

# FORSKERE SLØRER GRÆNSEN MELLEM BIOLOGI OG MEKANIK

Forskere har udviklet en teknik til at få celler til at producere små krystalstænger inde i selve cellerne. Stængerne kan ændre cellernes form og struktur indefra, hvilket måske i fremtiden vil kunne udnyttes til at bekæmpe kræft eller fremme sårheling.

**K**roppens celler er ikke bare celler. Alle celler i kroppen har helt specifikke funktioner, og disse funktioner afhænger blandt andet af, hvilke gener der bliver udtrykt i cellerne, hvor cellerne sidder i kroppen, og hvilken form de har.

Netop når det kommer til formen, spiller den en afgørende rolle for celfunktion. Den måde, en celle ser ud på – dens morfologi – er nemlig tæt forbundet med, hvad cellen skal kunne, og hvordan den interagerer med sine omgivelser. I levende organismer findes der derfor utallige cellyper, og de varierer i form alt efter deres specialisering og opgave. Nogle celler skal bevæge sig hurtigt, andre skal kunne opfange signaler, og atter andre skal kunne modstå stort fysisk pres. Formen understøtter hver af disse funktioner.

Et klassisk eksempel på betydningen af celleform for funktion er neuroner. Neuroner har lange udløbere kaldet axoner og kortere udløbere kaldet dendritter, som gør det muligt for cellerne at sende og modtage elektriske signaler over store afstande. Uden denne særlige form ville deres signaltransmis-

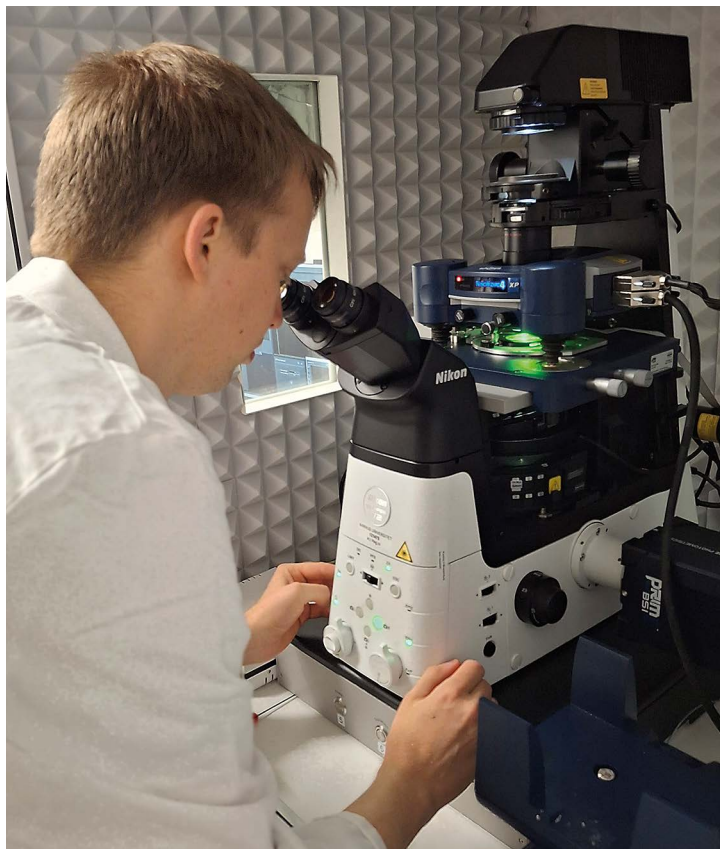


Foto: Carsten R. Kjaer

Postdoc Lasse Hyldgaard Klausen betjener her et instrument, der består af et Atomar Kraft Mikroskop (AFM) monteret ovenpå et optisk fluorescens-mikroskop.

sion være langt mindre effektiv. Neuronets grenede struktur skaber også et stort overfladeareal, hvilket er vigtigt for synaptisk kontakt

med andre celler og dermed for netværksdannelse i nervesystemet. Kunne neuroner ikke danne denne helt unikke form, ville vores hjerner

## Om forfatteren

Kristian Sjøgren,  
videnskabsjournalist.  
ksjoegren@gmail.com

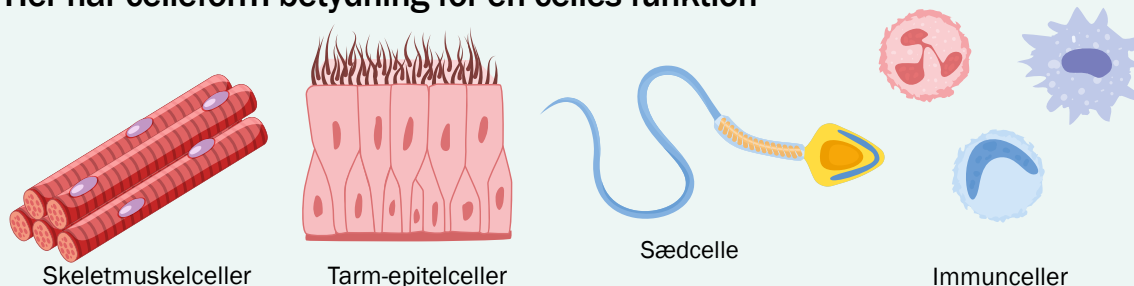


**DANMARKS FRIE  
FORSKNINGSFOND**  
INDEPENDENT RESEARCH  
FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er lektor ved DTU, Kirstine Berg-Sørensen. Se mere på [www.dff.dk](http://www.dff.dk)

## Her har celleform betydning for en celleds funktion



Overalt i menneskets biologi har celleform betydning for celledfunktion. Uden celleders særlige form ville de ikke kunne udføre deres nødvendige funktion. Form – og dermed muligheden for at ændre form – rummer dermed et stort potentiale indenfor biologisk forståelse og medicinsk behandling.

Her er fire eksempler på celler, der ikke kunne fungere, hvis ikke de havde deres helt særlige form og struktur:

Det første eksempel er *muskelceller*. Skeletmuskelceller er lange, cylindriske og indeholder mange cellekerner samt et netværk af sammentrækkelige proteiner, som ligger i parallelle bundter. Denne aflange form gør det muligt for cellerne at trække sig sammen i længderetningen og generere mekanisk kraft. Denne funktionalitet er essentiel for bevægelse og kropsstabilitet.

Et andet eksempel er *tarmens epitelceller*, som er søjleformede og tæt pakkede i et lag, der dækker indersiden af tyndtarmen. Disse celler har en stærkt polariseret

struktur med mikrovilli på overfladen ud mod indersiden af tarmen. Mikrovilli øger celleoverfladen markant og muliggør effektiv absorption af næringsstoffer. Samtidig danner cellernes form en selektiv barriere, der forhindrer skadelige stoffer i at trænge ind i kroppen.

*Sædcellen* har en helt særlig form med et lille, aerodynamisk hoved og en lang hale. Denne udformning er optimeret til bevægelse i kvindens reproduktionskanal. Halen fungerer som en motor, der driver cellen fremad, mens hovedet er designet til at trænge ind i ægget.

Endelig har *immunceller* som makrofager og neutrofiler en fleksibel og ofte uregelmæssig form. Denne evne til at ændre form gør dem i stand til at bevæge sig gennem væv og klemme sig igennem snævre passager. Immuncellernes formtilpasning muliggør også fagocytose, som er evnen til at omslutte og optage mikroorganismer og celleaffald.

Disse eksempler viser, hvordan celleform er nøje afstemt med funktion i kroppen.

ikke kunne fungere, som de gør.

Et andet eksempel på betydningen af form for celledfunktion er de røde blodceller, der er dobbeltsidet indadbuede som en donut uden hul i midten. Denne form øger celleoverfladen i forhold til volumen og letter dermed gasudvekslingen mellem blodet og kroppens væv, så ilt kan transporteres rundt med blodet og distribueres til muskler og andre væv. Den fleksible form gør det også muligt for blodcellerne at passere gennem meget små blodkar uden at bryde. Hvis formen ændres, som det for eksempel ses ved seglcelleanæmi, forringes blodcellens evne til at transportere ilt, hvilket fører til alvorlig sygdom.

Netop når det kommer til celleform har forskere længe kunnet manipu-

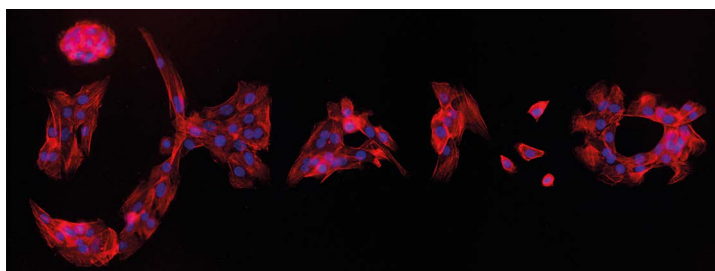


Foto: Anne-Kathrine Kure Larsen.

Billedet viser en type bindevævsceller fra mus (embryonale fibroblaster), som former logoet for iNANO. Cellerne vokser på en overflade af kollagen, hvis mikrostruktur er designet sådan, at cellernes vækst holder sig indenfor den ønskede form. Cellernes kerner (blå) og cytoskelet (rød) er farvet ved hjælp af forskellige farvestoffer.

lere med celleformen ved hjælp af ekstern påvirkning. Meget simpelt kan man udøve kraft på celler udefra og derigennem få dem til at skifte form. Forskere kan trække i cellerne og gøre dem lange eller sågar lave trekantede eller firkantede celler. Alt sammen er dog kun muligt, når cellerne er i en petriskål

eller på bunden af en dyrkningsplade, men ikke i levende organismer.

Nu har forskere ved Aarhus Universitet imidlertid udviklet en ny teknik til at kunne manipulere med en celleds form og struktur indefra. Det kan de gøre i laboratoriet, men muligvis også inde i mennesker.

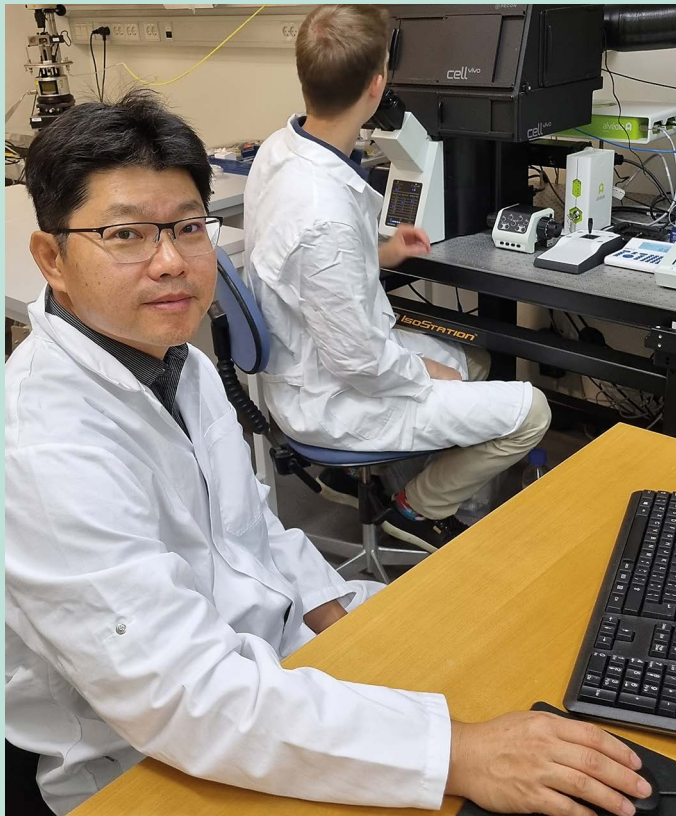


Foto: Jørgen Dahigaard

## Om Mingdong Dong

Professor Mingdong Dong leder Bio-SPM-gruppen ved Interdisciplinary Nanoscience Center (iNANO) på Aarhus Universitet. Hans forskning fokuserer på udvikling og anvendelse af avancerede *scanning probe*-mikroskopiteknikker, såsom *atomic force* mikroskopi (AFM) og *scanning ion conductance* mikroskopi (SICM). Disse mikroskopiteknikker kan benyttes til at studere strukturelle og funktionelle egenskaber af materialer på mikro- og nanoskala. Mingdong Dong har blandt andet udviklet en ny AFM-plattform til kvantitativ nanomekanisk billedannelse og en ny SICM-tilstand til kvantificering af overfladeladningstætheden i en opløsning. Disse teknikker anvendes til at studere dynamiske og fysiske egenskaber af biologiske systemer og nanomaterialer, hvilket er afgørende for en bedre forståelse af forholdet mellem struktur og funktion.

Mingdong Dong har en ph.d. i anvendt fysik og har tidligere arbejdet som postdoc ved Aarhus Universitet og Harvard University. Han har publiceret over 470 videnskabelige artikler.

»Med denne teknik har vi udviklet en helt ny måde til at kunne manipulere med formen og funktionen i celler. Det er første gang, at vi kan manipulere ved de mekaniske egenskaber inde i enkelte celler, hvilket rummer et stort potentiale inden for forskning og behandling af sygdom,« fortæller en af forskerne bag udviklingen af teknologien, professor og leder af BioSPM Group ved Aarhus Universitet Mingdong Dong.

### Form har stor betydning for cellefunktion

Når celler vokser og deler sig, samt når de interagerer med omgivelserne, bliver de konstant påvirket af mekaniske kræfter, ligesom de selv også påvirker omgivelserne mekanisk. To celler, der ligger tæt op ad hinanden, vil som eksempel påvirke hinanden via mekaniske kræfter, og det vil påvirke deres individuelle form. Vokser cellerne på et underlag, vil strukturen i underlaget også påvirke celleformen, og i kroppen vokser celler ofte i det, der kaldes for en ekstracellulær matrix, der

skulpterer cellerne til at have lige akkurat den form, som cellerne skal have i et givent væv. Ud over det bliver celler også påvirket af omgivelsernes signalmolekyler, som får cellerne til selv at udvikle sig i retning af en bestemt struktur.

Omgivelsernes allestedsværende påvirkning betyder, at alle celler i vores kroppe på en eller anden måde har en unik form, der er resultatet af omgivelserne. Det gælder fra hudcellernes flade og flerkanterede struktur til muskelcellernes spindelform, hvor de er runde på midten og tilspidsede i enderne. I kroppens findes der også celler, der er kuglerunde, har mange forgreninger eller har form som et bæger. Uden alle disse former ville vores organer ikke kunne fungere, som de skal, og livet ville se helt anderledes ud.

»Der er lavet meget forskning indenfor det her felt, hvor man har undersøgt, hvad det betyder for cellefunktion at ændre på celleform. Men alt sammen har haft at gøre

med ekstern påvirkning af celler. I vores forskning har vi forsøgt at påvirke cellerne indefra,« forklarer Mingdong Dong.

### Får celler til at lave en lang proteinstang inde i sig

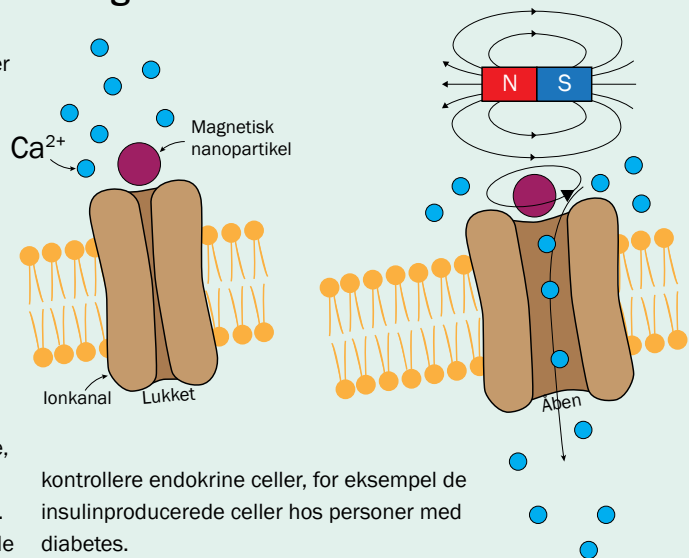
Forskere har rundt om i verden lavet forskellige forsøg på at kontrollere celleform inde fra cellerne. Det har forskere blandt andet gjort ved at introducere magnetiske nanopartikler inde i cellerne og efterfølgende brugt magneter til at manipulere ved cellernes form ved at trække i nanopartiklerne. I forskningen fra Aarhus Universitet har forskerne grebet det anderledes an og fået cellerne til selv at producere krystaller, der kan ændre cellernes form og struktur.

Mingdong Dong har med sine kolleger udviklet på metoder til at introducere en række unikke plasmider i forskellige typer af celler. Et plasmid er et cirkulært DNA, der i forsøgene var udstyret med genetikken til at lave et fluorescerende krystallinsk protein. Teknikken fungerer på den måde, at når plasmidet kommer

## Cellers aktivitet kan kontrolleres med magneter

Muligheden for at få celler til at producere jernholdige nanostrukturer inde i cellerne åbner op for perspektiver indenfor det felt, som hedder magnetogenetik. Magnetogenetik er en eksperimentel metode indenfor bioingeniørvidenskaben, hvor eksterne magnetfelter anvendes til at styre specifikke cellulære processer. Teknologien minder på mange måder om optogenetik, hvor lys bruges til at aktivere celler. Men magnetogenetik har den fordel, at magnetfelter kan trænge dybere ind i væv uden at blive svækket.

Når celler indeholder magnetiske nanopartikler, kan de påvirkes udefra med et magnetfelt. Magnetfeltet inducerer varme eller mekanisk kraft i nanopartiklerne, som for eksempel kan udnyttes til at åbne ionkanaler, ændre enzymaktivitet eller regulere udtrykket af gener. Forskning har blandt andet vist, at celler med indlejrede magnetiske nanopartikler kan få deres calciumkanaler åbnet, hvilket ændrer cellemembranens elektriske aktivitet. Muligheden for at ændre en cellemembrans elektriske aktivitet er relevant indenfor forskning i blandt andet nervesystemet og ved behandling af sygdom i hjernen. Kan man kontrollere en cellemembrans elektriske aktivitet, kan det også være relevant til at



kontrollere endokrine celler, for eksempel de insulinproducerende celler hos personer med diabetes.

Magnetogenetik er stadig i udviklingsfasen, og der mangler endnu en bred anvendelse i klinisk praksis, men teknikken har et stort potentiale som et ikke-invasivt værktøj til at regulere cellefunktionen med høj præcision. Det gælder især indenfor områder, hvor andre teknikker er begrænsede.

ind i en celle, benytter cellens molekylære maskineri sig af den medbragte DNA-sekvens til at lave det ønskede protein. Hvis proteinet har særlige egenskaber, for eksempel en stærk tendens til at danne faste strukturer gennem selvorganisering, kan proteinet spontant krystallisere inde i cellen. Metoden kan blandt andet bruges indenfor strukturbio-

logi og biofysik, hvor man ønsker at producere velordnede protein-krystaller, der kan analyseres ved røntgendiffraktion for at bestemme proteinets tredimensionelle struktur på det atomare niveau.

Efter forskerne i Mingdong Dongs forskningsgruppe havde introduceret plasmidet i cellerne, var det

bare et spørgsmål om at vente og se, hvad cellerne gjorde. Netop fordi forskerne havde introduceret et fluorescerende protein, kunne de let observere proteinet og dets udvikling i cellerne under et mikroskop.

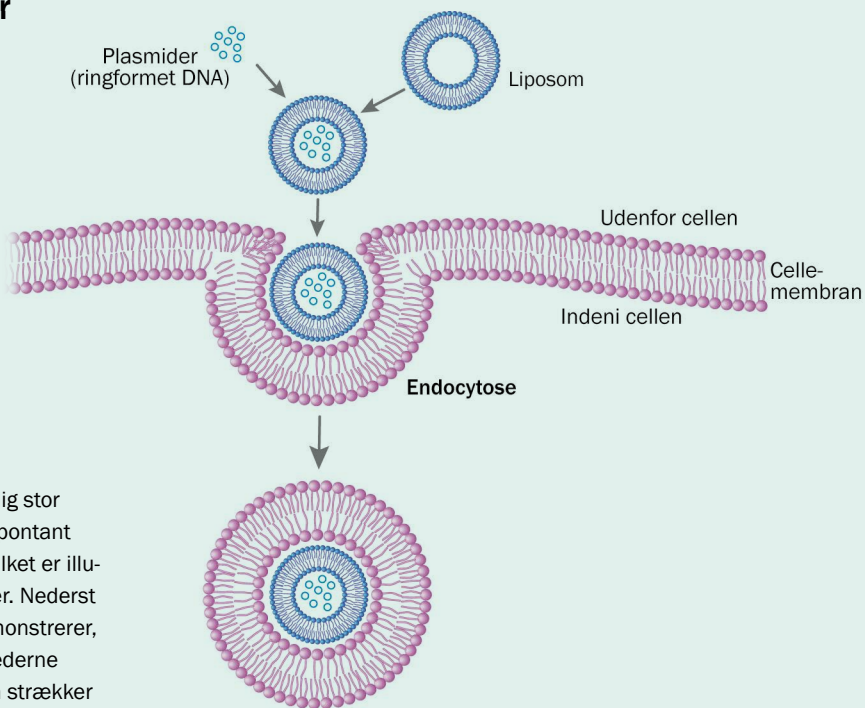
»Med denne teknik kan vi få cellerne til at producere netop de proteiner, som vi er interesseret i. Det



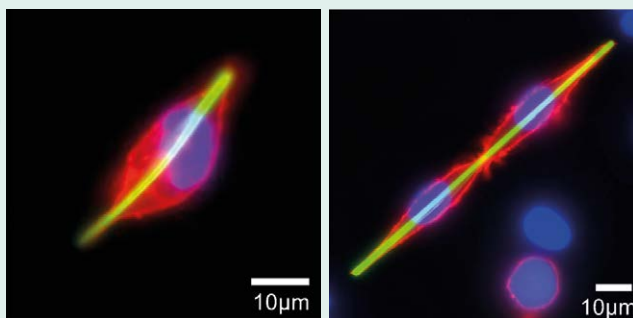
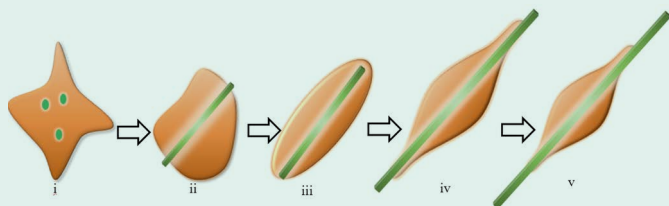
Mingdong Dong og Lasse Hyldgaard Klausen studerer her fluorescens-mærkede pattedyrceller. Instrumentet er et såkaldt inverteret mikroskop, hvor prøven belyses ovenfra, mens objektivet er monteret under prøven, så den betragtes nedefra. Sådanne mikroskoper bruges normalt til at lave billeder af levende celler, og i den sorte boks til venstre kan man kontrollere forhold som temperatur, CO<sub>2</sub>-niveau mv. Foto: Jørgen Dahlgaard

## Krystallinsk protein i celler

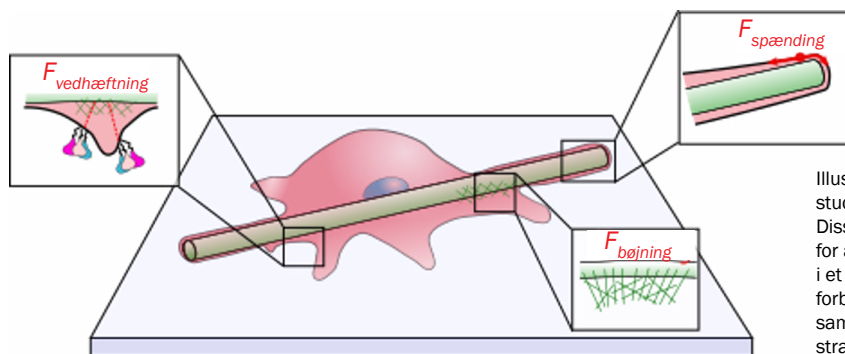
Øverst: Opskriften på et fluorescerende krystallinsk protein smugles ind i cellen i form af et lille ringformet DNA-molekyle (et plasmid). Hertil benytter forskerne små "transportkugler" kaldet liposomer, der optages af cellen ved en proces kaldet endocytose, hvor cellemembranen danner afsnørede blærer uden om liposomet. Herefter producerer cellen selv proteinet, som var det dets eget.



Nederst: Når der er dannet en tilstrækkelig stor mængde af proteinet, krystalliserer det spontant indeni cellen og vokser som en stang, hvilket er illustreret med principtegningen i fem stadier. Nederst til højre vises mikroskopibilleder, der demonstrerer, at krystallen – afhængig af omstændighederne – nogle gange vil bøjes i takt med, at den strækker cellen, mens den andre gange vil dele cellen i to, hvor de nye celler begge har krystallen indeni. Krystallen lyser grønt, fordi det fluorescerende protein GFP bygges ind i krystallen. Den røde farve markerer cellemembranen, mens blå markerer cellekernen.



Fotos: Mingdong Dong



Illustrationen viser de mekaniske kræfter, der kan studeres, når en krystal vokser indeni i en celle. Disse er: Den kraft, som cellens cytoskelet udøver for at bøje krystallen, den kraft, hvormed cellen i et givet punkt hæfter til underlaget og dermed forbinder krystallen med substratet udenfor cellen samt endelig den kraft, hvormed cellemembranen strækkes af krystallen. Illustration: Mingdong Dong

kan være fluorescerende proteiner, magnetiske proteiner eller proteiner, der danner en krystallinsk struktur. I vores forskning ønskede vi at lave et stort krystallinsk protein, fordi vi ville påvirke cellerne mekanisk indefra. Det kan man ikke gøre med små proteiner. Det skal være enormt,« siger Mingdong Dong.

### Celler bøjer krystalstang eller dør

Mingdong Dong forklarer, at forskerne på forskellige måder har vist, at de med proteinkrystallerne kan manipulere ved de mekaniske egenskaber i en celle. Først og fremmest har de eksperimentelt vist, at de kan få cellerne til at blive ved med at pro-

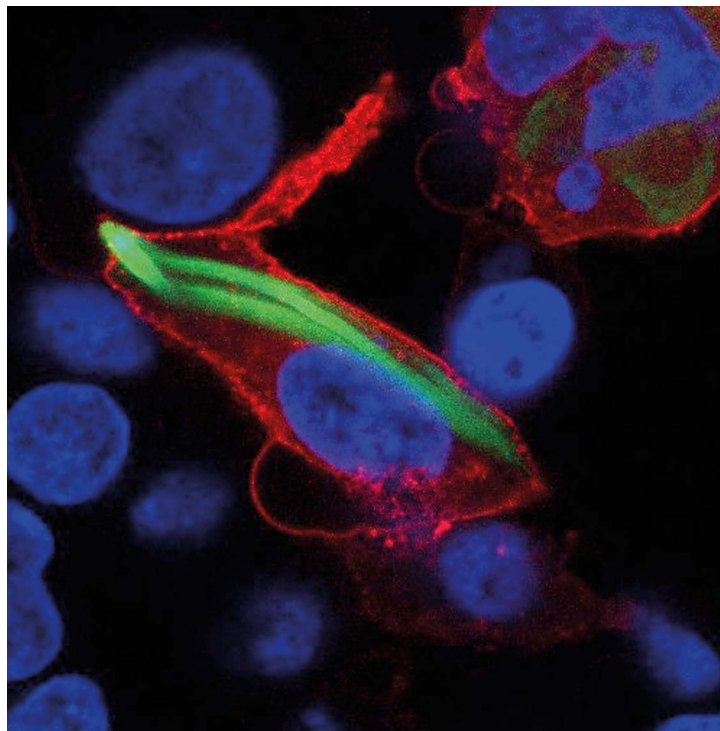
ducere krystaller, der bliver længere og længere over tid, indtil enderne af krystallerne, der former en lang stang, presser mod cellesiderne og gør cellen mere og mere aflang. I nogle cellyper bliver presset fra stangen så højt, at stangen trænger ud gennem cellemembranen og dermed effektivt slår cellen ihjel, sim-

pelthen ved at spidde den indefra. Der er lidt "Alien" over det, hvis man skal lave en filmanalogi.

I andre celletyper, for eksempel fibroblastceller, der er mere robuste, kan stang-krystallen ikke trænge ud gennem celledmembranen, så her begynder stangen i stedet at bøje, indtil den knækker helt. Forskerne har endda udviklet teknikker til at undersøge, hvor den mekaniske påvirkning sker mellem stang og celle, og hvor stor den mekaniske kraft, der bliver skabt af cellen, er. Som eksempel viste et af disse eksperimenter, at en celle skulle producere 340 nano-Newton for at knække krystallen. Det modsvarer den samme kraft, der skal til at knække en tilsvarende metalstang. Forskerne har også injiceret cellerne med stof, der fik dem til at slappe af ved at sætte aktinfilamenterne ud af spil, så de ikke længere kunne udøve den samme kraft på krystallen. Når forskerne injicerede dette stof i cellerne, efter cellerne var begyndt at bøje krystallen, rettede krystallen sig op igen, efter det mekaniske pres fra cellen forsvandt.

»Det viser, at aktin er en vigtig komponent i den mekaniske kraft, der bøjer den indvendige krystal. Med disse forsøg viser vi, at vi ved at introducere en mikrokrystal inde i en celle kan manipulere cellens form og mekaniske egenskaber. Vi viser også, at de mekaniske egenskaber og vores muligheder for at manipulere ved cellens form er afhængig af den enkelte celle, hvor nogle celler går i stykker ved for stort mekanisk pres, mens andre celler er i stand til at ødelægge krystallen i sig selv,« forklarer Mingdong Dong.

Forskerne har i deres forsøg også vist, at de med de indre krystaller kan få større kontrol over celleform end de kræfter, der eksternt påvirker cellerne. Endelig har forskerne også vist, at de ved at få en celle til at producere de omtalte proteinkrystaller kan få cellen til at dele sig og blive til to celler, hvorefter de to celler fusionerer til én celle omkring krystallen og danner én celle med to cellekerner.



Billedet viser humane embryonale nyreceller, som har fået tilført opskriften på et fluorescerende krystallinsk protein, så der nu gror en krystalstang indeni (grønt). Billedet er optaget ved hjælp af såkaldt konfokal laser-skanning-mikroskopi. Foto: Mingdong Dong.

### Store medicinske potentialer

Nuvel, selvom de udviklede teknikker er hyperspecialiserede og for nuværende kun er interessante for forskere indenfor feltet, forudsiger Mingdong Dong, at teknikkerne også kan blive medicinsk relevante. Det kan teknikkerne blive indenfor flere forskellige felter. For det første ser Mingdong Dong nogle interessante muligheder i at benytte teknikken til at manipulere celler til at vokse i en bestemt form eller en bestemt retning. Det vil være interessant inden for regenerativ terapi, hvor man muligvis kan få hud eller andre væv til at blive repareret hurtigere efter skader ved at fortælle cellerne, hvilken retning de skal vokse og dele sig i.

En anden mulighed kan være indenfor kræftbehandling. Her kan man forestille sig, at man meget målrettet kan introducere plasmider i kræftceller og der få dem til at producere lange stænger af krystaller, som over tid spidder kræftcellerne og slår dem ihjel indefra. Kombinerer man krystallerne med et magnetisk materiale, så det bliver muligt at påvirke krystallerne og dermed cel-

lerne med magneter udefra, åbner det op for endnu større perspektiver. Kan man med magneter (metoden hedder magnetogenetik, og du kan læse mere om den i boksen: *Cells aktivitet...*) påvirke cellefunktionen, kan man også påvirke eventuel dysfunktion eller måske endda få dysfunktionelle celler til at begå programmeret selvmord. Magnetogenetik kan muligvis også åbne for præcis regulering af hjerneaktivitet hos patienter med Parkinsons sygdom eller epilepsi og uden behov for implanterede elektroder. På sigt kan teknologien også åbne for individualiseret medicin, hvor funktionen af bestemte celletyper i kroppen aktiveres eller reduceres selektivt afhængigt af sygdom.

»Der er et enormt klinisk potentiale i at kunne manipulere celler indefra og kunne manipulere dem mekanisk. Det er et helt nyt forskningsfelt, som vi først nu er ved at tage hul på, men der er ingen tvivl om, at det rummer et meget stort medicinsk potentiale og også et stort potentiale indenfor forskning i forståelsen af basal cellefunktion,« siger Mingdong Dong. ■

**Videre læsning:**  
Zhang, S., Aslan, H., Besenbacher, F. & Dong, M. (2014): Quantitative biomolecular imaging by dynamic nanomechanical mapping. *Chem. Soc. Rev.*, 43, 7412-7429.

Qin, S., Yin, H., Yang, C. et al. A magnetic protein biocompass. *Nature Mater* 15, 217-226 (2016). <https://doi.org/10.1038/nmat4484>

David Boal (2012): *Mechanics of the cell*. Cambridge University Press.