

Klaus Sander (1929 – 2015) und die Renaissance der Entwicklungsbiologie in Deutschland

Werner A. Müller



Foto: Ulrich Nauber

Renaissance bedeutet Wiederbelebung des Vermächtnisses vergangener Epochen und dessen Weiterentwicklung in die Zukunft. Eine Wiederbelebung der Entwicklungsbiologie in Deutschland nach ihrem Zusammenbruch im zweiten Weltkrieg tat Not, ihre Fortentwicklung mit Methoden der Genetik stand an. Klaus Sander half wie kaum ein anderer an deutschsprachigen Universitäten, diese Herausforderungen anzunehmen und zu bewältigen.

Eine persönliche Bemerkung vorweg

Dieser Beitrag möchte nicht nur das Andenken eines verdienten Forschers und Lehrers ehren; er stellt diesem Anliegen einen Abriss der neueren biologischen Wissenschaftsgeschichte in Deutschland voraus. Die Rückbesinnung auf Pioniertaten der Biologie war ein Herzensanliegen Klaus Sanders und so ist dieser Beitrag auch als Wahrnehmung seines Vermächtnisses zu verstehen.

Ich selbst kannte Klaus Sander aus wenigen persönlichen Begegnungen. Die erste war, als er 1963 in Freiburg seinen Bewerbungsvortrag für ein neu eingerichtetes Extraordinariat hielt. Das Zoologische Institut der Universität Freiburg war damals mit Otto Köhler und Bernhard Hassenstein wie an vielen anderen deutschen Universitäten ganz auf Verhaltensbeobachtung und Verhaltensphysiologie ausgerichtet. Die große Zeit der zell- und entwicklungsbiologischen Entdeckungen und der allgemein-biologischen Theoriebildung am Freiburger Zoologischen Institut unter August Weismann und Hans Spemann war Geschichte; ihre Arbeiten kamen in Vorlesungen nicht oder allenfalls am Rande vor. Otto Mangold, der Schüler und Nachfolger Spemanns, war (was ich nicht wusste) 1945 wegen seiner bekennenden Mitgliedschaft in der

NSDAP entlassen und seine Arbeitsgruppe ausgelagert worden an ein für ihn unter der Schirmherrschaft des Fürstenhauses von Fürstenberg eingerichtetes Institut in der alten Post in Heiligenberg am Bodensee, wo ich als studentische Hilfskraft von Spemanns epochemachenden Arbeiten erfuhr. Als Klaus Sander 1963 seinen Vortrag hielt, stand ich kurz vor meiner Doktorprüfung. Ich war tief beeindruckt; denn mit seinen Arbeiten an der Zikade *Euscelis* fand er Anschluss an die klassische Zeit der Entwicklungsbiologie und er wagte es, von Gradienten zu sprechen - bei den wenigen namhaften Entwicklungsbiologen, welche die Kriegszeit überlebt hatten, wie Friedrich Seidel in Marburg und Gerhard Krause in Würzburg, ein verpönter Begriff (was ich selbst in kontroversen Diskussionen mit diesen Altmeistern erfahren musste).

Zum letzten Mal begegnete ich Klaus Sander 2007 in Freiburg, als er mir half, ein verschollenes Werk August Weismanns zu Gesicht zu bekommen. Als Doktorand des jungen, aus Tübingen nach Freiburg gekommenen wissenschaftlichen Assistenten und Dozenten Carl Hauenschild („*Zoologie 2013*“, *Mitteilungen der DZG*: 61-69), der Arbeiten aus dem Bereich der Fortpflanzungs- und Entwicklungsbiologie vergab, hatte ich mich mit einem marinen Hydrozoon namens *Hydractinia* befasst und dabei auch interstitielle Stammzellen dargestellt und ihren Beitrag zur Keimbahn erschlossen; Vorarbeiten dazu hatte Hauenschild schon am MPI in Tübingen geleistet. Dass Weismann schon über Hydrozoen gearbeitet hatte, war mir als Doktorand nicht bekannt gewesen und allgemein in

Vergessenheit geraten; seine Originalarbeiten waren verschollen. Erst als ich in Vorbereitung auf ein Review die Spuren zu den Quellen der Begriffe „Keimbahn“, „Urkeimzellen“ und „Stammzellen“ zurückverfolgte, fand ich in Weismanns „*Vorträgen über Deszendenztheorie*“ Bilder zur Wanderung der Keimzellen in Hydropolyphen, und damit zu seiner Arbeit „Die Entstehung der Sexualzellen bei Hydromedusen“. Ich fragte Klaus Sander, ob dieses Werk noch aufzutreiben sei, und siehe da, er hatte es gefunden. Es war in der Kriegszeit zusammen mit Schriften Spemanns ausgelagert gewesen und damit dem Brand des zerbombten Zoologischen Instituts entgangen. Das Werk stellte sich als riesiger Foliant heraus mit zahlreichen, teils farbigen Kupferstichen. Hier findet man Begriffe wie Keimbahn und Urkeimzellen und zu meiner großen Überraschung fand ich darin auch *Hydractinia* beschrieben und in diesem Abschnitt taucht erstmals der Begriff „Stammzellen“ auf.

Ich bin Klaus Sander für seine Bemühungen, die weitgehend in Vergessenheit geratene klassische Entwicklungsbiologie wieder zu beleben, zu großem Dank verpflichtet.

Erinnerung an große Pioniere der Forschung in großer Zeit

Bereits als noch junger Dozent war Klaus Sander bemüht, in Vorlesungen und Schriften die große Epoche der Entwicklungsbiologie in Erinnerung zu rufen; im Schriftenverzeichnis ist dies seit 1973 dokumentiert. Die Mehrzahl der betreffenden Beiträge Sanders erschienen in der traditionsreichen Zeitschrift

Wilhelm Roux's Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen, die er ab 1976 selbst als Herausgeber leiten sollte und die heute umbenannt ist in *Development, Genes & Evolution*. Nicht von ungefähr publizierte Sander in dieser weltweit ältesten Zeitschrift der Entwicklungsbiologie und nicht von ungefähr sind es überwiegend deutsche Forscher, die hier gewürdigt werden; es spiegelt dies die damals beherrschende Stellung der Zell- und Entwicklungsbiologie an deutschsprachigen Forschungsstätten wider. Im Folgenden seien einige Persönlichkeiten aufgeführt, deren epochemachende Werke Klaus Sander in historischen Rückblicken zu würdigen wusste, nicht ohne auch das mit der Forschung stets verbundene Risiko des Irrs und Scheiterns deutlich zu machen.

Theodor Schwann (1810-1882) mit Matthias Schleiden Begründer der Zelltheorie: Auch das Ei ist, oder enthält, eine Zelle.

Ernst Haeckel (1834-1919) und **Sanders Begriff des phylotypischen Stadiums**. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass Klaus Sander unter Bezug auf die Befunde des großen Pioniers der Embryologie Carl Ernst von Baer (1792-1876) und in Korrektur zu Haeckels allzu großzügig idealisierten Darstellung der äußeren Morphologie von Wirbeltierembryonen den Begriff „phylotypisches Stadium“ vorschlug, um jenes Stadium zu kennzeichnen, in dem Embryonen in ihrer inneren Anatomie die grundlegenden stammestypischen Merkmale aufweisen, wie Notochord (Chorda dorsalis), dorsales Neuralrohr, ventrales Herz, Vorderdarm mit Kiementaschen bei Wirbeltieren.

August Weismann (1834-1914) und **entwicklungssteuernde Determinanten**. August Weismann, der damals weltbekannte Zoologe aus Freiburg i.Br., befasste sich viel mit Vererbung im Zusammenhang von Evolution, wandte sich gegen die bis dahin allgemein herrschende Auffassung, die Umwelt habe direkten Einfluss auf das Erbgut (er war Anti-Lamarckist), war aber auch bedeutender Zell- und Entwicklungsbiologe. Weismann entwickelte das Konzept der Keimbahn, einer gesonderten Zelllinie, die von der befruchteten Eizelle im Embryo hinführt zu den Urkeimzellen, den Stammzellen der Keimzellen und damit den Gründerzellen der nächsten Generation. Weismann erkennt, dass im Insekten-Embryo Urkeimzellen sehr früh beiseitegelegt werden und sich nicht wie die somatischen Zellen am Aufbau des Embryos beteiligen. Weismann bezeichnet die Urkeimzellen im Fliegenembryo mit Referenz auf ihre Lage als "Polzellen", eine Bezeichnung, die auch heute noch im Gebrauch ist. Damit war der Hinweis gegeben, dass am Hinterpol des Eies schicksalsbestimmende Komponenten lagern. Komponenten, die Zellen in die Linie der Keimbahn leiten, werden heute in Anlehnung an Weismann „Keimplasma“ genannt; doch ist die Übernahme dieses Begriffes in diesem Fall nicht gerechtfertigt; denn Weismann verstand unter „Keimplasma“ die Summe der damals noch unbekanntem materiellen Träger des Erbgutes und er meinte, in somatischen Zellen werde dieses Gut im Zuge wiederholter asymmetrischer Teilungen differentiell den Tochterzellen mitgegeben. Das Hinterpolmaterial des Dipteren-

Eies enthält jedoch, wie wir heute wissen, nicht nur Keimzellen-determinierende Komponenten, sondern auch Komponenten, welche die gesamte Körperorganisation mitbestimmen, und solche Komponenten sollten Klaus Sander und seine Mitarbeiter zum Hauptthema ihrer Forschung machen.

Wilhelm Roux (1850-1924) und die Determination der Körperachsen.

Roux, Spross einer Hugenottenfamilie, der an verschiedenen deutschen Universitäten, zuletzt in Halle, lehrte, beschreibt wie auch Eduard Strasburger das Verhalten der Chromosomen. Er berichtet in „Über die Bedeutung der Kerntheilungsfäden“, der „Mutterfaden“ spalte sich durch „Teilung unter Erhaltung der Anordnung der Länge nach in zwei Tochterfäden“, meint aber in Anlehnung an Weismann, es gäbe auch qualitativ differenzielle Verteilung des Kernmaterials. In seinen Bemühungen, eine experimentelle Embryologie zu etablieren, hatte Roux mit einer heißen Nadel eine der ersten beiden Zellen (Blastomeren) des Froschkeims zerstört und erhielt, weil er die abgetötete Zelle nicht entfernte, Halbembryonen. Er meinte damit die Mosaiktheorie der Entwicklung begründen zu können, wonach jeder Tochterzelle schon früh durch ein Muster von Determinanten, das im Ei niedergelegt sei, ihr Schicksal zugewiesen bekomme. Regulative Prozesse und Regenerationsvermögen widerlegten zwar eine solch strikte frühe Determination, doch geben nach heutigem Wissensstand bei allen experimentell zugänglichen tierischen Keimen cytoplasmatische Komponenten eine erste

Orientierung bei der Ausrichtung (mindesten einer) der Körperachsen.

Von bleibendem Wert waren Roux's Beobachtungen zur Determination der Körperachsen im Amphibienkeim (*Rana esculenta*). Indem er den Zutritt der Spermien zum Ei auf eng umschriebene Bereiche einschränkte, zeigt er, dass der graue Halbmond und im weiteren Verlauf der Urmund – zwei Markerstrukturen für die Lage der künftigen Körperlängsachse – immer diametral gegenüber dem Spermien-Eintrittsort entstehen. Heute sind mit WNT und beta-Catenin, zentralen Elementen des kanonischen WNT-Signalweges, wesentliche schicksalsbestimmende Komponenten des Eies molekular identifiziert; sie werden nach dem Kontakt des Spermiums mit der Eizellmembran vom vegetativen Eipol („Südpol“) zum Ort des künftigen Urmundes verlagert, von wo sie als Signale des „Spemann-Organisators“ (s. unten) in Form von Gradienten ausstrahlen und, in Kooperation mit weiteren Genprodukten wie *gooseoid*, *siamois*, *cordin*, und *noggin*, das Muster der posterioren Körperregion bestimmen.

Wenn Roux im Titel seiner Zeitschrift den Begriff „Mechanik“ benutzte, so, laut Sander, in der Terminologie des 18. Jahrhunderts, in der „Mechanik“ gleichbedeutend war mit „natürliche (physikalische) Ursachen.“

Hans Driesch (1867-1941): Zuteilung des gesamten Erbmaterials an alle Zellen aber Schicksalsbestimmung durch Positionsinformation. Driesch war u.a. Privatdozent in Heidelberg und befreundet mit Curt Herbst (1866 – 1946), der die besondere Wirkung von Lithium-Io-

nen auf den Seeigelkeim gefunden und damit einen Beitrag zur Gradiententheorie (s. unten unter T. Boveri) geleistet hatte. Driesch hielt sich viel am meeresbiologischen Institut in Triest und an der neu gegründeten *Stazione Zoologica* in Neapel auf, wo oft auch Curt Herbst, die Brüder Richard (1850 – 1937) und Oscar Hertwig (1849 – 1922), Theodor Boveri und Thomas Hunt Morgan (1866 -1945) weilten. Driesch war es gelungen, durch Trennen der ersten Tochterzellen des sich teilenden Seeigel-Eies ganze Zwillingslarven zu erhalten. Demnach mussten all diese Zellen das vollständige Erbmaterial enthalten. Der Zellkern behalte, im Gegensatz zu Weismanns Hypothese, in allen Zellen zeitlebens die „Totalität der Erbinformation“, kerngesteuerte chemische Synthesen organbildender Substanzen geschähen indes im Cytoplasma. Diese Auffassung erwies sich als zutreffend. Für Differenzierung, also unterschiedliches Verhalten und Schicksal der verschiedenen Zellen trotz gleicher und vollständiger genetischer Information, sei die Lage der Zelle im Ganzen, heute Positionsinformation genannt, verantwortlich, eine Auffassung, die auch Oscar Hertwig teilte, der zuvor schon die Befruchtung des Seeigeleies beschrieben und die Vereinigung des Spermien- und des Oocytenkerns als wesentlichen Vorgang erkannt hatte. Nach Drieschs Hypothese resultiere Positionsinformation aus induktiven Interaktionen über diffusible Substanzen, eine Vorstellung, die Lewis Wolpert (geb. 1929) aufgriff und populär machte. Driesch schließt aus seinen Experimenten, dass Lebewesen entgegen der Auffassung der Mechanizisten

keine Maschinen seien und führt in seinen späten Schriften vitalistisches Gedankengut wieder ein. In diesem Punkt folgte ihm die biologische Wissenschaft nicht.

Theodor Boveri (1862-1915): Kern-Cytoplasma Interaktionen und Gradiententheorie. Theodor Boveri, dieser stets kränkelnde aber äußerst sorgfältig beobachtende und experimentierende Zoologe aus Würzburg, gilt nicht nur im Urteil von Klaus Sander als einer der bedeutendsten deutschen Biologen. Er war mit dem großen amerikanischen Entwicklungsbiologen Edmund B Wilson (1856-1945) befreundet. Boveri beschreibt das Verhalten der Chromosomen im Ei des Spulwurms *Ascaris* (heute *Parascaris*) und des Seeigels, erkennt die Konstanz der Chromosomen im Zuge von Zellteilungen und deren Unerlässlichkeit für eine korrekte Entwicklung, doch erkennt er auch, dass im Keim von *Ascaris* das lokale Cytoplasma entscheidet, ob eine Zelle zu einer Zelle der Keimbahn (P-Zelle) wird und das große Sammelchromosom behält oder zu einer Somazelle (S-Zelle), in der das Sammelchromosom – eine Besonderheit der Ascariden unter den Versuchstieren - in Einzelchromosomen zerfällt. Experimentelle Basis waren Experimente zur Mehrfachbefruchtung (Dispermie) sowie zur Verlagerung cytoplasmatischer Komponenten und Ablation von Keimesteilen. Solche Experimente führten Boveri zur Begründung der Gradiententheorie: Die P-Zellen bekämen relativ mehr einer bestimmten cytoplasmatischen Komponente ihrer Mutterzelle zugeteilt als die S-Zellen. Auch im Seeigelkeim ist lokales Cytoplasma

von Bedeutung. Boveri erkennt, dass auch hier erste Differenzierungen im Embryo auf dem Zusammenspiel der Kerne mit cytoplasmatischen Determinanten beruhen. Besondere Bedeutung kommt dem Cytoplasma am vegetativen Eipol zu, wo sich als erster Ausdruck einer Differenzierung kleine, mobile Zellen, die Mikromeren, bilden und schließlich die Bildung des Urdarms (Gastrulation) einsetzt. Doch wenn die Mikromeren entfernt werden, kann auch weiter animalwärts („nordwärts“) liegendes Cytoplasma die Gastrulation starten, wenn auch zunehmend schwächer, je weiter die Distanz zum vegetativen Pol ist. Heute sind, wie im Froschkeim, mit *wnt*-RNA und beta-Catenin-Protein, Elemente der kanonischen WNT-Signalkaskade, entscheidende Komponenten dieses Plasmas identifiziert. Lithium-Ionen stimulieren dieses Signalsystem. Morphologisch hat dies zur Folge, dass „vegetative“ Organe, wie der Urdarm, sich vergrößern auf Kosten „animaler“ Organe, wie dem apikalen Wimpernschopf, einem Sinnesorgan der Larve.

Hans Spemann (1869-1941) und der Spemann-Organisator. Spemann, Schüler Boveris und langjähriger Leiter des Zoologischen Instituts in Freiburg, ist mit dem Ausdruck „*Spemann organizer*“ vermutlich der am meisten zitierte deutsche Biologe. Nach Thomas Hunt Morgan war er der zweite Zoologe, der den Nobelpreis für Medizin erhielt. Bereits seine Schnürungsversuche am Molchkeim, mit denen er miteinander verwachsene, inkomplette Zwillinge („Siamesische Zwillinge“) oder getrennte, vollständige eineiige Zwillinge erhielt, machten die be-

sondere Bedeutung der oberen Urmundlippe als Organisator deutlich. Ohne einen Teil dieser Lippe kann aus einem Embryofragment kein ganzes Tier entstehen. Die berühmten Transplantationsexperimente seiner Doktorandin Hilde Mangold mit diesem Organisator fanden in Spemann einen theoretisch geschulten Interpreten. Allerdings war Spemann kein Freund der Gradiententheorie. Spätere Untersuchungen sollten im Amphibienkeim (nun *Xenopus*) aber doch höchst bedeutende Gradienten wie die aufeinander senkrecht stehenden WNT- und BMP-Gradienten und viele weitere Gradienten offenlegen (Zusammenstellung in Mueller *et al.* 2015).

Klaus Sander und die Wiederbelebung der Gradiententheorie

Verlagerung organisierenden cytoplasmatischen Materials und Trennversuche analog zu Spemanns Schnürungsversuchen, nun am Insekten-Ei, waren Klaus Sanders Einstieg in die experimentelle Embryologie. Er findet in seinen Bemühungen um eine kohärente Interpretation zurück zur Gradiententheorie.

Die Gradiententheorie, von Boveri begründet und von anderen wie dem Amerikaner Charles M. Child (1869–1954) sowie den Schweden John A.M. Runnström (1888-1971) und Sven Hörstadius (1898–1996) weiterentwickelt, war in Verruf geraten; ihr wurde vitalistisches, letztlich metaphysisches oder gar esoterisches Glaubensgut unterstellt. Diese Unterstellung muss bis in die heutige Zeit auch der verwandte Begriff des morphogenetischen Feldes, in dem sich morphogenetische Gradienten in zwei bis drei Raum-

dimensionen ausbreiten, erdulden. Warum? Zum einen wegen eines Fehlverständnisses des Begriffes Gradient. „Gradient“ sagt primär nichts anderes, als dass eine zählbare oder messbare Eigenschaft entlang einer Strecke kontinuierlich ab- oder zunimmt. Kein Physiker käme auf die Idee, den Gradienten des hydraulischen Drucks oder der elektrischen Spannung entlang einer Leitung mit Widerstand metaphysische Bedeutung zu unterstellen. In der Biologie allerdings gibt es Gradienten auf verschiedenen Ebenen. Es gibt rein deskriptive Gradienten, beispielsweise in der Dichte der Borsten in einem Borstenfeld einer Insektencuticula. Auch Funktionszustände wie Intensität des oxidativen Stoffwechsels können gradiert variieren, und hier sind Vorstellungen zur Steuerung der Entwicklung vorgetragen worden (z.B. von C.M. Child). Für den Entwicklungsbiologen von besonderem Interesse sind morphogenetische Gradienten; dies sind Gradienten, welche nicht nur Ergebnis einer Differenzierung sind, sondern der Steuerung der Entwicklung und Regeneration dienen. Ein Beispiel ist die von oral nach aboral abnehmende Potenz des Hydragewebes, Köpfe zu regenerieren und im Transplantationsexperiment Köpfe zu induzieren. Solche morphogenetischen Gradienten wurden interpretiert als durch Konzentrationsgradienten hypothetischer Wirksubstanzen begründet, Substanzen die man heute als Morphogene bezeichnet. Unterschiedliche Differenzierung wird auf unterschiedliche örtliche Konzentrationen oder Konzentrationsverhältnisse von Morphogenen zurückgeführt. Musterbeispiel waren und

sind die von den Eipolen ausgehenden vegetativen und animalen Gradienten im Seeigelkeim (Hypothese von J. Runnström und S. Hörstadius). Es fehlten jedoch über Jahrzehnte Beweise für die Richtigkeit dieser Hypothese; man sah diese Substanzen nicht, es gab keine Indizien über ihre chemische Natur und man konnte nicht mit ihnen selbst experimentieren und damit die Hypothese überprüfen.

Trotz dieser misslichen Situation und dem Widerstand seines Tübinger Doktorvaters Gerhard Krause griff Klaus Sander die Hypothese wieder auf. Er hatte mit der Kleinzikade *Euscelis plebejus* zu experimentieren begonnen und Ergebnisse erzielt, die der herrschenden Auffassung widersprachen. Er verlagerte Material aus der als wichtig erkannten Hinterpolregion der Eizelle an andere Stellen innerhalb derselben Zelle. Ein Symbiontenball, den diese Zikade am Hinterpol ihrer Eier deponiert, diente als Marker. Werden frühe Keimanlagen durch Querschnitte zertrennt, können vordere Fragmente nur vordere, aber keine hinteren Segmente bilden; sie können es aber doch, wenn zuvor Hinterpolmaterial nach vorne verschoben wurde. Sander kam zu dem Schluss, dass das serial aus den einzelnen Körpersegmenten zusammengesetzte Grundmuster des Körpers durch Wechselwirkung zweier Zentren entsteht, die in der Eizelle an den beiden Polen liegen. Von diesen beiden Polen sollten wie im Seeigelkeim Gradienten morphogenetisch aktiver Substanzen ausgehen (Sander 1959, 1960). Durch Längshalbiierung des Keims während der Furchung mittels einer Art Guillotine erhielt Sander

spiegelbildlich zueinander angeordnete, bilateralsymmetrische Embryonen, wie dies auch vom morphogenetischen Feld auf der Keimscheibe des Hühnerkeims bekannt ist. Bei *Euscelis* müssen Reste beider Polzentren in den Fragmenten enthalten sein, wenn ganze Embryonen entstehen sollen (Sander 1971). Sander erkennt auch, dass das longitudinale AP- (anterior-posteriore) Muster und das dorsoventrale (DV- oder transversale) Muster mit seiner Bilateralsymmetrie auf verschiedenen musterbildenden Systemen beruhen (Sander 1971).

Der chemischen Natur der vermuteten anterioren Substanzen kamen Sanders Schüler Klaus Kalthoff und Herbert Jäckle (Kalthoff & Sander 1968; Jaeckle & Kalthoff 1979) bei einem anderen Objekt, dem Ei der Zuckmücke *Smittia parthenogenetica*, auf die Spur. UV-Bestrahlung und RNase-Behandlung wiesen auf RNA als entscheidende Komponenten.

Es war wissenschaftlichen Nachfolgern von Klaus Sander vorbehalten, namentlich Christiane Nüsslein-Volhard und Wolfgang Driever (Driever & Nüsslein-Volhard 1988), mit dem *bicoid*-Gradienten im *Drosophila* Ei und frühen Embryo erstmals einen Gradienten sichtbar zu machen und experimentell die Konzentrationsabhängigkeit der Effekte auf das Körpermuster zu zeigen. Maßgebend waren neue Techniken, *In-situ*-Hybridisierung zur Darstellung der *bicoid* mRNA, Immuncytochemie zur Darstellung des BICOID-Proteins, und genetische Tricks zur Erhöhung der Dosis. Essentielle Voraussetzungen waren die umfangreichen genetischen Screens gewesen, mit denen Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wi-

schaus (gemeinsamer Nobelpreis 1995) bei *Drosophila* zahlreiche entwicklungssteuernde Gene einschließlich *bicoid* identifiziert hatten. Diese genetischen Screens bewahrheiten auch die in Sander 1971 gemachte Aussage, dass entlang der AP und der DV-Achse verschiedene Systeme zur Wirkung kommen: Dem anterior gelagerten *bicoid*-System und posterior gelagerten *oskar/caudal/nanos* System der Kopf-Abdomen-Achse steht das *dorsal-decapentaplegic* System der Rücken-Bauch-Achse gegenüber. In beiden musterbildenden Systemen kommen die Genprodukte in Form von Gradienten zur Wirkung. Weitere Gradienten, die auch in Wirbeltieren wie *Xenopus*, Fisch und Maus dargestellt und experimentell beeinflusst werden konnten, sind die von sezernierten Morphogenen wie BMP, WNT, FGF und Sonic Hedgehog gebildeten Gradienten. Gradienten, sofern auf Diffusion beruhend, sind allerdings aus physikalischen Gründen auf embryonale Gebiete mit bis zu maximal 1 mm Dimension beschränkt. (Ein menschlicher Embryo am Tag 24 beim Abschluss der Neurulation hat eine Gesamtlänge von 3,5 mm; die Extremitätenpaddeln am Tag 24-28, wenn viel von Gradienten in diesen Anlagen die Rede ist, haben allenfalls 0,5 mm in allen drei Dimensionen.) Allerdings sind außer physikalischer Diffusion weitere Mechanismen bekannt geworden, die zu einer ungleichartigen Verteilung von Substanzen und Partikeln führen, wie aktiver Signaltransport innerhalb von Zellen (so werden die *bicoid* und *oskar* mRNA durch aktiven Transport an die Eipole des *Drosophila*-Eies verfrachtet) und Transport mittels Transcyto-

se oder Filopodien in Zellverbänden (Zusammenstellung in, Mueller *et al.* 2015). Reichweite und zeitliches Verhalten solcher Mechanismen gehorchen folglich nicht den Gesetzen der Diffusion, wie sie in theoretischen Modellen biologischer Musterbildung bevorzugt in die Berechnungen eingesetzt werden; denn hierfür stehen partielle Differentialgleichungen zur Verfügung. Auch fehlt es heute noch an Methoden, niedermolekulare Morphogene direkt sichtbar zu machen und ihre räumliche Verteilung kontrolliert zu manipulieren.

Sander und die Vielzahl seiner Untersuchungsobjekte

Klaus Sander verharnte nicht bei einem „Modellobjekt“. Er war klassisch ausgebildeter Zoologe und erfahrener Entomologe. In seiner Publikationsliste finden sich als eigene Untersuchungsobjekte neben Zikaden auch die Honigbiene *Apis mellifera* und Dipteren wie *Chironomus*, *Smittia*, *Sciara*, *Calliphora* und *Drosophila*; es finden sich Coleopteren wie *Tribolium castaneum*, es finden sich Mollusken und schließlich auch Wirbeltiere, speziell der Zebraärbüchling *Danio* (damals *Brachydanio*) rerio. Der Entwicklungsbiologe und Genetiker kennt neben der seit Jahrzehnten untersuchten Fliege *Drosophila* nun auch den Käfer *Tribolium* und den Fisch *Danio* als viel untersuchte Modellorganismen (*Danio* freilich durch die Pionierarbeiten anderer Forschergruppen).

Seinen akademischen Kollegen, die sich mit Lehre befassen, gibt Sander Hinweise zur Anzucht und Untersuchung von Hühnerembryonen (1980) und zur hor-

monalen Auslösung der Kaulquappen-Metamorphose (1974). In Vorlesungen und Vorträgen spricht er auch über Embryonalentwicklung und Entwicklungsanomalien beim Menschen.

K. Sander und der Durchbruch zur modernen Entwicklungsgenetik

Rückblickend können wir das Forschungswerk von Klaus Sander in zwei Phasen einteilen: in eine erste Phase der experimentellen Embryologie in der Tradition eines Theodor Boveri und Hans Spemann und eine zweite Phase, in der die stürmische Fortentwicklung der genetischen Techniken gezielt zur Klärung von Entwicklungsprozessen eingesetzt werden. Man nutzt und erweitert das Inventar von *Drosophila*-Mutanten und gewinnt arbeitsfreudige Mitstreiter für das Ziel, die Aufklärung der Merkmalsbildung mit Methoden der klassischen wie auch der aufkommenden molekularen Genetik voran zu treiben.

Sander und seine Mitarbeiter beteiligten sich an der Suche nach entwicklungssteuernden Genen. Ein Beispiel: Die Doktorandin Margit Lohs-Schardin entdeckt eine *Drosophila*-Mutante *dicephalic* mit Köpfen an beiden Körperenden. In der Mutter solcher Embryonen werden die Oocyten an beiden Polen von Nährzellen mit Material versorgt. Ruth Lehmann weist nach, dass von den Nährzellen auch ein Signal ausgeht, das die Polarität der Segmentierung beeinflusst. Einige Publikationen sind mit Nüsslein-Volhard publiziert, die nach ihrer Promotion am MPI für Virusforschung in Tübingen zeitweise (1977) mit einem Stipendium der DFG als Postdoc bei Sander weilte. Aus

dem großen Kompendium der später (1978-1980) von Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus am EMBL in Heidelberg bei *Drosophila* entdeckten entwicklungssteuernden Genen werden mehrere, wie *bicoid* und *engrailed*, genutzt, um vergleichende Studien an weiteren *Drosophila*-Arten, an anderen Dipteren und an *Tribolium* zu beginnen, ein Unterfangen, dem weltweit unzählige ähnliche Untersuchungen folgen sollten.

Biographie von Klaus Sander und Bemerkungen zu seiner Persönlichkeit

Klaus Sander kam am 17. Januar 1929 in Darmstadt zur Welt. Sein Vater war nach Episoden als Kunstkritiker und Dramaturg Verwaltungsdirektor des Hessischen Landestheaters, wurde aber 1933 aus politischen Gründen entlassen; er soll sich geweigert haben, die Hakenkreuzfahne auszuhängen. Die langjährige Arbeitslosigkeit ihres Vaters zwang der Familie ein karges Leben in einem Odenwaldorfchen auf, doch immerhin in einer eigenen Kate. Man verdingte sich zeitweilig als Tagelöhner und Holzfäller. Trotzdem konnte K Sander das humanistische Gymnasium in Darmstadt besuchen und 1948 das Abitur erwerben. Gern hätte er Urgeschichte und Archäologie studiert, entschied sich aber doch aus Liebe zur Natur für das Studium der Biologie in Darmstadt und Gießen. In den Ferien beteiligt er sich an der Wattenmeerkartierung und verdingte sich im Küstenschutz, findet Interesse an marinen Schnecken, deren Ökologie und Fortpflanzungsbiologie zum Thema seiner Diplomarbeit bei WE Ankel in Gießen werden.

Prägend für sein weiteres Leben war ein Aufenthalt in Indien. Klaus Sander hatte sich erfolgreich um ein ausgeschriebenes Stipendium beworben. In Indien wird er für 2,5 Jahre Doktorand an der Aligarh Muslim University in Nordindien. Sander schreibt in einer gedruckt vorliegenden Rede vor der Heidelberger Akademie der Wissenschaften (1992) „Zum bereichernden Kontakt mit mehreren anderen Kulturen – die Universität war islamisch, die Umgebung hinduistisch, die aufgeschlossensten Kommilitonen waren Sikhs oder südindische St. Thomas-Christen – kam der alltägliche Umgang mit der englischen Sprache und Lebensart.“ Begünstigt wohl durch ein großes Sprachtalent, konnte Sander nach seinem Indienaufenthalt beiläufig das Dolmetscherdiplom erwerben.

Zum Erwerb des PhD untersuchte Sander in Indien unter der Ägide des von ihm sehr geschätzten M.B. Mirza die Embryonalentwicklung einer Kleinzikade (*Pyrilla*), eines Zuckerrohrschädlings.

Klaus Sander wollte auch den deutschen Dokortitel erwerben; ein Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes ermöglichte ihm dies. Unter seinem Doktorvater Gerhard Krause, damals in Tübingen, fand er mit der Zikade *Euscelis plebejus* den Organismus, dessen Eier und Embryonen einen für Insekten besonders guten experimentellen Zugriff erlaubten. Die schönen Ergebnisse brachten ihm nicht nur 1959 in Tübingen den Dokortitel ein, sondern ermöglichten auch 1963 die Habilitation in Würzburg, wo Gerhard Krause inzwischen einen Lehrstuhl übernommen hatte. Vor Abschluss der Dissertation hatte Sander

das Staatsexamen in Biologie, Chemie und Geologie abgelegt.

Mit dem Ruf auf ein Extraordinariat (später Ordinariat) nach Freiburg 1964 findet Sander seine Lebensposition. Einen Ruf nach Marburg lehnt er ab.

Ehrenamtliche Tätigkeiten und Mitgliedschaften:

Klaus Sander übernimmt viele ehrenamtliche Tätigkeiten, ist mehrfach Dekan, ist Wahlmitglied des Senates und Verwaltungsrates der Universität Freiburg, wird Gutachter für die DFG, ist Mitglied der Deutschen Zoologischen Gesellschaft, wird Vorsitzender der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie, Editor-in-Chief von *Roux's Archiv of Developmental Biology*, Mitherausgeber von *Biologie in unserer Zeit* und weiterer Zeitschriften.

Klaus Sander wird weiterhin Mitglied im Kuratorium des MPI für Virusforschung/Entwicklungsbiologie in Tübingen (1982), der deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (1989) und der Heidelberger Akademie der Wissenschaften (1990).

Wissenschaftliche Preise

Theodor-Boveri-Preis der Physico-Medica Würzburg 1989;

Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie 1991

Kowalevsky Medal St Petersburg 2001 (J Exp Zool 302B(1), 2004)

Persönliches

Klaus Sander war verheiratet und hatte drei Kinder, zwei Söhne und eine Tochter, alle drei wie er und seine Gattin Dr.

Gunhild Sander, geb. Viebahn, von stattlicher Statur.

Sander hatte Freude an dem, was man manchmal überheblich als Feld-Wald- und Wiesen-Biologie abqualifiziert, erfreute sich an der Fauna und Flora seiner Hessischen Heimat und der Nordseeküste und scheute sich nicht, sich auch um die Wanderungen der Erdkröten am Waldsee nahe Freiburg zu kümmern.

Seine Schüler und Mitarbeiter schätzten seine aufgeschlossene, aufrichtige und pflichtbewusste Art.

Krankheit schwächte in den letzten Lebensjahren zunehmend sein Geh- und Erinnerungsvermögen. Klaus Sander starb am 21. Februar 2015. Er ist im Hauptfriedhof von Freiburg begraben, wo sich auch die Gräber von August Weismann und Hans Spemann befinden.

Danksagung: Dieser Beitrag wurde angeregt durch Prof. Dr. Albrecht Fischer (Mainz, Köln), vormals Präsident der DZG, der mir Unterlagen zur Vita von Klaus Sander zur Verfügung stellte und den Part eines Lektors übernahm. Ergänzende Hinweise erhielt ich von Prof. Siegfried Roth (Köln) und Dr. Urs Schmidt-Ott (Chicago). Das Portraitbild Klaus Sanders stellte Prof. Ulrich Nauber (Göttingen) zur Verfügung. Ihnen allen gilt mein besonderer Dank.

Prof. Dr. W.A. Müller
Silcherstraße 3
69257 Wiesenbach

Schriftenverzeichnis – Auswahl

Beachte: Wilhelm Roux' Arch. Entw-Mech Org. und Roux's Arch Dev. Biol. sind

heute in Datenbanken zu finden unter
Development, Genes and Evolution

Zur Biographie

Counce Sheila J (1996) Biography and contributions of Professor Klaus Sander, 1966 recipient of the distinguished international award in insect morphology and embryology. *Int J Insect Morphol & Embryol* 25: 3-17. Hier ausführliches Schriftverzeichnis bis 1996

Sander K (1992) Antrittsrede. Jahrbuch der Heidelberger Akademie der Wissenschaften für 1991: 61-65

Zur Wissenschaftsgeschichte

Sander K (1996) On the causation of animal morphogenesis: Concepts of German-speaking authors from Theodor Schwann (1839) to Richard Goldschmidt (1927). *Int J Dev Biol* 40(1): 7-20

Klaus Sander (1997) Landmarks in developmental biology 1883 - 1924. Historical essays from Roux's Archives. Springer

Sander K, Faessler PE (2001) Introducing the Spemann-Mangold organizer: Experiments and insights that generated a key concept in developmental biology. *Int J Dev Biol* 45(1): 1-11

Sander K (2002) Ernst Haeckel's ontogenetic recapitulation: Irritation and incentive from 1866 to our time. *Annals Anatomy* 184(6): 523-533

Reviews

Sander K, Nübler-Jung K (1981) Polarity and gradients in insect development, In: Schweiger HG (ed.) *Internat Cell Biol* 1980-81; pp 497-506. Springer

Sander K (1984) Embryonic pattern formation in insects: Basic concepts and

their experimental foundation. In: Malacinski (ed.) *Pattern formation. A Primer in Developmental Biology*, pp 245-68, McMillan, London

Sander K (1994) The evolution of insect patterning mechanisms: a survey of progress and problems in comparative molecular embryology. *Development* 1994: 187-91

Sander K, Schmidt-Ott U (2004) Evo-devo aspects of classical and molecular data in a historical perspective. *J Exp Zool* 302B(1): 69-91

Schlüssel-Originalarbeiten (bis 1996 Siehe auch oben Counce S):

Sander K (1959,1960) Analyse des ooplasmatischen Reaktionssystems von *Euscelis plebejus* Fall (Cicadina) durch Isolieren und Kombinieren von Keimteilen. I. Mitteilung: Die Differenzierungsleistungen vorderer und hinterer Eiteile. *Wilhelm Roux' Arch EntwMech Org* 151: 430-97

Sander K (1960) Analyse des ooplasmatischen Reaktionssystems von *Euscelis plebejus* Fall (Cicadina) durch Isolieren und Kombinieren von Keimteilen. II. Mitteilung: Die Differenzierungsleistungen nach Verlagern von Hinterpolmaterial. *Wilhelm Roux' Arch EntwMech Org* 151: 660-707

Kalthoff K, Sander K (1968) Der Entwicklungsgang der Missbildung „Doppelabdomen“ im partiell UV-bestrahlten Ei von *Smittia parthenogenetica* (Dipt. Chironomidae). *Wilhelm Roux' Arch EntwMech Org* 161: 129-146

Sander K (1971) Pattern formation in longitudinal halves of leaf hopper eggs (Homoptera) and some remarks on the

definition of „Embryonic Regulation“.

Wilhelm Roux' *Arch EntwMech Org* 167: 336-352

Lohs-Schardin M, Sander K (1976) A dicephalic monster embryo of *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch Dev Biol* 179: 159-162

Lohs-Schardin M, Sander K, Cremer C, Cremer T, Zorn C (1979) Localized ultraviolet laser microbeam irradiation of early *Drosophila* embryos: Fate maps based on location and frequency of adult effects. *Dev Biol* 68: 535-545

Nüsslein-Volhard C, Lohs-Schardin M, Sander K, Cremer C, Cremer T (1980) A dorso-ventral shift of embryonic primordia in a new maternal-effect mutant of *Drosophila*. *Nature* 283: 474-476

Sander K, Lohs-Schardin M, Baumann M (1980) Embryogenesis in a *Drosophila* mutant expressing half the normal segment number. *Nature* 287: 841-843

Fleig R, Walldorf U, Gehring W, Sander K (1992) Development of the deformed protein pattern in the embryo of the honeybee *Apis mellifera* L. *Roux's Arch Dev Biol* 201: 235-242

Sommer R *et al.* (1992) Evolutionary conservation pattern of zinc-finger domains of *Drosophila* segmentation genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10782-86

Schröder R, Sander K (1993). A comparison of transplantable *bicoid* activity and partial *bicoid* homeobox sequences in several *Drosophila* and blowfly species (Calliphoridae). *Roux's Arch Dev Biol* 203: 34-43

Schmidt-Ott U, Sander K, Technau GM (1994) Expression of *engrailed* in embryos of a beetle and five dipteran species

with special reference to the terminal regions. *Roux's Arch Dev Biol* 203: 298-303

Binner P, Sander K (1997) Pair-rule patterning in the honeybee *Apis mellifera*: Expression of even-skipped combines traits known from beetles and fruitfly. *Dev Genes & Evolution* 206(7): 447-454

Handel K, Gruenfelder CG, Roth S, Sander K (2000) *Tribolium* embryogenesis: A SEM study of cell shapes and movements from blastoderm to serosal closure. *Dev Genes & Evolution* 210(4): 167-179

Zitierte Originalarbeiten ohne Sander

Jaeckle H, Kalthoff K (1979) RNA and protein synthesis in developing embryos of *Smittia spec* (Chironomidae, Diptera). Wilhelm Roux' *Arch EntwMech Org* 187: 283 305

Driever W, Nüsslein-Volhard C (1988) The bicoid protein determines position in the *Drosophila* embryo in a concentration-dependent manner. *Cell* 54: 95-104

Anleitungen für Praktikumsversuche

Sander K (1973) Das Experiment: Einfache Beobachtungen an lebenden Hühnerembryonen. *Biol in uns Zeit* 3: 14-19

Sander K (1974) Das Experiment: Beeinflussung der Kaulquappenentwicklung durch Hormone. *Biol in uns Zeit* 4: 18-28

Sander K (1980) Einfache Beobachtungen an lebenden Hühnerembryonen. In Falk H, Sitte P (Hrsg.) *Experimente aus der Biologie*. Verlag Chemie, Weinheim

Zusammenfassende Werke zur Entwicklungsbiologie

Haupt W, Sander K (1992) Entwicklung, in: Czihak G , Langer H, Ziegler H

(Hrsg.) Biologie, ein Lehrbuch, 5. Aufl., Springer

Müller WA, Hassel M (2012) Entwicklungsbiologie und Reproduktionsbiologie des Menschen und bedeutender Modellorganismen, 5. Aufl., Springer Spektrum

Mueller WA, Hassel M, Grealy M (2015) Development and Reproduction in Humans and Animal Model Species, Springer

Danksagung: Dieser Beitrag wurde angeregt durch Prof. Dr. Albrecht Fischer (Mainz, Köln), vormals Präsident der

DZG, der mir Unterlagen zur Vita von Klaus Sander zur Verfügung stellte und den Part eines Lektors übernahm. Ergänzende Hinweise erhielt ich von Prof. Siegfried Roth (Köln) und Dr. Urs Schmidt-Ott (Chicago). Das Portraitbild Klaus Sanders stellte Prof. Ulrich Nauber (Göttingen) zur Verfügung. Ihnen allen gilt mein besonderer Dank.

Prof. Dr. W.A. Müller
Silcherstraße 3
69257 Wiesenbach
muellerwm@t-online.de