

## Zu Ursachen und Folgen der geschlechtlichen Fortpflanzung

Gottfried BREM ML, wM ÖAW (Wien, Österreich)

Ihnen allen ein herzliches „Grüß Gott“. Ich freue mich sehr, dass Sie zu diesem gemeinsamen Symposium gekommen sind. Mein besonderer Dank geht an die Veranstalter, also die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW), die Nationale Akademie Deutschlands Leopoldina und die Veterinärmedizinische Universität Wien. Die ÖAW gestattet uns, diesen herrlichen Festsaal, den schönsten Hörsaal Österreichs, benutzen zu dürfen. Dieser Raum war der ehemalige Festsaal der Wiener Universität. Nachdem das Universitätsgebäude 1848 im Zentrum der Revolution stand, wurde der Universitätsbetrieb kurzerhand eingestellt und das Gebäude dem Militär übergeben, von dem es dann, knapp 10 Jahre lang, als dessen sogenannte Aula-Kaserne genutzt wurde.

Am 14. Mai 1847 hatte Kaiser FERDINAND I. durch ein Patent die Gründung der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien genehmigt. 1857 bekam die Akademie dieses Gebäude am Wiener Dr. Ignaz Seipel-Platz, in dem wir uns heute befinden, zugesprochen. Das Deckenfresko zeigt eine ikonographische Darstellung der vier klassischen Fakultäten: Auf der dem Podium gegenüberliegenden Seite sehen Sie die Medizin. Interessanterweise firmiert die Medizin mit „Ars tuendae et reparandae valetudinis“, die Kunst des Bewahrens und Wiederherstellens. Rechts die Theologie. Die Inschrift lautet „Divinarum rerum notitia“, also Kenntnis von den göttlichen Dingen. Hier vorne befindet sich die Philosophie, unter der damals die Erdwissenschaften, die Geschichte, die Astronomie und die Mathematik subsummiert wurden. Die Inschrift der Philosophie „Causarum investigatio“, die Erforschung der Ursachen, ist bis heute auch das Leitbild naturwissenschaftlicher Bemühungen. Links – über dem Eingang – die Rechtswissenschaften. „Iusti atque iniusti scientia“, die Wissenschaft vom Gerechten und Ungerechten. Überraschend genug für einen ehemals universitären und jetzt akademischen Festsaal, dass der Begriff Wissenschaft lediglich bei der Jurisprudenz aufscheint.

Hundert Jahre nach der Gründung der kaiserlichen Akademie erfolgte im Jahr 1947 die Umbenennung in Österreichische Akademie der Wissenschaften. Die ÖAW ist die größte außeruniversitäre Forschungseinrichtung Österreichs und betreibt Grundlagenforschung in zentralen Bereichen, von den *Life Sciences* über Mathematik, Physik und Materialwissenschaften bis zu den Sozial-, Kultur-, Altertums- und Geschichtswissenschaften. Zugleich greifen die ÖAW und ihre Mitglieder gesellschaftlich relevante Fragen auf und bringen ihre wissenschaftliche Expertise in die öffentliche Kommunikation ein, auch indem sie wissenschaftliche Veranstaltungen durchführen, die der Gesellschaft offenstehen. Für die umfassende und überaus entgegenkommende administrative Unterstützung unseres Symposiums bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Magister Margarete BÖHM vom Event-Management der ÖAW und ihrem Team.

Die deutsche Leopoldina zählt zu den ältesten Wissenschaftsakademien der Welt. Sie wurde 1652 gegründet und ist der freien Wissenschaft zum Wohle der Menschen und der Gestaltung der Zukunft verpflichtet. Mit ihren rund 1500 Mitgliedern vereint die Leopoldina hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den Stammländern Deutschland, Österreich, der Schweiz sowie zahlreichen weiteren Ländern. Neben ihren eigenen akademischen Aufgaben fördert die Leopoldina u. a. die wissenschaftliche und öffentliche Diskussion. Der Leopoldina danke ich für die Zusage der Finanzierung des Tagungsbandes in der Reihe *Nova Acta Leopoldina* und den Brüdern Drs. KAASCH für die verlegerische Betreuung dieses Buches. Alle, die sich mit Ihrer Adresse angemeldet haben, werden ein Exemplar des Tagungsbandes erhalten.

Die Geschichte der Veterinärmedizinischen Universität Wien reicht zurück bis in die Zeit Kaiserin MARIA THERESIAS (1717–1780). Sie hatte am 24. März 1765 verfügt, „eine Lehrschule zur Heilung der Viehkrankheiten“ zu gründen. Die Veterinärmedizinische Universität Wien zählt zu den drei ältesten Institutionen ihrer Art weltweit. Nach den 1761 und 1765 in Lyon und Alfort bei Paris gegründeten Schulen, war Wien die erste Veterinär­schule im deutschsprachigen Raum. Unsere Universität forscht an vielen, für die Gesellschaft bedeutenden Themen. Ihr Augenmerk gilt neben der Tiergesundheit und der präventiven Veterinärmedizin auch dem öffentlichen Gesundheitswesen genauso wie der Lebensmittelsicherheit. Otto DOBLHOFF-DIER, Vizerektor für Forschung und internationale Beziehungen, hätte heute gerne selber gesprochen, ist aber auf Grund einer Terminkollision leider verhindert. Deshalb hat er mich gebeten, Sie alle in seinem Namen und im Namen der Universität zu begrüßen und Ihnen eine gelungene und interessante Veranstaltung zu wünschen.

Die großzügige finanzielle Unterstützung durch die Akademien und die Veterinärmedizinische Universität Wien hat es möglich gemacht, dieses Symposium für alle Interessierten kostenlos zugänglich zu machen. Dies ist deshalb so wertvoll, weil wir dadurch sehr viele Studierende im Auditorium begrüßen können und uns mit ihnen freuen, dass sie erstmals an einem internationalen wissenschaftlichen Symposium teilnehmen.

In unserer Zeit ist ein Symposium eine Veranstaltung mit wissenschaftlichen und themengebundenen Vorträgen und Diskussionen. Nachdem ich nun 15 Symposien organisiert habe, ist dieses definitiv mein letztes. Ich hatte das zwar schon beim vorletzten und letzten Symposium angekündigt, dann aber nicht eingehalten. Das haben mir unsere Töchter zu Recht vorgehalten, als ich sie für heute eingeladen habe. Mein Versuch einer Rechtfertigung gegenüber unseren filmaffinen Töchtern lautete „Sag niemals nie“ und war im Nachhinein betrachtet ziemlich armselig. Deshalb heute „Ein Quantum Trost“ für meine Töchter, jetzt ist definitiv Schluss mit den Symposien.

Der Begriff Symposium leitet sich aus dem altgriechischen Ausdruck Symposion (*συνπόσιον sympósiōn*) ab, aus dem spätlateinisch dann Symposium wurde. Auch in die christliche Tradition hat das Symposion Eingang gefunden, denn es wird als die eucharistische Gemeinschaft beim Abendmahl verstanden. Im Markus-Evangelium heißt es bei der Schilderung des Speisungswunders unter Kapitel 6, Vers 39: „Und er gebot ihnen, dass sich alle lagerten auf das grüne Gras.“

Das mit dem grünen Gras schaffen wir hier im Festsaal nicht und auch das Speisungswunder fehlt. Insgesamt ist die heutige Verwendung des Ausdrucks Symposium also relativ weit entfernt von der ursprünglichen Bedeutung. Die Welt ist eben voller Kompromisse.

Weil es für mich also das letzte Mal ist, noch einige Anmerkungen zum Begriff Symposium. Ein Symposium war in der Antike ein Gastmahl, eine Zusammenkunft mit gemeinsa-

mem und geselligem Trinken. Wer sich – an dieser Beschreibung festhaltend – umschaute, wird leicht enttäuscht sein. Wir alle und der Rahmen, in dem wir uns hier befinden, sind zwar durchaus festlich, aber weit davon entfernt, wie es, der Überlieferung nach, bei antiken Symposien ausgesehen hat und zugegangen ist. Ganz zu schweigen von den offensichtlich gänzlich fehlenden alkoholischen Getränken und dem Gastmahl. Das ist der institutionell erforderlichen Korrektheit dieser wissenschaftlichen Veranstaltung geschuldet.

Noch ein weiterer Unterschied zum griechischen Vorbild sei erwähnt. Bei antiken Symposien wurden immer improvisierte Reden zu einem erst während des Symposions gewählten Thema gehalten. Das habe ich deutlich formalisiert und unser Symposium einem vorab bekannt gegebenen Thema gewidmet: dem Ovidukt. Die Vortragenden sind keine Improvisateure, sondern international hervorragend ausgewiesene Spezialistinnen und Spezialisten.

Bei den sich an jede Präsentation anschließenden Diskussionen ersuche ich dringend und nachdrücklich um lebhaftes und kritisches Hinterfragen. Alle dürfen und sollen Fragen stellen oder Anmerkungen zu den vorgestellten Themen machen.

Wer mich kennt und obendrein das Programm aufmerksam gelesen hat, der weiß, dass ich den Begriff Symposium für die von mir organisierten Tagungen nicht zufällig gewählt habe, denn in der Tat werden wir alle ein gemeinsames geselliges Essen und Trinken nicht missen müssen. Heute Abend, also zur Mitte der Veranstaltung, lade ich alle herzlich zu einem gemeinsamen Besuch in den „12 Apostelkeller“ ein. Dieser Keller in der Sonnenfelsgasse ist nur knapp zweihundert Meter entfernt, und wir versammeln uns dort im sogenannten Brunnenkeller. Es wird – um erst gar keine Befürchtungen oder Hoffnungen aufkeimen zu lassen – im Vergleich zu antiken Vorbilder-Gelagen relativ gesittet zugehen. Das gilt natürlich nicht für den Umfang des Essens und Trinkens und vor allem nicht für das Reden und Diskutieren. Darin wollen wir uns sehr an den griechischen Vorbildern orientieren und in freier Rede und gedanklichem Austausch reflektieren, diskutieren und erweitern, was wir heute hören werden. Darüber hinaus darf über alles, was gesetzlich nicht verboten ist, geredet, gefragt und diskutiert werden.

Der erste schriftliche Hinweis auf ein Symposium stammt vom griechischen Philosophen PLATON (428/427 v. Chr. – 348/347 v. Chr.). In seinem, in Dialogform verfassten Werk, berichtet ein Erzähler vom Verlauf eines Gastmahls. ERYXIMACHOS hatte vorgeschlagen, über die Vortrefflichkeit des Eros zu reden. Mit „Eros“ war die mythische Gestalt gemeint, die als Urheber des leidenschaftlichen erotischen Begehrens der Menschen gilt. Ein Teilnehmer nach dem anderen sollte eine Rede zur Verherrlichung des göttlichen Eros halten. Der ebenfalls anwesende SOKRATES gab in seiner Rede die Ausführungen von DIÓTIMA wieder, die ihn sehr beeindruckt hatte. DIÓTIMA, eine weise Frau aus Arkadien, lehrte von der rechten philosophischen Lenkung des erotischen Drangs. Deshalb steht der Name DIÓTIMA bis heute traditionell für eine Frau, die in der Lage ist, auf erotischem Gebiet ein philosophisch untermauertes Wissen zu vermitteln. Den Begriff der Liebe definierte DIÓTIMA u. a. wie folgt: „Eine Geburt des Schönen, in geistiger und körperlicher Hinsicht.“ Und sie führte auch weiter aus: „Alles Sterbliche strebt von Natur aus nach Fortdauer, nach Unsterblichkeit. Dies zeigt sich bei allen Lebewesen. Mittels der Fortpflanzung können sterbliche Wesen etwas von sich hinterlassen und so eine Dauerhaftigkeit erreichen, mit der sie auf der körperlichen Ebene gewissermaßen am Unsterblichen teilhaben. Daher stellen sogar Tiere das Wohl ihrer Nachkommen über ihr eigenes.“

Nachkommen sind das Produkt der Fortpflanzung, und so sind wir bei unserem heutigen wissenschaftlichen Thema, dem Ovidukt, angelangt. Mein eigener wissenschaftlicher Zu-

gang zum Ovidukt liegt über 30 Jahre zurück. Eigentlich war das damals kein Interesse am Ovidukt an sich, sondern pragmatisch auf den Zugang zum Ovidukt fokussiert. Zur Generierung transgener Tiere war es essentiell, embryonale Stadien, genauer gesagt Zygoten, die sich ja im Ovidukt befinden, zu gewinnen und diese nach der Manipulation wieder in den Ovidukt transferieren zu können. Die Manipulation der Zygoten bestand in der Mikroinjektion einer DNA-Lösung in den männlichen Vorkern, das Ziel war die Generierung von transgenen Tieren. Transgene Tiere haben die injizierten Genfragmente stabil in ihr Genom integriert, exprimieren diese und zeigen Genwirkungen. Die uns faszinierende Vorstellung für die Zucht war, dass die ins Genom integrierten Genfragmente auch an die Nachkommen vererbt werden.

Die Übertragung der mikroinjizierten Zygoten erfolgte damals klassisch durch chirurgische Öffnung des Abdomens und Einbringung der Zygoten in den Ovidukt mittels Glaskapillare. An sich war das kein schwieriger chirurgischer Eingriff, aber doch wie jede chirurgische Intervention mit einer gewissen Belastung und einem Risiko für die operierten Tiere verbunden. So suchten wir nach einer alternativen Vorgehensweise und fanden diese im laparoskopischen Zugang (BESENFELDER und BREM 1993). Schon als Doktorand hatte Urban BESENFELDER diese Eingriffe mit großer Umsicht und Geschick perfektioniert, und heute ist er der weltweit dafür am besten ausgewiesene Spezialist. Der minimal invasive Eingriff störte das intratubale Milieu so wenig, dass die Graviditätsrate der Empfängerkaninchen nach Kontrolltransfers unbehandelter Embryonen sogar über der Graviditätsrate nach normaler Belegung lag. Der Transfer in den Ovidukt ist sehr schonend für die Tiere, die von dem sehr kurzen Eingriff völlig unbeeindruckt sind. Inspiriert und stimuliert durch diese Vorteile haben wir dann in den folgenden Jahren den Zugang mittels Laparoskop bei allen anderen Nutztieren, die für den Gentransfer von Interesse waren, also Schweinen, Schafen, Ziegen und Rindern, erarbeitet und adaptiert. Urban BESENFELDER und Vitja HAVLICEK aus Tulln werden heute Nachmittag darüber berichten.

Durch diese innovative Technologie wurden wir bereits kurz nach Etablierung zu international Reisenden in Sachen endoskopisch geleiteter Manipulationen am Nutztierovidukt und etablierten diese Technologie in Russland, Griechenland, Ungarn und anderen europäischen Ländern. Das Team BESENFELDER ist aktuell in Bonn und Irland speziell bei Programmen mit Rindern aktiv und hat in den letzten Jahren im Zuge diverser Projekte mehrere zigtausende embryonale Stadien gewonnen und transferiert. Über einen Ausschnitt aus den gemeinsamen Projekten wird Michael HÖLKER aus Bonn berichten.

Der innovative Zugang zum Ovidukt hat unsere Projekte nicht nur sehr viel effizienter und tiergerechter gemacht, er hat es auch ermöglicht, Fragestellungen zu bearbeiten, die ohne diese, die Tiere weitgehend nicht belastenden Eingriffe, nur sehr schwer oder gar nicht möglich gewesen wären. So ist der Ovidukt seit 30 Jahren unser wissenschaftliches Wohnzimmer. Wir haben diesen wissenschaftlichen „Lebensraum“ mittlerweile auch zur Analyse funktioneller molekularer Details genutzt. Corina ITZE-MAYRHOFER aus unserer Arbeitsgruppe wird morgen über ihre reproduktionsbiologischen Erkenntnisse der molekularen und zellulären Vorgänge im Ovidukt sprechen.

Inzwischen sind diverse alternative Methoden des Gentransfers entwickelt worden, mittels Knock-out und Knock-in können auch einzelne Gene modifiziert werden, und mittlerweile ist es sogar möglich, z. B. mit CRISPR/Cas9 einzelne Nukleotide zu entfernen oder auszutauschen. Andrea LUCAS-HAHN aus Mariensee wird am Ende des Symposiums darüber referieren.

Eckhard WOLF, der in unserer Gruppe in München promoviert und in Wien habilitiert hat, arbeitet und forscht seit 1995 an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Sein Thema

heute sind molekulare Einblicke in die Entwicklung von Rinderembryonen im Ovidukt. Sein Mitarbeiter Georg ARNOLD wird über Einflüsse des Proteoms auf die frühe Embryonalentwicklung sprechen.

Jetzt noch einige Anmerkungen zur Fortpflanzung an sich. Die Fortpflanzung hat nicht zweigeschlechtlich begonnen. Weit über eine Milliarde Jahre hat sich das Leben auf unserer Erde ausschließlich asexuell vermehrt. Asexuell geht nicht nur schnell, sondern auch höchst einfach. Knospung, Fragmentierung oder Teilung reichen völlig aus, es braucht keine Paarungspartner, keine Sexualorgane und keine Keimzellen. Bei asexueller Vermehrung entstehen natürlicherweise Klone des Mutterorganismus. Selbstverständlich ist auch bei asexueller Fortpflanzung Selektion und Evolution möglich. Mutationen wirken dabei direkt und deshalb wesentlich schneller. Asexuell funktioniert also effizient und erfolgreich und wird deshalb von unendlich vielen Lebewesen bis heute praktiziert. Asexuelle Fortpflanzung wird selbst von manchen Wirbeltieren genutzt.

Amazonenkärpflinge sind Fische, die im Grenzgebiet zwischen Mexiko und Texas häufig anzutreffen sind und sich seit etwa hunderttausend Jahren selbst klonen. Logisch, dass die ganze Population aus weiblichen Individuen besteht. Interessant ist ein Trick, den diese Amazonenkärpflinge nutzen, um ihre Fortpflanzung in Schwung zu bringen. Die Weibchen verzichten zwar genetisch, aber nicht ethologisch auf Männchen, sprich Sex. Da es keine männlichen Geschlechtsgenossen gibt, verführen sie kurzerhand männliche Individuen verwandter Arten. Das führt dann zur Befruchtung der Eizellen der Amazonenkärpflinge. Aber diese Amazonenkärpflinge würden ihrem Namen nicht gerecht, wenn nicht etwas ganz Spezielles passieren würde. Nach der Befruchtung wird nämlich die artfremde männliche Erbsubstanz kurzerhand wieder vollständig entfernt. Aus den verbliebenen weiblichen Erbinformationen entwickeln sich dann – mehr oder weniger natürlich, also ohne externe Eingriffe – Klone der Mutter (WARREN et al. 2018).

Der zweite Weg der Fortpflanzung ist die geschlechtliche, sexuelle oder generative Fortpflanzung, mitunter auch „Elternzeugung“ genannt. Er ist wesentlich komplizierter und aufwändiger, schließlich müssen großen Zahlen von Keimzellen erzeugt werden, und es braucht dazu ein zweites Geschlecht. Außerdem muss der verschiedengeschlechtliche Paarungspartner gefunden bzw. gewonnen oder zumindest überzeugt werden. Warum also hat die Evolution diesen aufwändigen Weg ausprobiert? Sicherlich nicht deshalb, weil – wie gerne gekalauert wird – sexuelle Fortpflanzung Spaß macht. Spaß ist kein generelles Evolutions- oder Selektionsprinzip. Und geschlechtliche Fortpflanzung ist auch nicht entstanden, weil sie die Reproduktion verbessern würde, denn sie führt im Gegenteil zu einer geringeren Vermehrungsrate. So hat ein sich asexuell fortpflanzendes weibliches Individuum bereits nach wenigen Generationen viermal mehr Nachwuchs als ein sich sexuell fortpflanzendes Elternpaar.

Der entscheidende Vorteil der zweigeschlechtlichen Fortpflanzung ist vielmehr, dass sie die Vielfalt erhöht. Der Erste, der das erkannt hat, war Charles DARWIN. Seine Evolutionstheorie erklärt die Entstehung der Arten und spezialisierter Körperteile, Organe und Verhaltensweisen. Evolution ist ein selbstgesteuerter Vorgang, der die Eigenschaften mit dem größten Fortpflanzungserfolg hervorbringt. Evolution hat kein Ziel und deshalb auch nicht das Ziel, Mann und Frau so zu schaffen, dass sie zusammenpassen. Unsere Vorfahren sind einfach nur deshalb unsere Vorfahren, weil sie am meisten überlebensfähige Kinder in die Welt gesetzt haben. Der deutsche Humorist LORIOT hat diese Erkenntnis in einem Buch treffend formuliert mit: „Männer und Frauen passen einfach nicht zusammen.“

Damit geschlechtliche Fortpflanzung funktionieren konnte, waren zwei Innovationen nötig: Die Meiose oder Reduktionsteilung, bei der haploide Zellen entstehen, und die Befruchtung, bei der zwei haploide Gameten fusionieren und sich ihre Kerne vereinigen. Die Meiose verläuft in allen sich sexuell fortpflanzenden Lebewesen grundsätzlich sehr ähnlich und ist in der Evolution, wie neuere Daten zeigen, nur ein einziges Mal entstanden (FRAUNE et al. 2012).

Geschlechtliche Fortpflanzung führt durch genomische Variationen auf drei Ebenen zu einer Erhöhung der Vielfalt:

- (1.) Die Gameten enthalten eine Kombination der elterlichen Chromosomen.
- (2.) Die Rekombination zwischen den Chromosomen in der Meiose erhöht die Anzahl einzigartiger Gameten.
- (3.) Die Kombination der verschiedenen Varianten, sprich der haploiden Gameten, führt zu einzigartigem diploiden Nachkommen.

Die Dimension der bei den Nachkommen resultierenden Vielfalt ist enorm. So ermöglichen die 23 Chromosomen des Menschen  $2^{23}$ , also 8 Millionen, verschiedene Kombinationen der maternalen und paternalen Keimzellen. Die zweite, noch wesentlich weitreichendere Zufallsvariante, ist das sogenannte *Crossing-over*. In der Meiose kommt es zwischen väterlichen und mütterlichen Chromosomen zu Kopplungsbrüchen, die die genetischen Informationen auf den Chromatiden neu kombinieren.

Bei zehntausend Allelen pro Gamet und freier Kombinierbarkeit gibt es – sage und schreibe –  $10^{300}$  Kombinationsmöglichkeiten. Diese unglaubliche Vielzahl von Genkombinationen bei den Nachkommen ermöglicht eine schnellere Anpassung an neue Umweltbedingungen und erleichtert die Eroberung neuer ökologischer Nischen bzw. die Durchsetzung im Habitat ungemein. Außerdem reduziert die Rekombination des Erbguts bei geschlechtlicher Fortpflanzung, im Gegensatz zur asexuellen Reproduktion, die Wahrscheinlichkeit für die Anhäufung schädlicher Mutationen. Dies wird u. a. durch Befunde bei Arten gestützt, die sich sowohl geschlechtlich als auch ungeschlechtlich fortpflanzen können. Ungeschlechtliche Vermehrung hat allerdings den Vorteil, dass sie auch bei sehr geringer Populationsdichte funktioniert, also im Extremfall auch dann noch, wenn nur noch ein einziges Individuum da ist. In dieser Situation wechseln manche Arten, die das können, ihre Vermehrungsart.

Zusätzlich verringert die geschlechtliche Fortpflanzung den Wettbewerb zwischen vorteilhaften Allelen unterschiedlicher Gene. Bei geschlechtlicher Vermehrung können sich zwei unabhängig voneinander entwickelte nützliche Mutationen irgendwann in einem Individuum vereinen, während bei der ungeschlechtlichen Vermehrung eine von beiden irgendwann zwangsläufig verloren geht.

Ursprünglich wurden die Gameten, also die Keimzellen, im Epithel der Leibeshöhle gebildet und über die Urniere ausgeschieden. Am Beginn der Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, vor 375 Mio. Jahren, entwickelte sich die innere Befruchtung. Diese setzt eine Kopulation voraus, bei der Keimzellen übertragen werden. Weibliche Individuen, in denen die innere Befruchtung stattfindet, bekommen erheblich weniger Nachkommen als Männchen. Das führt zu einer permanenten Konkurrenzsituation. Alle wesentlichen Geschlechtsunterschiede leiten sich aus dieser Asymmetrie her. Frauen verloren zum Teil ihre Selbstbestimmung, und die Geburten waren mit Qualen, Schmerzen und hoher Sterblichkeit verbunden.

Das weibliche Spermienreservoir hat sich im Tierreich als Reproduktionsstrategie erfolgreich etabliert. Beim plazentaren Säuger werden Spermatozoen im Ovidukt vitalitätserhaltend gelagert und zum Teil sogar nach ihrer Qualität und ihrem funktionellen Status selektiert.

Durch Spermienaktivierung, also Kapazitation, werden sie mit der Ovulation der Eizellen synchronisiert.

Der Ovidukt stellt für die Entwicklung präimplantativer Embryonen bei Säugetieren ein optimales Mikromilieu zur Verfügung. Er spielt sowohl bei der Befruchtung als auch der frühen Embryonenentwicklung eine entscheidende Rolle. Neue zelluläre und molekulare Untersuchungen geben neue Einblicke in diese Vorgänge der frühen Fortpflanzungsbiologie. Jennifer SCHÖN aus Dummerstorf wird perfundierbare Modelle und Mikrofluidtechnik zur Untersuchung des Oviduktepithels vorstellen. Von Christine WRENZYCKI aus Gießen werden Sie erfahren, warum das Milieu im Ovidukt eine optimale Umgebung für die embryonale Entwicklung darstellt. Der Ovidukt ist der Ableitungskanal der weiblichen Gonaden, der die Eizellen aus dem Ovar aufnimmt und weiterleitet. Er ist für die Gameten, also die Eizellen und Spermien, der Transportweg. Bei den meisten Wirbellosen wie Plattwürmern und Insekten sowie bei den Knochenfischen ist der Ovidukt direkt mit dem Ovar verbunden. Bei vielen Ringelwürmern und Wirbeltieren werden die reifen Eizellen erst ins Coelom abgegeben und danach vom Ovidukt aufgenommen. Der Ovidukt der Säugetiere nimmt die reifen Eizellen über eine trichterförmige Öffnung, das Infundibulum, auf. Details zur Entwicklung, Anatomie, Histologie und Funktion des Ovidukts werden gleich anschließend von Monika EGERBACHER und Ingrid WALTER präsentiert. Helmut DENK schließt sich mit der Pathologie des Ovidukts an.

Spermien bewegen sich aktiv. Seit langem wird diskutiert, wie Spermien navigieren. Kürzlich wurde publiziert (SAGGIORATO et al. 2017), dass der Spermenschwanz mit zwei Frequenzen schwingt. Diese zwei Wellen wandern entlang des Schwanzes, eine mit der Grundfrequenz und die andere mit der doppelten Frequenz, also quasi in einem Akkord. Die Überlagerung der beiden Wellen ändert mit der Zeit die Auslenkung der Welle. Das weibliche Progesteron stimmt die beiden Wellen aufeinander ab und ändert so die Schwimmbahn.

Das Milieu des Ovidukts verändert sich in den verschiedenen Bereichen dynamisch in Abhängigkeit von Zyklusstadien und Reproduktionsereignissen. Die Kapazitation und Bindung der Spermien an die Oozyten und die Penetration werden aktiv von Proteinen des Ovidukts beeinflusst und gesteuert. Der Ovidukt stellt mit einem ausgefeilten System an sich gegenseitig beeinflussenden Funktionen sicher, dass die für die Entstehung von Nachkommen ersten essentiellen Schritte erfolgreich ablaufen können. Der embryonale Tod ist – neben der ausbleibenden Fertilisation – die häufigste Ursache für ein Ausbleiben einer Gravidität. Etwa ein Fünftel bis ein Viertel aller Graviditäten enden, bevor sie wirklich beginnen, also vor der Implantation, der Einnistung des Embryos in die Uterusschleimhaut. Das reproduktive Ergebnis einer Einzelbesamung erschüttert Rinderzüchter. Die Realität ist geradezu desaströs: Bei Holstein-Frisian scheitert die Fertilisation in 10% der Besamungen, bei 43% der Befruchtungen kommt es zum embryonalen Tod (DISKIN und MORRIS 2008).

Eine zentrale Frage der Biologie ist, wie sich aus einer befruchteten Eizelle ein kompletter Organismus entwickelt. Damit sich ein Organismus korrekt entwickeln kann, müssen Biomoleküle an die richtigen Stellen des wachsenden Embryos gelangen (MITTASCH et al. 2018). Die biochemische Polarisierung befruchteter Eizellen definiert die spätere Körperachse des Tiers und zum Beispiel auch, wo der Kopf sein wird. Durch nicht-invasive Lasertechnologie konnten kontrollierte Ströme in lebenden Embryonen erzeugt und so die Bedeutung der Bewegung des Zytoplasmas für die Polarisierung der Eizelle getestet werden.

In der Welt der geschlechtlichen Fortpflanzung herrscht Damenwahl. Im Tierreich wählen – mit wenigen Ausnahmen – die weiblichen Individuen die männlichen Paarungspart-

ner aus. Die Weibchen suchen sich die Männchen nach Kriterien der Ressourcengroßzügigkeit. Frauen achten auf Durchsetzungsfähigkeit, Dominanz, Herrschaftsgehabe, Virilität und Großzügigkeit, um sicher zu stellen, dass der Mann in der Lage ist, die für die Aufzucht des Nachwuchses nötigen Mittel bereitstellen zu können und das auch tun wird. Männliches Imponiergehabe ist genetisch veranlagt, denn es signalisiert die Verfügbarkeit ausreichender Ressourcen. Eine Folge dieses Verhaltens ist, dass Männer viel häufiger als Frauen Gewalt anwenden. Frauen sind wesentlich seltener kriminell, und es gibt keine einzige Kultur auf der Welt, in der Frauen gewalttätiger wären als Männer.

Anthropologen konnten nachweisen, dass Frauen und Männer in der Steinzeit ähnliche Leben führten, indem beide für Essen, Unterschlupf und Kinder gleichermaßen verantwortlich waren. Neue Forschungen zeigen, dass in der Steinzeit wahrscheinlich auch die Männer gesammelt haben und Frauen an der Jagd auf Großwild beteiligt waren. Frauen haben die gleichen körperlichen Arbeiten verrichtet wie Männer und zusätzlich noch Kinder auf die Welt gebracht. Tatsächlich stellt der Übergang des *Homo sapiens* vom Jäger und Sammler zum Ackerbauern und Viehzüchter die dramatischste Verhaltensänderung einer Art auf unserem Planeten dar, die je beobachtet wurde. Wie sich im Tierreich zeigt, sind Geschlechterrollen in der Natur vielfältig. Nur zwei Beispiele: Bei Löwen kümmern sich meistens die Weibchen um die Versorgung des Rudels durch die Jagd; Elefantenherden werden von der ältesten Elefantenkuh geführt.

Das Geschlecht ist unser offensichtlichstes körperliches Merkmal. Aber was macht den Mann zum Mann? Es ist das Y-Chromosom. Und was macht die Frau zur Frau? Das Fehlen des Y-Chromosoms. Das gilt im Prinzip seit etwa 160 Mio. Jahren. Sauropoden, die Vorläufer der Schlangen und Vögel, und Synapsiden, das sind die Vorläufer der Säugetiere, entstanden im Paläozoikum vor etwa 325 Mio. Jahren aus den Amnioten. Bei Schnabeltieren und Vögeln waren und sind die Geschlechtschromosomen noch Teile von normalen und etwa gleich großen Chromosomen.

Dass Frauen sich benachteiligt fühlen, ist nicht die Schuld der Genetik und auch nicht die der Genetiker. Genetisch benachteiligt sind männliche Individuen. Im Vergleich zum X-Chromosom mit seinen über 1000 Genen ist das Y-Chromosom mit gerade mal einigen Handvoll Genen ein geradezu windiges, degeneriertes Chromosom. Außer den wenigen Genen, die dafür sorgen, dass aus dem Individuum ein männliches wird, ist da nichts Wesentliches drauf. Das entscheidende Gen auf dem Y-Chromosom ist das, in den 1990er Jahren identifizierte, SRY-Gen. SRY heißt nichts anderes als „Sexbestimmende Region des Y-Chromosoms“, und das macht den Mann zum Mann. Zu Beginn der Gravidität zeigen Embryonen noch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Später entwickeln sich zunächst identisch aussehende Geschlechtshöcker als Vorstufe der Geschlechtsorgane. Wenn nichts Weiteres passiert, entwickelt sich die Grundform, der weibliche Organismus. Wird allerdings, beim Mensch etwa ab der siebten Schwangerschaftswoche, das SRY-Gen aktiv, setzt dieses u. a. die Entwicklung der Hoden in Gang, die dann auch Testosteron produzieren.

Damit beginnt der Ärger, nicht mit dem krüppeligen Y-Chromosom, sondern mit dem X-Chromosom, dessen Platz das Y-Chromosom eingenommen hat. Männer haben nur ein X-Chromosom, Frauen aber haben zwei. Da Männer mit einem X-Chromosom im Prinzip auch funktionieren, würde sich, wegen des Gendosiseffektes, die Verdoppelung bei Frauen nachteilig auswirken können.

Um diese Probleme zu kompensieren, wird im Laufe der fetalen weiblichen Entwicklung in jeder Zelllinie, nach dem Zufallsprinzip, jeweils eines der X-Chromosomen stillgelegt. Das bedeutet, dass zwar in jeder einzelnen Zelle einer Frau nur ein X-Chromosom aktiv

ist, aber im gesamten Organismus der Frau sind natürlich die Funktionen beider X-Chromosomen vorhanden. Und das ist ein nicht unwesentlicher Vorteil. Es beginnt schon bei der intrauterinen Selektion, von der männliche Feten stärker betroffen sind als weibliche, denn auf dem X-Chromosom gibt es eine Reihe von Genen, die sich auf die intrauterine Vitalität auswirken. Mutationen in einem dieser Gene, die bei männlichen Feten zu intrauterinem Absterben führen, betreffen weibliche Feten viel seltener, weil sie ja in der Regel auf dem zweiten X-Chromosom ein entsprechendes Gen haben, das diese Mutation nicht enthält. Um diesen intrauterinen Selektionseffekt auszugleichen, entstehen signifikant mehr männliche Feten als weibliche, was schließlich auch dazu führt, dass im Schnitt sogar etwas mehr Buben als Mädchen geboren werden. Heiner BOLLWEIN aus Zürich und Dominik BURGER aus Avenches werden über den Einfluss der Tiergesundheit auf die frühe Embryonalentwicklung beim Rind und Reproduktionsstrategien beim Pferd referieren.

Männer sind, wörtlich genommen, das starke Geschlecht, aber das stärkere Geschlecht sind die Frauen. Frauen sind genetisch dank ihres zweiten X-Chromosoms weniger anfällig für Krankheiten und auch zäher als Männer, sie überleben auch Hungerzeiten besser. Männer sterben im Schnitt wenigstens fünf Jahre früher als Frauen und leiden fast doppelt so häufig unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Diploide Lebewesen haben den großen Vorteil, dass eine nachteilige Mutation in einem Gen für das Individuum nicht zum Tragen kommt, wenn die fehlende Funktion durch das zweite Allel auf dem homologen Chromosom kompensiert wird. Das X-Chromosom ist auch für eine Reihe von geschlechtsgebundenen Erbfehlern und Erbkrankheiten verantwortlich. Die bekanntesten sind die Hämophilie oder Bluterkrankheit, die Farbenblindheit und die Duchennesche Muskeldystrophie, die fast ausschließlich männliche Individuen betreffen, weil diese eben nur ein X-Chromosom haben. Da Frauen im Organismus zwei aktive X-Chromosomen besitzen und die Wahrscheinlichkeit, dass das Gen auf beiden Chromosomen defekt ist, sehr gering ist, sind sie höchst selten selbst betroffen und fallen nur als Mütter von betroffenen männlichen Nachkommen auf.

Männer können durch Unterschiede in der Immunantwort häufiger krank werden als Frauen. Während das weibliche Hormon Östrogen die Vermehrung spezifischer Immunzellen unterstützt, unterdrückt das männliche Hormon Testosteron diese. Das Immunsystem von Frauen reagiert schneller und aggressiver gegen Krankheitserreger. Die Ursachen dieses Geschlechterunterschieds sind noch nicht geklärt. Neues über die immunmodulatorische Bedeutung des Präimplantationsfaktors wird Markus SPERANDIO aus München berichten.

Das Gehirn von Mann und Frau entwickelte sich im Laufe der Evolution unterschiedlich, weil Mann und Frau sich unterschiedlich verhalten müssen, um möglichst viele überlebensfähige Nachkommen zu bekommen. Es gibt etwa 1000 Gene für mentale Retardierung. Diese Gene tragen im Normalzustand zur Intelligenz bei und beeinträchtigen, wenn sie verändert sind, die Intelligenz. Etwa ein Fünftel dieser Gene liegt auf dem X-Chromosom. Das mag der Grund sein, warum etwa ein Drittel mehr männliche als weibliche Patienten mit angeborener geistiger Behinderung gefunden werden.

Zum Schluss noch ein – von mir nicht weiter kommentierter – Satz (zur eigenen Reflexion): Gleichstellung ist Ergebnisgleichheit, Gleichberechtigung ist Chancengleichheit und Gleichbehandlung ist Angleichung.

Ich wünsche Ihnen und uns ein interessantes Symposium mit guten Diskussionen und Gesprächen. Lassen Sie sich überraschen und freuen Sie sich darauf, was Sie Neues über den Ovidukt erfahren werden.

Literatur

- BESENFELDER, U., and BREM, G.: Laparoscopic embryo transfer in rabbits. *Journal of Reproduction and Fertility* 99, 53–56 (1993)
- DISKIN, M. G., and MORRIS, D. G.: Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in Domestic Animals* 43/Suppl. 2, 260–267 (2008), doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01171.x
- FRAUNE, J., ALSHEIMER, M., VOLFF, J.-N., BUSCH, K., FRAUNE, S., BOSCH, T., and BENAVENTE, R.: Hydra meiosis reveals unexpected conservation of structural synaptonemal complex proteins across metazoans. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 109/41, 16588–16593 (2012), doi: 10.1073/pnas.1206875109
- MITTASCH, M., GROSS, P., NESTLER, M., FRITSCH, A. W., ISERMAN, C., KAR, M., MUNDER, M., VOIGT, A., ALBERTI, S., GRILL, S. W., and KREYSING, M.: Non-invasive perturbations of intracellular flow reveal physical principles of cell organization. *Nature Cell Biology* 20/3, 344–351 (2018), doi: 10.1038/s41556-017-0032-9
- SAGGIORATO, G., ALVAREZ, L., JIKELI, J. F., KAUPP, U. B., GOMPPER, G., and ELGETI, J.: Human sperm steer with second harmonics of the flagellar beat. *Nature Communications* 8/1, 1415 (2017), doi: 10.1038/s41467-017-01462-y
- WARREN, W. C., GARCÍA-PÉREZ, R., XU, S., LAMPERT, K. P., CHALOPIN, D., STÖCK, M., LOEWE, L., LU, Y., KUDERNA, L., MINX, P., MONTAGUE, M. J., TOMLINSON, C., HILLIER, L. W., MURPHY, D. N., WANG, J., WANG, Z., GARCIA, C. M., THOMAS, G. C. W., VOLFF, J. N., FARIAS, F., AKEN, B., WALTER, R. B., PRUITT, K. D., MARQUES-BONNET, T., HAHN, M. W., KNEITZ, S., LYNCH, M., and SCHARTL, M.: Clonal polymorphism and high heterozygosity in the celibate genome of the Amazon molly. *Nature Ecology & Evolution* 2/4, 669–679 (2018), doi:10.1038/s41559-018-0473-y

Prof. DI Dr. Drs. h. c. mult. Gottfried BREM  
Institut für Tierzucht und Genetik  
Department für Biowissenschaften  
Veterinärmedizinische Universität Wien  
Veterinärplatz 1  
A-1210 Wien  
Österreich  
Tel.: +43 1 250775600  
Fax: +43 1 250775690  
E-Mail: gottfried.brem@vetmeduni.ac.at