

Blut soll fließen: Wie Schub- und Zugkräfte unsere Blutgefäße bilden

Wie entstehen Blutgefäße, die den Körper zuverlässig mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen? Ein Forschungsteam der Universität Basel hat einen zentralen Mechanismus entschlüsselt, mit dem sich Zellen beim Aufbau neuer Blutgefäße zusammenschließen. Die Studie zeigt, wie sich dabei durch Schub- und Zugkräfte einzelne Gefäßabschnitte zu einem durchgängigen Blutgefäß verbinden. Die Ergebnisse vertiefen das Verständnis der Blutgefäßentwicklung und liefern Grundlagen für die Entwicklung von Organoiden.

Damit Blut den Körper versorgen kann, müssen sich Milliarden von Zellen zu einem weit verzweigten Gefässnetz organisieren. Entscheidend für die Bildung neuer Blutgefäße ist dabei die Entstehung durchgehender Hohlräume (Lumina), durch die später das Blut fließen kann. Wie die Blutgefäßzellen dabei ihre Form verändern und sich präzise anordnen, war bisher nur teilweise verstanden.

Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Markus Affolter und Dr. Heinz-Georg Belting am Biozentrum hat diesen Prozess nun mithilfe hochauflösender Mikroskopie im lebenden Zebrafisch untersucht und die Ergebnisse im Fachjournal *elife* veröffentlicht. Die Forschenden konnten erstmals den zellulären und molekularen Mechanismus aufklären, mit dem sich benachbarte Lumina verbinden und zu einem durchgängigen Blutgefäß verbinden.

Zellkontakte als Motor der Gefäßbildung

Während der Gefäßbildung bleiben die Zellen der Blutgefäße ständig über Zell-Zell-Kontakte miteinander verbunden. Diese Verbindungen müssen einerseits stabil genug sein, um die Gefäßwand zusammenzuhalten, andererseits aber genügend Beweglichkeit erlauben, damit sich die Zellen neu anordnen können.

Bereits frühere Arbeiten des Teams hatten gezeigt, dass für den Zell-Zell-Kontakt spezielle Membranausstülpungen, sogenannte Junction-Based Lamellipodia (JBL), an der Spitze der Zellen verantwortlich sind. Sie arbeiten wie kleine Motoren, mit deren Hilfe die Zellen sich übereinander schieben können. Nun konnten die Forschenden zudem erstmals zeigen, welche mechanischen Kräfte wirken, damit die Zellen sich hierfür zunächst ausdehnen und zueinander finden.

Schieben, verankern, ziehen

Zunächst bilden sich an der Spitze der Zellen der JBL-Zellfortsatz, der die Zelle mit einer Schubkraft nach vorne hin verlängert. Ganz vorne an der Spitze wirkt dieser wie ein molekularer Anker, der sich an die Nachbarzelle einhakt, die Zellen also miteinander verbindet und dem entstehenden Blutgefäß so Stabilität verleiht.

Anschließend wirken Zugkräfte, die die hintere Zelle nach vorne ziehen und sie so schrittweise verlängern. «Durch diesen wiederholten Wechsel aus Schub- und Zugkräften bewegen sich die Zellen ähnlich wie eine Spanner-Raupe vorwärts und verlängern so das Blutgefäß insgesamt», erklärt Erstautor Dr. Ludovico Maggi. So entstehen aus zunächst getrennten Gefäßabschnitten kontinuierliche Blutgefäße mit einem durchgängigen Lumen.

«Wir konnten nachweisen, dass das Molekül VE-Cadherin dabei gleich zwei Funktionen übernimmt: Es wirkt nicht nur als „Zement“ zwischen den Zellen und sorgt für die Stabilität der Gefäßwand, sondern übernimmt gleichzeitig eine aktive Rolle bei der Zellbewegung», sagt Letztautor Heinz-Georg Belting. «Überraschend war auch, wie plastisch und flexibel die Zellen in diesem Prozess sind. Sie sind stabil und flexibel zugleich.»

Bedeutung weit über Blutgefäße hinaus

Die Arbeit zeigt erstmals im Detail, wie Zellen der Blutgefäße ihre Zellkontakte koordinieren und dass die dabei wirkenden Zug- und Schubkräfte unverzichtbar sind, damit sich durchgängige Blutgefäße bilden. Da sich nahezu alle Organe immer im Zusammenspiel mit dem Blutgefäßsystem entwickeln, trägt ein besseres Verständnis der Gefäßbildung auch dazu bei, die Organentwicklung besser zu verstehen.

«Blutgefäße sind weit mehr als reine Versorgungsleitungen. Sie begleiten die Entwicklung nahezu aller Organe. Wer versteht, wie Blutgefäße entstehen, versteht damit auch einen grundlegenden Teil der Organbildung», sagt Belting. Langfristig könnten die Erkenntnisse der Studie dazu beitragen, Organoide und künstlich gezüchtete Gewebe, die in der Forschung und Medizin ihre Anwendung finden, mit funktionierenden Blutgefäßen auszustatten – eine zentrale Voraussetzung für ihre naturgetreue Entwicklung.

Originalpublikation:

Ludovico Maggi, Jianmin Yin, Cora Wiesner, Ilkka Paatero, Julian Malchow, Christian Helker, Markus Affolter & Heinz-Georg Belting:

Junctional and Actomyosin Dynamics Drive Endothelial Cell Rearrangements during Vascular Tube Formation.

Elife, doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.109264.2>