

dass an jeder Schule neben Fachlehrern auch Sonderpädagogen, Sozialpädagogen und Psychologen tätig sind. Dies hat in Finnland zu einer neuen – uns Deutschen offenbar schwer vermittelbaren – Schul- und Unterrichtskultur geführt: Finnische Lehrerinnen und Lehrer wenden sich an die unterrichts begleitenden Dienste nicht, um problematischen Schüler loszuwerden.

Wir haben mit unserem Ansatz mit geringen personellen Ressourcen nachhaltige Erfolge erzielt. Die Erfahrungen unseres Projekts bestä-

tigen die internationalen Erkenntnissen, wonach die schulischen Misserfolge bildungsbenachteiligter und problembelasteter Kinder und Jugendlicher nicht als naturwüchsig

angenommen werden müssen. Das fachliche Know-how für ein gerechteres und effektiveres Bildungssystem ist vorhanden, es muss nur umgesetzt werden. ◆

Die Autoren

Prof. Dr. Dieter Katzenbach, 47, ist seit 2000 Professor am Institut für Sonderpädagogik. Seine Forschungsschwerpunkte sind der gemeinsame Unterricht behinderter und nichtbehinderter Kinder, die Zusammenhänge zwischen Emotion und Kognition in der Entstehung von Lernstörungen und der Einsatz der Neuen Medien in der sonderpädagogischen Förderung.

Prof. em. Dr. Gerd Iben, 74, war von 1972 bis 1999 Professor am Institut für Sonderpädagogik. Er leitet auch als Emeritus Projekte in der Benachteiligtenförderung, in der Randgruppenarbeit und in der Armutsforschung. Einer seiner wissenschaftlichen Schwerpunkte liegt in der Vermittlung sozialpädagogischer und schulischer Förderkonzepte.

Ahnenforschung unter sozialen Amöben

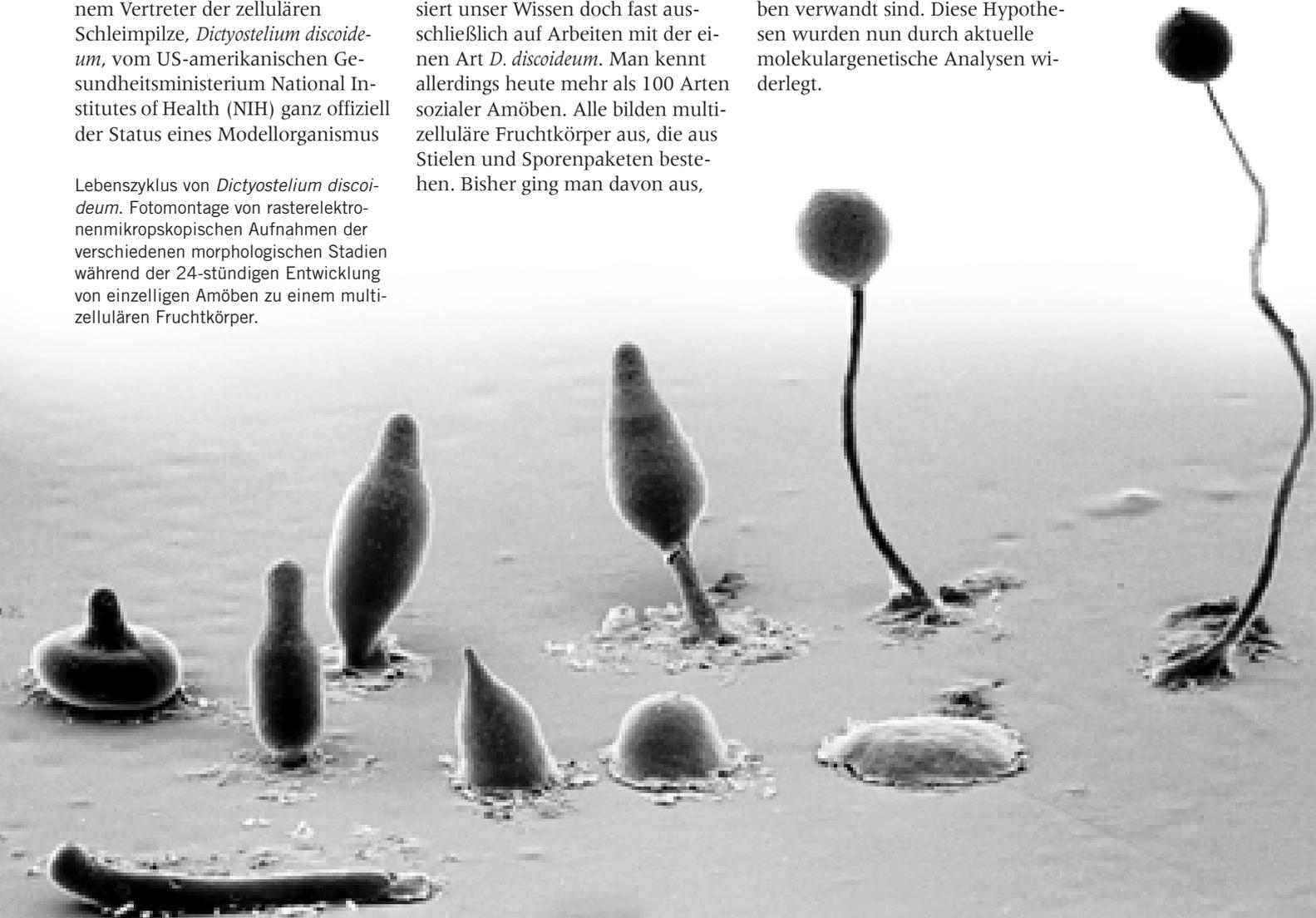
Die morphologische Taxonomie muss umgeschrieben werden

Seit fast 150 Jahren forschen Wissenschaftler aus aller Welt über den faszinierenden Wechsel zwischen Einzelligkeit und Vielzelligkeit im Lebenszyklus der »zellulären Schleimpilze«. Diese Forschung war bisher so erfolgreich, dass einem Vertreter der zellulären Schleimpilze, *Dictyostelium discoideum*, vom US-amerikanischen Gesundheitsministerium National Institutes of Health (NIH) ganz offiziell der Status eines Modellorganismus

Lebenszyklus von *Dictyostelium discoideum*. Fotomontage von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der verschiedenen morphologischen Stadien während der 24-stündigen Entwicklung von einzelligen Amöben zu einem multi-zellulären Fruchtkörper.

für biomedizinische Forschung verliehen wurde. Obwohl wir inzwischen glauben, viel über die »sozialen Amöben«, die sich bei Nahrungsmangel von Einzellern zu einem vielzelligen Verband zusammenlagern, gelernt zu haben, basiert unser Wissen doch fast ausschließlich auf Arbeiten mit der einen Art *D. discoideum*. Man kennt allerdings heute mehr als 100 Arten sozialer Amöben. Alle bilden multi-zelluläre Fruchtkörper aus, die aus Stielen und Sporenpaketen bestehen. Bisher ging man davon aus,

dass die Spezies mit azellulären Stielen in ihren Fruchtkörpern phylogenetische Vorläufer der Vertreter mit zellulären Stielen sind, und dass die Vertreter mit verzweigten Fruchtkörpern näher mit sich selbst als mit den anderen sozialen Amöben verwandt sind. Diese Hypothesen wurden nun durch aktuelle molekulargenetische Analysen widerlegt.



Als der Botaniker Oscar Brefeld Mitte der 1860er Jahre in sein Mikroskop schaute, fand er eine »Art von Sporen, die zwar wenig in ihrer Form, aber bedeutend in der Größe von denen jener *Mucorspecies* [*Mucor mucedo*] abwichen«^[1]. Weiter schrieb Brefeld: »Die enorme Massenhaftigkeit, mit der die kleinen Sporen oft in dem Tropfen Wasser des Objectträgers zum Vorschein kamen, zog vornehmlich meine Aufmerksamkeit an.«^[1] Auch heute noch gelten die Größe und die Morphologie der Sporen der sozialen Amöben als ein wichtiges Merkmal für die taxonomische Einordnung der »Dictyosteliden«. Auch andere Merkmale wie die Größe und das Aussehen der Fruchtkörper und die Nutzung unterschiedlicher Moleküle zur interzellulären Kommunikation (die so genannten Acrasine) waren – soweit bekannt – wichtige Parameter für die taxonomische Zuordnung. Die Taxonomie

anhand morphologischer Merkmale hat zur Klassifizierung der sozialen Amöben in drei Gattungen geführt: Die Vertreter der Gattung *Actyostelium* besitzen azelluläre Stiele in ihren Fruchtkörpern, die Vertreter der Gattung *Dictyostelium* besitzen unverzweigte zelluläre Stiele und die Vertreter der Gattung *Polysphondylium* sind durch verzweigte Fruchtkörper charakterisiert. Dass diese, auf den ersten Blick so klare, morphologische Klassifizierung nicht frei von Ungereimtheiten war, fiel bereits einem der Pioniere der *Dictyostelium*-Forschung, Kenneth Raper, auf, der in einem unter *Dictyostelium*-Forschern berühmten Werk darauf hinwies, dass einige Vertreter aus der Gattung *Dictyostelium* auch Eigenschaften von *Polysphondylium* haben und umgekehrt.^[2]

D. discoideum ist der am intensivsten untersuchte Vertreter der sozialen Amöben. Die Genomsequenz von *D. discoideum* wurde

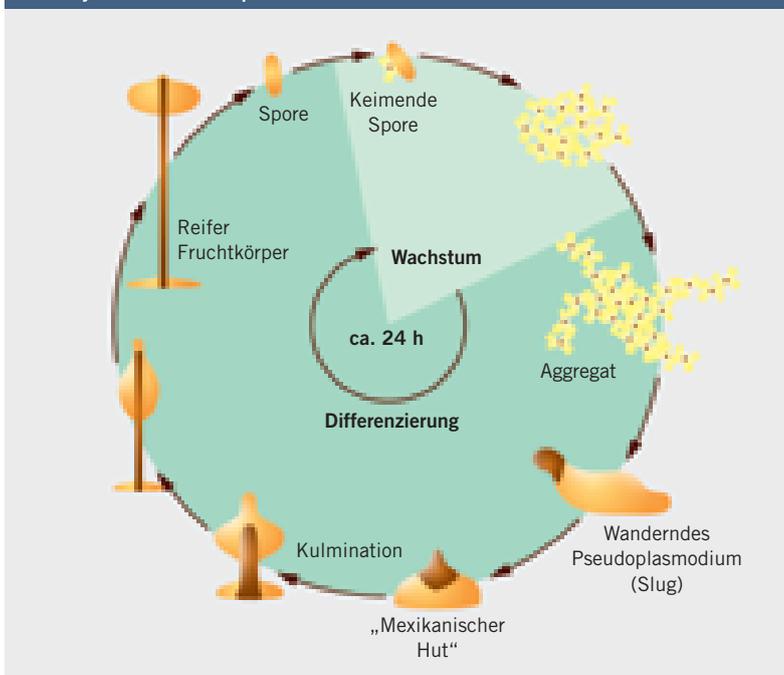
2005 publiziert^[3], und nicht zuletzt diese Arbeit hat die Stellung von *Dictyostelium* auf dem »Baum des Lebens« manifestiert: Die sozialen Amöben haben keinerlei enge Verwandtschaften mit den Protisten, sondern sind als Vertreter der Amoebozoa erst nach den Pflanzen divergiert und daher als Schwesterstamm der Metazoen und Pilze (Opisthokonten) anzusehen^[3].

Die einzelligen Amöben von *D. discoideum* leben in der obersten Humusschicht unter Laubbäumen und fressen (phagozytieren) Bakterien. Wenn die Lebensbedingungen ein Wachstum nicht mehr unterstützen, da die Nahrung knapp wird, gehen die Amöben in ein vielzelliges Stadium über. Sie scheiden Botenstoffe, so genannte Acrasine, aus und »wandern« über Chemotaxis geleitet in Aggregationszentren. Der nun multizelluläre Organismus durchläuft charakteristische morphologische Umformungen, denen eine kontrollierte Differenzierung in verschiedene Zelltypen – vornehmlich Stielzellen und Sporen – zugrunde liegt **1**.

Soziale Amöben sind besonders gut geeignet, die Evolution der Multizellularität zu studieren. Auf der Basis einer ausschließlich morphologischen Taxonomie ging man bislang davon aus, dass die Bildung azellulärer Fruchtkörper-Stiele, wie sie Vertreter der Gattung *Actyostelium* bilden, die simplere und damit evolutionär ältere Form der Fruchtkörperbildung darstellt. Somit sollte sich *Actyostelium* an der Basis des Stammbaums befinden **2**A. Weiterhin ging man davon aus, dass sich die Vertreter von *Polysphondylium* mit ihren verzweigten Fruchtkörpern aus den *Dictyostelium*-Spezies mit unverzweigten Fruchtkörpern entwickelt haben müssten. Auch wurde das Argument angeführt, dass die interzelluläre Kommunikation mit zyklischen Peptiden (Glorin), wie es für Vertreter der *Polysphondylium*-Gruppe bekannt ist, komplexere metabolische Anforderungen stelle als die Kommunikation mit simplen Pterin-Derivaten (*Dictyostelium*-Gruppe 1 in **2** links) oder zyklischem AMP (*Dictyostelium*-Gruppe 2 in **2** links).

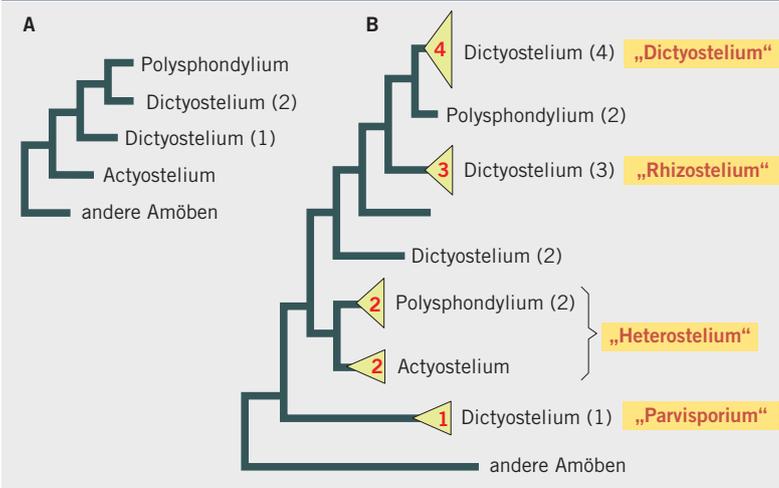
Molekulargenetische Analysen mit praktisch allen bekannten Vertretern der sozialen Amöben, an denen die Autoren dieses Beitrags maßgeblich beteiligt waren, haben

Lebenszyklus des Schleimpilzes *D. discoideum*



1 *Dictyostelium discoideum* ist ein Modellorganismus, an dem sich der Übergang vom Einzeller zum vielzelligen Organismus studieren lässt. In der Einzeller-Phase bewegen sich einzelne Amöben in nährstoffreicher Umgebung und vermehren sich exponentiell, solange kein Nahrungsmangel herrscht. Sie fressen Bakterien und vermehren sich durch Mitose (Zellkernteilung). Wenn die Hunger-Phase beginnt, stoßen die Zellen periodisch den Botenstoff cAMP aus, der sich in Wellen ausbreitet. Die einzelnen Amöben bewegen sich, gesteuert durch Chemotaxis, in Richtung der ansteigenden cAMP-Konzentration. Es bildet sich ein Spiralmuster aus. Im Zentrum bilden sich Aggregate aus fest zusammenhaltenden Zellen, aus denen sich zunächst eine »Schnecke« (englisch »Slug«) formt. Der Slug kann wandern und sucht nach einer Umgebung, die für die Ausbildung eines Fruchtkörpers günstig ist. Es bildet sich zunächst ein »Finger«, der über die Form eines »mexikanischen Hutes« schließlich in einen Fruchtkörper übergeht. Der Fruchtkörper besteht im Wesentlichen aus zwei Zelltypen: Stielzellen, die den Stiel bilden, und Sporen. Nur die Sporen bleiben lebensfähig und können unter geeigneten Bedingungen wieder zu Amöben auskeimen.

Phylogenetische Analyse der Dictyostelidae



2 A. Hypothese: Es wurde vermutet, dass Vertreter von *Actyostelium*, da sie Stiele ohne Zellen ausbilden, die »primitivsten« sozialen Amöben darstellen, während die Gattung *Polysphondylium*, die zum Teil reich verzweigte Fruchtkörper bildet, die evolutionär jüngsten Vertreter sind, die sich aus den Spezies mit zellulären, aber unverzweigten Fruchtkörpern entwickelt haben. Außerdem wurde angenommen, dass die Kommunikation mit einem Peptid (*Polysphondylium*) als komplexer anzusehen sei als die Kommunikation mit dem einfachen Molekül cAMP.

B. Experiment: Kernaussage der phylogenetischen Analyse ist, dass weder die Gattung *Dictyostelium* noch die Gattung *Polysphondylium* monophyletisch sind. Die Evolution der sozialen Amöben scheint eher in Richtung einer Vergrößerung der Fruchtkörper orientiert zu sein als nach einer Erhöhung der Komplexität (Verzweigungen) der Fruchtkörper. Die azellulären Stiele der Gattung *Actyostelium* sind sekundär abgeleitet. Die Abbildung ist eine simplifizierte Darstellung eines auf DNA-Sequenzen der 17S-rRNA-Gene basierenden Stammbaums aus Schaap et al.^{14f}. Die Zahlen deuten die neue Einteilung der sozialen Amöben in vier Gruppen an. Die gelb abgesetzten Bezeichnungen sind die Vorschläge für Bezeichnungen in einer revidierten Taxonomie der Dictyostelidae.

die morphologische Taxonomie dieser Organismen auf den Kopf gestellt und die oben erwähnten Hypothesen klar widerlegt.^{14f} Auch wurde aus den Analysen klar, dass es nicht bei der heute gültigen Einteilung der Dictyostelidae in *Actyostelium*, *Dictyostelium* und *Polysphondylium* bleiben kann. Untersucht

wurden die DNA-Sequenzen des Gens für die ribosomale 17S-RNA und des Proteins α -Tubulin. Die Analysen legen übereinstimmend eine Klassifizierung der sozialen Amöben in vier Gruppen nahe (skizziert in **2** rechts). Überraschend waren vor allem drei Ergebnisse:

1. Die Vertreter der Gattung *Actyostelium* sind nicht an der Basis des Stammbaums angesiedelt, sondern hatten eindeutig einen gemeinsamen Vorläufer mit Spezies, die zelluläre Stiele bilden. Die Ausbildung von Fruchtkörpern mit azellulären Stielen ist also nicht die »primitivste« Art der Fruchtkörperbildung, sondern eine sekundäre Anpassung.
2. Weder die Gattung *Dictyostelium* noch die Gattung *Polysphondylium* sind monophyletisch. Exemplarisch seien die ähnliche Morphologie von *D. rosarium*, *P. violaceum* und *P. pallidum* genannt, die alle verzweigte Fruchtkörper bilden
3. *D. rosarium* befindet sich in Gruppe 4 zusammen mit den *Dictyostelium*-Arten, die unverzweigte Fruchtkörper bilden. *P. violaceum* und *P. pallidum*, deren Fruchtkörper sich verblüffend ähneln, sind genetisch relativ weit voneinander entfernt; *P. violaceum* scheint eng mit Vertretern der Gruppe 4 verwandt zu sein, während sich *P. pallidum* in der älteren Gruppe 2 befindet (**2** rechts).

3. Fast alle untersuchten *Polysphondylium*-Arten – die Vertreter mit den vermeintlich komplexesten Fruchtkörpern – zeigen eine enge Verwandtschaft mit der Gruppe *Actyostelium* – den Vertretern mit den vermeintlich simpelsten Fruchtkörpern.

Die überraschende molekulare Phylogenie der sozialen Amöben vor Augen, drängt sich die Frage auf, wie die neuen Erkenntnisse über die molekulare Phylogenie mit der traditionellen morphologischen Ta-

Glossar

Die **Taxonomie** ist das Teilgebiet der Biologie, das sich mit der Beschreibung und Benennung der einzelnen Arten (Viren, Pflanzen, Pilze, Tiere) beschäftigt. Die Arten werden auf der Grundlage dieser Ergebnisse zu höheren Einheiten gemäß ihrer natürlichen Verwandtschaft zusammengefasst, wozu die Taxonomie auch die nötigen theoretischen Grundlagen liefert. Letztlich resultieren die Ergebnisse aller taxonomischen Untersuchungen in einem hierarchisch organisierten »System der Lebewesen« (Klassifikation). Dieser der Erstellung einer stammesgeschichtlichen Ordnung verpflichtete Ansatz wird häufig auch »**Systematik**« genannt; bei dieser Definition würde Taxonomie das reine Beschreiben und Benennen bezeichnen.

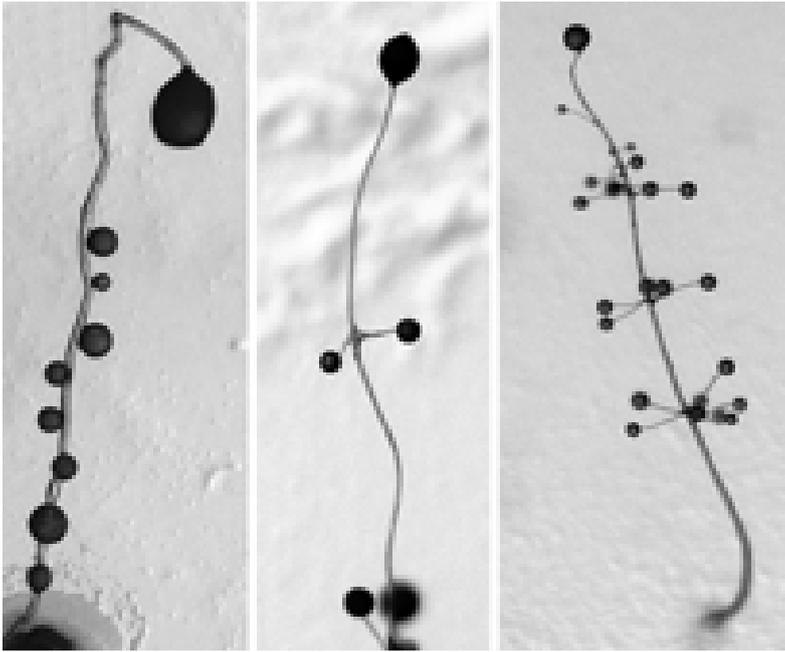
Morphologie bedeutet wörtlich genommen »Gestaltlehre« und bezeichnet die Wissenschaft von der Form und äußeren Struktur der Organismen. Die ver-

gleichende Analyse dieser Formen und Strukturen sowie ihrer Veränderung im Laufe der Stammesgeschichte ist eine wichtige Grundlage für die Erstellung von Klassifikationen.

Als **Phylogenie** bezeichnet man die stammesgeschichtliche Entwicklung der Lebewesen im Verlaufe der Erdgeschichte. Der Begriff umfasst alle Evolutionslinien, sämtliche Klassifikations-Ebenen und ebenso den Ursprung und die Evolution früherer, heute ausgestorbener Organismengruppen. Er wird auch verwendet, um die Evolution einzelner Merkmale im Verlauf der Entwicklungsgeschichte zu charakterisieren. Eine Organismengruppe wird als **monophyletisch** bezeichnet, wenn sie alle Nachfahren einer Stammart sowie diese Stammart selbst enthält, jedoch keine Arten, die nicht Nachfahre der Stammart sind.

Stephan M. Hübner

3 Aufnahmen von Fruchtkörpern von *D. rosarium* (links), *P. violaceum* (Mitte) und *P. pallidum* (rechts).



xonomie zusammenpassen. Diese Frage wurde systematisch untersucht, indem man alle bekannten morphologischen Merkmale in eine Matrix eintrug und auf den molekularen Stammbaum übertrug. Es stellte sich heraus, dass die morphologische Taxonomie nicht mit der molekularen Phylogenie in Einklang zu bringen war¹⁴. Es wird daher nun daran gearbeitet, die Taxonomie der sozialen Amöben neu zu schreiben. Maßgebend sind dann die vier molekularphylogenetisch definierten Gruppen, die die Namen *Parvisporidium*, *Heterostelium*, *Rhizostelium* und *Dictyostelium* bekommen sollen 2 B.

Diese Arbeit ist das Ergebnis eines internationalen, interdisziplinären Forschungsvorhabens, in dem molekularbiologisch und morphologisch ausgerichtete Arbeitsgrup-

pen eine offene wissenschaftliche Frage bearbeitet haben. Die mehr als 100 hier untersuchten Dictyostelium-Arten mussten auf der ganzen Welt zusammengesucht, aus einem tiefen Konservierungsschlaf geweckt, sorgfältig aufgepäppelt und taxonomisch bestimmt werden. Ein solches Projekt, an dem wir nahezu acht Jahre gearbeitet haben, passt in keines der großen »modernen« Forschungsprogramme, die heute den naturwissenschaftlichen »Mainstream« definieren und die bevorzugt von den großen öffentlichen Förderinstitutionen (Europäische Kommission und Deutsche Forschungsgemeinschaft) finanziert werden. Und dennoch wurde diese Arbeit in einem der angesehensten Wissenschaftsjournale (*Science*, 2006, 314: S. 661–663) publiziert. Dies mag Ansporn für all diejenigen

sein, an denen die viel gepriesene »Exzellenz« vorbei geht, weil sie mit ihrer Forschung nicht in die einschlägigen Cluster passen.

Dabei ist hervorzuheben, dass wir mit dem zellulären Schleimpilz *Dictyostelium discoideum* seit mehr als 15 Jahren auch sehr »kompetitive Forschung« betreiben. Dabei geht es vornehmlich um Fragen zur genomischen Instabilität durch transposable und retrotransposable Elemente.

D. discoideum besitzt sehr interessante Retrotransposons (die so genannten TREs), die nach ihrer Mobilisierung mit hoher Spezifität in der Nähe von Transfer RNA-Genen in das *Dictyostelium*-Genom integrieren. Die extrem genaue Integration dieser Elemente könnte als Modell dienen, um heutige Vektoren für die somatische Gentherapie zu verbessern. Diese Vektoren haben derzeit den prinzipiellen Nachteil, dass sie in das Genom der therapierten Zelle ungerichtet eingebaut werden. Sie besitzen somit ein gewisses Potenzial zur Insertionsmutagenese, was bedeutet, dass angesprungene Gene mutieren und ihre Funktion verlieren können. Durch den Verlust dieser Funktion könnte eine neue Erkrankung (beispielsweise eine Leukämie oder andere Tumore) ausgelöst werden.

Ein pharmazeutisch relevanter Aspekt in der Biologie der TREs ist also mit der Frage verknüpft, ob durch eine Kombination derjenigen strukturellen Elemente der TREs, die eine positionsspezifische Insertion vor tRNA-Genen ermöglichen, mit heutigen Gentherapievektoren vom Retrovirus-Typ ein Ausweg aus dem Dilemma der Insertionsmutagenese gefunden werden könnte. ♦

Die Autoren

Prof. Dr. Theo Dingermann, 58, studierte Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach seiner Promotion im Jahr 1980 ging er mit einem DFG-Stipendium von 1980 bis 1982 als Postdoktorand an die Yale-University, New Haven, CT. 1999 erhielt er den Ruf auf die Professur für Pharmazeutische Biologie an der Universität Frankfurt. Er war Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (2000–2004) und Vizepräsident der Universität Frankfurt (1998–2000). Ein Schwerpunkt seiner Forschung war die genomische Instabilität von *Dictyostelium discoideum*. Heute konzentrieren sich die Arbeiten des Instituts für Pharmazeutische Biologie (Prof. Dr. Rolf Marschalek und Prof. Dinger) auf die molekularen Mechanismen bestimmter Leukämien, die durch chromosomale Translokationen verursacht werden.

Prof. Dr. Thomas Winckler, 46, studierte Biologie an der Universität Konstanz, wo er 1991 promovierte. Nach einem kurzen Forschungsaufenthalt am Institut Pasteur in Paris wechselte er an das Institut für Pharmazeutische Biologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Dort habilitierte er sich unter der Anleitung von Prof. Dr. Theo Dinger im Fach Pharmazeutische Biologie. Im Juli 2005 folgte er einem Ruf auf den Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie an der Friedrich Schiller-Universität Jena. Forschungsschwerpunkt ist die gerichtete Integration von Retrotransposons im Genom von *Dictyostelium discoideum*.

Literatur

- ^{1/1} Brefeld O. *Dictyostelium mucoroides*. Ein neuer Organismus aus der Verwandtschaft der Myxomyceten. *Abhandlungen der Senckenbergischen Naturforschenden Gesellschaft Frankfurt*, 1869, 7: S. 85–107.
- ^{1/2} Raper, KB. *The Dictyostelids.*, Princeton Univ. Press, Princeton, NJ, 1984.
- ^{1/3} Eichinger L., Pachebat J.A., Glöckner G., et al. The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Nature*, 2005, 435: S. 43–57.
- ^{1/4} Schaap P., Winckler T., Nelson M., Alvarez-Curto E., Elgie B., Hagiwara H., Cavender J., Milano-Curto A., Rozen D.E., Dinger T., Mutzel R., Baldauf S.L. Molecular phylogeny and evolution of morphology in the social amoebas. *Science*, 2006, 314: S. 661–663.