

**Auch Zellen brauchen Kontakte, um gut arbeiten zu können. Dazu verhelfen ihnen Proteine, die Zellen mit anderen Zellen oder mit der umgebenden „Matrix“ verbinden. Ulrich Schwarz und Joachim Spatz beschreiben, was passiert, wenn die Kontaktfindung misslingt und mit welchen Methoden es gelingen kann, die Beziehungen der Zellen besser zu verstehen.**

## Auf gute Beziehungen kommt es an

Der menschliche Körper besteht aus  $10^{13}$  Zellen, die mehr als 200 unterschiedlichen Zelltypen zugeordnet werden können. Um richtig zu funktionieren, müssen die Zellen zwei Anforderungen erfüllen, die sich auf den ersten Blick zu widersprechen scheinen: Zellen müssen aneinander haften – sonst würde unser Körper auseinanderfallen. Sie müssen sich aber auch voneinander lösen und umorganisieren können – sonst könnte der Körper nicht wachsen, nicht auf eine Verletzung reagieren oder einen Krankheitserreger abwehren.

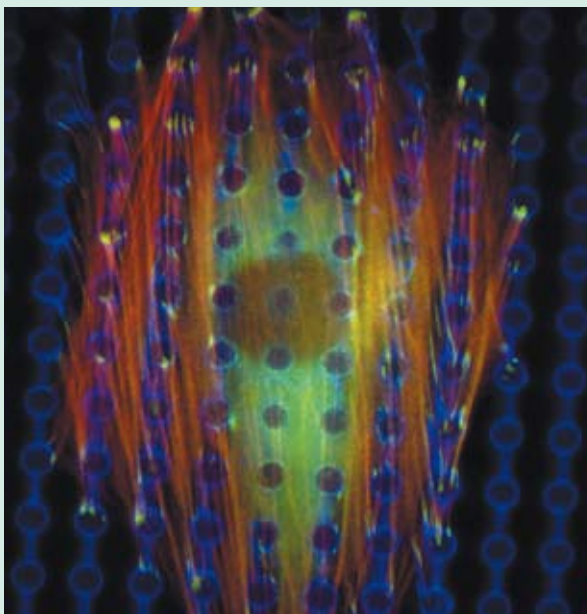
### Wie Kinder in einem Klettergerüst

Diese scheinbare Widersprüchlichkeit löst die Natur mit einer Vielzahl dynamischer Verbindungen zwischen den Zellen, von denen es die einen erlauben, neue Kontakte einzugehen, während andere Verbindungen für die struk-

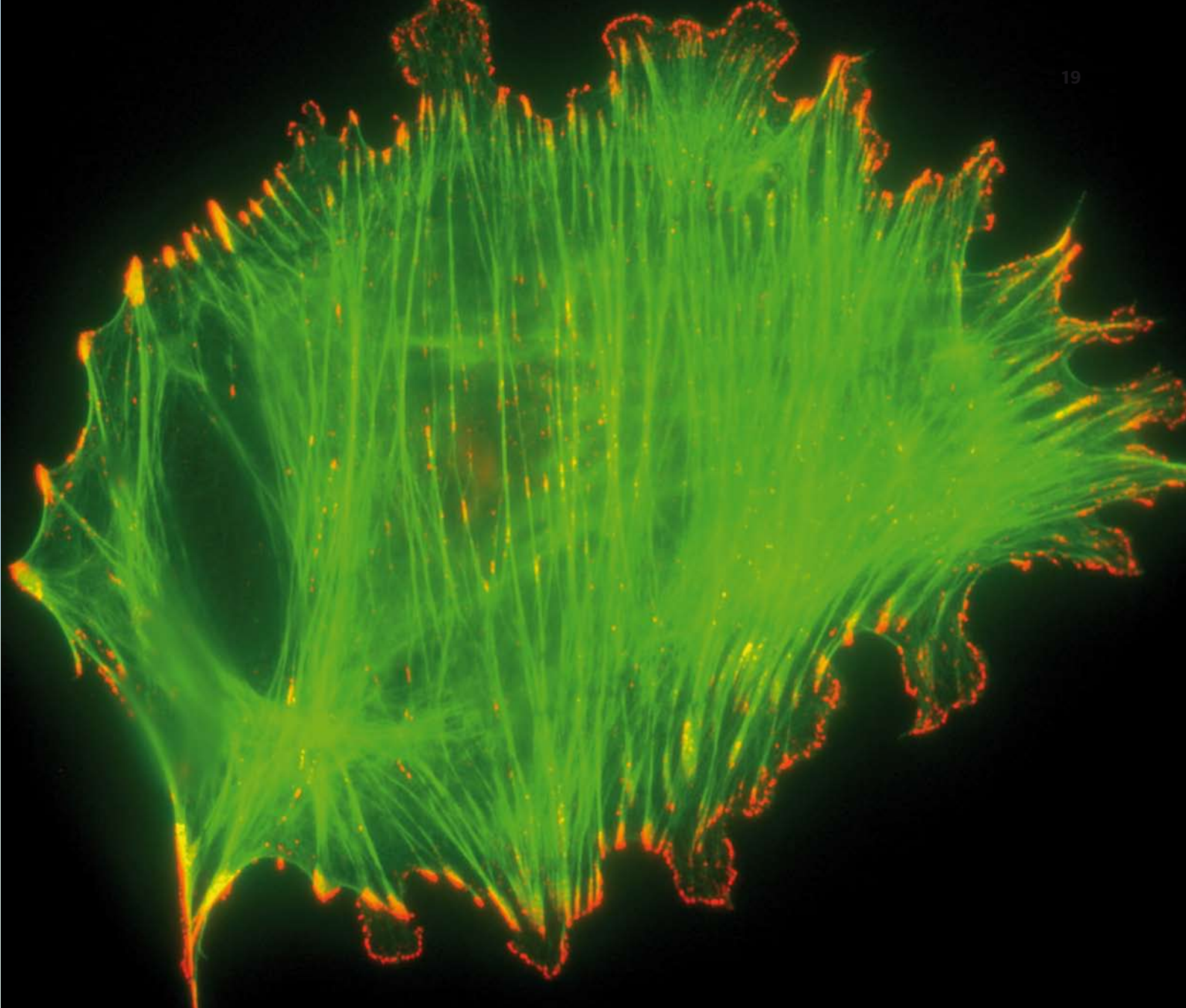
turelle Identität von Geweben und Organen sorgen. In vielen Teilen unseres Körpers existiert darüber hinaus ein zusätzliches strukturbildendes Element, die „extrazelluläre Matrix“, ein Polymernetzwerk, das von den Zellen abgesondert wird und sie wie Kinder in einem Gerüst klettern lässt.

Die extrazelluläre Matrix wiederum kann als Gegenstück des Zytoskeletts betrachtet werden. Das Zytoskelett ist ebenfalls ein Polymernetzwerk. Es befindet sich jedoch im Innern der Zellen und gibt ihnen wie ein Skelett Halt und Form. Die meisten Zelltypen arbeiten in vielzelligen Organismen nur dann korrekt, wenn sie mit anderen Zellen oder mit der extrazellulären Matrix Kontakt haben. Die Kontakte sind besonders wichtig, wenn sich Zellen vermehren und wenn sie sich differenzieren, also zu „erwachsenen“ Zellen mit besonderen Aufgaben heranreifen. Geht den Zellen der Kontakt zu anderen Zellen oder zur extrazellulären Matrix verloren, sterben sie – oder es kommt zu unkontrollierten Vermehrungen.

Die Dynamik der Zellkontakte wird von vielen verschiedenen Signalen gesteuert, die von außen auf die Zelle einwirken. Die meisten dieser Signale werden von Rezeptoren empfangen, „Antennen“, die auf den Oberflächen der Zellen in deren äußeren Hülle, der Membran, sitzen und Informationen in das Zellinnere weiterleiten. Den Kontakt der Zellen zur umgebenden Matrix – die sogenannte Zell-Matrix-Adhäsion – gewährleisten vor allem die Transmem-



**Neuartige Methoden aus den Materialwissenschaften erlauben es, Zellen in Umgebungen mit kontrollierten Eigenschaften zu untersuchen. Hier wird die Ausrichtung des Zytoskeletts der Zelle (rot) durch die Proteinausrichtung auf einer Mikrostruktur (blau) bestimmt.**



Eine Gewebezelle auf einer flachen, harten Unterlage wird flach wie ein Pfannkuchen. Die Adhäsionskontakte (rot) befinden sich vor allem am Rand und sind durch Filamente des Zytoskeletts (grün) verbunden.

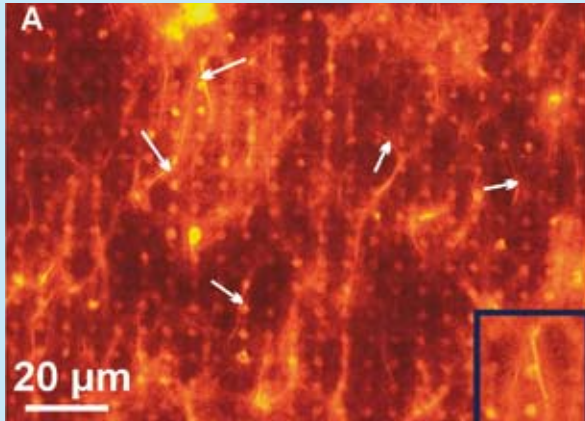
bran-Rezeptoren der Integrin-Familie. Sie durchspannen die Membran der Zelle und verbinden so Zelläußeres und -inneres. Außen binden die Integrine an viele verschiedene Partner (Liganden), beispielsweise an die Eiweiße Fibronektin oder Kollagen.

### Eine große Proteinfamilie

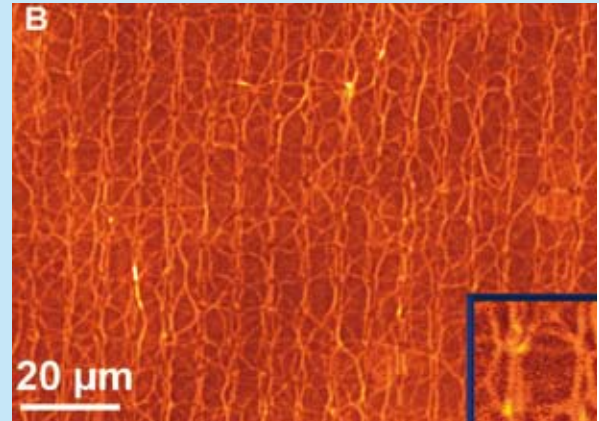
Das Integrinsystem ist äußerst komplex: Die Zellen der Säugetiere verfügen über nicht weniger als 24 verschiedene Integrin-Varianten, die im Innern der Zelle an mehr als 100 verschiedene Proteine des Zytoplasmas binden, insbesondere an die Aktinfilamente des Zytoskeletts. Die Integrine verbinden also die extrazelluläre Matrix mit dem Zytoskelett im Innern der Zellen und sichern so die strukturelle Integrität der Gewebe. Integrine vermitteln auch, wie Zellen Botschaften interpretieren, etwa die Signale, die sie zum Wachstum auffordern.

All diese Eigenschaften machen Integrine zu einem zentralen Element vieler natürlicher Prozesse, sei es der Entwicklung eines Organismus, des Aufrechterhaltens der Gewebe- und Organstruktur oder der Wundheilung. Ebenso bedeutend sind die Integrine für die Migration, das Wandern von Zellen, etwa wenn sich weiße Blutzellen auf den Weg machen, um Krankheitserreger abzuwehren. Eine ebenso große Rolle spielen sie aber auch, wenn Malaria-parasiten durch den menschlichen Körper wandern oder wenn sich Krebszellen von ihrem Entstehungsort ablösen, um sich an einer anderen Stelle des Körpers als Metastase, als Tochtergeschwulst, niederzulassen.

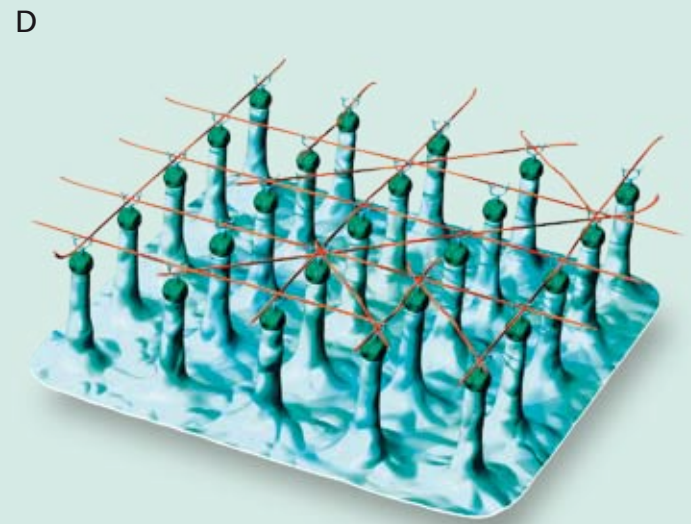
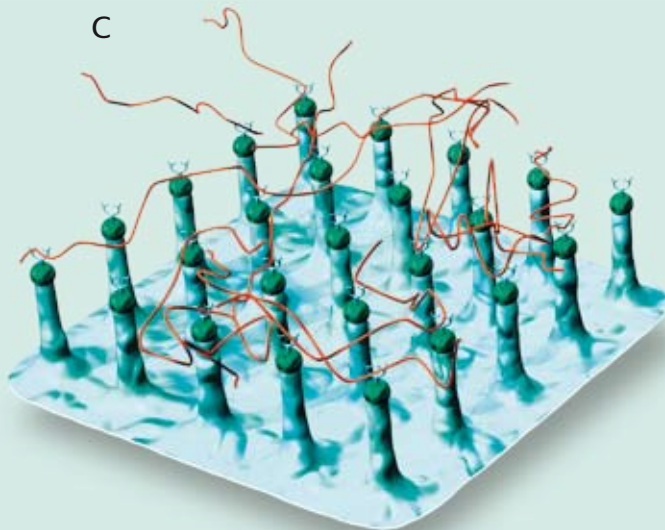
In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die Zell-Matrix-Adhäsion nicht nur von biochemischen, sondern auch von mechanischen Signalen reguliert wird. Dass die physiologische Funktion vieler Zellen, etwa der Zellen von Knochen, Lunge und Blutkapillaren, auch von der physika-



Das Zytoskelett der Zelle kann im Reagenzglas (in vitro) nachgebaut werden. Erst mit Verknüpfermolekülen



(rechts) bildet sich eine regelmäßige Struktur, wie sie auch für Zellen typisch ist. (Bild: oben experimentell, unten schematisch)



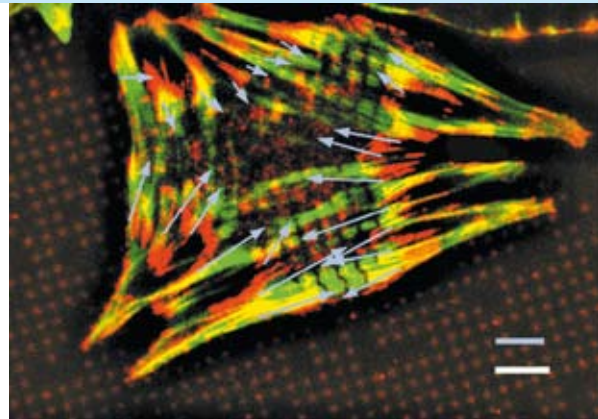
lischen Kraft abhängig ist, die aus der Umgebung einwirkt, ist schon lange bekannt. Erst kürzlich wurde jedoch klar, dass die mechanischen Transduktionsvorgänge eng mit den von Integrinen vermittelten Kontakten der Zellen zur extrazellulären Matrix verbunden sind und dass die Zellen dieses System verwenden, um eigene, auf die Umgebung wirkende Kräfte in Signal umzuwandeln.

### Wie die Umgebung Einfluss nimmt

Insbesondere stellte sich heraus, dass es Zelltypen gibt, die sehr empfindlich auf die mechanischen Eigenschaften ihrer Umgebung reagieren. Man konnte beispielsweise zeigen, dass die Differenzierung von Muskel- und Stammzellen von den mechanischen Bedingungen, etwa der Steifigkeit, ihrer Umgebung abhängig ist. Diese Befunde zeigen, dass biochemische und strukturelle Prozesse in einer engen Beziehung zueinander stehen – eine Erkenntnis, die völlig neue Perspektiven für die regenerative Medizin eröffnet, die künstliche Gewebe und Organe für Transplantationen bereitstellen will.

Die Kontakte der Zellen werden also sowohl von den biologischen Bedingungen als auch von Materialfragen bestimmt. Das Untersuchen von Zellkontakten muss deshalb notwendigerweise interdisziplinär und quantitativ erfolgen. Interdisziplinarität ist notwendig, weil nur eine Kombination der Methoden aus Zellbiologie, molekularer Biologie, Materialwissenschaft und Biophysik es erlauben wird, alle Aspekte zu charakterisieren, die für derartige Systeme relevant sind. Das quantitative Vorgehen ist erforderlich, weil die Vielzahl möglicher Zellkombinationen und Materialien nur durch ein systematisches Charakterisieren und Klassifizieren angegangen werden kann. Zudem erlaubt dieser Weg ein rationales Design von neuen Umgebungen für Zellen, etwa künstliche Gewebe oder Biochips.

*„Das Wissen darüber,  
wie Zellen Kontakte knüpfen,  
lässt besser verstehen, wie sich  
Krebszellen im menschlichen  
Körper verhalten.“*



Die von einer Herzmuskelzelle ausgeübten Kräfte können aus der Verformung der weichen, mikrostrukturierten Unterlage berechnet werden.

Balken: Kraft (blau) 70 nN, Abstand (weiß) 6 Mikrometer

## Die Krankheit Krebs besser verstehen

BIOQUANT bündelt die Aktivitäten verschiedener Gruppen, die sich bereits seit Jahren in Heidelberg mit diesen Themenbereichen befassen. Das bietet die einzigartige Chance, tatsächlich ein quantitatives Systemverständnis der Zelladhäsion zu erreichen. Eine unserer Arbeitsgruppen (Joachim Spatz) beschäftigt sich mit dem Verhalten von Zellen auf nanostrukturierten Oberflächen. Die Arbeitsgruppe wendet neueste Erkenntnisse aus der Materialwissenschaft an, um die Strukturbildung in sogenannten Doppel-Block-Kopolymersystemen für die Zelladhäsion nutzbar zu machen. Ein kürzlich erzielttes Ergebnis dieser Arbeiten ist, dass die Zell-Matrix-Adhäsion instabil wird, sobald der Abstand der Integrine 65 Nanometer überschreitet. Neue Verfahren wie „elastische Nadelbretter“ oder „Zellstrecker“ erlauben es, die Zellmechanik während der Adhäsion zu untersuchen. Mithilfe des Zellstreckers konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Tumorzellen, die der Bauchspeicheldrüse entstammen, mechanisch regelrecht „aufweichen“ – eine Veränderung, die mit einer dramatischen Umorganisation bestimmter Bestandteile (Keratine) des Zytoskeletts einhergeht. Dies könnte die Tumorzellen dazu befähigen, Grenzschichten zu durchdringen und in andere Körperregionen einzuwandern. Die dabei wirkenden Kräfte können mithilfe der Elastizitätstheorie aus der Verformung einer elastischen Umgebung berechnet werden, eine Technik, die in einer unserer Arbeitsgruppen mitentwickelt wurde (Ulrich Schwarz). Zusammen mit Friedrich Frischknecht vom Hygieneinstitut wird diese Methode jetzt verwendet, um die Bewegung von Malaria Parasiten zu untersuchen.

Die Reaktion von Zellen auf kleinste Strukturen in ihrer Umgebung wird am besten mit hochauflösenden Mikroskopen untersucht. Die in der Arbeitsgruppe von Stefan Hell entwickelte hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie (4PI-STED) wird es im Rahmen von BIOQUANT ermöglichen, die

Dynamik von Proteinen an Zell-Matrix-Kontakten bis hin zu einer Auflösung von wenigen Nanometern zu beobachten. Besondere Synergie-Effekte werden auch von der Zusammenarbeit der experimentellen BIOQUANT-Gruppen mit Gruppen des Heidelberger Interdisziplinären Zentrums für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) erwartet, beispielsweise bei der Bildverarbeitung oder beim Modellieren und Simulieren zellulärer Entscheidungsprozesse. Auch medizinische Gruppen arbeiten mit den Wissenschaftlern des BIOQUANT-Projekts „Zelladhäsion“ zusammen. Deren Expertise im Bereich der regenerativen Medizin oder der Krebsbiologie lässt künftig zahlreiche medizinische Anwendungen erwarten.

### Ausgewählte Literatur

- Geiger B, Bershadsky A, Pankov R, Yamada KM. 2001.** Transmembrane extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk, *Nature Reviews Molecular Biology* 2: 793-805
- Balaban NQ, Schwarz US, Riveline D, Goichberg P, Tzur G, Sabanay I, Mahalu D, Safran S, Bershadsky A, Addadi L, Geiger B. 2001.** Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates, *Nature Cell Biology* 3: 466-72
- Schwarz US, Balaban NQ, Riveline D, Bershadsky A, Geiger B, Safran SA. 2002.** Calculation of forces at focal adhesions from elastic substrate data, *Biophysical Journal* 83: 1380-94
- Beil M, Micoulet A, von Wichert G, Paschke S, Walther P, Omary MB, Van Veldhoven PP, Gern U, Wolff-Hieber E, Eggermann J, Waltenberger J, Adler G, Spatz J, Seufferlein T. 2003.** Sphingosylphosphorylcholine regulates keratin network architecture and visco-elastic properties of human cancer cells, *Nature Cell Biology* 5: 803-811
- Arnold M, Cavalcanti-Adam EA, Glass R, Blumel J, Eck W, Kantlehner M, Kessler H, Spatz JP. 2006.** Activation of integrin function by nanopatterned adhesive interfaces, *ChemPhysChem* 5: 383-388
- Amino R, Thiberge S, Martin B, Celli S, Shorte S, Frischknecht F, Menard R. 2004.** Quantitative imaging of Plasmodium transmission from mosquito to mammal, *Nature Medicine* 12: 220-224
- Schwarz US. 2007.** Soft matters in cell adhesion: rigidity sensing on soft elastic substrates, *Soft Matter* 3: 263-266