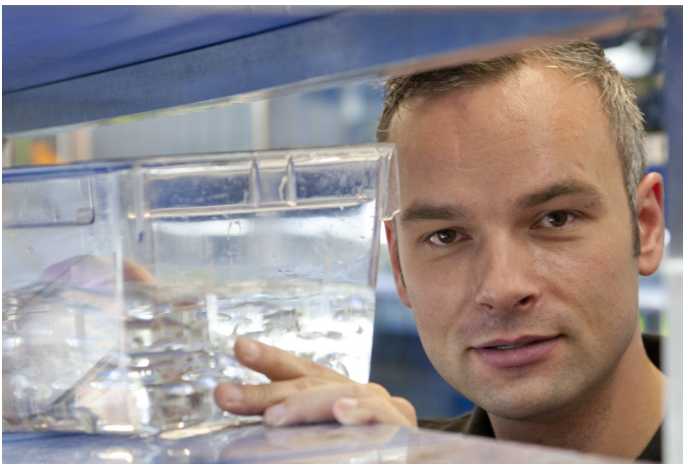


## Musterbildung: Wie kommt Struktur in undifferenzierte Zellhaufen?

**Dr. Patrick Müller erforscht mit Unterstützung eines ERC-Grants am Tübinger Max-Planck-Campus die Signalwege zur Bildung strukturierter Embryonen aus einem zunächst undifferenzierten Zellhaufen. Dabei kommt ein breiter Methodenmix aus Genetik, Biophysik, Mathematik und Computerwissenschaften zum Einsatz. Profitieren kann unter anderem die Regenerative Medizin.**



Dr. Patrick Müller untersucht allgemeine Prinzipien von selbstorganisierenden Entwicklungsvorgängen und hofft, so neue Ansätze für die Regenerative Medizin mit embryonalen Stammzellen zu finden.

© MPG

Rund 1,5 Millionen Euro hat Dr. Patrick Müller von der EU eingeworben, um die Signalwege bei der Embryoentstehung und ganz allgemein in biologischen Musterbildungsprozessen zu erforschen. Dabei ist die renommierte Förderung durch den Europäischen Forschungsrat (European Research Council), kurz ERC-Starting-Grant, nicht die erste Auszeichnung, mit der Müller punkten kann. So erhielt der ehemalige Harvard-Forscher unter anderem bereits die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft und eine Förderung durch das Emmy-Noether-Programm der DFG. Seit 2014 ist Müller Forschungsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Laboratorium, der kleinsten Einrichtung des Tübinger Max-Planck-Forschungscampus zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Müller

forscht hier hauptsächlich mit Zebrafischen beziehungsweise ihren Embryonen und mit embryonalen Stammzellen der Maus.

Die genetische Forschung an Zebrafischen hat in Tübingen eine ebenso starke Tradition wie die Erforschung der biologischen Musterbildung, wie Müller erklärt: „Hier hat das Team um die Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard in den 90ern das weltweit erste große Zebrafisch-Labor für Mutationsforschung aufgebaut. Zuvor hatten bereits in den 70ern Hans Meinhardt und Alfred Gierer ihre Theorie der biologischen Musterbildung in Tübingen etabliert.“ Bei ihren Arbeiten zur Musterbildung, zum Beispiel bei Muschelschalen und Schneckenhäusern, erkannten die beiden

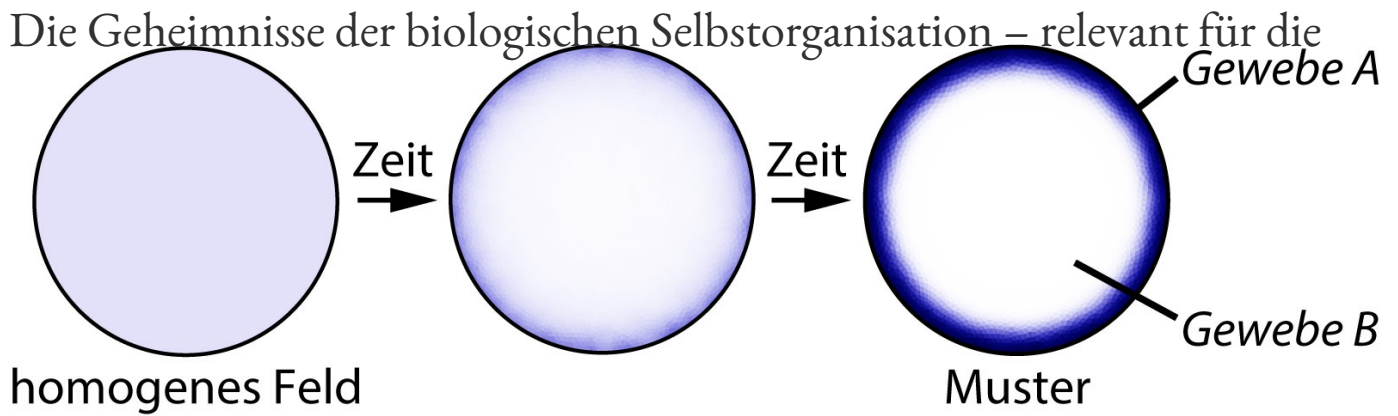
Max-Planck-Forscher ein zentrales Organisationsprinzip – ähnlich den Ergebnissen des englischen Mathematikers Alan Turing, der 1952 eine Theorie über die Musterbildung in der Biologie vorgeschlagen hatte, und dem jüngst mit „The Imitation Game“ ein filmisches Denkmal gesetzt wurde. Müller kombiniert das breite Know-how der Tübinger Wissenschaftler nun mit seinen eigenen Erfahrungen. So gelang es ihm bereits, Simulationen in komplexen Geometrien zu etablieren. „Der ERC-Grant gibt mir nun eine stabile Basis und viele Freiräume, um allgemeine Prinzipien von selbst-organisierenden Entwicklungsvorgängen zu untersuchen“, so der Forscher.

## Signalgebung – das Wechselspiel von Aktivierung und Hemmung ergründen

Ob es sich nun um die teils spektakulären Muster auf tropischen Gehäusen von Meeresgetier handelt oder um die Muster, die sich während der Zellteilungen auf dem Weg zum Embryo bilden – eines haben diese biologischen Prozesse gemeinsam: Sie werden offenbar durch ein Wechselspiel von aktivierenden und inhibierenden Signalen gesteuert. Wie genau dieses Wechselspiel bei Fisch-Embryonen abläuft, will Müller einerseits experimentell untersuchen und andererseits mithilfe von Computersimulationen ergründen. Ein wichtiger Punkt sind die quantitativen Aspekte der Signalvermittlung. In welchen Zeiträumen werden in welchem Ausmaß Signalmoleküle aktiv, und wie wird das reguliert? Um dermaßen komplexe Fragen zu beantworten, bedarf es interdisziplinärer „Manpower“. Deshalb beschäftigt Müller Entwicklungs- und Systembiologen, Computerwissenschaftler und Mathematiker und wird sein Team mithilfe des ERC-Grants um weitere internationale Experten verstärken.

Die Signalwege selbst sind bei der Entwicklung von Wirbeltier-Embryonen erfreulicherweise schon bekannt. „Wir arbeiten mit den ersten Mustern, die überhaupt entstehen und die zu den drei Keimblättern eines Organismus führen. Wir haben es also mit einem einfachen System mit nur drei Zellarten zu tun, und die wenigen Signalwege sind aus klassischen Mutagenese-Experimenten seit Längerem bekannt. Wir kennen sowohl die Rezeptoren als auch die Moleküle, die die Signale vermitteln“, sagt Müller. So werden zum Beispiel über den Nodal-Signalweg samt der dazugehörigen „Nodal“-Proteine die beiden Keimblätter Endoderm und Mesoderm angeschaltet, während „Lefty“-Proteine (left-right determination factors, Faktoren zur Ausrichtung von Zellen entlang der Links-Rechts-Achse eines Organismus) Gegenspieler dieser Aktivitäten sind. Der Signalweg ist zwar gut beschrieben, über seine Kinetik sei jedoch sehr wenig bekannt, erklärt Müller. Genau deshalb will er den zeitlichen Ablauf am Computer nachbauen.

„Einige Eigenschaften des Systems haben wir bereits gemessen. So wissen wir, dass Nodal-Proteine sich langsam und Lefty-Proteine sich schnell durch den Embryo bewegen. Insgesamt haben wir ein System von kurzreichweitigen Aktivatoren, die sich selbst verstärken und die sich durch langreichweitige Gegenspieler auch wieder inhibieren“, sagt Müller und erklärt das anhand eines Sanddünen-Vergleichs: „Die Aktivatoren von Sanddünen sind Sandkörner, die sich durch den Wind aus einer anfänglich homogenen Verteilung zu kleinen Hügeln aufbauen. Es ist ein sich selbst verstärkender Prozess mit kurzer Reichweite, da sich im Windschatten der Hügel weiterer Sand anhäufen kann. Das führt allerdings auch zu einer langreichweitigen Inhibition, da der angehäufte Sand nicht mehr für weitere Anhäufungen in der unmittelbaren Nachbarschaft zur Verfügung steht, sodass es erst ein Stück dahinter wieder zur Bildung kleiner Hügel kommt.“ Wie es sich nun mit den Zellen bei der Entwicklung von Embryonen verhält, soll mithilfe der Simulationen geklärt werden. Gut denkbar, dass diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung eines Tages in regenerationsmedizinische Ansätze einfließen, bei denen Stammzellen verwendet werden. Wenn mehr über den Selbstorganisationsprozess der Zellen bekannt ist, kann der Weg zur Gewebe- und Organbildung möglicherweise gezielt gesteuert werden, hoffen die Forscher.



Bei diesem Beispiel für einen einfachen Musterbildungsmechanismus entwickelt sich im Laufe der Zeit ein homogenes Feld zu einem Muster mit zwei Geweben.

© MPG

## Regenerationsmedizin

Leider macht ein Aspekt den Erforschern der Musterbildung das Leben schwer, nämlich die natürliche Polarität der Embryonen. Bei der befruchteten Eizelle entsteht schon während der ersten Zellteilungen ein embryonaler Bereich am Pol, der später zum eigentlichen Embryo wird, und ein nicht-embryonaler Bereich, der der Ernährung des Embryos in den ersten Tagen dient. Deshalb forscht Müller zusätzlich mit embryonalen Stammzellen der Maus. „Bei embryonalen Stammzellen können wir die Bedingungen genau kontrollieren. Wir haben ein sich komplett selbst organisierendes System ohne Einfluss von außen, das die Keimblattbildung widerspiegelt“, erklärt Müller. Beide Systeme zusammen sollen den Erkenntnisweg nun beschleunigen, und die moderne Bildgebung trägt einen wichtigen Teil dazu bei. Müller und sein Team verfügen über ein Lichtblattmikroskop, mit dem ein einzelner Embryo in rund 300 verschiedenen Schnittebenen betrachtet werden kann, wobei jeweils nur eine einzige Ebene mit Licht angeregt wird. Das schont das Gesamtobjekt, also den lebenden Embryo, bei der Betrachtung. Außerdem können mit dieser Technik gleich aus vier Blickwinkeln verschiedene Zeitreihen aufgenommen werden. „Wir können mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung lange Beobachtungsreihen erstellen, wodurch wir einen einzigartigen Zugang zu den Kinetiken während der frühen Entwicklungsvorgänge haben“, so Müller. Damit verfügt er über eine gute Startposition, um in dem Fünfjahreszeitraum der ERC-Förderung die Erforschung der Musterbildung ein gehöriges Stück voranzubringen.

---

### Fachbeitrag

03.09.2015

leh

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

### Weitere Informationen

Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft

Dr. Patrick Müller

Spemannstraße 39

72076 Tübingen

Tel.: +49 (0) 7071 601-815

E-Mail: [patrick.mueller\(at\)tuebingen.mpg.de](mailto:patrick.mueller@tuebingen.mpg.de)

▶ [Friedrich-Miescher-Laboratorium](#)