

## Käkförsedda vertebraternas uppkomst – evolutionära utvecklingsbiologins betydelse för den evolutionära forskningen.

Ella Franzén

Populärvetenskaplig sammanfattning av självständigt arbete i biologi VT-2013. Institutionen för biologisk grundutbildning. Uppsala Universitet

"Sambandet mellan alla varelser av samma klass har ibland beskrivits som ett stort träd. Jag tror att denna liknelse i stort sett talar sanning. De gröna och spirande kvistarna får beskriva befintliga arter, och de från tidigare år får beskriva den långa följderna av utdöda arter."

Charles Darwin 1859: On the Origin of Species

*Darwins träd har sina rötter i evolutionsbiologin, varifrån det har växt och förgrenats för att på bästa sätt dela in alla arter av djur eller växter. Tolkningen av trädet får hjälp av paleontologiska redskap såsom fossilt data. Dessa bär information om släktskap och utveckling hos de varelser som i dag lever på jorden. Dock är fossiler inte det ända redskapet i forskningen. Den så kallade evolutionära utvecklingsbiologin, det vill säga studien av embryonala processer ur ett evolutionärt perspektiv, har tillsammans med genetik och molekylär förståelse, underlättat tolkningen av och rättat till grenar på detta träd.*

*Hur ryggradsdjuren kom att utveckla käkar har sedan länge varit en av evolutionens viktigaste frågor att besvara.*

*En djurgrupp som vittnar om ryggradsdjurens historia är rundmunnarna. De är försedda med en form av käklös sugmun att ta in föda med och anses vara en mer basal gren av ryggradsdjuren. Studier på deras utvecklingsbiologi, d.v.s. på hur deras embryon utvecklas till fullt utvecklade individer, kan därför ge oss möjligheten att jämföra de molekylära processer vi har gemensamt med dem och låta oss se de underliggande genetiska mekanismerna för olika händelser och morfologier.*

*Steget från att vara utan käkar till att ha käkar anses ha skett som ett resultat av mutationer i en eller flera gener eller i en förändring av de uppgifter gener har. Att lokalisera och förstå dessa mutationer ger oss således en del av svaret på frågan om hur vi fick våra käkar.*

**Neurallistcellerna:** En form av stamceller synliga i tidig embryonal utvecklingsfas. De bildas i gränsen av invaginationen som kommer att bilda nervsystem och hud mellan två av de så kallade groddbladen.

**Homeobox/verktyglådegenerna:** Gener vars uppgift är att styra neurallistcellerna till rätt plats och på så sätt bilda den blivande individens kroppsplan. Denna mekanism är gemensam för alla djur men kan se lite olika ut hos olika organismer, vilket ger evolutionsbiologerna möjlighet att jämföra och förstå utvecklingen av olika strukturer såsom tex käkarna.

**Homologi:** Definierar morfologiska eller genetiska egenskaper hos olika organismer som härstammar från en gemensam förfader.

**Ektomesenkym:** Stamcellsvävnad bestående av de kraniala neurallistcellerna

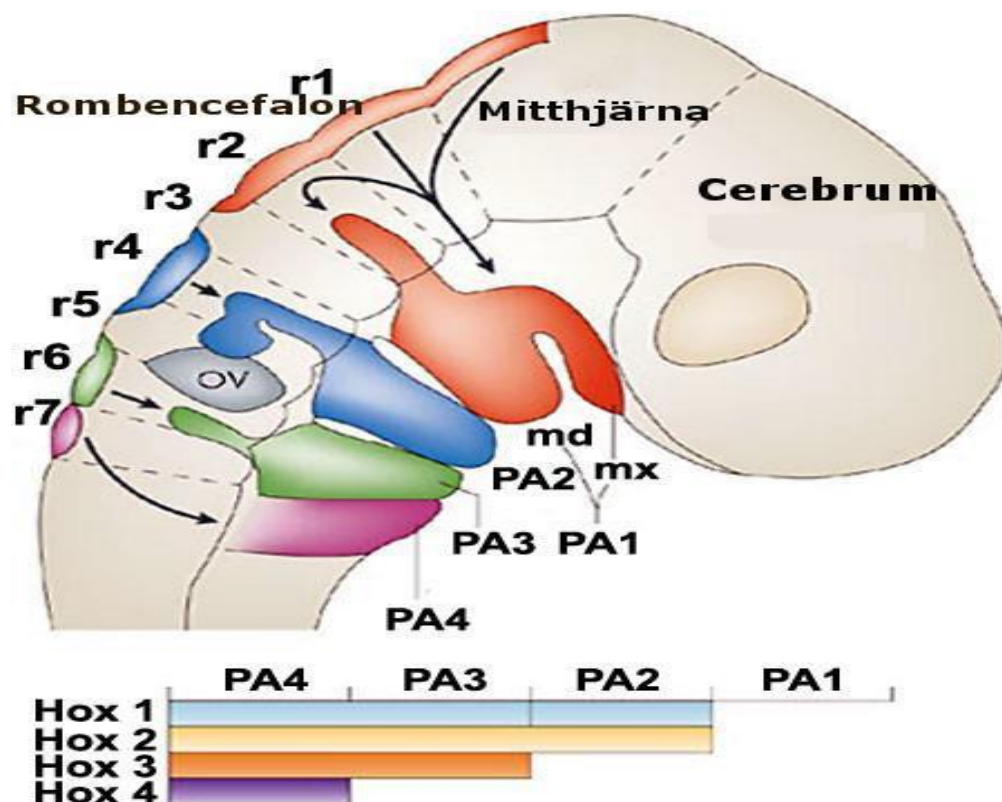
## Evolution och neurallisten

I ryggradsdjursembryot utvecklas käkarna från en grupp stamceller synliga under en kort period tidigt i utvecklingsfasen. Dessa måste finna rätt plats och utvecklas till rätt vävnad under utvecklingen och programmet som styr allt detta är baserat på diverse genetiska koder. De involverade generna i käkarnas utveckling är bl.a. Dlx- och Hox-koderna. Dessa är två olika familjer av så kallade verktyglådegener, vilket betyder att de uttrycker proteiner som initierar andra geners uttryck. I många fall gäller detta uttryckandet av en viss sorts protein, en så kallad transkriptionsfaktor, vilken binder till DNA eller RNA under transkription eller translation och ökar effektiviteten av uttryckandet av andra gener. Med hjälp av dessa gener styr sedan verktyglådegenerna de nyutvecklade stamcellerna till sina respektive segment i kroppen, varifrån cellerna strömmar ut till kroppens olika delar och bildar de vävnader som behövs för att bilda en fullutvecklad individ. Dessa vandrande celler är bland annat neurallistceller.

Utvecklingsbiologiska studier är i evolutionsbiologiska sammanhang viktiga informationskällor för att förstå de genetiska förändringar som skett från de mer basala, mer "primitiva" grenarna till de högre grenarna. Käkarnas utveckling går till viss del att studera tack vare att det i dagsläget fortfarande finns levande arter av rundmunnar. De är käklösa ryggradsdjur som anses vara föregångare till de käkförsedda ryggradsdjuren. På rundmunnarnas och de käkförsedda ryggradsdjurens embryon utförs jämförelsestudier som gett oss möjligheten att förstå bland annat neurallistcellernas vandring och betydelsen den har för organismens slutgiltiga morfologi. Tack vare denna information kan vi få veta hur olika strukturer utvecklas, hur dessa diversifieras mellan arter och familjer, och hur de på ett evolutionärt plan hänger samman.

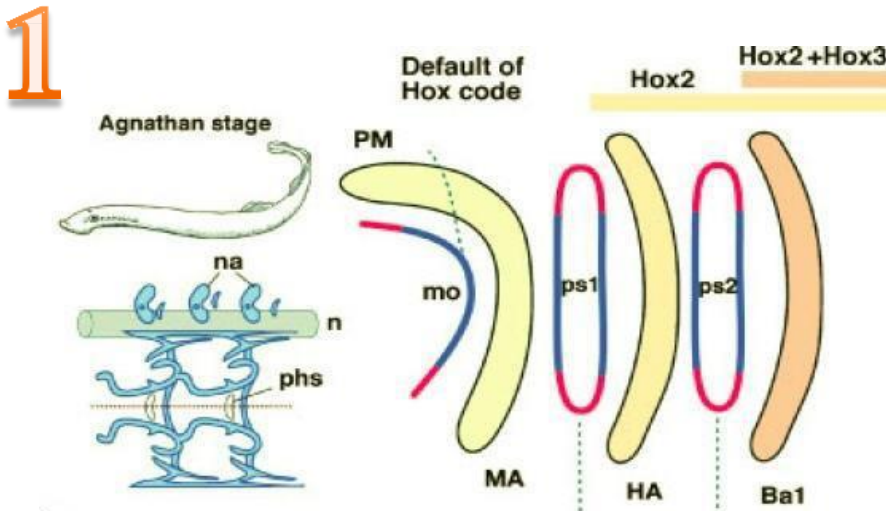
## De kraniala neurallistcellerna

För att bättre förstå käkarnas evolution måste de kraniala neurallistcellerna studeras. Dessa bildar många vävnader, bl. a. nervsystemets neuroner och gliaceller, skallens bindväv och ansiktets muskler. Vilken vävnad de skall komma att bilda är specificerat med hjälp av verktygslådegenerna varav en familj är de så kallade Homeobox-generna – kortfattat Hox-koden. Eftersom Hox-koden finns hos alla djur är de betydelsefulla för förståelsen av sambanden mellan grupper av djur och den evolutionära utvecklingen hos dessa. De är den underliggande mekanismen bakom kroppsplanens mönsterläggning. Hos däggdjur delas Hox-generna in i fyra olika grupper och tillsammans har dessa en så kallad ackumulativ effekt på embryonalutvecklingen. Detta betyder alltså att ju fler hox-gener, desto fler gener som kan styra stamcellerna, och således bilda fler och mer komplicerade mönster.



**Figur 1:** Kycklingsembryon, dag två. De kraniala neurallistcellernas huvudsakliga vägar och Hox-genernas mönsterläggning i svalgbågarna. Migrationsvägarna för kraniala neurallistceller kallas från hjässan och ner för *trigeminusströmmen* (röd), den *Hyoida strömmen* (blå) och *Balans- och hörselnervens ström* (grön och lila). Cellerna som strömmar med trigeminusströmmen bildar under- och överkäken och skelettet under ögat. Cellerna i den hyoida strömmen hamnar i den andra svalgbågen (PA2) och formar käkarnas stödjande vävnader. Balans- och hörselnervens ström (grön och lila) migrerar in i de tre nedersta svalgbågarna (PA3, PA4, PA6).

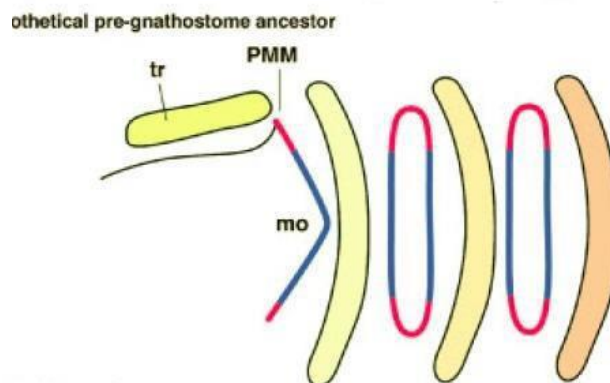
Bilderna från 1 till 4 på sida 4-5, visar de evolutionära steg ryggradsdjur genomgått när käkarna bildades. anses dessa härstamma från en gemensam förfader, vars neurallistceller visar en liknande mönsterläggning gälbågarna i varje steg



En hypotetisk agnat, dvs. rundmun, med ektomesenkymet delat i två delar: En munhåla (PM och MA) och ett inre svalg (HA, Ba1). Den första och mest basala Hox-koden är aktiv och skapar tungbenet (hyoidbenet), dvs skiljer munhålan från det bakre svalget.

Tillväxtfaktorer FGF8/17 (blåa linjer) och BMP2/4 (röda linjer) tros medverka i en kaskad av genuttryck som ger struktur åt båda indelningarna på ett dorsal-ventralt plan: även om de inre (bakre) bågarna inte har någon tydlig asymmetrisk indelning hos rundmunnar. Till vänster i bilden visas denna symmetri av ett nejonögas svalg med gälöppningar (phs) längs mitten.

2

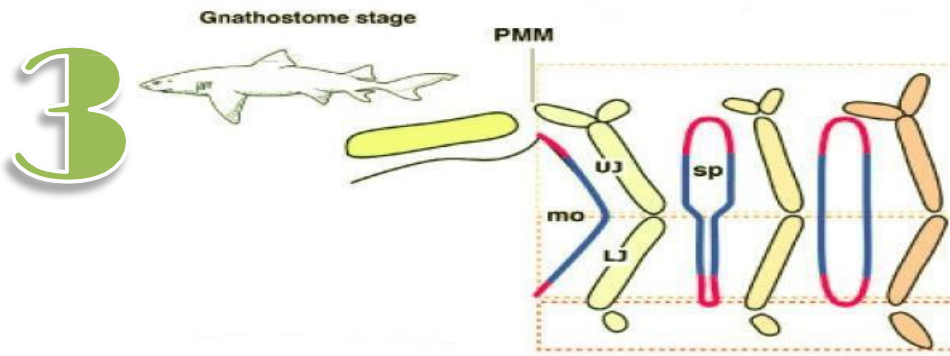


Mun och svalg hos ett hypotetiskt ryggradsdjur mittemellan en käklös och en käkförsedd vareelse. Hox-generna har ökat i antal och leder till mer linjära svalgbågar. Den främsta och yttersta bågen (längst till vänster) är indelad i premandibulär- (PMM) och mandibulärbågar. PMM är här befriad från munhålebildande programmet och kommer i stället att förenas med skallebildande ektomesenkymet, trabeklerna (tr, i gult).

## ANATOMISKA

**HA:** hyoidbågen  
**MA:** mandibulärbågen  
**MO:** Munöppning;  
**n:** notokord;  
**na:** neuralbågar; **PD:** proximal-distal (proximal: närliggande; distal: längre ifrån);  
**PM:** premandibulärbåge;  
**PMM:** premandibulär-mandibulär.

Eftersom genkoderna är gemensamma hos både de käkförsedda och de käklösa ryggradsdjuren med dagens käkförsedda ryggradsdjur. För en simplificerad överblick visas bara de tre främre



Det käkförsedda ryggradsdjuret. Benstruktur är nu utvecklad. Den största skillnaden är asymmetrin i Dorsal-ventral planet, troligtvis beroende på Dlx-gener som även kan ha morfologisk inverkan på käkens utveckling i mandibulärbågen.

## FÖRKORTNINGAR

**AP:** anterior-posterior  
(anterior: framför; posterior: bakom).

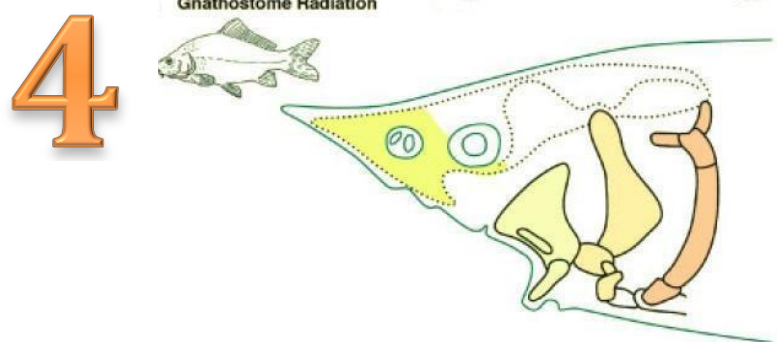
**Ba 1-3:** svalgbågar;

**BMP:** benbildande  
tillväxtfaktor;

**DV:** dorsal-ventral (dorsal:  
rygg; ventral: framsida);

**FGF:** fibroblastisk  
tillväxtfaktor.

**Ps1-5:** gälöppningar 1-5



En Stör som exempel för käkförsedda ryggradsdjurens morfologi: gälbågarnas benstruktur är i fokus och trabeklerna visas i gult längst framme i det prechordala kraniet. De kan anses ha utvecklats genom en platsförändring eller en duplikation av en Dlx- eller Hox-kod

Benen i över- och underkäken, dess stödjande muskulatur och käkleden bildas av stamceller från de första två svalgbågarna (Figur 1: PA1 och PA2). Under fosterutvecklingen är dessa stamceller synliga även hos de käklösa ryggradsdjuren pirålar (*Myxini*) och nejonögon (*Petromysontidae*). Det är möjligt att dra slutsatsen att rundmunnarna bildar en tidigare gren i utvecklingen av de käkförsedda ryggradsdjuren.

Vi kan jämföra utvecklingsfaserna mellan rundmunnar och käkförsedda ryggradsdjur och undersöka de medverkande generna hos dessa faser.

Överläpparna hos rundmunnar och käkförsedda ryggradsdjur är relevanta i detta syfte då de utvecklas från olika gälbågar. Normalt kan förväntas att en struktur som läppar skall vara homologa, d.v.s. utvecklade på samma sätt från liknande cellgrupper och härstamma direkt från en gemensam förfader. Hos rundmunnar och käkförsedda ryggradsdjur förhåller det sig dock inte så. Koden som bildar överläppen hos rundmunnarna, formar i stället käkarna hos de käkförsedda. Under de första dagarna av embryonalutvecklingen ser neurallistcellernas mönster liknande ut hos båda familjerna. Gener ansvariga för utvecklingen av käkarna hos käkförsedda ryggradsdjur har motsvarande former hos de käklösa ryggradsdjuren nejonögon. Generna är aktiva, d.v.s. utför kroppsplansorganiserande funktioner på liknande positioner i huvudet hos båda familjerna. Men dessa liknande positioner har med hjälp av embryologiska studier visats inte vara homologa med varandra. Som ett resultat leder generna till att olika vävnader utvecklas. Hos käkförsedda ryggradsdjur bildas käkar, hos nejonögon bildas exempelvis överläppen. Den gemensamma genetiska koden anses tyda på en gemensam förfader för alla ryggradsdjur. Under evolutionens gång har koden förflyttats hos olika familjer och därmed börjat ge upphov till olika vävnader.

**Käkarnas evolution:** Av homeobox generna har *Dlx* och *Msx* duplicerats och flyttats under evolutionens gång. Duplicering av verktygslådegener betyder att ett flertal av dem kommer samman för att mönsterlägga morfologin. Hos käkförsedda djur finns det totalt sju effektiva kopior av *Dlx*, medan de käklösa ryggradsdjuren enbart har en familj *Dlx*-gener. Denna förändring är troligtvis en del av förklaringen till käkarnas uppkomst.

Morfologistyrande verktygslådegenernas upptäckt, kombinerad med utvecklingsbiologi, har lett till möjligheten att studera den underliggande programvaran, och alla förändringar som skett under evolutionens gång har således blivit lite lättare att följa och tyda.

### **Referenser:**

Y. Shigetani, F. Sugahara, S. Kuratani. 2005. A new evolutionary scenario of the vertebrate jaw. Wiley periodicals inc. Bioessays 27: pp 331-338

Guthrie S Patterning and axon guidance of cranial motor neurons  
2007 Nature Reviews Neuroscience 8, 859-871

