

Wie Zellen Wellen schlagen

Forscher des **MAX-PLANCK-INSTITUTS FÜR PHYSIK KOMPLEXER SYSTEME** in Dresden beschäftigen sich nicht nur mit toter Materie: Mittels mathematischer Modelle simuliert ein Team um **DR. MARKUS BÄR**, Leiter der Nachwuchsgruppe „Strukturbildung“, erstaunlich realitätsnah, wie sich Kolonien von Myxobakterien bei Nahrungsarmut verhalten – oder wie ein Kolibakterium vor der Zellteilung seine Mitte findet.

In der unbelebten Natur ist die Entdeckung und Beschreibung dynamischer Selbstorganisationsprozesse für Chemiker und Physiker längst Alltag. Sie kennen viele Systeme – beispielsweise Flüssigkeiten oder chemische Reaktionen –, in denen sich Atome oder Moleküle selbstständig zu regelmäßigen Strukturen ordnen. „In jüngster Zeit mehren sich die Anzeichen, dass diese Prozesse auch in der Biologie innerhalb von Zellen und in Zellverbänden eine wichtige Rolle spielen“, sagt Markus Bär. „Zur Erforschung ist neben dem biologischen Experiment die mathematische Modellierung ein wichtiges Werkzeug.“

Bär bildet dynamische Prozesse nach, die in der Natur das Wechselspiel zwischen Ordnung und Unordnung begleiten. Seine Nachwuchsgruppe „Strukturbildung“ arbeitet an lebenden Organismen. Dabei entstehen Modelle, die den Forschern ein tieferes Verständnis jener Mechanismen vermitteln, die hinter der Bildung einer bestimmten Struktur stecken. Damit können Biologen, Biochemiker und Biophysiker in ihren Labors gezielter und effektiver experimentieren.

Ein Untersuchungsobjekt der Dresdner Physiker ist das Sozialleben des Bakteriums *Myxococcus xantus*. Wie Angela Stevens vom Leipziger Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften rücken auch Bär und seine Kollegen Uwe Börner, Andreas Deutsch und Hans

Reichenbach *M. xantus* mit ihrem mathematischen Instrumentarium zu Leibe (siehe MAXPLANCKFORSCHUNG 2/2002, S. 42 f.). Unter bestimmten Bedingungen zeigt das Bakterium ein merkwürdiges Verhalten. Gerät eine Kolonie in eine nahrungsarme Umgebung, dann bilden jeweils bis zu 100 000 Zellen einen Fruchtkörper, der lange Hungerzeiten überstehen kann. Dem geht ein faszinierendes Schauspiel voraus: Die Kolonie zieht sich in Wellen wandernder Zellen zusammen. Die Berge des sehr regelmäßigen Wellenmusters enthalten viele Bakterien, die Täler dagegen nur wenige.

EIN ANSTOSS REGT ZUR UMKEHR AN

Die Ursachen für dieses charakteristische Muster liegen nach Meinung der Forscher in der Art der Bewegung sowie in der Kommunikation zwischen einzelnen Myxobakterien. Die stäbchenförmigen Zellen gleiten entlang ihrer Längsachse geradeaus, bis sie frontal auf einen Artgenossen prallen. Beim Zusammenstoß tauschen sie ein Eiweißmolekül (Proteinmolekül) aus, das an ihrer Oberfläche sitzt: den so genannten C-Faktor. Dieser Austausch veranlasst die Bakterien vermutlich, im „Bakterien-Autoscooter“ ihre Bewegungsrichtung um 180 Grad umzukehren.

Allerdings genügen diese einfachen Regeln nicht allein, um das Wellenmuster (englisch *rippling*) auch wirklich entstehen zu lassen. Die Forscher

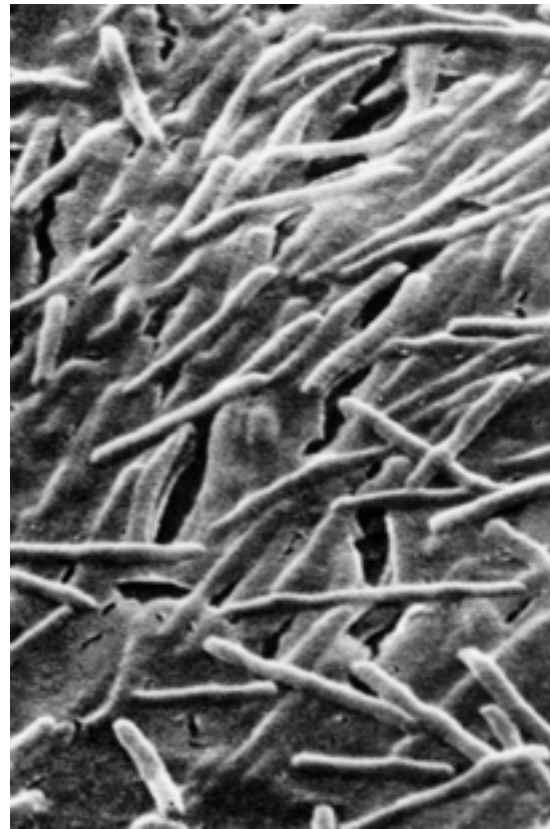
interessiert nun, nach welchen zusätzlichen Regeln die Bakteriengesellschaft im kollektiven Rippelballett tanzen. Dazu simulieren Bär und seine Kollegen das Verhalten der Myxobakterien mit einem anderen mathematischen Werkzeugkasten als Angela Stevens – sie verwenden „Zelluläre Automaten“: Diese teilen einen mathematischen Raum in gleichmäßige Zellen ein, die sich nach gewissen Spielregeln verhalten. Deshalb sind sie ein ideales Instrument für die mathematische Simulation einer hungernden Myxobakterien-Kultur. Im Computer repräsentiert eine quaderförmige mathematische Zelle ein idealisiertes Bakterium. In der Simulation bewegen sich diese Zellen schrittweise – wie die Einzelbilder eines Films. Dabei gelten für sie genau die einfachen Regeln, die man bei echten Myxobakterien vermutet.

Die Dresdner Physiker testeten, welche zusätzlichen Bedingungen ein möglichst realistisches Rippeln verursacht. Sie fanden heraus, dass der Schlüssel in der Phase nach einem Zusammenstoß liegen könnte, bei dem der Austausch des C-Faktors eine Bewegungsumkehr erzwingt. Dazu führten sie die neue Regel ein, dass ein Bakterium nach einer „Impfung“ mit dem C-Faktor eine bestimmte Zeit lang keinen neuen C-Faktor aufnehmen kann. Stößt es während dieser Immunitätsperiode auf einen neuen Partner, marschiert es, statt umzukehren, unbeirrt weiter geradeaus. ▶



Leben unter der Lupe: Am Beispiel des Bakteriums *Escherichia coli* untersuchen Forscher am Dresdner Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme, wie sich Zellen teilen.

Foto: MPI für Entwicklungsbiologie/Jürgen Berger



FOTOS: GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG

Während sie sich zu Fruchtkörpern zusammenzieht, zeigt eine hungrige *Myxococcus-xanthus*-Kolonie ein charakteristisches Wellenmuster. In den dunklen Bereichen sammeln sich die Bakterien. Eine „Wellenlänge“, also der Abstand von einem dunklen Wellenberg zum nächsten hellen Wellental, beträgt 10 bis 20 Zellenlängen.



Kolonie von *Myxococcus xanthus*: Ein einzelnes Bakterium ist etwa 6 Mikrometer (millionstel Meter) lang.

Eine simulierte C-Faktor-Immunität von einigen Minuten erzeugt in der virtuellen Kolonie erstaunlich realistische Rippelmuster. Bleiben die Bakterien dagegen während ihres Stoßballetts ständig aufnahmebereit für den C-Faktor, dann entsteht kein Wellenmuster. Das Dresdner Modell bietet einen weiteren Vorteil: Weil jede der hunderttausende mathematischer Zellen ein Bakterium repräsentiert, beobachten die Forscher das Verhalten der Individuen. Tatsächlich bewegen sich die virtuellen Zellen fast wie die Einzeller in einer echten Myxobakterien-Kolonie.

Das Modell zeigt auch, dass hinter dem kollektiven Rippelmuster eine präzise Choreografie steckt: Die meisten Zellen in einem Wellenberg kehren koordiniert um, wenn dieser mit einem entgegengerichteten Wellenberg zusammenstößt. Das ähnelt den experimentellen Beobachtungen an echten Kulturen – offenbar kann das Modell das Verhalten hungriger Myxobakterien schon recht realistisch beschreiben.

Allerdings ist noch nicht entschieden, ob die zeitweilige Immunität gegen den C-Faktor die wirklich entscheidende Ursache des Rippelns ist. Angela Stevens und ihr Kollege Frithjof Lutscher haben ein alternatives Modell vorgeschlagen und mit

analytischer Mathematik gezeigt, dass eine Myxobakterien-Kolonie auch ohne C-Faktor-Immunität ripplern kann. Dafür stellten die Wissenschaftler modifizierte Regeln auf, die weitere Partner in der Nachbarschaft zweier kollidierender Bakterien einbeziehen: Wenn diese die Entscheidung eines Stoßpartners beeinflussen, ob er danach kehrtmachen soll oder nicht, dann führt die virtuelle Kolonie ebenfalls ein schönes Rippelballett auf.

Welche Abzweigung die Natur genommen hat, versuchen die Dresdner Physiker nun mit einem erweiterten Modell herauszufinden. Es basiert wieder auf Zellulären Automaten und testet die konkurrierenden Regeln. Bär und seine Kollegen schließen nicht aus, dass sogar beide Regeln gemeinsam das Rippelballett der Myxobakterien dirigieren.

In der benachbarten Abteilung Biologische Physik von Frank Jülicher beschäftigt sich Karsten Kruse nicht mit Kolonien, sondern mit einer einzelnen Bakterienzelle: mit *Escherichia coli*, der im Dickdarm des Menschen siedelt. *E. coli* zählt auch zu den Lieblingen einer internationalen Wissenschaftlergemeinschaft, die an dem Bakterium unter anderem die Zellteilung untersucht – einen elementaren Vorgang des Lebens.

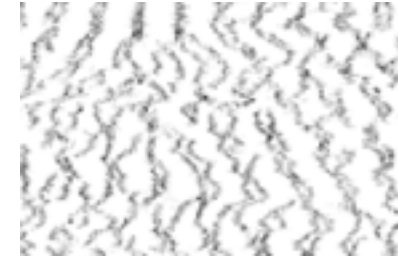
Vor der Teilung kopiert eine Zelle alle wichtigen Bausteine in ihrem Inneren, um sie auf die neuen Tochterzellen aufzuteilen – bei *E. coli* sind es zwei. Besonders wichtig ist die

FOTO: WOLFGANG FÜLSER

Diskussion en passant: Karsten Kruse, Markus Bär und Doktorand Uwe Börner (von links).



Die virtuelle *M. xanthus*-Kolonie der Dresdner Physiker: Wenn deren Bakterien nach einer Kollision für einige Minuten „immun“ gegen die Aufnahme neuen C-Faktors bleiben, erzeugen sie ein sehr realistisches Wellenmuster.



FOTOS: WOLFGANG FÜLSER / MPI FÜR PHYSIK KOMPLEXER SYSTEME

Verdopplung der DNA. Danach muss die Mutterzelle in ihrem Leib die richtige Stelle für die Selbstteilung finden. Liegt sie daneben, schnürt sie eine Tochterzelle ohne vollständige DNA-Ausstattung ab. Eine solchermaßen verstümmelte Minizelle ist nicht lebensfähig. Wie aber findet die Mutterzelle die richtige Sollbruchstelle?

WO BITTE, SO DIE FRAGE, LIEGT DIE MITTE?

Die Zellteilung ist extrem komplex und wird noch kaum verstanden. Experimente ergaben jedoch erste Hinweise auf einige wichtige Mechanismen. Teilt sich ein Kolibakterium, dann produziert es in der Mitte seines stäbchenförmigen Körpers eine Trennwand, Septum genannt. Wie eine schließende Irisblende wächst es von der äußeren Zellwand in das Zellinnere hinein. Am inneren Rand des noch offenen Septums sitzt ein Ring (Z-Ring), den ein Protein mit dem Kürzel FtsZ bildet. Fts steht für den englischen Begriff *filamentous temperature sensitive*, auf Deutsch „temperaturabhängig fadenförmig“. Zu diesem Namen wurden die Biologen von Mutationen des Gens inspiriert, das die Programmsequenz zur Herstellung von FtsZ trägt. Das mutierte FtsZ-Protein verhindert bei gewissen Temperaturen eine Teilung. Stattdessen wird das Bakterium immer länger und erreicht schließlich eine fadenförmige Gestalt. Die Forscher glauben, dass das korrekte FtsZ das

wachsende Septum an der richtigen Stelle im Bakterium positioniert – nämlich in seiner Mitte. Doch woher weiß das FtsZ, wo die Mitte liegt?

Diese harte Nuss versucht Karsten Kruse mit einem mathematischen Modell zu knacken. Es soll wichtige experimentelle Indizien zu einem sinnvollen Gesamtbild vereinigen. „Haupttäter“ bei der Ausbildung des Septums scheinen drei Proteine zu sein. Die Biologen nennen sie MinC, MinD und MinE. Min steht für Minizelle und weist auf eine besondere Eigenschaft hin: Mutationen in den Min-Proteinen können das Bakterium dazu bringen, sich an einem seiner Enden (Pole) statt in der Mitte zu teilen und so eine unvollständige Minizelle abzuschneiden. Experimente an *E. coli* zeigen, dass MinC die Bildung des Z-Rings verhindern kann. Wäre die Konzentration von MinC in der Mitte geringer als anderswo, könnte der Z-Ring nur an diesem korrekten Platz entstehen. Genau das passiert vermutlich im Kolibakterium während der Teilung.

Wie aber hält die Zelle MinC von der Mitte fern? Hier kommen die Proteine MinD und MinE ins Spiel. MinD-Moleküle setzen sich gern innen an die Zellwand. Da sie zudem Gesellschaft suchen, versammeln sie sich an einem der beiden Pole von *E. coli*. Das wäre schon das Ende der Geschichte, wenn nicht MinE als weiterer Akteur die Szene betreten würde. In seiner Gegenwart passiert Folgendes: Nach etwa 10 bis 60 Se-

kunden wird es dem MinD offenbar in seinem Bakterienpol zu ungemütlich. Es löst sich ab und wandert schnell zum anderen Pol, wo es sich erneut auf der Zellmembran versammelt. Nach der gleichen Ruhezeit wird das MinD wieder aufgeschreckt und zu seinem alten Platz zurückgetrieben.

Dieses Spiel wiederholt sich ständig: Wie eine Schaukel schwingt die Konzentration der MinD-Moleküle an den beiden Polen des Kolibakteriums auf und ab. Da die MinD-Moleküle hin und her „rasen“, verbringen sie die meiste Zeit an einem der Pole. Im zeitlichen Mittel betrachtet, ist also ihre Konzentration an den beiden Polen viel höher als in der Bakterienmitte.

Nun tritt der dritte Akteur auf: das MinC, die „FtsZ-Bremse“. Wie ein Hund an der Leine folgt es dem MinD. Wegen dieser engen Verbindung kopiert das MinC einfach das Konzentrationsprofil von MinD. Also hat die MinC-Konzentration im Zeitmittel ebenfalls eine Delle in der Bakterienmitte. Diese Delle erlaubt es dem FtsZ, genau dort den Z-Ring und damit die Ansatzstelle für das Septum zu bilden. Der Choreograf hinter dieser dynamischen Bestimmung der richtigen Sollbruchstelle ist also das MinE.

Die Dramaturgie des Proteinspiels haben die Forscher aus mehreren Indizien entwickelt. Ob es die wahren Ursachen des Teilungsprozesses in einem Kolibakterium beschreibt, er-



Simulieren die Bewegungsmuster von Bakterien und die Teilung von Zellen: Karsten Kruse (links) und Markus Bär.

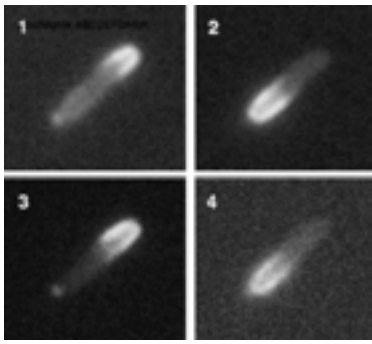
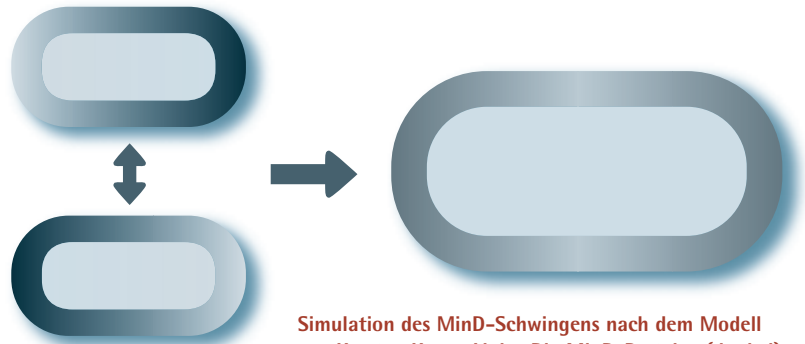


FOTO: MPI FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK

Das Hin- und Herwandern der MinD-Moleküle (hell markiert) im *Escherichia coli*-Bakterium während eines Experiments am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Das Bakterium ist zwei Mikrometer lang. Die Zeit zwischen zwei Bildern beträgt etwa 20 Sekunden.



Simulation des MinD-Schwingens nach dem Modell von Karsten Kruse. Links: Die MinD-Proteine (dunkel) schwingen zwischen den beiden Bakterienpolen hin und her. Rechts: Im zeitlichen Mittel befinden sich die meisten MinD-Proteine in den Polen, in der Bakterienmitte ist ihre Konzentration niedrig.

scheint allerdings unsicher. Die experimentellen Befunde haben noch viele Lücken. An diesem Punkt setzt nun Karsten Kruse an. Mit seinem mathematischen Modell kann er in Computersimulationen testen, ob dieses Drehbuch die erwünschte Proteinschaukel produziert – oder ob alternative Drehbücher bessere Resultate liefern.

Dabei kommt dem Theoretiker eine grundlegende Eigenschaft des Systems entgegen: Wie schon in der Myxobakterien-Kultur produzieren viele Beteiligte – hier die MinC-D-E-Moleküle – ein regelmäßiges Muster. Genau solche Muster können die Dresdner Physiker gut nachbauen, wenn sie den mathematischen Werkzeugkasten der Physik komplexer Systeme geschickt einsetzen. Zum Glück erlaubt *E. coli* einige wichtige Vereinfachungen, die das Modellieren erleichtern. Kruse braucht zum Beispiel nur die MinD- und MinE-Konzentrationen zu berücksichtigen, da das MinC ja dem MinD gehorsam folgt. Außerdem kann er die Gestalt von *E. coli* ohne entscheidende Einbußen durch einen mathematischen Zylinder vereinfachen. Das erlaubt es dem Forscher, in seinem Modell allein die MinD- und MinE-Konzentration entlang der Längsachse des Bakteriums zu berücksichtigen: Aus ursprünglich drei räumlichen Dimensionen wird eine – was die ma-

thematischen Gleichungen viel übersichtlicher macht.

Für Experten sei erwähnt, dass Kruses Gleichungen zur Klasse der „Reaktions-Diffusions-Modelle“ gehören. Solche Modelle führte 1952 der geniale englische Mathematiker Alan Turing ein. Der Pionier der Computerwissenschaften wollte bereits damals die Bildung von Strukturen in biologischen Systemen theoretisch beschreiben. Alfred Gierer und Hans Meinhardt vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen haben mit diesem mathematischen Ansatz viel dazu beigetragen, die Entwicklung des Süßwasserpolyphen Hydra zu verstehen. Dieser Weg führte auch Karsten Kruse zum Erfolg: Bei richtiger Einstellung der Konzentration von MinD und MinE produziert sein Modell tatsächlich Schwingungen, die den experimentellen Daten sehr nahe kommen.

WELCHES DREHBUCH IST AUTHENTISCH?

Die Welt der lebenden Organismen wäre langweilig, wenn ihre komplexen Lebensprozesse nicht die Entwicklung alternativer Modelle herausfordern würde. Folgerichtig gibt es zwei weitere Drehbücher für das MinC-D-E-Spiel von anderen Forschergruppen, davon eine um Hans Meinhardt. Sie beruhen auf ähnlichen Grundannahmen, unterschei-

den sich aber in wesentlichen Punkten. Alle drei Drehbücher beschreiben die Mechanismen während der Positionierung des Septums zwar verschieden, aber jedes auf eindeutige Weise. Damit stellen sie klare Fragen, die sich durch gezielte Laborexperimente an echten Bakterien beantworten lassen.

Karsten Kruses Drehbuch nimmt zum Beispiel an, dass die MinD-Proteine sich gern zu „Aggregaten“ an der Zellmembran zusammenklumpen. Zwei Experimente haben diese Voraussage kürzlich bestätigt. Doch trotz dieses erstaunlichen Erfolgs wird es noch ein weiter Weg sein, bis *E. coli* seine letzten Geheimnisse über die Zellteilung preisgibt. Dabei werden die mathematischen Modelle sicher noch wichtige Impulse für weitere Experimente liefern.

Die Selbstorganisation von Biomolekülen oder Zellen zu kollektiven Mustern spielt in vielen Lebensprozessen eine grundlegende Rolle. „Mathematische Werkzeuge werden eines Tages auch zur Beantwortung der Frage beitragen, wie sich die Zellen unseres Körpers bei der embryonalen Entwicklung spezialisieren und verschiedene Organe ausbilden“, sagt Bär. „Allerdings wird erst eine noch weit engere Zusammenarbeit zwischen Theoretikern und Experimentatoren den Weg zu diesem Verständnis ebnen.“ ROLAND WENGENMAYR

FOTO: MPI FÜR PHYSIK KOMPLEXER SYSTEME, ÜBERARBEITUNG: ROHRER