

Fruchtbare Forschung

Eizellen und Spermien sind während ihrer Entwicklung sehr empfindlich. Wenn beispielsweise das Erbgut nicht korrekt auf die einzelnen Keimzellen verteilt wird, sind die daraus hervorgehenden Embryonen oft nicht lebensfähig oder weisen schwere Defekte auf. **Melina Schuh** vom **Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie** in Göttingen will herausfinden, warum der Reifeprozess einer Eizelle so fehleranfällig ist. Ihre Erkenntnisse könnten eines Tages ungewollt kinderlos gebliebenen Paaren helfen.

TEXT CATARINA PIETSCHMANN

Endlich mal wieder ein trockener, warmer Sommerabend in der Göttinger Altstadt. Melina Schuh ist bereits da, studiert auf der Terrasse des Restaurants die Speisekarte. Heute Abend hat sie „kinderfrei“, ihr Mann hütet den Nachwuchs. Das Smartphone legt sie vorsichtshalber in Sichtweite. „Falls es zu Hause Probleme gibt...“, sagt sie lächelnd.

Schuhs berufliches Interesse gilt einem bislang erst wenig verstandenen Prozess, ohne den die sexuelle Fortpflanzung nicht funktionieren würde – weder beim Fadenwurm noch beim Menschen: der sogenannten Reifeteilung, auch Meiose genannt. Während andere Körperzellen zwei Chromosomensätze enthalten, dürfen Eizellen und Spermien nur einen davon besitzen. „Andernfalls würde sich die Chromosomenzahl verdoppeln, wenn Ei- und Spermienzelle miteinander verschmelzen: Aus zwei Chromosomensätzen würden dann vier“, erklärt Schuh. „Darum wird einer der beiden während der Reifeteilung aus der Eizelle geschleust.“

Diese erste meiotische Zellteilung findet schon im Eierstock statt. Anders als bei Fröschen, Mäusen und den meisten anderen Tieren verläuft die Meiose beim Menschen manchmal fehlerhaft.

Die Folge: Der Kinderwunsch bleibt unerfüllt, es kommt zu Fehlgeburten, oder der Embryo erhält zu viele oder zu wenige Chromosomen.

HALBER CHROMOSOMENSATZ

Bei der Meiose wird vor der eigentlichen Zellteilung das Erbgut verdoppelt. Dann ordnet der Spindelapparat die Chromosomen eines Paares so in der Eizelle an, dass sich die beiden gegenüberliegen. Als Nächstes ziehen die Proteinfasern des Spindelapparats jeweils eines der Chromosomen eines Paares zu den gegenüberliegenden Spindelpolen. Dadurch werden die beiden Chromosomensätze voneinander getrennt. In der zweiten meiotischen Teilung werden auf diese Weise auch noch die bei der Verdopplung des Erbguts entstandenen Kopien voneinander getrennt. Im männlichen Geschlecht entstehen auf diese Weise vier Spermienzellen. Im weiblichen Geschlecht entwickeln sich dagegen nur eine Eizelle und zwei winzige Polkörper, welche die ausgeschlossenen Chromosomen enthalten.

Bei der Bildung des Spindelapparats kommt es manchmal zu Fehlern. Hinzu kommt, dass die Trennung der Chromosomen ungenau verlaufen kann. „Verbleiben zum Beispiel zwei Kopien

des Chromosoms 21 in der Eizelle, entsteht nach der Befruchtung ein Embryo mit Trisomie 21, also dem Downsyndrom“, erklärt Schuh. Auch wenn andere Chromosomen in falscher Anzahl vorhanden sind, hat dies negative Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos. „In den meisten Fällen haben Embryonen mit falscher Chromosomenzahl so starke Defekte, dass sie sich gar nicht erst in der Gebärmutter einnisten können. Meistens merkt die Frau nicht einmal, dass eine Befruchtung stattgefunden hat.“

Mit zu vielen X-Chromosomen lässt sich hingegen leben. „Es wird geschätzt, dass ungefähr eine von tausend Frauen drei statt zwei X-Chromosomen besitzt – meistens ohne es zu wissen.“ Wie kommt es zu diesen Fehlern, die vermehrt in Eizellen am Ende des dritten und zu Beginn des vierten Lebensjahrzehnts auftreten? Darüber weiß man bislang so gut wie nichts. Melina Schuh will das ändern.

Bei Säugetieren entstehen die Eizellen schon sehr früh in der Embryonalentwicklung. Sie werden als sehr kleine Zellen von einer hauchdünnen Schicht Körperzellen umgeben, sogenannten Follikelzellen, und sind bereits bei der Geburt eines Mädchens im Eierstock eingelagert. Erst in der Pubertät werden



Noch ist Melina Schuhs Arbeitsplatz eine Baustelle: Ihre Abteilung zieht Ende 2017 in neue Räumlichkeiten, die speziell auf die Untersuchung von lebenden Eizellen zugeschnitten sind. Dort kann sie die Hochleistungsmikroskope unterbringen, mit denen sich lebende Eizellen während ihrer Entwicklung über lange Zeiträume beobachten lassen.



sie aktiviert, und in jedem Menstruationszyklus wachsen nun zwei bis drei heran. Über feine Kanäle sind die Follikelzellen mit der noch unreifen Eizelle verbunden und füttern sie. Dabei teilen sie sich und bilden einen Kokon um die Eizelle. Von den anfangs zwei bis drei Follikeln erreicht nur einer in der Mitte des Zyklus seine volle Größe. Die anderen sterben ab.

Jetzt schüttet die Hirnanhangdrüse ein Hormon aus, um den Eisprung einzuleiten. Die Meiose beginnt, und die Follikelhülle lockert sich. Ist die Chromosomentrennung vollzogen, schlüpft die Eizelle aus ihrem Kokon, verlässt den Eierstock und wandert in den Eileiter – bereit zur Befruchtung.

„Wenn eine Frau mit 40 Jahren schwanger werden möchte, sind ihre Eizellen und die darin enthaltenen Chromosomen ebenfalls 40 Jahre alt“, sagt Melina Schuh. Die Chromosomenpaare werden von ringförmigen Proteinkomplexen zusammengehalten, die wie ein Klebstoff wirken. Normalerweise sorgen Enzyme dafür, dass die Proteinkomplexe zwischen den Paaren erst während der Meiose aufgeschnitten werden. „Wir haben aber beobachtet, dass die Chromosomenpaare bereits bei Frauen ab 25 nicht mehr gut halten. Einige Paare fallen förmlich auseinander.“ Unter dem Mikroskop ist zu erkennen, dass die Chromosomen deshalb unvoll-

ständig gepaart sind, sich während der Trennung drehen oder die Chromosomenpaare frühzeitig auseinanderfallen. „So können die Spindelfasern sie nicht mehr richtig greifen und korrekt trennen.“ Je nach Alter der Frau sind dadurch zehn bis mehr als 50 Prozent der Eizellen unbrauchbar.

GUTE UND SCHLECHTE EIZELLEN

Die mit dem Alter abnehmende Qualität unreifer Eizellen ist also eine der Ursachen des steigenden Risikos von Chromosomen-Anomalien und Fehlgeburten. Die betroffenen Frauen haben weder etwas falsch gemacht, noch können sie es in irgendeiner Form beeinflussen. „Aber die gute Nachricht lautet: Auch wenn ein Teil der Eizellen nicht mehr zu gebrauchen ist, sind es die übrigen doch noch“, betont Schuh. Wenn es nicht gleich in den ersten Monaten klappt, ist das also kein Grund aufzugeben. Schon beim nächsten Eisprung könnte eine gut erhaltene Eizelle an den Start gehen.

Melina Schuh kam aus England vom MRC Laboratory of Molecular Biology (LMB) in Cambridge nach Göttingen, wo sie vorwiegend mit Eizellen von Mäusen gearbeitet und bereits an menschlichen Eizellen geforscht hatte. Auch nach ihrem Umzug nach Göttingen hat ihr Labor weiterhin wichtige

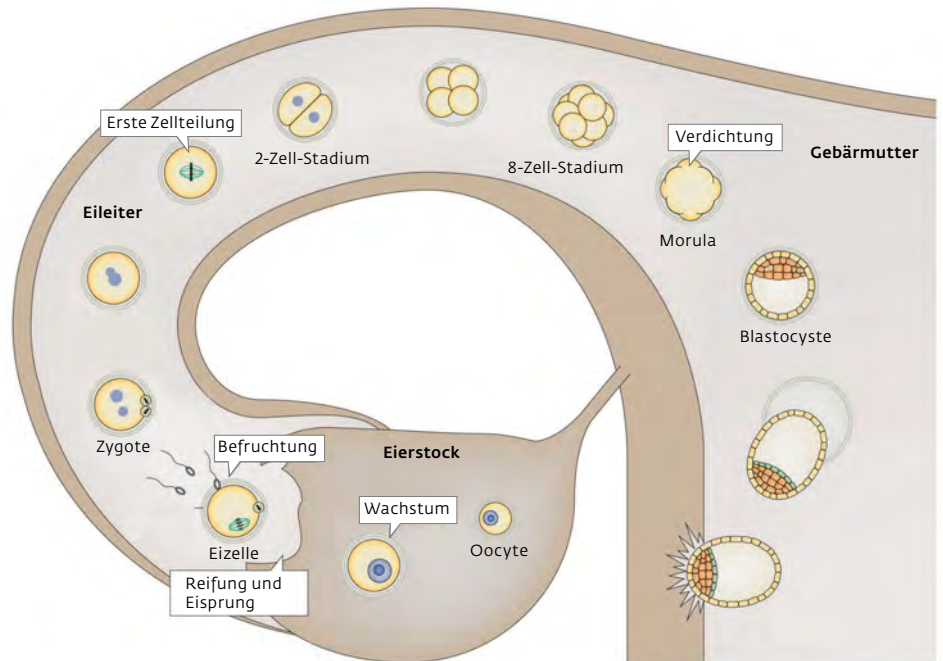
Verbindungen mit Cambridge: Sie hat in der Bourn Hall Clinic, einer In-vitro-Fertilisationsklinik, ein kleines Labor. Dort untersucht sie, wie menschliche Eizellen entstehen. Die Bourn Hall Clinic ist eine ganz besondere Klink: Sie war die Erste ihrer Art und wurde von Robert Edwards und Patrick Steptoe, den Pionieren der In-vitro-Fertilisation, gegründet. Deren Arbeiten haben 1978 zur Geburt des ersten künstlich gezeugten Babys, Louise Brown, geführt und damit den Weg für die Geburt von Millionen durch künstliche Befruchtung gezeugten Babys geebnet.

„Entnimmt man für eine solche In-vitro-Fertilisation Eizellen, befinden sie sich meist in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Zellen, die noch keine meiotische Teilung durchlaufen haben, sind für die In-vitro-Fertilisation nicht geeignet. Wenn eine Patientin ihr Einverständnis gibt, können wir diese überzähligen unbefruchteten Zellen, die sonst verworfen würden, für unsere Arbeit nutzen.“

Schuh stammt aus Bad Pyrmont, wo sie mit drei jüngeren Geschwistern aufwächst. Als Kind macht sie viel Sport: Sie ist im Schwimmverein, bestreitet Leichtathletikwettkämpfe, spielt Volleyball und Badminton. Auch ihre musikalischen Interessen sind vielfältig. Sie singt im Chor, spielt verschiedene Instrumente, darunter Klavier und Querflöte.

Links Mit einem speziellen Mikroskop injizieren Katarina Harasimov (links) und Melina Schuh RNA-Moleküle in Eizellen. Damit können die Forscherinnen bestimmte Strukturen in den Zellen sichtbar machen.

Rechts Während der menschlichen Embryonalentwicklung werden die unreifen Eizellen (Oocyten) im Eierstock eingelagert. In der Pubertät werden die Eizellen aktiviert. In der Mitte des Menstruationszyklus reift eine Eizelle, indem sie die erste meiotische Teilung durchläuft. Danach wird sie in den Eileiter entlassen, wo sie befruchtet werden kann. In diesem Fall teilt sie sich so lange, bis ein kompakter Zellhaufen aus 32 Zellen entsteht (Morula). Im Zuge weiterer Zellteilungen bildet die Morula einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum. Der in diesem Stadium Blastocyste genannte Embryo streift seine Proteinhülle ab und nistet sich in der Gebärmutter ein.



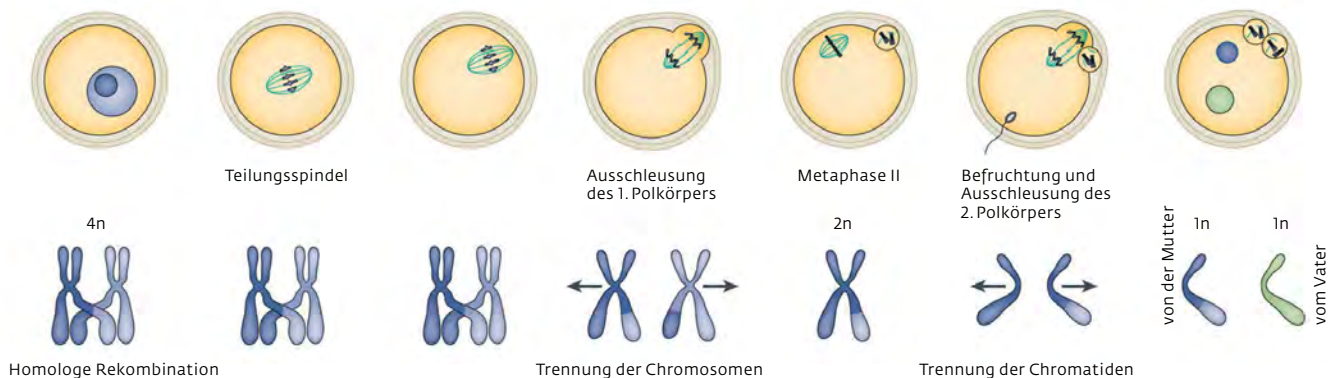
Sie wählt Deutsch und Biologie als Leistungskurse, studiert später Biochemie in Bayreuth. „Jedes Mal, wenn ich aus den Vorlesungen kam, hatte ich das Gefühl, ein bisschen mehr über die Welt um mich herum zu verstehen.“ Für ihre Diplomarbeit untersucht sie die Zellteilung bei Fruchtfliegen-Embryonen, schließt das Diplom mit Bestnote ab und geht anschließend nach Heidelberg an das European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Jan Ellenberg, Spezialist für Zellteilung und Mikroskopie, bietet ihr an, mit Eizellen von Seesternen zu arbeiten. Den ersten

Sommer ihrer Doktorarbeit verbringt sie am renommierten Meeresbiologischen Laboratorium von Woods Hole in Massachusetts, USA, wo schon über hundert Jahre lang die Fortpflanzung von Meerestieren erforscht wird.

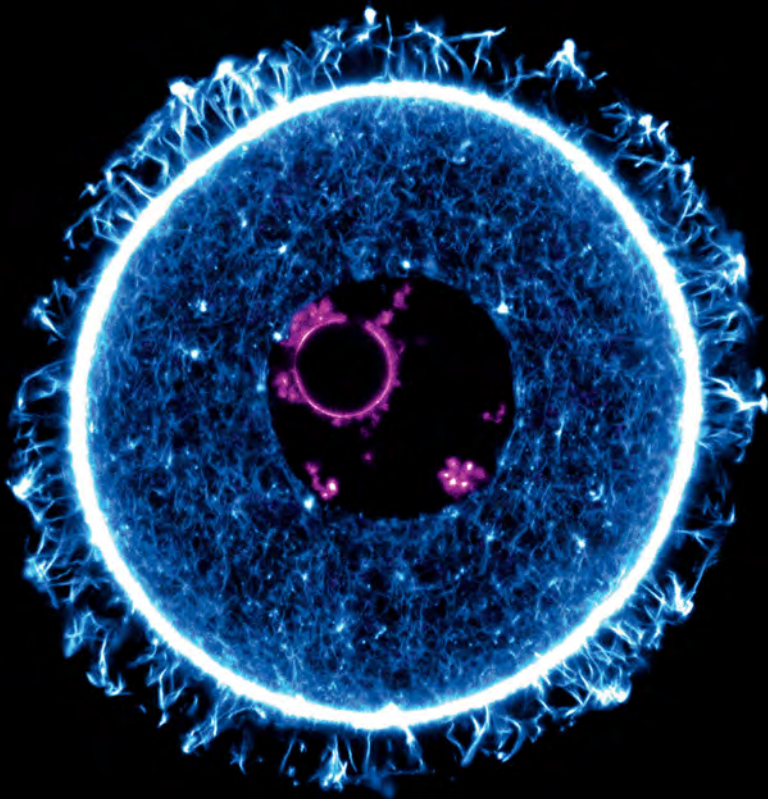
„Die Eizellen der Seesterne sind relativ groß. Da sie auch in relativ großen Mengen geerntet werden können, eignen sie sich gut für biochemische Experimente. Außerdem sind die Eizellen recht transparent und können somit gut im Mikroskop beobachtet werden.“ Eigentlich will sie jedoch verstehen, welche Prozesse in menschlichen Eizel-

len ablaufen. Also beginnt sie in Heidelberg, Methoden für die Hochleistungsmikroskopie von Eizellen von Mäusen zu entwickeln, denn die Zellen der Nager sind menschlichen Eizellen ähnlicher als die der Seesterne.

Sie schreibt gerade an ihrer Doktorarbeit, als eine Anfrage aus Cambridge kommt. Man schlägt ihr vor, sich auf eine Gruppenleiterstelle am LMB zu bewerben. „Ich hatte lediglich eine Woche Zeit, um einen Forschungsplan zu skizzieren“, erinnert sich Melina Schuh. Doch der Zeitpunkt ist perfekt: „Mein Mann hatte gerade einen Platz für das

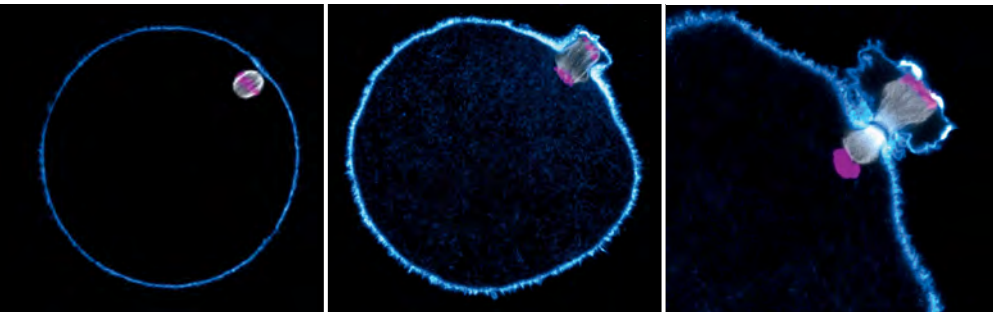


Die Phasen der Eizellreifung: Nachdem sich die Hülle des Zellkerns aufgelöst hat, wandert die neu gebildete Teilungsspindel zur Zelloberfläche und trennt die (zuvor verdoppelten) Chromosomen eines Paares. Nach der Bildung einer zweiten Spindel verharrt die Zelle in der Metaphase II bis zur Befruchtung. Dringt ein Spermium in die Eizelle ein, trennt die Spindel die beiden Kopien eines Chromosoms. Die Chromosomenzahl wird also in zwei Schritten halbiert, die überschüssigen Chromosomen werden in Polkörpern aus der Zelle geschleust. Die befruchtete Eizelle (Zygote) enthält nun jeweils einen sogenannten Pronucleus mit einfachem Chromosomensatz von der Mutter (blauer Kreis) und vom Vater (grün).



Oben Eizelle einer Maus in der sogenannten Prophase: Unter dem Fluoreszenzmikroskop leuchtet das Netzwerk aus Aktinfasern in Blau, die Chromosomen im Innern des Zellkerns (schwarzer Kreis) in Magenta. In diesem Abschnitt der Meiose ballen sich die Chromosomen zusammen, bevor als Nächstes der Spindelapparat entsteht.

Unten Menschliche Eizelle während der ersten meiotischen Teilung: In der Metaphase ist der Spindelapparat (grau: Mikrotubuli, magenta: Chromosomen) an der Zelloberfläche verankert (links; blau: Aktinfasern). Die Chromosomen werden voneinander getrennt (Mitte). Die eine Hälfte verbleibt in der Eizelle, die andere wird aus der Zelle geschleust. Der erste Polkörper entsteht (rechts).



Planck-Gesellschaft nun längerfristige und auch riskantere Projekte verfolgen zu können.“

Forschung, Dienstreisen, Familie, selbst Termine wie dieser mit der Journalistin – alles muss organisiert sein. Seit Anfang 2016 leitet die 37-jährige Biochemikerin nun die Abteilung „Meyose“ am Göttinger Max-Planck-Institut. Eine Sekretärin und eine Labormanagerin nehmen ihr inzwischen viel Organisations- und Planungsarbeit ab. Dafür ist sie sehr dankbar. „Wenn man kleine Kinder hat, ist der Tag schon sehr kurz. Deshalb möchte ich die Zeit im Institut lieber mit der eigentlichen Forschung verbringen und weniger mit Verwaltungsaufgaben.“

Sieben Jahre Forschung in Cambridge haben auch ihren Führungsstil geprägt. „Ich habe dort ein weitgehend hierarchiefreies, freundliches und kooperatives Miteinander erlebt. Vieles von dem, was ich am EMBL und später in Cambridge gelernt habe, versuche ich nun auch hier in meiner Abteilung umzusetzen.“ 15 Mitarbeiter hat sie inzwischen, „eine gute Zahl“, wie sie sagt, damit ein Team sich gut austauschen und Visionen entwickeln kann. „Ich möchte meinen Mitarbeitern größtmögliche Freiheit geben und sie unterstützen, auch ehrgeizige Fragestellungen anzugehen.“

Da nur wenige menschliche Eizellen für die Forschung zur Verfügung ste-

MBA-Programm der London Business School erhalten, und so beschlossen wir, dass er nach London geht und ich nach Cambridge.“ Anfangs pendeln sie viel, kaufen ein Haus in Cambridge und renovieren es größtenteils selbst. Als es fertig ist, kommt ihr Sohn auf die Welt, zwei Jahre später eine Tochter.

„Für das Leben mit Kindern war die kleine Universitätsstadt einfach ideal: Es gibt sehr viele Grünflächen zwischen den Colleges, tolle Spielplätze, Kühe mitten im Stadtzentrum – ein bisschen heile Welt.“

Die Wege sind kurz, das meiste lässt sich mit dem Rad erledigen. Die Kinder sind im Anhänger dabei. Kitas und Geschäftszeiten sind in England gut auf berufstätige Eltern eingestellt. Nur manchmal, wenn sie zu Konferenzen muss und auch ihr Mann als Unternehmensberater unterwegs ist, wird es eng.

Dann fliegen Melinas Eltern als Babysitter aus Deutschland ein.

Als sie in Cambridge das Angebot der Max-Planck-Gesellschaft erreicht, als Direktorin an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie nach Göttingen zu wechseln, muss sie trotzdem nicht lange überlegen. „Hier gibt es ideale Bedingungen für unsere Forschung, noch dazu in der Nähe meiner Heimatstadt.“

Vermisst sie hier etwas aus England? „Freunde natürlich, manchmal auch die sprichwörtliche Höflichkeit der Briten, Läden, die sonntags geöffnet sind. Und gesunde Fertiggerichte“, fügt sie lachend an. „Alles in allem hätte ich ein Leben lang dort bleiben können.“ Aber in Cambridge hatte sie nur eine sehr kleine Arbeitsgruppe. „Irgendwann übersteigen die Ideen die Möglichkeiten. Deshalb ist es toll, bei der Max-

hen, brauchen die Forscher Modellsysteme. Die Eizellen von Mäusen beispielsweise sind nicht nur kleiner als die des Menschen, sie unterscheiden sich auch im Aufbau des Spindelapparats. Auf der Suche nach geeigneteren Alternativen kam Melina Schuh auf das Schwein. Eizellen der Tiere sind leicht aus Schlachthöfen zu beziehen und können in kurzer Zeit isoliert werden.

NEUES SPINDELPROTEIN ENTDECKT

Kürzlich ist es ihrem Team gelungen, in den Teilungsspindeln von Maus, Schaf, Schwein und Mensch Aktin nachzuweisen, ein Protein, das unter anderem für die Form und die Wanderung von Zellen von entscheidender Bedeutung ist. Ohne dieses Protein können die Chromosomen in den Eizellen von Säugetieren offenbar nicht korrekt voneinander getrennt werden. „Ohne ausreichend Aktin ordnen sich die Chromosomenpaare vor der Teilung nicht richtig in der Zellmitte an. Außerdem trennen sich die Chromosomen häufig langsamer, und es bleiben zu viele oder zu wenige Chromosomen in der Eizelle“, berichtet Schuh. Aktin wird demnach vermutlich für den Aufbau der Spindelfasern benötigt.

Warum die Meiose bei anderen Arten, etwa der Maus, viel exakter abläuft als beim Menschen, ist unklar. „Man könnte evolutionär argumentieren, dass es für den Erhalt der Spezies Maus wichtig ist, viele Nachkommen zu haben.“ Alle paar Wochen können sie einen Wurf von fünf bis zehn Jungen zur Welt bringen. „Würde sich etwa ein Viertel der Embryonen nicht entwickeln, so wäre das eine enorme Verschwendung von Ressourcen.“ Der Mensch aber hatte schon immer vergleichsweise wenige Nachkommen. „Selbst wenn beim Menschen ein Viertel der Eizellen Defekte haben, so hat dies eventuell keinen besonders negativen Effekt auf die Fortpflanzung. Die meisten defekten Embryonen können

sich nicht in der Gebärmutter einnisten, und es kann schon im nächsten Zyklus wieder zu einer Schwangerschaft kommen. Die Eizelle muss also vielleicht gar nicht so genau arbeiten wie bei anderen Arten“, meint Schuh.

Die Meiose in allen Details zu verstehen und Wege zu finden, Eizellen mit richtiger und falscher Chromosomenzahl schon vor der Befruchtung unterscheiden und sie vielleicht sogar bei der richtigen Entwicklung unterstützen zu können, ist ein großes Ziel. Melanie Schuhs Erkenntnisse könnten sich so positiv auf die Familienplanung vieler Menschen auswirken. Ihre Forschung geht deshalb auch über die reine Grundlagenforschung hinaus. Als Schuh selbst das erste Mal schwanger wird, ist sie bereits bestens mit dem Thema vertraut und kennt die möglichen Risiken. „Ich konnte mir vor der Geburt meines ersten Kindes kaum vorstellen, dass das gut gehen kann – schließlich müssen unzählige Entwicklungsschritte richtig ablaufen und aufeinander abgestimmt sein, bis ein Kind geboren wird.“ Heute hat sie drei gesunde Kinder.

Keine Frage, Melina Schuhs Leben ist im Moment sehr intensiv und der Tag eigentlich zu kurz. Immer wieder wird beklagt, wie schade es ist, dass so wenige junge Frauen in der Forschung

arbeiten. „Es gibt Frauenförderprogramme, Frauenquoten und vieles mehr. Aber es hapert immer noch an der Vereinbarkeit von Familie und Forschung“, beklagt Schuh.

Gerade in der Forschung können Frauen nach der Geburt nur schwer lange zu Hause bleiben, da die Wissenschaft heute so schnell voranschreitet, dass Projekte oft schon nach einem Jahr Elternpause veraltet sind. Es gibt aber kaum Betreuungsmöglichkeiten mit ausreichend Erzieherinnen für Kinder unter einem Jahr. „Damit ich meine Kinder guten Gewissens in fremde Hände geben kann, muss ich sie gut aufgehoben wissen. Qualitativ hochwertige Kinderbetreuungsmöglichkeiten sind deshalb aus meiner Sicht für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie gerade im Bereich Forschung essenziell.“ Dass die Kita auf dem Max-Planck-Campus bereits für Kinder ab sechs Monaten geöffnet ist – was in England normal ist –, geht auch auf ihr Engagement zurück.

Gut 30 Jahre Forschung liegen noch vor ihr. Ist es ein Vorteil, so jung Direktorin zu werden? „Auf jeden Fall, denn man kann sich große Ziele setzen. Ich freue mich auf das, was kommt!“

Forschung und Familie? Bei Melina Schuh zumindest funktioniert es gut. Im Grunde ist es wie bei der Meiose: Alles eine Frage der Organisation. ◀

GLOSSAR

Chromosomensatz: Abgesehen von den Keimzellen besitzen die Körperzellen der meisten Wirbeltiere in der Regel einen doppelten Chromosomensatz, jedes Chromosom liegt also doppelt vor. Menschliche Embryonen, die eine falsche Chromosomenzahl tragen, sterben meist noch vor der Einnistung in die Gebärmutter. Nur in wenigen Fällen sind solche Embryonen lebensfähig, etwa Embryonen mit drei Kopien von Chromosom 21, dem Downsyndrom.

Spindelapparat: Sorgt dafür, dass sich die Chromosomen während der Zellteilung in der Äquatorialebene paarig anordnen und in entgegengesetzter Richtung voneinander wegtransportiert werden. Die Spindel ist aus Proteinfasern aufgebaut, den sogenannten Mikrotubuli. Diese bestehen aus aneinandergeschlossenen Tubulin-Proteinen und heften sich an einen speziellen Proteinkomplex des Chromosoms, das Kinetochor. Für die korrekte Trennung der Chromosomen durch die Spindel ist neuesten Erkenntnissen zufolge neben Mikrotubuli und Kinetochor-Proteinen auch Aktin erforderlich. Dieses Protein bildet ebenfalls lange Ketten und ermöglicht es beispielsweise Muskelzellen, sich zusammenzuziehen.