



Pressemitteilung 10. September 2009

Reise durch den extrazellulären Raum

Die enorme Bedeutung von extrazellulären Signalproteinen für Zellinteraktionen ist unter Biologen schon lange bekannt. Besonders wichtig sind sogenannte Morphogene - Signalproteine, die in Gradienten verteilt im Gewebe vorliegen und den Zellen Informationen über ihre Position innerhalb eines Gewebes vermitteln und ihnen so zeigen, wie sie sich entwickeln sollen. Wie sich jedoch solche Gradienten von Signalmolekülen ausbilden und wie sie aufrechterhalten werden, war bisher ungeklärt. Dresdner Forscher haben entdeckt, dass sich die Gradienten durch einen einfachen ‚source-sink‘ Mechanismus bilden und die Signalmoleküle sich dabei frei durch den extrazellulären Raum bewegen.

Ohne sie würden sich während der embryonalen Entwicklung keine Organe richtig ausbilden oder Zellen an die richtige Position wandern: Konzentrationsgradienten von Signalmolekülen, die bestimmte zelluläre Antworten abhängig von ihrer Konzentration hervorrufen können (Morphogene), sind für die Entwicklung eines Organismus essentiell. Diese Gradienten informieren Zellen bei der Bildung von komplexen Geweben und Organen über ihre Position im Gewebe oder in welche Art von Zelle sie sich entwickeln sollen. Bei charakteristischen Schwellenwerten in der Konzentration eines Morphogens werden in einer Zielzelle dann unterschiedliche Gruppen von Genen aktiviert. Daher ist das Verständnis über die Ausbildung und Erhaltung der morphogenen Konzentrationsgradienten grundlegend, um die Entwicklung eines Organismus zu verstehen. Einen wichtigen Beitrag dazu haben Wissenschaftler vom DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) und dem Biotechnologischen Zentrum der TU Dresden (BIOTEC) mit ihrer Studie in der Fachzeitschrift *Nature* geleistet. Mit einem überraschend einfachen ‚source-sink‘ Mechanismus bilden sich die Gradienten im Gewebe aus. Frei diffundierende Signalmoleküle wandern von einer lokalisierten Quelle (source) aus durch den Raum zwischen den Zellen (extrazellulärer Raum) zum Zielgewebe und werden dort in die Zellen aufgenommen (sink). Dadurch nimmt die Konzentration der Moleküle ab und ein Gradient bildet sich.

Im Fokus der Wissenschaftler aus den Forschungsgruppen um den Entwicklungsgenetiker Prof. Michael Brand und die Biophysikerin Prof. Petra Schwill stand das Morphogen FGF8. Es hat eine Schlüsselfunktion bei der Entwicklung von Wirbeltieren, und spielt bei der frühen Ausbildung von Gehirn, Herz und Gliedmaßen eine bedeutende Rolle: Zugabe des FGF8 Proteins kann beispielsweise die komplexen Vorgänge zur Bildung von vollständigen Gliedmaßen auslösen. Wie aber kann es den

hierzu notwendigen Gradienten ausbilden? Die Forscher konnten erstmals die Bewegung und Konzentration des Signalmoleküls FGF8 im lebenden, sich entwickelnden Organismus verfolgen, mit Hilfe der Fluoreszenz-Korrelationsspektroskopie (FCS) - einer hochempfindlichen Messmethode, die aus Veränderungen in der Fluoreszenzintensität Informationen gewinnt.

Die Methode der Biophysiker befähigte die Entwicklungsbiologen um Prof. Brand, die Ausbildung und den Erhalt von morphogenen Konzentrationsgradienten erstmals in lebendem Gewebe quantitativ nachzuweisen. So konnten die Forscher beobachten, dass sich FGF8 im Gewebe nicht gerichtet und aktiv ausbreitet, sondern frei diffundiert. Prof. Brand: „Seit Jahrzehnten wurde vermutet, dass ein Diffusionsmechanismus der Bildung von Gradienten zugrunde liegen könnte – und es gab viele berechtigte Zweifel ob dies möglich sei - und wir können dies nun erstmals direkt beobachten. Dies ist ein eleganter Mechanismus für Signalmoleküle, um durch den extrazellulären Raum zu reisen und so schnell ihre Zielzellen zu erreichen.“. Um zu kontrollieren, ob sich der Gradient in der Tat durch den eleganten ‚source-sink‘ Mechanismus ausbildet, änderten die Forscher die Aufnahmefähigkeit der Zellen im Zielgewebe. So wurden mehr FGF8 Moleküle durch Oberflächenrezeptoren in die Zelle transportiert und der Konzentrationsgradient wurde steiler.

„Dieser relativ simple Mechanismus zeigt zum einen, dass FCS eine wichtige Methode ist, um quantitative Daten zu Konzentrationsgradienten in lebendem Gewebe zu liefern“, so Shuizi Rachel Yu, Doktorandin bei Prof. Brand. „Zum anderen liefert das Wissen dieser wichtigen Parameter eine quantitative Basis für experimentelle und theoretische Studien zu Konzentrationsgradienten“. Moleküle wie FGF8 und ihre Gradienten sind von grundlegender Bedeutung bei Gewebekonstruktion und Regeneration von Geweben, auch beim Menschen. Die neue Studie eröffnet die Möglichkeit, diese Gradienten genau zu erfassen. Dieses Wissen ist nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für eine mögliche künftige Anwendung solcher hochwirksamen Signalmoleküle für regenerative Therapien von großer Bedeutung.

Shuizi Rachel Yu, Markus Burckhardt, Matthias Nowak, Jonas Ries, Zdeněk Petrářšek, Steffen Scholpp, Petra Schwille & Michael Brand „FGF8 morphogen gradient forms by a source-sink mechanism with freely-diffusing molecules. Nature. Advanced online Publication: 09.September 2009 | doi: 10.1038/nature08391

Kontakt für Journalisten:

Katrin Bergmann, Pressesprecherin CRTD

Tel.: 0351 463 40347, E-Mail: katrin.bergmann@crt-dresden.de

Prof. Dr. Michael Brand

Professor für Entwicklungsgenetik; Direktor des CRTD und BIOTEC der TU Dresden

Tel.: 0351 463 40345, E-Mail: michael.brand@biotec.tu-dresden.de

Prof. Dr. Petra Schwille,

Professorin für Biophysik am BIOTEC der TU Dresden

Tel.: 0351 463 40329, E-Mail: petra.schwille@biotec.tu-dresden.de