

Chemotaxis

Eine Perspektive zu interdisziplinären Ansätzen in der Chemotaxis(forschung)

Juliane Simmchen, Daniel Gordon, John MacKenzie, Ignacio Pagonabarraga, Christina C. Roggatz, Robert G. Endres, Zuyao Xiao, Benjamin M. Friedrich, Tian Qiu, Kevin J. Painter, Ramin Golestanian, Claudia Contini, Mehmet Can Ucar, Gilad Yossifon, Jens Uwe Sommer, Wouter-Jan Rappel, Kirsty Y. Wan, Judith Armitage, und Robert Insall*

Kurzzusammenfassung: Die meisten Lebewesen auf der Erde – von Bakterien bis hin zum Menschen – müssen sich auf irgendeine Weise fortbewegen, um günstigere Lebensbedingungen zu finden. Daher nutzen fast alle die ein oder andere Form von Chemotaxis, ein Prozess, bei dem die Bewegung durch einen Gradienten von Chemikalien gesteuert wird. Chemotaxis ist fundamental für viele Prozesse, die unser Wohlbefinden beeinflussen, darunter Entzündungen, neuronale Musterbildung, Wundheilung, Tumorausbreitung bei Krebs und sogar die Embryogenese. Chemotaktische Prozesse zu verstehen ist ein wichtiges Ziel für Biologen. Trotz der Tatsache, dass viele Grundprinzipien im Laufe der Evolution offenbar erhalten geblieben sind, konzentriert sich die Forschung hauptsächlich auf das Verständnis der molekularen Mechanismen, die die Signalverarbeitung und Fortbewegung steuern. Die Zellsignalisierungsprozesse – also die Reaktionen von Zellen auf zeitlich variierende externe Signale – liegen auf zellulärer Ebene fast allen biologischen Prozessen zugrunde. Die Chemotaxis einzelner Zellen bietet besonders geeignete Modellsysteme für quantitative Zellsignalstudien, selbst bei Vorhandensein von Rauschen und Fluktuationen, da die Motilitätsantwort der Zelle direkt beobachtbar ist. Allerdings überschneiden sich die verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen, die sich mit der Chemotaxisforschung befassen, nur selten. Biologen, Physiker und Mathematiker interagieren viel zu selten miteinander, um Methoden und Modelle voneinander zu lernen. Deswegen werden Gemeinsamkeiten oft übersehen, wie beispielsweise der mögliche Einfluss physikalischer oder umweltbedingter Faktoren, der bislang weitgehend vernachlässigt wurde.

[*] J. Simmchen, D. Gordon, J. MacKenzie
Faculty of Science, University of Strathclyde, Glasgow G11XL, UK
E-mail: juliane.simmchen@strath.ac.uk

I. Pagonabarraga
Universitat de Barcelona Institute of Complex Systems, Universitat de Barcelona, Barcelona 08028, Spain

C. C. Roggatz
Faculty of Biology and Chemistry, UFT Center for Environmental Research and Sustainable Technology, University of Bremen, Bremen, Germany

R. G. Endres
Department of Life Sciences & Physics of Life Network of Excellence, Imperial College London, London SW7 2AZ, UK

Z. Xiao, B. M. Friedrich, T. Qiu
Physical Chemistry, Technische Universität Dresden, 01069 Dresden, Germany

T. Qiu
German Cancer Research Center (DKFZ) Site Dresden, 01307 Dresden, Germany

R. Golestanian
Max Planck Institute for Dynamics and Self-Organization (MPI-DS), 37077 Göttingen, Germany

K. J. Painter
DIST (Interuniversity Department of Regional and Urban Studies and Planning), Politecnico di Torino, Italy, Milano, Italy

C. Contini
Department of Life Sciences, Imperial College London, London SW7 2AZ, UK

M. C. Ucar
School of Mathematical and Physical Sciences, University of Sheffield, Sheffield, UK

G. Yossifon
School of Mechanical Engineering, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

J. U. Sommer
Leibniz Institute of Polymer Research, Division Theory of Polymers, 01069 Dresden, Germany

W.-J. Rappel
Department of Physics, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093, USA

K. Y. Wan
Living Systems Institute & Department of Mathematics and Statistics, University of Exeter, Exeter EX4 4QD, UK

J. Armitage
Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3QU, South Parks Road, Oxford OX1 3QU, UK

R. Insall
Department of Cell & Developmental Biology, University College London, London WC1E 6BT, UK

© 2025 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution License](#), die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

1. Historische Anfänge

Die Erforschung des Verhaltens von Mikroorganismen und der Chemotaxis wurde durch die frühen Entdeckungen in der Mikroskopie und Mikrobiologie des niederländischen Unternehmers und Linsenherstellers A. van Leeuwenhoek (1632–1723) ermöglicht.^[1] Etwa ein Jahrhundert später entdeckte T.W. Engelmann 1883 die Aero- und Phototaxis von Bakterien, indem er aerobe Bakterien auf den Chloroplasten von Algen beobachtete.^[2] Einige Jahre später beobachtete W. Pfeffer, wie sich Bakterien und Algen entlang von Nährstoffgradienten bewegten.^[3] Ähnliche Verhaltensweisen wurden anschließend auch bei anderen Mikroorganismen entdeckt, doch es fehlten die technischen Innovationen, bis in den 1950er Jahren der Zusammenhang zwischen Chemotaxis und Stoffwechsel nachgewiesen wurde.^[4] Weitere Entwicklungen in der Molekulargenetik, die Möglichkeit, Mutanten zu züchten, und die verbesserte Auflösung zur Visualisierung von Flagellen ermöglichten die entscheidenden Entdeckungen von Howard Berg und Julius Adler: die Aufklärung der molekularen Mechanismen der bakteriellen Chemotaxis.^[5,6] Bei den Eukaryoten dominierten nach ersten Beobachtungen von Pfeffer einfache Organismen wie Protozoen und die Amöbe *Dictyostelium discoideum* die frühen Studien.^[7] Diese wurden dann auf andere Organismen, darunter Neutrophile, ausgeweitet.^[8,9] Diese klassischen Studien zur Chemotaxis werden ergänzt, aber selten verknüpft, mit frühen Beobachtungen oder nachfolgenden Untersuchungen zu chemischen Lock- oder Abwehrstoffen, die komplexe eukaryotische Organismen im Bereich der chemischen Ökologie beeinflussen. Chemotaktisches Verhalten spielt eine entscheidende Rolle, beispielsweise bei der Nahrungssuche oder Paarung kleiner Organismen wie der Seidenraupe^[10] und Schnecken.^[11] Komplexe Modelle wurden hauptsächlich für Prokaryoten entwickelt, während Studien zu eukaryotischen Zellen oft weniger mathematisch geprägt sind.

Anfang der 2000er Jahre wurden die Studien auch um chemotaktische Partikel ergänzt, künstliche Agenten die auf äußere Reize reagieren. Bei der Bewertung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den drei großen Kategorien (Eukaryoten, Bakterien, taktische Partikel) wird deutlich, dass diese Agenten unterschiedlich sein müssen, da sich Bakterien und künstliche aktive Kolloide durch Flüssigkeiten schwimmend fortbewegen und dabei oft ein superdiffuses Verhalten zeigen, während sich viele Eukaryoten durch adhäsionsbasierte Motilität wie Kriechen fortbewegen.^[12,13] Chemisch induzierte Bewegungen wurden auch für weitere Zelltypen dokumentiert, darunter Spermien und Gameten von Stachelhäutern,^[14] Meereslarven von sesshaften Organismen und einigen größeren vielzelligen Wirbellosen.

Obwohl die detaillierten Mechanismen, die für die Chemotaxis in verschiedenen Organismen verantwortlich sind, komplex sind, tritt das Phänomen systematisch auf. Mit Hilfe eines theoretischen Ansatzes kann man die Phänomene in systematischere Kategorien einteilen, die die allgemeinste Art und Weise beschreiben, wie Chemotaxis auftreten kann. Aufgrund der Natur abklingender Gradienten (im Allgemeinen ein eher langsamer Abklingvorgang) sind

diese Wechselwirkungen oft weitreichend und lassen sich in fünf verschiedenen Gruppen von Bewegungen einteilen. Dazu gehören 1) die von der chemischen Konzentration abhängige Geschwindigkeit (oft auch als „Chemokinese“ bezeichnet), 2) die Nettodrift entlang des Gradienten, 3) die durch Ausrichtung oder Polarität induzierte Drift, 4) die effektive Drift aufgrund der Modulation der Tumbling-Rate (wie sie bei Bakterien wie *E. coli* beobachtet wird) und 5) die anisotrope Drift. Diese Kategorien spiegeln die verschiedenen zugrunde liegenden Mechanismen wider, und die bekannten Antworten von Mikroagenten auf chemische Gradienten lassen sich einer dieser Kategorien zuordnen.^[15] Die Verknüpfung der Polarität der aktiven Agenten mit den kollektiven Eigenschaften des Systems zielt darauf ab, die Lücke zwischen künstlicher und biologischer aktiver Materie zu schließen. Unterschiedliche Motilitätsstrategien können unterschiedliche Strategien zur Gradientenerkennung implizieren: Ein weiterer Unterscheidungsfaktor zwischen prokaryotischer und eukaryotischer Chemotaxis besteht darin, dass schwimmende Bakterien eine zeitliche Gradientenerkennung verwenden müssen (da ihr Körper zu klein ist, um eine räumliche Erkennung zu ermöglichen^[16]), während eukaryotische Zellen mit kriechender Motilität üblicherweise in der Lage sind, einen räumlichen Vergleich zu verwenden.^[17] Wobei es einige wenige, aber bemerkenswerte Ausnahmen gibt.^[18,19] Hervorzuheben ist auch der „Grad der Interferenz“ oder das „Bewusstsein“ auf ein Signal zu reagieren (oder nicht). Ein grundlegender Unterschied besteht darin, dass biologische Einheiten unterschiedliche Wahrnehmungsmechanismen mit komplexen Signaltransduktionswegen entwickelt haben, während künstliche Systeme (zumindest bis heute) nur mittels direkter physikalischer Reaktionen auf Reize reagieren.^[20] Die Input-Output-Funktion (d. h. die Reiz-Reaktions-Beziehung) ist der Grund dafür, dass biologische Zellen komplexere Funktionen realisieren können als künstliche Systeme. Das könnte überwunden werden, sobald künstliche Systeme mit einer Art Gedächtnis oder Memory ausgestattet werden.

1.1. Aktuelle Entwicklungen

Ein Vergleich des aktuellen Stands des Wissens mit dem vor 20 Jahren birgt einige Überraschungen, sowohl positive als auch bedauerliche. Die Grundlagen bakterieller Chemotaxis waren schon damals mehr oder weniger verstanden, die Modelle so genau und vollständig, dass quantitative Abweichungen von den Experimenten in der Regel eher auf unentdeckte biologische Zusammenhänge, als auf Fehler zurückzuführen waren.^[21] Im Laufe der Jahre hat sich aber das Verständnis für weitere Systeme und Details verbessert. Die eukaryotische Chemotaxis ist hingegen nicht besser verstanden als vor zwei Jahrzehnten; es wurden mehr Signalwege beschrieben und mit besseren Mikroskopen schönere Bilder aufgenommen, aber es gibt immer noch wenig grundlegendes Verständnis dafür, wie eine Zelle einen Gradienten lesen oder die daraus resultierenden Informationen mit ihrer Bewegung koppeln kann. Erfreulicherweise sind neue Themen

in die Diskussion eingegangen und haben die Fragestellungen verändert. Es scheint nun eine engere Verbindung zwischen lebenden Organismen und Robotik oder kolloidalen Partikeln zu geben, was auch die Diskussion für weitere Punkte wie Ethik und die Schnittstelle zur künstlichen Intelligenz eröffnet. Vor allem aber ermöglicht es potenziell, chemotaktische Systeme von Grund auf zu verstehen, vor allem durch 'ab-initio' Syntheseansätze. Neue Forschungen zu aktuellen informationstheoretischen Ansätzen (wie Infotaxis) und den zahlreichen Techniken, aus denen sich modernes maschinelles Lernen zusammensetzt, beleuchten einen weniger biologischen Blickwinkel. Der aktuelle Fokus auf Fluid- und Mechanobiologie in der Chemotaxis und mechanischer Intelligenz, verknüpft den Zellkörper enger mit der Berechnung. Es gibt immer mehr Arbeiten zu Kommunikationsnetzwerken – das Modell einer einzelnen Zelle, die in einem Gradienten im stationären Zustand chemotaktisch wandert, wird durch ein breiteres, biologischeres Konzept ersetzt, bei dem Zellen miteinander und mit der Umgebung kommunizieren, was zu einer komplexen und kollektiven Migration führt. Es wurden Fortschritte beim mechanistischen Verständnis der Chemotaxis von Spermien mariner Wirbelloser entlang spiralförmiger Bahnen erzielt, die eine faszinierende Zwischenstufe zwischen zeitlicher und räumlicher Gradientenerkennung darstellen. Dieser Mechanismus ist allgemeiner und formal gleichbedeutend mit der Phototaxis schwimmender Mikroalgen, unterscheidet sich jedoch grundlegend von der Chemotaxis eukaryotischer Zellen mit kriechender Zellmotilität.

Eine offene Frage bleibt: In welchen Bereichen des Fachgebiets wurden spürbare Fortschritte vom Wissen um Fakten zu einem tieferen Verständnis erzielt? Zwei Erkenntnisse: Erstens, die zugrunde liegenden Mechanismen der Chemotaxis von Zellen sind noch nicht viel besser verstanden, obwohl die Fülle neuer Systeme sicherlich die zukünftige Forschung unterstützen wird; und zweitens, dass unser Verständnis davon, was Chemotaxis bewirken kann, noch unzureichend ist.

2. Begriffsdefinitionen

1. (Chemo)taxis: Bezieht sich auf das Phänomen, bei dem die Bewegungsrichtung eines Organismus durch die ungleichmäßige Verteilung einer physikalischen Größe bestimmt wird (d. h. die Zelle bewegt sich entlang oder entgegen eines Gradienten einer „chemischen“ Größe).^[22]

2. (Chemo)kinesis: Im Gegensatz dazu tritt Kinesis auf, wenn die (translatorische oder rotatorische) Geschwindigkeit eines Organismus von der Menge oder Intensität einer Größe, in diesem Fall der chemischen Konzentration, abhängt.^[22]

Die angegebenen Definitionen sind allgemein gehalten, sodass sie auch für weitere Reize angepasst werden können (z. B. Phototaxis/-kinesis). Einige Reize wie Schwerkraft oder elektrische Felder sind notwendigerweise gerichtet, sodass es nur Gravitaxis und Galvanotaxis gibt (aber keine Gravikinesis).

2.1. Können diese Definitionen sowohl für künstliche als auch für biologische Systeme angewendet werden?

Es wird allgemein angenommen, dass Taxis in der Regel Sensorik, Signaltransduktion und eine Bewegungsreaktion erfordern.^[23] Entscheidend ist jedoch die Frage, ob Sensorik ein entscheidender Faktor ist und wie Sensorik (in Bezug auf Informationen) definiert wird. Ein von *Dictyostelium* inspiriertes Beispiel: Wenn eine Zelle navigiert und sich dreht, verändert die Änderung ihrer Richtung oder Position ihre Wahrnehmung von Signalen; die Statistik dieses Signals beeinflusst die Reaktion der Zelle.^[24] Ingenieure bezeichnen diese Information als Selbststrukturierung: Die aktive Bewegung definiert das wahrgenommene Signal.

Wichtige Fragen sind unter anderem: Ist „Bewusstsein“ für die Wahrnehmung erforderlich? Oder kann jedwellige Reaktion auf Chemikalien bereits als Wahrnehmung definiert werden? Ein wichtiges Argument für diese Annahme ist, dass molekulare Wechselwirkungen für die Wahrnehmung erforderlich sind. Darunter würden auch die Wechselwirkungen in einer dünnen Schicht um ein Kolloid fallen. Dies führt zur nächsten Frage: Wo soll die Grenze gezogen werden?

Ist die Anzahl der Zustände der entscheidende Unterschied? Die Anzahl der Zustände (oder die Größe des internen Speichers) könnte in der Tat ein entscheidender Faktor sein. Wie etwa Nava et al.,^[25] Kromer et al.^[25,26] und viele andere hervorgehoben haben, ist die Bedeutung von internen Zuständen, Verzögerungen und Hysterese sehr wichtig.

Es stellen sich noch viele weitere Fragen, beispielsweise ob es eine Grauzone gibt, die durch physikalische Einschränkungen entsteht (z. B. ein Motor, der unter Last langsamer wird)? In Bezug auf die Entwicklung und den Ursprung von Taxis: Was ist das einfachste System, das Taxis aufweisen kann, und könnte Taxis bereits in einer präbiotischen Umgebung entstanden sein?

3. Bereiche, die von einer engeren Zusammenarbeit profitieren werden

Viele moderne wissenschaftliche Fragestellungen sind zu komplex, um von einer einzigen Disziplin gelöst zu werden, und das Verständnis der Chemotaxis gehört sicherlich dazu. Wenn die Zusammenarbeit durch die Forschungsfrage motiviert ist – und nicht durch den Forschungsbereich – müssen verschiedene Ansätze, Technologien und Fachkenntnisse ausgetauscht werden. Ein erster Ansatzpunkt ist die Sammlung von Parametern und Begriffen und deren 1) Vereinheitlichung oder 2) Übersetzung. Wir haben mehrere Bereiche identifiziert, die von einer engeren Zusammenarbeit profitieren würden, um die Lösung komplexer Forschungsfragen zu verbessern:

- Versuchsdesigns,
- Parameter und Berichtsformate,
- Modelle.

In den folgenden Abschnitten fassen wir die wichtigsten Punkte zusammen, und geben WissenschaftlerInnen, die in diesen Forschungsbereich einsteigen, eine Orientierungshilfe.

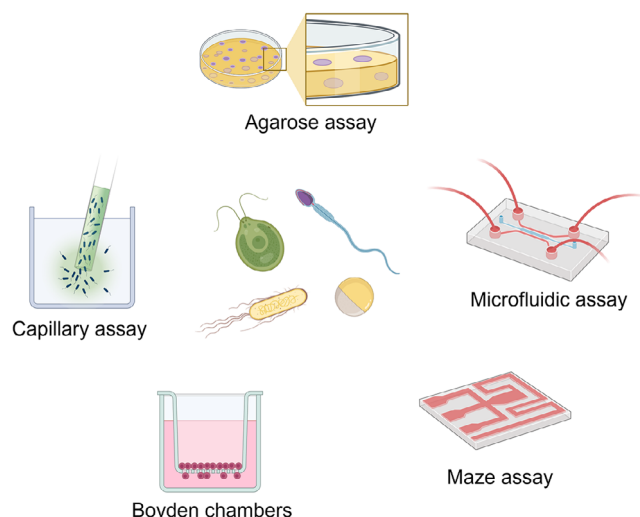


Abbildung 1. Verschiedene Versuchsaufbauten ermöglichen die Untersuchung der Chemotaxis für verschiedene Wirkstoffe. (Erstellt in BioRender von Z.Xiao.)

3.1. Versuchsaufbauten

Die Versuchspläne und Beschreibungen der Ergebnisse variieren stark je nach Größe und Umfang der untersuchten Akteure, Signal- und Suchstrategien. Der Austausch von spezialisierten Werkzeugen und Techniken zwischen den Disziplinen wird unsere Forschung gegenseitig bereichern. Auf der Mikroebene, wo sich im Laufe der Zeit ein kontinuierlicher Diffusionsgradient aufbaut, können sich Mikroschwimmer wie Bakterien bei ihren Suchstrategien auf ständig zunehmende Signale verlassen. In größeren Systemen, in denen Organismen häufig nicht-kontinuierliche Spuren finden, passen sich Suchstrategien im Laufe der Evolution an, um die Ergebnisse zu optimieren.^[27]

Typischerweise umfassen die wichtigsten Schritte des Versuchsaufbaus die Vorbereitung, den Transfer der betreffenden aktiven Agenten an bestimmte Orte und schließlich das Zählen und/oder Verfolgen der Agenten/Organismen, gefolgt von der Datenanalyse.

Für einzelne Organismen haben Forschende begonnen, Versuche zur Vereinheitlichung der experimentellen Ansätze zu unternehmen.^[28,29] Diese unterscheiden sich natürlich stark zwischen verschiedenen Organismen, ebenso wie Chemoattraktanten oder Chemorepellentien, die Beschaffenheit des Mediums (Gel oder Flüssigkeit) sowie die Zeitskala und die erforderliche Stabilität des Gradienten.^[30] Zu den häufig verwendeten Aufbauten gehören Agarose-Assays, mit Mikropipetten/Hydrogels erzeugte Gradienten, Transwell-Kammern, μ -Slide-Assays, Kapillarassays, fluidische Gradienten (Chips, T-Labyrinth oder Labyrinth mit Strömungssteuerung^[31]) und spezifischere Methoden wie das Drucken von 3D-Gradienten mit Licht unter Verwendung von gekäftigten Verbindungen.^[32] Auch im Makrobereich werden häufig Y-Labyrinth/geteilte laminare Strömungskammern verwendet, um die Chemotaxis größerer Organismen zu beobachten (siehe auch Abbildung 1). Die meisten Studien verwenden Versuchsaufbauten mit einer „statischen“ Gradi-

entenbedingung, die experimentell durch die Konzentration der chemischen Substanz definiert wird. Die verwendete Konzentration wird oft nicht nahe dem Schwellenwert gewählt, sondern es werden deutlich höhere Konzentrationen verwendet, um eine zuverlässige Charakterisierung der Chemotaxis zu ermöglichen. Dies liefert grundlegende Erkenntnisse, die in Modellen dargestellt werden können. Realistische Umgebungen werden hingegen oft nur unzureichend abgebildet, da die komplexeren Wechselwirkungen auf Schwellenwertniveau sowie die Auswirkungen dynamischer Gradientenbedingungen vernachlässigt werden.

Die abiotischen Bedingungen von Versuchsaufbauten können eine entscheidende Rolle spielen, werden jedoch selten kontinuierlich überwacht: Während die Temperatur häufig angegeben wird, werden Parameter wie Sauerstoffgehalt oder pH-Wert, die sich selbst in einem gepufferten System durch Atmungs- und Stoffwechselprozesse im Mikrobereich erheblich verändern können, häufig vernachlässigt. Sie haben trotzdem das Potenzial, den Organismus sowie den chemischen Reiz direkt zu beeinflussen. Das regelmäßige Berichten dieser Messungen würde die Modellierung weiter verbessern und den Schritt zu komplexeren Modellen erleichtern, die die Umweltbedingungen berücksichtigen.

3.2. Parameter und Berichtsformate

Die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Forschungsbereichen verbessert normalerweise die Parametrisierung und Berichterstattung, da für ein gegenseitiges Verständnis explizite und genau definierte Variablen erforderlich sind. Regelmäßig gemessene und bewertete Parameter sind die **Präzision** der Ausrichtung der Motilität zur Richtung des Gradienten, die **Persistenz** oder die Tendenz, die aktuelle Richtung beizubehalten, sowie die **Geschwindigkeit der Zellbewegung**.^[29,33] Um einige besser vergleichbare Werte zu schaffen, die die chemotaktische Performance eines bestimmten Organismus charakterisieren, werden spezifische Parameter verwendet.

- Der chemotaktische Index (CI), manchmal auch als Chemotaxis-Index bezeichnet, wird als das Verhältnis der Verschiebung in Richtung des Gradienten (in Abbildung 2 orange dargestellt) zur Gesamtweglänge (in Abbildung 2 schwarz dargestellt) berechnet, mit Werten, die von +1 (für positive Chemotaxis) bis -1 (für negative oder Antichemotaxis) reichen.^[29,34]
- Die Richtungsbeständigkeit (DP) ist das Verhältnis der Gesamtverschiebung zur zurückgelegten Gesamtstrecke.
- Die Persistenzlänge (L_p) gibt die charakteristische Strecke an, die eine Zelle zurücklegt, bevor sie ihre Richtung zufällig ändert.
- Driftgeschwindigkeiten werden gelegentlich für schwimmende Bakterien angegeben und beziehen sich auf eine Netto-Geschwindigkeitskomponente der Bakterienbewegung in Richtung des chemischen Gradienten.

Ein einheitlicherer Berichtsstil mit vergleichbaren Parametern und Bezeichnungen, kohärenteren Konfigurationen

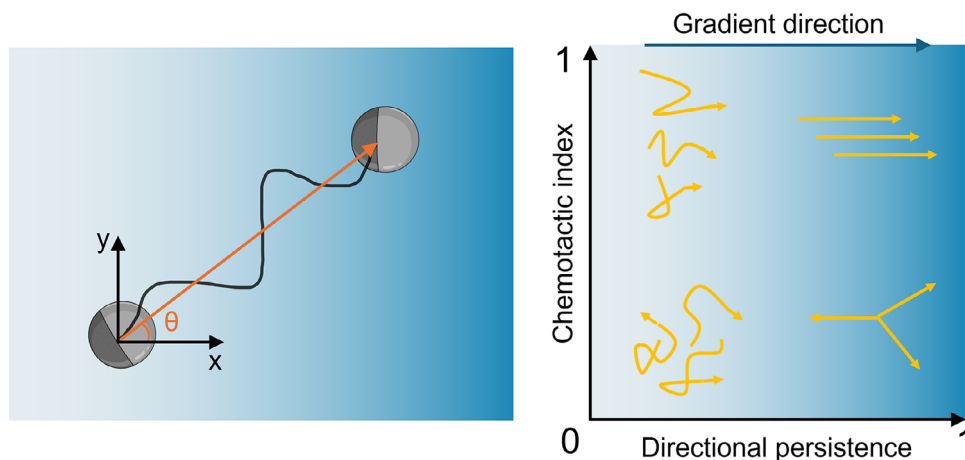


Abbildung 2. Links: Die Zellverschiebung bildet einen Winkel θ mit der Richtung des Gradienten. Der CI ist das Verhältnis der Verschiebung in Richtung des Gradienten (orange dargestellt) zur Gesamtweglänge (schwarz dargestellt). Die Richtungsbeständigkeit (DP) ist hier definiert als das Verhältnis der Gesamtverschiebung zur zurückgelegten Gesamtstrecke. Rechts: Hohe CI-Werte weisen auf eine Zellbewegung in Richtung des Gradienten hin, während hohe DP-Werte auf eine geradlinige Zellbewegung in beliebiger Richtung hinweisen. Erstellt in BioRender von Z. Xiao, inspiriert von^[29]

und Parameterberichten wird die Verwendung der Daten erleichtert und die Vergleichbarkeit verbessert.

Während bei künstlichen Schwimmern die Orientierung (respektive des Gradienten) normalerweise angegeben wird, ist dies bei biologischen Schwimmern selten der Fall. Dabei stellt sich die Frage, wäre es für die Untersuchung biologischer Organismen von Vorteil, die Orientierung zu berücksichtigen? Eine weitere Frage ist, ob es eine eindeutige „Orientierung“ für den betreffenden biologischen Organismus gibt und wie diese zu definieren ist. Bei Bakterien kann die vom Hauptkörper zum Flagellum definierte Achse verfolgt werden, während bei Amöben möglicherweise viel mehr Rechenleistung erforderlich ist, um die Ausrichtung zu erkennen und zu registrieren. In Verbindung mit den oben genannten Versuchsaufbauten sind die während des gesamten Tests verwendeten Umgebungsbedingungen (einschließlich ihrer Stabilität über die Zeit) von entscheidender Bedeutung, und die Berichterstattung muss verbessert und vereinheitlicht werden.

3.3. Modelle

Chemotaxis-Modelle reichen von mathematischen bis hin zu chemischen und/oder physikalischen Modellen und stellen Abstraktionen der Realität dar. Dazu gehören Modelle auf verschiedenen Ebenen, von der molekularen und mechanischen Regulierung von Bewegungsreaktionen bis hin zur kollektiven Bewegungsdynamik großer Populationen von Zellen oder Organismen. Von letzteren ist das Keller-Segel-Modell (KS-Modell) auch nach mehr als einem halben Jahrhundert noch immer ein beliebtes Rahmenwerk.^[35,36] Es wurde als System gekoppelter partieller Differentialgleichungen für eine chemotaktische Population und deren Chemoattraktant formuliert, die durch Dichte- und Konzentrationsverteilungen beschrieben werden. Ursprünglich wurde es durch die klassischen Phänomene der sozialen

Aggregation in *Dictyostelium discoideum* und der von *E. coli* gebildeten Wanderbänder motiviert.^[5] Anschließend wurde es erweitert und – oft in Verbindung mit Experimenten – auf Probleme angewendet, die von der Gewebeentwicklung und -reparatur über Krankheiten bis hin zur Ökologie reichen.^[37]

Das KS-Modell bietet eine phänomenologische Beschreibung der Chemotaxis auf der makroskopischen Ebene großer Populationen. Als es abgeleitet wurde, war relativ wenig über die mikroskopischen Prozesse bekannt, mit denen Zellen einen externen Lockstoff erkennen und darauf reagieren: zum Beispiel, ob eine Zelle explizit einen räumlichen Gradienten, oder einen zeitlichen Gradienten detektiert oder nur die absolute Konzentration berechnet. Da Experimente dieses Detail immer wieder aufgezeigt haben, ist eine wachsende Bandbreite an individuen- oder agentenbasierten Modellen (ABMs) entstanden, die die Einbeziehung spezifischer mikroskopischer Regeln und die Anpassung an experimentell gewonnene Daten erleichtern. Stochastische Random-Walk-Modelle reichen von Partikeln, die auf einem festen Gitter von Ort zu Ort „springen“, bis zu solchen, die sich kontinuierlich durch den Raum bewegen und dabei Geschwindigkeitsänderungen unterliegen,^[38,39] wobei jeder Partikel mit einer Darstellung seiner chemosensorischen Reaktion ausgestattet werden kann: beispielsweise den Prozessen von der Rezeptorbindung eines externen Lockstoffs bis zur Flagellenaktivität in Bakterien. „Multiskalierungsmethoden“ können diese Modelle dann mit einer approximativen kontinuierlichen Form verbinden – oft in KS-ähnlicher Form – die Verbindungen zwischen mikroskopischer Signalübertragung und Populationsverhalten herstellt.

ABMs bilden eine viel breitere Gruppe als nur Random-Walk-Modelle und decken ein enormes Spektrum an Komplexitäten ab.^[40,41] Punktuelle Beschreibungen, zu denen viele Random-Walk-Modelle gehören, beschränken jeden Agenten auf einen einzigen Punkt, z. B. Langevin-Gleichungen für die Bewegungsgleichungen eines Massenschwerpunkts. Aktive Brownsche Teilchen (ABP), ein Standardmodell in

der statistischen Physik aktiver Materie, ermöglichen analytische Lösungen in Aktivitätsgradienten. Hier wurde die Rolle der Konnektivität und aktiver Polymere für Taxis demonstriert. Insbesondere lässt sich zeigen, dass aktive Polymere in Aktivitätsgradienten spontane Taxis aufweisen, ohne dass eine Informationsverarbeitung und Signaltransduktion erforderlich ist.^[42] Insbesondere der Sensormechanismus, also die Frage, wie der Mangel an Signalübertragungsfähigkeiten durch direkte physikalische Reaktionen auf Reize kompensiert wird, wurde im Zusammenhang mit künstlicher aktiver Materie häufig diskutiert.^[43,44] Nach unserem Kenntnisstand wurde chemotaktisches Verhalten in aktiver Materie nur als Reaktion auf die Treibstoffkonzentration beobachtet, was einen direkten Zusammenhang zwischen autophoretischen Antriebsmechanismen und Chemotaxis ermöglicht. Noch weitgehend unerforscht sind jedoch die Faktoren, die bestimmen, ob diese Mechanismen zu einer negativen oder positiven Chemotaxis führen.^[45] Mittlerweile stehen verschiedene Open-Source-Toolkits zur Verfügung, mit denen ABM-Modelle für Zell- (und Tier-)Populationen entwickelt werden können,^[41] von denen viele leicht so angepasst werden können, dass sie chemotaktische Reaktionen berücksichtigen.

Am anderen Ende des Spektrums können nun Modelle formuliert werden, die eine geometrisch komplexe und verformbare Körperform mit interner Struktur beinhalten. Die Komplexität dieser Modelle erfordert, dass ihre Untersuchung fast ausschließlich auf Computersimulationen beschränkt ist und eine große Anzahl von Parametern angepasst werden muss. Dennoch hat der Zugang zu kostengünstiger Rechenzeit die Reichweite dieser Modelle vergrößert, und die Detailgenauigkeit, die sie bieten, ist verlockend. Detaillierte Modelle der biochemischen chemotaktischen Signalübertragung existieren für schwimmende Bakterien wie *E. coli*, sind aber für andere Zellen noch rar. Zwei Erfolge aus der Vergangenheit zeigen beispielsweise die Fähigkeit mathematischer und computergestützter Modelle, biologische Phänomene anhand zugrunde liegender Prinzipien zu erklären – Neilsons Beschreibung von voreingenommenen, sich teilenden Pseudopodien anhand von Meinhardt-Gleichungen und Arriuerlous Fähigkeit, die Steuerung von Neutrophilen anhand der quantisierten, voreingenommenen Extrusion von Aktinanteilen zu erklären.^[46,47]

Die Modellierung kann daher eine wertvolle Ergänzung zu experimentellen Studien zur Chemotaxis darstellen. Dennoch bleiben die klassischen Herausforderungen der Modellierung bestehen: Welcher Modellierungsrahmen und welcher Detaillierungsgrad sind am besten geeignet? Wie finden wir den richtigen Kompromiss zwischen der Komplexität der realen Welt und der Einfachheit des Modells? Wie parametrisieren wir ein Modell, wenn keine experimentellen Daten verfügbar sind? ModelliererInnen müssen akzeptieren, dass nützliche Modelle nur durch die aktive Auseinandersetzung mit kontrollierten Experimenten entstehen können, die eine strenge Grundwahrheit für ein Modell liefern. Gleichzeitig müssen ExperimentatorInnen akzeptieren, dass Modelle zunächst einfach sein sollten und nur bei Bedarf an Komplexität gewinnen dürfen. Das Ziel der Modellierung ist es, spezifische Hypothesen über Mechanismen zu testen, nicht eine vollständige Beschreibung der gesamten Komplexität der

Biologie zu liefern. Kurz gesagt: Ein aktiver interdisziplinärer Dialog und eine aktive Zusammenarbeit sind unerlässlich.

4. Offene Fragen/Herausforderungen

Das Forschungsgebiet wird von relativ einfachen Systemen dominiert (da diese leichter zu handhaben und zu untersuchen sind), die jedoch keine Antworten auf die großen Fragen liefern. Es ist wichtig, die Verbindungen zwischen der experimentellen, mathematischen und theoretischen/computergestützten Soft-Matter-Forschungsgemeinschaft aufzubauen, zu stärken und aufrechtzuerhalten, um die Chancen für die Lösung der folgenden komplexen Probleme zu erhöhen:

1. Was ist die geringste Stufe, die als Chemotaxis bezeichnet werden kann? Enzyme? Oder kleinere Partikel auf molekularer Ebene? Die Fähigkeit von Biomolekülen, sich selbst anzutreiben, ist seit fast einem Jahrzehnt Gegenstand von Debatten. Obwohl die Strömungsbedingungen ähnlich sind, bringt die Verkleinerung des aktiven Objekts Einschränkungen mit sich. Erstens nimmt der Einfluss der Brownschen Bewegung zu, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines tatsächlichen ballistischen Verhaltens abnimmt. Außerdem kann die optische Mikroskopie nicht zur Detektion und Dokumentation verwendet werden, sodass andere Bewertungsmethoden erforderlich sind, wie z. B. Laserscattering oder Malvern NanoSight.^[48] Dieses Problem verschärft sich, wenn die Objekte im Nanobereich das Licht nicht stark streuen, wie dies bei Enzymen der Fall ist. Für die Geschwindigkeitsquantifizierung sind weitere Methodenentwicklungen erforderlich, da die Meinungen über Enzyme als bewegliche Einheiten stark auseinandergehen. Theoretische Arbeiten,^[49,50] die durch Experimente^[51,52] untermauert wurden, fanden eine verstärkte Diffusion für eine Vielzahl von Enzymen, aber es bestehen Zweifel an der Validität der verwendeten Methoden.^[53] Darüber hinaus sind mit Enzymen beschichtete Partikel derzeit Gegenstand intensiven Interesses, da Enzyme die „Lücke“ zwischen lebenden und nicht lebenden aktiven Materiesystemen schließen könnten,^[54] wobei einige Systeme auf dem Weg sind, für biomedizinische Anwendungen relevant zu werden.^[55]

2. Was sind allgemeine Wechselwirkungen in (komplexen) natürlichen Systemen?

- Wie reagiert ein Organismus, wenn er von einer sich schnell verändernden Umgebung umgeben ist? Im Allgemeinen erfordern Modelle eine größere Robustheit gegenüber unterschiedlichen Umgebungen, was wiederum von der Verfügbarkeit guter Daten (Zell-Tracks, Morphologie und Kraftmessungen) abhängt.

- Wie realistisch sind die Ergebnisse, die wir im Labor in konstruierten Fällen, wie z. B. Aerotaxis, beobachten?

- Die Optimalität der Chemotaxis, z. B. in Bezug auf zeitlich variierende Konzentrationsfelder, wird oft ohne Zugang zu physiologisch relevanten Konzentrationsfeldern diskutiert – wie können wir diese Parameter messen?

- Welche Rolle spielt die Umgebung bei der Vermittlung der Chemotaxis? Welche Umwelteinflüsse wirken sich auf die Chemotaxis aus?

3. Sensorik und Erkennung

– Während Eukaryoten räumliche Gradienten durch den Vergleich von Rezeptoren an verschiedenen Stellen entlang der Zelle erkennen, erkennen Bakterien meist zeitliche Veränderungen.^[56] Können wir bestimmte Beobachtungen wie den Vergleich zwischen zeitlicher und räumlicher Positionsbewertung verallgemeinern?^[57,58]

– Ein weiterer interessanter Kompromiss: Ausnutzung versus Erforschung des Informationsgewinns^[59] und die Frage, wie universell dies angewendet werden kann/sollte?

4. Frage nach Absicht und Ursprung (Unterschiede zwischen Objekten und Lebewesen)

– Vereinfacht die Untersuchung der kolloidalen Chemotaxis die phänotypische Vielfalt, die allen biologischen Einheiten innewohnt?

– Wie lässt sich die biologische Chemotaxis mit synthetischen Systemen vergleichen – autophoretische Mechanismen machen den Begriff der „Absicht“ etwas überflüssig.

– Bei Ciliaten sind die Zilien oft sowohl Sensoren als auch Aktoren, sodass sich die Frage stellt: Wie haben die frühesten Zellen, die sehr minimal waren, begonnen, solche Organe zu entwickeln?

5. Wie legitim sind einige der folgenden grundlegenden Annahmen?

– Muss bei Kolloiden der Mechanismus der Neuorientierung als Teil ihrer Selbstbewegung entstehen?

– Vereinfacht die Untersuchung der kolloidalen Chemotaxis die phänotypische Vielfalt, die allen biologischen Einheiten innewohnt?

6. Wie können wir Konzepte vereinheitlichen, die derzeit einen gemeinsamen Namen haben, sich aber auf unterschiedliche Prozesse beziehen (und umgekehrt)?

7. Wie lässt sich eine bessere Integration von Experimenten und Modellierung/Theorie erreichen?

8. Wie entstehen kollektive Verhaltensweisen aus individuellen chemotaktischen Reaktionen?

– Inwieweit lassen sich Erkenntnisse aus einzelligen Systemen auf die Chemotaxis in komplexeren mehrzelligen Organismen übertragen?

– Unterscheiden sich von außen zugeführte Richtungshinweise wie chemotaktische Gradienten so sehr von selbst-produzierten Leitsignalen, die innerhalb des Systems erzeugt und geformt werden?

– Führen diese Heterogenitäten zu komplexeren Mustern, die eine Erweiterung der theoretischen Rahmenbedingungen erfordern?

– Wie würden großräumige advective Strömungen die Musterbildung beeinflussen?

– Wie beeinflussen oder ermöglichen Wechselwirkungen und Phasentrennung die Taxis?

Es wichtig zu betonen, dass bestimmte Phänomene mit Taxis verwechselt werden können. Ein aktuelles Beispiel von J. Moran et al.^[22] zeigt, dass ein Zusammenspiel von Chemokinese und Randomisierung durch rotatorische Brownsche Fluktuationen zu einer Anreicherung aktiver Partikel in Bereichen mit geringerer Brennstoffkonzentration führen kann. Dieses Verhalten ähnelt zwar der negativen Chemotaxis, wird jedoch durch motilitätsinduzierte

Phasentrennung verursacht. Dieses Beispiel verdeutlicht, wie wichtig klare Definitionen sind, insbesondere wenn es darum geht, verschiedene Klassen von Wirkstoffen miteinander zu verbinden.

9. Was kann KI zu diesem Forschungsbereich beitragen?

10. Inwiefern kommt die Chemotaxis-Forschung den Menschen zugute?

11. Können Wissenschaftler dazu angeregt werden, die in den ergänzenden Materialien von Zeitschriftenartikeln vorgestellten Parameter zu bewerten und zu quantifizieren, damit reproduzierbarere Studien und ein besserer Vergleich zwischen den Schlussfolgerungen verschiedener Arbeiten möglich sind?

Mögliche Wege zur Bewältigung oder Lösung dieser Herausforderungen erfordern koordinierte, interdisziplinäre Anstrengungen. Wo immer möglich, sollte eine interdisziplinäre Ausbildung (einschließlich KI-Kenntnissen) für beteiligte (Nachwuchs-)WissenschaftlerInnen zur Norm werden. Dies würde eine fundierte Wahl der Versuchsanordnung oder des Assays sowie allgemeinere Ansätze zur Interpretation der Daten ermöglichen. Die Erweiterung der Modellierungsansätze, mit denen Experimentatoren vertraut sind, wird unterschiedliche Sichtweisen auf die Planung von Experimenten und das Verständnis bestimmter Ergebnisse ermöglichen.

Abschließend möchten wir betonen, dass jedes Mal, wenn ExperimentatorInnen und TheoretikerInnen zusammenkommen, ein bisher unbekanntes Wissens- oder Fachgebiet erweitert wird. Die Chemotaxis ist ein sehr aktuelles und relevantes Beispiel für einen Forschungsbereich, der von diesem Ansatz stark profitiert, da sich die unterschiedlichen Ansätze in den verschiedenen Teilbereichen gegenseitig befruchten können. Faszinierende Ideen, wie beispielsweise der Einfluss der Evolution, können kaum von einer einzelnen Gruppe entdeckt werden, während die Einbeziehung verschiedener Disziplinen viel mehr über die Herangehensweise der Natur an die Lösung von Problemen offenbaren kann. Von der Natur zu lernen und sich von ihr inspirieren zu lassen, war schon immer der Weg zum Erfolg. Vielleicht ermöglicht uns auch in diesem Fall das Verständnis der Chemotaxis, viele der Probleme in Prozessen im Zusammenhang mit der Chemotaxis zu lösen.

Danksagungen

Alle Autoren danken dem MPI PKS Dresden für die Ausrichtung des Workshops „Chemotaxis – from Basic Physics to Biology“ im Mai 2024, der den Rahmen für die hier vorgestellten Diskussionen bildete. JS und RI danken der DFG für die finanzielle Unterstützung.

Interessenskonflikt

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Schlüsselwörter: active colloids • bacteria • Chemotaxis • dictostelium

