

# Kräftemessen am Anfang des Lebens

*Wie mechanische Einflüsse die biochemische Regulation bei der Entwicklung von Organismen ergänzen könnten*

**Lange haben Biologen die Steuerung der Entwicklung von Organismen rein molekulargenetisch zu erklären versucht. Neu lassen sie auch den Einfluss mechanischer Kräfte zwischen Zellen bei des Rätsels Lösung gelten.**

*Leonid Leiva*

Innerhalb von knapp vier Tagen wachsen die Imaginalscheiben, aus denen die Flügel der Fliege *Drosophila melanogaster* werden, von etwa dreissig auf rund fünfzigtausend Zellen heran. Die nur zwei Zellenlagen dicken, beutelförmig aufgerollten Scheiben erreichen dadurch schon in der Larve rasch die Grösse, die die Flügel später haben werden. Dann stellen sie, von einem hochpräzisen Programm gesteuert, ihr Wachstum ein. Welches Signal gibt die Anweisung zum Wachstumsstopp?

## Genom nur Teil der Wahrheit

Entwicklungsbiologen wissen es noch nicht. Zwar ist das Genom der *Drosophila* vollständig bekannt, aber in den Genen scheint sich beim Wachstum im embryonalen Stadium der Fliege nur ein Teil der Wahrheit zu verbergen. Manche sehen dieses Manko - die *Drosophila* ist ein relativ einfaches Modellsystem - gar als Symptom eines etwas einseitigen Blicks, der nur die molekulargenetische Regulation berücksichtigt. Sollten nicht auch andere Faktoren, etwa die Kräfte, die beim Wachstum zwischen den Zellen aufgebaut werden, auf ihre regulatorische Funktion untersucht werden? Schliesslich seien die Zellen in einem Gewebe mehr als bloss Gefässe für biochemische Interaktionen. Zellen seien auch mechanisch deformierbar, Kompressionen, Biegungen und Zugkräften ausgesetzt, die das Schicksal des adulten Organismus schon im Embryo mitgestalten. Diese Ansicht, eigentlich schon im 19. Jahrhundert vorhanden, erlebt neuerdings eine Renaissance.

Das ist zum Teil aus der Not erwachsen. Man habe sich wesentlich mehr von der Sequenzierung von Genomen versprochen, sagt der Biologieprofessor Ernst Hafen von der ETH Zürich. Eigentlich habe man auch immer gewusst, dass mechanische Kräfte bei Wachstum und Entwicklung wichtig sind, aber man habe lange keinen Weg gefunden, diese in einen kohärenten Ansatz zu integrieren.

Neue theoretische Modelle versuchen genau das. Bei der genannten Imaginalscheibe der *Drosophila* etwa sollen Kompressionen im Zentrum und Zugkräfte am Rande der dünnen Schicht die

endgültige Flügelgrösse mitbestimmen. Die Modelle postulieren, dass Kompression die Teilungsrate von Zellen drosselt, Streckung hingegen die Proliferation stimuliert. Mit diesen einfachen Annahmen gelingt es, eines der grossen Probleme der reinen molekulargenetischen Erklärungsansätze zu beseitigen: nämlich das Paradox, dass Zellen in der Imaginalscheibe unabhängig von ihrer Position im Gewebe gleich schnell wachsen und sich teilen, obwohl die Moleküle, die dieses Wachstum regulieren, nicht homogen über das Gewebe verteilt sind.

Eines dieser Moleküle ist Decapentaplegic (Dpp), das vor allem die Musterbildung innerhalb der Imaginalscheibe bestimmt, aber auch deren Wachstum. Dpp wird im Zentrum der Imaginalscheibe produziert und diffundiert über einen schmalen Streifen gegen den Rand hin, dabei nimmt seine Konzentration aber exponentiell ab. Eine Reihe von Modellen nimmt an, dass Zellen diese Konzentrationsunterschiede detektieren und dadurch ihr Wachstum regulieren können. Doch Experimente widersprechen dieser These. So wurde in Gewebe mit einem künstlich homogen verteilten Dpp-Profil ebenfalls Wachstum beobachtet, was der Aussage zuwiderläuft, dass der Gradient, also die Änderung der Konzentration, das Wachstum erst ermögliche. Zudem haben Messungen im Labor von Marcos González-Gaitán an der Universität Genf kürzlich gezeigt, dass der Dpp-Gradient nicht verschwindet, sondern sich an die zunehmende Grösse der Imaginalscheibe kontinuierlich anpasst. Gäbe es keinen zusätzlichen Regulator, würde dies aber bedeuten, dass die Scheibe unendlich weiterwächst, was offensichtlich nicht zutrifft.

In den Modellen mit mechanischem Feedback sorgen Kräfte für den Ausgleich. Das Gewebe wächst zunächst im Zentrum der Scheibe sehr schnell, am Rande aber praktisch nicht. Dies führt dazu, dass die Peripherie gestreckt wird. Erreichen die Zugkräfte einen Schwellenwert, dann werde gemäss den neuen Modellen auch am Rand Wachstum ausgelöst. Indem sich aber die gesamte Scheibe vergrössert, steigt allmählich der Druck auf das im Zentrum eingespannte Gewebe. Hier komme es dann auch bei einem Schwellenwert der Kompression zum Wachstumsstopp.

### **Experimentelle Überprüfung**

Das Zusammenspiel von Wachstumsfaktor-Gradient und Kräfteverteilung determiniert also den Zeitpunkt des Wachstumsstopps, denn die mechanischen Kräfte, die über die extrazelluläre Matrix übertragen werden, bilden einen Signalweg, über den das gesamte Gewebe «erfährt», wie gross es ist und wann es mit dem Wachstum aufhören soll. In den Details sind sich die beiden dominierenden Modelle allerdings nicht einig. Das eben skizzierte Szenario wird von Zürcher Forschern vertreten, ein konkurrierendes Modell sagt eine Einstellung des Wachstums erst bei Unterschreiten einer kritischen Konzentration des

Wachstumsfaktors voraus.

Obwohl beide Modelle eine Reihe experimenteller Beobachtungen korrekt reproduzieren, sind noch nicht alle überzeugt. So hat Konrad Basler von der Universität Zürich kürzlich in einem Übersichtsartikel die Modelle mit mechanischem Feedback als «spekulativ» eingestuft. Dabei ist Basler selbst ein Verfechter des Zürcher Modells. «Das Problem», konstatiert der Biophysiker Jens-Christian Meiners von der University of Michigan, «ist, dass es sehr schwierig bis unmöglich ist, Kräfte in einer lebenden Zelle direkt zu messen». Dies mache eine direkte Überprüfung solcher Theorien sehr schwierig. Die Bezeichnung «spekulativ» wird vom Physiker Christof Aegerter von der Universität Zürich, einem Koautor des Zürcher Modells, dennoch relativiert.

Aegerter selbst hat bei ersten Versuchen die vorhergesagte Kräfteverteilung in einer Imaginalscheibe indirekt messen können. Bei den Versuchen spannte der Physiker eine Imaginalscheibe auf, beleuchtete diese mit polarisiertem Licht und vermess das Ausmass der Doppelbrechung, die das Licht beim Durchgang durch die Scheibe erfuhr. So konnte er auch das theoretisch vorhergesagte Kräftemuster nachweisen, denn entlang der Achsen, wo die Scheibe gestreckt wurde, veränderte sich der Brechungsindex und somit die Geschwindigkeit, mit der sich das Licht in dieser Richtung ausbreitete. Aegerter konnte sogar die Änderungen der Kräfteverhältnisse während des Wachstums der Imaginalscheibe nachzeichnen, indem er Scheiben verschiedenen Alters untersuchte. Auch die zeitliche Entwicklung stimmte mit den Vorhersagen des Zürcher Modells überein.

Allerdings gibt auch Aegerter zu, dass dies noch kein Beweis des Modells darstelle. Man müsse vielmehr solche Messungen bei einer lebenden Scheibe vornehmen oder mindestens das Wachstum in vitro verfolgen. Noch sei es aber technisch unmöglich, Imaginalscheiben in vitro wachsen zu lassen.

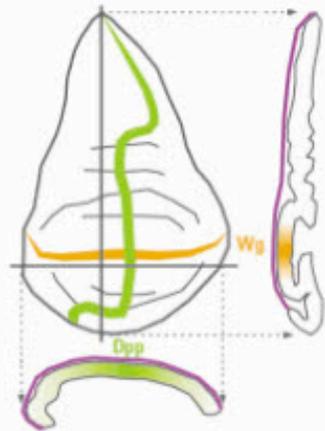
### **Kleine Kräfte, grosse Wirkung**

Der Biophysiker Meiners diagnostiziert jedenfalls einen auf leisen Sohlen herannahenden Paradigmenwechsel. Der Einfluss von mechanischen Kräften werde zunehmend als Treiber von Wachstum und Entwicklung von Lebewesen wahrgenommen. Das wird auch von experimentellen Befunden auf anderen Gebieten gestützt. So hat man in den letzten Jahren beobachtet, dass auch die Differenzierung von Stammzellen von den elastischen und mechanischen Eigenschaften des Mediums abhängt, in dem sie gezüchtet werden. Noch deutlicher und auch älter sind die Hinweise aus der Pflanzenbiologie. Laut Aegerter ist der Einfluss von Kräften samt dem biochemischen Signalweg, durch den diese von Zelle «gespürt» werden, beim Beispiel der Pflanze *Arabidopsis thaliana* - einer Art Drosophila der Pflanzenbiologen - schon jetzt

fast vollständig eruiert.

Jüngste Versuche von Meiners zeigen aber auch die Hürden, die den experimentellen Zugang zu diesen Kräften versperren. Meiners ist es gelungen, die Kräfte zu messen, die die Bildung von molekularen Schleifen an einem einzelnen DNA-Strang bestimmen. Diese Schleifen können ein Gen «einkapseln» und somit dessen Expression verhindern. Durch den Schub, den Laserpulse auf diese Schleifen übertrugen, fand er heraus, dass schon rund 100 Femtonewton genügen, um ein Gen auf diese Weise auszuschalten. «Das sind extrem kleine Kräfte», sagt Meiners, «deren Messung schon eine Kunst für sich darstellt.»

### Zusammenspiel von Kraft und Wachstum in der Imaginalscheibe der *Drosophila melanogaster*



Imaginalscheibe des Flügels

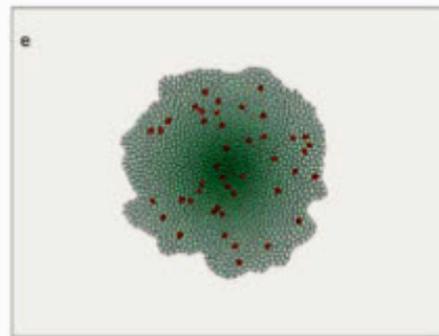
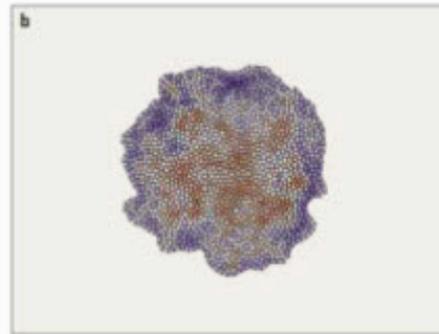


*Drosophila melanogaster*

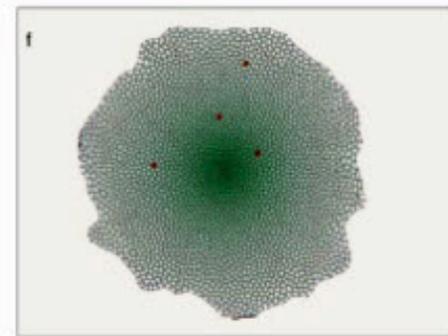
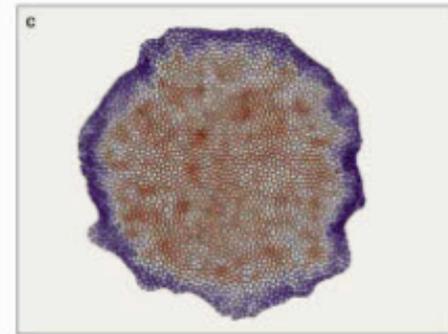
Eine Skizze der Imaginalscheibe des Flügels der *Drosophila melanogaster* (oben links) zeigt das Konzentrationsprofil des Wachstumsfaktors Dpp sowie eines zweiten Wachstumsfaktors [Wg], der senkrecht dazu verteilt ist. Dpp ist entlang der sogenannten anteroposterioren Grenze der Imaginalscheibe verteilt. Diese Grenze trennt zwei Bereiche, die unabhängig



voneinander wachsen. Senkrecht dazu verläuft die ebenfalls zwei unabhängige Bereiche trennende dorsoventrale Grenze. Die beiden Wachstumsfaktoren definieren somit die Hauptachsen für die Musterbildung in der Imaginalscheibe. Die Bildsequenzen auf der rechten Seite illustrieren die Ergebnisse von Simulationen unter Berücksichtigung von



mechanischer Regulation. Die obere Reihe veranschaulicht die Kräfteverteilung innerhalb einer Imaginalscheibe. Wachstumshemmende Kompressionskräfte (rot) sind im Zentrum ausgeprägt, wachstumsfördernde Zugkräfte (blau) herrschen hingegen am Rande. In der unteren Reihe zeigt die Zellteilungsrate (rote Punkte) dank dem mechanischen



Feedback ein homogen über die Scheibe verteiltes Muster, obwohl die Konzentration des Wachstumsfaktors Dpp (grün) im Zentrum der Scheibe grösser ist als an ihrem Rand. Auf dem letzten Bild ist der Zeitpunkt des Wachstumsstopps durch das Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren und mechanischen Kräften nahezu erreicht.