

DER

Z

T

A

N

DER MOLEKÜLE

DER TANZ DER MOLEKÜLE



**PROF. DR. ANNA MARCINIAK-CZOCHRA** forscht und lehrt seit dem Jahr 2004 am Heidelberger Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS) sowie am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) der Universität Heidelberg. Sie war als Gastwissenschaftlerin an zahlreichen internationalen Forschungsstätten tätig, darunter am Institut für Mathematische Biowissenschaften, Columbus (Ohio, USA), an der Rice Universität, Houston (Texas, USA), sowie an der Universität Warschau (Polen). Ihre Forschungsinteressen umfassen die mathematische Modellierung sowie die angewandte Analyse und Simulation mit Anwendungen in den Biowissenschaften. Seit August 2007 ist Anna Marciniak-Czochra wissenschaftliche Mitarbeiterin im WIN-Projekt „Der Mensch ist so alt wie seine Stammzellen“ der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Darüber hinaus ist sie assoziiertes Mitglied des Internationalen Graduiertenkollegs „Komplexe Prozesse: Modellierung, Simulation und Optimierung“ am IWR.

Kontakt: [anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de](mailto:anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de)

# MODELLIERUNG DES EXPERIMENTELL UNMÖGLICHEN

ANNA MARCINIAK-CZOCHRA & MORITZ MERCKER

**Wie von Zauberhand entstehen in biologischen Geweben aus einfachen oder chaotischen Systemen Muster und Formen. Viele der daran beteiligten Komponenten sind in den vergangenen Jahren identifiziert worden, die ursächlichen Mechanismen jedoch liegen zumeist noch im Dunkeln. Heidelberger Wissenschaftler nutzen Methoden der Mathematik, um eines der großen Rätsel der Biologie zu lösen: die selbstorganisierte Musterbildung in Zellen und Geweben.**

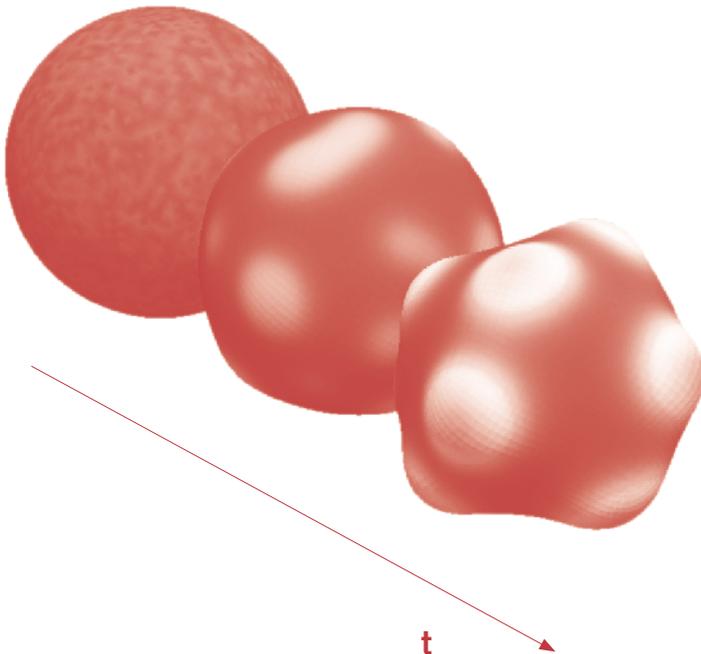


**DR. MORITZ MERCKER** wechselte nach seinem Studium der Biologie in Kiel 2006 an die Universität Heidelberg, wo er Mathematik mit den Schwerpunkten angewandte Mathematik und Modellierung in den Biowissenschaften studierte. Von 2008 bis 2012 wurde er am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) über die Entwicklung mathematischer Modelle für deformierende biologische Oberflächen promoviert. Nach einem Jahr als Vogelwart (2012) auf der Nordsee-Insel Trischen kehrte er 2013 als wissenschaftlicher Mitarbeiter an das Institut für Angewandte Mathematik (IAM) nach Heidelberg zurück. Sein Forschungsschwerpunkt ist die mechano-chemische Musterbildung in Geweben und Membranen.

Kontakt: [moritz.mercker@iwr.uni-heidelberg.de](mailto:moritz.mercker@iwr.uni-heidelberg.de)

**Abbildung 1**

Die Grafik zeigt die Simulation von Musterbildung in einer Gewebekugel. Schon einfache Interaktionen zwischen Mechanik und Chemie lassen spontan aus Chaos Muster entstehen.



# G

Ganz von selbst entwickelt sich ein kleines, in die Erde gepflanztes Samenkorn zu einer großen Pflanze. Die Fähigkeit des Lebens, aus etwas Einfachem etwas Komplexes entstehen zu lassen, zieht sich durch nahezu alle biologischen Prozesse in allen Größenordnungen: Nicht nur die Gewebe eines sich entwickelnden Lebewesens bilden in selbstorganisierter Weise zahlreiche Muster aus, auch im mikroskopischen Bereich und innerhalb jeder Zelle finden zu jedwedem Zeitpunkt Musterbildungsprozesse statt. Ein Beispiel sind Biomembranen: Diese vielfältig geformten und unterschiedlich funktionierenden Oberflächen können ohne Zugabe von Energie aus chaotisch angeordneten Molekülen entstehen.

Im Laufe der Entwicklung ändert sich die Form eines biologischen Systems oft drastisch. Bei der Embryonalentwicklung etwa ist zu beobachten, wie aus einem einfachen Gewebeball ein kompliziert geformtes Lebewesen entsteht (siehe Abbildung 1). Diese Formveränderungen, die man bei vielen Organismen schon mit bloßem Auge sehen kann, zählen wir zu den mechanischen Mustern. In dieser Klasse fassen wir verschiedene Muster zusammen, die durch physikalische Kräfte in den biologischen Oberflächen entstehen. Neben den bereits genannten Deformationen können das auch Größen sein, die sich weniger direkt beobachten lassen, etwa die Steifigkeit oder andere elastische Eigenschaften der Oberflächen. Mit neuen experimentellen Methoden wurde in den letzten Jahrzehnten allerdings noch eine ganz andere Art von Mustern aufgespürt, die bei der Entwicklung von Geweben und Membranen eine wichtige Rolle spielen: chemische Muster.

**Vom gepunkteten Barsch bis zum gestreiften Zebra**

Unter chemischen Mustern verstehen wir frei diffundierende und miteinander reagierende Moleküle, die sich in Oberflächen in bestimmter Art und Weise verteilen. Die Verteilung der Moleküle ist oft charakteristisch für den jeweiligen Entwicklungsschritt. Man kann zudem beobachten, dass mechanische und chemische Muster räumlich und zeitlich oft zusammen auftreten.

Das bekannteste Modell zur chemischen Musterbildung in Geweben stammt von dem britischen Mathematiker Alan Turing. Er stellte das Modell im Jahr 1952 auf - lange

bevor die entsprechenden chemischen Moleküle entdeckt waren. Seitdem hat sich Turings Modell bei der Erforschung biologischer Musterbildungsprozesse als richtungweisend erwiesen. Viele dieser Prozesse werden heute mit „Turing-Mechanismen“ erklärt. Beispiele sind Musterbildungsprozesse in der Haut – vom gepunkteten Barsch bis hin zum gestreiften Zebra.

Auch in der Membranforschung waren die chemische und die mechanische Musterbildung früher relativ strikt voneinander getrennt. Im Allgemeinen ging man davon aus, dass sich zuerst die chemischen Muster ausbilden, die dann Formveränderungen der Membranen veranlassen. Auf diese Weise ließen sich einfache Membranstrukturen gut erklären.

Dennoch liegen auch sechzig Jahre nach den Pionierarbeiten von Alan Turing viele biologische Mechanismen der Musterbildung im Dunkeln. Mit chemischen Modellen allein lassen sie sich oft nicht hinreichend erklären. Das trifft vor allem dann zu, wenn Oberflächen stark deformiert werden. In Geweben etwa geschieht dies natürlicherweise während der frühen Embryonalentwicklung, zelluläre Membrane hingegen können zum Beispiel auch durch Viren beschädigt werden, die Zellen befallen und krank machen. Die Frage ist: Wenn die Strukturen nicht durch chemische Muster organisiert werden – wie dann?

#### Ein Tanz von Chemie und Mechanik

Jüngere Forschungsergebnisse liefern spannende Antworten auf diese Frage. Bislang wurde die Forschung von der Vorstellung bestimmt, dass die chemischen Vorgänge bei biologischen Entwicklungsprozessen ausschlaggebend und mechanische Muster eher als passives Nebenprodukt zu verstehen sind. Mittlerweile deuten Experimente darauf hin, dass die Bedeutung der Mechanik bei der biologischen Entwicklung unterschätzt wurde. Sie scheint nicht nur ein passives Resultat chemischer Prozesse zu sein, sondern ist oft aktiv an der Musterbildung beteiligt. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die mechanischen Deformationen biologischer Oberflächen chemische Muster kontrollieren – und sogar komplette Entwicklungsschritte einleiten.

Solche experimentellen Hinweise erfordern ein drastisches Umdenken, will man biologische Entwicklungsprozesse erklären: Oft scheint es nicht die Chemie alleine zu sein, die biologische Muster entstehen lässt. Es scheint sich eher um eine Art Tanz zwischen Chemie und Mechanik zu handeln.

#### Die Grenzen des experimentell Möglichen

In den letzten Jahrzehnten hat sich die molekularbiologische Forschung rasant entwickelt. Sehr viele Moleküle wurden identifiziert, die während bestimmter Entwick-

lungsschritte in Membranen oder Geweben aktiv sind. Die beteiligten Moleküle zu kennen, bedeutet aber noch lange nicht, erklären zu können, wie bestimmte Formen und chemische Muster entstehen. Vergleichbar ist die Situation mit einem Elektrogerät, das zwar in seinen Einzelteilen vorliegt – wie es funktioniert, weiß man dann aber noch lange nicht.

## „Die Fähigkeit des Lebens, aus etwas Einfachem etwas Komplexes entstehen zu lassen, zieht sich durch nahezu alle biologischen Prozesse.“

Erschwert wird die Forschung dadurch, dass Experimente oft nur eingeschränkt möglich sind. Wichtige biologische Prozesse finden beispielsweise häufig auf so kleiner Skala statt, dass man sie nicht mit dem Mikroskop beobachten, geschweige denn messen kann. Hinzu kommt, dass in Lebewesen unglaublich viele und teilweise noch gänzlich unbekannt Prozesse gleichzeitig auf kleinstem Raum stattfinden. Der Forscher steht dann vor dem Problem, einzelne Prozesse experimentell eindeutig aus dem vermeintlichen Chaos herauszufiltern und unerwünschte Nebeneffekte zu vermeiden. Nicht zuletzt ist die Mechanik experimentell schwerer zugänglich, messbar und vorhersehbar als die Chemie.

#### Die Lösung: mathematische Modellierung

Hier setzen die Forschungsarbeiten unserer Gruppe „Modellierung und Analysis in den Biowissenschaften“ im Institut für Angewandte Mathematik der Universität Heidelberg an: Wenn man mit experimentellen Methoden zunächst nicht weiterkommt, kann die mathematische Modellierung ein wichtiges weiterführendes Werkzeug biowissenschaftlicher Forschung sein.

Wie gehen Mathematiker vor, um einen biologischen Prozess der Musterbildung zu erforschen? Zunächst entwickeln wir mathematische Modelle und Computerprogramme, die es uns erlauben, den biologischen Vorgang zu simulieren. Diese virtuellen Experimente haben gegenüber realen Experimenten den Vorteil, dass sie kaum Einschränkungen unterworfen sind. Wir können beispielsweise auch Prozesse simulieren, die mikroskopisch unzugänglich sind. Auch einzelne Eigenschaften der Systeme können wir virtuell gezielt verändern und anschließend theoretisch betrachten, wie sich diese Veränderungen auswirken. In realen Experimenten ist das oft gar nicht oder nur mit großem Aufwand möglich. Das reale Experiment bleibt jedoch keinesfalls

ausgeschlossen: Anders als in der „reinen“ Mathematik lebt unsere Forschung vom engen Kontakt zum biologischen Experiment. Unsere Modelle sind nicht die Realität – sie sind stets nur vereinfachte Beschreibungen tatsächlich existierender biologischer Systeme, die sich auf bestimmte Annahmen gründen. Eine solche Annahme kann beispielsweise eine Theorie sein, mit der wir versuchen zu erklären, auf welche Art und Weise Mechanik und Chemie zusammenspielen, um ein bestimmtes Muster in Geweben oder Membranen zu erzeugen. Wenn unsere Simulationen dann mit tatsächlichen experimentellen Ergebnissen übereinstimmen, kann dies als erster Hinweis gelten, dass unsere Theorie richtig ist. Nun kommt das Modell erneut zum Einsatz – diesmal, um unter veränderten Bedingungen experimentelle Ergebnisse vorherzusagen. Diese Vorhersagen wiederum lassen sich erneut im realen Experiment überprüfen. In diesem engen Wechselspiel von Simulation und Experiment nähern wir uns der Realität Schritt für Schritt an.

Mit der mathematischen Modellierung der Interaktion von mechanischer und chemischer Musterbildung haben wir in Heidelberg eine wissenschaftliche Ausrichtung etabliert, die sich weltweit bislang nur selten findet. Unser Forschungsgebiet ist noch jung; sowohl die experimentellen wie die theoretischen Methoden stehen noch am Anfang. In jedem Fall aber gilt: Beide Disziplinen – Theorie und Experiment – sind in hohem Maße aufeinander angewiesen. Ohne theoretische Methoden ist es zumeist nicht möglich, experimentelle Daten zu interpretieren – und ohne experimentelle Daten können wir keine mathematischen Modelle erstellen.

#### **Vielfältige Anwendungen**

Das Themenfeld, das wir in dieser eng aufeinander bezogenen Weise bearbeiten, ist breit. Denn die Prozesse der biologischen Musterbildung sind so vielfältig wie die Biologie selbst. Mit unserem Ansatz konnten wir in den letzten Jahren zahlreiche grundlegende Einblicke in biologische Prozesse gewinnen. Ein Beispiel sind Forschungsarbeiten, die zeigen, in welcher Weise die mechanischen Eigenschaften von Molekülen bestimmen, an welcher Stelle sich diese in Membranen aufhalten: Simple Unterschiede in Form, Länge oder Steifigkeit scheinen es zu sein, die den Aufenthaltsort der Moleküle in der Membran maßgeblich beeinflussen – und damit auch die resultierenden makroskopischen, chemischen und mechanischen Muster.

Auch von unseren Arbeiten zur Musterbildung in Geweben gibt es Neues zu berichten. Hier zeichnet sich ab, dass bereits sehr einfache Interaktionen zwischen Mechanik und Chemie eine Vielzahl chemischer und mechanischer Muster erzeugen können. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu rein chemischen Modellen, die in der Regel auf recht komplizierten Interaktionen basieren. Die neuen

#### **BIOMS: Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften**

Das „Center for Modelling and Simulation in the Biosciences“ (BIOMS) wurde Anfang 2004 als erstes deutsches Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften gegründet. Es ist Teil des Heidelberger BioQuant, einer zentralen wissenschaftlichen Einrichtung der Universität, an der Forscherinnen und Forscher verschiedener Fachrichtungen gemeinsam auf dem Gebiet „Quantitative Analyse molekularer und zellulärer Biosysteme“ arbeiten.

Ziel der Wissenschaftler von BIOMS ist es, lebende Systeme in ihrer Gesamtheit zu erschließen. Hierzu werden biologische Prozesse nicht mehr nur „in vivo“ oder „in vitro“, sondern auch „in silico“ – also am Computer – analysiert. Basierend auf theoretischen und experimentellen Erkenntnissen entwickeln die Forscher Modelle biologischer Vorgänge, fassen sie in mathematische Formeln und simulieren sie unter unterschiedlichsten Bedingungen am Computer. An BIOMS beteiligt sind Wissenschaftler der Universität Heidelberg – darunter auch Prof. Dr. Anna Marciniak-Czochra –, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des European Molecular Biology Laboratory (EMBL), des Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS) und des Max-Planck-Instituts für Medizinische Forschung.

[www.bioms.de](http://www.bioms.de)

mechano-chemischen Modelle können künftig herangezogen werden, um Schritte der Embryonalentwicklung zu erforschen, die durch rein chemische Modelle bislang nicht zu erklären sind.

### **„In einem engen Wechselspiel von Simulation und Experiment nähern wir uns schrittweise der Realität.“**

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschung gilt der Frage, wie sich Stammzellpopulationen entwickeln. Wir haben unsere mathematischen Modelle beispielsweise angewendet, um herauszufinden, was Stammzellen von sogenannten differenzierten Zellen unterscheidet: Aus Stammzellen können verschiedene Zelltypen mit definierten Aufgaben hervorgehen. Aus den Stammzellen des Blut bildenden Systems beispielsweise entstehen alle Zellen des Blutes mit ihren unterschiedlichen Funktionen, also rote und

MODELLING THE EXPERIMENTALLY IMPOSSIBLE

# DANCE OF THE MOLECULES

ANNA MARCINIAK-CZOCHRA &amp; MORITZ MERCKER

One of the most fascinating characteristics of biological systems is their ability to organise pattern formation on their own: Based on simple or chaotic systems, various chemical and mechanical patterns appear during many different biological processes. One prominent example is embryonic development, where a tissue sphere develops step by step into an organism of complex shape and functioning. However, we do not observe pattern formation only at tissue level, but at cellular and subcellular levels as well: In each cell of a living being, various chemical and mechanical patterning processes take place at every moment. Biomembranes, for example, continuously emerge as complex structures from initially chaotically distributed molecules.

During the last decades, molecular biological methods have advanced to an extraordinary level. Researchers have identified various molecules involved in the biological processes of pattern formation. However, the question of how these molecules create patterns and structures often remains unanswered. Previous models based primarily on chemical interaction appear to be inadequate in many cases. In fact, recent experiments suggest that a combination of chemical and mechanical processes may be at the root of many patterning processes. But the experiments required to further investigate these processes are often subject to severe limitations.

Whenever experiments are difficult to perform and interpret, theoretical methods are a powerful tool in bioscience. Hence, we develop and use mathematical models to investigate different biological patterning processes, e.g. processes involved in embryonic development, virus infections, cancer growth and stem cell differentiation. Simulations allow us to avoid the severe limitations of experiments and to test different biological hypotheses. In the near future, the close interplay between experimental data and theoretical methods may be the key to a deeper understanding of the mystery of biological pattern formation. ●

**PROF. DR. ANNA MARCINIAK-CZOCHRA** has been teaching and conducting research at Heidelberg University's Institute for Applied Mathematics and at the Interdisciplinary Center for Scientific Computing (IWR) since 2004. In 2008, she became head of the research group "Applied Analysis and Modelling in Biosciences", which is associated with the Heidelberg Center for Modelling and Simulation in the Biosciences (BIOMS) and the BioQuant centre for biosciences. She was a guest scientist at numerous international research organisations and, as research group leader, maintains a strong network of global collaborations. Her research interests are mathematical modelling and the analysis and simulation of multiscale systems in biology. Prof. Marciniak-Czochra is a member of the Heidelberg Academy of Sciences and Humanities and of the Collaborative Research Centre "Maintenance and Differentiation of Stem Cells in Development and Disease".

Contact: [anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de](mailto:anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de)

**DR. MORITZ MERCKER** studied biology in Kiel before transferring to Heidelberg University in 2006, where he majored in mathematics with a focus on applied mathematics and modelling in the biosciences. He earned his PhD at the Interdisciplinary Center for Scientific Computing between 2008 and 2012 with a thesis on the development of mathematical models for deforming biological surfaces. After a year working as ornithological warden on the island of Trischen in the North Sea (2012), he accepted a position as research associate at the Heidelberg Institute for Applied Mathematics (IAM) in 2013. His research focuses on mechanical-chemical pattern formation in tissues and membranes.

Contact: [moritz.mercker@iwr.uni-heidelberg.de](mailto:moritz.mercker@iwr.uni-heidelberg.de)

**“The importance of mechanical processes in biological pattern formation has long been underestimated. We are now approaching reality step by step through close interaction between simulations and experiments.”**

weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen. In der Biologie nennt man Zellen, die im Organismus eine genau festgelegte Aufgabe erfüllen, „differenzierte“ Zellen.

Charakteristisch für Stammzellen ist, dass sie nicht nur differenzierte Zellen aus sich hervorgehen lassen, sondern auch dazu fähig sind, sich selbst zu erneuern: Wenn sie sich teilen, bilden sie stets auch weitere Stammzellen. Auf diese Weise bleibt die Stammzellpopulation dauerhaft als Reservoir für den Zellenachschub erhalten. Unsere Modellierungen zeigen, dass Stammzellen diejenigen Zellen sind, die am widerstandsfähigsten gegenüber Störungen des Organismus sind – eine Eigenschaft, die oft gleichbedeutend damit ist, dass sich Stammzellen stärker selbst erneuern als alle anderen Zelltypen.

Im Fall von Blutkrebs werden die Blut bildenden Zellen von mutierten Zellen verdrängt. Neuerdings geht man davon aus, dass die entarteten Blutzellen von sogenannten Krebsstammzellen abstammen könnten. Unsere mathematischen Modelle und Computersimulationen ergaben, dass die Verdrängung der gesunden Zellen desto schneller vor sich geht, je stärker sich die Krebsstammzellen selbst erneuern. Die ständige Selbsterneuerung scheint dabei wichtiger zu sein als die schnelle Zellteilung der mutierten Zellen. Diese auf der Basis von mathematischen Modellen formulierte Hypothese kann in Zukunft helfen, einige Arten von Blutkrebs besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

#### **Herausforderungen der Zukunft**

In den vergangenen Jahrzehnten wurden viele Moleküle identifiziert, die an biologischen Musterbildungsprozessen beteiligt sind. Die große Herausforderung der nächsten Jahre wird es sein herauszufinden, wie diese Moleküle bei der selbstorganisierten Musterbildung miteinander und mit der Umgebung wechselwirken. Unser übergeordnetes Ziel ist es, weiter zu ergründen, wie die schier unendliche Vielfalt biologischer Formen und Muster entsteht. Das enge Zusammenspiel von Experiment und Theorie wird für dieses Verständnis sicherlich ausschlaggebend sein. ●

„Die mathematische Modellierung hilft, die Grenzen des experimentell Unmöglichen zu überschreiten.“