungen des Feldes, aber Nachbarn im Ursprungsgebiet werden wieder zu Nachbarn im Zielgewebe. Ein schönes Modellsystem hierzu ist die retinotektale Verknüpfung in Amphibien, Vögeln und Fischen. Die Zellen der Retina des Auges senden Fasern aus, durchkreuzen das Gehirn, breiten sich auf dem Zielgebiet Tektum aus und bilden hier eine Projektion – offensichtlich, um die gesehene Außenwelt im Gehirn zu repräsentieren und die Sehinformation weiterzuverarbeiten. Wie kommt diese Projektion zustande?

Theoretisch gibt es dazu sehr verschiedene Möglichkeiten: Die Fasern könnten zum Beispiel untereinander in bezug auf ihre Herkunft kommunizieren und im Zielgebiet ihre ursprünglichen Nachbarschaftsbeziehungen wiederherstellen, ohne

auf irgendwelche Ortsmarkierung innerhalb des Zielgebietes angewiesen zu sein; oder aber, es gibt Ortsmarkierungen im Zielgebiet, und die Fasern steuern durch biochemische Wechselwirkung ihren jeweiligen Zielort an. Das letztere ist der Fall – jedenfalls in erster Näherung. Dies folgt daraus, daß Fasern oft auch von sehr verschiedenen Ausgangsorten aus ihr jeweiliges Ziel ansteuern, und zwar ohne Rücksicht auf andere Fasern. Wenn es positionsabhängige Markierungen im Zielgebiet gibt, so sind qualitative und quantitative Verfahren der Zielfindung zu diskutieren. Mit „qualitativ“ ist hierbei gemeint, daß jeder Ort durch bestimmte ortsspezifische Moleküle ausgezeichnet ist, welche von Fasern des zugehörigen Herkunftsortes nach dem Schloß/Schlüssel-Prinzip identifiziert werden. Solche qualitative Spezifizierung würde aber sehr viele verschiedene Gene erfordern, deren Produkte die verschiedenen Orte im Zielgebiet markieren; fehlgeleitete Fasern hätten kaum noch eine Chance, ihr Ziel zu finden, denn die Faser kann nicht „spüren“, ob das Ziel nahe oder fern ist. Zudem wären Regelprozesse – zum Beispiel Anpassungen an Gesamtgrößen von Flächen – sehr schwierig zu realisieren, da dabei Hunderte von qualitativ verschiedenen Markierungen verschoben werden müßten. Insgesamt erscheint die qualitative Spezifizierung vieler verschiedener Teilbereiche durch verschiedene chemische Stoffe als sehr umständliche Lösung eines – informationstheoretisch betrachtet – eher einfachen Vorganges: „Projektion von Gebiet A auf Gebiet B“ beschreibt ihn in wenigen Worten, also sollte er auch durch wenige Molekültypen realisierbar sein – die Frage ist nur, wie das geschieht. Die Antwort liegt wohl in dem Effekt von zwar wenigen, dafür aber quantitativ gradierten Markern, die den Faserverlauf beeinflussen. Fasern sind oft in der Lage, ihr Ziel von sehr verschiedenen Orten aus anzusteuern, und zwar auf ziemlich direkte Weise; das heißt, sie vermögen auch aus der Entfernung die Richtung auf ihr Ziel zu erkennen. Quantitativ gradierte Gebietsmarkierungen können genau dies bewirken, rein qualitative aber nicht. Das zugrundeliegende mathematische Prinzip ist das gleiche wie bei der Platzfindung im Theater: wäre jeder Platz mit dem Namen des Besuchers versehen, so würde jeder Besucher im Mittel ungefähr die Hälfte aller Plätze absuchen müssen, bis er seinen eigenen fände. Gibt es jedoch quantitative gradierte Markierungen, nämlich Reihenummern und Sitznummern, so kann jeder, der seine eigene Nummer kennt, von jedem Eingang aus und von jeder Zwischenstation aus die Richtung auf seine Zielposition ermitteln und diese ansteuern.

Nun ist solche Richtungsbestimmung zunächst eine formale Beschreibung, noch kein physikalisches Modell. Bei qualitativer Markierung könnte die Erkennung durch zwei komplementäre Moleküle erfolgen, die sozusagen zueinander passen, die selektiv aneinanderhaften. Für gradierte Marker geht das nicht, denn Positionswerte sind zunächst einmal Zahlen und keine Moleküle. Zwar könnte es Gradienten-

ten von Adhäsionsstärken geben, die die Tendenz hätten, Axone in Bereiche größerer Bindungsenergie hineinzuzerren. Es gibt aber starke thermodynamische Gründe gegen derartige Mechanismen; die Fasern würden nach einer begrenzten Anzahl von Richtungswahlen schließlich steckenbleiben. Es gibt zudem immer mehr zellbiologische Befunde, die zeigen, daß nicht die Klebrigkeit der Oberflächen, sondern die Transduktion von Signalen in das Innere des Axons, besonders seiner Wachstumszone, das Faserwachstum dirigiert. Dem entspricht aber ein ganz anderes Konzept für die Lenkung der Axone: Der „Wachstumskegel“ an der Spitze der Axone tastet im Kontaktfeld mit dem Zielgewebe die dortigen gradierten Markierungen sozusagen ab. Er navigiert wie ein Schiff auf hoher See, indem er lokale Positions- und Richtungsmarker so verrechnet, daß er das – weit entfernte – Ziel ansteuern kann.

Die theoretische Analyse zeigt nun, welche Voraussetzungen der Verrechnung zu einer Projektion führen. Die Anforderungen an gradierte Verteilungen im Zielgebiet sind eher bescheiden – im Prinzip genügt sogar eine gradierte Verteilung eines Stoffes in jeder Dimension, um Positionen und Richtungen zu spezifizieren. Die Verrechnung der transduzierten Signale im Wachstumskegel hingegen erfordert einen erheblichen Grad von Raffinesse: Gradierte und gegengradierte Effekte in jeder Dimension sind erforderlich, damit das richtige Ziel im Innern und nicht etwa der Rand des betreffenden Gewebes angesteuert wird. Dafür gibt es eine ganze Reihe von Möglichkeiten, die ich hier aber nicht im einzelnen diskutieren möchte. Sodann ist es erforderlich, daß die Verrechnung selber vom Ursprungsort des suchenden Axons abhängt; andernfalls würden alle Fasern auf denselben Zielpunkt zusteuern, und eine Projektion käme nicht zustande. Es könnten zum Beispiel auf dem Wachstumskegel der Axone Rezeptoren für bestimmte gradierte Stoffe des Zielgebietes geben, wobei die Konzentration dieser Rezeptoren vom Ursprungsort des Axons abhängen. Schließlich ist es erforderlich, die so verrechneten Signale, die im kleinen Bereich des Wachstumskegels nur schwach gradiert sein können, intern – im Wechselspiel von Aktivierung und Hemmung – so zu verstärken, daß ein Fokus der Aktivität in einer bestimmten Richtung entsteht, der dann das Wachstum der Faser in die entsprechende Richtung auslöst (Abb. 4) – zum Beispiel, indem die Polymerisation von Fasermolekülen in diese Richtung gelenkt wird. Dieser Typ gradientengesteuerter Richtungslenkung ist selbstregelnd – Fasern aus verschiedenen Richtungen und eben auch verirrte Fasern können ihr Ziel ansteuern (Abb. 5). Wenige Markierungen reichen aus, um einer Vielzahl verschiedener Fasern ihren jeweils verschiedenen Ort zuzuweisen; deshalb genügen auch relativ wenige Gene, um viele verschiedene Fasern für ihre Richtungs- und Zielwahl zu programmieren. Experimentell sind gradierte Markierungen des Zielgebietes nachgewiesen, welche die Richtungslenkung wachsender

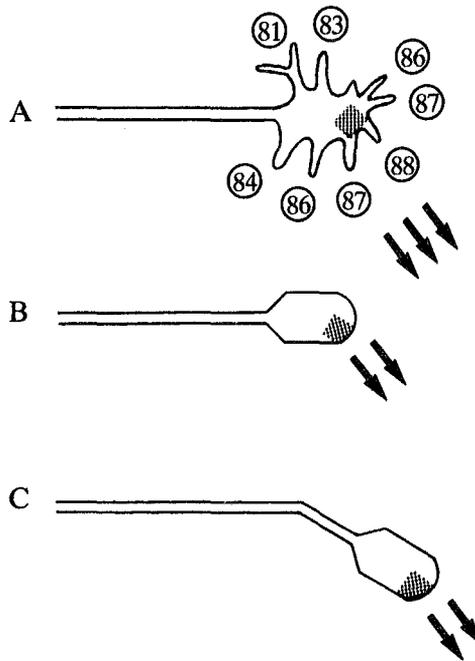


Abb. 4

Die Navigation axonaler Wachstumskegel an der Spitze von Fasern ist ein wesentlicher Prozeß bei der Entwicklung des neuronalen Netzwerkes. Für die Kursbestimmung spielen vermutlich unter anderem quantitativ gradierte Stoffe eine wesentliche Rolle. Sie werden im Kontaktgebiet zwischen Wachstumskegel und unterliegendem Gewebe abgetastet und intern prozessiert. Dieser Typ von Mechanismen erlaubt es dem navigierenden Wachstumskegel, die Zielrichtung auch über größere Entfernungen hin zu bestimmen und Kurskorrekturen auf dem Wege vorzunehmen. Die Navigation basiert auf der Transduktion von quantitativen Signalen in das Innere des Wachstumskegels sowie ihrer Prozessierung und deren Verstärkung zu einem Focus der Aktivität [■] (A), um gerichtetes Wachstum auf das Ziel verlässlich zu bewirken (B,C).

Axone beeinflussen; allerdings ist das vollständige, für eine Projektion erforderliche zweidimensionale Gradientensystem noch nicht aufgeklärt.

Manchmal erfolgt unterwegs – und häufig erfolgt am Ende des Faserverlaufs – eine beträchtliche Verzweigung; es entsteht ein terminales Axonbäumchen (Abb. 5). Eine einfache Hypothese für die Entstehung von Verzweigungen im Kontext der gradientengesteuerten Lenkung besagt, daß dann, wenn die Faser die Richtung „vorwärts“ als völlig falsch errechnet, eine Verzweigung – in der Regel eine

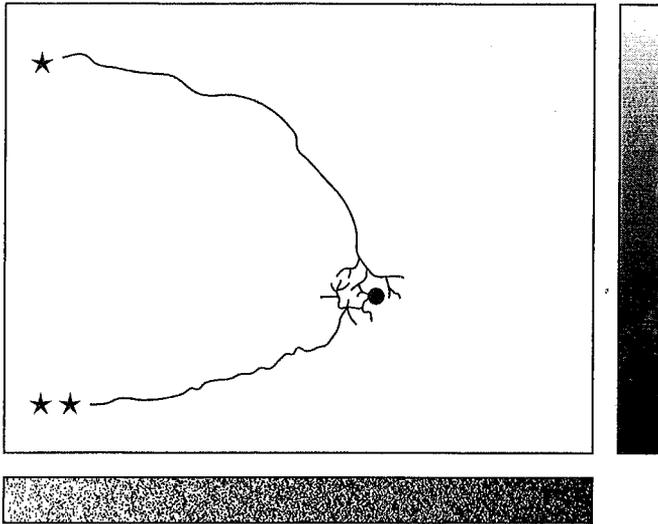


Abb. 5

*Modell der neuronalen Projektion* durch Wachstumslenkung der Axone auf dem zwei-dimensionalen Zielareal (zum Beispiel der retinalen Axone auf dem optischen Tektum) vermittelt quantitativ gradierter Positionsmarkierungen im Zielgewebe. Solche Mechanismen erlauben es den Fasern, ihr Ziel (●) von verschiedenen Ausgangspositionen aus (\*,\*\*) anzusteuern und auch bei Richtungsschwankungen den Kurs zu korrigieren. In jeder Dimension des Zielgebietes ist mindestens eine gradierte Verteilung (angedeutet durch gepunktete bzw. schattierte Balken) erforderlich, um Positions- und Richtungsinformation zu spezifizieren, in Analogie zu Reihen- und Sitznumerierungen im Theater. Die Navigation des axonalen Wachstumskegels in Richtung auf ihre Zielposition ebenso wie die terminale Verzweigung erfordern subtile Verrechnungen solcher Richtungssignale innerhalb des Wachstumsbereiches der Axone.

Rückwärtsverzweigung – erfolgt. In der Nähe des Zielpunktes sind alle Richtungen, die von ihm wegführen, falsch; formal betrachtet, hat dort das richtungslenkende Potential sein Minimum – darum die extensive Verzweigung, die das terminale Bäumchen ergibt. Verzweigung im Sinne dieser Potentialtheorie ist demnach nicht in erster Linie ein besonderer Suchvorgang nach einem bestimmten, durch eine qualitative chemische Markierung charakterisierten Ziel; vielmehr ist die Verzweigung selbst das Signal, daß das Ziel – formal betrachtet der Boden des Potentialtopfes – erreicht ist. Die Genauigkeit solcher Zielfindung ist allerdings begrenzt – im Fall des Fisches auf etwa 1 % der Fläche bzw. 10 % in jeder Dimension, was etwa einer Schachbrettgenauigkeit entspricht.

### *V Aktivitätsabhängige Selbstorganisation*

Gutes Sehen bedarf einer Verschärfung der Projektion, die zusätzliche Mechanismen erfordert. Dazu gehört insbesondere eine aktivitätsabhängige Selbstorganisation der Faserverbindungen. Vermutlich erfolgt sie innerhalb des Feldes der terminalen Bäumchen. Solche aktivitätsabhängigen Effekte lassen sich nachweisen, indem man elektrische Aktivität mit Giften wie „TTX“ blockiert und zeigt, daß nun bestimmte Entwicklungsvorgänge nicht mehr ablaufen – daß es zum Beispiel keine Verschärfung der Projektion mehr gibt. Eine Grundidee zur Erklärung aktivitätsabhängiger Verschärfung der Projektion ist folgende: Spontane elektrische Aktivitäten in kleinen Bereichen des Ursprungsgebietes der Axone führen zu Aktivitäten im Zielgebiet, die nur dann benachbart sind, wenn die Verknüpfung einer Projektion entspricht. Wenn nun annähernd gleichzeitig aktivierte Verknüpfungen im Zielgebiet verstärkt werden, während andere zugrunde gehen, so führt dieser Mechanismus schließlich zur Verschärfung der Projektion. Nach ähnlichen Prinzipien lassen sich auch andere aktivitätsabhängige Phänomene erklären; zum Beispiel streifenförmige Territorien der Sehfelder beider Augen auf einem entsprechenden Sehgebiet des Gehirns. Ganz allgemein gilt, daß aktivitätsabhängige Selbstorganisation eine sehr wichtige Rolle für die Entwicklung der Funktionsfähigkeit des Nervensystems spielt.

### *VI Verborgene Rollen der Gene:*

#### *Was ist „selbst“ bei biologischer Selbstorganisation?*

An zwei für die biologische Entwicklung besonders charakteristischen und wesentlichen Beispielen habe ich die Rolle selbstorganisierender Prozesse für die verlässliche Absicherung biologischer Reproduktion erörtert: Wechselspiele von Aktivierung und lateraler Inhibition vermögen Zellschichten selbstregelnd zu strukturieren. Signaltransduktion und -verarbeitung ermöglicht die Navigation von Wachstumskegeln der Axone in Richtung auf ihr jeweiliges Ziel, mit weitreichenden Möglichkeiten der Kurskorrektur – ein Grundprozeß der neuronalen Vernetzung im Gehirn. Darüber hinaus trägt die aktivitätsabhängige Erzeugung und Veränderung neuronaler Verbindungen wesentlich zur Generation und Präzisierung neuraler Netze bei. Alle diese verschiedenen Prozesse der Selbstorganisation sind intellektuell interessanter als genetische Programme von Kaskaden zellautomatischer Vorgänge. Es wäre aber falsch, sich deswegen zu einer einseitigen Sichtweise verleiten zu lassen: Auch Selbstorganisationsprozesse sind keineswegs unabhängig von Genen. Sie finden nur in Systemen von Komponenten mit

bestimmten internen Wechselwirkungen statt, die ihrerseits genetisch kodiert sind, wie indirekt auch immer. Diese Wechselwirkungen wiederum bestimmen, ob ein Bereich des Gehirns zum Beispiel Streifen der Vernetzung entwickelt, unter welchen Umständen sie sich bilden, wie sie beschaffen sind und wie breit sie unter gegebenen Umständen werden. Von Genwirkungen sind Anfangs- und Randbedingungen der Selbstorganisation abhängig, und ihnen sind vielleicht mehr Feinheiten zuzuschreiben, als im Zusammenhang mit Selbstorganisationsprozessen im Gehirn oft vermutet wird. Überdies wirken auch ziemlich direkte sequentielle genetische Instruktionen bei neuronalen Entwicklungsprozessen mit. Genetische Programmierung von Entwicklungskaskaden ist also nicht als eine überholte Theorie der Einfältigen und geistig Armen abzutun, die die wahre Rolle der Selbstorganisation nicht begriffen haben.

Betrachten wir noch einmal das Beispiel der retinotektalen Verknüpfung: Eine gute Projektion erfordert – logisch gesehen – keine oder fast keine biochemischen Instruktionen des Faserwachstums durch Markierungen im Zielgebiet. Alles könnte aktivitätsabhängige Selbstorganisation sein; aber doch nur, wenn man so lange wartet, bis durch unzählige Umgruppierungen sämtliche Nachbarschaftsbeziehungen korrekt geworden sind, und bis dahin wäre das Tier längst aufgefressen, bevor es überhaupt richtig sehen kann. Die biochemische Instruktion ermöglicht eine zwar grobe, aber schnelle Projektion; die aktivitätsabhängige Verschärfung macht sie genauer. Beides trägt zur Regelfähigkeit bei. Logisch betrachtet kann so gut wie jede Struktur sowohl rein biochemisch, als auch aktivitätsabhängig, als auch gemischt entwickelt werden. Was wirklich geschieht, bestimmt die Evolution: nämlich die Auswahl solcher Kombinationen von Mechanismen, die die Fitneß zu optimieren trachten. Dies ergibt artspezifische Kombinationen und Interaktionen schneller und langsamer, festgelegter und regelfähiger, aktivitätsabhängiger und aktivitätsunabhängiger Mechanismen.

### *Literatur*

- Agmon, A., Yang, L. T., O'Powd, D. K. & E. G. Jones (1993): Organized growth of thalamo-cortical axons from the deep tier of terminations into layer IV of developing mouse barrel cortex. In: *J. Neurosci.* 13, S. 5365-5382.
- Bear, M. F., Kleinschmidt, A., Gu, Q. & W. Singer (1990): Disruption of experience-dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of an NMDA receptor antagonist. In: *J. Neurosci.* 10, S. 909-925.
- Bonhoeffer, F., & J. Huf (1982): In vitro experiments on axon guidance demonstrating an anterior-posterior gradient on the tectum. In: *EMBO J.* 1, S. 427-431.

- Cohen-Tannoudij, M., Babinet, C. & M. Wassef (1994): Early determination of a mouse somatosensory cortex marker. In: *Nature* 368, S. 460-463.
- Drescher, U., Kremoser, C., Handwerker, C., Löschinger, J., Noda, M. & F. Bonhoeffer (1995): In vitro guidance of retinal ganglion cell axons by RAGS, a 25 kDa tectal protein related to ligands for Eph receptor tyrosine kinases. In: *Cell* 82, S. 359-370.
- Fujisawa, H., Tani, N., Watanabe, K. & Y. Iyata (1982): Branching of regenerating retinal axons and preferential selection of appropriate branches for specific neuronal connection in the newt. In: *Dev Biol* 90, S. 43-57.
- Gierer, A. & H. Meinhardt (1972): A theory of biological pattern formation. In: *Kybernetik* 12, S. 30-39.
- Gierer, A. (1981): Generation of biological patterns and form: some physical, mathematical, and logical aspects. In: *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 37, S. 1-47.
- Gierer, A. (1987): Directional cues for growing axons forming the retinotectal projection. In: *Development* 191, S. 479-489.
- Gierer, A. (1991): Regulation and reproducibility of morphogenesis. In: *Sem Dev Biol* 2, S. 83-93.
- Gierer, A. & C. M. Müller (1995): Development of layers, maps and modules. In: *Curr. Opin. in Neurobiol.* 5, S. 91-97.
- Kaethner, R. J. & C. A. O. Stuermer (1992): Dynamics of terminal arbor formation and target approach of retinotectal axons in living zebrafish embryos. A time lapse study of single axons. In: *J. Neurosci.* 12, S. 3257-3271.
- Kennedy, T. E., Serafini, T., de la Torre, J. R. & M. Tessier-Lavigne (1994): Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. In: *Cell* 78, S. 425-435.
- Kirschfeld, K. & W. Reichardt (1964): Verarbeitung stationärer, optischer Nachrichten im Komplexauge des *Limulus*. In: *Kybernetik* 2, S. 43-61.
- Kuffler, S. W. (1952): Neurons in the retina: organization, inhibition and excitation problems. In: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 17, S. 281-292.
- Pallas, S. L. & M. Sur (1993): Visual projections induced in the auditory pathway of ferrets. II Cortico-cortical connections of primary auditory cortex. In: *J. Comp. Neurol.* 337, S. 317-333.
- Rakic, P. (1988): Specification of cerebral cortex areas. In: *Science* 241, S. 170-176.
- Sperry, R. W. (1963): Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50, S. 703-710.
- Stryker, M. P. & W. A. Harris (1986): Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. In: *J. Neurosci.* 6, S. 2117-213.
- Turing, A. (1952): The chemical basis of morphogenesis. In: *Phil. Trans. R. Soc.* 237, S. 32-72.
- Walter, J., Müller, B. & F. Bonhoeffer (1990): Axonal guidance by an avoidance mechanism. In: *J. Physiol. Paris* 84, S. 104-110.