

MOLEKULARBIOLOGIE

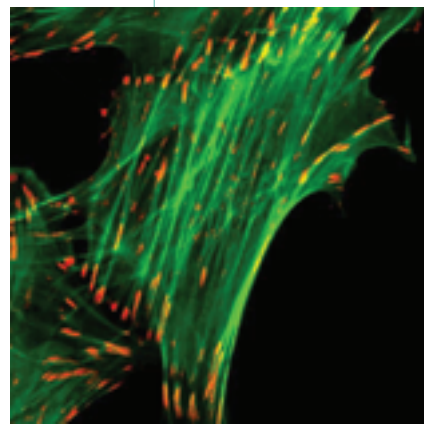
Zellen lieben's soft

Zellen verhalten sich in weichen Umgebungen anders als auf harten Glasunterlagen, auf denen sie traditionellerweise untersucht werden. Jüngste Experimente zeigen, dass die Kräfte an den Kontaktstellen zwischen Zellen und ihrer Umgebung die Entwicklung und das Verhalten der Zellen beeinflussen. Am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Golm bei Potsdam ist es jetzt gelungen, das Verhalten von Zellen auf und in weichen Materialien modellhaft zu erklären und sogar vorauszusagen (PNAS, 5. August 2003).

Der menschliche Körper umfasst etwa zehn Billionen (10^{13}) Zellen, die sich in mehr als 200 verschiedene Zelltypen untergliedern. Damit er seine Funktionen erfüllen kann, müssen zwei scheinbar gegensätzliche Prinzipien erfüllt sein: Die Zellen müssen aneinander haften, aber zugleich die Möglichkeit haben, sich schnell umzugruppieren – etwa, um auf Infektionen oder Verletzungen reagieren zu können. Die Natur hat dafür vorgesorgt: Zum einen liegt zwischen den Gewebezellen die extrazelluläre Matrix, ein löchriges Proteinnetzwerk, über das die Zellen zwar miteinander verbunden sind, das ihnen aber auch ausreichend Bewegungsspielraum bietet. Zum anderen sondieren Zellen ihre jeweilige Nachbarschaft: Über Hunderte von Kontaktpunkten ziehen sie ständig an ihrem „Haftgrund“ und gewinnen dadurch Informationen über dessen mechanische Beschaffenheit. Die dabei „erfühlten“ Kräfte werden dann in biochemische Signale und schließlich in entsprechende Reaktionen der Zelle umgesetzt. Ulrich Schwarz, Leiter einer Emmy-Noether-Nachwuchs-

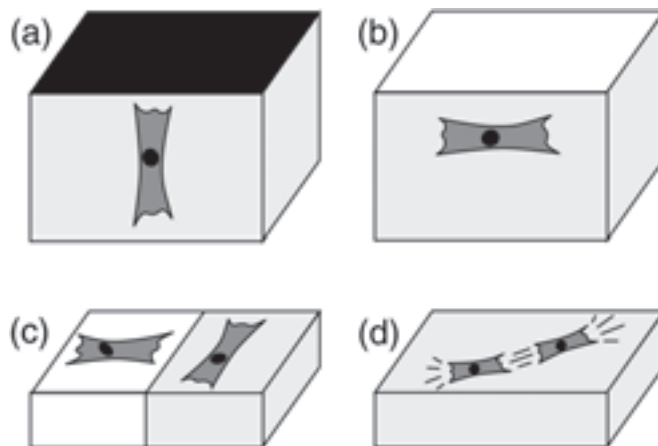
gruppe am Golmer Max-Planck-Institut hat in enger Zusammenarbeit mit Materialwissenschaftlern und Zellbiologen vom Weizmann-Institut in Israel schon vor einiger Zeit nachgewiesen, dass die Wechselwirkung zwischen den elastischen Eigenschaften der Umgebung und den biochemischen Entscheidungsprozessen in einer Zelle über „Fokalkontakte“ vermittelt wird – über relativ große Proteinaggregate an der Zellmembran, die das innere Proteinskelett der Zelle mit der extrazellulären Umgebung verbinden. Die Fokalkontakte werden umso größer, je stärker die an ihrem Ort von der Zelle auf ihre Umgebung ausgeübte Kraft wächst. Zudem zeigt sich, dass auch von außen auf die Zelle ausgeübte Kräfte zu vergrößerten Fokalkontakten führen – ein weiteres Indiz dafür, dass physikalische Kräfte an den Fokalkontakten zunächst eine verstärkte Proteinaggregation auslösen und biochemische Vorgänge innerhalb der Zelle beeinflussen. Demnach gewinnen Zellen über die Fokalkontakte Aufschluss über die elastischen Eigenschaften ihrer unmittelbaren Umgebung. Und bestimmte Zelltypen verhalten sich physiologisch optimal in einer Um-

gebung mit relativ geringer Steifigkeit – unter Verhältnissen also, wie sie natürlicherweise im Körper vorliegen. Darüber hinaus reagieren Zellen äußerst empfindlich, sobald sich die elastischen Eigenschaften ihrer Umgebung verändern. Fazit: Physiologische Prozesse in Zellen, die von den elastischen Eigenschaften des engeren Umfelds dieser Zellen abhängen – wie etwa die Aufrechterhaltung von Bindegewebe, die Heilung einer Wunde oder die Bewegung von Krebszellen – lassen sich nur dann voll verstehen und eventuell beeinflussen, wenn man weiß, wie sich Kräfte an den Fokalkontakten einer Zelle auf deren Verhalten auswirken. Inzwischen ist es Schwarz gemeinsam mit seiner Mitarbeiterin Ilka Bischofs gelungen, ein Modell zu entwickeln, mit dem sich erstmals das Verhalten einer Zelle in weichen Materialien vorhersagen lässt. Dieses Modell beruht auf zwei experimentellen Befunden: Zellen zeigen „normales“ Verhalten bevorzugt in weichen Umgebungen, und sie orientieren sich dann jeweils in Richtung höherer Steifigkeit, suchen also



Aufsicht auf eine fluoreszierend markierte Fibroblasten-Zelle: Bündel von Aktinfilamenten (grün), die zum inneren Skelett der Zelle gehören, enden an Fokalkontakten (rot), welche die Zelle mit ihrer Umgebung verbinden.

Vorhersage des Zellverhaltens 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.



gewissermaßen festeren Halt – vermutlich, weil die Zellen dort an ihren Fokalkontakten höhere Kräfte aufbauen können, die für sie physiologisch wichtig sind. Mittels elastizitätstheoretischer Rechnungen konnten die Forscher voraussagen, wie eine Zelle in bestimmten Situationen abhängig von den äußeren Gegebenheiten reagiert. Demnach ordnen sich einzelne Zellen in einer weichen Umgebung nahe einer Oberfläche, die sich nicht deformieren lässt, bevorzugt senkrecht zu dieser Fläche an. An frei verformbaren Oberflächen hingegen sollten sich einzelne Zellen parallel ausrichten; denn in diesem Fall würde eine senkrechte Orientierung weicher erscheinen. Außerdem besagt das Modell, dass sich mehrere Zellen wegen der Verformung des zwischen ihnen befindlichen elastischen Materials bevorzugt in Reihen anordnen, die sich in einem von außen erzeugten Verformungsfeld wiederum parallel lagern. Diese Voraussagen zu Zellorientierung und -positionierung stimmen mit zahlreichen experimentellen Beobachtungen überein, die nun mit der neuen Theorie eine einheitliche Basis finden. Viele Aussagen der Modelle sind auch neu und sollen in weiteren Experimenten überprüft werden. Doch schon jetzt ist gewiss, dass die Modelle von Bischof und Schwarz zu wichtigen Anwendungen in der Biotechnik und Medizin führen werden – zum Beispiel dort, wo es um das Verhalten von Zellen in künstlichen Geweben oder an der Grenzschicht zu Implantaten geht. ●



@ 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