

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings.....	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	467
DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)	
Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008	469
HORST SCHLEHOFER	
Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff?	485
ANDREW HAMMEL	
Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations	497

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JIRÍ PEŠEK	
Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	513

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2008	525
GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF	
Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft	527

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KLAUS PFEFFER	
Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“	535
PETER WERNET und GESINE KÖGLER	
Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Hu- man Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stamm- zellen aus menschlichem Nabelschnurblut“	545

Beteiligungen an Forschungsgruppen

DIETER BIRNBACHER	
Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen	565

Sofja Kovalevskaja-Preisträger

KARL SEBASTIAN LANG	
Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber	583

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbände an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press
GmbH* 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 853**Forum Kunst**

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre
am Seminar für Kunstgeschichte 865**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 897

Campus-Orientierungsplan 919**Daten und Abbildungen aus dem
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** 925**Autorinnen und Autoren** 937

THOMAS KLEIN

Was kann man von der Fliegenborste lernen?

Einleitung

Die Biologie bedient sich oft so genannter Modellorganismen, um grundlegende biologische Prozesse zu studieren. Die Hoffnung ist dabei, dass diese Prozesse in einer großen Anzahl von Organismen prinzipiell ähnlich ablaufen und man deshalb mit dem Studium eines Modellorganismus grundsätzliche Prinzipien beziehungsweise Mechanismen identifiziert, die in vielen verschiedenen Organismen einer oder sogar mehrerer Tierklassen wirken. Die Vergangenheit hat gezeigt, dass dies auch in sehr vielen Fällen zutrifft. So sind beispielsweise die Gene, die den Zellzyklus von sich teilenden Zellen regeln, zuerst in der Hefe und dann in allen anderen eukaryontischen Zellen identifiziert worden. Dabei wurde die Entdeckung der Gene in anderen eukaryontischen Zellen durch deren vorherige Isolation in der Hefe wesentlich erleichtert, wahrscheinlich sogar erst ermöglicht. Weiter wurden viele der Signalketten, die bei vielzelligen Tieren (Metazoen) die Kommunikation zwischen Zellen vermitteln, zuerst in Modellorganismen wie der Taufliege *Drosophila melanogaster* isoliert und charakterisiert. Diese Signalketten spielen in entwicklungsbiologischen Prozessen, der Homöostase von Geweben und bei der Entstehung menschlicher Krankheiten eine bedeutende Rolle. Die Deregulation der Aktivität der menschlichen Varianten dieser Signalketten ist beispielsweise ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Krebs. Viel von dem, was wir über ihre Funktion wissen, stammt aus Studien an Modellorganismen. Des Weiteren sind genetische Netzwerke aufgedeckt worden, die im Grundsatz in allen Metazoen wirken. Modellorganismen zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich zum Beispiel kostengünstig und effizient im Labor halten lassen und über eine gut etablierte Genetik, kurze Generationszeiten, eine gute Zugänglichkeit der Embryonen und ein sequenziertes Genom verfügen.

In diesem Aufsatz möchte ich anhand eines Beispiels, der Selektion der neuralen Vorläuferzelle der mechanosensorischen Borste von *Drosophila*, illustrieren, was man durch das Studium eines Entwicklungsprozesses in *Drosophila* lernen kann und am Ende ein Projekt aus meinem Labor vorstellen, das sich mit diesem Prozess beschäftigt. Aufgrund seiner Einfachheit und der guten experimentellen Zugänglichkeit ist die Borste zu einem häufig benutzten Modell geworden, um grundlegende Fragestellungen der Nervensystementwicklung zu untersuchen. Das Studium der Borstenentwicklung hat zur Entdeckung vieler grundlegender Prinzipien geführt, die für die Nervensystementwicklung im gesamten Tierreich gelten.

Die Fliegenborste

Die Borste des Imago von *Drosophila* ist der Teil des peripheren Nervensystems (PNS) der Fliege, der mechanische Reize erkennt. Borsten findet man über den gesamten Körper des

erwachsenen (adulten) Tieres verteilt (Abb. 1A). Sie nehmen Bewegungsreize wahr und bestehen als einfachster Teil des PNS aus nur vier Zellen (Abb. 1B): der Borstenzelle, die die eigentliche Borste bildet, der Sockelzelle, die als Gelenk an der Basis der Borstenzelle fungiert, der Nervenzelle (Neuron) zur Registrierung der Bewegung der Borste und der Hüllzelle, die das Neuron schützend umgibt. Borsten kommen in zwei Größen vor: Die größeren Borsten werden Makrochaeten genannt und sind in einem stereotypen Muster auf dem dorsalen Teil des Rückens (Thorax), dem Notum, angeordnet, so dass sie mit Namen versehen werden können (beispielsweise deutet der Pfeil in Abb. 1A auf die hintere (posteriore) dorsozentrale Makrochaete, pDC). Wesentlich häufiger sind die kleinen Borsten, die Mikrochaeten, die in Reihen auf dem Notum angelegt sind (Abb. 1A).

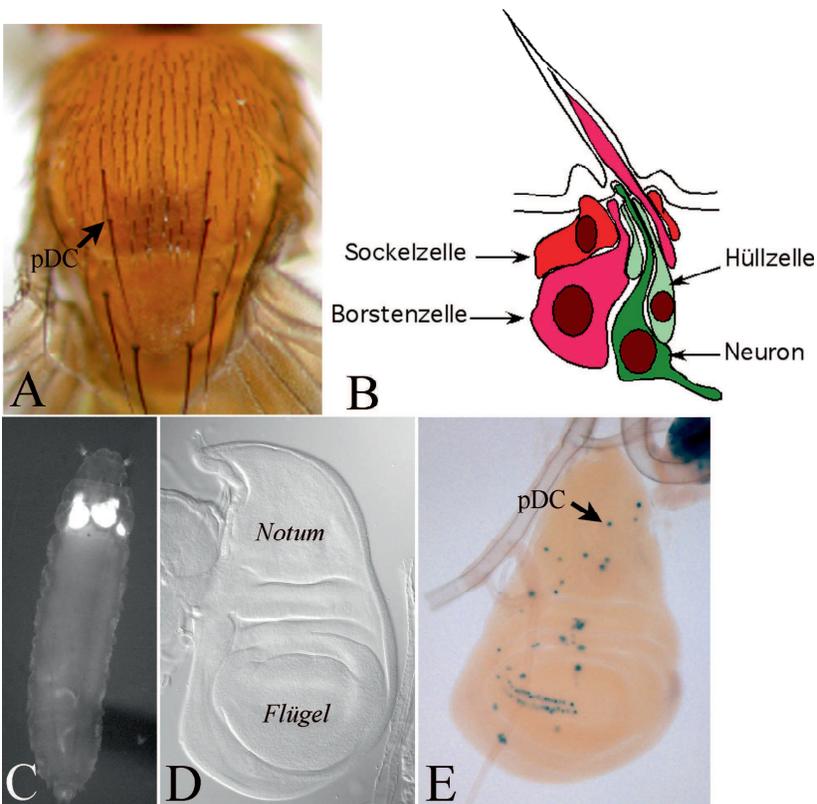


Abb. 1: Aufbau und Herkunft der Borste. **(A)** Ansicht des Thorax von *Drosophila melanogaster*. Der Pfeil deutet auf die posterior gelegene Makrochaete der dorsozentralen Region (pDC). **(B)** Schematischer Aufbau des Borstensensillum. **(C)** Larve im dritten Larvenstadium. Die großen Flügelimaginalscheiben sind mit dem grün fluoreszierenden Protein GFP markiert und erscheinen deshalb hell. **(D)** Eine Flügelimaginalscheibe im späten dritten Larvenstadium. **(E)** Eine Flügelimaginalscheibe im gleichen Entwicklungsstadium. Die SMZs der Makrochaeten sind blau markiert. Der Pfeil deutet auf die SMZ der pDC-Borste.

Die Entwicklung der Vorläuferzelle des Borstensensillums

Drosophila melanogaster ist ein holometaboles Insekt, das heißt das Tier durchläuft ein larvales Stadium, das sich im Bauplan von dem des erwachsenen Tieres stark unterscheidet und von diesem durch eine Puppenphase getrennt wird. In der puppalen Phase werden die larvalen Gewebe entweder komplett abgebaut und durch neue Gewebe ersetzt oder sie werden stark modifiziert, damit die Fliege ihr erwachsenes (adultes) Erscheinungsbild erhält. Die meisten Bereiche der adulten Körperwand und ihre Extremitäten (Flügel, Beine) werden von so genannten Imaginalscheiben neu gebildet. Entsprechend gibt es für verschiedene Bereiche wie zum Beispiel die Flügel paarig angelegte Flügelimaginalscheiben (siehe helle Bereiche in der in Abb. 1C abgebildeten Larve). Imaginalscheiben sind als einschichtige Gewebe organisierte Gruppen von undifferenzierten Zellen, die während der Embryonalentwicklung definiert werden und sich während der larvalen Phase teilen (siehe als Beispiel die Flügelimaginalscheibe in Abb. 1D). Man kann die Bildung der adulten Körperwand mit dem Zusammenbau eines Autos vergleichen: Die Imaginalscheiben sind die verschiedenen Karosserieteile, die in der Fabrik – der Puppe – zu einer funktionellen Einheit, dem Imago, zusammengesetzt werden. Manche Imaginalscheiben bilden mehrere Bereiche der adulten Körperwand, wie zum Beispiel die Flügelimaginalscheiben, die den Flügel und einen Teil des Thorax (Notum) erzeugen (Abb. 1D).

Die Entwicklung der Borsten sowie des übrigen adulten PNS beginnt mit der Determination einer Vorläuferzelle, der sensorischen Mutterzelle (SMZ), in den Imaginalscheiben (siehe blaue Einzelzellen in Abb. 1E). Diese SMZ durchläuft mehrere Teilungsschritte, bei denen die vier Zellen geformt werden, die das Borstensensillum bilden (Abb. 2). Ich beschränke mich in diesem Beitrag beispielhaft auf die Entwicklung der Makrochaeten, die im Bereich des Notums liegen. Dieser Bereich der Körperwand wird zusammen mit dem Flügel von der Flügelimaginalscheibe gebildet (Abb. 1D). Die SMZs der Makrochaeten entstehen während des dritten Larvenstadiums, in dem die Flügelimaginalscheibe experimentell sehr gut zugänglich ist (Abb. 1E). Weiter sind die Positionen bekannt, an denen die in einem stereotypischen Muster angeordneten SMZs entstehen. Deshalb ist die Entwicklung dieser Borsten sehr intensiv untersucht worden.¹

Identifikation der beteiligten Gene

Die Entwicklung eines Organs wie der Borste wird von einem genetischen Netzwerk reguliert. Dieses Netzwerk steuert durch seine Genprodukte (in der Regel Proteine) den korrekten Ablauf der Entwicklung. Ziel der Entwicklungsbiologen ist es deshalb zunächst, die Gene zu identifizieren, die den untersuchten Prozess steuern. Die Funktion eines Gens offenbart sich in der Regel durch den Defekt, der bei Ausfall seiner Funktion, einer Mutation, auftritt. Um ein genetisches Netzwerk studieren zu können, das den Prozess regelt, an dem man interessiert ist, ist es deshalb wichtig, Mutanten zu erzeugen und zu isolieren. Dies geschieht durch so genannte Mutagenesen, bei denen man gezielt nach Mutationen sucht, die einen bestimmten Entwicklungsprozess stören. Einer der größten Vorteile des Modellorganismus *Drosophila* ist die sehr ausgefeilte Genetik mit Techniken, die es erlauben, Gene, die an einem Prozess beteiligt sind, durch Mutagenesen sehr effizient zu

¹ Zur Übersicht siehe Gomez-Skarmeta *et al.* (2003).

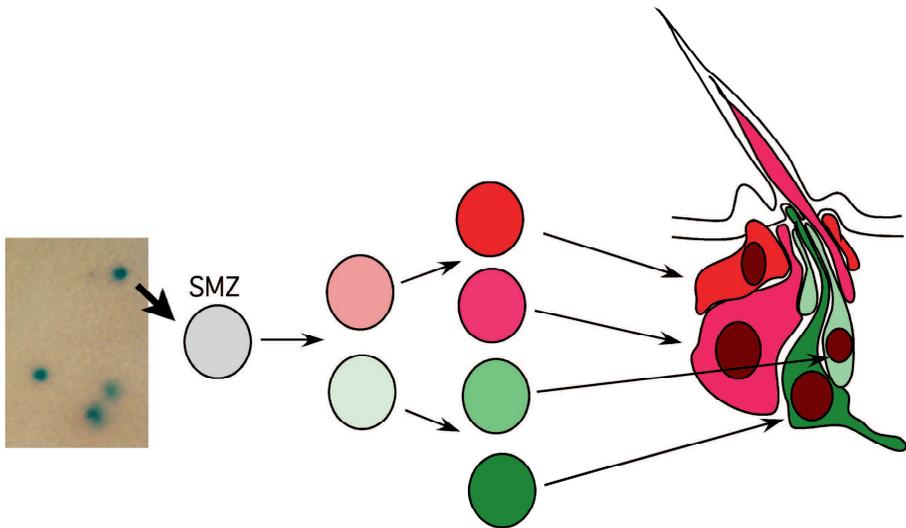


Abb. 2: Entwicklung des Borstensensillum aus der SMZ

isolieren und im Anschluss zu charakterisieren. Die Durchführung von Mutagenesen führte über die Jahre unter anderem zur Identifizierung eines Großteils der Gene, die an der Determination der SMZs beteiligt sind. Die Defekte (Phänotypen), die durch den Funktionsverlust der Gene verursacht werden, sind entweder der Verlust der Borsten oder die Bildung überzähliger Borsten.

Die proneuralen Gene

Der gleichzeitige Ausfall der Gene *achaete* (*ac*) und *scute* (*sc*) führt zum Verlust aller Borsten auf dem Thorax und am Kopf (Abb. 3A, B). Dies zeigt, dass diese Gene für die Bildung der Borsten notwendig sind. Beide Gene kodieren für Proteine, die die Transkription von anderen Genen (Zielgenen) steuern und deshalb als Transkriptionsfaktoren bezeichnet werden. Bei der Bestimmung des Zeitpunktes, zu dem die Funktion von *ac* und *sc* benötigt wird, ist die ektopische Expression der Gene entscheidend. Unter ektopischer Expression versteht man die Aktivierung der Genfunktion in Bereichen der Fliege, in denen diese während der Normalentwicklung nicht angeschaltet wird. Die ektopische Expression sowohl von *ac* als auch von *sc* führte zur Bildung von Borsten an Stellen, an denen sich normalerweise keine Borsten bilden (ektopische Borsten; Abb. 3A, C). Dieses Experiment legte nahe, dass die Funktion der beiden Gene für das Einleiten der Borstenentwicklung, präziser für die Bildung (Determination) der SMZ, benötigt wird. Dass dies wirklich der Fall ist, kann man durch die Analyse der SMZ-Bildung in der Flügelimaginalscheibe zeigen (Abb. 3D–F). Dazu markiert man mit verschiedenen Methoden (zum Beispiel Antikörperfärbungen) die sich bildenden SMZs in der Flügelimaginalscheibe. Die Analyse der doppelt mutanten *ac/sc*-Flügelimaginalscheiben zeigt, dass sich keine SMZs mehr bilden (Abb. 3D, E). Dagegen bilden sich bei ektopischer Expression beider Gene überzählige

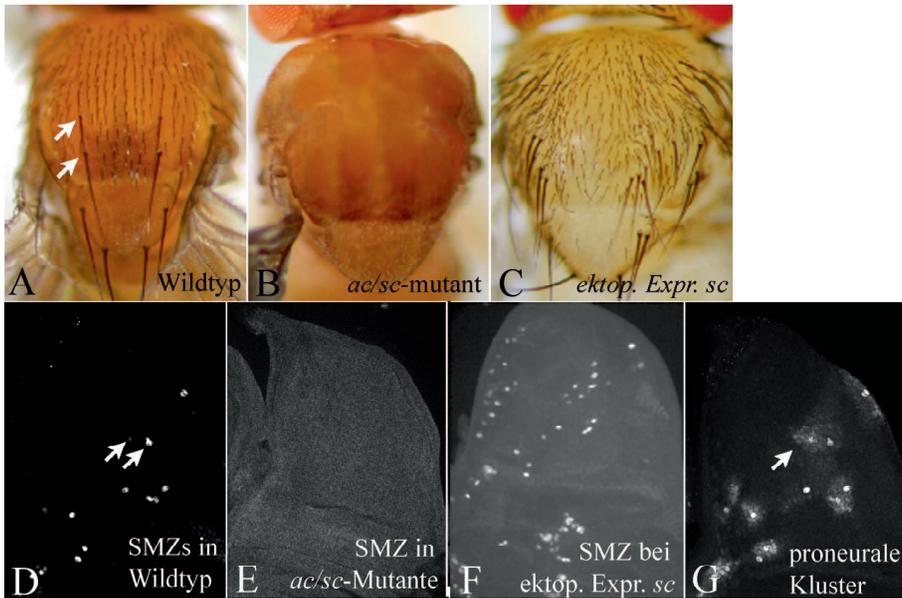


Abb. 3: Phänotypen bei Verlust der Funktion der proneuralen Gene *ac* und *sc* beziehungsweise nach deren ektopischer Expression. (A–C) Thoraces adulter Fliegen unterschiedlichen Genotyps. (D–F) SMZ-Bildung in den entsprechenden Flügelimaginalscheiben. (G) Expression der proneuralen Gene in proneuralen Clustern in der Flügelimaginalscheibe.

SMZs an ektopischen Positionen (Abb. 3F). *ac* und *sc* stehen also an der Spitze der genetischen Hierarchie, die die Determination der SMZ steuert. Aufgrund ihrer Fähigkeit, das SMZ-Schicksal und damit das neurale Schicksal in Zellen einzuleiten, werden *ac* und *sc* als proneurale Gene bezeichnet. Die proneuralen Gene werden oft auch als Selektorgene bezeichnet, weil die von ihnen kodierten Proteine die Entwicklung eines Organs einleiten. Als Transkriptionsfaktoren aktivieren *ac* und *sc* wahrscheinlich die Expression aller für die SMZ-Bildung notwendigen Gene.

Die weitere Analyse von *ac* und *sc* zeigte, dass beide Gene sehr nahe beieinander in einem Komplex, im so genannten *achaete-scute*-Komplex (AS-K), auf dem ersten Chromosom liegen und in einem identischen Muster angeschaltet (exprimiert) werden. Weiter sind ihre Genprodukte nicht nur strukturell sehr ähnlich, sondern können auch die Funktion ihres Partners teilweise übernehmen. Ein solches Verhalten wird als funktionelle Redundanz bezeichnet. Dies ist der Grund dafür, dass nur der Ausfall beider Genfunktionen zu einem starken Defekt in der Borstenbildung führt: Fällt die Funktion nur eines der beiden Gene aus, kann dieser Verlust durch die Aktivität des anderen kompensiert werden. Die funktionale Redundanz erklärt auch, dass die ektopische Expression nur eines der beiden Gene schon zur Bildung ektopischer Borsten führt. Wichtig ist, dass ihre Expression nicht auf die entstehende SMZ beschränkt ist, sondern in Gruppen von Zellen erfolgt (Abb. 3G). Diese Gruppen umfassen bis zu 20 Zellen und werden als proneurale Cluster bezeichnet, da sie durch die Expression der proneuralen Gene definiert sind. Sie liegen in den Regio-

nen, in denen sich später die SMZs des Notums bilden und definieren grob die Position der SMZ.

Aufgrund der Aktivität der proneuralen Gene besitzen alle Zellen der proneuralen Cluster die Fähigkeit, sich zur SMZ zu entwickeln. Eine solche Gruppe von äquipotenten Zellen wird auch als Äquivalenzgruppe bezeichnet. Die Definition von Äquivalenzgruppen ist ein grundlegendes Prinzip der Entwicklung von Metazoen. Im Fall des proneuralen Clusters entwickelt sich jedoch nur eine definierte Zahl, in der Regel nur ein bis zwei der circa 20 bis 30 äquipotenten Zellen eines proneuralen Clusters, zu SMZs (vgl. Abb. 3D mit 3G), während sich der Rest schließlich zu Epidermoblasten entwickelt und die Expression der proneuralen Gene abschaltet. Dies ist in Abbildung 3G zu sehen. Dort sind die proneuralen Cluster im Bereich des Notums dargestellt. Auffallend ist die viel höhere Expression in einer oder zwei Zellen in den jeweiligen Clustern. Dies sind die sich entwickelnden SMZs. Die Akkumulation hoher proneuraler Expression ist das erste Zeichen der SMZ-Differenzierung. Aus dieser Beobachtung folgt, dass es einen Selektionsprozess gibt, der eine definierte Zahl von Zellen bestimmt, die sich zur SMZ entwickeln können und den Rest der Zellen instruiert, auf ein anderes Entwicklungsprogramm (Epidermoblast) umzuschalten.

Die Selektion der Vorläuferzelle

Die Gene, deren Produkte den Selektionsprozess vermitteln, zeichnen sich dadurch aus, dass ihr Funktionsverlust zur Bildung von Borstenbüscheln an denjenigen Positionen führt, an denen normalerweise nur eine Borste gebildet wird. Die Charakterisierung dieser Gene zeigte, dass ihre Produkte Mitglieder eines Signalweges sind, der die Kommunikation zwischen Zellen vermittelt. Dieser Signalweg wurde in *Drosophila melanogaster* entdeckt und nach dem Defekt benannt, der bei Ausfall nur einer der beiden Genkopien (heterozygote Situation) des namensgebenden Gens entsteht: Es bilden sich Kerben im Flügel der Fliege, weshalb das zugehörige Gen *Notch* (englisch für Kerbe) genannt wurde. Der Notch-Signalweg ist einer der im Tierreich am häufigsten vorkommenden Signalwege und an einer großen Zahl von entwicklungsbiologischen und homöostatischen Prozessen beteiligt.² Im Menschen spielt er darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Entstehung vieler Krankheiten. Das Spektrum reicht vom Schlaganfall und Herzinfarkt bis zur Entstehung vieler Krebsarten. Viele Aspekte der Signalentstehung, der Regelung seiner Aktivität und auch der Signalweiterleitung in der Zelle sind bei *Drosophila* erarbeitet und in den höheren Säugetieren bestätigt worden.

Im Fall des proneuralen Clusters sendet die Zelle, die sich als Erstes zum SMZ-Schicksal entschieden hat, durch den Notch-Signalweg ein inhibierendes Signal an ihre Nachbarzellen (Abb. 4A). Dieses Signal hemmt die umgebenden Zellen, ebenfalls das SMZ-Schicksal zu wählen. Stattdessen verwirklichen sie das alternative Epidermoblastenschicksal. Der Prozess der SMZ-Selektion wird auch als laterale Inhibition bezeichnet. Der Ausfall des Notch-Signalweges und damit der lateralen Inhibition führt dazu, dass sich alle Zellen der proneuralen Cluster zu SMZs entwickeln (Abb. 4B). Die Bildung der überzähligen SMZs führt folglich zur Bildung von Borstenbüscheln in der adulten Fliege.

² Zur Übersicht siehe Bray (2006).

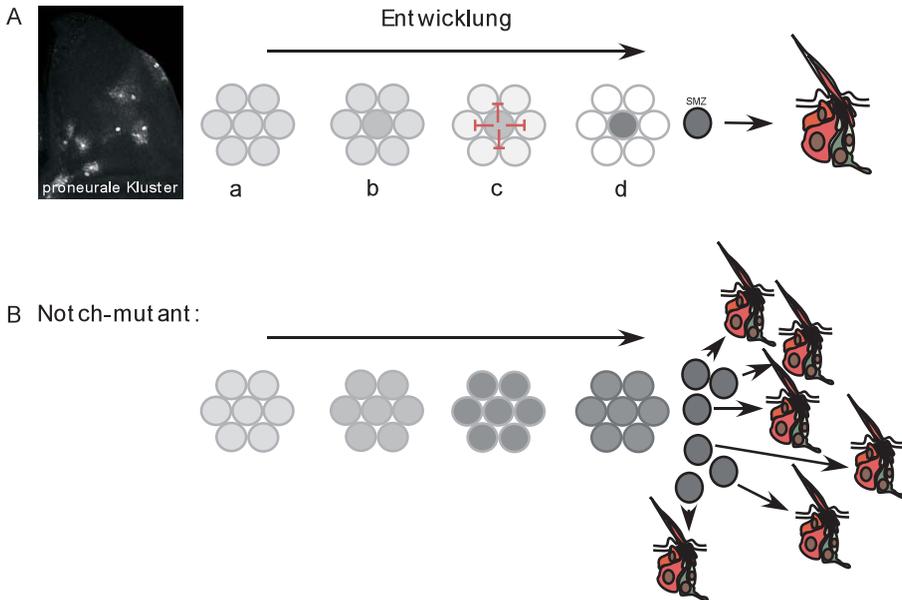


Abb. 4: Selektion der SMZ aus dem proneuralen Cluster. **(A)** Selektion im Wildtyp. **(Aa)** Im frühen Cluster besitzen alle Zellen die gleiche proneurale Aktivität beziehungsweise exprimieren die proneuralen Gene in gleicher Stärke. **(Ab)** Durch Fluktuationen oder gezielte äußere Einflüsse erhält eine Zelle des Clusters etwas mehr proneurale Aktivität (dunklere Zelle). **(Ab–Ad)** Dieser minutiöse Unterschied wird anschließend durch den in Abbildung 5 beschriebenen Mechanismus der lateralen Inhibition erst verstärkt und dann in eine Alles-oder-nichts-Situation umgewandelt. Als Resultat des Selektionsprozesses entwickelt sich eine der Zellen zur SMZ und es kommt zur Bildung eines Borstensensillum. **(B)** SMZ-Bildung in einer Imaginalscheibe ohne funktionalen Notch-Signalweg. Alle Zellen des proneuralen Clusters schalten den SMZ-spezifischen Marker an. Dies zeigt, dass sich bei Ausfall des Notch-Signalweges alle Zellen zu SMZs entwickeln. **(Ba–Bd)** Entwicklung eines proneuralen Clusters in Notch-mutanten Flügelimaginalscheiben. Da sich alle Zellen des Clusters zu SMZs entwickeln, bildet sich ein Büschel von Borstensensillen, und das SMZ-Schicksal wird nicht auf eine Zelle des Clusters beschränkt.

Die laterale Inhibition ist ein fundamentaler Mechanismus, der bei vielen Entwicklungsprozessen in einer Vielzahl von Tieren auftritt. Da man den Notch-Signalweg als Vermittler des Prozesses identifiziert hatte, war es zum ersten Mal möglich, diesen Mechanismus auf molekularer Ebene zu studieren. Deshalb ist dieser Prozess während der SMZ-Selektion sehr intensiv und sehr detailliert erforscht worden. Die Untersuchungen haben dabei einen sehr eleganten und effizienten Mechanismus aufgedeckt (Abb. 4, 5).

Nach dem aktuell gültigen Modell sendet die entstehende SMZ mittels des Signalproteins Delta (Dl) ein hemmendes Signal aus, das vom Notch-Rezeptor der Nachbarzellen empfangen wird. Die Aktivierung führt erst zur Reduktion und schließlich, durch die Suppression der Expression der proneuralen Gene *ac* und *sc*, zum Verlust der proneuralen Aktivität in den signalempfangenden Zellen. Die Untersuchungen zeigen, dass anfangs alle Zellen eines proneuralen Clusters eine ähnliche proneurale Aktivität besitzen und

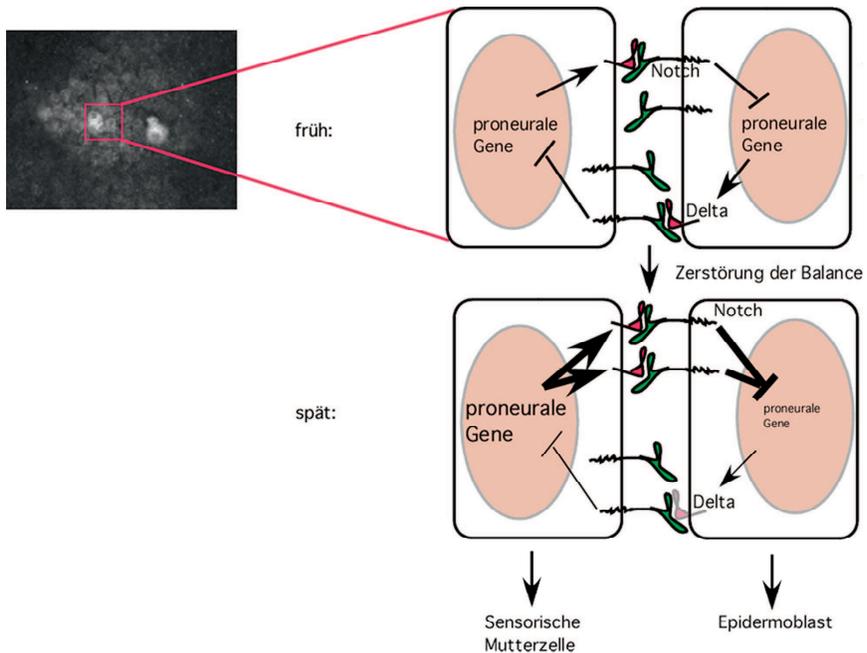


Abb. 5: Mechanismus der durch den Notch-Signalweg vermittelten lateralen Inhibition während der Selektion der SMZ. Dargestellt sind nur zwei benachbarte Zellen im proneuralen Cluster. Die linke Zelle wird die SMZ. Im frühen Cluster exprimieren beide Zellen die gleiche Menge an proneuraler Aktivität. Da die proneuralen Proteine die Expression von DI aktivieren, sind sie auch gleich potent, ihre Nachbarn zu hemmen und somit bei diesen das SMZ-Schicksal zu unterdrücken. Im Verlauf der Entwicklung wird diese Balance durchbrochen und eine Zelle (hier die linke) erhält etwas mehr proneurale Aktivität als ihre Nachbarn. Diese Zelle exprimiert mehr DI und kann den Notch-Signalweg in den Nachbarzellen effizienter aktivieren. Dies führt dort zur Reduktion der Expression der proneuralen Gene und damit auch zu reduzierter Expression von DI. Durch die abgeschwächte DI-Expression ist auch die Fähigkeit der Zellen, ihre Nachbarn zu hemmen, vermindert und die zukünftige SMZ (linke Zelle) kann mehr und mehr proneurale Aktivität akkumulieren.

sich gegenseitig durch den Notch-Signalweg hemmen (Abb. 4Aa, Abb. 5). Diese balancierte Situation wird durch kleine Ungleichheiten in der proneuralen Aktivität zwischen den Zellen aus dem Gleichgewicht gebracht. Als Ergebnis besitzt eine Zelle des Clusters etwas mehr proneurale Aktivität (Abb. 4Ab). Dieses Ungleichgewicht wird durch einen regulatorischen Feedback-Loop im genetischen Netzwerk verstärkt. Ein Zielgen der proneuralen Transkriptionsfaktoren ist das Gen, das für das DI-Signal kodiert (Abb. 5). Damit ist die Fähigkeit einer Zelle, den Notch-Signalweg in den Nachbarzellen zu aktivieren und damit diese Zellen vom neuronalen Schicksal abzuhalten, abhängig von der Stärke ihrer proneuralen Aktivität. Die Kopplung der proneuralen Aktivität mit der Fähigkeit zur lateralen Hemmung führt dazu, dass kleine Unterschiede in der proneuralen Aktivität zwischen den Zellen eines proneuralen Clusters erst verstärkt und dann in eine Alles-oder-nichts-Situation überführt werden. Eine Zelle, die durch Fluktuationen ein wenig mehr Aktivität besitzt,

kann ihre Nachbarn auch etwas stärker hemmen. Dies führt in den Nachbarzellen zu einer Abschwächung der Expression der proneuralen Gene und verminderter proneuraler Aktivität, was letztendlich auch zu reduzierter DI-Expression und zur Reduktion ihrer Fähigkeit, selbst Nachbarn zu hemmen, führt (Abb. 5). Das Resultat dieser Rückkopplungsschleife ist, dass am Ende des Selektionsprozesses die gebildete SMZ sehr hohe proneurale Aktivität besitzt, während die Nachbarzellen keine Aktivität mehr aufweisen. Mit diesem Selektionsmechanismus wird das neurale Schicksal innerhalb einer Äquivalenzgruppe auf eine Zelle beschränkt.

Die „Ausbeute“ aus dem Studium der Borste

Das Studium der Borstenentwicklung hat zum Verständnis einiger grundlegender Fragen der Entwicklungsbiologie beigetragen. Eine wichtige Frage ist die nach den Mechanismen der Musterbildung. Wie erwähnt sind die Makrochaeten in einem präzisen Muster auf dem Thorax angeordnet. Wie ein solches Muster erstellt wird, ist eine grundlegende Frage der Entwicklungsbiologie. Letztendlich will man verstehen, wie während der Entwicklung eines Organismus sich die einzelnen Zelltypen gleichzeitig differenzieren und korrekt in einer funktionellen Einheit, einem Muster, angeordnet werden. Dabei muss letztendlich jede einzelne, anfangs pluripotente Zelle eines Organismus wissen, welches Entwicklungsschicksal sie aus den vielen möglichen Schicksalen auswählen und verwirklichen soll. Das heißt, die Musterbildung muss ein Muster mit der größtmöglichen Auflösung, bis auf eine einzelne Zelle, erzeugen.

Eines der ersten Beispiele für einen Prozess mit diesem hohen Auflösungsgrad war die Selektion der SMZ. Die Strategie, die bei diesem Prozess angewandt wird, ist im ersten Schritt die Definition einer Äquivalenzgruppe, die erst einmal grob die Position der SMZ in der Flügelimaginalscheibe definiert. Im zweiten Schritt wird aus dieser Gruppe von Zellen eine bestimmte Zahl von Zellen selektiert. Bei diesem Ablauf kommt es schrittweise zur Determation einer einzigen Zelle im sich entwickelnden Organismus.

Wie werden nun die proneuralen Cluster definiert? Die Untersuchungen zeigten, dass jeder Cluster individuell durch Kombination von so genannten „*pre-patterning*-Genen“ induziert wird, die in viel größeren Bereichen/Domänen exprimiert sind als die proneuralen Cluster. Oft ist es der Bereich der Überlappung der Expressionsdomänen der *pre-patterning*-Gene, der die Position der proneuralen Cluster definiert. Man kann heute den Ablauf der Prozesse, die zur Determation bestimmter SMZs von *Drosophila* benötigt werden, aneinanderreihen und so in einigen Fällen die Entwicklung lückenlos bis zum befruchteten Ei zurückverfolgen. Das Studium der Determation der SMZ hat also konkret Mechanismen und zugrunde liegende Prinzipien aufgedeckt, die zur Musterbildung in *Drosophila* beitragen.

Zwei weitere offensichtliche Fragen ergeben sich aus dem Studium der Borstenentwicklung:

1. Wirken die oben beschriebenen Netzwerke oder zumindest dieselben Strategien auch bei der Determation der Vorläuferzellen anderer Teile des Nervensystems von *Drosophila*?
2. Sind die aufgedeckten Netzwerke oder Strategien von grundlegender Bedeutung und wirken sie auch in anderen Tieren oder sogar beim Menschen?

Man kann auf die erste Frage eindeutig mit Ja antworten. Hier seien nur zwei Beispiele erwähnt: die Determination der Neuroblasten des zentralen Nervensystems³ und die Determination der R8-Fotorezeptorzelle während der Augenentwicklung.⁴

Das zentrale Nervensystem von *Drosophila* wird während der Embryogenese gebildet und beginnt mit der Determination von Stammzellen, die durch asymmetrische Teilungen die Vorläuferzellen der Nerven- und Gliazellen des Gehirns bilden. Diese Stammzellen werden Neuroblasten genannt und gehen aus proneuralen Clustern mit Hilfe der notchvermittelten lateralen Inhibition hervor. Auch bei der Definition dieser proneuralen Cluster sind *achaete* und *scute* zusammen mit einem weiteren proneuralen Gen des AS-Genkomplexes, *lethal of scute (l'sc)*, von entscheidender Bedeutung. *l'sc* kodiert für einen mit *ac* und *sc* verwandten Transkriptionsfaktor. Fehlt die Funktion dieser proneuralen Gene, so wird ein großer Teil der Neuroblasten nicht gebildet.

Wie die meisten Insekten besitzt *Drosophila* Komplexaugen, die aus circa 700 Einzelaugen, so genannten Ommatidien, zusammengesetzt sind. Jedes Ommatidium enthält acht Fotorezeptorzellen, R1–8. Sie liegen im Zentrum des Ommatidiums und sind von akzessorischen Zellen (Pigmentzellen und Linsenzellen) umgeben. Die Entwicklung eines Ommatidiums beginnt mit der Determination der R8-Fotorezeptorzelle in der Augemarginalscheibe. Nach ihrer Determination rekrutiert R8 dann in einer definierten Reihenfolge die restlichen Fotorezeptorzellen und akzessorischen Zellen. Für die Bildung der Ommatidien ist die Determination von R8 deshalb essenziell: Wird sie nicht gebildet, so werden auch die anderen Zellen nicht determiniert und es kommt zum Verlust des Ommatidiums beziehungsweise des gesamten Auges. Das Prinzip der R8-Determination ähnelt somit dem der SMZ-Selektion. Allerdings wirkt hier ein anderes proneurales Gen, *atonal (ato)*. Der Verlust von *ato* führt zum Verlust der Augen. Das von *ato* kodierte Protein gehört zu einer anderen Untergruppe derselben Familie von Transkriptionsfaktoren, der auch *ac*, *sc* und *l'sc* angehören, und ist in der entscheidenden Phase der R8-Determination in Clustern exprimiert. Die Selektion der R8 aus der R8-Äquivalenzgruppe (Cluster) geschieht wieder durch notchvermittelte laterale Inhibition. In diesem Fall ist also die Strategie der Bildung des proneuralen Clusters erhalten geblieben, obwohl ein anderes Gen als proneurales Gen wirkt.

Abschließend ist festzuhalten, dass in *Drosophila* die Nervensystementwicklung mit der Bildung von Vorläuferzellen beginnt. Diese werden in der Regel durch den Notch-Signalweg aus proneuralen Clustern selektiert, die durch die Expressionsdomänen der proneuralen Gene definiert werden. Die Aktivität der proneuralen Gene verleiht den Zellen des Clusters die Fähigkeit zur neuronalen Differenzierung.

Wird diese Strategie der Determination der neuronalen Vorläuferzellen auch in den Wirbeltieren angewandt? Bisherige Ergebnisse legen diesen Schluss nahe. Man hat die Homologen der proneurale Gene auch in den Wirbeltieren bis hin zur Maus und dem Menschen gefunden. Ihre Inaktivierung führt in der Maus, zumindest in einigen Fällen, zum Verlust von Teilen des Nervensystems, während ihre ektopische Expression zur Bildung von ektopischem Nervengewebe führt. Des Weiteren wird der Notch-Signalweg in einem bemerk-

³ Zur Übersicht siehe Gomez-Skarmeta *et al.* (2003).

⁴ Zur Übersicht siehe Frankfort und Mardon (2002).

kenswert ähnlichen Mechanismus benötigt, um einzelne Vorläuferzellen aus proneuralen Clustern zu selektieren.⁵

Hervorzuheben ist, dass die in *Drosophila* erzielten Ergebnisse für die Erforschung der Determination der Vorläuferzellen bei Wirbeltieren eine entscheidende Vorlage geliefert haben. Sie dienen als Orientierung, um die beteiligten Gene und die von ihnen vermittelten Mechanismen zu identifizieren. Dieses Beispiel zeigt, wie nützlich das Studium eines Entwicklungsprozesses in einem weniger komplexen Modellorganismus sein kann, um die weitaus komplexere Entwicklung der Wirbeltiere zu verstehen und einen gezielten Einstieg in deren Analyse zu ermöglichen. Dies ist deshalb besonders wichtig, weil diese Organismen genetisch und experimentell schwerer zugänglich sind.

Die Funktion von *Klumpfuss*

Obwohl die Mechanismen der Determination der SMZ schon sehr gut erforscht sind, werden auch weiterhin neue Elemente und Mechanismen aufgedeckt, die eine wichtige Rolle bei der Determination der SMZ spielen. Ein Beispiel ist das Gen *klumpfuss* (*klu*), das in meinem Labor gefunden wurde.⁶ Der Ausfall seiner Funktion führt zum Verlust vieler Borsten und zudem zu starken Beindefekten, die dem Gen seinen Namen gegeben haben (Abb. 6E, F).

klu kodiert ebenfalls für einen Transkriptionsfaktor, der aber strukturell nicht mit den proneuralen Faktoren verwandt ist, sondern zusammen mit dem Wilms-Tumorsuppressorprotein WT-1 eine Subgruppe der EGR-Proteinfamilie bildet. Die Analyse der Borstendefekte in *klu*-Mutanten zeigte, dass die entsprechenden SMZs in den Imaginalscheiben fehlen (vgl. Pfeile in Abb. 6G, H). Weiter führt die ektopische Expression von *klu* wie im Fall der proneuralen Gene zur Bildung überzähliger Borsten (Abb. 6A, B) und dementsprechend zu überzähligen SMZs (Abb. 6 C, D). Diese Analyse zeigt, dass die Funktion von *Klu* für die Determination der SMZ benötigt wird. Allerdings kann die ektopische Expression von *klu* alle exprimierenden Zellen in SMZs verwandeln, was bei der Expression der proneuralen Gene nicht der Fall ist, da die dort wirkende laterale Inhibition dafür sorgt, dass sich einige Zellen zu Epidermoblasten entwickeln. Unsere Untersuchungen zeigen, dass *Klu* als Transkriptionsfaktor wirkt, der sowohl die Expression von Genen abschaltet als auch die Aktivität der proneuralen Faktoren fördert. Dies macht es wahrscheinlich, dass *Klu* die Aktivität der proneuralen Gene indirekt über die Suppression der Expression eines Antagonisten der proneuralen Aktivität fördert (Modell in Abb. 6I). Der Antagonist ist nicht bekannt und wird momentan in meinem Labor mit dem in *Drosophila* zur Verfügung stehenden Arsenal an genetischen und molekularbiologischen Methoden gesucht.

Ein besonders interessanter Aspekt unserer Untersuchungen war die Erkenntnis, dass die Expression von *klu* dazu führt, dass sich Zellen der Imaginalscheiben zu SMZs entwickeln, die deutlich außerhalb der proneuralen Cluster zu liegen scheinen. Das bedeutet, dass auch diese Zellen proneurale Aktivität besitzen, die durch die Expression von *klu* so verstärkt wird, dass diese den Schwellenwert übersteigt, der für die SMZ-Entwicklung notwendig ist. Wir konnten weiter mit genetischen Experimenten zeigen, dass diese proneurale Aktivität von *ac* und *sc* vermittelt wird, die Expressionsdomänen von diesen

⁵ Zur Übersicht siehe Gomez-Skarmeta *et al.* (2003).

⁶ Vgl. Kaspar *et al.* (2008).

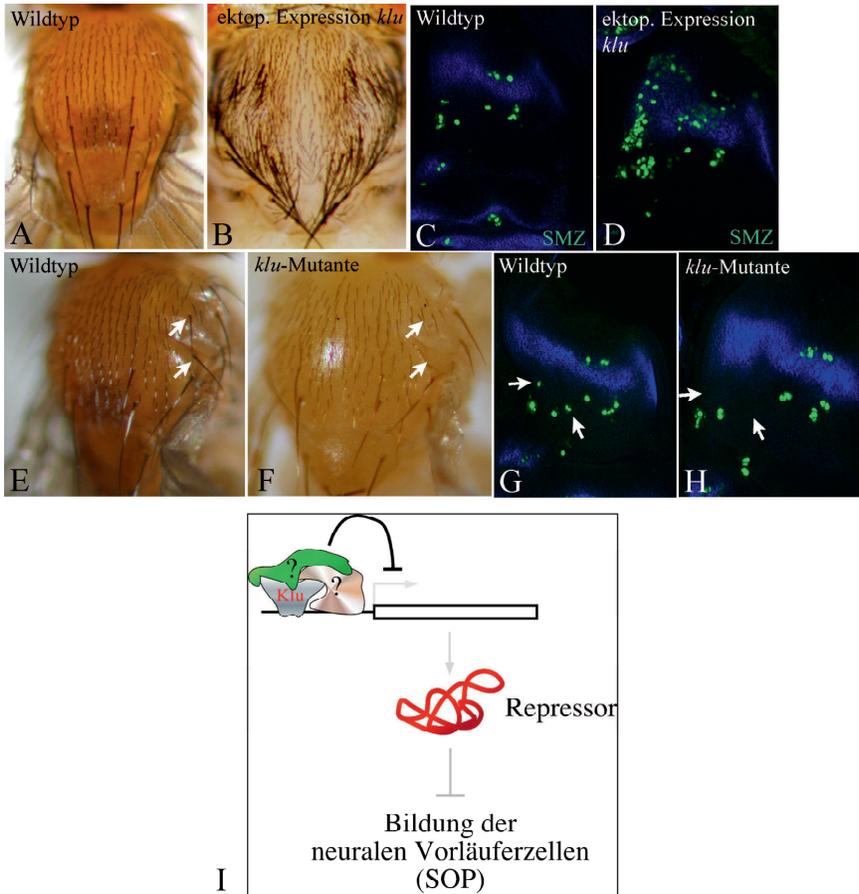


Abb. 6: Analyse der Funktion von *klu* während der Borstenentwicklung. (A–D) Ektopische Expression von *klu*: Es kommt zur Bildung von überzähligen Borsten und SMZs. (E–H) Der Verlust der *klu*-Funktion führt zum Verlust von Borsten (Pfeile in E, F) und entsprechender SMZs (markiert mit den Pfeilen in G, H). (I) Modell des von Klu vermittelten Mechanismus. Klu unterdrückt die Expression eines unbekanntes Antagonisten, der die SMZ-Bildung verhindert. Durch die Unterdrückung dieses Antagonisten verstärkt Klu indirekt die Aktivität der proneuralen Gene.

Genen also größer sind als bislang angenommen, und haben deshalb begonnen, das Expressionsmuster der beiden proneuralen Gene genauer zu untersuchen. Dabei beobachten wir, dass diese proneuralen Gene in der Tat viel weitläufiger exprimiert werden als bisher beschrieben und die bekannten Cluster nur Spitzen innerhalb der Expressionsdomäne darstellen. Des Weiteren zeigen unsere Untersuchungen, dass der Notch-Signalweg auch eine Rolle bei der Definition dieser Spitzen spielt und die proneurale Aktivität zwischen den Clustern unterdrückt. Diese neuesten Untersuchungen decken einen weiteren Aspekt der Determination der SMZs auf, und es wird interessant sein zu sehen, ob auch hinter die-

sem von *klu* vermittelten Prozess ein grundlegendes Prinzip steckt, das in vielen anderen Metazoen wirkt.

Danksagung

Die Arbeit in meinem Labor wäre nicht möglich ohne die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie die Sonderforschungsbereiche 572 in Köln und 590 in Düsseldorf. Insbesondere danke ich den Mitgliedern meines Labors, ohne deren experimentelles Geschick, Ausdauer und intellektuellen Beitrag keine gute wissenschaftliche Arbeit möglich wäre. Ich möchte mich weiter bei meinen neuen Kollegen in der Wissenschaftlichen Einrichtung Biologie der Heinrich-Heine-Universität für die freundliche Aufnahme und die Starthilfe bedanken.

Literatur

- BRAY, S. J. (2006). „Notch signalling: a simple pathway becomes complex“, *Nature Reviews in Molecular Cell Biology* 7, 678–689.
- FRANKFORT, B. J. und G. MARDON (2002). „R8 development in the Drosophila eye: a paradigm for neural selection and differentiation“, *Development* 129, 1295–1306.
- GOMEZ-SKARMETA, J. L., S. CAMPUZANO und J. MODOLLEL (2003). „Half a century of neural prepatterning: the story of a few bristles and many genes“, *Nature Reviews in Neuroscience*. 4, 587–598.
- KASPAR, M., M. SCHNEIDER, W. CHIA und T. KLEIN (2008). „Klumpfuss is involved in the determination of sensory organ precursors in Drosophila“, *Developmental Biology* 324, 177–191.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332