

Sanfter Druck zur richtigen Form

Wie entsteht aus einem Ei ein vollständiges Lebewesen? Der Physiker Christof Aegerter ist überzeugt, dass nicht nur genetische Faktoren die endgültige Form festlegen, sondern auch physikalische Kräfte. Von Felix Würsten

Die Entstehung eines Lebewesens ist unglaublich faszinierend: Aus einem einfachen, runden Ei wächst nach und nach ein komplexer Organismus, der optimal an seine Umgebung angepasst ist. Welche Faktoren diesen Weg vom einfachen Ei zum ausgewachsenen Körper prägen, versuchen Biologen schon seit Jahren herauszufinden. Dank der Fortschritte der Genetik und der Molekularbiologie sind sie in den letzten Jahren der Sache schon sehr weit auf die Spur gekommen.

Das Wunder der Entwicklung eines Lebewesens ruft aber nicht nur Biologen auf den Plan,

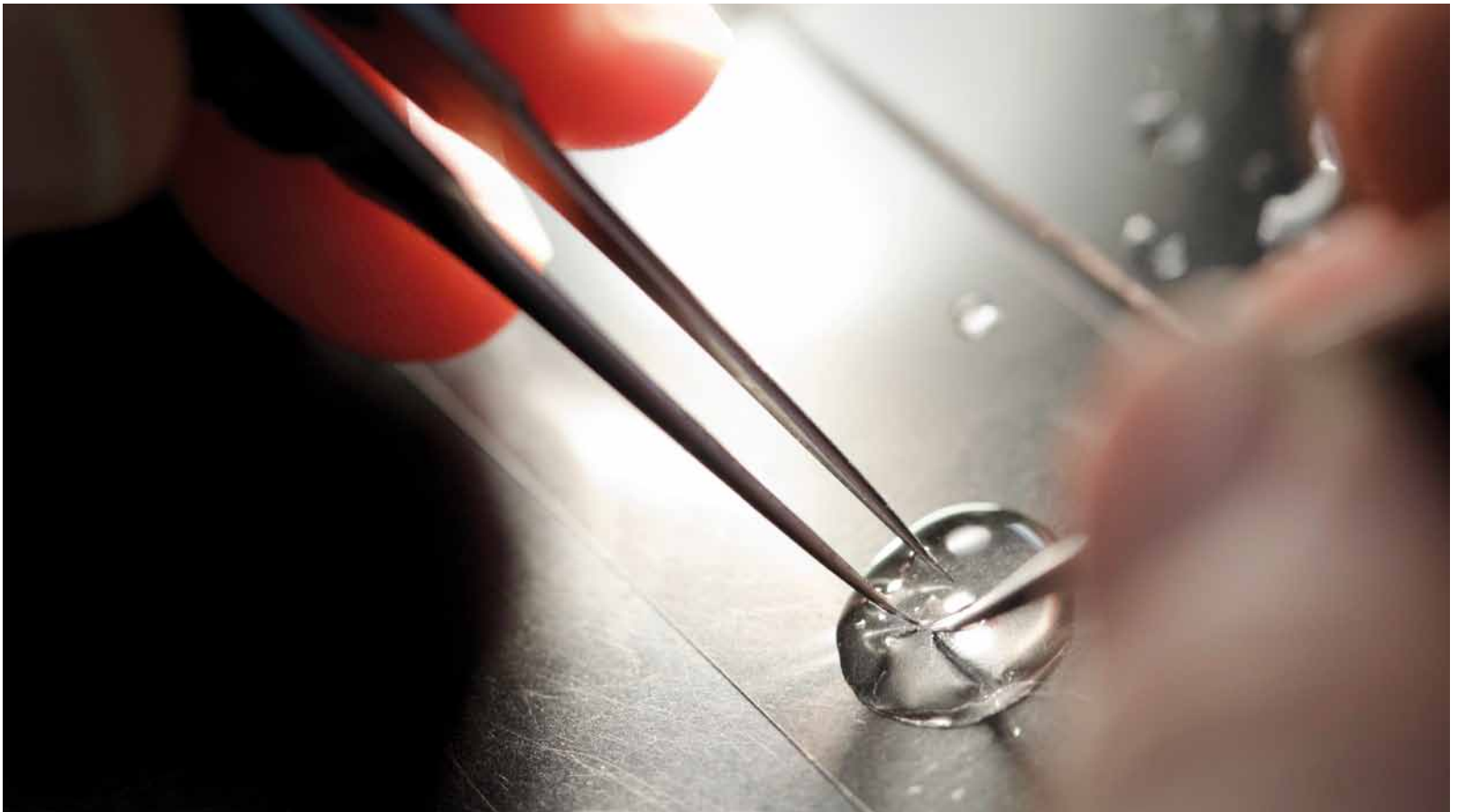
sondern weckt zunehmend auch das Interesse anderer Disziplinen. Einer, der sich aus einer völlig anderen Perspektive an das Thema heranwagt, ist der Physiker Christof Aegerter, Privatdozent am Physik-Institut der Universität Zürich. Als Physiker gebe es verschiedene Gründe, sich mit der Entwicklung von Organismen zu beschäftigen: «Wenn aus einem kugelförmigen Ei etwas entsteht, das Hände, Füße oder Flügel besitzt, dann ist das eine Symmetriebrechung. Und Symmetriebrechungen interessieren uns Physiker brennend», verdeutlicht Aegerter seine Pers-

pektive. Dazu kommt ein Zweites: Als Physiker frage er nach den allgemeinen Gesetzmässigkeiten, die unsere Welt prägen. Nicht der Einzelfall ist also primär interessant, sondern das Grundmuster, auf dem alle Einzelfälle beruhen.

Elegante Steuerung

Für das Mitwirken der Physiker gibt es aber auch handfeste Gründe: Die Entschlüsselung des Genoms und das Aufdecken von immer neuen biochemischen Prozessen brachte zwar eine Vielzahl an Erkenntnissen mit sich. Dennoch zeigt es sich immer deutlicher, dass mit diesem Ansatz alleine das Bild unvollständig bleibt, dass es also abseits des genetischen Codes und der molekularen Mechanismen noch andere Faktoren geben muss, die das Wachstum eines Lebewesens steuern.

Ein konkretes Beispiel dafür ist das Knochenwachstum: Vergleicht man einen Elefanten mit einer Hauskatze, dann leuchtet sofort ein, dass der Elefant wesentlich stärkere Knochen haben



Das Präparieren der Imaginalscheiben erfordert von den Forschern Präzisionsarbeit.

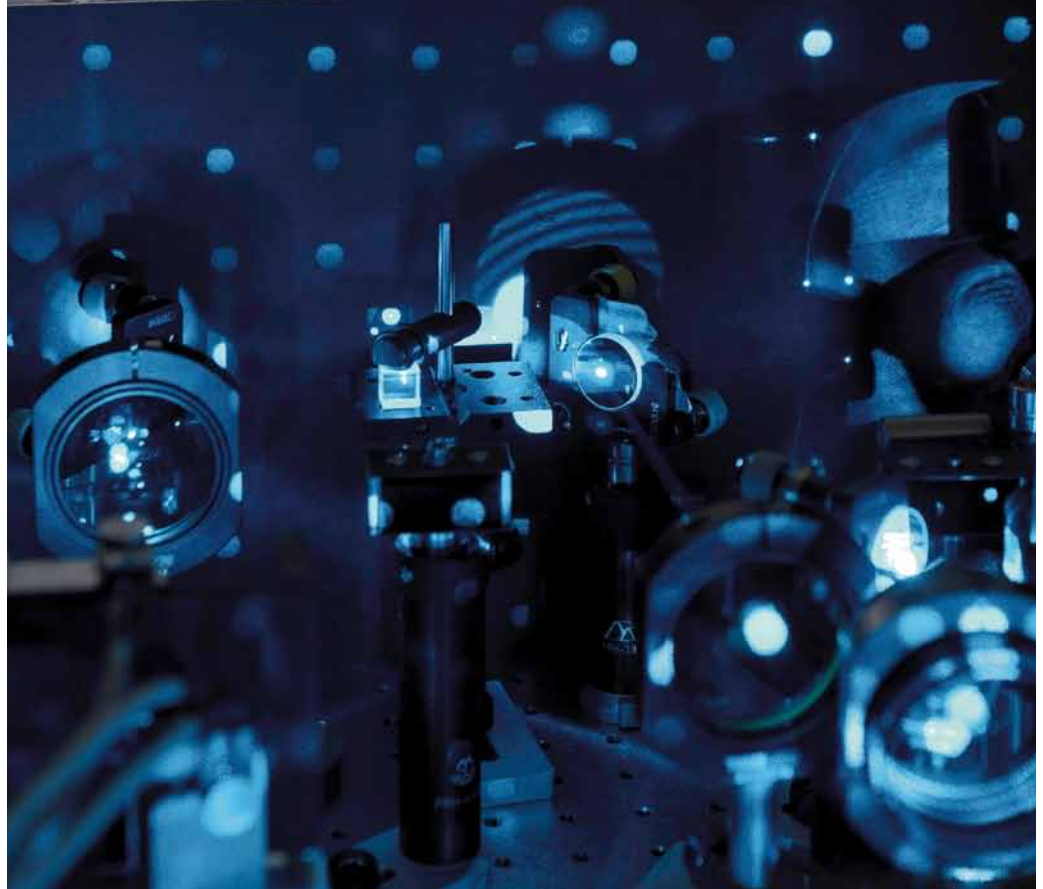
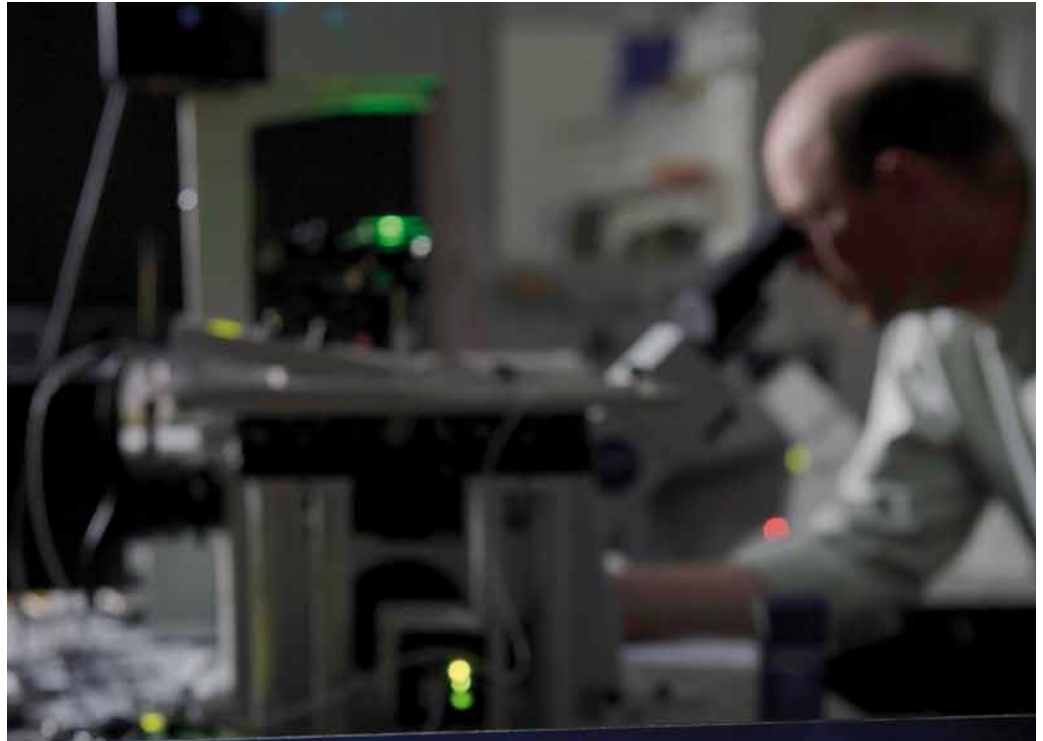
muss als die Hauskatze. Man kann, wenn man etwas von Statik versteht und die Form des Elefanten kennt, sogar theoretisch überlegen, wie seine Knochen aussehen müssen – und dann feststellen, dass sie auch tatsächlich so aussehen. Das führt zu einer grundsätzlichen Frage: Ist die Form der Knochen bereits im genetischen Code festgeschrieben? Oder ist es das Gewicht, das zu der entsprechenden Knochenform führt?

Dass nicht der genetische Code alleine, sondern auch äussere physikalische Kräfte die Knochenform prägen, dafür gibt es konkrete Hinweise. Ein Kind, das bereits gelähmt auf die Welt kommt, hat nach fünf Jahren Beinknochen, die genau gleich aussehen wie nach der Geburt, während sie sich bei einem gesunden Kind stark verändert haben. Die Knochen wachsen demnach nach einer einfachen Gesetzmässigkeit: Wo Kräfte aufgefangen werden müssen, wird Knochenmaterial gebildet, wo dies nicht nötig ist, findet auch kein Wachstum statt. Das wäre, meint Christof Aegerter, aus Sicht der Evolution eigentlich eine viel elegantere Lösung als das präzise Festschreiben der Form in einem genetischen Code.

Stabil fliegen

Eine mögliche Gesetzmässigkeit theoretisch zu formulieren ist das eine; sie experimentell zu verifizieren das andere. Und genau da setzt die Gruppe von Christof Aegerter an: Sie will experimentell nachweisen, dass äussere Kräfte das Wachstum von Organen tatsächlich in der vermuteten Weise beeinflussen. Die Frage mit Hauskatzen oder gar Elefanten zu untersuchen, wäre allerdings etwas umständlich und würde die Möglichkeiten, die Aegerter am Physik-Institut zur Verfügung stehen, bei weitem sprengen. Deshalb hat sich der junge Forscher ein handlicheres Studienobjekt ausgewählt: die Taufliege *Drosophila melanogaster*. Dieses Tier hat den Vorteil, sich schnell zu entwickeln, es lässt sich unkompliziert halten, und die Biologen betreiben seit hundert Jahren Genetik mit dieser Fliege. Was immer der Physiker an Spezialitäten benötigt: Die Biologen können ihm die entsprechende Zuchtlinie zur Verfügung stellen.

Die Taufliege hat allerdings auch einen grossen Nachteil: Sie wird bereits von vielen anderen Gruppen untersucht. Man müsse sich also genau überlegen, auf welchen Aspekt man fokussiere,



Mit ausgeklügelter Optik lässt sich das Innere der Drosophila-Raupen erkunden.

meint Aegerter. Er hat sich entschieden, die Imaginalscheiben genauer unter die Lupe zu nehmen. Diese wachsen während des Larvenstadiums der Fliege; aus ihnen entstehen später die Flügel der Taufliege. Das Wachstum der Imaginalscheiben ist ein kritischer Vorgang, müssen die späteren Flügel doch genau die richtige Grösse haben, damit die Fliege stabil fliegen kann.

Seit längerem weiss man, dass das Wachstum der Imaginalscheiben durch Wachstumsfaktoren gesteuert wird. Fehlen diese, bildet die Drosophila keine Flügel. Stehen sie hingegen im Übermass zur Verfügung, entsteht eine Fliege mit viel zu grossen Flügeln. Das Problem ist nun, dass die Wachstumsfaktoren nicht gleichmässig verteilt sind, sondern dass deren Konzentration vom Zentrum her nach aussen hin abnimmt. Doch das Wachstum der Imaginalscheiben findet nun eben nicht primär im Zentrum statt, wie man das auf Grund der Verteilung der Wachstumsfaktoren erwarten sollte, sondern überall etwa gleichmässig.

Innen Kompression, aussen Dehnung

Für diesen scheinbaren Widerspruch gibt es eine Erklärung: Die Zellteilung wird von den Wachstumsfaktoren zwar angeregt; doch sie wird gleichzeitig auch von physikalischen Kräften eingeschränkt. Mit Hilfe von Modellrechnungen kann man zeigen, dass die Zellen im Zentrum der Imaginalscheibe zusammengedrückt werden, wenn laufend neue Zellen gebildet werden. Am Rand hingegen werden die bestehenden Zellen gedehnt, wenn sich immer neue Zellen bilden. Aegerter vermutet nun, dass sich die Zellen nicht nur dort teilen, wo die Wachstumsfaktoren in hoher Konzentration vorliegen, sondern auch dort, wo die Zellen wegen der Dehnung geringeren Gegenkräften ausgesetzt sind. Schliesslich werden im Zentrum die Zellen so stark zusammengedrückt, dass trotz den reichlich vorhandenen Wachstumsfaktoren keine neuen Zellen mehr entstehen. Lässt man im Modell nach diesem Muster eine virtuelle Imaginalscheibe wachsen, entsteht ein Organ, das mehr oder weniger homogen gewachsen ist und genau die richtige Grösse hat.

Stimmt die These, spielt die Kräfteverteilung in der wachsenden Imaginalscheibe eine zentrale Rolle. Christof Aegerter hat zwei Wege gefunden, um diese Kräfteverteilung experimentell zu messen. Beim ersten Ansatz haben seine Mitarbeiter

die Form der Zellen in verschiedenen Entwicklungsstadien angeschaut. Anhand der Form und der Grösse konnten sie ermitteln, welchen Kräften die einzelnen Zellen im Laufe des Wachstums ausgesetzt sind. Tatsächlich bestätigen die Messungen, dass bei einer wachsenden Imaginalscheibe die Zellen im Zentrum komprimiert werden, an den Rändern jedoch gedehnt.

Allerdings beruht dieser Ansatz auf einer Annahme, nämlich dass das Material der wachsenden Imaginalscheibe mehr oder weniger homogene elastische Eigenschaften hat. Aegerter hat deshalb noch einen zweiten Ansatz entwickelt, um die These zu prüfen. Dabei macht er sich das Prinzip zunutze, dass sich eine ungleichmässige Kräfteverteilung in den optischen Eigenschaften niederschlagen sollte. Dank raffinierter Technik gelang es, die Kräfteunterschiede in der wachsenden Scheibe sichtbar zu machen. Die ersten Resultate bestätigen die Befunde der ersten Experimente: In jungen Imaginalscheiben sind die Kräfte mehr oder weniger gleichförmig verteilt, in reiferen hingegen ist die Belastung im Zentrum viel grösser als am Rand.

Damit, hält Christof Aegerter sogleich fest, sei man allerdings noch nicht wirklich am Ziel angelangt. «Es könnte ja sein, dass die Zellen tatsächlich unterschiedlichen Kräften ausgesetzt sind, so wie wir das nachgewiesen haben, dass diese Unterschiede für das Wachstum der Scheiben aber trotzdem völlig irrelevant sind.» Oder anders gesagt: Es könnte also trotzdem sein, dass nicht physikalische Kräfte das Wachstum bremsen, sondern letztlich doch der genetische Code.

Durch trübe Hülle blicken

Aegerter will deshalb einen Schritt weitergehen: Er will die Zellteilung und die Kräfteverteilung gleichzeitig am lebenden Objekt messen – ein Vorhaben, das offensichtlich sehr anspruchsvoll ist, sind doch die Larven der Taufliegen nicht durchsichtig. Ein möglicher Ausweg wäre, die späteren Flügel ausserhalb der Fliege in einer Gewebekultur wachsen zu lassen. Tatsächlich versuchen einige Forschergruppen genau dies – mit mässigem Erfolg: Bisher gelang es noch nie, das Wachstum einer Imaginalscheibe länger als zehn Stunden in einer Gewebekultur in Gang zu halten. Diese kurze Zeit reicht gerade für eine einzige Zellteilung und ist zu kurz für aussagekräftige Resultate.

Christof Aegerter hat sich deshalb entschlossen, einen anderen Weg zu suchen, mit dem er auch methodisch Neuland betritt. Er will dem Wachstum der Organe von aussen her zusehen, indem er die milchig weisse Aussenhülle, die den direkten Blick ins Innere der Raupe verhindert, mit raffinierter Optik überlistet. Aegerter schickt dazu phasenversetztes Laserlicht auf die Raupe. In der trüben Hülle wird dieses Licht mehrfach reflektiert, und wenn die Lichtquellen aussen geschickt positioniert werden, entsteht im Inneren durch Interferenz ein fokussierter Lichtpunkt. Werden die Zellen in den Imaginalscheiben nun so präpariert, dass sie eine fluoreszierende Substanz enthalten, werden sie durch den fokussierten Lichtpunkt zum Leuchten angeregt. Rotiert man die äussere Lichtquelle, verschiebt sich nach und nach der fokussierte Lichtpunkt. So kann das Objekt mit einer Auflösung von etwa 200 Nanometern abgescannt werden.

Gegenwärtig ist Aegerter's Gruppe daran, die Methode auf eine solide Grundlage zu stellen. Sie ist bereits in der Lage, zweidimensionale Strukturen abzuscannen. Nun will sie versuchen, die Durchleuchtung auf drei Dimensionen zu erweitern. Ein entscheidender Punkt dabei ist, dass die Ausrichtung der äusseren Lichtquellen relativ anspruchsvolle Berechnungen erfordert, damit im Inneren auch tatsächlich ein fokussierter Lichtpunkt entsteht. Diese Berechnungen brauchen zurzeit noch viel zu viel Zeit. Dies ist vor allem deshalb ein Problem, weil sich die Raupen bewegen und daher die Lichtquelle ständig wieder neu fokussiert werden muss.

Sollte es gelingen, die Vorgänge in einem lebenden Organismus auf diese Weise zu untersuchen, hätte Christof Aegerter ein interessantes Verfahren in der Hand, um auch andere biologische Objekte zu untersuchen. «Es gibt viele Organismen, die in eine weisse Hülle eingewickelt sind und denen man gerne beim Wachsen zusehen würde», erklärt er. «Wenn wir ein Instrument hätten, um in diese Hüllen hineinzusehen, könnten wir viele spannende Fragen angehen.»

Kontakt: PD Dr. Christof Aegerter, aegerter@physik.uzh.ch

Finanzierung: SystemsX.ch, SNF, URPP Systemsbiology and functional Genomics.