

*Mechanismen koordinierter
Zellbewegung in entwicklungs-
biologischen Prozessen:
Mathematische Modellierung und
Analyse*

Die Entwicklung multizellulärer Organismen erfordert ein gut abgestimmtes Ineinandergreifen vieler komplexer Mechanismen. Dabei spielt insbesondere die koordinierte Bewegung der beteiligten Zellen eine fundamentale Rolle. Beispiele dafür sind die Gastrulation, die Frühentwicklung von Organen und die Ausbildung des Nervensystems. Auch im erwachsenen Organismus koordinieren Zellen ihre Bewegung, wie z. B. bei der Wundheilung, im aktiven Immunsystem und bei der Metastasenbildung von Tumoren. Die Bewegung der Zellen wird dabei oft durch chemische Signale gesteuert. Sind es Gradienten von Signalmolekülkonzentrationen, die die Bewegungsdynamik beeinflussen, so spricht man von Chemotaxis. Zuweilen sind es aber auch an die Zelloberfläche gebundene chemische Moleküle, die bei Zell-Zell-Kontakt eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen, die wiederum Einfluss auf die Zellbewegung hat.

Die grundlegenden Mechanismen signalabhängiger Zellbewegung sind von generellerer Natur. Wesentliche Fragestellungen sind: Wie nehmen Zellen chemische Signale wahr und übersetzen sie in orientierte Bewegung, wie bewegen Zellen sich im Vielzellverband, und wie koordinieren Zellen ihre Bewegung? Ein tieferes Verständnis dieser Mechanismen wird vor allem durch die Untersuchung einfacher und genetisch leicht handhabbarer Organismen vorangetrieben. Zu solchen Modellorganismen gehören unter anderem die Schleimamöbe *Dictyostelium discoideum* und das im Boden lebende Myxobakterium *Myxococcus xanthus*. Bei

beiden Spezies wird der multizelluläre Entwicklungszyklus durch Hungerbedingungen eingeleitet. Tausende von scheinbar unabhängigen Zellen reorientieren und koordinieren sich und zeigen dabei eine Vielzahl faszinierender Verhaltensweisen (**Abb. 3**).

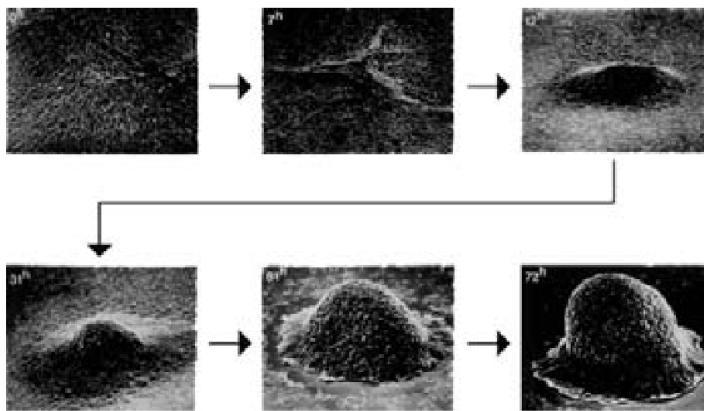
Bei den Schleimamöben aggregieren bis zu 500 000 Individuen, um sich gemeinsam wie eine Art Schnecke fortzubewegen. Dieses Gebilde wird in der Literatur als „Slug“ bezeichnet. Final entwickelt sich dieser Slug zu einem Fruchtkörper weiter. Dort überdauert ein Teil der Amöben, die sich zuvor zu Sporen ausdifferenziert haben. Das chemische Signal, das zur Aggregation und Koordination der Zellen führt, ist zyklisches AMP (cAMP). Es wird zu Beginn der Aggregationsphase periodisch von einzelnen Amöben ausgeschüttet. Benachbarte Amöben reagieren positiv darauf und geben das Signal weiter, so dass man im Experiment die Ausbreitung von cAMP-Wellen beobachten kann.

Wellenbildung oder so genanntes „Rippling“ wird auch in Myxobakterienkolonien vor der Aggregation beobachtet. In diesem Fall ist es jedoch die Bakterienpopulation selbst, die Dichteoszillationen aufweist. Es wird keine Art Slug vor der Fruchtkörperbildung ausgebildet. Man nimmt an, dass oberflächengebundene che-

mische Signale diesen Teil des Entwicklungsprozesses steuern, insbesondere der so genannte C-Faktor, der bei Zell-Zell-Kontakt ausgeschüttet wird. Weit vor der Aggregationsphase beobachtet man so genannte Schleimbahnen, auf denen die Bakterien bevorzugt gleiten (**Abb. 4**).

Komplexe biologische Vorgänge und das Zusammenspiel verschiedener Wirkungsmechanismen sind zu meist ohne biologische Modellvorstellungen und das Testen von Modellhypothesen nicht zu verstehen. Eine wesentliche Frage an die Mathematik in diesem Zusammenhang ist, diese Modellvorstellungen in abstrakter Form aufzugreifen, um so wesentliche Mechanismen und Parameter für die jeweiligen Funktionszusammenhänge herauskristallisieren zu können. Insbesondere geht es darum, die Effekte verschiedener Mechanismen gezielt unterscheiden zu können. Aus diesem Grund werden mathematische Modelle analysiert, die in ihrer grundsätzlichen Form für eine ganze Funktionsklasse von Verhaltensweisen anwendbar sind. Das heißt, es werden geeignete Funktionale und Variablen verwendet, die für bestimmte generelle Verhaltensweisen stehen, hier z. B. für signalabhängige orientierte Bewegung. Im Umkehrschluss wird dann anhand der beobachteten biologischen Phänomene die spezielle Form des Modells festgelegt. Anforderungen an die mathematischen Modellaussagen sind dabei u. a., dass ein vorgegebenes Experiment gut beschrieben wird und zusätzlich die Vorhersagen des Modells an geeigneten Mutantpopulationen erfolgreich getestet werden können. Im hier diskutierten Zusammenhang heißt das z. B., dass kontrolliert Bewegungsmutanten erzeugt werden und dann untersucht wird, ob die vom Modell erzeugten und die im Experiment beobachteten Entwicklungsmuster übereinstimmen. Dies ist eine

Abb. 3: Fruchtkörperentwicklung von *Myxococcus xanthus*. Mit freundlicher Genehmigung von Dale Kaiser: Kurer and Kaiser (1982), *Journal of Bacteriology* 151: 458–461.



Plausibilitätskontrolle für die vorgeschlagenen Funktionsmechanismen.

Im Folgenden wird am Beispiel der Dichteoszillationen der Myxobakterien ein solches Zusammenspiel zwischen biologischen Experimenten und mathematischer Modellierung beschrieben. Gemeinsam mit einem kanadischen Kollegen haben wir die Fragestellung untersucht, ob durch ein oberflächengebundenes chemisches Signal, bzw. durch direkten Kontakt der Bakterien, und einer dadurch hervorgerufenen Bewegungsänderung, die im Experiment beobachteten Oszillationsmuster in der Population entstehen können oder nicht. Eine andere Möglichkeit wäre, dass es dazu eines Signals bedarf, das langreichweitiger wirkt, ähnlich der Situation wie sie bei *Dictyostelium discoideum* bekannt ist.

Das von uns analysierte Modell beschreibt die Situation im Entwicklungsprozess, in der sich die Myxobakterien schon längs einer Achse ausgerichtet haben. Bezüglich dieser bewegen sie sich in zwei verschiedene Richtungen, so wie im Experiment beobachtet. Das hyperbolische Differentialgleichungsmodell enthält Gleichungen für die Bewegungsdynamik der, bezogen auf die generelle Bewegungsachse, nach rechts und nach links gleitenden Bakterien. Beide Populationen bewegen sich mit gleicher Geschwindigkeit und ändern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ihre Bewegungsrichtung autonom. Zusätzlich hängen ihre Umkehrraten, die in allgemeiner Form gegeben sind, vom Kontakt mit entgegenkommenden Bakterien und evtl. auch von der gesamten Bakteriendichte vor Ort ab, d.h. von den Bakterien mit denen Zell-Zell-Kontakt aufgenommen werden kann.

Die Bedingungen für das Auftreten von oszillierenden Dichtemustern in der Gesamtpopulation wurde ma-

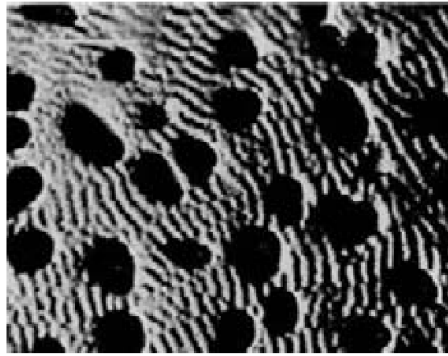


Abb. 4: Rippling von *Myxococcus xanthus*. Mit freundlicher Genehmigung von Dale Kaiser: Shimkets and Kaiser (1982), Journal of Bacteriology 152: 451-461.

thematisch in die Frage nach dem Auftreten von Instabilitäten und der Existenz von so genannten invarianten Gebieten übersetzt. Die mathematische Analyse ergab Bedingungen an die dichteabhängigen Umkehrraten, die biologisch wie folgt übersetzt werden können: Mutantenpopulationen mit einer hohen autonomen Umkehrrate zeigen kein Rippling. Während der Rippling-Phase bleibt die Gesamtdichte der Bakterien kleiner als die Dichte, die während der finalen Aggregationsphase beobachtet wird. Diese Ergebnisse stimmen mit den experimentellen Beobachtungen überein. Weiterhin müssen die Umkehrraten bei niedriger Zelldichte schneller wachsen als bei hohen Dichten, d.h. bezüglich der Dichteabhängigkeit der Umkehrraten müssen gewisse Sättigungseffekte eintreten. Ebenso muss die mittlere Pfadlänge eines Bakteriums in einem Gebiet höherer Zelldichte kürzer sein als die eines Bakteriums in einem Gebiet mit niedrigerer Zelldichte, nur dann kann überhaupt das Auftreten von Dichteoszillationen erwartet werden. Auch dies wurde durch experimentelle Daten bestätigt.

Um das Modell weiter zu validieren, wurde eine Wildtyp und Mutantenmischung betrachtet, wobei die Mutanten keinen C-Faktor erzeugen können. Das heißt, bei Zell-Zell-Kontakt zweier Mutanten kann alleine dadurch keine Umkehr induziert werden. Treffen jedoch eine Mutante und

ein Wildtypbakterium aufeinander, so erzeugt der Wildtyp den C-Faktor und induziert die Umkehr mit gleicher Wahrscheinlichkeit für die Mutante wie es für ein anderes Wildtypbakterium geschehen würde. Durch den allgemeinen Ansatz des Modells konnte auch diese Populationsmischung in ihrem grundsätzlichen Verhalten beschrieben werden. Die biologische Fragestellung ist hier: Wie verändern sich die Rippling-Muster in der Populationsmischung im Vergleich zu den Mustern im Wildtyp? Die mathematische Analyse des Modells ergab, dass Mischungen mit einem sehr hohen Mutantenanteil keine Rippling-Muster zeigen, analog zum Experiment. Weiterhin wurde im Modell die Wellenlänge der Rippling-Muster berechnet, und es zeigte sich, dass durch die Beimischung von mehr und mehr Mutanten zur Wildtyppopulation die Wellenlänge der Rippling-Muster vergrößert wird. Auch die qualitative Form der Kurve, die die Wellenlänge in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil an Mutanten zeigt, konnte mit Experimenten

in Einklang gebracht werden. Das heißt, die Populationsmuster spiegeln die genetische Funktion bzw. Mutation wieder.

Zur weiteren Hypothesenbildung wurden kritische Umkehrraten untersucht, die gerade keine Rippling-Muster mehr liefern, also dem geforderten Sättigungseffekt nicht mehr genügen. In diesem Fall gab es erhebliche Massenansammlungen von Bakterien, die möglicherweise auf die Bildung von Aggregaten hindeuten. Hier sind weitere mathematische Analysen jedoch unerlässlich. Ein erste Hypothese lautet: Aggregation entsteht durch eine leichte Veränderung des Umkehrverhaltens der Bakterien in Bezug auf das oberflächengebundene Signal. Dies könnte z. B. durch Zelldifferenzierung verursacht werden. Insgesamt lässt sich beobachten, dass Musterbildungsprozesse in Vielzellsystemen Rückschlüsse auf zugrundeliegende Funktionsmechanismen zulassen und daher ein wesentliches Phänomen für das weitere Verständnis von Entwicklungsvorgängen sind (*Stevens*).