

# ANPASSUNGEN VON HÖHLENFISCHEN - DARWINISTISCH ODER NACH PLAN?

Reinhard Junker



Erweiterte Version Juli 2026



# Inhalt

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung .....</b>                                                                    | <b>3</b>  |
| <b>Entwicklungsbiologische und genetische Studien .....</b>                                | <b>7</b>  |
| Die Rolle von Linse und Netzhaut .....                                                     | 7         |
| Genetische Studien .....                                                                   | 8         |
| Genetik der Pigmentierung.....                                                             | 9         |
| QTL-Analysen .....                                                                         | 10        |
| <b>Ursachen für die parallelen und konvergenten Veränderungen ..</b>                       | <b>11</b> |
| Die Rolle von Zufallsmutationen bei der Ausbildung der Höhlenmerkmale .....                | 12        |
| Zur Rolle der Selektion.....                                                               | 14        |
| Hinweise auf bestehende Variation als Quelle der Höhlenmerkmale.....                       | 14        |
| Epigenetische Änderungen als Quelle der Höhlenmerkmale .....                               | 16        |
| Plastizität als Quelle für Veränderungen .....                                             | 17        |
| Beobachtungen bei Nacktmullen .....                                                        | 19        |
| <b>Diskussion .....</b>                                                                    | <b>19</b> |
| Mutationen.....                                                                            | 20        |
| Konvergenz und bestehende genetische Variation .....                                       | 22        |
| Regulation und Epigenetik.....                                                             | 23        |
| Plastizität .....                                                                          | 24        |
| Pleiotropie.....                                                                           | 25        |
| Fragen an das CET-Modell .....                                                             | 25        |
| <b>Fazit 1: Regulation ist entscheidend.....</b>                                           | <b>26</b> |
| <b>Fazit 2: Hinweise auf Design .....</b>                                                  | <b>27</b> |
| <b>Dank.....</b>                                                                           | <b>27</b> |
| <b>Anmerkungen .....</b>                                                                   | <b>27</b> |
| <b>Literatur .....</b>                                                                     | <b>30</b> |
| <b>Kasten: Ein Design-basiertes Modell der Entstehung der<br/>Höhlentier-Merkmale.....</b> | <b>20</b> |

# Anpassungen bei Höhlenfischen – darwinistisch oder nach Plan?

Reinhard Junker

## Einleitung

Höhlentiere sind seit Langem ein beliebtes Studienobjekt in der Evolutionsforschung. Blinde und farblose Höhlentiere gibt es bei Fischen, Insekten, Krebstieren, Tausendfüßlern, Spinnen und Salamandern (BOROWSKY 2018, R61). Allein unter den Höhlenfischen sind weltweit ca. 230 Arten bekannt (Stand: 2020), die auf allen Kontinenten außer Europa und der Antarktis vorkommen (KRISHNAN & ROHNER 2017, 1) und es kommen jedes Jahr weitere dazu (MALDONADO et al. 2020, 464). In diesem Beitrag soll es im Wesentlichen um den am besten untersuchten blinden Höhlensalmmler *Astyanax mexicanus* gehen.

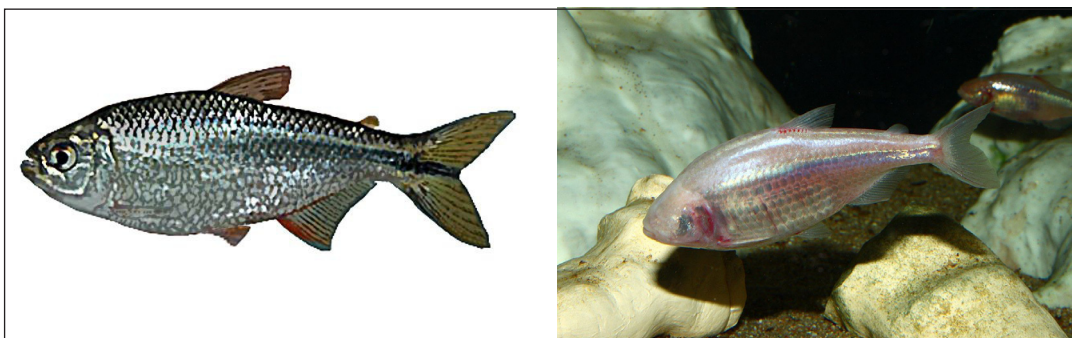
*Astyanax mexicanus* ist ein Süßwasserfisch und eignet sich sehr gut für Untersuchungen von Unterschieden zwischen höhlenbewohnenden und an der Oberfläche vorkommenden Formen (vgl. CULVER 1982; BOROWSKY 2018). Die blinden Höhlenfische können ebenso wie Oberflächenfische im Labor gezüchtet werden. Da sie trotz erheblicher morphologischer Unterschiede problemlos kreuzbar sind – auch bei großen geografischen Entfernungen der Kreuzungspartner (KRISHNAN & ROHNER 2017, 1) –, werden sie zu derselben Art gerechnet. Ursprünglich war die Höhlenform als eigene Gattung *Anoptichthys* („Fisch ohne Augen“) klassifiziert worden (HUBBS & INNES 1936). Mindestens 34 Höhlenfischpopulationen von *Astyanax* wurden entdeckt, die meisten davon im Nordosten Mexikos (NORTH et al. 2025; SHENNARD [2026] nennt hierzu die Zahl 35). Genetische Studien belegen, dass sich mindestens fünf Höhlenfischgruppen<sup>1</sup> unabhängig aus Oberflächenfischen entwickelt haben und somit hervorragende Modelle für parallele und konvergente Evolution<sup>2</sup> darstellen

(JEFFERY 2020; BRADIC et al. 2012, 1; DOWLING et al. 2002; STRECKER et al. 2003). Dabei sind die Veränderungen bei Höhlenpopulationen im Vergleich zu den Oberflächenbewohnern bei den verschiedenen Gruppen auch bei unabhängiger (*konvergenter*) Entstehung erstaunlich ähnlich (BRADIC et al. 2012, 1).<sup>3</sup>

**Genetische Studien belegen, dass sich mindestens fünf Höhlenfischgruppen unabhängig aus Oberflächenfischen entwickelt haben.**

Die Besiedlung von Höhlen ist eine der extremsten Veränderungen des Lebensraums (ČUPIĆ et al. 2023, 821). Völlige Dunkelheit, Knappheit an Nahrung<sup>4</sup> und das Vorhandensein von nur wenigen Fressfeinden sind die wesentlichen Lebensbedingungen. Tatsächlich unterscheiden sich die Höhlenfische in zahlreichen Merkmalen von den Oberflächenfischen, wie nachfolgend erläutert werden soll. Dennoch erfolgte die Etablierung von Höhlenfischmerkmalen erstaunlich schnell (HERMAN et al. 2018; FUMEY et al. 2018).

Die Höhlenfische weisen untereinander eine große Übereinstimmung in den sensorischen, morphologischen, physiologischen und verhaltensbiologischen Merkmalen auf (Abb. 1, 2). Einen Überblick über verbreitete Höhlenfischmerkmale bieten z. B. CASANE & RÉTAUD (2016, 125f). Typische und auffällige Kennzeichen der Höhlensalmmler sind eine Rückbildung der Augen (Abb. 3) und der Pigmentierung. Die Pigmentierung dient dem Schutz vor Sonnenlicht, der Tarnung, der *Mimikry* (Scheinwartracht) und der Erkennung von Art und Geschlecht (JEFFERY 2009b, 38). Sie ist somit in den dunklen Höhlen überflüssig. Viele Körpermerkmale sind aber



**Abb. 1** Oberflächen- und Höhlenform von *Astyanax mexicanus*. (Art-e-fakt, CC BA-SA 3.0; H. Zell, CC BY-SA 3.0)

**Abb. 2** Beispiele für Merkmalsunterschiede zwischen Oberflächenfischen (SF) und Höhlenfischen (CF).

**a** In-situ-Hybridisierung, die Unterschiede in der *pax6*-Expression von der Neuralplatte (oben) bis zu den späten Sehnervenstadien (unten) zeigt. *ef* Augenfeld, *ov* Sehnerven.

**b** In-situ-Hybridisierung, die Unterschiede in der  $\alpha$ A-Crystallin-Expression in der Linse von der Seite und von oben zeigt (40 Stunden nach der Befruchtung).

**c** Unterschiede in der Morphologie des adulten Gehirns von oben gesehen. *ot* Mittelhirndach (Zentrum im Gehirn, in dem von den Augen kommende Nervenimpulse verarbeitet werden), *ol* Riechlappen.

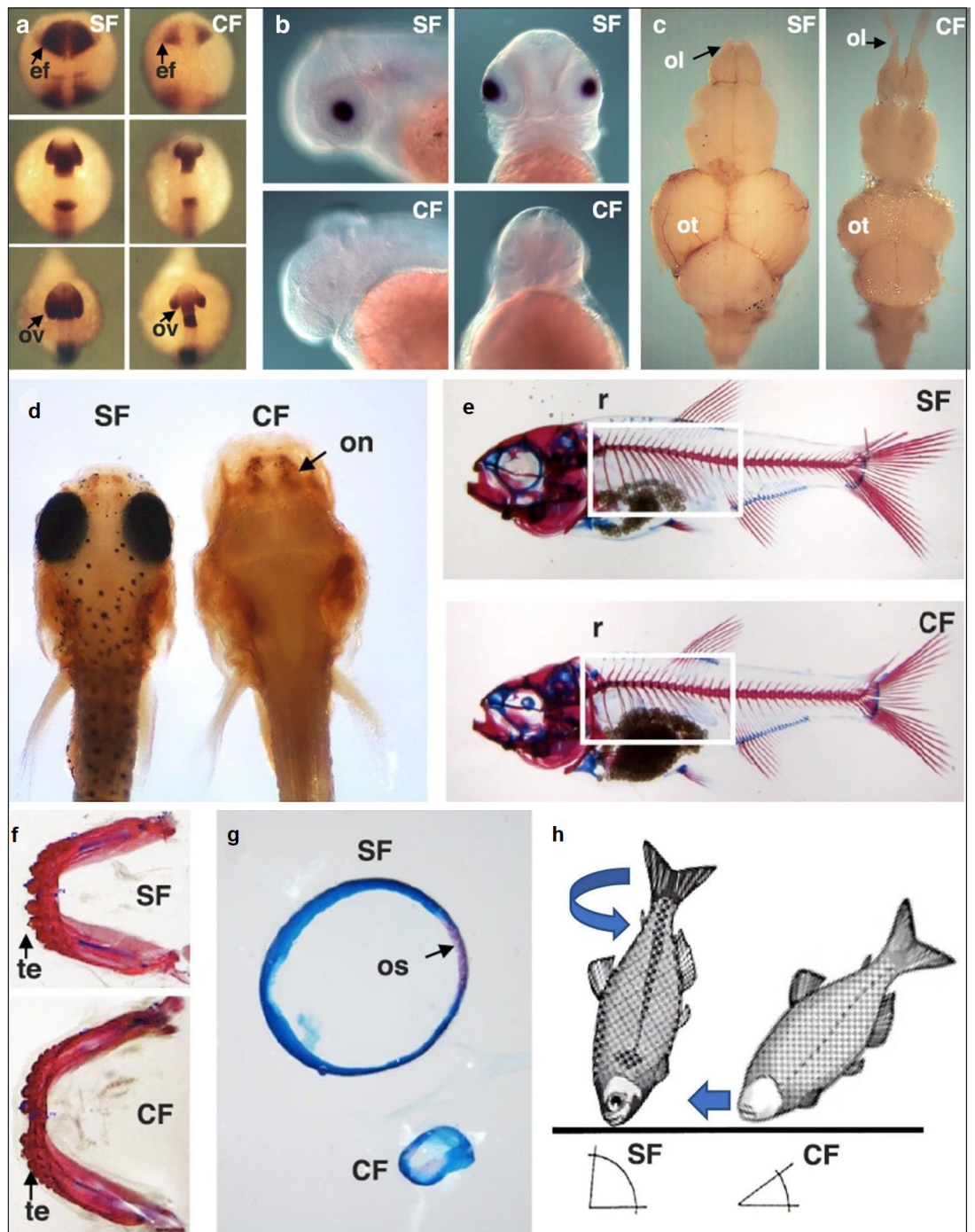
**d** Unterschiede in der Kopfmorphologie der Fischlarven (sechs Tage nach der Befruchtung). Die Anti-Tyrosin-Hydroxylase-Färbung zeigt Unterschiede in den olfaktorischen neuronalen Regionen (*on*).

**e** Larvenskelette, die Unterschiede in der Rippenzahl zeigen (*r* und Kasten).

**f** Unterschiede in der Kiefergröße und der Anzahl der Zähne bei adulten Tieren.

**g** Isolierte Sklera, gefärbt für Knorpel (blau) und Knochen (rot), zeigt Unterschiede in der Größe und der Bildung von Gehörknöchelchen (*os*).

**h** Unterschiede in der Fresshaltung in Bezug auf das Substrat. (Aus JEFFERY 2020, CC BY 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)



nicht-degenerativ verändert: die Organisation des Gesichtsschädels, Unterschiede in der Anzahl und Form der Schädelknochen im Bereich des Auges und eine ungewöhnliche seitliche Verformung des Schädels (POWERS et al. 2020), ein großes Maul und eine größere Anzahl von Zähnen, die Vergrößerung des Kiefers, der Aufbau und die Verkleinerung des Gehirns, die Struktur und Regenerationsfähigkeit des Herzens (MORAN et al. 2015, 3; BOROWSKY 2018, R 61; JEFFERY 2020). Einige Höhlenfischpopulationen haben auch weniger Rippen als Oberflächenfische (JEFFERY 2020, 6). Die Dichte der Neuromasten\* ist erhöht, die Musterbildung der Neuromasten ist aufgrund des Verlustes der Augen jedoch gestört (POWERS et al. 2020).

Außerdem werden regelmäßig und in unterschiedlichem Ausmaß *Verstärkungen* von Sinnesleistungen wie Geschmack, Geruch oder Mechanosensorik beobachtet (BOROWSKY 2018, R 61; JEFFERY 2009a). Weiterhin gibt es ein verändertes Fressverhalten, ein verändertes Aktivitätsniveau, Verlust der Tag-Nacht-Rhythmik, deutlich erhöhte Wachheit (ebd.; NORTH et al. 2025) und weniger Aggression (MCGAUGH et al. 2020, 144). Die Fische bewegen sich mehr, können durch Vibration Nahrung besser orten, haben einen an Nahrungsmangel angepasstes Fressverhalten und ernähren sich am Boden, indem sie einen 45°-Winkel zum Untergrund einnehmen (gegenüber einer deutlich steileren Position bei Oberflächenfischen; CASANE & RÉTAUD 2016, 129).

## Kompakt

Höhlenfische, die dauerhaft in völlig lichtlosen Höhlen leben, weisen eine Reihe von Veränderungen im Körperbau auf. Auffallend sind die Rückbildung der Augen und die Reduktion oder der Verlust der Pigmentierung. Es gibt aber auch Verstärkungen von Sinnesleistungen (Geschmack, Geruch und Mechanosensorik) sowie eine Reihe von anatomischen Veränderungen (z. B. des Schädels, Gehirns und des Herzens) und physiologische Veränderungen und Veränderungen im Verhalten.

Vom sehr gut untersuchten Salmir *Astyanax mexicanus* sind etwa 35 Höhlenpopulationen hauptsächlich in Nordost-Mexiko bekannt. Genetische Analysen zeigen, dass sich mehrere Populationen unabhängig voneinander an das Höhlenleben angepasst haben, und dass dabei typische „Höhlenmerkmale“ konvergent\* entstanden sind. Trotz einiger Unterschiede sind diese Höhlenmerkmale insgesamt auffallend ähnlich. Die Ursachen für diese Veränderungen werden bis heute kontrovers diskutiert. Einiges spricht dafür, dass es einen ganzen Mix von Ursachen gibt. Klassisch (neo-)darwinistisch sind Selektion mutierter Formen, die in der Höhlenumgebung vorteilhaft sind, und Verlustmutationen bei überflüssig gewordenen Merkmalen, die sich durch Gendrift\* in den Populationen ausbreiten. In jüngerer Zeit mehren sich

jedoch Hinweise, dass in den Oberflächenformen bereits vorhandene Variation (standing genetic variation\*) eine große Rolle spielt. Außerdem gibt es Belege für epigenetische\* Steuerung und für plastische\* Reaktionen (durch Umweltreize ausgelöste Veränderungen durch Abruf von Variationsprogrammen), z. B. durch DNA-Methylierung\*.

In diesem Beitrag werden die Befunde, die für diese unterschiedlichen Ursachen sprechen, dargestellt und diskutiert. Eine Reihe von Befunden spricht für Programmierung und gegen das darwinistische Wechselspiel von Zufallsmutation und natürlicher Selektion als Hauptursache für die Entstehung der Höhlenmerkmale: das Auftreten von Konvergenzen, auch bei den genetischen Grundlagen der Höhlenmerkmale, pleiotrope\* Wirkung mancher Gene, die mehrere für das Höhlenleben passende Veränderungen gleichzeitig ermöglichen, epigenetische Regulation sowie plastische Reaktionen, die als Anpassungsprogramme interpretiert werden können. Diese Prozesse ermöglichen Abstimmungen und schnelle Anpassungen, die durch die Darwin'schen Mechanismen kaum möglich wären. Zufallsmutation und natürliche Selektion sind demnach nur von untergeordneter Bedeutung.

Höhlenfische können Fettreserven besser speichern und besitzen weitere Stoffwechselanpassungen, die es ihnen ermöglichen, die eingeschränkte Nährstoffverfügbarkeit auszugleichen; ihr Stoffwechsel ist entsprechend geringer und effizienter (ČUPIC et al. 2023, 830; ASPIRAS et al. 2015; vgl. RIDDLE et al. 2021; XIONG et al. 2018). Sie sind außerdem langlebiger, was ebenfalls auf Stoffwechselveränderungen zurückgeführt werden kann (COBHAM et al. 2025).

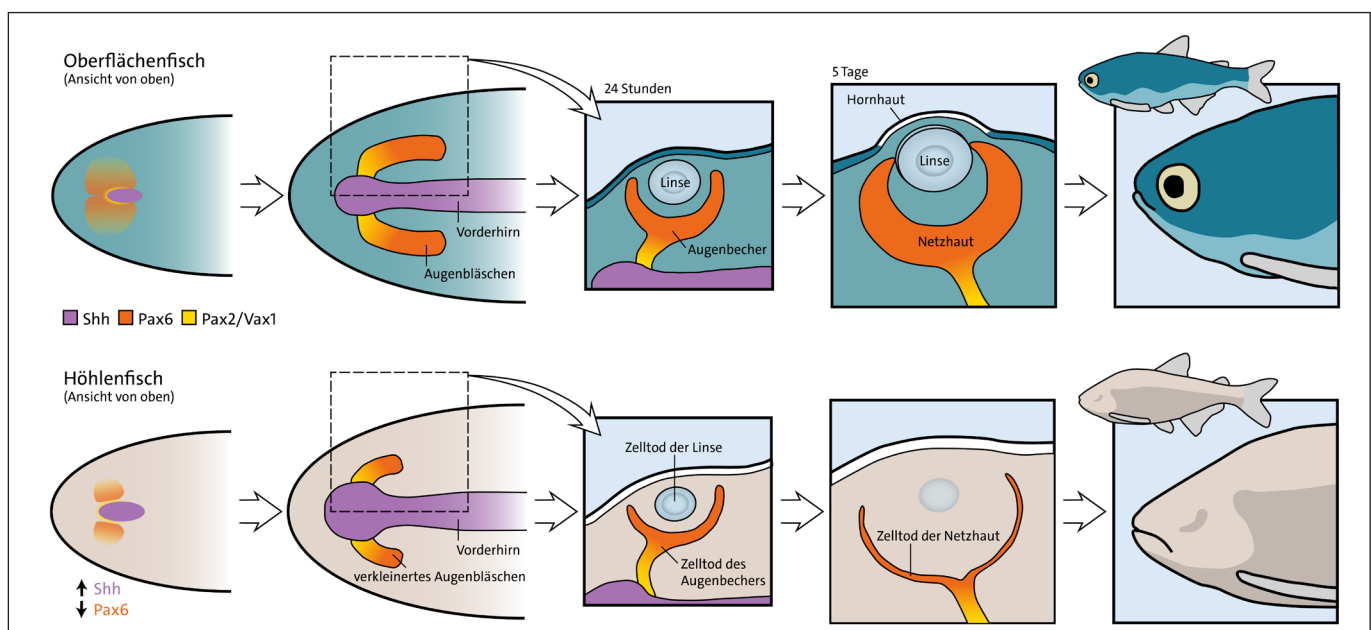
CASANE & RÉTAUD (2016, 126) betonen, dass Höhlenfische keineswegs degenerierte Arten seien, vielmehr stelle die Kombination von zahlreichen (oft konstruktiven) Anpassungen ein sogenanntes „Verhaltenssyndrom der Höhlenfische“ dar.<sup>5</sup>

Wie erwähnt, treten viele Höhlenfischmerkmale mehrfach unabhängig (konvergent) auf.

Neben den auffälligen Merkmalen des Augenverlustes und des Verlusts der Pigmentierung kann hierzu beispielsweise die Fragmentierung bzw. Verringerung der Anzahl der suborbitalen Knochen von *Astyanax* und die Schädelkrümmung genannt werden, die mehrfach an verschiedenen, voneinander unabhängigen Höhlenstandorten aufgetreten ist, wenn auch in unterschiedlichen Ausprägungen (POWERS et al. 2020, 451).

Allerdings sind nicht alle diese Merkmalsausprägungen bei jeder Höhlenfischart vorhanden (BOROWSKY 2018, R60) und sie sind nicht in allen Populationen in gleicher Weise und auch nicht gleich stark ausgeprägt (JEFFERY 2019, 87). So gibt es unterschiedlich ausgeprägte Rückbildungen der Augen. Verschiedene Höhlenfischpopulationen weisen unterschiedliche Ausmaße der Verringerung der Pigmentierung auf bis hin

**Abb. 3** Augenentwicklung bei Oberflächen- und Höhlenfischen (vereinfacht dargestellt). **Oben** bei Oberflächenfischen. Die Expressionsmuster verschiedener Schlüssellgene sind farbcodiert. **Unten** bei Höhlenfischen. Die Konzentration von *Pax6* (orange) nimmt ab, während die Konzentration von *Shh* (lila) und *Pax2/Vax1* (gelb) zunimmt. Dies führt zu kleineren Augenbläschen und längeren Augenstielen. Die Apoptose (programmierter Zelltod) der Linse beginnt etwa 24 Stunden nach der Befruchtung, gefolgt von der Apoptose der Netzhaut, die schließlich zum Verlust des Auges führt. (Nach KRISHNAN & ROHNER 2017)





**Abb. 4** *Rhamdia laticauda*, links in Albinofarm und rechts in normaler Färbung. (Aus JULIÁN-CABALLERO et al. 2023, CC BY 4.0)

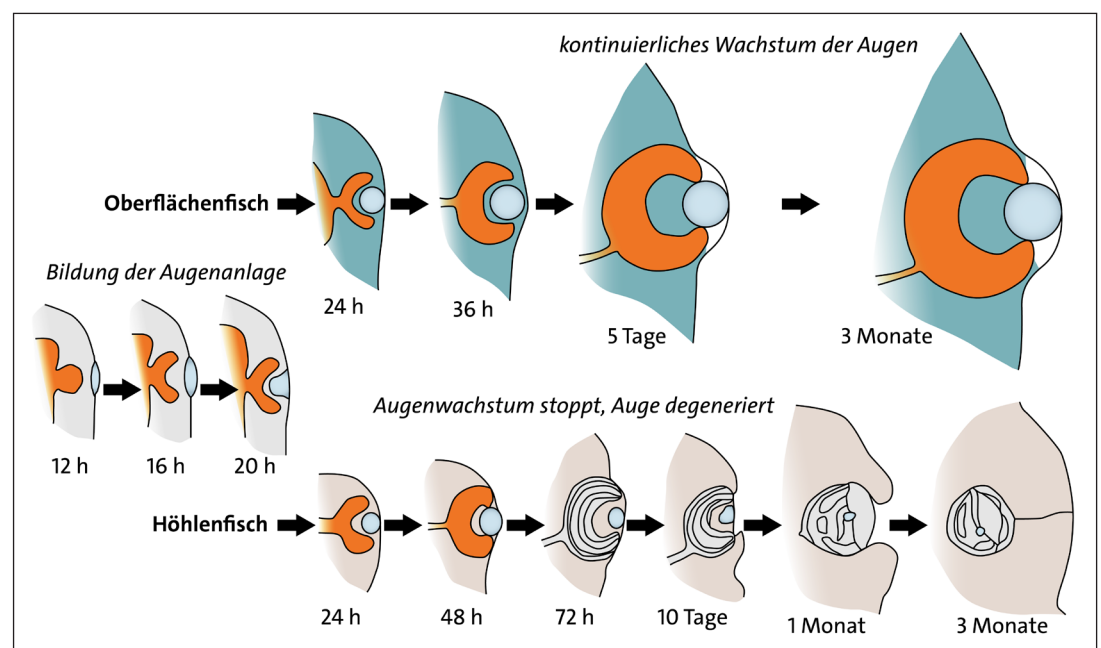
zum völligen Fehlen von *Melanophoren* (Melanin enthaltenden Zellen).<sup>6</sup> Außerdem werden verschiedene Melaninphänotypen beobachtet. Das alles deutet auf mehrere unabhängige Ursprünge der zurückgebildeten Pigmentierung hin (JEFFERY 2009a, 208; JEFFERY 2009b, 38). Unterschiede gibt es beispielsweise auch in Anpassungen des Fettstoffwechsels (XIONG et al. 2018).

Etwas anders ist die Situation bei zwei Höhlenformen des Welses, *Rhamdia zongolicensis* und *R. reddelli*. Sie zeigen einen Zwischenzustand der Reduzierung der biologisch funktionslosen Augen, der Melaninpigmentierung und des *negativen phototaktischen Verhaltens* (Flucht vor Licht). Die Oberflächenart *Rhamdia laticauda* (Abb. 4) ist trotz Leben in heller Umgebung perfekt auch an das Leben in der Dunkelheit angepasst. Entsprechend weisen die Höhlenarten gegenüber der Oberflächenart nur wenige konstruktive Anpassungen auf, die im Zusammenhang des geringen Nahrungsangebots in den Höhlen stehen: Die Barteln sind verlängert, was den Geschmacks- und Tastsinn verbessert, und es kann mehr Fett im Gewebe der Höhlenfische eingelagert werden. Aus geologischen Daten wird geschlossen, dass die beiden Höhlenfischarten ihre Veränderungen am Ende des Pleistozäns begonnen haben und

somit ziemlich jung sind (WILKENS 2001). Die Veränderungen der *Rhamdia*-Höhlenfische „sind nicht so vollständig wie bei anderen Troglobiten [Höhlenpopulationen], sondern befinden sich in einem Zwischenintervall“ (WILKENS 2001, 251). Man kann diesen Befund so interpretieren, dass die Höhlenfische dabei sind, genetische Merkmale zu verlieren.

Die Forscher haben sich schon lange darüber gewundert, dass sich die Augen der Höhlenfische zu Beginn der Embryonalentwicklung weitgehend normal entwickeln (GORE et al. 2018, 1155; CULVER 1982; vgl. Abb. 5). Aber schon bald wurde erkannt, dass die frühen Stadien auch unverzichtbare formbildende Aufgaben im Bereich des Schädels erfüllen. Jüngere Arbeiten haben gezeigt, dass die Ausprägung derselben Gene, die für die frühe Augenentwicklung entscheidend sind, auch für die Formung des Vorderhirns wichtig ist. Eine zu frühe Degeneration würde sich offenbar nachteilig auf das Vorderhirn auswirken. Bei wirbellosen blinden Höhlentieren entfällt diese Funktion, daher können bei diesen Tieren die Augen vollständig verlorengehen (BOROWSKY 2018, R62). Zu weiteren Details zum Augenverlust siehe JEFFERY (2020, 4).

**Abb. 5** Augenentwicklung und -degeneration bei *Astyanax*. Entwicklung der Augenanlage von bis zu etwa 12 Stunden nach der Befruchtung bei Höhlenfischen und Oberflächenfischen. Das Auge der Oberflächenfische differenziert sich und nimmt von 1 Tag nach der Befruchtung bis 1 Monat rasch an Größe zu (oben), während das Auge der Höhlenfische im Wachstum stehen bleibt, degeneriert und allmählich in die Augenhöhle sinkt (unten). (Nach JEFFERY 2009a)



# Glossar

**Allel:** Variante eines Gens.

**cis-Regulation:** Vorgang, durch den DNA-Sequenzen, die sich in unmittelbarer Nähe auf demselben DNA-Molekül befinden, das Ein- und Ausschalten eines Gens oder die Verstärkung oder Verringerung seiner Nutzung (Expression) steuern. Sie fungieren als molekulare Schalter über Bindungsstellen für -> Transkriptionsfaktoren, um die Entwicklung und Physiologie zu regulieren.

**Crystalline:** wasserlösliche Strukturproteine, die u. a. in der Augenlinse für Brechkraft und Transparenz verantwortlich sind.

**Deletion:** Verlust eines Genabschnitts.

**Ektoderm:** das äußere der drei Keimblätter während der Embryonalentwicklung. Daraus entwickeln sich Haut, Hautanhangsgebilde, Teile der Sinnesorgane, Nervensystem und andere Teile des Körpers.

**Endoderm:** das innere der drei Keimblätter, die während der Embryonalentwicklung entstehen. Daraus entsteht vor allem der überwiegende Teil des Verdauungsapparats.

**Epigenetik:** Prozesse, durch die Gene ein- und ausgeschaltet werden, ohne dass dabei das Erbgut selbst geändert wird.

**Gendrift:** zufällig, nicht durch Selektion beeinflusste Änderungen des -> Allelbestands einer Population.

**Homöobox:** konservierte DNA-Sequenz, die für bestimmte Transkriptionsfaktoren codiert und bei der Zelldifferenzierung sowie Ausprägung spezifischer Körpersegmente eine Rolle spielt.

**Kandidatengen:** Gen, das möglicherweise Assoziationen mit dem Auftreten von genetisch beeinflussten Merkmalsausprägungen (bzw. Krankheiten) aufweist.

**Konvergenz:** unabhängige Entstehung baugleicher oder im Bau ähnlicher Strukturen eines Lebewesens; d. h. man kann die verglichenen ähnlichen Strukturen nicht auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückführen.

**lncRNA:** long non-coding RNA, RNA-Stücke, die nicht wie die mRNA in eine Proteinsequenz umgebaut werden, sondern regulatorische Aufgaben bei der -> Methylierung der DNA haben und eine Länge von über 200 Nukleotiden aufweisen.

**Melanophor:** Melanin enthaltende Zelle.

**Methylierung:** Anheften einer Methylgruppe an die DNA als eine Art Markierung, die für das An- oder Abschalten bestimmter Gene sorgt.

**Neuromasten:** Sekundäre Sinneszellen in den Seitenlinienorganen von Fischen.

**oral-pharyngeal:** oral = den Mund betreffend, pharyngeal = den Rachen betreffend.

**Plastizität:** durch Umweltreize ausgelöste Veränderungen in der Anatomie, in der Physiologie oder im Verhalten eines Organismus in seiner individuellen Lebenszeit.

**Pleiotropie:** Ein Gen wird in mehreren Zusammenhängen genutzt. Das heißt: Verschiedene Merkmale werden durch dasselbe Gen hervorgerufen bzw. mitbestimmt.

**Polymorphismus:** Existenz mehrerer -> Allele in einer Population.

**QTL:** Quantitative Trait Locus, Genbereich für ein quantitatives Merkmal: genetische Region, die die phänotypische quantitative Variation eines komplexen Merkmals beeinflusst, wie z. B. Körpergröße oder Körpergewicht.

**RNA-Seq:** Die RNA-seq-Analyse ist eine Methode zur Bestimmung der Nukleotidabfolgen der RNA.

**SNP:** „Single nucleotide polymorphism“, „Einzelnukleotid-Polymorphismus“, d. h. verschiedene Allele eines Gens unterscheiden sich durch eine Punktmutation.

**standing genetic variation:** das Vorhandensein mehrerer -> Allele innerhalb einer Population (-> Polymorphismus), bevor eine neue Umweltsituation eintritt, auf die die Population dadurch schnell reagieren kann.

**Transkriptionsfaktor:** genetisches Element, das an spezifische Regionen der DNA bindet und dadurch dort das Ablesen von Genen reguliert.

**Transkriptom:** Summe aller in RNA umgeschriebenen Sequenzbereiche der DNA.

**Transposon:** DNA-Abschnitt im Erbgut, der seine Position im Genom verändern und auf diese Weise andere Gene beeinflussen (z. B. an- und abschalten) kann.

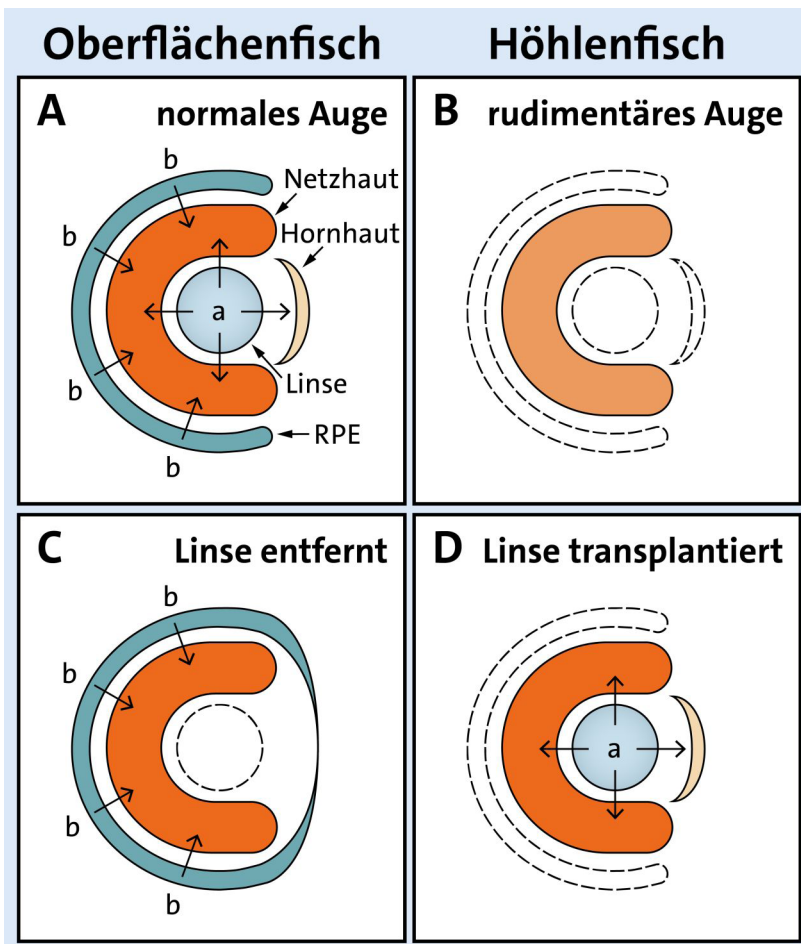
## Entwicklungsbiologische und genetische Studien

### Die Rolle von Linse und Netzhaut

YAMAMOTO & JEFFERY (2000) konnten zeigen, dass die Augenausprägung wesentlich von der Anwesenheit und korrekten Ausbildung der Linse abhängt (vgl. auch PENNISI 2000). Wenn man während der Embryonalentwicklung die Linse des an der Oberfläche lebenden *Astyanax mexicanus* in ein höhlenbewohnendes Exemplar einpflanzt, entwickelt sich ein weitgehend normales Auge. Dies spricht dafür, dass eine epigenetische Steuerung vorliegt. Umgekehrt führt die Entnahme der Linse zum Verkümmern des sich sonst normal entwickelnden Auges; Hornhaut und Iris bilden sich nicht und die Netzhaut degeneriert. YAMAMOTO & JEFFERY (2000) schlossen daraus, dass die Linsen Signale abgeben, die die

Augenentwicklung anschalten. Die Fähigkeit, auf Signale von der Linse zu reagieren, ist also bei Höhlensalmern nicht verlorengegangen. Offenbar sind alle Gene, die der Linsenfunktion nachgeschaltet sind, in Höhlenfischen vorhanden und aktivierbar (JEFFERY 2009a, 217).<sup>7</sup> Spätere Experimente von SOARES et al. (2005) legen nahe, dass die Linse einen spezifischen Einfluss auf die Entwicklung des Sehnervs und des *Tectums* (Mittelhirndach) während des Augenwachstums bei *Astyanax* hat.

WILKENS (2007) wies nach, dass die Netzhaut und die Linse unabhängige Entwicklungseinheiten innerhalb des Augapfels sind. Vermutlich werden die genetischen Systeme, die für beide verantwortlich sind, unabhängig voneinander vererbt, was auch durch Hybriden aus F<sub>2</sub>-Kreuzungen zwischen Höhlen- und Oberflächenfischen bestätigt wird, bei denen die Entwicklung von Linse und Netzhaut nicht korreliert. Die



**Abb. 6** Das Doppelsignalmodell („dual signal model“) für koordiniertes Augenwachstum und -entwicklung. Signal *a* wird von der Linse und Signal *b* von einem anderen Teil des Auges, möglicherweise dem RPE, produziert (RPE = Retinales Pigment-Epithel, Versorgungsschicht für die Netzhaut). **A** Im normalen Oberflächenauge des Fisches sind die Signale *a* und *b* beide vorhanden und funktionsfähig. **B** Im rudimentären Höhlenfischeauge sind die Signale *a* und *b* nicht vorhanden oder nicht funktionsfähig. **C** Im Auge des Oberflächenfisches ohne Linse fehlt das Signal *a* und das Signal *b* ist vorhanden. **D** Im wiederhergestellten Höhlenfischeauge, das eine transplantierte Oberflächenfischlinse enthält, ist das Signal *a* vorhanden und das Signal *b* fehlt. Die gestrichelt dargestellten Augenstrukturen sind nicht vorhanden oder nicht funktionsfähig. Die Augen von Oberflächenfischen und Höhlenfischen sind nicht maßstabsgetreu gezeichnet. (Nach STRICKLER et al. 2007)

Linse induziert Hornhaut, Pupille und vordere Augenkammer, während die Ausbildung der Netzhaut mit dem Retinalen Pigment-Epithel (RPE), dem Sehnerv und dem Linsenmuskel korreliert. Die Größe des Augapfels wird durch beide Strukturen beeinflusst (WILKENS 2007, 188). Auch STRICKLER et al. (2007) schlossen aus ihren Experimenten, dass die Linse zusammen mit einer anderen optischen Komponente, möglicherweise dem RPE, das Überleben der Netzhautzellen fördert (Doppelsignalmodell, „dual signal model“, Abb. 6). Dementsprechend kann bei *beiden* optischen Strukturen ein Mangel zur Degeneration des Auges bei Höhlenfischen führen.

### Genetische Studien

Gen-Kartierungsstudien haben gezeigt, dass mehrere Genorte zu Unterschieden in der

Augengröße, der Pupillengröße und zu Veränderungen der Netzhaut bei Höhlenfischen im Vergleich zu Oberflächenfischen beitragen (SHENNARD et al. 2025, 2). Sowohl bei *Astyanax* als auch bei *Rhamdia* sind alle Einzelstrukturen in der frühen ontogenetischen Phase vorhanden. WILKENS (2001, 260) hält es daher für möglich, dass die Augenverkleinerung hauptsächlich auf Mutationen von Entwicklungsgenen und nicht auf solche von Strukturgenen zurückzuführen ist. Eine Reihe von Untersuchungen hat dies bestätigt. STRICKLER et al. (2001) haben gezeigt, dass das Muster der Expression des Augen-Masterkontrollgens *Pax6* während der frühen und späten Embryonalentwicklung verändert ist. Die Ergebnisse deuten nach Auffassung der Forscher darauf hin, „dass Veränderungen in der *Pax6*-Expression an der Evolution der Augendegeneration bei Höhlenfischen beteiligt sind“. Die Expression von *pax6* ist auch in der Linse der Höhlenfische herunterreguliert (JEFFERY & MARTASIAN 1998; JEFFERY 2019, 90). Viele *Crystallin*\*-Gene zeigen ebenfalls eine reduzierte Expression in der Höhlenfischlinse; sie stehen ihrerseits unter der Kontrolle des *Transkriptionsfaktors*\* *sox2*. Die Herunterregulierung von *sox2* und Blockierung des *sox2*- $\alpha$ A-*crys*-Signalwegs könnte eine der Ursachen für die Verkümmern der Linse und die Augendegeneration bei Höhlenfischen sein (MA et al. 2014).<sup>8</sup> *Sox2* wiederum wird durch eine lncRNA\* reguliert (DA SILVA et al. 2023). Das  $\alpha$ A-*Crystallin*-Gen, das für ein Protein codiert, das das Fortbestehen der Linse steuert, ist herunterreguliert, während das *Hitzeschockprotein 90 $\alpha$*  (*hsp90 $\alpha$* ), das für ein Protein codiert, das den Zelltod fördert, in der Höhlenfischlinse hochreguliert ist. Es wird angenommen, dass diese beiden Veränderungen in der Genexpression zusammen den Zelltod in der Höhlenfischlinse auslösen (JEFFERY 2019, 90).<sup>9</sup>

*Pax6* steht wiederum unter der Kontrolle anderer Regulationsgene. So führt eine Hochregulierung des Gens *Sonic hedgehog* (*Shh*) im Bereich der embryonalen Mittellinie zur Erhöhung der Transkriptionsaktivität der Gene *pax2* und *vax1*, die ihrerseits *pax6* im Augenbecher negativ regulieren. *Shh* induziert auch den Zelltod in der Linse (JEFFERY 2019, 90). YAMAMOTO et al. (2004, 847) mutmaßen, dass auch *shh* und *twhh*, die ebenfalls hochreguliert werden, unter vorgelagerter regulatorischer Genkontrolle stehen könnten, was die koordinierten Veränderungen in der Expression von *shh* und *twhh* erklären würde.

Letztlich führt also die Erhöhung der Produktion von *Shh* dazu, dass weniger Zellen für die Bildung der Augen zur Verfügung gestellt werden (JEFFERY 2009a; 2009b). Vermutlich aus diesem Grund kann sich die Linse nicht

richtig entwickeln und zerfällt. Die Verkümmernung des Auges ist auch die Ursache für die Veränderungen im Schädel von Höhlenfischen, zugleich führt die Verstärkung der Produktion von *Shh* aber auch zur Verstärkung des Kiefers und der Geschmacksknospen (JEFFERY 2009a). Kreuzungen zwischen Höhlenfischen und Oberflächenfischen zeigten eine umgekehrte Beziehung zwischen der Augengröße auf der einen und der Kiefergröße bzw. der Anzahl der Geschmacksknospen auf der anderen Seite, was einen genetischen Zusammenhang zwischen den konstruktiven Merkmalen des Mund-Rachen-Raums und der Degeneration der Augen belegt (JEFFERY 2009a). JEFFERY hält es aufgrund dieser Kopplung für möglich, dass positive Selektion für *konstruktive* oral-pharyngeale\* Merkmale für den Augenverlust während der Evolution der Höhlenfische über die pleiotrope\* Funktion des *Shh*-Signalwegs verantwortlich ist. Dies ist jedoch spekulativ.

SHENNARD et al. (2025) zeigten, dass bei Ausfall des retinalen Homöobox-Gens *rx3* keine Augen ausgebildet werden. Das *rx3*-Gen wird in der frühen Entwicklung während der Spezifizierung des Augenfeldes bei Oberflächen- und Höhlenfischen unterschiedlich exprimiert (SHENNARD et al. 2025, 2). *rx3*-Mutanten bei Oberflächenfischen zeigten im Vergleich zu Wildtyp-Oberflächenfischen außerdem ein verändertes Verhalten, was darauf hindeutet, dass der Verlust der Augen sensorisch bedingte Verhaltensweisen beeinflusst. Hybriden zwischen mutierten Oberflächenfischen und Höhlenfischen legen nahe, dass cis-regulatorische Variation am *rx3*-Genort zur Evolution der Augengröße bei Höhlenfischen beiträgt. Schon zuvor hatte die Analyse der *rx3*-Sequenz bei Höhlenfischen und Oberflächenfischen keine codierenden Varianten innerhalb dieses Gens ergeben (MCGAUGH et al. 2014, 3; vgl. SIFUENTES-ROMERO et al. 2020). Die *rx3*-Expressionsdomänen waren bei den Molino-Höhlenfischen deutlich kleiner als bei Oberflächenfischen, aber deutlich größer als bei den Pachón-Höhlenfischen (SIFUENTES-ROMERO et al. 2020, 433).

DA SILVA et al. (2023, 2) fassen die Ergebnisse genetischer Studien zusammen: „Es wird angenommen, dass viele Gene eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Degeneration des Auges spielen, darunter die Kristallin-Gene  $\alpha A$ -*crys*, *cryaa*, *crybb1*, *crybb1c* und *rybgx*, der Transkriptionsfaktor *sox2*, das retinale Homöobox\*-Gen *rx3*, die Stäbchen-Homöobox-Gene *crx*, *chsa* und *dusp26*.“

Die Untersuchungen zur Rolle von *Shh*, *Pax6* und anderen Genen bei der Augenreduktion können dahingehend interpretiert werden, dass Änderungen bei Regulationsgenen ein

wichtiger Faktor bei der Augendegeneration bei *Astyanax* sind. JEFFERY (2009a, 200) stellt fest, dass die meisten Gene, die in einer Kandidatengenanalyse\* untersucht wurden, keine Veränderungen in der Expression bei Oberflächen- und Höhlenfischembryonen zeigen, jedoch einige Gene in Höhlenfischen herunter- oder hochreguliert sind (vgl. seine Tab. 8.1, S. 201f).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Hochregulierung von *Shh* in Oberflächenfischen zu auffällig ähnlichen Augenphänotypen wie bei Höhlenfischen führt. Umgekehrt hat die Hemmung von *Shh* in Höhlenfischen nicht zur Folge, dass die Augen vollständig wiederhergestellt werden; sie führt vielmehr nur zu etwas größeren Augen; es spielen also auch noch andere Faktoren eine Rolle. Diese Befunde unterstreichen die potenziell wichtige Rolle von *Shh* bei der Augendegeneration (KRISHNAN & ROHNER 2017, 3).<sup>10</sup>

SIFUENTES-ROMERO et al. (2020) verglichen die genetischen Änderungen bei den unabhängig entstandenen Höhlenpopulationen der Pachón- und der Molino-Höhle. Sie fanden heraus, dass der Augenrückbildung der beiden Höhlenpopulationen teilweise dieselben genetischen und entwicklungsbiologischen Veränderungen bzw. Mechanismen zugrunde liegen.<sup>11</sup> Es gibt aber auch einzigartige genetische Veränderungen in den beiden Populationen.

## Genetik der Pigmentierung

Nach Untersuchungen von PROTAS et al. (2006; zusammenfassend dargestellt bei JEFFERY 2009a) steuert ein einziges Gen, *p/oca2*, den Verlust des Melaninpigments der Höhlenfische. Kreuzungen zwischen Pachón- und Molino-Höhlenfischen erzeugen albinotische F<sub>1</sub>-Nachkommen, „was darauf hindeutet, dass Mutationen in demselben Gen dem Albinismus in vielen verschiedenen *Astyanax*-Höhlenfischpopulationen zugrunde liegen“ (JEFFERY 2009a, 212). Die konkreten Mutationen sind aber bei den Pachón- und Molino-Höhlenfischen unterschiedlich, „was darauf hindeutet, dass sich der Albinismus bei Höhlenfischen durch unabhängige Veränderungen in *p/oca2* entwickelt hat“ (JEFFERY 2009a, 215). Eine dritte unabhängige Mutation im *oca2*-Gen, vielleicht in einer regulatorischen Sequenz, ist für den konvergenten Albinismus in der Japonés-Höhle verantwortlich (PROTAS et al. 2006, 109).

Ein ähnlicher Befund liegt bei der „Braun-Mutation“ bei *Astyanax* vor, deren Träger einen verringerten Melanin-Gehalt, eine verringerte Anzahl von Melanophoren\* und bräunliche Augen besitzen. Dieser Phänotyp ist mehrfach

**Tab. 1** Diskutierte Quellen der Anpassungen bei Höhlenfischen. 1a und 1b sind Varianten des neodarwinistischen Erklärungsansatzes und werden in der Diskussion zusammen behandelt.

| Prozess                                                                                                                                                     | Dauer                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1a. Degeneration durch <b>Zufallsmutationen</b> , die in den lichtlosen Höhlen keinen Selektionsnachteil bedeuten und gegen die daher keine Selektion wirkt | benötigt viele Generationen, bis sie in der der Population fixiert sind |
| 1b. Positive <b>Selektion</b> von Zufallsmutationen, die zu Höhlenanpassungen führen, die ein besseres Überleben ermöglichen                                | benötigt viele Generationen für mehrere passende positive Mutationen    |
| 2. <b>Bereits bestehende Variation</b> seltener Allele in den Oberflächenfischen                                                                            | binnen weniger Generationen                                             |
| 3. <b>Epigenetische</b> Veränderungen und <b>Plastizität</b>                                                                                                | binnen weniger Generationen                                             |

unabhängig in geografisch getrennten Höhlen entstanden, und zwar durch verschiedene Mutationen desselben Gens *Mc1r*. „Dieses Beispiel für Parallelität deutet darauf hin, dass bestimmte Gene bei der wiederholten Evolution regressiver Phänotypen bei höhlenangepassten Arten häufig mutiert werden“ (GROSS et al. 2009, 1).

PROTAS et al. (2006, 110) weisen darauf hin, dass auch andere Studien gezeigt haben, „dass ein und dasselbe Gen für dieselbe morphologische Veränderung in mehreren Populationen oder Arten verantwortlich ist: Ectodysplasin (*Eda*) für die Panzerung des Körpers und *Pitx1* für die Beckenverkleinerung beim Dreistachligen Stichling, *Ovo* (shaven-baby) für den Verlust der Trichome bei verschiedenen Drosophiliden [Fruchtfliegen] und *Mc1r* für die Pigmentierung bei Taschenmäusen, Jaguaren und mehreren Vogelarten. So entwickelt sich dieselbe Morphologie oft durch Mutation desselben Gens, möglicherweise weil dies der effizienteste oder beste Weg ist, um einen bestimmten Phänotyp zu entwickeln.“

### QTL-Analysen

Genbereiche für quantitative Merkmale (*Quantitative Trait Loci*, QTL) sind genetische Regionen, die die phänotypische quantitative Variation eines komplexen Merkmals beeinflussen, wie z. B. Körpergröße oder Körpergewicht. QTL können durch eine statistische genetische Analyse identifiziert werden, die als QTL-Kartierung\* (QTL mapping) bezeichnet wird.<sup>12</sup> Darauf aufbauend kann versucht werden, durch weitere genetische Untersuchungen die zugrunde liegenden Gene und deren Funktionen zu identifizieren.

QTL-Analysen an Hybriden von Oberflächen- und Höhlenformen haben gezeigt, dass der Augenverlust ein additives Merkmal ist, das von mehr als einem Dutzend QTL kontrolliert wird, die über das Genom verstreut sind; außerdem

sind mehrere QTL auch für eine verminderte Pigmentierung verantwortlich (JEFFERY 2020, 4f; vgl. JEFFERY 2009b, 33). Studien zur QTL-Kartierung zeigten, dass jede untersuchte Höhlenpopulation 10 bis 12 QTL aufweist, die für ein bestimmtes Höhlenmerkmal verantwortlich sind (BOROWSKY 2018, R62). PROTAS et al. (2007) identifizierten 48 QTL: 8 QTL, die die Augengröße beeinflussen; 6, die die Linsengröße beeinflussen; 18, die die Pigmentierung beeinflussen; 7, die die Länge der Kieferknochen beeinflussen; 6, die die Anzahl der Oberkieferzähne beeinflussen; und 3, die die Anzahl der Geschmacksknospen beeinflussen.

Angesichts dieses Befundes stellt sich die Frage, wie dies mit der zuvor beschriebenen Rolle von *Shh* und *Pax6* zusammenhängt, deren Hoch- bzw. Herunterregulierung eine Kaskade von Veränderungen in den Höhlenfischen verursacht (s. o. im Abschnitt „Genetische Studien“). Sind die Regulationsgene entscheidende Auslöser, während die in QTL-Analysen ermittelten ebenfalls beteiligten Gene nur eine Art „Begleitmusik“ darstellen und von untergeordneter Bedeutung sind?

Was diese Ergebnisse bedeuten, ist somit unklar. „Wie bei allen QTL-Studien besteht die Herausforderung darin, das/die relevante(n) Gen(e) innerhalb des identifizierten QTLs zu finden“ (JEFFERY 2009b, 37).<sup>13</sup> KRISHNAN & ROHNER (2017, 3) gelangen aufgrund der oben erwähnten Versuche mit der Erhöhung von *shh* bei Oberflächen- und der Verringerung von *shh* bei Höhlenfischen zur Einschätzung, dass es unwahrscheinlich sei, dass Mutationen in bzw. in der Nähe von *shh* direkt für die Höhlenphänotypen verantwortlich sind, da keiner der QTL für die Augengröße mit dem *shh*-Locus überlappt.<sup>14</sup> Keiner der etwa 12 bekannten QTL für die Augengröße befindet sich in der Nähe von *pax6*, *shhA*, *shhB* oder anderen bekannten *hedgehog*-Genorten auf der genetischen Karte von *Astyanax* (JEFFERY 2009b, 37). JEFFERY kommt

daher zum Schluss, dass diese Gene bzw. ihre *cis-regulierenden*\* Regionen bei Höhlenfischen nicht mutiert seien. Stattdessen handle es sich wahrscheinlich um untergeordnete Gene, die nachgeschaltet zu den mutierten Genen wirken, die die Reduktion der Augen auslösen.<sup>15</sup>

Ein bemerkenswerter Befund ist in diesem Zusammenhang, dass die Populationen von *Astyanax*-Höhlenfischen in der Regel nur eine minimale genetische Variation in den codierenden Regionen der Gene im Vergleich zu Oberflächenfischen und untereinander zeigen (JEFFERY 2009b, 28).<sup>16</sup> Das kann als Hinweis gewertet werden, dass codierende Gene nicht die Hauptrolle bei der Ausprägung der Höhlenmerkmale spielen.

Zu diesem Schluss kommt auch SHENNARD (2026, 131) in seiner Doktorarbeit über genetische Grundlagen der Augenentwicklung bei den Höhlenformen von *Astyanax*. Die Ergebnisse legen demnach nahe, „dass die Evolution auf konservierte Signalwege und Gene einwirkt, vor allem durch regulatorische Veränderungen“.<sup>17</sup>

Überraschenderweise konnten nicht alle relevanten Regulationsgene bestimmten QTL zugeordnet werden. Das gilt für *Pax6*, *twhh* und *shh* (CASANE & RÉTAUD 2016, 140f).<sup>18</sup> Dagegen kann *rx3* einem Augen-QTL zugeordnet werden (SHENNARD et al. 2025, 2).

## Ursachen für die parallelen und konvergenten Veränderungen

Welche Faktoren und Prozesse haben die Veränderungen bei den Höhlenfischen angetrieben? In der Vergangenheit wurden vor allem zwei Hypothesen diskutiert, die vom neodarwinistischen Evolutionsmodell motiviert sind. Demnach spielen Zufallsmutationen und Auslese (Selektion) die Hauptrolle (vgl. CARTWRIGHT et al. 2017). Unterschiede in den beiden Hypothesen bestehen in der Einschätzung der jeweiligen Bedeutung von Mutation und Selektion. Nach der ersten Hypothese spielen neutrale oder schädliche Zufallsmutationen die Hauptrolle. Diese konnten sich demnach ansammeln, weil in den Höhlen bestimmte Selektionsdrücke fehlen. Charles DARWIN (1859) führte die Rückbildung der Augen auf Nichtgebrauch zurück.<sup>19</sup> Nach der anderen Hypothese erfolgt eine Anpassung aufgrund von positiver Selektion (eventuell indirekt): Da in den Höhlen Nahrungsmangel herrscht, entsteht ein Selektionsdruck, unnötige Strukturen abzubauen. Gegen beide Hypothesen stehen experimentelle Befunde (älterer Überblick zum damaligen Stand der Diskussion bei JUNKER 2002, 126). Zahlreiche neuere Be-

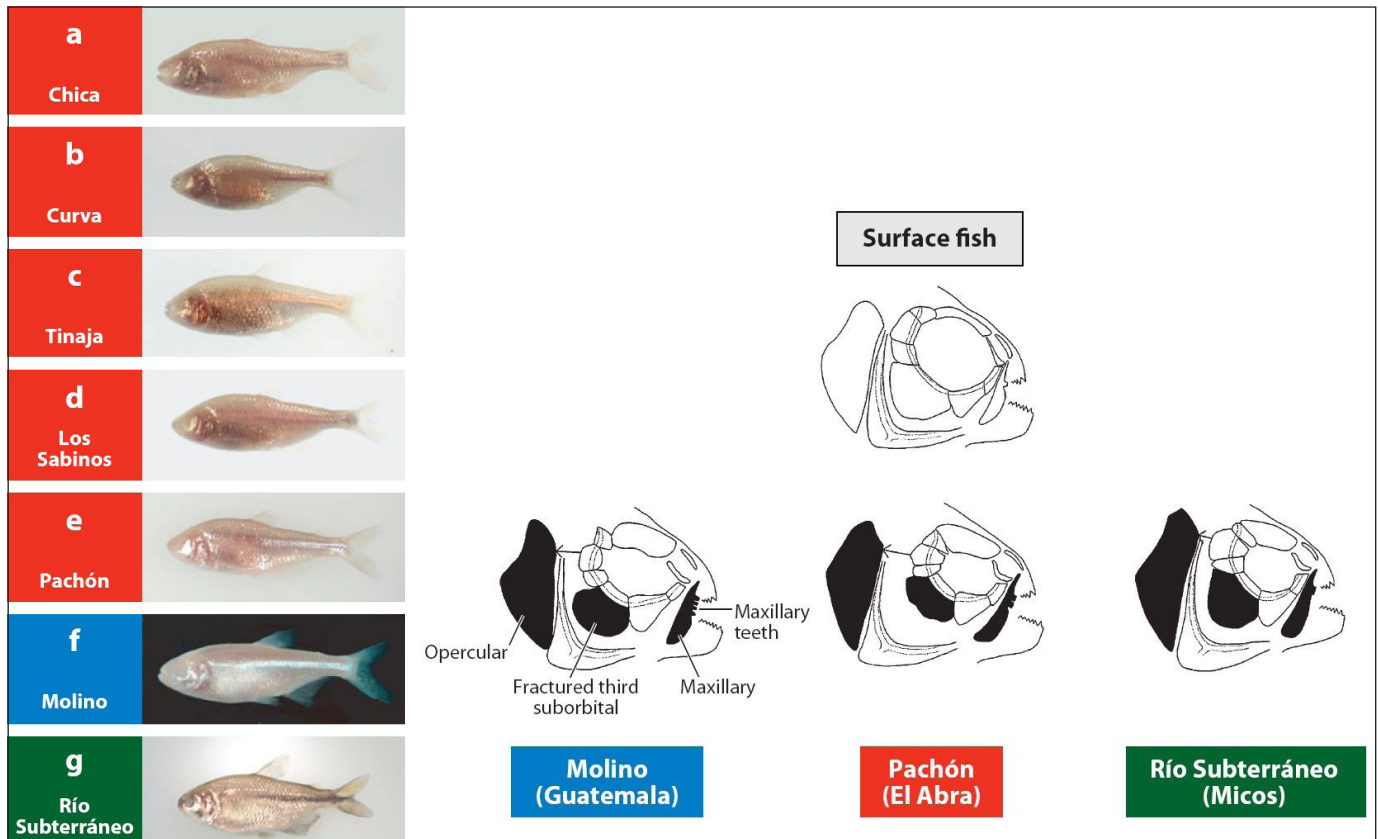
funde haben die Situation verkompliziert. Die Ursachen für die Rückbildungserscheinungen gelten bis heute als nicht geklärt (MORAN et al. 2015<sup>20</sup>; BOROWSKY 2018, R61; KRISHNAN & ROHNER 2017, 6; JEFFERY 2009a, 217; JEFFERY 2009b, 41<sup>21</sup>; NIVEN 2008, R28<sup>22</sup>; CARTWRIGHT et al. 2017; SHENNARD 2026, 11<sup>23</sup>).

Mittlerweile deutet eine Reihe von jüngeren Untersuchungen jedoch darauf hin, dass die genetischen Veränderungen der Höhlenpopulationen nicht oder jedenfalls nicht nur auf Zufallsmutationen zurückzuführen sind, sondern auf seltene *Allele*\* (Gen-Varianten), die bei den Oberflächenfischen *schon vorhanden* sind. Dafür hat sich der Begriff „*standing genetic variation*“ (bereits bestehende genetische Variation) eingebürgert (im Folgenden auch kurz: „*bestehende Variation*“), die auch bei Regulationssequenzen gegeben sein kann. Es hat sich allgemein gezeigt, dass bestehende Variation häufiger vorkommt als früher angenommen (KRISHNAN & ROHNER 2017, 5).<sup>24</sup> Woher diese kommt, ist eine eigene Frage, die zunächst zurückgestellt werden soll. Bestehende Variation ermöglicht *schnelle* Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen, weil nicht auf seltene günstige Mutationen gewartet werden muss, die sich erst im Laufe vieler Generationen in den Populationen durchsetzen müssten.

Daneben gibt es neuen Untersuchungen zufolge noch ganz andere Quellen für die Veränderungen der Höhlenfischpopulationen: epigenetische Regulation durch DNA-Methylierung\* (GORE et al. 2018; s. Abschnitt „Epigenetische Änderungen als Quelle der Höhlenmerkmale“) und damit zusammenhängend Plastizität (s. Abschnitt „Plastizität als Quelle für Veränderungen“).

**Es hat sich allgemein gezeigt, dass bestehende Variation häufiger vorkommt als früher angenommen.**

Für alle diese – in **Tab. 1** zusammengefassten – Prozesse, die einen Beitrag zur Etablierung der höhlenspezifischen Merkmale liefern, können Befunde aus der experimentellen Forschung angeführt werden. Aber die relative Bedeutung der einzelnen Faktoren ist unklar oder umstritten: „Inwieweit konvergente oder parallele Veränderungen auf bestehende [„preexisting“] genetische Variationen in Vorfahrenpopulationen oder auf neue Mutationen zurückgehen, ist noch umstritten“, und „die molekularen und genetischen Veränderungen, die den meisten Konvergenzen zugrunde liegen, sind noch unbekannt“ (BRADIC et al. 2012, 1<sup>25</sup>). Im Folgenden wird darauf näher eingegangen.



**Abb. 7 Links:** Beispiele verschiedener Höhlenfische. Verändert nach JEFFERY et al. (2009b). **Rechts:** Oberflächenfische und Höhlenfische weisen Unterschiede in der Schädelmorphologie auf. Die schattierten Knochen zeigen die größten Veränderungen zwischen Oberflächenfischen und Höhlenfischen sowie zwischen den Höhlenfischgruppen aus Guatemala, El Abra und Micos. Verändert nach YAMAMOTO et al. (Aus JEFFERY 2009b, mit freundlicher Genehmigung)

### Die Rolle von Zufallsmutationen bei der Ausbildung der Höhlenmerkmale

Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass einige für die Augenreduktion verantwortlichen Gene in verschiedenen Populationen nicht dieselben sind, was die Unterschiede in der Augenreduktion verständlich machen könnte (s. o.; vgl. JUNKER 2002, 128). In Hybriden von Fischen aus verschiedenen Höhlen können verschiedene Allele kombiniert und dadurch bestimmte höhlenbedingte Merkmalsausprägungen wie z. B. rudimentäre Augen und andere Merkmale teilweise wiederhergestellt werden, wobei das Ausmaß der Ergänzung von Höhle zu Höhle unterschiedlich sein kann (BOROWSKY 2008; 2018, R62<sup>26</sup>; NIVEN 2008; JEFFERY 2009b, 29f; JEFFERY 2019, 90). Daraus folgt, dass „zumindest einige der genetischen Veränderungen, die für höhlenassoziierte Merkmale verantwortlich sind, einzigartig für jede Höhlenlinie“ sind (McGAUGH et al. 2014, 7<sup>27</sup>; JEFFERY 2009b, 29<sup>28</sup>). Kreuzungen dieser Art ermöglichen einen sogenannten *Komplementierungstest*.<sup>29</sup> Genetische Komplementierung zeigt, dass einige der Gene, die für die Augendegeneration verantwortlich sind, in verschiedenen Höhlenfischstämmen einzigartig sind (JEFFERY 2019, 90). Das trifft aber nicht auf alle Gene zu; Gene, die den Augenverlust steuern, sind in manchen Populationen gleich oder einzigartig. Das *csa*-Gen ist in sechs verschiedenen Höhlenfischpopulationen an der gleichen cis-regulatorischen Position mutiert; es

spielt also beim Augenverlust wiederholt eine Rolle. In einigen Höhlenfischpopulationen (z. B. Pachón, Tinaja) weist *csa* dieselbe Mutation auf, während in anderen (z. B. Molino) eine andere Mutation an derselben Stelle auftritt, was einen möglichen DNA-Hotspot für Mutationsveränderungen aufzeigt, also eine Region, in der überdurchschnittlich oft Mutationen auftreten. Auch das *mc1r*-Gen ist bei mehreren Höhlenfischpopulationen an derselben Stelle in der codierenden Region mutiert, und das *oca2*-Gen weist bei Pachón- und Molino-Höhlenfischen große Deletionen\* – allerdings an verschiedenen Stellen – in der codierenden Region auf. Diese Studien zeigen, dass *dieselben* Gene, die aber *unterschiedliche Mutationen* aufweisen, verantwortlich sein können (JEFFERY 2020, 5f).<sup>30</sup>

Auch bezüglich der Pigmentierung zeigen Komplementierungstests bei F<sub>1</sub>-Hybriden<sup>31</sup> manchmal stärkere Pigmentierung, was auf unterschiedliche Gene hindeutet, während in anderen Fällen keine Komplementierung auftritt, was darauf hindeutet, dass in diesen Fällen die gleichen Gene beteiligt sind (JEFFERY 2009b, 38).

Eine einzelne Mutation im Monoaminoxidase-Gen (MAO) verringert dessen katalytische Aktivität und könnte mit den Veränderungen im Aggressionsverhalten in Zusammenhang stehen. Mutationen des Gens *oca* verringern die Synthese von Melanin, führen aber auch zu vielfältigen Veränderungen in biochemischen Stoffwechselwegen und können indirekt an Veränderungen der Verhaltensmerkmale beteiligt sein (MALDO-

NADO et al. 2020, 467). Eine bestimmte Mutation im Insulinrezeptor verringert dessen Affinität zu Insulin und führt zu Hyperglykämie (Überzuckerung), was einen Anstieg des Körpergewichts und Insulinresistenz verursacht (RIDDLE et al. 2018; vgl. MALDONADO et al. 2020, 469).

**Pigmentierung und Melanophoren.** Der Verlust der Melaninpigmentierung bei Höhlenfischen kann durch eine Verringerung der Anzahl der Melanophoren (Pigmentzellen), eine Veränderung der Struktur des Melaninpigments oder durch vollständigen Verlust von Melanin erfolgen (wobei die Vorstufen von Melanophoren vorhanden sind<sup>32</sup>). Bei *Astyanax* kann der Verlust oder die Veränderung von Melanin auf Mutationen in einzelnen Genen zurückgeführt werden, während die Verringerung der Anzahl der Melanophoren in jeder Population zehn oder mehr Gene betrifft (BOROWSKY 2018, R62).

Funktionsverlust-Mutationen des Gens *oca2*, das vermutlich an der Produktion von Melanin beteiligt ist, wurden in drei unabhängig voneinander entstandenen Populationen von Höhlenfischen charakterisiert, wobei die spezifischen Mutationen jedoch unterschiedlich sind (BOROWSKY 2018, R62; JEFFERY 2009b, 41; s. o.).

Sowohl im Pachón- als auch im Molino-Höhlenfisch sind Mutationen desselben Gens *oca2* verantwortlich für den Pigmentverlust, wobei es sich jedoch um unterschiedliche Deletionen in der proteincodierenden Sequenz handelt, sodass auf einen unabhängigen Ursprung des Albinismus geschlossen werden kann (JEFFERY 2019, 92). Auch das Gen *mc1r*, das für den Melanocortin-1-Rezeptor codiert, der sich auf der Oberfläche von Melanozyten befindet und eine wichtige Rolle bei der Pigmentierung spielt<sup>33</sup>, ist wiederholt unterschiedlich mutiert, wodurch aber derselbe troglomorpe (höhlenangepasste) Phänotyp mit braunen Augen in verschiedenen Höhlenfischpopulationen erzeugt wird (JEFFERY 2019, 92<sup>34</sup>; JEFFERY [2009b, 42] spricht von paralleler oder konvergenter Evolution<sup>35</sup>). In der codierenden Region von *mc1r* wurden bei den Piedras- und den Curva-Höhlenfischen jedoch keine Sequenzunterschiede festgestellt, „was darauf hindeutet, dass die relevanten Mutationen in den Genregulationsregionen liegen könnten“ (JEFFERY 2009b, 41).<sup>36</sup>

JEFFERY (2009b, 42) fasst zusammen: „Die Pigmentrückbildung bei *Astyanax*-Höhlenfischen hat mindestens drei Ursachen. Erstens haben sich bei den überwiegend albinotischen Pachón- und Molino-Höhlenfischen verschiedene Mutationen im *oca2*-Gen angesammelt, die Fehler bei der Melaninsynthese verursachen. Zweitens haben einige Höhlenfischpopulationen, darunter auch einige mit Albinismus, auch verschiedene Mu-

tationen im *mc1r*-Gen akkumuliert, die zu einer verminderten Anzahl von Melanophoren und Melaninpigmentierung aufgrund einer fehlerhaften MSH $\alpha$ -Signalübertragung führen. Drittens tragen auch Mutationen in weiteren, noch zu identifizierenden Genen zur Verringerung der Melanophoren bei. Somit sind bestimmte Gene wiederholt Angriffsfläche für Mutationen, die zu evolutionären Veränderungen bei der Pigmentierung von Höhlenfischen führen.

***Sinocyclocheilus*.** Bei einer anderen höhlenlebenden Fischgattung aus der Familie der Karpfenchische, *Sinocyclocheilus*, sind Augen ähnlich wie bei *Astyanax* eingesenkt, aber die Gesamtstruktur des Auges bleibt intakt. Da die Linse bei erwachsenen Höhlenfischen der Art *Sinocyclocheilus anophthalmus* keine offensichtlichen morphologischen Veränderungen aufweist, deutet dies auf einen anderen Weg der Augendegeneration als bei *Astyanax* hin. Bei *S. anshuiensis* wurden jedoch starke Linsendefekte festgestellt (sowie Defekte an der Netzhaut), was dafür spricht, dass es selbst innerhalb einer einzigen Fischgattung mehrere Mechanismen für die Augenrückbildung gibt (KRISHNAN & ROHNER 2017, 7). Bei Vergleichen ganzer Genome und Transkriptome\* von an der Oberfläche und in Höhlen lebenden Arten dieser Gattung wurden zahlreiche Unterschiede sowohl in der Sequenz als auch in der Expression zwischen den beiden Formen festgestellt. „Zu den Genen, die sich am stärksten in ihren Expressionsprofilen unterscheiden, gehören solche, die an der Augenentwicklung und dem Sehvermögen, dem Verlust der Pigmentierung und der Verbesserung des Geschmacks bei der Höhlenform beteiligt sind“ (BOROWSKY 2018, R63).

***Phreatichthys*.** Wiederum anders ist die Situation beim ebenfalls zu den Karpfenchischen gehörenden Somalischen Höhlenfisch *Phreatichthys andruzzii*, dessen Alter mit 2 Millionen radiometrischen Jahren angegeben wird. Seine Augen und seine Pigmentierung sind vollständig verschwunden, ebenso seine Schuppen. Leider gibt es keine nah verwandten Oberflächenformen, sodass Kreuzungsstudien – zumindest bisher – nicht möglich sind. Frühe Marker der Augenausbildung in Embryonen dieser Fische zeigten, dass die Entwicklung des Augenbereichs und die Ausprägung der Sehnerven – anders als bei *Astyanax* – ohne offensichtliche Abweichung erfolgt. Darüber hinaus gab es weniger Anzeichen von Apoptose im Linsengewebe. Beide Befunde stehen im Gegensatz zu den Mechanismen, die der Augendegeneration bei *Astyanax*-Höhlenfischen zugrunde liegen. Dagegen waren späte Differenzierungsereignisse der Netzhaut betroffen und die Apoptose der Netzhaut war die treibende

Kraft der Augendegeneration bei diesen Fischen. Bei den Höhlenformen von *Astyanax* und *Phreatichthys* liegen also trotz eines sehr ähnlichen phänotypischen Ergebnisses unterschiedliche Entwicklungsprozesse zugrunde (STEMMER et al. 2015; KRISHNAN & ROHNER 2017, 7).

### Zur Rolle der Selektion

Die Änderungen in der Ausbildung der Augen von Höhlenfischen erfolgen durchweg in Richtung Verkümmern. Alle bekannten QTL, die im Zusammenhang mit der Ausbildung der Augen stehen, sind mit Rückbildungen verknüpft. Diese Gleichsinnigkeit wird im Rahmen des Neodarwinismus als Beleg für das Wirken der Selektion angesehen (PROTAS et al. 2007, 452; JEFFERY 2009b, 42; JEFFERY 2019, 92). Hier kann auch argumentiert werden, dass das visuelle System je nach Alter der Tiere bis zu 15 % des gesamten Energiehaushalts der Tiere benötigt, am meisten im Juvenilstadium (MORAN et al. 2015). Die Einsparung könnte also ein positiver Selektionsfaktor sein.

Wenn Gendrift die Hauptrolle spielen würde, wären Änderungen in verschiedenen Richtungen zu erwarten. Dies ist bei den Veränderungen in der Pigmentierung tatsächlich der Fall, weshalb diese eher auf Gendrift und nicht auf Selektion zurückzuführen sei (PROTAS et al. 2007, 452; JEFFERY 2009a, 218).<sup>37</sup>

JEFFERY (2019, 92) hält es für möglich, dass die Verkleinerung der Augen und der optischen Verarbeitungsbereiche des Gehirns mehr Platz für die Entwicklung nicht-visueller sensorischer Systeme schafft. Wie erwähnt, kann hier ein Zusammenhang mit der Verstärkung der Produktion des pleiotropen\* Gens *Shh* nachgewiesen werden, die außer zur Augenreduktion auch zur Verstärkung des Kiefers und der Geschmacksknospen führt. Dass aufgrund dieses Zusammenhangs die Augenregression durch natürliche Selektion für ein oder mehrere adaptive Merkmale gefördert werden könnte, vertreten ebenso YAMAMOTO et al. (2004, 847).

Auch die Tatsache, dass die meisten Gene mit veränderten Expressionsmustern wie die des *Shh*-Signalwegs und *hsp90α* ihre Aktivität in Höhlenfischen eher erhöhen als verringern, spricht nach Auffassung von JEFFERY (2009b, 42f) für eine Rolle der Selektion, ebenso der Befund, dass die bisher untersuchten Gene, die an der Augenentwicklung beteiligt sind, nicht so weit mutiert zu sein scheinen, dass sie ihre Funktion verloren haben (JEFFERY 2009a, 217; s. o.).

### Hinweise auf bestehende Variation als Quelle der Höhlenmerkmale

Eine Reihe neuerer Befunde deutet darauf hin, dass ein (größerer?) Teil der Höhlenfischmerkmale aus einem „Pool an genetischer Variation für die Höhlen“ (MCGAUGH et al. 2014, 7<sup>38</sup>) rekrutiert wird. GROSS & WILKENS (2013) untersuchten die Rolle des oben erwähnten *oca2*-Gens bei der Pigmentierung bei *Astyanax* und entdeckten, dass albinotische Micos-Höhlenfische zwei Kopien eines *oca2*-Allels besitzen, das zuvor auch in der geografisch weit entfernten Pachón-Höhlenpopulation identifiziert wurde. Dieses Ergebnis deutet aufgrund der geografischen Entfernung darauf hin, dass dieses *oca2*-Allel von den Vorfahren der an der Oberfläche lebenden Tiere geerbt wurde, mithin auf bestehende genetische Variation zurückgeht.<sup>39</sup> Alternativ könnte es auch programmierte Pfade für Mutationen geben, aufgrund derer unabhängig die gleichen bzw. ähnliche Mutationen auftreten; doch diese Hypothese müsste durch weitere Forschung geprüft werden.

ASPIRAS et al. (2015) konnten codierende Mutationen in konservierten Aminosäuren des *Melanocortin-4-Rezeptor*-Gens (*MC4R*) des Tinaja-Höhlenfisches nachweisen, die zum unersättlichen Appetit und zur Hungerresistenz beitragen, die bei einigen Populationen von Höhlenfischen beobachtet wird. Das *Vorkommen desselben Allels in mehreren Höhlen* könnte auf Selektion aus der in Oberflächenpopulationen vorhandenen genetischen Variation zurückzuführen sein („standing genetic variation“).

Untersuchungen von BRADIC et al. (2012, 6) über die Anteile gemeinsamer Allele und sogenannter *privater Allele* (die nur in einer von mehreren Populationen vorkommen) bei Oberflächen- und Höhlenpopulationen deuten darauf hin, „dass die Allelinhalte der Höhlenpopulationen weitgehend Teilmengen der Allele des Oberflächenbestands sind“. „Somit ist die beobachtete Variation in den Höhlen größtenteils das Ergebnis einer bestehenden genetischen Variation aus dem angestammten Oberflächenbestand sowie eines möglichen Genflusses zwischen den Populationen.“<sup>40</sup>

Auch SIFUENTES-ROMERO et al. (2020, 434) vermuten, dass die genetischen Unterschiede in verschiedenen Höhlenpopulationen auf eine bereits in der Vorfahrenpopulation vorhandene genetische Variation zurückzuführen sind.

FUMEY et al. (2018, 14) sehen bestehende genetische Variation als Ursache dafür, dass sich viele phänotypische Veränderungen parallel und innerhalb kurzer Zeit ansammeln können. Ebenso gelangen CASANE & RÉTAUD (2016, 151f) in ihrer Übersichtsarbeit zur Schlussfolgerung,

es sei plausibel anzunehmen, dass die Evolution der Höhlenfische ein sehr schneller Prozess war, der erst vor relativ kurzer Zeit stattfand, und dass bestehende genetische Variation dabei eine besonders wichtige Rolle spielte.

In einem weiteren Überblicksartikel bemerkt auch BOROWSKY (2018, R63), dass viele *Astyanax*-Forscher davon ausgehen, „dass ein erheblicher Teil der genetischen Varianten, die sich als wichtig für die Höhlenanpassung erwiesen haben, in den früheren Oberflächenpopulationen als seltene Varianten (bestehende genetische Variation) vorhanden waren.“<sup>41</sup> Unterstützt wird diese Sicht durch das Vorhandensein identischer Mutationen und vieler identischer *SNP*-Marker in zwei oder mehr Höhlenpopulationen. Weitere Forschung könnte auch hier der Frage nachgehen, ob identische Mutationen aufgrund eines gemeinsamen Erzeugungsmechanismus auch unabhängig voneinander erworben sein könnten.

### Das Vorkommen bereits vorhandener seltener Polymorphismen könnte eine Ursache für schnelle Änderungen in Höhlenpopulationen sein.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Oberflächenpopulationen trotz ihres relativ großen geografischen Abstands sehr ähnlich sind, während die Höhlenpopulationen stärker differenziert sind (BRADIC et al. 2012, 1). Diese Forscher konnten auch einen signifikanten Genfluss zwischen Oberflächen- und Höhlenpopulationen in beide Richtungen dokumentieren. Die Höhlenpopulationen wiesen eine geringere genetische Vielfalt auf als die Oberflächenpopulationen, was nach Auffassung von BRADIC et al. (2012, 1, 14) mit ihrer geringeren effektiven Populationsgröße zusammenhängt, die wahrscheinlich auf Nahrungs- und Raumbeschränkungen zurückzuführen ist.

„Das Auftreten vorhandener und seltener, alter Polymorphismen\* stellt somit einen zusätzlichen Mechanismus für die schnelle Evolution in Höhlenpopulationen dar“, stellen GROSS & WILKENS (2013, 129) auch in Bezug auf den Albinismus in Höhlentieren fest.<sup>42</sup> Damit sei nachgewiesen, dass bestehende genetische Variation eine Quelle für höhlenspezifische Veränderungen ist. Es sei aber unklar, ob dies ein allgemeines Phänomen widerspiegelt. Dabei können höhlenassoziierte Phänotypen wie albinotische Formen bemerkenswert schnell bei in Gefangenschaft gezüchteten Fischen aus Höhlenpopulationen auftreten, die in der Natur keinen Albinismus aufweisen. Auch hier sei unklar, ob ein schnelles Auftreten auch bei anderen komplexen höhlenassoziierten Phänotypen (wie z. B. Augenverlust) möglich ist.

Von Bedeutung ist schließlich auch der bereits erwähnte Befund, dass die bisher identifizierten Gene, die an der Augenentwicklung beteiligt sind, wie bereits erwähnt nicht in einem solchen Maße mutiert sind, dass sie ihre Funktion verloren haben. Sonst wäre die Wiederherstellung der Augen durch Linsentransplantation kaum möglich. Offenbar sind Gene, die der Linsenfunktion nachgeschaltet sind, bei Höhlenfischen vorhanden und möglicherweise aktiv (JEFFERY 2009b, 42). Auch dieser Befund könnte durch bestehende genetische Variation erklärt werden.

**Kryptische Variation.** Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang sogenannte *kryptische Variation*. Zum Verständnis muss zunächst etwas ausgeholt werden.

Lebewesen sind gegen genetische und umweltinduzierte Variationen und Störungen quasi abgepuffert: Man spricht von „developmental capacitance“, was mit „Aufnahmefähigkeit“ oder „Belastbarkeit“ der Entwicklung übersetzt werden könnte (MOCZEK 2008). Mit dieser „Entwicklungs-Belastungsfähigkeit“ ist gemeint, dass die ontogenetische Entwicklung ein gewisses Maß an Störungen von außen (Umwelt) und von Fehlern im Erbgut durch Korrektursysteme ausgleichen und damit abpuffern und verkraften kann. Diese an sich störenden Variationen im Erbgut sind damit vor Selektion geschützt, weil ihre Auswirkungen sozusagen intern ausgefiltert werden und nicht in Erscheinung treten. Sie machen sich also nicht im Phänotyp bemerkbar. Dieser Effekt wird als *Kanalisation der ontogenetischen Entwicklung* bezeichnet, weil die Entwicklung trotz gewisser Störungen in die richtige Richtung verläuft. Soweit nun diese Puffersysteme genetische Änderungen abschirmen, können sich entsprechende Änderungen im Erbgut ansammeln. Dadurch kann neue kryptische (verborgene) Variation hinzukommen. Wenn nun aber bestimmte Schwellen der verkraftbaren Umweltstörungen überschritten werden und dadurch die Fehlerbelastung zu hoch wird, kann die kryptische Variation phänotypisch „durchbrechen“ und in Erscheinung treten, womit sie auch der Selektion ausgesetzt wird (die ja am Phänotyp ansetzt). Sollte der „offengelegte“ Phänotyp adaptiv (= für eine spezielle Umweltsituation hilfreich) sein, wird er selektiv gefördert, und es kann schließlich zu Unabhängigkeit des Phänotyps von der konkreten Umweltänderung kommen (*genetische Assimilation*).

Eine solche Pufferung bewirkt zum Beispiel das Hitzeschockprotein Hsp90; es handelt sich um ein *Chaperon*, d. h. es sorgt für die korrekte Faltung von Proteinen. Hsp90 puffert gegen umweltbedingte Fehler ab, z. B. wenn ein tem-

peraturabhängiger Fehler in der Proteinfaltung auftritt (der dann korrigiert wird). Ebenfalls sorgt es dafür, dass trotz genetischer Variation die Faltung korrekt erfolgt (*stiller Polymorphismus*). Entsprechend hat der Ausfall von Hsp90 viele Schäden zur Folge, da die Fehler und Störungen nicht mehr korrigiert werden. Dadurch wird die kryptische genetische Variation „offenbar“. Solange Hsp90 aber intakt ist, kann sich weitere kryptische Variation ansammeln.<sup>43</sup>

Es gibt Hinweise darauf, dass Hsp90 Teil eines Programms ist, das für die Abschirmung oder Freisetzung der genetischen Vielfalt verantwortlich ist, die für die Augendegeneration unter verschiedenen Umweltbedingungen erforderlich ist (ROHNER et al. 2013; PENNISI 2013; JEFFERY 2019, 90). ROHNER et al. (2013) zeigen, dass durch Hsp90 bewirkt wird, dass phänotypisch die bestehende Variation der Augengröße in Oberflächenpopulationen vom *Astyanax* überdeckt wird. Durch die Hemmung von Hsp90 wird die kryptische Variation „freigelegt“ und kann selektiert werden, was letztendlich zu einem reduzierten Augenphänotyp führt. Die Behandlung von Fischembryonen mit einem Hsp90-Inhibitor führte umgekehrt dazu, dass einige Fische größere oder kleinere Augen und Augenhöhlen im Vergleich zu unbehandelten Fischen entwickelten. Die Zucht der kleinäugigen Fische führte zu Jungtieren, die ebenfalls kleine Augen hatten, was darauf hindeutet, dass die Größe genetisch bedingt ist.

Interessant ist dabei, dass die Hsp90-abhängige Veränderung einer natürlichen Anpassung ähnelt. Die Autoren vermuten, dass der Verlust von Hsp90 neue genetische Variationen fördert, indem er mobile DNA-Elemente, sogenannte *Transposons*\*, freisetzt (PENNISI 2013). ROHNER et al. (2013, 1372) schließen: „Obwohl es also De-novo-Mutationen [neue Mutationen] geben kann, die zur phänotypischen Evolution beitragen, hat die wiederholte Nutzung der bestehenden Variation eine wichtige Rolle bei der Evolution dieser Fische gespielt.“<sup>44</sup> Und da mehrere Varianten gleichzeitig freigeschaltet werden können, bietet dieses System die Möglichkeit, komplexe Merkmale in einem einzigen Schritt zu erzeugen (eigentlich: freizugeben). Die Ausprägung der Augen bei der Höhlenform wird von mindestens 14 kartierten QTL (s. o.) beeinflusst. Die Hemmung von Hsp90 ermöglicht die Ausprägung der kryptischen Variation der Augengröße in den *Astyanax*-Populationen (ROHNER et al. 2013, 1373).<sup>45</sup> Die von Hsp90 abhängige bestehende Variation der Augengröße in der Oberflächenpopulation von *A. mexicanus* könnte dazu beigetragen haben, eine schnelle Reaktion auf die Höhlenumgebung zu ermöglichen (ROHNER et al. 2013, 1375). Dies zeige,

dass die Allele, nach denen in der Evolution der Höhlenfische selektiert wurde, Allele sind, die zumindest teilweise von Hsp90 abhängig sind und auf dieses reagieren.

Die Forscher fanden weiter heraus, dass die Individuen, die in Gegenwart einer Hsp90-Hemmung die kleinsten Augen entwickeln, Allele enthalten, die zur Vererbung der geringen Augengröße *in Abwesenheit der Behandlung mit gehemmtem Hsp90* beitragen können. „Dies zeigt, dass ein höhlenspezifischer Umweltstress ähnliche Veränderungen in der morphologischen Augenentwicklung hervorrufen kann wie eine biochemische Hemmung von Hsp90“ (ROHNER et al. 2013, 1374).<sup>46</sup>

Später zeigte JEFFERY (2019, 90), dass die Hemmung des Linsenzelltods mit dem Hsp90-Antagonisten *Radicol* die Augenentwicklung teilweise wiederherstellen kann, was darauf hindeutet, dass das Zelltodprogramm reversibel ist.

Anders als bei den Augen konnten die Forscher allerdings keine kryptische Variation in der Körpergröße oder in der Anzahl der Neuromasten\* nachweisen.

### **Epigenetische Änderungen als Quelle der Höhlenmerkmale**

GORE et al. (2018) stellten fest, dass das auf Methylierung basierende epigenetische Ausschalten von Genen ein adaptiver Mechanismus für die Augendegeneration im Pachón-Höhlenfisch ist. Inaktivierende Mutationen dagegen wurden bei Entwicklungsgenen, die bei der Augenentwicklung aktiv sind, nicht gefunden.<sup>47</sup> Durch parallele Analysen sowohl bei blinden Höhlenfischen als auch bei Oberflächenfischen und unter Verwendung des Zebrafisches (*Danio rerio*) als vergleichendes Modell für sehfähige Fische entdeckten diese Forscher, dass durch DNA-Methylierung bestimmter Stellen im Erbgut eine augenspezifische Genunterdrückung bewirkt und auch die frühe Augenentwicklung reguliert wird.<sup>48</sup> Die Autoren kommen zum Schluss, dass Veränderungen der Genunterdrückung durch DNA-Methylierung phänotypische Vielfalt während der individuellen Entwicklung sowie der Evolution hervorbringen kann.

GORE et al. (2018, 1155) fanden heraus, dass der Rückbildung des Auges eine verringerte Expression einiger augenspezifischer Gene vorausgeht, darunter die Expression der Linsenkristalline CRYBB1, CRYBB1C und CRYAA. Durch epigenetische Stilllegung („epigenetic silencing“) mittels DNA-Methylierung, die von *De-novo-DNA-Methyltransferasen* (DNMTs) hinzugefügt werden, könne deren Expression unterdrückt werden. *RNA-Seq-Daten*\* zeigten auch,

dass eine große Anzahl verschiedener Augenentwicklungsgene in den Augen von Höhlenfischen eine reduzierte Expression aufweisen (GORE et al. 2018, 1155; vgl. KOCH 2018).<sup>49</sup> Diese Autoren kommen zum Schluss, „dass kleine genetische Veränderungen, die die epigenetische Regulation verändern, eine wichtige Rolle in der schnellen adaptiven Evolution spielen können, indem sie dramatische Veränderungen in der Expression großer Gengruppen auslösen“ (GORE et al. 2018, 1158). In welchem Ausmaß DNA-Methylierung ursächlich für die Augendegeneration ist, wäre durch weitere Untersuchungen zu klären. JEFFERY (2019, 92) schreiben dazu, dass die aktuelle Forschung zeigt, dass *einige* der zahlreichen Augengene, die am Augenverlust der Höhlenfische beteiligt sind, unter epigenetischer Kontrolle durch DNA-Methylierung stehen könnten.<sup>50</sup>

Schon in den späten 1980er-Jahren hatte Ferdinand SCHMIDT eine wichtige Rolle epigenetischer Faktoren postuliert, die er als aktive Repression bezeichnete. In einer Diskussion zu einem Beitrag von PETERS (1988) präsentiert er als eher spekulatives Argument, dass die Strukturverluste bei den Höhlenorganismen nicht durch Defektmutationen verloren gehen, sondern aktiv unterdrückt werden, und er postuliert eine „Synthese von Repressorgenen aufgrund von Rückkoppelungsvorgängen im kybernetischen System der Zellen und Organismen“ (SCHMIDT 1988, 172). PETERS entgegnet, dass unter diesen Umständen bei Fischen, die wieder ans Tageslicht kommen, diese Repression wieder rückgängig gemacht werden sollte, sodass die Augen wieder ausgebildet werden. Das aber werde nicht beobachtet. Mittlerweile wurden solche Fälle aber tatsächlich nachgewiesen (vgl. Abschnitt „Mutationen“). SCHMIDT argumentiert, dass nach zu langer Zeit dieser Umkehrvorgang vielleicht nicht mehr möglich sei. Die Idee von SCHMIDT erscheint durchaus prüfbar und sollte bei Höhlenfischen *in statu nascendi* erprobt werden.

### **Plastizität als Quelle für Veränderungen**

In den letzten Jahren kam ein weiterer wichtiger Faktor ins Blickfeld: Plastizität. Darunter versteht man die Fähigkeit von Organismen, in Abhängigkeit von Umweltreizen unterschiedliche Phänotypen hervorzubringen. Das Erbgut ändert sich dabei nicht, vielmehr beruhen plastische Fähigkeiten auf Variationsprogrammen, die im Erbgut vorhanden sind. Bemerkenswerterweise ist davon in der Überblicksarbeit von CASANE & RÉTAUD (2016) genauso wenig die Rede wie von epigenetischen Mechanismen. Plastizität wurde offenbar erst in jüngerer Zeit in den Blick genommen. Nachfolgend werden

die Ergebnisse einiger Arbeiten beschrieben, die sich mit Plastizität im Zusammenhang mit den Höhlenfischmerkmalen befassen.

BILANDŽIJA et al. (2020) thematisieren phänotypische Plastizität als Mechanismus der Besiedlung und Anpassung in Höhlen. Die hohe Geschwindigkeit, mit der Höhlenmerkmale auftreten, entspreche nicht der klassischen Sicht allmählicher Anpassung. Die Forscher stellten fest, dass Oberflächenformen, die in völliger Dunkelheit aufwachsen, zahlreiche veränderte Merkmale sowohl auf der Ebene der Genexpression als auch auf der phänotypischen Ebene aufweisen, von denen die meisten den Merkmalen der Höhlenformen ähnelten – in einer einzigen Generation. Betroffen sind sowohl stoffwechselbezogene als auch neurologische, morphologische und molekulare Veränderungen. Wenn plastische Reaktionen adaptiv sind, könnten sie in den nächsten Generationen selektiert und weiter verfeinert werden. In weiteren Generationen könnten durch nachfolgende Mutationen die plastischen Änderungen fixiert werden (genetische Assimilation nach WADDINGTON 1953), sodass später Höhlenfische nicht mehr zur Oberflächenform zurückkehren können, auch wenn sie in belichteten Gewässern leben (BILANDŽIJA et al. 2020, 13f). Dieser Ablauf sei überzeugender als die Annahme, dass neue Mutationen sich allmählich angesammelt hätten.<sup>51</sup> Allerdings werden nicht alle Höhlenmerkmale durch eine schnelle plastische Reaktion ausgebildet (BILANDŽIJA et al. 2020, 13f). Daher dürften auch andere Faktoren wie bestehende genetische Variation, neue Mutationen oder eine Kombination dieser Prozesse eine Rolle spielen. Auffällig ist, dass viele plastische Änderungen (jedoch nicht alle) passend für das Höhlenleben sind.

Experimente an *Poecilia mexicana*, einem weiteren Knochenfisch mit an Höhlenlebensräume angepassten Linien, zeigten, dass Dunkelheit degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule verursachte. Sie förderten aber auch die sexuelle Isolation zwischen benachbarten Oberflächen- und Höhlenlinien (BILANDŽIJA et al. 2020, 12).

BILANDŽIJA et al. (2020, 15) schließen aus ihren Experimenten: „Insgesamt spielt die Plastizität eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Variabilität (ob adaptiv oder nicht), auf die die Selektion einwirken kann (positiv oder negativ), um Individuen mit optimaler Fitness in der neuen Umgebung hervorzubringen.“ Die phänotypische Plastizität könne mehrere Lücken im aktuellen Modell der Höhlenbesiedlung und der Evolution höhlenbewohnender Organismen schließen. Plastizität könne auch Aufrechterhaltung unterschiedlicher Phänotypen trotz des Genflusses aus den ursprünglichen, an der Oberfläche lebenden Populationen ermöglichen.

Plastizität könnte ein allgemeines Phänomen bei der Besiedlung und Anpassung an Höhlenumgebungen sein (BILANDŽIJA et al. 2020, 16).

Von ähnlichen Experimenten an der auch in Höhlen vorkommenden Bachschmerle (*Barbatula barbatula*) aus der Ordnung der Karpfenartigen berichten BEHRMANN-GODEL et al. (2024). Die Fische stammen aus dem Donau-Aach-System (Donauversickerung) Süddeutschlands. Oberflächenfische und Hybriden aus Oberflächen- und Höhlenformen, die beide in völliger Dunkelheit aufgezogen wurden, ähnelten im Phänotyp den Höhlenfischen, während sich die unter natürlicher Tageslichtdauer aufgezogenen Höhlenfische der Oberflächenform annäherten. Unterschiede im Bereich der Augen sind nach BEHRMANN-GODEL et al. (2024, 742) auf vorhandene genetische Variabilität zurückzuführen, während Merkmale im Zusammenhang mit Chemo- und Mechanorezeption sowie der Körperpigmentierung bei Aufzucht in Dunkelheit auch vererbbar sind, aber in hohem Maße von phänotypischer Plastizität beeinflusst werden.<sup>52</sup>

Die Autoren argumentieren wie BILANDŽIJA et al. (2020), dass nachfolgende Selektion die Höhlenmerkmale stabilisieren könne (genetische Assimilation, s. o.). Es sei nach wie vor eine Herausforderung, zu klären, ob genetische Differenzierung durch Selektion bestehender genetischer Variation oder phänotypisch bedingte Plastizität erfolgt. Die Beobachtungen sprächen gegen langsame, zeitraubende Prozesse (BEHRMANN-GODEL et al. 2024, 742). Die Vorfahren der Höhlenformen könnten aufgrund ihrer nachtaktiven Lebensweise für einen unterirdischen Lebensraum prädestiniert gewesen sein (BEHRMANN-GODEL et al. 2024, 743).

Trotz der kurzen Besiedlungszeit von 20.000 [radiometrischen] Jahren hätten sich die Höhlenfischmerkmale etabliert, darunter auch konstruktive Merkmale wie verlängerte Barteln und ein vergrößertes Riechepithel. Ein vollständiger Augenverlust ist nicht eingetreten und es gibt erhebliche Unterschiede in der Augengröße. Das könnte auf einen anhaltenden Genfluss zwischen Oberflächen- und Höhlenfischpopulationen hindeuten (BEHRMANN-GODEL et al. 2024, 741).

Eine dritte Arbeit, die eine wesentliche Rolle von Plastizität bei der Besiedlung von Höhlen nachweist, handelt von Höhlenfischen im Dinarischen Gebirge Kroatiens. Es geht um den Karst-Döbel (*Telestes karsticus*) aus der Familie der Leuciscidae (Weißfische) (ČUPIĆ et al. 2023). Höhlen- und Oberflächenform unterscheiden sich in morphologischen und physiologischen Merkmalen sowie in den Mustern der Genexpression, weisen aber keine genetischen Unterschiede auf.<sup>53</sup> Wenn die Fische unter Laborbedingungen gehalten wurden, wurden alle

morphometrischen Unterschiede zwischen den beiden Morphen aufgelöst, was darauf hindeutet, dass die phänotypische Plastizität die Divergenz von Form und Größe bei Wildfischen bestimmt. Als Reaktion auf Stress und die Exposition gegenüber neuen und anspruchsvollen Umgebungen würde verborgene genetische Variation freigesetzt, was der Grund für erhöhte Variabilität bei Höhlenfischen sein könnte (vgl. den Abschnitt „Kryptische Variation“). Dies könnte darauf hindeuten, „dass die Oberflächenpopulation groß genug und ausreichend vielfältig ist, um die für die Plastizität erforderliche genetische Variation zu enthalten“ (ČUPIĆ et al. 2023, 830).

ČUPIĆ et al. (2023, 822) weisen darauf hin, dass auch bei anderen Tieren mit Oberflächen- und Höhlenformen wie Salamandern, Asseln (Isopoda) und Flohkrebse (Amphipoda) Plastizität eine wichtige Rolle in der Reaktion der Arten auf den neuen Lebensraum gespielt habe.

Als weitere Arbeit seien die Untersuchungen von SEARS et al. (2020) erwähnt. Diese Forscher wiesen nach, dass die Aufzucht von *Astyanax*-Höhlenfischen im Dunkeln (also ihrem natürlichen Lebensraum) im Vergleich zur Aufzucht bei Abwechslung von Licht und Dunkelheit zu erheblich unterschiedlichen Genexpressionsmustern führt. Diese stehen mit bekannten Höhlenmerkmalen wie Pigmentverlust und Sehverlust in Verbindung (SEARS et al. 2020, 527). Es liegt also eine lichtabhängige Plastizität vor.

Schnelle Veränderungen beobachteten auch MCGAUGH et al. (2020) an *Astyanax*-Fischen, die ihr Höhlenleben erst vor gut 100 Jahren in der texanischen Honey-Creek-Höhle begannen. Die Forscher beobachteten zahlreiche Unterschiede im Verhalten und im Körperbau bei den kürzlich etablierten Höhlenfischpopulationen im Vergleich zu den Oberflächenfischen, die denen entsprechen, die bei den seit langem etablierten mexikanischen Höhlenformen bekannt sind: z. B. Körperfarbe, Lage der Rückenflosse, Fressverhalten, das Schwimmen entlang von Wänden und die Anzahl der Neuromasten. Andererseits wichen auch einige Merkmale der Honey-Creek-Höhlenfische deutlich von denen ab, die bei mexikanischen Höhlenfischpopulationen beobachtet wurden. Einige Merkmalsverschiebungen verlaufen in die entgegengesetzte Richtung zu denen, die bei mexikanischen Höhlenfischpopulationen beobachtet wurden, z. B. Neuromastgröße, Aggressivität und körperliche Verfassung (MCGAUGH et al. 2020, 156).

### **Beobachtungen bei Nacktmullen**

Von den Verhältnissen bei *Astyanax* kann nicht auf die genetischen Grundlagen der Verände-

rungen bei anderen Höhlentieren geschlossen werden. So berichten GORE et al. (2018, 1155, 1158) von Untersuchungen von KIM et al. (2011) über höhlenlebende fast blinde Nacktmulle (*Heterocephalus glaber*, **Abb. 8**), bei denen inaktivierende Mutationen in mehreren wichtigen Augengen gefunden wurden,<sup>54</sup> anders als bei *Astyanax*. Demnach waren von etwa 200 Genen, die bei Menschen und Mäusen mit der visuellen Wahrnehmung in Verbindung gebracht werden, beim Nacktmull fast 10 % inaktiviert oder fehlten (KIM et al. 2011, 225).<sup>55</sup> Hier muss man allerdings bedenken, dass der Nacktmull die einzige Art in einer eigenen Familie ist und aus Schöpfungsperspektive möglicherweise einen eigenen *monotypischen* (nur aus einer Art bestehenden) Grundtyp bildet. Jedenfalls sind Kreuzungen zwischen sehtüchtigen und blinden Formen wie bei *Astyanax* nicht möglich, sodass nur mit vergleichend-biologischen, nicht mit experimentellen Daten argumentiert werden kann. Ob hier also ein Rückbildungsvorgang abgelaufen ist, ist nicht sicher entscheidbar – die Situation ist sehr verschieden von der beim blinden Höhlensalmmler.

Sollten die kümmerlichen Augen von Nacktmullen tatsächlich durch Rückbildung entstanden sein, wäre zu prüfen, ob trotz dieser Befunde das nachfolgend beschriebene CET-Modell bei diesen höhlenbewohnenden Nagetieren mit Erfolg anwendbar ist. Vielleicht sind die inaktivierenden Mutationen nur ein Teilaspekt eines größeren Ganzen und unter epigenetischer Kontrolle.

## Diskussion

Aus den zahlreichen Untersuchungen zu den genetischen Ursachen der Höhlenfischmerkmale bei *Astyanax* geht hervor, dass den Veränderungen bei den Höhlenfischen verschiedene Ursachen zugrunde liegen können: Neu auftretende Mutationen<sup>57</sup> (plus Selektion), Verlustmutationen und Gendrift, bereits vorhandene Variation (plus Selektion) sowie epigenetische Regulation und Plastizität. Von besonderem Interesse ist dabei, welche dieser Faktoren die Hauptrolle spielen. Ein experimentell leicht anwendbares Kriterium zur Unterscheidung zwischen neu auftretenden Mutationen als Quelle auf der einen Seite und schon vorhandener genetischer Variation sowie Epigenetik bzw. Plastizität auf der anderen Seite ist die *Geschwindigkeit* der jeweiligen Prozesse. Neue Mutationen, die zu angepassten Phänotypen führen, sind selten und müssen sich in den Populationen im Laufe von i. d. R. vielen Generationen durchsetzen (Fixierung); *dieser Prozess ist zeitraubend*. Dagegen ist ein Rückgriff auf bestehende Variation und Veränderungen von



epigenetischen Markern im Verlaufe von nur einer Generation oder weniger Generationen möglich; *diese Quelle ist somit schnell verfügbar*. Die vorgestellten Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass neben Mutation und Selektion im Sinne der Standard-Evolutionstheorie auch bestehende Variation und Epigenetik sowie Plastizität eine große Rolle spielen. Dabei gibt es keine Hinweise darauf, dass Mutationen zu konstruktiven Veränderungen führen. Die adaptiven konstruktiven bzw. nicht-degenerativen Veränderungen (z. B. Vergrößerung des Kiefers, Struktur des Herzens, veränderter Stoffwechsel, verbesserte Sinnesleistungen) scheinen eher auf Abruf bereit zu sein, da sie durch wenige Mutationen in Regulationsgenen (s. u.) erzeugt werden können.

Bereits bestehende Variation und Variation durch epigenetische Regulation werfen des Weiteren die Frage nach ihrer eigenen Entstehung auf. Dass bei den Höhlenfischen Zufallsmutationen eine gewisse Rolle spielen, ist experimentell gut begründet. Und für das vielfältige Wirken von Selektion gibt es ebenfalls gute Hinweise. Aber für die *de-novo*-Entstehung von bestehender Variation und epigenetischen Regulationsprozessen trifft dies nicht zu. Im Rahmen etablierter Evolutionstheorien wird einfach stillschweigend davon ausgegangen, dass bestehende Variation *ursprünglich* auf Mutationen zurückgeht. Doch das ist nur eine evolutionstheoretisch motivierte Annahme. Für epigenetische Regulationsprozesse und plastische Veränderungen stellt sich die Ursprungsfrage in noch schärferer Form. Denn diese erfordern ein höheres Maß an Integration verschiedener Faktoren: Sie sind nur *top-down* verstehbar, müssten aber ursprünglich *bottom-up* entstanden sein, wenn sie auf evolutivem Wege entstanden wären.

**Abb. 8** Nacktmull (*Heterocephalus glaber*). (Roman Klementschi, CC BY-SA 3.0)

# Ein Design-basiertes Modell der Entstehung der Höhlentier-Merkmale

Wie dargelegt deutet eine Reihe von Befunden darauf hin, dass die typischen Höhlenfisch-Merkmale bei *Astyanax* nicht am besten durch das klassische neodarwinistische Modell erklärt werden können, sondern eher durch bereits bestehende genetische Variation (*standing genetic variation*), die jederzeit auf Abruf bereitsteht, sowie durch epigenetische Regulationsprozesse (insbesondere durch DNA-Methylierung) und Plastizität. Diese Quellen für die Höhlenfisch-Merkmale ermöglichen eine *schnelle* Variabilität und Anpassungsfähigkeit binnen Generationen (vgl. Tab. 1). Die entsprechenden Änderungen müssen nicht erst durch den *langwierigen* Prozess von Zufallsmutation, Auslese **und** *genetischer Fixierung* (komplettes Ausbreiten in der betreffenden Art oder Population) zustande kommen.

Wissenschaftler des *Institute for Creation Research* (ICR) haben ein Modell entwickelt, wonach epigenetische Regulation und bereits vorhandene Variation die entscheidende Rolle bei Anpassungsvorgängen spielen. Dieses Modell beruht auf einem Design-basierten Ansatz, der als „*continuous environmental tracking*“ (CET) bezeichnet wird (BOYLE et al. 2023). Demnach verfolgen Organismen aktiv die gerade herrschenden Umweltbedingungen, sind also mit einem entsprechenden „Sensorium“ ausgestattet und passen sich selbst auf der Grundlage von im Erbgut angelegten Anpassungspfaden an die jeweils herrschenden Umweltbedingungen an. Veränderungen sind daher gleichsam vorgeplant und aus diesem Grund auch wiederholbar und nicht zufällig, was Konvergenzen und Parallelismen erklären kann. Außerdem sind sie reversibel.

Die Fähigkeit zur individuellen Anpassung eines Organismus bzw. seiner somatischen Körperzellen an geänderte Umweltbedingungen (*Plastizität*) – im Unterschied zu über Keimzellen vererbten Anpassungen mittels sexueller Reproduktion – scheint mit diesem Modell aber nicht gemeint zu sein. Plastische Anpassungen beruhen auf Programmen, die durch Umweltreize (ggf. auf der Basis der Summierungen verschiedener Reize) aktiviert werden und in der Lebensspanne eines Individuums zur Ausprägung kommen (oft binnen Stunden oder Tagen, s.o.). Welche Anpassungsvorgänge mit dem CET-Modell konkret erfasst werden, geht aus den Ausführungen ihrer Befürworter leider nicht klar hervor. Die nachfolgend beschriebenen Experimente weisen eher individuelle Plastizität nach als bestehende genetische Variation.

## Experimente zum CET-Ansatz an *Astyanax*

Um den CET-Ansatz zu testen, führten BOYLE et al. (2023) Experimente zur Pigmentierung der Höhlenformen von *Astyanax* durch. Dabei setzten sie pigmentarme<sup>56</sup> Exemplare der Höhlenform von *Astyanax mexicanus* starkem Licht aus. Außerdem setzten sie Höhlenfische und Oberflächenfische in Wasser mit hohem CO<sub>2</sub>-Gehalt (und dementsprechend einem niedrigen

pH-Wert) aus. Das Ergebnis war, dass die Höhlenfische die Pigmentierung ihres gesamten Körpers verstärkten, wenn sie starkem Licht ausgesetzt wurden. Die Veränderungen zeigten sich binnen einigen Wochen. Nach fünf Monaten waren die Höhlenfische beinahe pigmentiert wie Oberflächenfische. Die Autoren vermuten, dass ein latenter Melanin-Syntheseweg durch biochemische Induktion angeregt wird. Dies deutet darauf hin, dass Farbveränderungen wahrscheinlich nicht genetisch, sondern eher epigenetisch bedingt sind. Ebenso zeigten die Höhlenfische eine verhaltensmäßige und physiologische Anpassung an Wasser mit hohem CO<sub>2</sub>-Gehalt. Oberflächenfische verringern ihre Pigmentierung am ganzen Körper in Wasser mit hohem CO<sub>2</sub>-Gehalt, zeigen ansonsten aber keine offensichtlichen Anzeichen einer Anpassung (BOYLE et al. 2023, 139).

Die Depigmentierung bei diesen Fischen kann demnach kaum als Ergebnis eines „gestörten“ Pigmentierungswegs aufgrund zufälliger Mutationen interpretiert werden, denn der Melanin-Syntheseweg ist bei den pigmentarmen Höhlenformen offenbar funktionsfähig, reaktionsfähig, reversibel und daher anpassungsfähig.

Allerdings sei an die Ergebnisse der Experimente von JEFFERY (2009b, 38) erinnert, wonach Komplementierungstests in einigen Fällen bei Hybriden von Fischen aus verschiedenen Höhlen manchmal stärkere Pigmentierung aufweisen, was auf die Rolle unterschiedlicher Gene bei der Ausprägung der Pigmentierung hindeutet.

## Wie kann sich das CET-Modell bewähren?

Das Modell sagt voraus, dass Organismen den Verlauf ihrer individuellen Entwicklung verändern können, dass adaptive larvale und adulte Merkmale manchmal reversibel sind, dass epigenetische Veränderungen häufig über mehrere Generationen hinweg vererbbar sind und dass gemeinsame phänotypische Merkmale bei einer Vielzahl von Organismen, die in ähnlichen Umgebungen leben, beobachtet werden können. Was die epigenetische Vererbung betrifft, bleibt bisher offen, ob bzw. inwieweit die typischen Merkmale von Höhlenfischen, die über Generationen hinweg auftreten, tatsächlich gezielt epigenetisch beeinflusst worden sind (wie dies in einigen anderen Fällen bei Wirbeltieren der Fall ist), oder ob sie auf zufällige Mutationsereignisse zurückgehen (vgl. BOYLE et al. 2023, 123, 131–133). Die weitere Forschung wird zeigen müssen, ob die genannten Vorhersagen auch bei anderen Merkmalen eintreffen, die typisch für die Höhlensalmler sind. Dabei sollte auch versucht werden, die konkrete Rolle von Transposons bei Veränderungen der Genexpression und bei möglicherweise epigenetischer Vererbung aufzuklären. Das CET-Modell motiviert jedenfalls Fragestellungen an die Natur und regt entsprechende Forschung an.

Wenn man sich bei den grundsätzlichen Antwortmöglichkeiten auf Ursprungsfragen nicht auf naturalistisch-evolutionäre Erklärungsansätze beschränkt, sondern die Möglichkeit einer Schöpfung ins Kalkül zieht, stellt sich die Frage, welche Argumente für die eine oder andere Sicht aus den experimentellen Ergebnissen gewonnen werden können – kurz: Zeigen sich Indizien für Planung? Oder allgemein: Passen die relevanten Indizien besser zu natürlicher Evolution oder zu Schöpfung?

## Mutationen

Argumente für eine nennenswerte Rolle von neu auftretenden *zufälligen* (*nicht-programmierten*) Mutationen bei der Etablierung von Merkmalen bzw. Merkmalsausprägungen der *Astyanax*-Höhlenfische ergeben sich aus folgenden Befunden, die oben zusammengetragen wurden:

1. Verschiedene Höhlenfischpopulationen tragen mindestens teilweise *unterschiedliche* Mutationen, die mit den Höhlenmerkmalen zusammenhängen. Das Variationsspektrum ist

bei verschiedenen Höhlenpopulationen teilweise unterschiedlich.

2. Es gibt unterschiedliche Ausprägungen von Übergangsformen zwischen Oberflächen- und Höhlenfischen (auch bei der Gattung *Rhamdia*). Diese könnten als *sukzessive* Stadien des Verlusts des Sehannes und der Pigmentierung auf der einen und als Optimierungen von anderen Sinnesleistungen sowie anderer Merkmale auf der anderen Seite interpretiert werden. Diese könnten auf sukzessiv aufgetretene Mutationen zurückzuführen sein.

3. Mischlinge der  $F_2$ - Generation aus Höhlen- und Oberflächenfischen zeigen unterschiedlichste Ausprägungen der Höhlenfischmerkmale, z. B. bei den Augen von fast normal bis äußerlich fast unsichtbar (KOSSWIG 1963; JEFFERY 2009b, 33; **Abb. 7, 9**).

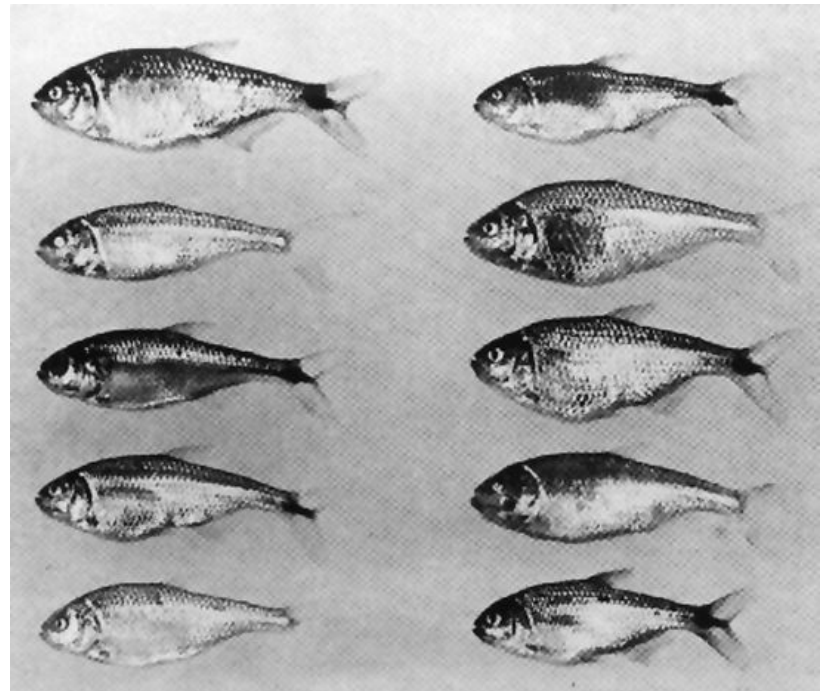
4. Genetische Komplementierung bei Hybriden aus Fischen aus verschiedenen Höhlen zeigt, dass einige der Gene, die für die Augen-degeneration verantwortlich sind, in verschiedenen Höhlenfischstämmen einzigartig sind. Bei Kreuzungen von Individuen aus verschiedenen Populationen können auf diese Weise Merkmale der Oberflächenfische teilweise wiederhergestellt werden.

5. In Bezug auf die Gesamtgröße und Entwicklung der Netzhaut zeigten Mischlinge von *Astyanax*-Oberflächenfischen und Höhlenfischen „dramatische Unterschiede“ (O'QUIN et al. 2013; **Abb. 10**). Ohne Bezugnahme auf verschiedene Mutationen wären diese Befunde kaum verständlich.

6. Bei den Höhlenformen von *Astyanax* und *Phreatichthys* liegen trotz eines sehr ähnlichen phänotypischen Ergebnisses unterschiedliche Entwicklungsprozesse zugrunde (STEMMER et al. 2015).

Alternative Erklärungen müssten diese Befunde auch erklären können.

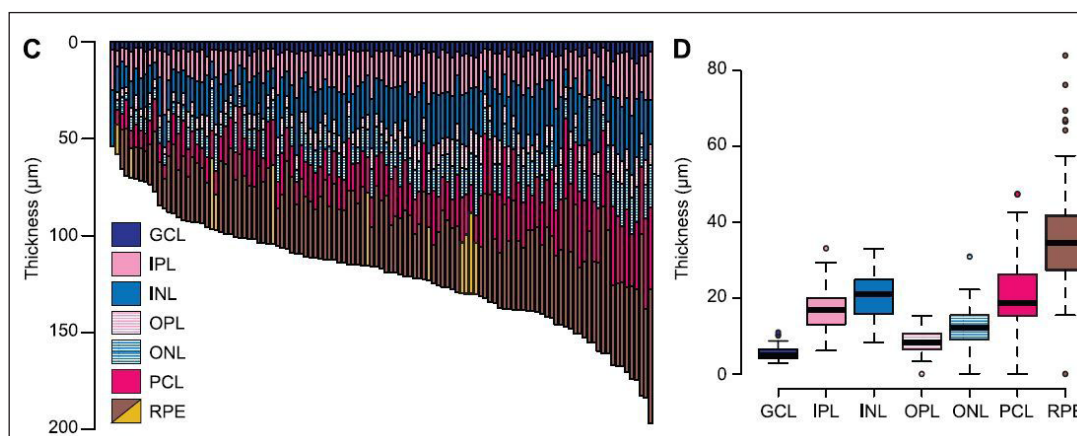
Aus diesen Gründen erscheint die Schlussfolgerung von BOYLE et al. (2023, 138) überzogen, dass es ein Irrtum sei, dass zufällige Mutationen die für adaptive Veränderungen erforderliche



**Abb. 9** Auswahl aus der  $F_2$ - Generation von Kreuzungen von Höhlen- und Oberflächenformen von *Astyanax mexicanus*; links vollständig pigmentierte und rechts pigmentlose Tiere mit Übergängen von blind bis sehend. (Aus KOSSWIG 1963, Zeitschrift für zoologische Systematik und Evolutionsforschung, Band 1, 1963, Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

genetische Variation liefern. BOYLE et al. (2023, 138) begründen diese Aussage mit den im Kasten beschriebenen Versuchen, bei denen pigmentarme Fische bei Belichtung nach einigen Wochen die Pigmentierung verstärken, bis hin zu fast normaler Pigmentierung der Oberflächenfische. Dies zeige, dass der Pigmentierungsweg nicht durch zufällige Mutationen zerstört sei. Dieser Schluss wäre aber zum einen nur dann korrekt, wenn die Höhlenfische gar kein Pigment synthetisieren würden. Tatsächlich ist in den meisten Fällen nur die Produktionsmenge heruntergefahren, sodass ohnehin klar ist, dass der Pigmentsyntheseweg nicht zerstört ist. Und zum anderen müsste dies auch bei den anderen typischen Höhlenfischmerkmalen gezeigt werden. Das ist tatsächlich auch für diejenigen Gene gezeigt, die der Linsenfunktion nachgeschaltet sind: Sie sind in Höhlenfischen vorhanden und potenziell aktiv (JEFFERY 2009a, 217; s. o.).

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass *Astyanax*-Höhlenfischpopulationen, die in einem Karst-Bereich in der geologisch jungen nordostmexikanischen Caballo-Moro-



**Abb. 10** Links: Netzhautdicke bei 115 *Astyanax*-Hybriden von Höhlen- und Oberflächenformen von *Astyanax* bei der  $F_2$ -Generation. Gelbe Balken kennzeichnen Retinale Pigment-Epithelien (RPE), die unterpigmentiert waren. Rechts: Kastenplots veranschaulichen die Varianz in der Dicke der einzelnen Netzhautschichten. Die dargestellten Netzhautschichten sind: Ganglienzellschicht (GCL), innere plexiforme Schicht (IPL), innere nukleäre Schicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere nukleäre Schicht (ONL), Photorezeptorzellschicht (PCL) und retinales Pigmentepithel (RPE). (Aus O'QUIN et al. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0057281.g001, Creative Commons CC0)

**Tab. 2** Hinweise auf die Rolle von Regulationsmutationen

- Die Fähigkeit, auf Signale von der Linse zu reagieren, ist nicht verlorengegangen (JEFFERY 2009a, 217).
- Änderungen bei Regulationsgenen sind ein wichtiger Faktor bei der Augendegeneration bei *Astyanax* (JEFFERY 2009a, 200, Tab. 8,1).
- Populationen von *Astyanax*-Höhlenfischen haben in der Regel nur minimale genetische Variation in den codierenden Regionen der Gene im Vergleich zu Oberflächenfischen und untereinander (JEFFERY 2009b, 28). Das könnte bedeuten, dass codierende Gene nicht die Hauptrolle bei der Ausprägung der Höhlenmerkmale spielen.

Höhle leben, Augen besitzen. Genetische Analysen mithilfe von RAPD-Markern zeigten, dass diese Fische näher mit den blinden Fischen der Höhle verwandt sind als mit den beäugten Fischen an der Oberfläche, was die Vermutung nahe legt, dass sie ihr Sehvermögen *wiedererlangt* haben, nachdem sie erneut mit Licht in Berührung gekommen sind (ESPINASA & BOROWSKY 2000; vgl. KRISHNAN & ROHNER 2017, 7). Die Forscher können aber nicht ausschließen, dass die beäugten Fische die direkten Nachkommen von Oberflächenfischen sind, die durch Hybridisierung Marker von blinden Fischen erworben haben, obwohl die offensichtliche Unterscheidbarkeit der beiden Subpopulationen eher die Wiedererlangung der Sehfähigkeit vermuten lässt. Dies spricht dafür, dass die für das Sehen erforderlichen Gene nur in irgendeiner Weise „abgeschaltet“ wurden, was das CET-Modell unterstützen würde.

Weitere Studien werden erforderlich sein, um diese spannenden Beobachtungen zu bestätigen – und wie erwähnt, motiviert daher das CET-Modell spezifische Forschungsansätze.

Trotz der Befunde, die für eine relevante Rolle von Zufallsmutationen sprechen (siehe 1.–6.), sind die Veränderungen bei Höhlenpopulationen im Vergleich zu den Oberflächenbewohnern bei den verschiedenen Gruppen auch bei unabhängiger Entstehung erstaunlich ähnlich (BRADIC et al. 2012, 1). Auf der phänotypischen Ebene liegt also eine auffällige *Konvergenz* vor. Auch wenn teilweise unterschiedliche Mutationen zugrunde liegen, spricht dieser Befund dafür, dass andere Ursachen die Hauptrolle für diese Gemeinsamkeiten spielen. Denn sonst wäre kaum ein so großes Ausmaß an Ähnlichkeiten zu erwarten. Es sei daran erinnert, dass eine Reihe von Befunden darauf hindeutet, dass Veränderungen in der *Genregulation* eine wichtige, vielleicht die entscheidende Rolle spielen (**Tab. 2**).

Was also steckt hinter den Konvergenzen in den Veränderungen der Höhlenfische? Warum sind die Höhlen-Phänotypen, die schon länger in Höhlen leben, relativ ähnlich (wenn auch

nicht identisch), trotz teils unterschiedlicher genetischer Grundlagen?<sup>58</sup> Die wichtige Frage ist hier: Liegen den morphologisch-anatomischen/physiologischen Konvergenzen *unterschiedliche genetische Änderungen* zugrunde? Welche sind das und welcher Art sind sie? Wenn die Höhlenmerkmale in den entscheidenden Aspekten auf Programmierung (mit gewissen Variablen) zurückgehen sollten, wären bei wesentlichen Merkmalen ähnliche genetische und/oder epigenetische Grundlagen zu erwarten. Die *entscheidende Frage für das CET-Modell* (s. Kasten) ist daher: Sind solche gemeinsamen Grundlagen der konvergenten Änderungen der Höhlenmerkmale nachweisbar?

### **Konvergenz und bestehende genetische Variation**

Die ausgeprägten Konvergenzen bei den Höhlenfischmerkmalen sind nach dem klassischen neodarwinistischen Ansatz durch gleichsinnige natürliche oder sexuelle Selektion von Trägern neu aufgetretener zufälliger Mutationen zu erklären (BRADIC et al. 2012<sup>59</sup>). Die Konvergenzen könnten aber auch durch *gleiche vorhandene genetische Variation (standing variation)* der Oberflächenpopulationen erklärt werden. In diesem Fall wären die morphologisch/anatomischen und physiologischen Konvergenzen auf *genetische Homologien* zurückzuführen, konkret auf *dieselben Allele* bestimmter Gene im Genpool der bestehenden Variation.<sup>60</sup> Diese wiederum könnten als Grundausrüstung der ursprünglichen Oberflächenpopulationen interpretiert werden. Diese Grundausrüstung könnte aus der Perspektive der Schöpfung als ursprünglich geschaffen betrachtet werden. Die *Astyanax*-Fische bzw. die Lebewesen im Allgemeinen wären demnach von Beginn an mit verschiedenen Optionen ausgestattet, um sich an verschiedene Lebensräume schnell anpassen zu können. Welche Ausgangssituation ist wahrscheinlich: Bereits bestehende Variation oder ein Start „bei Null“? Konvergenzen sind bei bloßen Zufallsprozessen unwahrscheinlich; sie weisen eher auf eine gemeinsame Ursache hin.

Eine Reihe der oben zusammengetragenen Befunde spricht für die Existenz bereits bestehender genetischer Variation in den Ursprungspopulationen:

- Vorkommen gleicher Allele bei geografisch entfernten Höhlenfischpopulationen
- Die Allelsortimente der Höhlenpopulationen sind weitgehend Teilmengen der Allele des Oberflächenbestands.
- Vorhandensein identischer Mutationen und vieler identischer SNP-Marker in zwei oder mehr Höhlenpopulationen

- Albinismus bei Höhlenfischen tritt durch unabhängige Veränderungen im selben Gen *p/oca2* auf (JEFFERY 2009a, 215).
- Bestimmte Gene sind bei der wiederholten Evolution regressiver Phänotypen bei höhlenangepassten Arten häufig mutiert (GROSS et al. 2009, 1).
- Zumindest einige der genetischen Veränderungen, die für höhlenassoziierte Merkmale verantwortlich sind, sind einzigartig für jede Höhlenlinie (McGAUGH et al. 2014, 7; JEFFERY 2009b, 29).
- Das *csa*-Gen ist in sechs verschiedenen Höhlenfischpopulationen an der gleichen *cis-regulatorischen Position* mutiert, was darauf hindeutet, dass es beim Augenverlust wiederholt eine Rolle spielt. In einigen Höhlenfischpopulationen (z. B. Pachón, Tinaja) weist *csa* dieselbe Mutation auf, während in anderen (z. B. Molino) eine andere Mutation an derselben Stelle auftritt, was einen möglichen DNA-Hotspot für Mutationsveränderungen aufzeigt. Auch das *mc1r*-Gen ist bei mehreren Höhlenfischpopulationen an derselben Stelle in der codierenden Region mutiert, und

das *oca2*-Gen weist bei Pachón- und Molino-Höhlenfischen große Deletionen – allerdings an verschiedenen Stellen – in der codierenden Region auf. Diese Studien zeigen, dass *dieselben* Gene, die aber *unterschiedliche Mutationen* aufweisen, verantwortlich sein können (JEFFERY 2020, 5f).

- Bezüglich der Pigmentierung zeigen Komplementierungstests bei F<sub>1</sub>-Hybriden manchmal stärkere Pigmentierung, was auf unterschiedliche Gene als Ursache für den Pigmentverlust hindeutet (JEFFERY 2009b, 38; JEFFERY 2019, 90).
- Bestimmte Gene sind wiederholt Angriffsfläche für Mutationen, die zu evolutionären Veränderungen bei der Pigmentierung von Höhlenfischen führen (JEFFERY 2009b, 42).
- Bei den Höhlenformen von *Astyanax* und *Phreatichthys* liegen trotz eines sehr ähnlichen phänotypischen Erscheinungsbildes unterschiedliche Entwicklungsprozesse zugrunde (STEMMER et al. 2015; KRISHNAN & ROHNER 2017, 7).
- Es gibt zahlreiche Hinweise auf bestehende Variation, einschließlich kryptischer Variation, sowie auf epigenetische Regulation.

**Tab. 3** Zufall oder Programmierung?

- Oberflächenpopulationen sind trotz ihres relativ großen geografischen Abstands sehr ähnlich.

- Höhlenassoziierte Phänotypen wie albinotische Formen treten schnell bei in Gefangenschaft gezüchteten Fischen aus Höhlenpopulationen auf, die in der Natur keinen Albinismus aufweisen.

- Gene, die an der Augenentwicklung beteiligt sind, sind nicht in einem solchen Maße mutiert, dass sie ihre Funktion verloren haben – sie könnten somit Teile einer bestehenden genetischen Variation sein.

Inwieweit diese Beobachtungen allgemein vorhandene Phänomene widerspiegeln, ist allerdings bislang nicht geklärt.

Von Bedeutung ist auch der Befund, dass in mehreren Fällen die gleichen Regulationsgene bei verschiedenen Populationen mutiert sind, wobei die Mutationen jedoch oft nicht identisch sind. Das ist der Fall bei *oca2* (bezüglich Pigmentierung), *mc1r* („Braun“-Mutation des Auges), *csa* (spielt eine Rolle beim Augenverlust) und eventuell bei *shh* (Veränderungen führen zu unterschiedlichen Ausprägungen der Augen).

Eine molekulare Konvergenz liegt auch beim Albinismus-Phänotyp und bei der Melaninsynthese bei verschiedenen *Astyanax*-Höhlenfischpopulationen, bei nicht verwandten Albino-Höhlenfischarten und auch bei Albino-Höhlenheuschrecken vor: In allen Fällen ist die Melaninsynthese bei ihrem ersten Schritt unterbrochen (BILANDŽIJA et al. 2013, 2). Entsprechend kann bei albinotischen Höhlenfischen die Melaninsynthese durch exogene Zugabe von L-DOPA<sup>61</sup>, aber nicht von L-Tyrosin, wieder-

hergestellt werden (JEFFERY 2019, 91; vgl. dortige Abb. 4B).<sup>62</sup>

In **Tab. 3** sind Befunde zusammengestellt, die Hinweise darauf geben könnten, ob eher Zufallsmutationen oder programmierte Änderungen die Hauptrolle bei den Veränderungen der Höhlenfische spielen.

### Regulation und Epigenetik

Zur ursprünglichen Grundausstattung der *Astyanax*-Fische könnten auch epigenetische Steuerungen gehören; dabei handelt es sich um eine anspruchsvolle Fähigkeit, die nur top-down verstanden werden kann, was ein Argument dafür beinhaltet, dass sie von Anfang an vorhanden war. Epigenetische Steuerung via DNA-Methylierung erfordert Regelkreise. Das ganze System muss messen, vergleichen und bei Sollwert-Istwert-Abweichungen reagieren können, außerdem müssen Sollwerte *vorgegeben* sein. „Messen“ bedeutet dabei eine Art Umwelt-Monitoring (vgl. den CET-Ansatz, s. Kasten), „vergleichen“ bezieht sich auf den Unterschied zwischen dem Istzustand und dem zu den gerade herrschenden Umweltbedingungen passenden Sollzustand, und „reagieren“ bedeutet das Einleiten von Veränderungen des Phänotyps unter Nutzung vorhandener Ressourcen im Stoffwechsel. Das Hochfahren der Pigmentierung zu Lebzeiten der Fische bei den Versuchen, die BOYLE et al. (2023) durchgeführt haben, ist ein Beispiel für einen solchen Vorgang. Solche Vorgänge belegen eine *Plastizität* der Lebewesen. Plastische Reaktionen treten meistens schnell, unter Umständen sogar

innen Stunden, jedenfalls in derselben Generation ein – so war es auch bei den Pigmentierungsexperimenten von BOYLE et al. (2023).

Auch die oben beschriebenen Versuchsergebnisse von GORE et al. (2018) weisen in diese Richtung: Augendegeneration im Pachón-Höhlenfisch beruht (auch) auf DNA-Methylierung, die zum epigenetischen Ausschalten von Genen führt, während bei den Genen selbst, die bei der Augenentwicklung aktiv sind, keine inaktivierenden Mutationen gefunden wurden. DNA-Methylierungen können durch verschiedene Signale ausgelöst werden, auch durch bestimmte Umweltreize (ANGERS et al. 2010, 1286f).

Dass die genetische Variabilität keine besonders große Rolle spielt, wird auch durch folgenden Befund nahegelegt: Die Oberflächen- und Höhlenformen weisen zwar eine Reihe besonderer anatomischer, physiologischer und verhaltensbezogener Merkmalsausprägungen auf, doch ist die genetische Gesamtvariabilität zwischen den Oberflächen- und den Höhlenvarianten begrenzt, und ihre Genome sind nahezu identisch (BOYLE et al. 2023, 124). Nicht umsonst werden die Populationen ein- und derselben Art *Astyanax mexicanus* zugerechnet (JEFFERY 2019). Das ist ein Argument dafür, dass die wesentlichen Unterschiede nicht auf Änderungen in codierenden Genen zurückzuführen sind.

**Hotspots?** Der Befund, dass bestimmte Gene in verschiedenen Höhlenfischpopulationen in gleicher oder ähnlicher Weise mutiert sind, ist in diesem Zusammenhang auch relevant. Steckt eine höherrangige Steuerung dahinter? So sind, wie oben erwähnt, das *mc1r*-Gen, das *oca2*-Gen und das *csa*-Gen mehrfach an der gleichen codierenden oder cis-regulatorischen Position mutiert; teilweise handelt es sich bei Veränderungen von *csa* um dieselbe Mutation, und teilweise wie bei *mc1r* und *oca2* um eine unterschiedliche Mutation an derselben Stelle. JEFFERY (2020, 5f) interpretiert diesen Befund so, dass ein „möglicher DNA-Hotspot für Mutationsveränderungen“ vorliegt.

### Plastizität

Erhebliche Veränderungen sind bei den Höhlenfischen auch aufgrund von Plastizität möglich, also durch das Auslösen von Änderungen aufgrund von vorhandenen Variationsprogrammen. Erkenntnisse darüber wurden erst in jüngerer Zeit gewonnen und konnten einen ganz neuen Schlüssel zum Verständnis der Entstehung der Höhlenfischmerkmale liefern. Ein größerer Teil der höhlenspezifischen Merkmale könnte im Erbgut der Oberflächenfische angelegt und je-

derzeit auf Abruf verfügbar sein. Ihre Ausprägung erfordert in diesem Fall keine langen Evolutionszeiten, sondern kann von einer Generation zur nächsten erfolgen (vgl. die Experimente von BOYLE et al. 2023; SEARS et al. 2020; ČUPÍČ et al. 2023; BEHRMANN-GODEL et al. 2024 und BILANDŽIJA et al. 2020; vgl. die Abschnitte „Plastizität als Quelle für Veränderungen“ und den Kasten „Ein Design-basiertes Modell der Entstehung der Höhlentier-Merkmale“).

Allerdings sind plastische Änderungen nach bisherigen Erkenntnissen in der Regel nicht vererbbar, vererbt werden nur die im Erbgut vorhandenen plastischen Optionen. Die adaptiven Änderungen müssen genetisch fixiert werden, damit sie dauerhaft vererbt werden können. Dies könnte durch nachfolgende Mutationen geschehen; das wird auf phänotypischer Ebene schon seit Langem diskutiert (genetische Assimilation nach WADDINGTON 1953; auch als „Baldwin-Effekt“ beschrieben). Die Erkenntnisse über fixierende Mutationen scheinen bisher bei den Höhlenfischen kaum untersucht zu sein.

### Pleiotropie

Ein bedeutsamer Aspekt sind Indizien dafür, dass einige spezifische Höhlentiermerkmale durch gemeinsame Regulationsprozesse miteinander verknüpft sind (*Pleiotropie*). Verschiedene Änderungen bei den Höhlenfischen sind somit möglicherweise koordiniert. So wird durch eine erhöhte Menge des Gens *shh* die Expression des Gens *pax6* herunterreguliert und die Expression von *pax2* und *vax1* hochreguliert (YAMAMOTO et al. 2009; KRISHNAN & ROHNER 2017, 3). Die Veränderungen der Expression der Gene *pax6*, *pax2* und *vax1* unter dem Einfluss des hyperaktiven Gens *shh* leiten während der Embryonalentwicklung den Prozess des Zelltods in der Linse und der Netzhaut ein. Zugleich löst die Erhöhung der *shh*-Expression im oralen Ektoderm\* und pharyngealen Endoderm\* eine verstärkte Entwicklung von Geschmacksknospen und eine Vergrößerung des Kiefers aus (YAMAMOTO et al. 2009; JEFFERY 2009b, 42; JEFFERY 2020). Wenn *shh* in Oberflächenfischen experimentell überexprimiert wird, resultieren auffallend ähnliche Augenphänotypen und es gibt eine ähnliche Kopplung von Augendegeneration mit Verbesserungen des gustatorischen Systems (Geschmacksknospen und Kiefer) wie bei Höhlenfischen (YAMAMOTO et al. 2009; KRISHNAN & ROHNER 2017, 3). POWERS et al. (2020) weisen einen Zusammenhang zwischen Schädelknochenabweichungen und konstruktiven sensorischen Verbesserungen nach. Auch der Seh- und Geruchssinn sind genetisch gekoppelt (BLIN et al. 2018). Regressive und

progressive Änderungen gehen hier also Hand in Hand und alle Reaktionen sind passend auf die Bedingungen in den Höhlen abgestimmt (vgl. JEFFERY 2009a, 217<sup>63</sup>). Diese Konstellation stellt ein starkes Argument für Planung dar.

Auch der CAT-Signalweg könnte durch unterschiedliche Mengen der Neurotransmitter der Katecholamine (CAT) im Gehirn und in den Nieren adaptive physiologische und Verhaltensmerkmale in Höhlenumgebungen fördern und stellt somit ein weiteres Beispiel für Pleiotropie bei *Astyanax* dar (BILANDŽIJA et al. 2013, BOYLE et al. 2023, 134). BILANDŽIJA et al. (2013) fanden heraus, dass die Unterdrückung der *oca2*-Expression in Embryonen von Oberflächenfischen die Entwicklung von pigmentierten Melanophoren verzögert, gleichzeitig aber aufgrund einer Kopplung der Synthesewege für Melanin und Katecholamine die Menge an L-Tyrosin und Dopamin im Gehirn und Norepinephrin in der Niere erhöht.<sup>64</sup> Diese Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein möglicher evolutionärer Vorteil des Albinismus bei *Astyanax*-Höhlenfischen darin bestehen könnte, dass die Unterdrückung von *oca2* zugleich zu einem Überschuss an L-Tyrosin als Vorläufer für den erhöhten Katecholamin-Syntheseweg führt, was für die Anpassung an die schwierige Höhlenumgebung wichtig sein könnte. O'GORMAN et al. (2021) fanden Hinweise darauf, dass das Gen *oca2* eine pleiotrope Funktion in der adaptiven Entstehung von Albinismus und Schlafverlust erfüllt.

BOYLE et al. (2023, 134) kommentieren, dass die Verwendung von Begriffen wie „trait gains and losses“, „tradeoffs“, „antagonism“, „re-deployment“ und „sensory trait linkages“, die von JEFFERY (2020, 4) benutzt werden, aus technischer Sicht auf hochintegrierte, innewohnende Anpassungen hindeutet, die *vorprogrammierte* Reaktionen von Organismen auf eine sich verändernde Umwelt ermöglichen.

Die Anatomie, Morphologie und Funktion der Herzen der Höhlenfische sind ebenfalls optimiert: Das Herz ist kleiner, die Herzfrequenz langsamer, die Herzstruktur schwammiger und mit runderen Ventrikeln und einem geringeren Verhältnis von Wand zu Trabekelfläche. Dies ermöglicht eine größere Oberfläche, die dem Blut offensteht (TANG et al. 2018). Diese Merkmalsausprägungen entstehen während der frühen Entwicklung, „was darauf hindeutet, dass solche Merkmale genetisch bedingt sind“ (TANG et al. 2018, 237); sie könnten auch auf Pleiotropie zurückzuführen sein.

BOYLE et al. (2023, 134) schlussfolgern aus den geschilderten Befunden: „Aus all den oben beschriebenen wesentlichen Systemen geht hervor, dass *Astyanax*-Höhlenfische hypoxische Anpassungen [an Sauerstoffknappheit] als Folge

des Lebens in einer sauerstoffarmen Umgebung entwickelt haben. Es liegt auf der Hand, dass eine solch komplexe Reihe von hochspezifischen Anpassungen im Voraus geplant und auf mehreren Ebenen integriert werden muss, um die strengen Mechanismen des Gasaustauschs und der Zirkulation in hypoxischen Umgebungen zu erleichtern.“ Und weiter: „Es ist nicht glaubhaft, dass ein zufälliges, ungesteuertes Mutations-Selektions-Modell der Evolution alle funktionellen Komponenten mit solcher Präzision zusammenfügen könnte, um diese nichtreduzierbare Reihe von adaptiven Merkmalen zu schaffen.“<sup>65</sup>

### Fragen an das CET-Modell

Nach dem CET-Modell („continuous environmental tracking“; s. Kasten S. 20) verfolgen Organismen aktiv die gerade herrschenden Umweltbedingungen, sind also mit einem entsprechenden „Sensorium“ ausgestattet und passen sich selbst auf der Grundlage von im Erbgut angelegten Anpassungspfaden an Veränderungen sind daher gleichsam vorgeplant und aus diesem Grund auch wiederholbar und nicht zufällig. Daraus folgt, dass Konvergenzen und Parallelismen durch gemeinsame genetische Grundlagen erklärt werden können, die bereits angelegt waren und nicht allmählich *de novo* durch Mutation und Selektion gemäß den Vorstellungen des Neodarwinismus entstehen mussten.

Überblickt man die in diesem Beitrag zusammengetragenen Befunde über die Veränderungen, die den speziellen Merkmalsausprägungen der Höhlenfische zugrunde liegen, zeigt sich, dass mehrere Faktoren zusammenkommen: Zufallsmutationen, programmierte Mutationen (mögliche Hotspots und ähnliche Mutationen, die unabhängig aufgetreten sind), besonders bei Regulationsgenen, Selektion, Gendrift, bestehende genetische Variation, epigenetische Faktoren und Plastizität. Es scheint bislang aber nicht ausreichend geklärt zu sein, welche Rolle die verschiedenen Faktoren haben. Auch wenn alle genannten Faktoren nachweisbar sind, könnte es sein, dass manche Faktoren nur eine Nebenrolle spielen. So sind Zufallsmutationen und die Befunde aus QTL-Kartierungen vielleicht nebensächlich. Selektion spielt sehr wahrscheinlich eine nennenswerte Rolle, aber – wie auch in anderen Fällen – *keine kreative Rolle*. Für die Einschätzung der Bedeutung von Selektion ist es dabei unerheblich, ob die genetische Variation sukzessive durch Mutationen entstanden ist oder ob es sich um bestehende genetische Variation handelt.

So wie die Autoren BOYLE et al. (2023) das CET-Modell beschreiben, scheint es dabei vor

alles um die Fähigkeit der *Plastizität* von Individuen zu gehen, also um die Fähigkeit, auf Umweltreize (oder auch veränderte körperinterne Zustände) angepasst zu reagieren. Die Experimente der Autoren zur Pigmentierung können durch plastische Fähigkeiten erklärt werden, wobei die angepasste Ausprägung erst nach einigen Wochen bis Monaten erfolgte. Es wird spannend zu verfolgen sein, ob solche plastischen Reaktionen auch bei den anderen zahlreichen spezifischen Merkmalen und Merkmalsausprägungen der Höhlentiere nachweisbar sein werden. Eine Reihe neuerer Arbeiten hat genau das gezeigt (s. Abschnitt „Plastizität als Quelle für Veränderungen“). BOYLE et al. (2023, 136) schreiben: „Gemeinsame Anpassungen sind das Ergebnis einer gemeinsamen Programmierung. Alle *Astyanax*-Höhlenfische verfügen über ein internes System vorprogrammierter Anpassungen, die als Reaktion auf bestimmte Umweltreize aktiv eingesetzt werden. Im Wesentlichen verfolgen diese Fische kontinuierlich eine Reihe von Umweltparametern, bewerten diese Parameter auf allen Ebenen (z. B. Molekül, Gen, Zelle, Organsystem, Physiologie, Anatomie) und passen sich schnell und angemessen an.“<sup>66</sup> Nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens sind als Programmierungen deutbare Befunde bisher teilweise nachgewiesen worden. Eine Reihe von Befunden scheint durch das CET-Modell aber nicht erklärbar zu sein. So ist der Befund, dass es unterschiedliche Ausprägungen von Übergangsformen zwischen Oberflächen- und Höhlenfischen gibt, nicht alleine durch Plastizität zu erklären. Wie kann man im Rahmen des CET-Modells erklären, dass die Mutationen, die mit Höhlentiermerkmalen korrespondieren, bei verschiedenen Höhlentierpopulationen *nicht* dieselben sind? Die im Abschnitt über Mutationen zusammengestellten Befunde (1. –6.) können durch das CET-Modell nicht erklärt werden.

Dennoch spricht eine Reihe von Befunden dafür, dass Höhlentiermerkmale in irgendeiner Weise programmiert sind, wofür die augenscheinlich *miteinander abgestimmten*, für das Höhlenleben angepassten Veränderungen sprechen, die zudem auf mehreren Ebenen integriert sein müssen. Aber es scheint nicht klar zu sein, aufgrund welcher konkreter genetischer Grundlagen und aufgrund welcher Mechanismen der Weg zu den Höhlenfischmerkmalen gegangen wird bzw. wurde. Außerdem ist eine übergeordnete Instanz für Anpassungen an die Höhlenbedingungen bisher nicht erkennbar. So haben laut JEFFERY (2009b, 41) genetische Analysen gezeigt, dass die Rückbildung der Augen und der Pigmentierung unabhängig voneinander erfolgt sind, was nicht den Vorhersagen des CET-Modells entspricht.

Sollten die kümmerlichen Augen von Nackt-

mullen (Abb. 8) tatsächlich durch Rückbildung entstanden sein, wäre zu prüfen, ob trotz dieser Befunde das CET-Modell auch bei diesen höhlenbewohnenden Nagetieren mit Erfolg anwendbar ist. Vielleicht sind die inaktivierenden Mutationen nur ein Teilaspekt eines größeren Ganzen und unter epigenetischer Kontrolle.

## Fazit 1 – Regulation ist entscheidend

Die Höhlenmerkmale des Salmers *Astyanax* ermöglichen eine besondere Chance, Ursachen für deren Entstehung zu untersuchen, da Höhlen- und Oberflächenformen uneingeschränkt fruchtbar kreuzbar sind – trotz zahlreicher erheblicher morphologischer, physiologischer, genetischer und verhaltensbiologischer Unterschiede. Es sei daran erinnert, dass diese Unterschiede so groß sind, dass die Höhlenfische nach ihrer Entdeckung zunächst sogar in eine eigene Gattung gestellt wurden.

Die Unterschiede sind so groß und die mutmaßliche Zeit der Auseinanderentwicklung so kurz, dass unter evolutionstheoretischen Voraussetzungen unwahrscheinlich ist, dass sie durch das darwinistische Wechselspiel von Zufallsmutation und Auslese entstanden sind. Ein Großteil der Höhlenfischmerkmale beruht auf Optimierungen an das Höhlenleben und kann *nicht* durch Defekte erklärt werden. Das gilt auch für die Rückbildung der Augen, die durch Regulationsprozesse teilweise mit konstruktiven Merkmalen gekoppelt ist.

Die Musik spielt vielmehr bei Regulationsprozessen. Die relevanten Gene zeigen – soweit bekannt – keine nennenswerten Veränderungen, dagegen ist bei einer Reihe von Regulationsgenen das Ausmaß ihrer Expression verändert. Die Unterschiede beruhen demnach auf regulatorischen Veränderungen von konservierten Signalwegen und Genen (SHENNARD 2026, 130f). Weiterhin spielt epigenetische Regulation (Stilllegung von Genen durch DNA-Methylierung) eine wichtige Rolle.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass ein erheblicher Teil der Höhlenfischmerkmale anfangs auf plastische Reaktionen zurückgegangen sein könnten, die durch nachfolgende Mutationen fixiert worden sein könnten (genetische Assimilation).

## Fazit 2 – Hinweise auf Design

Nach dem (neo-)darwinistischen Erklärungsansatz müssten alle Höhlentiermerkmale und

die zugrunde liegenden Prozesse ohne Zielorientierung alleine durch experimentell nachweisbare Prozesse entstanden sein, einschließlich der besonders anspruchsvollen Fähigkeiten der Plastizität und epigenetischen Kontrolle. Diese *top-down* organisierten Prozesse müssten kleinschrittig durch den Darwin'schen Mechanismus *bottom-up* entstanden sein. Dafür gibt es keine nennenswerten experimentellen Belege und es ist auch theoretisch sehr unplausibel. Vorgänge, die nur durch übergeordnete Steuerung korrekt ablaufen können, stellen ein Indiz für Planung dar, da nur ein zukunftsorientiert handelnder Akteur *top-down* geregelte Prozesse implementieren kann.

Die genannten Beispiele für Pleiotropie stellen ebenfalls ein starkes Indiz für Planung dar, denn es ist unwahrscheinlich, dass teils ganz verschiedene Prozesse dadurch aufeinander abgestimmt sind, dass dieselben Gene genutzt bzw. hoch- oder herunterreguliert werden. Wenn, wie erwähnt, regressive und progressive Änderungen Hand in Hand gehen und viele Reaktionen passend auf die Bedingungen in den Höhlen abgestimmt sind, stellt dies ein starkes Argument für eine dahinterstehende Koordinierung und damit Planung dar.

Die Fähigkeit zu vielfältigen plastischen Reaktionen in der Höhlenumgebung könnte ebenfalls auf eine programmierte Situation hinweisen. Plastizität ermöglicht die ständig neue Ausbreitung von normalerweise nicht in Höhlen lebenden Arten in den speziellen Höhlen-Lebensraum.

Mögliche weitere Indizien für Planung, die aber durch weitere Forschung getestet werden müssen, sind weiterhin Mutations-Hotspots, die eine gezielte Anpassung an die Höhlenbedingungen unterstützen, sowie die Aktivität von Transposons. Weitere Forschung könnte hier der Frage nachgehen, ob identische oder ähnliche Mutationen aufgrund eines gemeinsamen Erzeugungsmechanismus auch unabhängig voneinander auftreten sein könnten.

Schließlich könnte auch *vorhandene genetische Variation (standing variation)* als geschaffene Grundausstattung der ursprünglichen Populationen interpretiert werden, die zu schneller Anpassung in veränderten Umwelten beitragen kann.

## Dank

Dr. Peter Borger und Benjmain Scholl danke ich herzlich für kritische Durchsicht und hilfreiche Hinweise.

## Anmerkungen

- <sup>1</sup> SHENNARD (2026) schreibt neuerdings jedoch, es habe mindestens [nur] zwei unabhängige Höhlenbesiedlungen gegeben.
- <sup>2</sup> Evolution ist hier im allgemeinen Sinne von erblichen Veränderungen aufgrund verschiedenster genetischer (insbesondere *Mutationen* und Spezialisierungen auf der Basis *bestehender Variation*) oder epigenetischer Ursachen gemeint. Nicht eingeschlossen ist das Phänomen der Plastizität, also der individuellen Anpassungsfähigkeit aufgrund von Anpassungsprogrammen, die durch Umweltreize oder körperinterne Reize abgerufen werden.
- <sup>3</sup> „Cave-dwelling organisms provide the best known examples of convergences, sharing similar phenotypes such as loss of eyes and pigmentation across diverse taxonomic groups“ (BRADIC et al. 2012, 1).
- <sup>4</sup> „A hallmark of cave environments is scarcity of food. Cavefish populations rely almost entirely on sporadic food input from outside of the caves“ (ASPIRAS et al. 2015, 9668).
- <sup>5</sup> „Far from supporting the long-held view that cavefish are degenerated species, this combination of adaptations more likely constitutes a so-called ‘cavefish behavioral syndrome’“ (CASANE & RÉTAUD 2016, 126).
- <sup>6</sup> „Río Subterráneo cavefish show a modest reduction in melanophore pigmentation, Chica, Curva, Los Sabinos, and Tinaja cavefish show substantial decreases in melanophore pigmentation, and most Molino and Pachón cavefish show little if any melanophores“ (JEFFERY 2009a, 208).
- <sup>7</sup> „First, the genes involved in eye development that have been studied thus far do not appear to have mutated to a degree in which they have lost function. In addition, the restoration of eyes by lens transplantation suggests that all genes that act downstream of lens function are present and potentially active in cavefish“ (JEFFERY 2009a, 217).
- <sup>8</sup> „The results reveal a genetic pathway leading from *sox2* to  $\alpha A$ -*crys* that is required for survival of the lens in *Astyanax* surface fish. Defects in this pathway may be involved in lens apoptosis and thus a cause of cavefish eye degeneration“ (MA et al. 2014, 1).  
„During lens development, the crystallin genes are regulated by a complex array of transcription factors, including *Pax6*, retinoic acid receptors, members of the *Sox*, *Maf*, and *CREB* families, *AP-1*, and *Prox1*“ (MA et al. 2014, 2).  
„The expression of crystallin genes is regulated by the combinatorial activities of several different transcription factors, including *Pax6* and *Sox2*“ (MA et al. 2014, 8).
- <sup>9</sup> „Many crystallin genes show reduced expression in the cavefish lens. The  $\alpha A$ -*crystallin* gene, which encodes a protein controlling lens survival (Ma et al., 2014), is downregulated, whereas the heat shock protein 90 $\alpha$  (*hsp90 $\alpha$* ) gene, which encodes a protein that promotes cell death, is upregulated in the cavefish lens. Together, these two changes in gene expression are thought to trigger cell death in the cavefish lens“ (JEFFERY 2019, 90).
- <sup>10</sup> „Overexpression of *shh* in surface fish results in strikingly similar eye phenotypes as seen in cavefish. The reciprocal experiment of inhibiting *Shh* in cavefish does not fully restore eye development, but does lead to slightly bigger eyes, underscoring the potentially

- important role of *Shh* in eye degeneration“ (KRISHNAN & ROHNER 2017, 3).
- <sup>11</sup> Beispiele: „An expansion of the expression of *shh* along the midline is observed in Pachón, Chica, and Los Sabinos cavefish (...) and a reduction of expression domain size of *pax6* is found in Pachón, Los Sabinos, and Curva populations (...). Further, the induction of apoptosis in the lens has been reported in Los Sabinos, Chica, and Pachón populations“ (SIFUENTES-ROMERO et al. 2020, 433f).
  - <sup>12</sup> QTL-Kartierung: Homozygote (reinerbige) Individuen werden für das betreffende Merkmal gekreuzt, um eine F<sub>1</sub>-Generation zu erzeugen. Die F<sub>1</sub>-Generation wird dann gekreuzt oder rückgekreuzt, um die F<sub>2</sub>-Generation oder weitere Generationen zu erzeugen. Diese Generationen enthalten eine Kombination des genetischen Materials der Eltern. Die phänotypischen Informationen dieser Generationen werden aufgezeichnet und mit den genotypischen Informationen korreliert. So können die Forscher beobachten, welche Regionen des Genoms mit den betreffenden Merkmalen segregieren.
  - <sup>13</sup> JEFFERY 2019, 92) schreibt: „Es ist schwierig, die Identität der mutierten Gene genau zu identifizieren, jedoch wurde eine große Anzahl von Kandidatengenen identifiziert, die auf das Vorhandensein von Mutationen untersucht werden.“
  - <sup>14</sup> „... it is unlikely that mutations in or nearby *shh* are directly responsible for the cave phenotypes as none of the eye size quantitative trait loci (QTL) (see below) overlap with the *shh* locus“ (KRISHNAN & ROHNER 2017, 3).
  - <sup>15</sup> „Although what shows up in QTL analysis may not reflect the entire spectrum of altered genes, these results suggest that these genes (or their cis-regulatory regions) are not mutated in cavefish. Instead, they are probably subsidiary genes that act downstream of genes that were mutated to initiate eye reduction“ (JEFFERY 2009b, 37).  
KRISHNAN & ROHNER (2017, 5) schreiben: It came as a surprise that none of these QTL were near the earlier studied genes—*shh* or *pax6*—indicating that mutations in these genes were not directly responsible for the eye phenotype and that genes upstream were most probably involved; however, in a more recent study, a QTL for eye diameter was found to be near the *pax6* locus.“
  - <sup>16</sup> „As a rule, however, *Astyanax* cavefish populations show minimal genetic variation in the coding regions of nuclear genes relative to surface fish and each other.“ JEFFERY (2009b, 28) merkt weiter an, dass phylogenetische Schlussfolgerungen daher aus anderen Befunden gezogen werden: „Therefore, phylogenetic inferences have been based on more divergent randomly amplified polymorphic DNAs (RAPDs), microsatellite sequences, and rapidly evolving mitochondrial DNA.“
  - <sup>17</sup> Und weiter: „The work shown here in *A. mexicanus* supports the growing body of literature which suggests that evolution primarily acts through a large number of regulatory changes rather than protein coding changes“ (130).
  - <sup>18</sup> „... the *Pax6* gene itself is not found in regions encompassing QTLs for eye size or retinal layers“ (CASANE & RÉTAUD 2016, 140). „However, once again neither *twhh* nor *shh* genes are found within eye QTL regions“ (ebd. 141).
  - <sup>19</sup> „As it is difficult to imagine that eyes, though useless, could be in any way injurious to animals living in darkness, I attribute their loss wholly to disuse“ (DARWIN 1859).
  - <sup>20</sup> „... the evolutionary processes that led to the loss of the visual system are debated ...“ (MORAN et al. 2015, 1).
  - <sup>21</sup> „It should be emphasized that the current data does not allow us to conclude unequivocally that either selection or neutral mutation is responsible for regressive evolution“ (JEFFERY 2009b, 41).
  - <sup>22</sup> „One key question, however, remains unresolved: is this eye loss due to selective pressure to reduce eye size in the dark or to genetic drift in the absence of selective pressure to maintain eye function?“ (NIVEN 2008, R28).
  - <sup>23</sup> „[T]he genetic underpinnings of eye degeneration and loss in cavefish is still largely unknown“ (SHENNARD 2026, 11).
  - <sup>24</sup> „Standing genetic variations (or simply population polymorphisms) are more common than previously thought and there is an increasing acknowledgement of their importance in evolution and adaptation“ (KRISHNAN & ROHNER 2017, 5).
  - <sup>25</sup> „The extent to which convergent or parallel changes draw on preexisting genetic variation in ancestral populations versus new mutations is still debated. The molecular and genetic changes that underly most convergences are still unknown“ (BRADIC et al. 2012, 1).
  - <sup>26</sup> „... the mutations responsible for pigmentation or eye loss, as examples, differ among the caves. When two blind and depigmented individuals from different cave populations are crossed, the hybrid offspring may look more like surface fish than their cave parents. This is because the non-functional alleles from one parent are complemented by the functional alleles of the other parent, and vice versa“ (BOROWSKY 2018, R62).
  - <sup>27</sup> „Crosses between fish from different caves complement and restore certain cave-derived phenotypes (for example, rudimentary eyes); thus, at least some of the genetic changes accounting for cave-associated traits are unique to each cave lineage“ (MCGAUGH et al. 2014, 7).
  - <sup>28</sup> „Different cavefish populations have distinct morphologies (Figure 3a–f, Figure 4)“ (JEFFERY 2009b, 29).
  - <sup>29</sup> „Complementation refers to a genetic process when two strains of an organism with different homozygous recessive mutations that produce the same mutant phenotype (for example, a change in wing structure in flies) have offspring that express the wild-type phenotype when mated or crossed.“ ([https://en.wikipedia.org/wiki/Complementation\\_\(genetics\)\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Complementation_(genetics)))
  - <sup>30</sup> „Complementation crosses between different cavefish populations (Fig. 4b) have shown that genes controlling eye loss can be the same or unique in these populations. The *chsa* gene is mutated at the same cis-regulatory position in six different cavefish populations, suggesting that it functions repeatedly in eye loss. In some cavefish populations (e.g., Pachón, Tinaja) *chsa* shows the same mutation, while in others (e.g., Molino) a different mutation occurs at the same site, revealing a possible DNA hotspot for mutational change. Likewise, the *mc1r* gene is mutated at the same position in the coding region of multiple cavefish populations, and the *oca2* gene shows large deletions at different places in the coding region in Pachón and Molino cavefish. These studies show that the same genes harboring different mutations can be responsible“ (JEFFERY 2020, 5f).
  - <sup>31</sup> F<sub>1</sub> = die 1. Tochtergeneration; F<sub>2</sub> = die 2. Tochtergeneration, Kreuzung von F<sub>1</sub>-Individuen.
  - <sup>32</sup> „In the most extreme cases, melanin pigment is absent

- in the albino Pachón and Molino cavefish. However, the precursors of melanophores are still present, as evidenced by their ability to convert L-DOPA to melanin“ (JEFFERY 2019, 87).
- <sup>33</sup> <https://medlineplus.gov/download/genetics/gene/mc1r.pdf>
- <sup>34</sup> „The *brown* gene encodes the melanocortin 1 receptor (*Mclr*), a component of the melanosome-stimulating hormone- $\alpha$  (MSH- $\alpha$ ) signaling system, which regulates pigmentation in many different vertebrates. Different mutations in the *mclr* gene, located in the coding or regulatory regions, are responsible for the brown eye phenotype in various cavefish populations. Thus, *mclr* is another example of a gene that has been mutated repeatedly to generate the same troglomorphic phenotype in different cavefish populations“ (JEFFERY 2019, 92).
- <sup>35</sup> „Therefore, *Mclr* is another example of a single gene that is repeatedly targeted by different mutations to change a complex phenotype during parallel or convergent evolution“ (JEFFERY 2009b, 42).
- <sup>36</sup> „No sequence differences in the *Mclr* coding region have been detected in Piedras or Curva cavefish, implying that the relevant mutations may be in gene regulatory regions“ (JEFFERY 2009b, 41).
- <sup>37</sup> „The data suggest that eyes and pigmentation regressed through different mechanisms. Cave alleles at every eye or lens QTL we detected caused size reductions, consistent with evolution by natural selection but not with drift. QTL polarities for melanophore number were mixed, however, consistent with genetic drift“ (PROTAS et al. 2007, 452). – JEFFERY (2009a, 218): „Genetic analysis, in which individual QTL governing the extent of melanophore development have been shown to either increase or decrease melanophore abundance, supports the role of neutral mutation and genetic drift.“
- <sup>38</sup> „... surface populations provide a pool of standing genetic variation for the caves ...“ (MCGAUGH et al. 2014, 7).
- <sup>39</sup> „Rather, the same coding sequence alterations first characterized in Pachón cavefish were also present in albino Micos cavefish. This implies that the *Oca2* haplotype discovered in Pachón cavefish was part of the standing genetic variation in the epigean stock that seeded the phylogenetically young Micos cave population and introgressed into the phylogenetically old Pachón cave population“ (GROSS & WILKENS 2013, 123).
- <sup>40</sup> „The shared alleles and private allele proportions between surface and cave populations (Figure 3A and 3B) suggests that the allelic contents of cave populations are largely subsets of alleles of the surface stock. Thus the observed variation in the caves is mostly the result of standing genetic variation from the ancestral surface stock as well as possible gene flow between the populations“ (BRADIC et al. 2012, 6).
- „... four of the cave populations (N3, O8, N2 and O2) contained alleles from surface populations at several loci while the surface populations showed a smaller number of the alleles from the caves“ (BRADIC et al. 2012, 7).
- <sup>41</sup> „Many researchers in the *Astyanax* community accept that a significant portion of the genetic variants that proved important for cave adaptation existed in ancestral surface populations as rare variants (standing genetic variation). Thus, the evolution of cave forms did not have to await new mutations. The existence of identical mutations and many identical SNP markers in two or more cave populations has been documented and supports this view“ (BOROWSKY 2018, R63).
- <sup>42</sup> „... unpigmented (albino) individuals spontaneously arose within this laboratory stock after approximately six or seven generations. ...“ (GROSS & WILKENS 2013, 129).
- <sup>43</sup> Mit solchen Vorgängen verbinden manche Forscher die Hoffnung, dass das Freiwerden kryptischer Variation in bestimmten Umwelten (insbesondere bei Umweltstress) gelegentlich auch einmal vorteilhaft und damit adaptiv sein könnte. Zugleich ist damit eine schnelle Antwort auf veränderte Selektionsbedingungen möglich. Nach einiger Zeit können Änderungen unabhängig von der Mutation von Hsp90 werden (genetische Assimilation). Solange Hsp90 intakt ist, kann sich kryptische Variation ansammeln (deren Wirkung durch Hsp90 ausgeschaltet wird und die dadurch nicht der Selektion ausgesetzt ist). RUTHERFORD & LINDQUIST (1998, 336) sehen in diesem Vorgang einen plausiblen Mechanismus, „evolutionäre Veränderungen in sonst fest verwurzelten Entwicklungsprozessen voranzubringen“. Sie spekulieren sogar – allerdings ohne experimentelle Belege –, dass durch das plötzliche Freiwerden kryptischer genetischer Variation „die schnellen morphologischen Radiationen, die im Fossilbericht überliefert sind, ermöglicht werden“ (S. 341). Ähnlich vertreten COWEN & LINDQUIST (2005, 2185) die Auffassung, dass Hsp90 eine Rolle in der Evolution dadurch spielen könnte, dass es als ein Puffer wirkt, um genetische Variation zu sammeln und freizugeben. Abgesehen von der Frage, wie realistisch dieses Szenario überhaupt ist, gibt es einen dicken Wermutstropfen: Homozygote Mutationen von Hsp90 sind *letal* (tödlich). Hsp90-Mutationen könnten sich folglich nur bis zu einem bestimmten Prozentsatz in der Population durchsetzen. Diese Situation erinnert an die Situation bei der Sichelzellenanämie, bei der homozygote Mutationen *letal*, heterozygote (mischerbige) in malarabelasteten Gegenden dagegen vorteilhaft sind. Anders als dort ist ein Vorteil von Hsp90-Mutanten im heterozygoten Zustand bislang allerdings rein hypothetisch. Ausführlicher wird die Idee, dass kryptische Variation Evolution ermöglichen könne, thematisiert von JUNKER (2009).
- <sup>44</sup> „Thus, although de novo-mutations may exist and contribute to phenotypic evolution, repeated use of standing variation has played an important role in the evolution in these fish“ (ROHNER et al. 2013, 1372).
- <sup>45</sup> „... loss of eyes in the cave morph, a trait that has been shown to be influenced by at least 14 mapped quantitative trait loci. ... Thus, inhibition of HSP90 permits the expression of cryptic variation in eye size present in the *Astyanax* populations“ (ROHNER et al. 2013, 1373).
- <sup>46</sup> This demonstrates that a cave-specific environmental stress can elicit similar changes in morphological eye development as biochemical inhibition of HSP90“ (ROHNER et al. 2013, 1374).
- <sup>47</sup> Weiter oben wurden allerdings zahlreiche Befunde über Mutationen in Höhlenfisch-relevanten Genen zusammengetragen, nach GORE et al. (2018) dürften demnach keine *inaktivierenden* Mutationen dabei gewesen sein.
- <sup>48</sup> Interessant ist auch der Befund, dass die am stärksten hypermethylierten und herunterregulierten Gene in der Höhlenform auch mit menschlichen Augenerkrankungen in Verbindung stehen. Das deutet darauf hin, dass die Funktion dieser Gene in allen Wirbeltieren gleich ist (in evolutionärer Deutung: „konserviert“; GORE et al. 2018).

- <sup>49</sup> „... our results suggest that small genetic changes that alter epigenetic regulation can play an important role in rapid adaptive evolution by triggering dramatic changes in the expression of large sets of genes“ (GORE et al. 2018, 1158).
- <sup>50</sup> „An intriguing possibility supported by current research is that some of the multiple eye genes involved in cavefish eye loss may be under epigenetic control by DNA methylation“ (JEFFERY 2019, 92).
- <sup>51</sup> Dies würde dem neodarwinistischen Modell entsprechen.
- <sup>52</sup> „This suggests that variability in phenotypic traits associated with vision is primarily heritable and variation among forms is the result of standing genetic variability. In contrast, characters associated with chemo- and mechano-sensation and body pigmentation are heritable as well as highly affected by phenotypic plasticity“ (BEHRMANN-GODEL et al. 2024, 742).
- <sup>53</sup> „... patterns of gene expression without any evidence of genetic divergence“ (821).
- <sup>54</sup> „In contrast, genome sequencing of another subterranean animal—the naked mole rat *Heterocephalus glaber*—showed combined functional loss of more than a dozen key eye genes due to inactivating mutations“ (GORE et al. 2018, 1155).  
„Our findings indicate that eye loss in Pachón cavefish occurs via distinct molecular mechanisms compared with naked mole rats, where inactivating mutations are found in multiple key eye genes“ (GORE et al. 2018, 1158).
- <sup>55</sup> „Of about 200 genes associated with visual perception (GO:0007601) in humans and mice, almost 10% were inactivated or missing in the NMR“ (KIM et al. 2011, 225). „Thus, while some genes responsible for vision are preserved in the NMR, its poor visual function may be explained by deterioration of genes coding for various critical components of the visual system“ (KIM et al. 2011, 226).
- <sup>56</sup> „The expression of melanin is notably low in these cavefish, and geographical locations for the cave systems of our commercial cavefish ...“ (BOYLE et al. 2023, 131).
- <sup>57</sup> Solche, die in der Ausgangspopulation der Oberflächenfische noch nicht vorhanden waren.
- <sup>58</sup> „The final phenotypes are similar (although not identical), suggesting that there are many different ways to produce the same phenotypes“ (JEFFERY 2009b, 43).
- <sup>59</sup> „These phenotypic convergences have occurred in spite of gene flow from surface populations suggesting either strong natural or sexual selection for alleles responsible for the cave phenotype in the cave environment“ (BRADIC et al. 2012, 1).
- <sup>60</sup> Hypothetisch könnte auch ein Mechanismus dahinter stehen, der ähnliche Änderungen erzeugt. Diese Hypothese ist vorerst spekulativ, könnte aber geprüft werden.
- <sup>61</sup> Vorstufe von Dopamin, einem wichtigen Botenstoff im Gehirn.
- <sup>62</sup> „In albino cavefish, melanin synthesis can be rescued by exogenous addition of L-DOPA (Fig. 4B), but not L-tyrosine. Therefore, melanin synthesis is blocked because cavefish melanophores do not provide L-tyrosine to their melanosomes as a substrate to form L-DOPA and ultimately melanin. The same defect at the first step in the melanin synthesis pathway has evolved in both the albino Pachón and Molino cavefish.“ (JEFFERY 2019, 91).
- <sup>63</sup> „As we have seen, Hh overexpression has a negative effect on eye development, and it is known from stud-

ies on other vertebrates that Hh signaling has positive effects on many other developmental traits. Thus, selection for the positive traits would automatically affect the negative ones“ (JEFFERY 2009a, 217).

- <sup>64</sup> „These experiments reveal a potential evolutionary benefit of albinism caused by *oca2* loss of function in cavefish: enhancement of the alternative CAT pathway to promote multiple physiological and/or behavioral functions that are adaptive for survival in the extreme cave environment“ (BILANDŽIJA et al. 2013, 12).
- <sup>65</sup> „It is incredulous to think that a random, unguided mutation-selection model of evolution could cobble together all functional components with such precision to establish this irreducible suite of adaptive traits, ...“ (135).
- <sup>66</sup> „Common adaptations are the result of common engineering. Within all *Astyanax* cavefish there is an internal system of preprogrammed adjustments that actively deploy in response to distinct sets of environmental stimuli. In essence, these fish continuously track a range of environmental parameters, assess those parameters on all levels (e.g. molecule, gene, cell, organ system, physiology, anatomy), and adjust rapidly, and appropriately“ (BOYLE et al. 2023, 136).

## Literatur

- ANGERS B, CASTONGUAY E & MASSICOTTE R (2010) Environmentally Induced Phenotypes and DNA Methylation: How to Deal with Unpredictable Conditions until the Next Generation and After. *Mol. Ecol.* 19, 1283–1295.
- ASPIRAS AC et al. (2015) Melanocortin 4 receptor mutations contribute to the adaptation of cavefish to nutrient-poor conditions. *PNAS* 112, 9668–9673.
- BEHRMANN-GODEL J et al. (2024) Genetic differentiation and phenotypic plasticity drive troglomorphic character development in European cavefish. *Evolution* 78, 734–745, doi:10.1093/evolut/qpae010.
- BILANDŽIJA H, MA L, PARKHURST A & JEFFERY WR (2013) A potential benefit of albinism in *Astyanax* cavefish: Downregulation of the *oca2* gene increases Tyrosine and catecholamine levels as an alternative to melanin synthesis. *PLoS ONE* 8(11): e80823, doi: 10.1371/journal.pone.0080823.
- BILANDŽIJA H et al. (2020) Phenotypic plasticity as a mechanism of cave colonization and adaptation. *eLife* 9:e51830, doi:10.7554/eLife.51830.
- BLIN M et al. (2018) Developmental evolution and developmental plasticity of the olfactory epithelium and olfactory skills in Mexican cavefish. *Dev. Biol.* 441, 242–251.
- BOROWSKY R (2008) Restoring sight in blind cavefish. *Curr. Biol.* 18, R23–R24.
- BOROWSKY R (2018) Cavefishes. *Curr. Biol.* 28, R60–R64.
- BOYLE MJ, THOMAS B, TOMKINS JP & GULIUZZA RJ (2023) Testing the Cavefish Model: An Organism-focused Theory of Testing the Cavefish Model: An Organism-focused Theory of Biological Design Biological Design. In: WHITMORE JH (ed) Proceedings of the Ninth International Conference on Creationism, pp. 120–143. Cedarville, Ohio.
- BRADIC M et al. (2012) Gene flow and population structure in the Mexican blind cavefish complex (*Astyanax mexicanus*). *BMC Evol. Biol.* 12:9.
- CARTWRIGHT R et al. (2017) The importance of selection in the evolution of blindness in cavefish. *BMC Evol. Biol.* 17, 45, doi:10.1186/s12862-017-0876-4.
- CASANE E & RÉTAUD S (2016) Chapter Five - Evolutionary Genetics of the Cavefish *Astyanax mexicanus*. In: FOULKES NS (ed) Advances in Genetics. Academic Press, Vol. 95, 117–159, <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2016.03.001>.
- COBHAM AE et al. (2025) Cave adaptation favors aging resilience in the Mexican tetra. *npj Metab Health Dis*

- 3, 3, doi:10.1038/s44324-025-00069-y.
- COWEN LE & LINDQUIST S (2005) Hsp90 potentiates the rapid evolution of new traits: drug resistance in diverse fungi. *Science* 309, 2185–2189.
- CULVER DC (1982) Cave life: Evolution and Ecology. Harvard University Press.
- ČUPIĆ M et al. (2023) The first cavefish in the Dinaric Karst? Cave colonization made possible by phenotypic plasticity in *Telestes karsticus*. *Zool. Res.* 44, 821–833.
- DA SILVA IB, BARBOSA DA et al. (2023) Discovery of putative long non-coding RNAs expressed in the eyes of *Astyanax mexicanus* (Actinopterygii: Characidae). *Sci. Rep.* 13:12051.
- DARWIN C (1859) On the origin of species, <https://darwin-online.org.uk/Variorum/1866/1866-164-c-1869.html>.
- DOWLING TE, MARTASIAN DP & JEFFERY WT (2002) Evidence for Multiple Genetic Forms with Similar Eyeless Phenotypes in the Blind Cavefish, *Astyanax mexicanus*. *Mol. Biol. Evol.* 19, 446–455.
- ESPINOSA LBR & BOROWSKY R (2000) Eyed cave fish in a karst window. *J. Cave Karst Stud.* 62, 180–183.
- FUMEY J et al. (2018) Evidence for late Pleistocene origin of *Astyanax mexicanus* cavefish. *BMC Evol. Biol.* 18:43.
- GORE AV, TOMINS KA et al. (2018) An epigenetic mechanism for cavefish eye degeneration. *Nat. Ecol. Evol.* 2, 1155–1160, doi: 10.1038/s41559-018-0569-4.
- GROSS JB, BOROWSKY R & TABIN CJ (2009) A novel role for *Mcl1* in the parallel evolution of depigmentation in independent populations of the cavefish *Astyanax mexicanus*. *PLOS Genet.* 5(1), e1000326.
- GROSS JB & WILKENS H (2013) Albinism in phylogenetically and geographically distinct populations of *Astyanax* cavefish arises through the same loss-of-function *Oca2* allele. *Heredity* 111, 122–130, doi:10.1038/hdy.2013.26.
- HERMAN A et al. (2018) The role of gene flow in rapid and repeated evolution of cave-related traits in Mexican tetra, *Astyanax mexicanus*. *Mol. Ecol.* 27, 4397–4416, doi: 10.1111/mec.14877.
- HUBBS CL & INNES WT (1936) The first known blind fish of the family Characidae: a new genus from Mexico. *Occ. Pap. Mus. Zool. Michigan* 342, 1–7.
- JEFFERY WR (2009a) Chapter 8. Evolution and development in the cavefish. *Curr. Topics Dev. Biol.* 86, 191–221. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0070215309010084>.
- JEFFERY WR (2009b) Regressive evolution in *Astyanax* cavefish. *Annu. Rev. Genet.* 43, 25–47.
- JEFFERY WR (2019) *Astyanax mexicanus*: A vertebrate model for evolution, adaptation, and development in caves. In: WHITE B, CULVER DC & PIPAN T (eds) *Encyclopedia of Caves* (Third Edition), Academic Press, pp 85–93, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814124-3.00012-1>.
- JEFFERY WR (2020) *Astyanax* surface and cave fish morphs. *EvoDevo* 11, 1–10, doi: 10.1186/s13227-020-00159-6.
- JEFFERY WR & MARTASIAN DP (1998) Evolution of eye regression in the cavefish *Astyanax*: apoptosis and the *Pax-6* gene. *Amer. Zool.* 38, 685–696.
- JULIÁN-CABALLERO CC, MARTÍNEZ-RAMÍREZ E, GÓMEZ-UGALDE RM & CRUZ-ARENAS E (2023) Un caso de leucismo en el Juil de Jamapa, *Rhamdia laticauda* (Siluriformes, Heptapteridae) en el noreste del estado de Oaxaca, México. *Revista peruana de biología* 30(2): e24548, doi:10.15381/rpb.v30i2.24548.
- JUNKER R (2002) Ähnlichkeiten, Rudimente, Atavismen. Design-Fehler oder Design-Signale? *Studium Integrale. Holzgerlingen.*
- JUNKER R (2009) *Evo-Devo: Schlüssel für Makroevolution? Teil 3: Genetische Akkommodation: Schritte zum Erwerb evolutiver Neuheiten?* *Stud. Integr. J.* 16, 74–80.
- KIM EB, FANG X et al. (2011) Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 479, 223–227.
- KOCH L (2018) All eyes on rapid adaptive evolution. *Nat. Rev. Genet.* 19, 472.
- KOSSWIG C (1963) Genetische Analyse konstruktiver und degenerativer Evolutionsprozesse. *Z. zool. Syst. Evolut.-forsch.* 1, 205–239.
- KRISHNAN J & ROHNER N (2017) Cavefish and the basis for eye loss. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372, 20150487, doi:10.1098/rstb.2015.0487.
- MA L, PARKHURST A & JEFFERY WR (2014) The role of a lens survival pathway including *sox2* and  $\alpha$ A-crystallin in the evolution of cavefish eye degeneration. *EvoDevo* 5:28.
- MALDONADO E et al. (2020) Subterranean life: Behavior, metabolic, and some other adaptations of *Astyanax* cavefish. *J. Exp. Zool. B* 334, 463–473.
- MCGAUGH SE, GROSS JB et al. (2014) The cavefish genome reveals candidate genes for eye loss. *Nat. Commun.* 5:5307, doi: 10.1038/ncomms6307.
- MCGAUGH SE et al. (2020) Evidence for rapid phenotypic and behavioural shifts in a recently established cavefish population. *Biol. J. Linn. Soc.* 129, 143–161.
- MOCZEK AP (2008) On the origins of novelty in development and evolution. *BioEssays* 30, 432–447.
- MORAN D, SOFTLEY R & WARRANT EJ (2015) The energetic cost of vision and the evolution of eyeless Mexican cavefish. *Sci. Adv.* 1:e1500363.
- NIVEN JE (2008) Evolution: Convergent eye losses in fishy circumstances. *Curr. Biol.* 18, R27–R29.
- NORTH OW et al. (2025) Widespread loss of sleep in independently evolved populations of wild-caught cavefish. *iScience* 28, 113940.
- O’GORMAN M, THAKUR S et al. (2021) Pleiotropic function of the *oca2* gene underlies the evolution of sleep loss and albinism in cavefish. *Curr. Biol.* 31, 3694–3701, doi:10.1016/j.cub.2021.06.077.
- O’QUIN KE, YOSHIZAWA M, DOSHI P & JEFFERY WR (2013) Quantitative genetic analysis of retinal degeneration in the blind cavefish *Astyanax mexicanus*. *PLoS ONE* 8(2): e57281, doi:10.1371/journal.pone.0057281.
- PENNISI E (2000) Embryonic Lens Prompts Eye Development. *Science* 289, 522–523. doi: 10.1126/science.289.5479.522b.
- PENNISI E (2013) Cavefish study supports controversial evolutionary mechanism. *Science* 342, 1304.
- PETERS N (1988) Organotrophie durch Nichtgebrauch – dargestellt am Beispiel der Höhlenfische. In: SCHMIDT F (Hg) *Neodarwinistische oder kybernetische Evolution?* Heidelberg, S. 161–171.
- POWERS AK, BERNING DJ & GROSS JB (2020) Parallel evolution of regressive and constructive craniofacial traits across distinct populations of *Astyanax mexicanus* cavefish. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 334, 450–462.
- PROTAS ME, HERSEY C et al. (2006) Genetic analysis of cavefish reveals molecular convergence in the evolution of albinism. *Nat. Genet.* 38, 107–111.
- PROTAS M, CONRA M, GROSS JB, TABIN C & BOROWSKY R (2007) Regressive evolution in the Mexican Cave Tetra, *Astyanax mexicanus*. *Curr. Biol.* 17, 452–454.
- RIDDLE M R et al. (2018) Insulin resistance in cavefish as an adaptation to a nutrient-limited environment. *Nature* 555, 647–651.
- RIDDLE MR et al. (2021) Genetic mapping of metabolic traits in the blind Mexican cavefish reveals sex-dependent quantitative trait loci associated with cave adaptation. *BMC. Evol. Biol.* 21:94.
- ROHNER N, JAROSZ DF et al. (2013) Cryptic variation in morphological evolution: HSP90 as a capacitor for loss of eyes in cavefish. *Science* 342, 1372–1375.
- RUTHERFORD SL & LINDQUIST S (1998) Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, 336–342.
- SCHMIDT F (1988) Diskussionsbeitrag zu PETERS. In: SCHMIDT F (Hg) *Neodarwinistische oder kybernetische Evolution?* Heidelberg, S. 172.
- SEARS CR et al. (2020) Dark rearing uncovers novel gene expression patterns in an obligate cave-dwelling fish. *J. Exp. Zool.* 334, 518–529.
- SHENNARD D (2026) Investigating the genetic underpinnings of eye evolution in the blind cavefish, *Astyanax mexicanus*. Dissertation. <https://islandora-prod.lib.lehigh.edu/lehigh-scholarship/graduate-publications-theses-dissertations/theses-dissertations/investigating-7>.
- SHENNARD D et al. (2025) The *rx3* gene contributes to the evolution of eye loss in the cavefish *Astyanax mexicanus*. *Evol. Dev.* 27:e70011.

- SIFUENTES-ROMERO I et al. (2020) Repeated evolution of eye loss in Mexican cavefish: Evidence of similar developmental mechanisms in independently evolved populations. *J. Exp. Zool.* **334**, 423–437.
- SOARES D et al. (2005) The lens has a specific influence on optic nerve and tectum development in the blind cavefish *Astyanax*. *Dev. Neurosci.* **26**, 308–317.
- STEMMER M, SCHUHMACHER L-N et al. (2015) Cavefish eye loss in response to an early block in retinal differentiation progression. *Development* **142**, 743–752.
- STRECKER U, BERNATCHEZ L & WILKENS H (2003) Genetic divergence between cave and surface populations of *Astyanax* in Mexico (Characidae, Teleostei). *Mol. Ecol.* **12**, 699–710.
- STRICKLER AG, YAMAMOTO Y & JEFFERY WR (2001) Early and late changes in *Pax6* expression accompany eye degeneration during cavefish development. *Dev. Genes Evol.* **211**, 138–144. <https://doi.org/10.1007/s004270000123>.
- STRICKLER AG, YAMAMOTO Y & JEFFERY WR (2007) The lens controls cell survival in the retina: Evidence from the blind cavefish *Astyanax*. *Dev. Biol.* **311**, 512–523.
- TANG JLY, GUO Y et al. (2018) The developmental origin of heart size and shape differences in *Astyanax mexicanus* populations. *Dev. Biol.* **44**, 272–284.
- WADDINGTON CH (1953) Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution* **7**, 118–126.
- WILKENS H (2001) Convergent adaptations to cave life in the *Rhamdia laticauda* catfish group (Pimelodidae, Teleostei). *Environ. Biol. Fishes* **62**, 251–261.
- WILKENS H (2007) Regressive evolution: ontogeny and genetics of cavefish eye rudimentation. *Biol. J. Linn. Soc.* **92**, 287–296.
- XIONG S et al. (2018) Early adipogenesis contributes to excess fat accumulation in cave populations of *Astyanax mexicanus*. *Dev. Biol.* **441**, 297–304.
- YAMAMOTO Y & JEFFERY WR (2000) Central role for the lens in cave fish eye degeneration. *Science* **289**, 631–633.
- YAMAMOTO Y, STOCK DW & JEFFERY WR (2004) Hedgehog signalling controls eye degeneration in blind cavefish. *Nature* **431**, 844–847.
- YAMAMOTO Y, BYERLY MS, JACKMAN WR & JEFFERY WR (2009) Pleiotropic functions of embryonic sonic hedgehog expression link jaw and taste bud amplification with eye loss during cavefish evolution. *Dev. Biol.* **330**, 200–211, [doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.03.003).