

Welche Rolle spielen mechanische Kräfte, wenn Zellen an Oberflächen haften?

Ulrich Schwarz erläutert, was derzeit über die Kraft der Zellen bekannt ist und wie sie vorhergesagt werden kann. Und er erklärt, warum dieses Wissen wichtig ist, um eines Tages zu verstehen, wie mehrzellige Organismen entstehen und in ihrer Gesamtheit funktionieren.

Die Kraft der Zellen

Wenn wir Gliedmaßen bewegen, wenn unser Blut durch den Körper strömt oder wenn einzelne Zellen wandern – ohne mechanische Kraft ist das nicht möglich. Die Kräfte der Zellen, weiß man seit wenigen Jahren, werden in biochemische Signale umgesetzt, die kurzfristig die strukturelle Organisation des Zellskeletts (Zytoskelett) und langfristig die Expression der Gene verändern, also das Ablesen der genetischen Information und deren Übersetzen in Proteine.

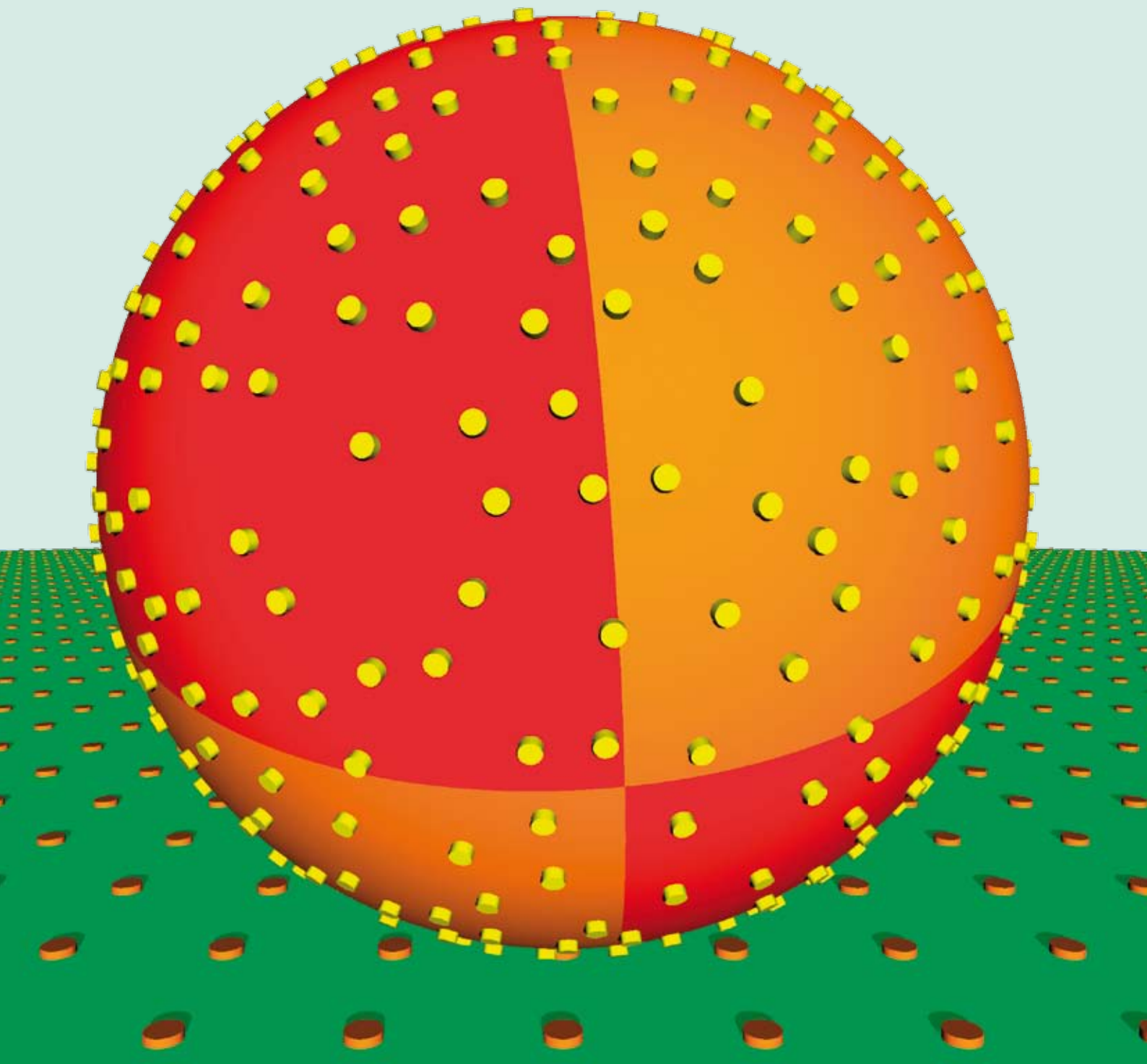
Schnittstellen zur Außenwelt

Besonders wichtig für die mechanische Kraft, die Zellen entwickeln, sind deren Kontakte zur Matrix, einem Polymer Netzwerk, das die Zellen umgibt. Diese Kontakte, die „Zell-Matrix-Kontakte“, bilden die Schnittstelle zwischen der „Außenwelt“ der Zelle und dem, was in ihrem Innern geschieht. Sie sind deshalb maßgeblich wichtig für viele physiologische Ereignisse, beispielsweise die Embryonalentwicklung oder die Wundheilung oder dem Wandern von weißen Blutzellen an die Stelle, wo Krankheitserreger in den Körper eingedrungen sind. Ebenso bedeutend sind die Zell-Matrix-Kontakte auch für krankhafte Prozesse, etwa das folgenschwere Metastasieren von Krebszellen.

Wir wollen in unserer BIOMS-Arbeitsgruppe „Kräfte der Zelladhäsion“ neue theoretische Konzepte entwickeln, um diese Prozesse zu verstehen. Um zu gewährleisten, dass wir uns mit biologisch relevanten Fragestellungen befassen, arbeiten wir eng mit experimentellen Gruppen zusammen, beispielsweise mit der Arbeitsgruppe von Benjamin Geiger vom Weizmann-Institut in Israel. Gemeinsam konnten wir zeigen, dass die Größe der Zell-Matrix-Kontakte mit der im Innern der Zelle generierten Kraft linear korreliert: Pro Quadratmikrometer Kontaktfläche herrscht eine Kraft von 5,5 Nano-Newton.

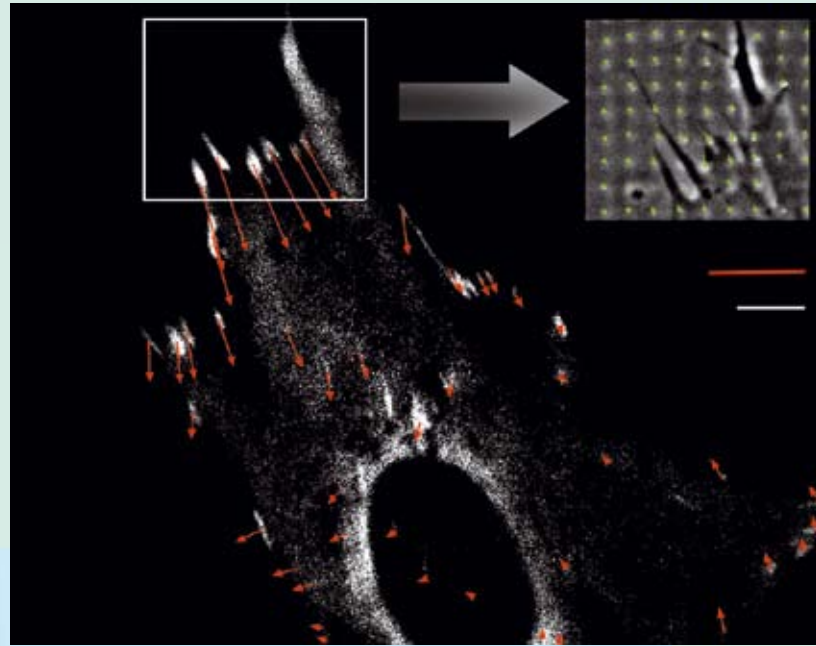
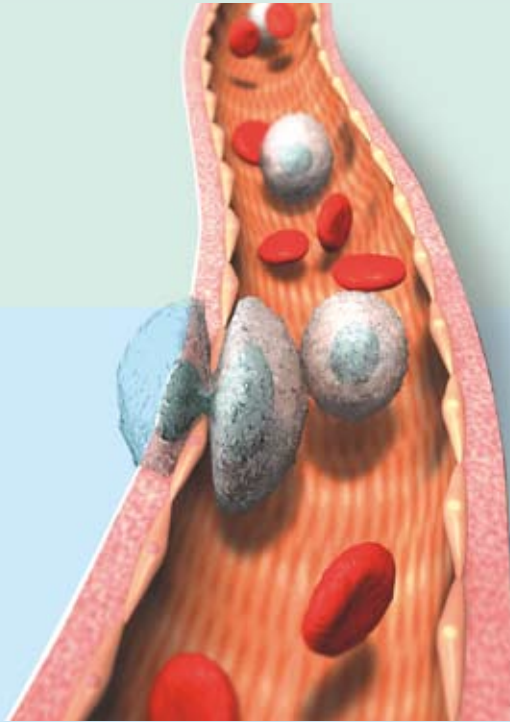
Die Zusammenarbeit mit den experimentell arbeitenden israelischen Wissenschaftlern erbrachte darüber hinaus das Ergebnis, dass Kräfte, die von außen einwirken, Kontakte wachsen lassen. Die physikalische Kraft spielt außerdem eine wichtige Rolle bei einem zellbiologischen Phänomen, das sich „rollende Adhäsion“ nennt: Dabei handelt es sich um eine zelluläre Bewegungsform, die beispielsweise dem Übertritt von weißen Blutkörperchen aus den Blutgefäßen ins Gewebe vorausgeht. Das Phänomen ist auch zu beobachten, wenn Stammzellen oder Krebszellen aus den Blutgefäßen in das umliegende Gewebe auswandern. Mit der hochauflösenden Videomikroskopie konnten wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Ronen Alon zeigen, dass die rollende Adhäsion aufgrund von bestimmten Transportvorgängen nur oberhalb einer kritischen Flussgeschwindigkeit auftritt. Im Körper soll dies wahrscheinlich verhindern, dass die weißen Blutkörperchen an den falschen Stellen anhaften.

Der Schwerpunkt unserer Arbeit ist es, theoretische Modelle zu entwickeln, mit denen die Rolle, die mechanische Kräfte bei der Zelladhäsion spielen, erklärt und vorhergesagt werden kann. Konkret wollen wir beispielsweise wissen, wie einzelne Proteine oder Proteingruppen chemo-mechanisch miteinander gekoppelt sind und wie physikalische Kräfte das Übertragen von Signalen ins Innere der Zelle beeinflussen. Wir arbeiten zudem daran, das Phänomen der rollenden Adhäsion zu simulieren. Eines unserer theoretischen Konzepte ermöglicht beispielsweise Vorhersagen darüber, inwieweit die mittlere Lebensspanne von Adhäsionsclustern von ihrer Größe und ihrer mechanischen Belastung abhängt



Die rollende Adhäsion wird durch das Binden zwischen Rezeptoren auf der Zelle und Liganden auf dem Substrat vermittelt. In Computersimulationen kann quantitativ untersucht werden, welche Rolle dabei deren räumliche Anordnung spielt.

Zellen brauchen Kraft – beispielsweise weiße Blutkörperchen, die sich durch die Wand eines Blutgefäßes zwängen, um in den Körper eingedrungene Krankheitserreger zu bekämpfen.



Zellen, hier eine Bindegewebszelle, entwickeln Kräfte (rote Pfeile) und übertragen sie an einzelnen Kontaktpunkten (weiße Flecken) auf die extrazelluläre Matrix, ein Polymernetzwerk, das Zellen umgibt. Die quantitative Analyse zeigt, dass es einen linearen Zusammenhang gibt zwischen der Größe des Kontaktpunktes und der Kraft der Zelle.

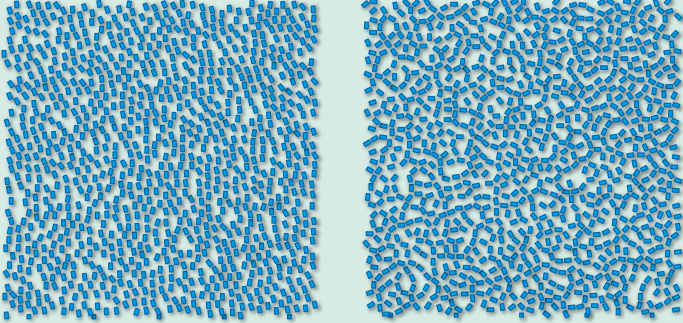
Selbstorganisation zu Geweben und Organen

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeiten betrifft die Frage, wie mechanische Eigenschaften der zellulären Umgebung die Entscheidungen einzelner Zellen oder ihre Selbstorganisation zu Geweben und Organen bestimmen. Das wichtigste in diesem Zusammenhang verwendete theoretische Konzept ist die sogenannte Kontinuumsmechanik, insbesondere die lineare Elastizitätstheorie. Ein wichtiges Ergebnis unserer Arbeiten betrifft das Verhalten von Zellen in „weicher Materie“, zu der auch biologische Systeme gehören. Für vielzellige Systeme, in denen einzelne Zellen mit ihrer elastischen Umgebung wechselwirken, konnten wir ein interessantes Zellverhalten vorher sagen: Abhängig von den Materialeigenschaften der Umgebung und der Dichte der Zellen gehen ungeordnete Anordnungen sprunghaft in geordnete Anordnungen über. Dieses Phänomen könnte beispielsweise erklären, warum es während der Wundheilung manchmal zu einer großflächigen und unerwünschten Kontraktion von Hautgewebe kommt. Auf lange Sicht planen wir, unsere Methoden und Erkenntnisse für das Design von neuartigen Zellumgebungen nutzbar zu machen, zum Beispiel für biomedizinische Diagnosechips oder künstliches Gewebe.

Ausgewählte Literatur

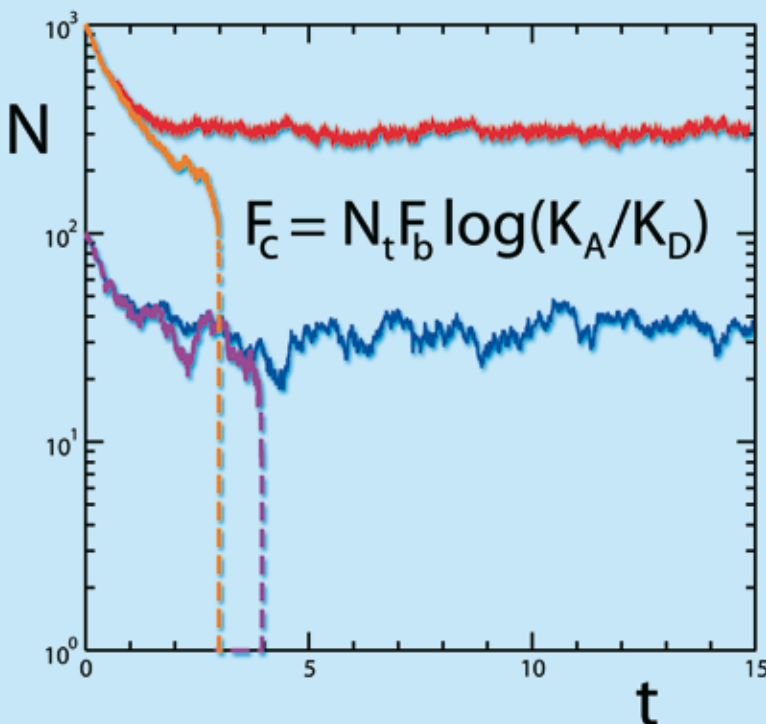
- Dwir O, Solomon A, Mangan S, Kansas GS, Schwarz US, Alon R. 2003.** Avidity enhancement of L-selectin bonds by flow: shear-promoted rotation of leukocytes turn labile bonds into functional tethers, *J. Cell Biol.* 163: 649–59
- Schwarz US, and Alon R. 2004.** L-selectin mediated leukocyte tethering in shear flow is controlled by multiple contacts and cytoskeletal anchorage facilitating fast rebinding events, *PNAS* 101: 6940–6945
- Bischofs IB and Schwarz US. 2003.** Cell organization in soft media due to active mechanosensing, *PNAS* 100: 9274–79
- Bischofs IB, and Schwarz US. 2006.** Collective effects in cellular structure formation mediated by compliant environments: a Monte Carlo study, *Acta Biomater.* 2: 253–65
- Erdmann T and Schwarz US. 2004.** Stability of adhesion clusters under constant force, *Phys. Rev. Lett.* 92: 108102
- Korn C and Schwarz US. 2006.** Efficiency of initiating cell adhesion in hydrodynamic flow, *Phys. Rev. Lett.* 97: 138103
- Korn CB and Schwarz US. 2007.** Mean first passage times for bond formation for a Brownian particle in linear shear flow above a wall, *J. Chem. Phys.* 126: 095103

Ulrich Schwarz interessiert, woher Zellen ihre Kraft nehmen und was sie dazu befähigt, sich zu bewegen.



Links sind faden-, rechts ringförmige Strukturen – der Unterschied ist, dass nur eine elastische Eigenschaft der Umgebung geändert wurde. Jeder Strich ist eine Zelle.

„Zukunftsziel ist das Design neuartiger Zellumgebungen, beispielsweise für biomedizinische Diagnosechips – oder für künstliche Gewebe.“



Die Dynamik von biomolekularen Bindungen hängt von der mechanischen Belastung ab: Die Zahl der von Zellen geschlossenen Bindungen (N) wurde als Funktion der Zeit (t) simuliert. Es zeigte sich, dass die Cluster ($N_t = 100$ bzw. 1000 Gesamtbindungen) bei kleinen Kräften stabil bleiben, bei großen jedoch abrupt abreißen. Die kritische Kraft (F_c) hängt logarithmisch vom Verhältnis der Assoziationsrate (K_A) und der Dissoziationsrate (K_D) ab. F_b ist die interne Kraftskala der Bindung.