



B 33 / 2003 (98)

22. August 2003

Das Verhalten von Zellen wird berechenbarer

Max-Planck-Forscher können erstmals vorhersagen, wie sich Zellen in elastischer Umgebung verhalten / Wichtige Erkenntnisse für Biotechnologie und Medizin

Biologische Zellen verhalten sich in dreidimensionalen weichen Umgebungen deutlich anders als auf harten Glasunterlagen, auf denen sie traditionellerweise untersucht werden. Jüngste Experimente mit Zellen auf elastischen Substraten haben gezeigt, dass die Kräfte an den Kontaktstellen zwischen Zellen und Umgebung sowie die Elastizität der Umgebung einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung und das Verhalten der Zellen haben. Forschern vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Golm bei Potsdam ist es jetzt gelungen, die dabei ablaufenden Vorgänge in einem Modell zu beschreiben, mit dem nun erstmals das Verhalten von Zellen auf und in weichen Materialien erklärt und sogar vorausgesagt werden kann (PNAS, 5. August 2003). Ein derart verbessertes Verständnis mechanischer und biochemischer Aspekte der Zelladhäsion trägt nicht nur zur Grundlagenforschung an biologischen Systemen bei, sondern lässt sich auch für viele Anwendungen nutzen, von der Kontrolle des Zellverhaltens auf Biochips und in künstlichen Geweben bis hin zur Herstellung von Implantaten.

Der menschliche Körper besteht aus etwa zehn Billionen (10^{13}) Zellen, die sich in mehr als 200 verschiedene Zelltypen unterteilen lassen. Damit unser Körper seine Funktion erfüllen kann, müssen zwei scheinbar gegensätzliche Prinzipien erfüllt sein: Einerseits sollten die Zellen unseres Körpers so aneinander haften, dass er nicht einfach auseinander fällt. Andererseits müssen die Zellen aber auch die Möglichkeit haben, sich schnell umzugruppieren, zum Beispiel, um auf Infektionen oder Verletzungen reagieren zu können. Die Natur hat dazu mehrere Strategien entwickelt: Zum einen besteht zwischen den Gewebezellen die extrazelluläre Matrix, ein löchriges Proteinnetzwerk, über das die Zellen zwar miteinander verbunden sind, das ihnen aber auch ausreichend Platz zur Bewegung gibt. Zum anderen nehmen an ihre Umgebung haftende Zellen über Hunderte von Kontaktpunkten ständig Informationen über deren mechanischen Eigenschaften auf, indem sie versuchen, diese Umgebung an sich zu ziehen. Die dabei aufgebauten Kräfte werden dann in biochemische Signale und damit in zelluläres Verhalten umgesetzt, mit dem die Zelle dynamisch auf eintretende Veränderungen reagiert.

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung
der Wissenschaften e.V.
Referat für Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

Hofgartenstraße 8
80539 München

Postfach 10 10 62
80084 München

Telefon: +49 (0)89 2108 - 1276
Telefax: +49 (0)89 2108 - 1207
E-Mail: presse@mpg-gv.mpg.de
Internet: www.mpg.de

Pressesprecher:
Dr. Bernd Wirsing (-1276)

Chef vom Dienst:
Dr. Andreas Trepte (-1238)

Biologie, Medizin:
Dr. Christina Beck (-1306)

Chemie, Physik, Technik:
Helmut Hornung (-1404)
Eugen Hintsches (-1257)

Geisteswissenschaften:
Susanne Beer (-1342)

Online-Redaktion:
Michael Frewin (-1273)

ISSN 0170-4656

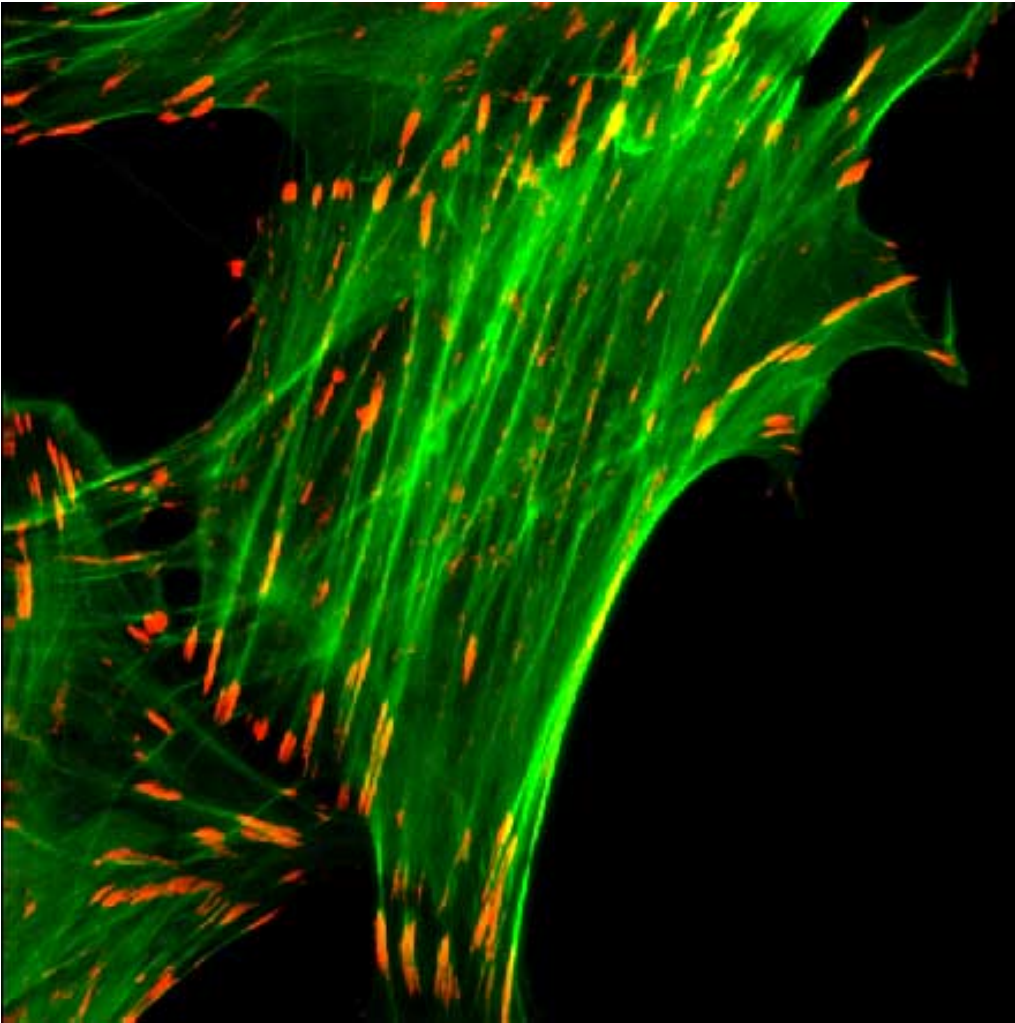


Abb. 1: Zell-Matrix-Adhäsion auf einer flachen Unterlage. Aufsicht auf eine fluoreszierend markierte Fibroblasten-Zelle: Bündel von Aktinfilamenten (grün), die zum inneren Skelett der Zelle gehören, enden an Fokalkontakten (rot), die die Zelle mit ihrer Umgebung verbinden.

Foto: Weizmann-Institut, Israel

Die Regulation dieser biologischen Prozesse durch physikalische Prinzipien zu erklären ist eine große Herausforderung in der Grundlagenforschung, die nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit bewältigt werden kann. Auf dem Gebiet der "soft matter", der weichen Materie, stellen sich heute Fragen wie: Welche Kräfte kontrollieren die Zelladhäsion, oder, welchen Einfluss haben die elastischen Eigenschaften der Umgebung auf das Verhalten von Zellen? Dr. Ulrich Schwarz, Leiter einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Golmer Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, hatte in enger Zusammenarbeit mit Materialwissenschaftlern und Zellbiologen vom Weizmann-Institut in Israel bereits vor einiger Zeit nachgewiesen, dass die Wechselwirkung zwischen den elastischen Eigenschaften der Umgebung und den biochemischen Entscheidungsprozessen in einer Zelle über so genannten "Fokalkontakte" vermittelt wird. Hierbei handelt es sich um relativ große Proteinaggregate an der Zellmembran, die das innere Proteinskelett der Zelle mit der extrazellulären Umgebung verbinden. Mit Hilfe von mikrostrukturierten elastischen Substraten, Fluoreszenzmarkierungen der Fokalkontakte und elastizitätstheoretischen Rechnungen konnten die Wissenschaftler zeigen, dass diese Fokalkontakte umso größer werden, je stärker die dort von der Zelle auf ihre Umgebung ausgeübte Kraft wächst. Zudem fanden die Wissenschaftler heraus, dass umgekehrt auch von außen auf die Zelle ausgeübte Kräfte zu vergrößerten Fokalkontakten führen. Damit war klar, dass Fokalkontakte als Mechanosensoren funktionieren, die physikalische Kräfte in Proteinaggregationen

und damit in biochemische Vorgänge innerhalb der Zelle übersetzen.

Diese und andere experimentellen Befunde der letzten Jahre belegen, dass Zellen sich über die Ausübung von Kräften an Fokalkontakten Informationen über die elastischen Eigenschaften ihrer unmittelbaren Umgebung verschaffen. Hierbei stellte sich heraus, dass bestimmte Zelltypen sich physiologisch optimal in einer Umgebung mit relativ geringer Steifigkeit verhalten, also unter ähnlichen Verhältnissen wie im Körper. Darüber hinaus reagieren Zellen äußerst empfindlich, wenn sich die elastischen Eigenschaften ihrer Umgebung verändern. Um physiologische Vorgänge, die stark von den elastischen Eigenschaften ihrer Umgebung abhängen, wie die Aufrechterhaltung von Bindegewebe, das Heilen einer Wunde oder die Bewegung von Zellen (insbesondere von Krebszellen), besser verstehen und damit auch kontrollieren zu können, muss man also untersuchen, wie sich kraftabhängige Prozesse an Fokalkontakten in zelluläres Verhalten übersetzen.

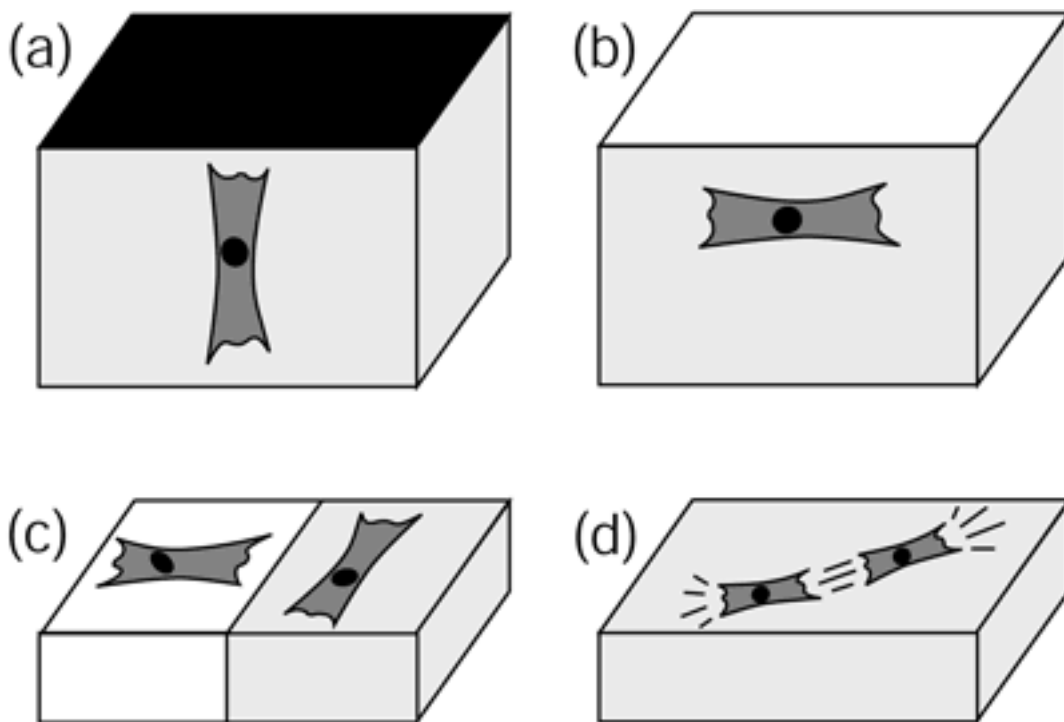


Abb. 2: Vorhersage des Zellverhalten in weicher Umgebung: (a) Zellen bevorzugen die Richtung der größten effektiven Steifigkeit in ihrer Umgebung und orientieren sich deshalb zum Beispiel senkrecht zu einer festgehaltenen Grenzfläche. (b) Bei freien Grenzflächen ist die parallele Orientierung für Zellen optimal. (c) Eine entsprechende Anordnung ergibt sich auf einem elastischen Substrat in der Nähe einer Grenzlinie zwischen einer weichen (links) und einer harten Region (rechts). (d) Mehrere Zellen ordnen sich bevorzugt in einer Reihe an, weil jede Zelle die elastische Umgebung an ihren Enden versteift.

Foto: Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung

Jetzt ist es Schwarz gemeinsam mit seiner Mitarbeiterin Ilka Bischofs gelungen, ein Modell zu entwickeln, mit dem sie erstmals das Verhalten einer Zelle in weichen Materialien vorhersagen können. Dieses Modell beruht auf zwei wesentlichen Befunden aus den experimentellen Untersuchungen: 1. Zellen bevorzugen eine weiche Umgebung für ein normales Verhalten. 2. In einer weichen Umgebung orientieren sich Zellen in Richtung einer höheren Steifheit, suchen gewissermaßen dort einen Halt. Das liegt möglicherweise daran, dass die Fokalkontakte in Richtung auf eine höhere Steifheit die Kraft effektiver aufbauen können, die für ihre Funktion so wichtig ist.

Mit Hilfe elastizitätstheoretischer Rechnungen haben die Forscher nun vorausgesagt, wie sich eine Zelle in bestimmten Situationen in Abhängigkeit von den äußeren Gegebenheiten verhalten wird. So sollten

sich einzelne Zellen in einer weichen Umgebung nahe einer Oberfläche, die sich nicht deformieren kann, bevorzugt senkrecht zu dieser anordnen. An Oberflächen, die sich frei im Raum verformen können, sollten sich einzelne Zellen hingegen parallel ausrichten, da in diesem Fall eine senkrechte Orientierung weicher erscheinen würde. Des Weiteren besagt das Modell, dass sich mehrere Zellen aufgrund von Deformationen des sich zwischen ihnen befindlichen elastischen Materials tendenziell eher in Reihen anordnen. In einem von außen erzeugten Verformungsfeld sollten sich diese Reihen dann parallel ordnen.

Diese Voraussagen zu Zellorientierung und -positionierung stimmen mit vielen bereits in der Fachliteratur berichteten experimentellen Beobachtungen überein. Diese lassen sich nun mit der neuen Theorie auf eine einheitliche Basis stellen. Viele der Aussagen sind aber auch neu und sollen deshalb jetzt in weiteren Experimenten überprüft werden. Schon jetzt ist aber klar, dass Modelle wie das von Bischofs und Schwarz in der Zukunft zu wichtigen Anwendungen in Biotechnologie und Medizin führen werden, zum Beispiel um Zellverhalten in künstlichem Gewebe und nahe von Implantaten vorherzusagen.

[AT]

Originalveröffentlichung:

I. B. Bischofs und U. S. Schwarz

Cell organization in soft media due to active mechanosensing

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 100, 92749279, 5. August 2003

N. Q. Balaban, U. S. Schwarz, D. Riveline, P. Goichberg, G. Tzur, I. Sabanay, D. Mahalu, S. Safran, A. Bershadsky, L. Addadi und B. Geiger

Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micro-patterned substrates

Nature Cell Biology 3, 466-472, 2001

D. Riveline, E. Zamir, N. Q. Balaban, U. S. Schwarz, B. Geiger, Z. Kam, A. D. Bershadsky

Focal contact as a mechanosensor: externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by a mDia1-dependent and ROCK-independent mechanism

J. Cell Biol. 153, 1175-1185, 2001

Weitere Informationen erhalten Sie von:

Dr. Ulrich Schwarz

[Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Golm](#)

Tel.: 0331 567 - 9610

Fax.: 0331 567 - 9602

E-Mail: Ulrich.Schwarz@mpikg-golm.mpg.de