

Zelladhäsion, Epithelzelle, Zellkopplungsstrukturen

Prof. Dr. Pál Röhlich

ÁOK 2018/2019 I. Semester:
17. Sept. 2018

Zelladhäsion

Spezifische Bindungen 1. zwischen Zellen oder 2. zwischen Zelle und extracellulärer Matrix (ECM).

Integrieren die Zellen in einem mehrzelligen Organismus.

I. Adhäsion zwischen Zellen:

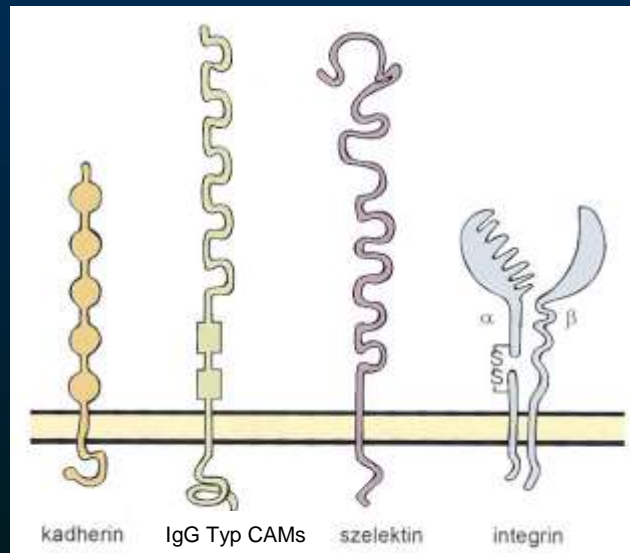
Bedeutung

- in Entwicklung (Zell-Assoziationen, Umschaltung zwischen Zell-Assoziationen, Nerv-Muskel Verbindung, interneuronale Verbindungen, Bildung von Epithelschichten, ...)
- im ausgebildeten Organismus: dauerhafte Zellverbände, (z.B. Epithel, Nervensystem, Herzmuskel,...) oder vorübergehende Kontakte (z.B. Immunsystem).

Erfahrungen mit Zellzüchtung: In Kokulturen finden Zellen vom gleichen Typ einander und es bilden sich spezifische Zellassoziationen unter sich.

Adhäsionsproteine: integrale transmembran Proteine. Schwache chemische Bindungen (aber viele). Ihre extrazelluläre Teile sind für die Adhäsion verantwortlich, ihre intrazellulären Domäne sind an das Cytoskelett verankert.

Homo- és heterotypische Bindungen (zwischen identischen bzw. verschiedenen Proteinen).



Beispiele für Adhäsionsproteine

1. Cadherine

Adhäsionsproteine mit einer einzigen Transmembranabschnitt. Extracellulärer Teil aus meistens 5 sich wiederholenden Domänen. Das extrazelluläre Ende des Moleküls (letztes Domän) bindet sich an ein ähnliches Domän des Cadherins in der gegenüberliegenden Membran (**homotypische Bindung**).

Die Stabilität der Domäne ist **Ca-abhängig** (ohne Ca fällt der extracelluläre Teil des Moleküls zusammen, die Zellen dissoziieren.). Cadherine bilden eine relativ **starke Bindung**.

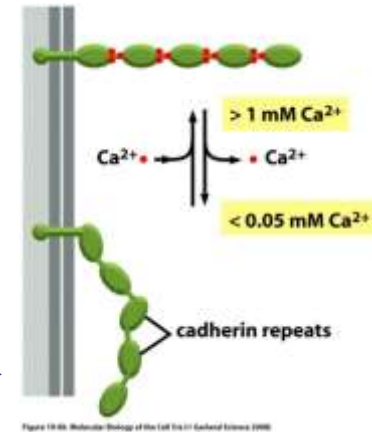
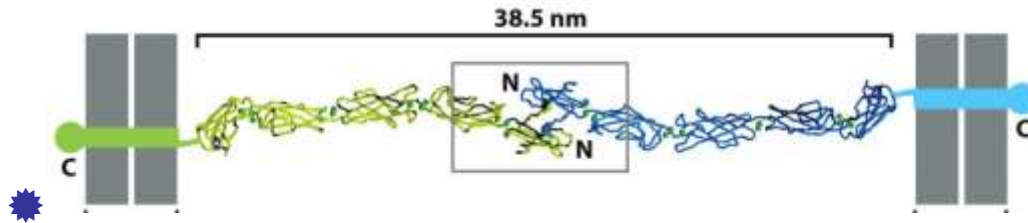


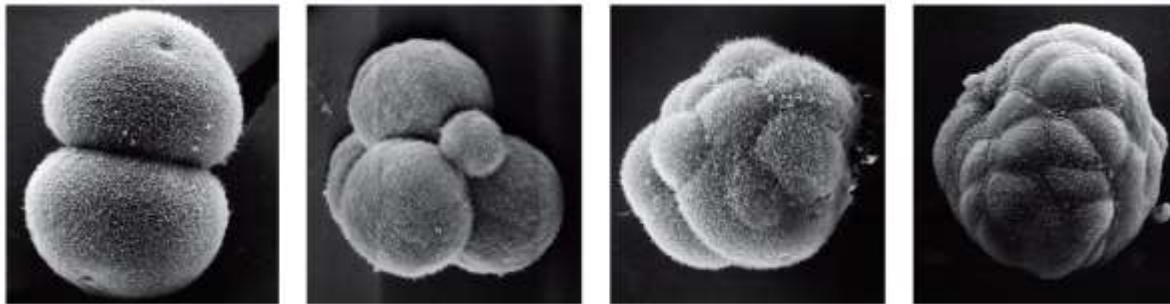
Figure 19-66. Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



Cadherin-Superfamilie (etwa 180 (!) Cadherintypen im Menschen, „Variationen auf ein Thema“), Benennung nach Zelltyp mit Buchstaben, neuerlich mit Nummern.

Klassische Cadherine: E-cadherin (epithelial, in Epithelien und Morulazellen), P-cadherin (placentar, Herz, Lunge, Darm), N-cadherin (neural, Entwicklung des Zentralnervensystems, Synaptogenese), M-cadherin (musculär, Myoblasten), R-cadherin (retinal, Auswachsen von Nerven), VE-cadherin (vasculär endothelial), K-cadherin (kidney), ...

In einer Zelle können mehrere Cadherine vorkommen, Spezifität. Expression mehrerer Cadherine in Zellzüchtung [19.1-adhesion junctions.mov](#)



Erscheinung des E-Cadherins in Maus Morula. Kompaktion.

1.5 tägig

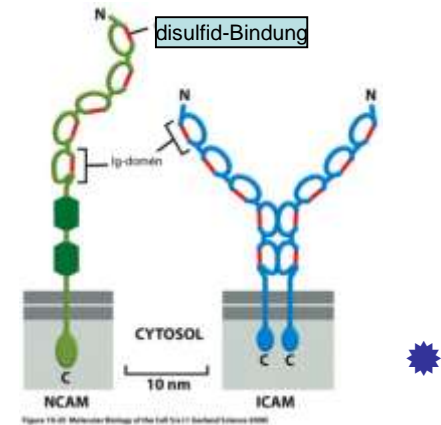
3.5 tägig

2. Immunglobulin-ähnliche Adhäsionsmoleküle: CAMs

Nicht Ca-abhängig! Immunglobulin-Domäne. Schwache Adhäsion, feine Regelung.

N-CAM (neurales Adhäsionsmolekül). Homotypische Bindungen. Negative Ladungen an Sialsäure-Molekülen modulieren die Bindungsfähigkeit. Rolle: in Entwicklung des Nervensystems, Ausbildung von Ganglien, Auswachsen der Nervenfasern.

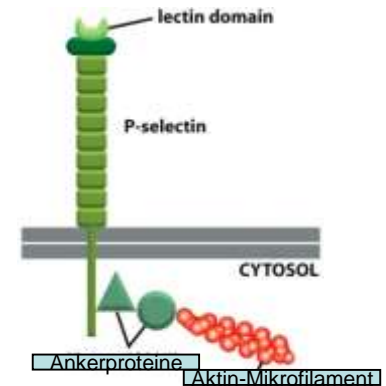
I-CAM, V-CAM (in Endothelzellen der Blutgefäße). Heterotypische Bindungen mit Integrinen der weißen Blutzellen. **L1-CAM** (an Nervenfasern, Zellwanderung, Differenzierung), **PECAM** (Adhäsion zwischen Blutplättchen und Endothel)



3. Selectine

Ca-abhängig, schwache heterotypische Bindungen. Das endstehende Domän hat Bindungsstelle für bestimmte Membranglikoproteine anderer Zellen. Rolle: Recirkulation der Lymphocyten im Organismus, Ankleben der Granulocyten an das Endothel der Blutgefäße ...

L-Selectin (an weißen Blutzellen), **P-szelektin** (an Blutplättchen), **E-szelektin** (am Endothel)

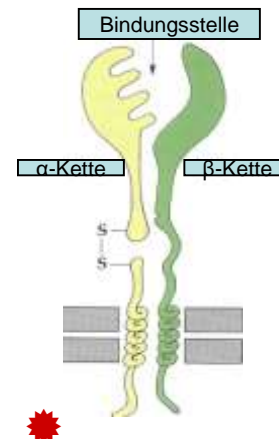


4. Integrine.

Ca-abhängig, heterotypische Bindung, α és β Ketten, Bindungsstelle am extracellulären Ende. 24 verschiedene Integrine. Große Mehrheit bindet an Bestandteile der extrazellulären Matrix, aber einige auch an Zellen. Solche sind:

LFA-1 ($\alpha_L\beta_2$) Integrin (an weißen Blutzellen), bindet I-CAM und V-CAM Adhäsionsmoleküle an Endothelzellen. Auswanderung der weißen Blutzellen durch die Gefäßwand.

Mac-1 ($\alpha_M\beta_2$) Integrin (an Makrophagen und Lymphocyten)



II. Adhäsion zwischen Zelle und extracellulärer Matrix (ECM)

Bedeutung der Verbindung.

ECM: extrazelluläre Substanz, gebildet von den Zellen. Besprechung in der Histologie (Bindegewebe), hier nur kurze Übersicht.

Bindegewebsfasern. Hauptvertreter: Kollagenfaser.

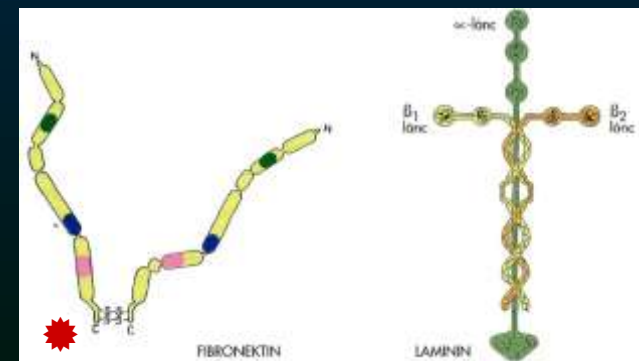
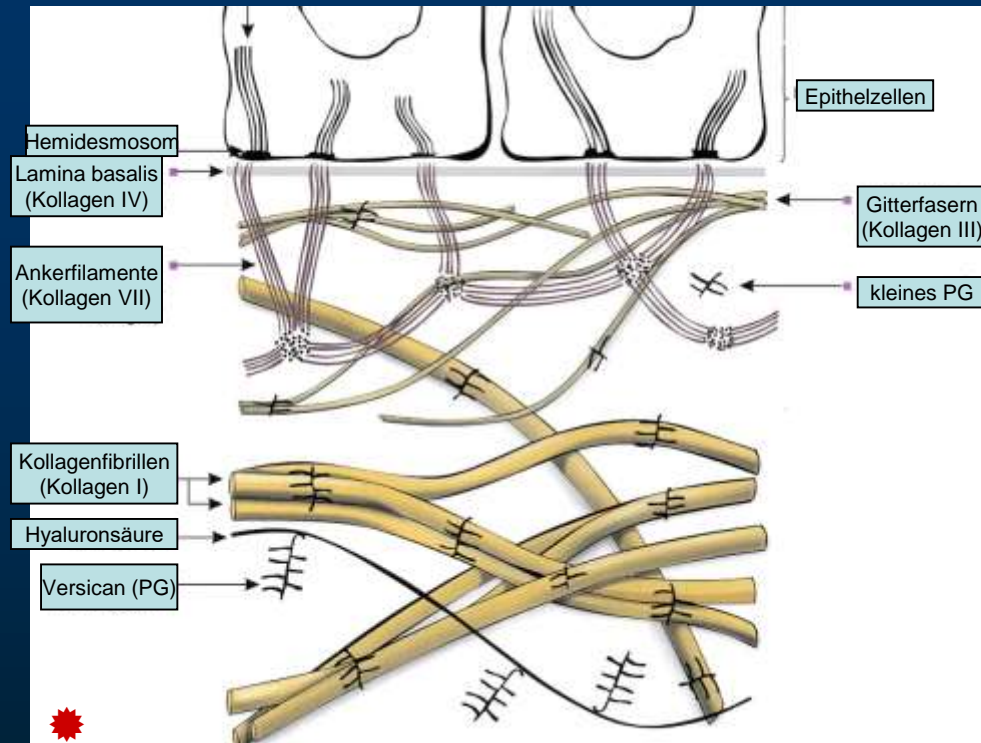
Kollagen-Molekülfamilie. Häufigster Typ: Kollagen I (aufgebaut aus fibrösen Kollagenmolekülen: Kollagenfibrillen, sehr zugfest, feine Kollagenfibrillen bilden Bündeln: dicke Kollagenfasern). Kollagen Typ III bildet feinere Fasern (Gitterfasern).

Glykosaminoglykane, Proteoglykane.

Glykosaminoglykane (GAG) sind lange Zuckerketten, bestehen aus Disaccharid-Einheiten, enthalten saure Gruppen (Carboxyl, Sulfat), deshalb stark negativ geladen. Hohe Wasserbindungsfähigkeit!

Proteoglykane (PG): zentrale Polypeptidkette + GAGs seitlich kovalent gebunden.

Matrix-bindende Glykoproteine. Verschiedene Typen mit mehreren Bindungsstellen für Komponenten der ECM und Zellen. Bilden Brücken zwischen Bestandteilen der ECM und Zellen. Hauptvertreter: **Laminin** und **Fibronektin**.

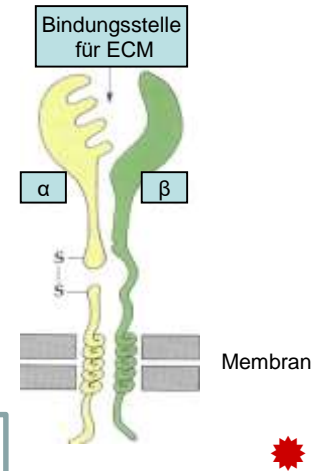


Adhäsionsmoleküle in der Plasmamembran: **Integrine**

Ca-abhängig, heterotypische Bindung, α und β Kette (Heterodimer), Bindungsstelle am extrazellulären Ende. 24 verschiedene Integrine. Zwei Beispiele:

Fibronektin-Receptor ($\alpha_5\beta_1$): bindet Fibronektin, dadurch bindet verschiedene ECM-Komponenten zur Zelloberfläche.

Laminin-receptor ($\alpha_6\beta_1$): bindet die lamina basalis zur Zelloberfläche.



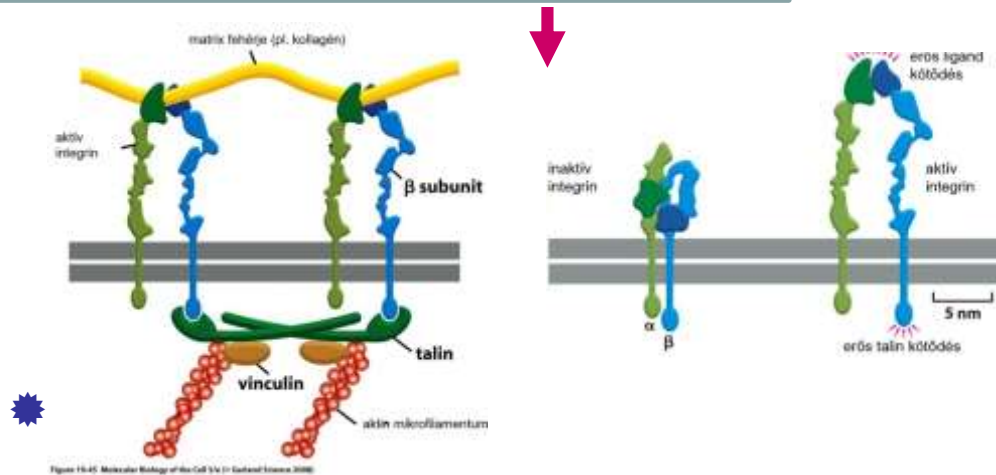
Integrin als Signalübertragungsmolekül

Aktive und inaktive Formen. Bindung von Ligand an das Integrin Molekül an einer Seite (der Membran) aktiviert die andere Seite des Moleküls.

Die Rolle von **Talin**. (Aktivierung durch Signalübertragungswegen, Bindung an die β -Kette, Aktivierung am extracellulären Teil des Integrins. Bedeutung.

Funktion der Integrine:

- **Adhäsion zwischen Zelle und ECM** (Anheftung an die Unterlage ist für die Zelle wichtig!)
- **lokale Integration des Cytoskeletts mit der ECM**
- **Signalübertragung** von aussen nach innen und umgekehrt



Bedeutung in zellulären Prozessen: Zellwanderung, Zellteilung, Entwicklung, Differenzierung, ...:

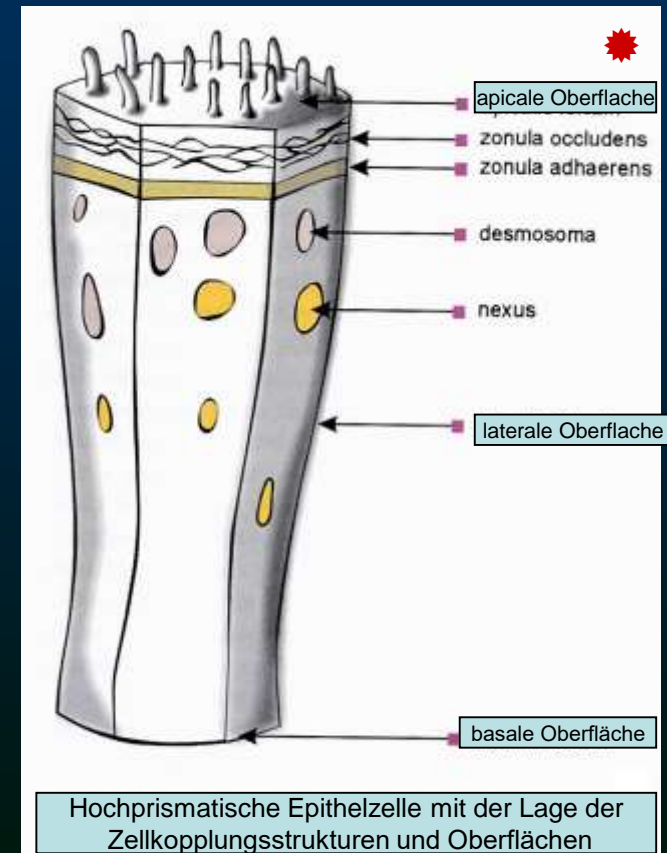
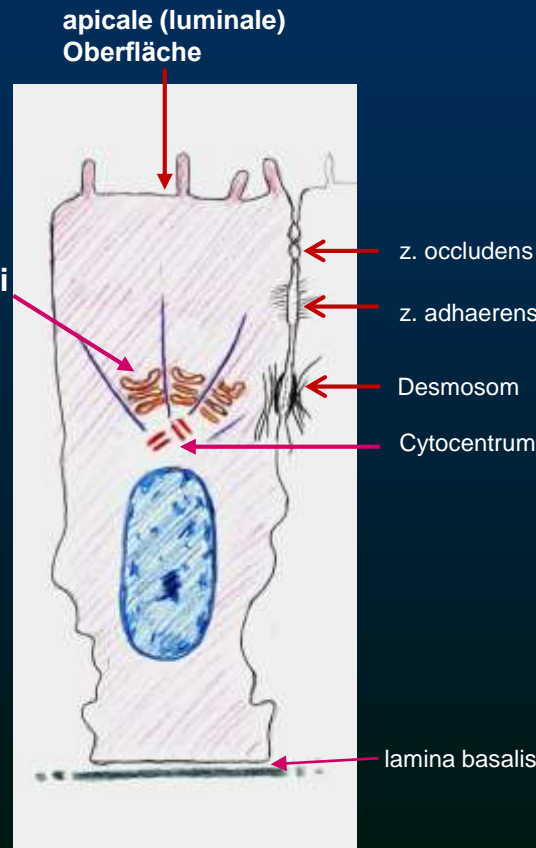
Die Epithelzelle

Oberflächenepithel: Die Zellen lagern sich eng aneinander und bilden eine zusammenhängende Schicht an freien Oberflächen. Eigenschaften der Epithelzelle sind am Beispiel des hochprismatischen Epithels (Zylinderepithel) dargestellt.

Die Epithelzelle ist eine **polarisierte Zelle:** Die Zellorganellen und die Membrandomäne zeigen eine orientierte Lage.



Darmepithel



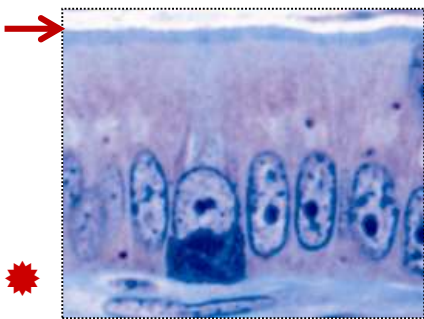
Membrandomäne mit verschiedenen Funktionen

Apikales Membrandomän mit spezifischen Membranproteinen (zB. Transportproteinen, Enzymen, ...)

Basolaterales Membrandomän mit anderen Proteinen (zB. Adhäsionsproteinen, Transportern,

Oberflächenvergrößerung für erhöhte Effizienz bei einigen Epithelzellentypen

Oberflächenvergrößerung des apikalen Domäns

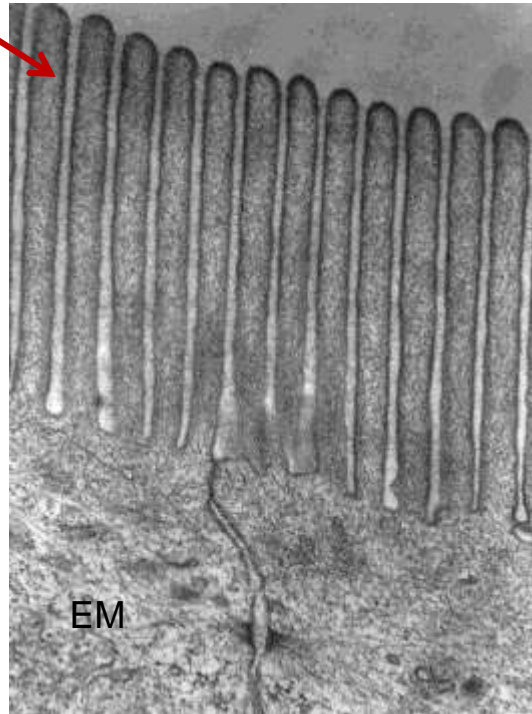


LM

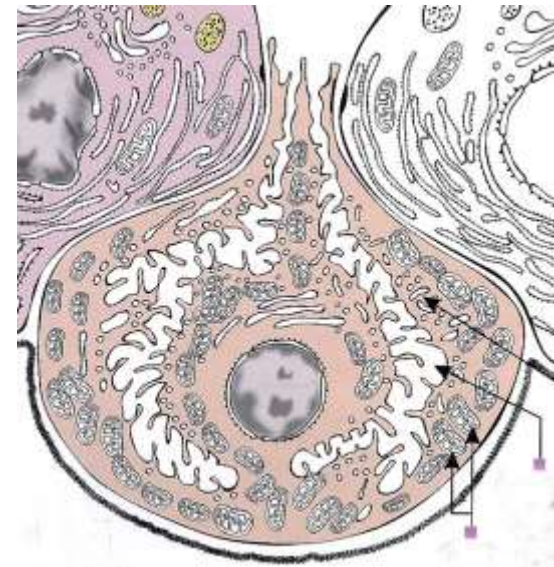
Bürstensaum (Mikrovilli)

für die Oberflächenvergrößerung
im Darmepithel

Hunderte von dicht gepackten
Mikrovilli vergrößern das apikale
Membrandomän 20x



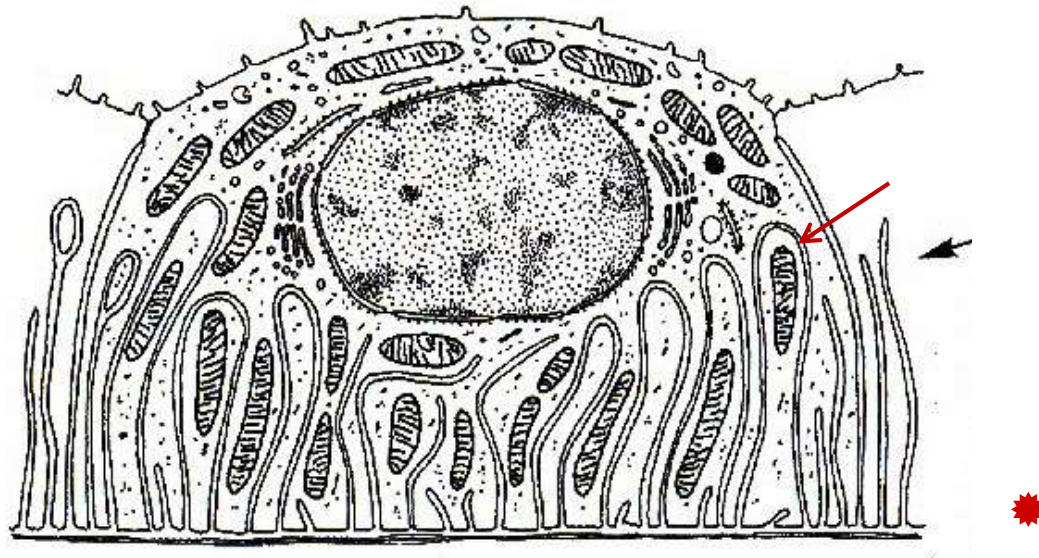
EM



**Einstülpung der apikalen
Membran in das Cytoplasma**
für die Vergrößerung der apikalen
Membranfläche

Deckzelle im Magendrüsenepithel,
Schematische Abbildung.

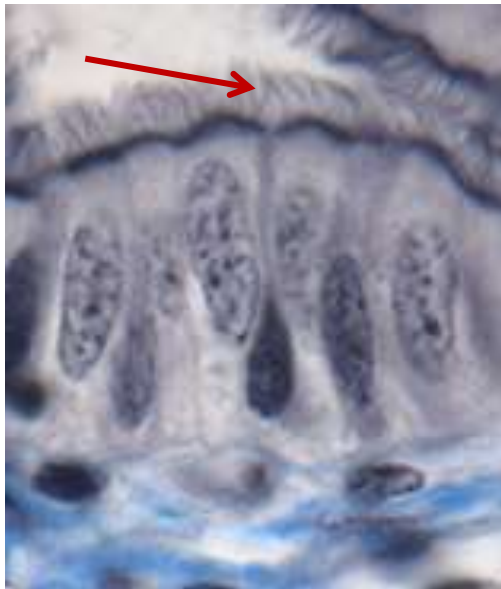
Oberflächenvergrößerung des basolateralen Membrandomäns



**Die basale Zellmembran stülpt sich in Form von Falten
(Duplikaturen) tief in das Cytoplasma ein.**

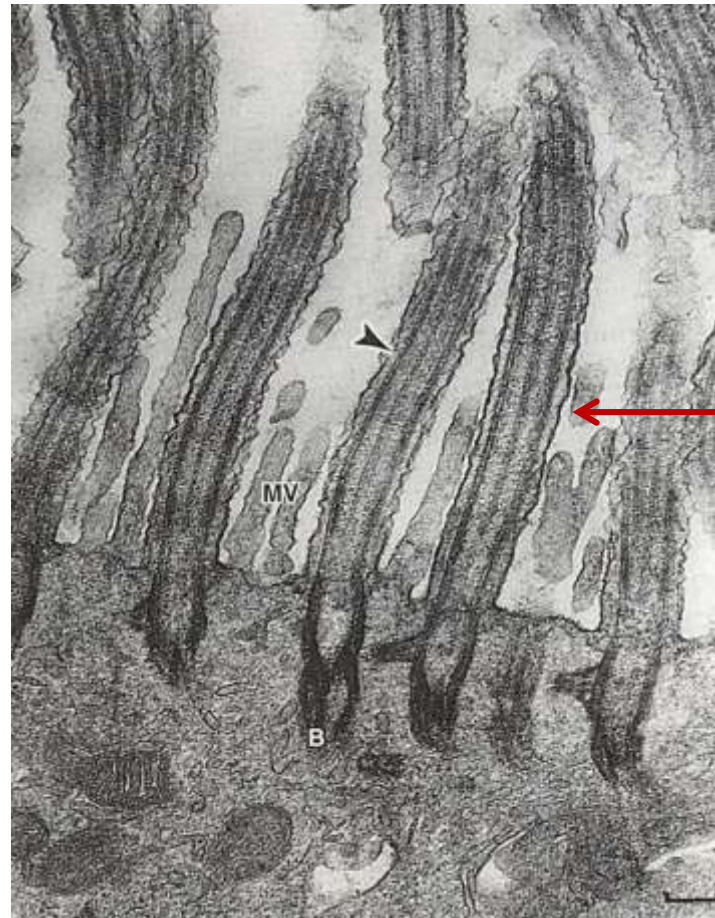
Verbindungsstück des Nephrons der Niere, schematische Abbildung der
Epithelzelle

Bei manchen Epithelarten sorgen Kinocilien für Bewegung (Flimmerepithel)



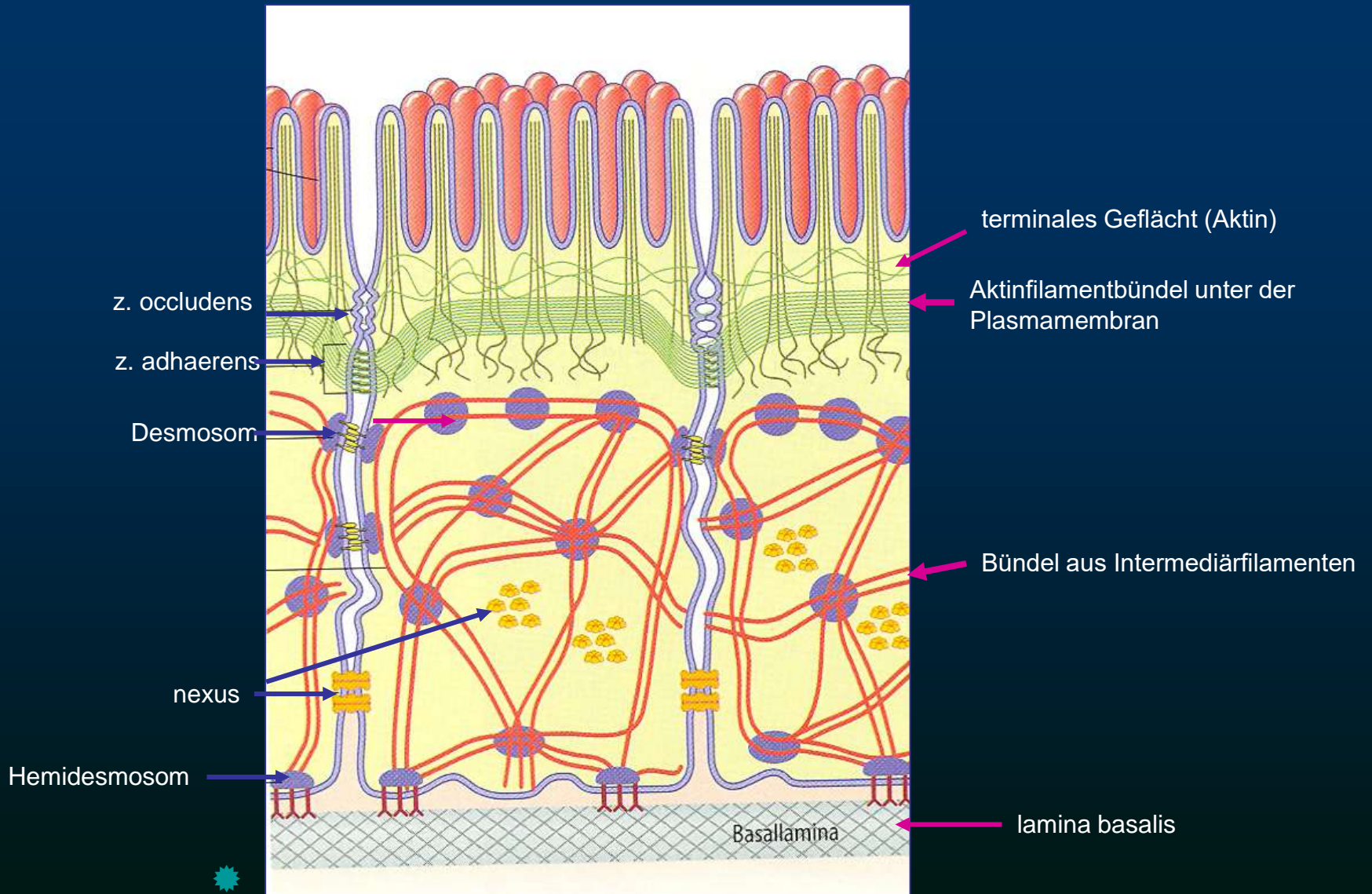
LM

Flimmerepithel im Eileiter



EM

Cytoskeletale Strukturen in einer Darmepithelzelle



Kopplungsstrukturen

Dauerhafte Kopplungen zwischen Zellen oder Zelle und ECM, mit verschiedenen Funktionen.

I. Mechanische Kopplungsstrukturen.

Allgemeiner Aufbau: Adhäsionsmoleküle, Adapterproteine, Cytoskelett

1. Zwischen Zellen

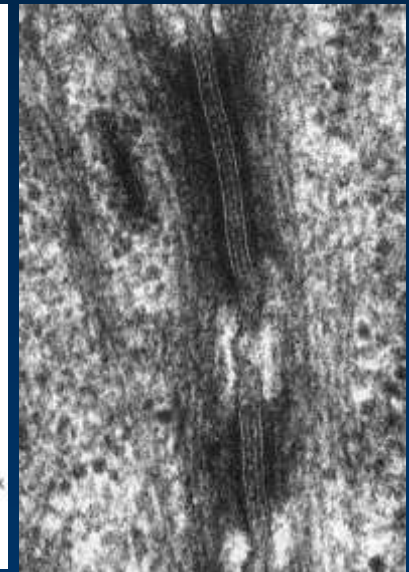
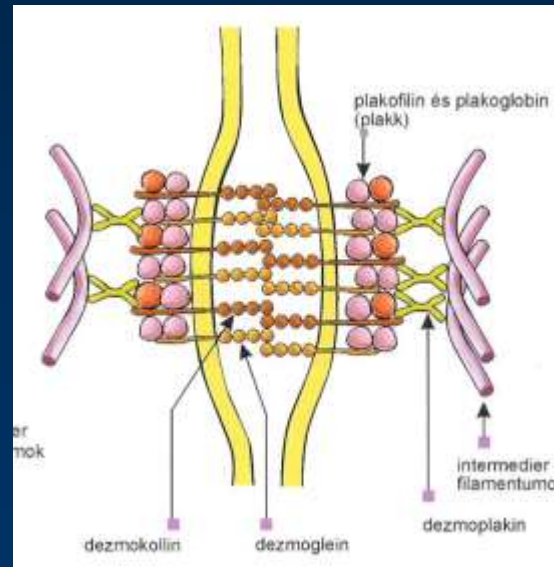
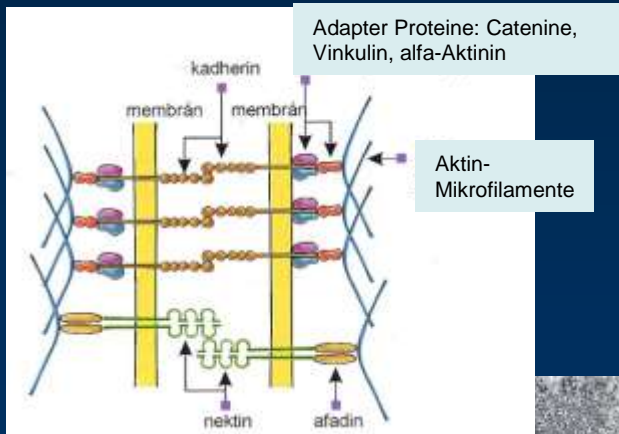
Adhaerens Typ

gürtelförmig um die Zelle: **zonula adhaerens**
bandförmig: **fascia adhaerens**
fleckenförmig: **punctum adhaerens**

Adhäsionsmoleküle: **Cadherine**,
Adapterproteine: **Catenine, Vinculin, α -Actinin**
Cytoskelett: **Aktin-Mikrofilamente**

Desmosom: fleckenartige, sehr starke mechanische Kopplung zwischen zwei Zellen

Adhäsionsmoleküle: **Desmoglein, Desmocollin** (Glieder der Cadherin-Familie)
Adapterproteine: **Plakophilin, Plakoglobin**, Desmoplakin
Cytoskelett: **Intermediärfilamente** (oft Keratin)



EM Bild

Molekulare Struktur des Desmosoms

EM Bild

2. Zelle-ECM mechanische Kopplungsstrukturen

Fokaler Kontakt:

Adhäsionsmoleküle: **Integrine**

Adaptermoleküle: **Talin, Vinculin**

Cytoskelett: **Aktin Mikrofilamente**

ECM: **Fibronektin**

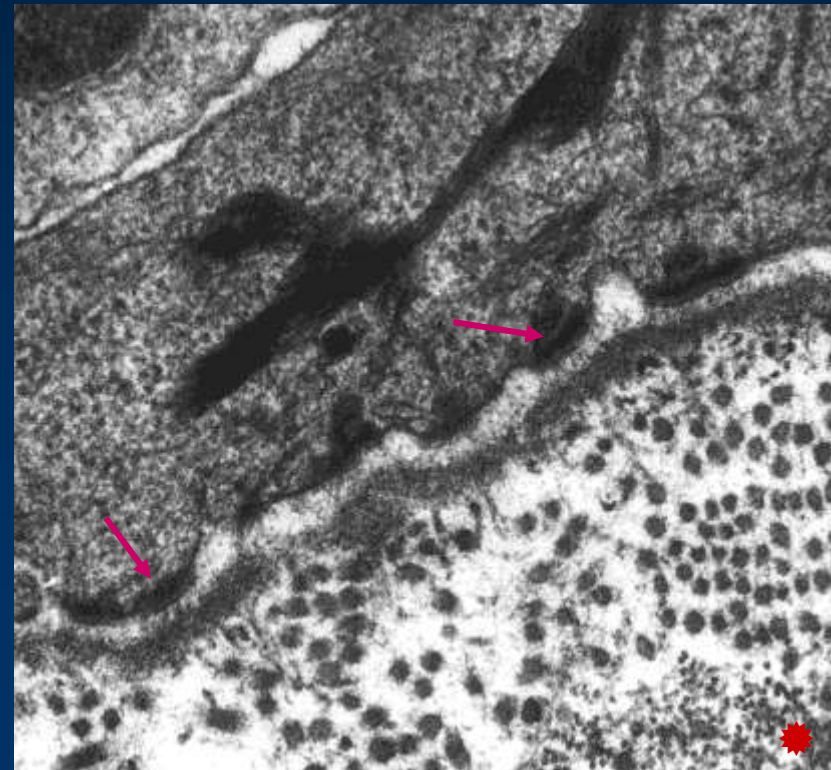
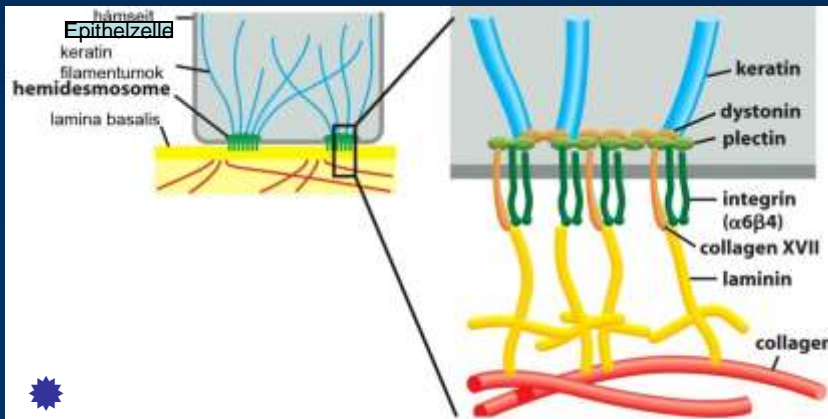
Hemidesmosom (Halb-Desmosom):

Adhäsionsmoleküle: **Integrine** (z.B. Lamininreceptor $\alpha_6\beta_4$)

Adaptermoleküle: **Plectin, Dystonin**

Cytoskelett: **Intermediärfilamente** (z.B. Keratin in Epithel)

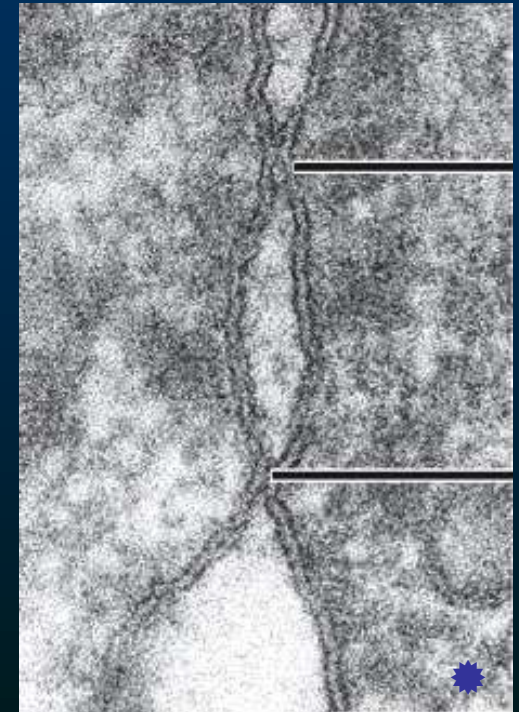
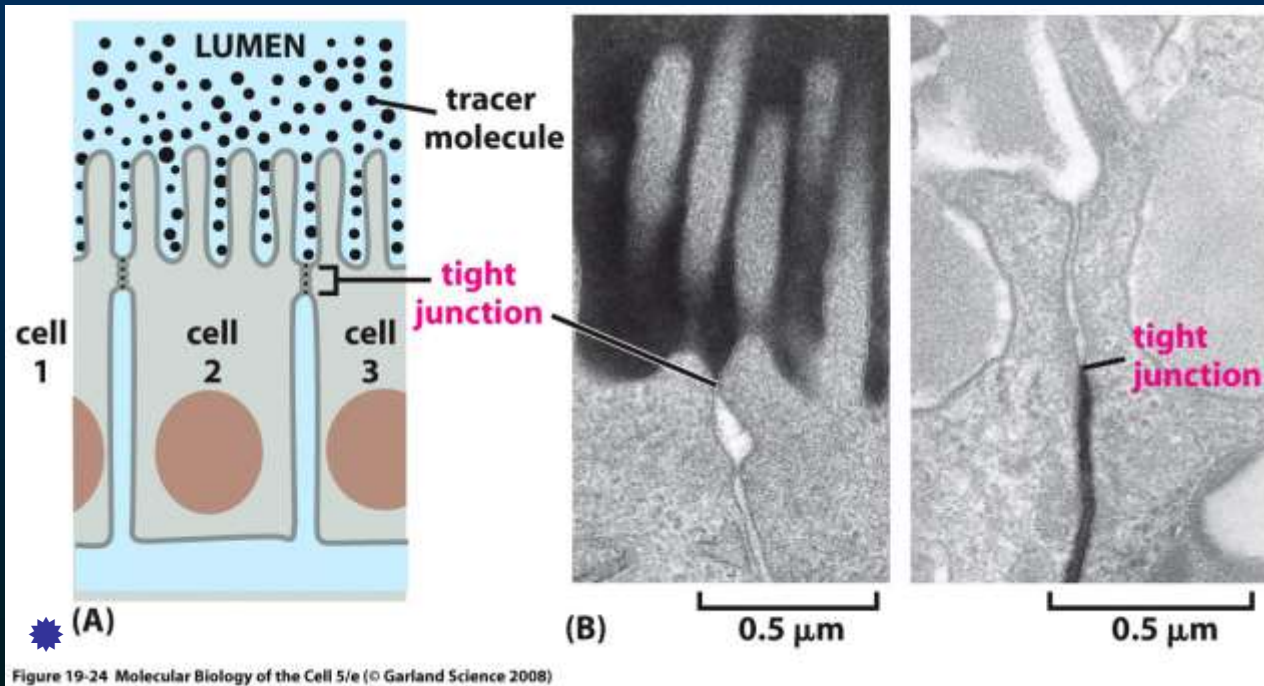
ECM: **Laminin** (Lamina basalis)



II. Zonula occludens (tight junction oder Verschlußkontakt)

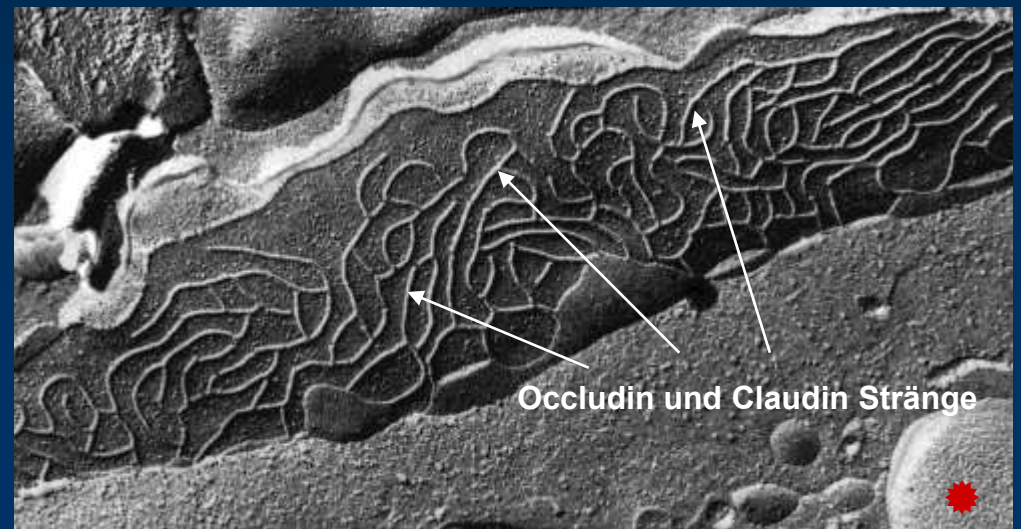
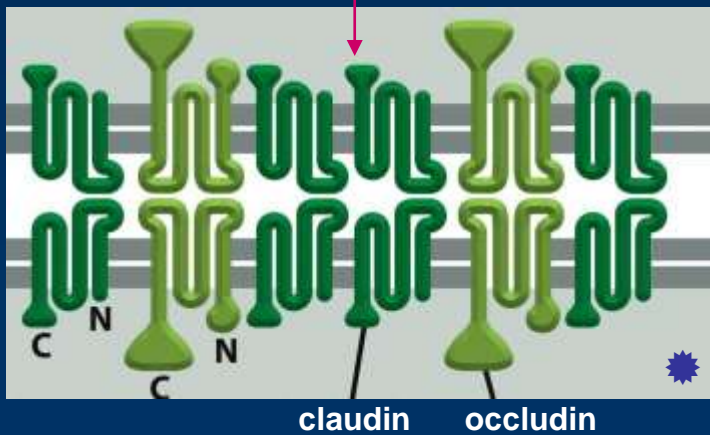
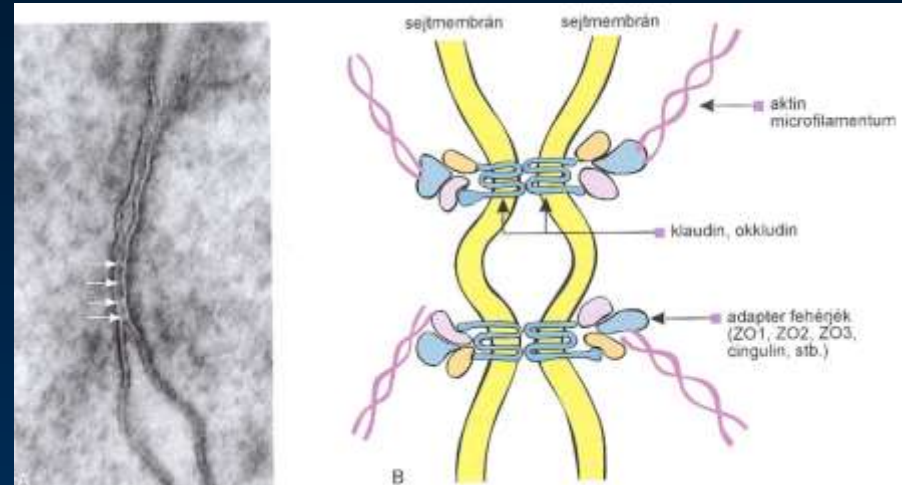
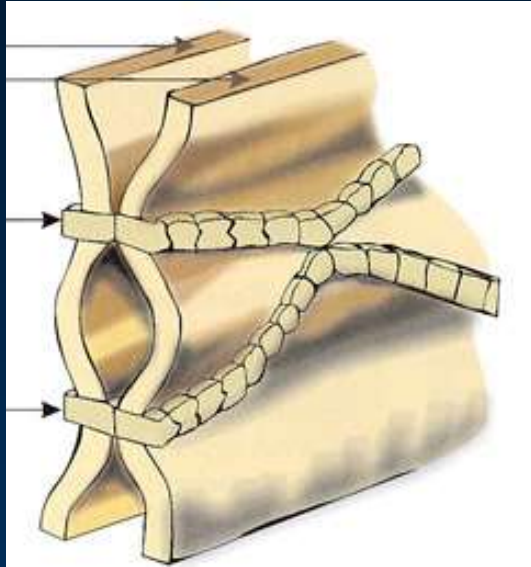
Kopplungsstruktur mit Barrierenfunktion im Intercellularspalt und in der Membran.

Lokalisation: gürtelförmig, rund herum um die Epithelzelle.



Molekulare Struktur der zonula occludens (tight junction) :

Integrale Membranproteine **Occludin** und **Claudin** (linienförmig eng aneinander geordnet) bilden lange Stränge in den gegenüberliegenden Plasmamembranen, die im Intercellularspalt stark aneinander gebunden sind. Barriere: sie blockiert die freie Diffusion im Intercellularraum und in den Membranen.

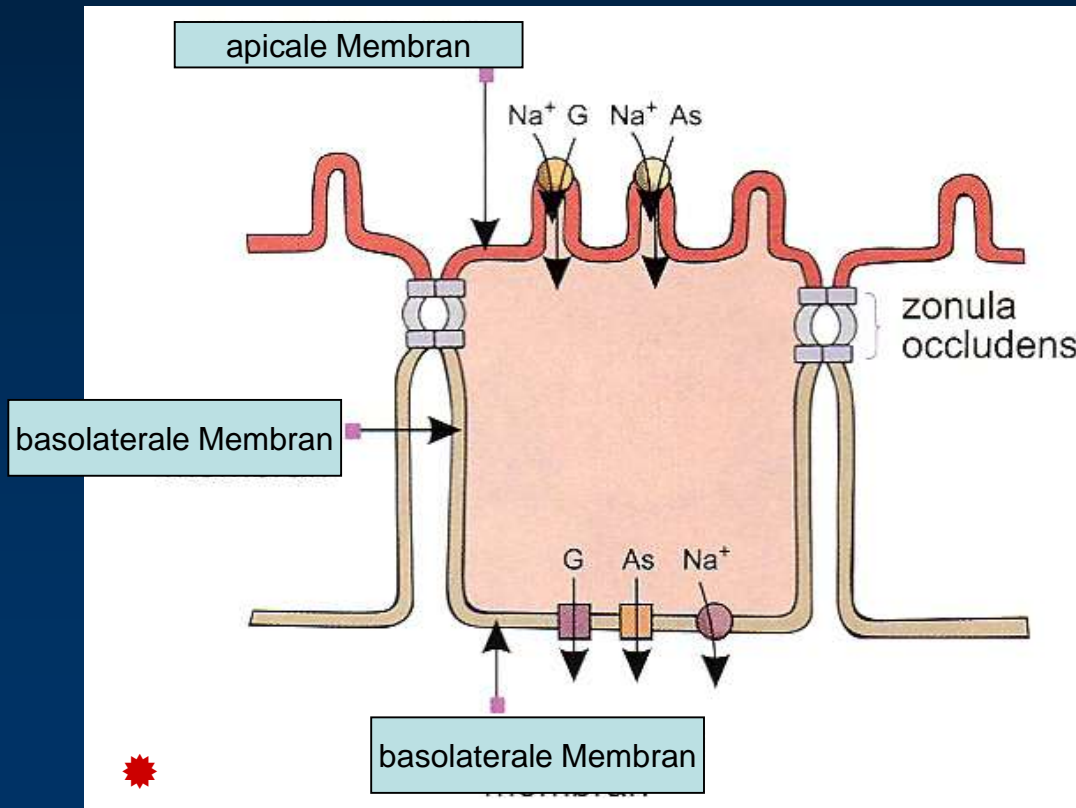


EM Bild, Gefrierbruch

Funktionen der zonula occludens (tight junction):

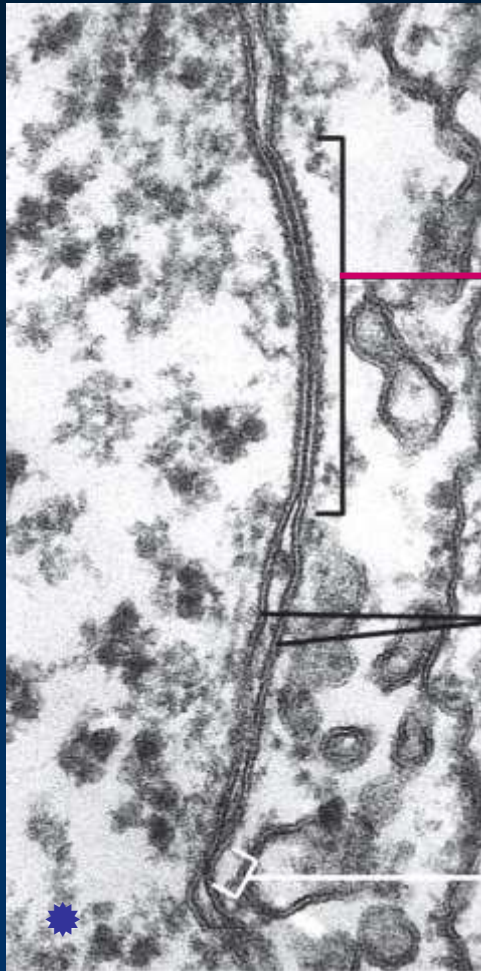
- Diffusionsbarriere in der Plasmamembran (Hemmung der lateralen Diffusion), die gürtelförmige zonula occludens teilt die Epithelzelle in apicale und basolaterale Membrandomäne (verschiedene Membranproteine!).
- Diffusionsbarriere im Intercellularspalt, die freie Diffusion im Intercellularspalt ist blockiert.

Biologische Bedeutung: kontrollierter Stofftransport durch die Epithelschicht



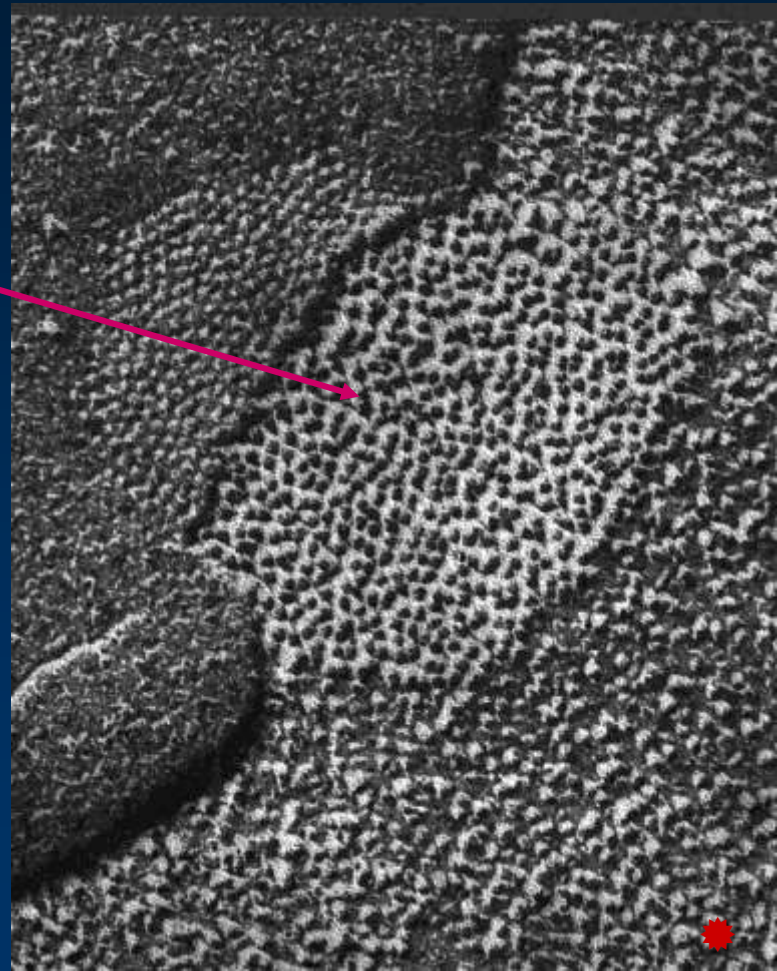
III. Nexus (gap junction, macula communicans)

Fleckenartiger Kontakt zwischen zwei Zellen: in die gegenüberliegenden Membranen sind Kanalkomplexe (Connexone) eingebaut, die im Intercellularspalt eng aneinander gebunden sind.



Querschnitt, EM Bild

nexus



Gefrierbruch, EM Bild

Molekulare Struktur:

connexon: Komplex aus 6 integralen Membranproteinen (Connexinen), in der Mitte ein Kanal. Ein ähnlicher Kanalkomplex in der gegenüberliegenden Membran schließt sich im Intercellularspalt an. Durchgehendes Kanal, freie Diffusion zwischen den Zellen bis zu einer Molekularmasse.

Connexin: Transmembranprotein mit 4 Transmembranabschnitten

Nexus: Membranregion mit dicht gepackten Connexonen

Vielfalt der Connexone, oft für Zelltypen spezifisch. Verschiedene Connexin-Kombinationen in einem Connexon.

Beispiele für Connexin-Isoformen:

Cx50 in der Augenlinse, Defekte führen zu Glaukom

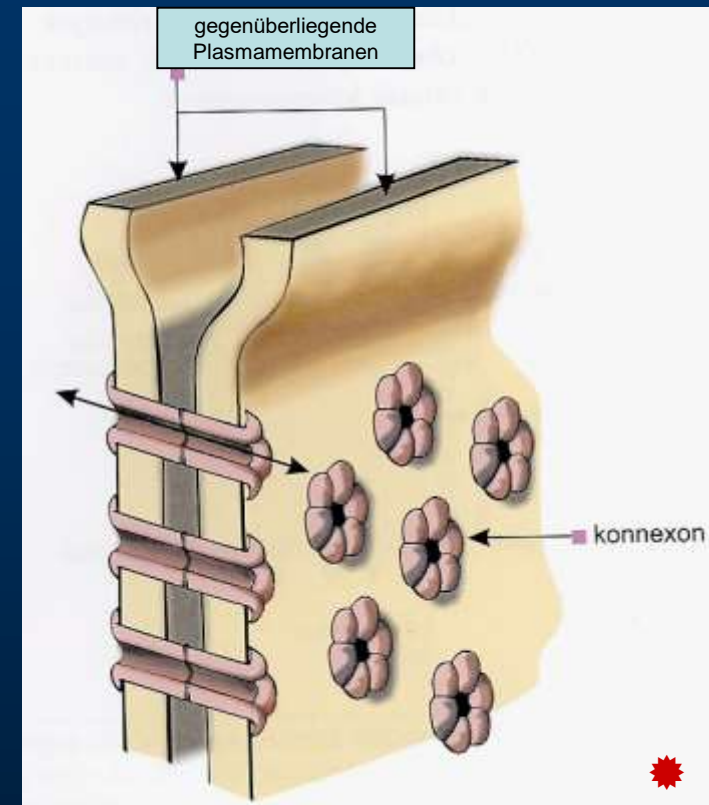
Cx26 in Sinneszellen im inneren Ohr, Defekte im Hören

Cx32 in Nervenfasern, Defekte führen zu Nervenschädigungen

Biologische Bedeutung:

Kommunikation zwischen Zellen (z.B. Nährstoffversorgung durch Zelle-zu-Zelle Diffusion zwischen Linsenzellen, Knochenzellen, usw.), einheitliche Reaktion eines Zellverbandes auf ein Signal in der Entwicklung, ...

Elektrische Kopplung zwischen Zellen (elektrische Synapse). Ionische Kopplung zwischen Zellen, die Erregung breitet sich an benachbarte Zellen ohne Verspätung (Kopplung zwischen bestimmten Nervenzellen, gleichzeitige Kontraktion der Herzmuskulatur, Kopplung zwischen glatten Muskelzellen in den Eingeweiden).



Lamina basalis (Basallamina)

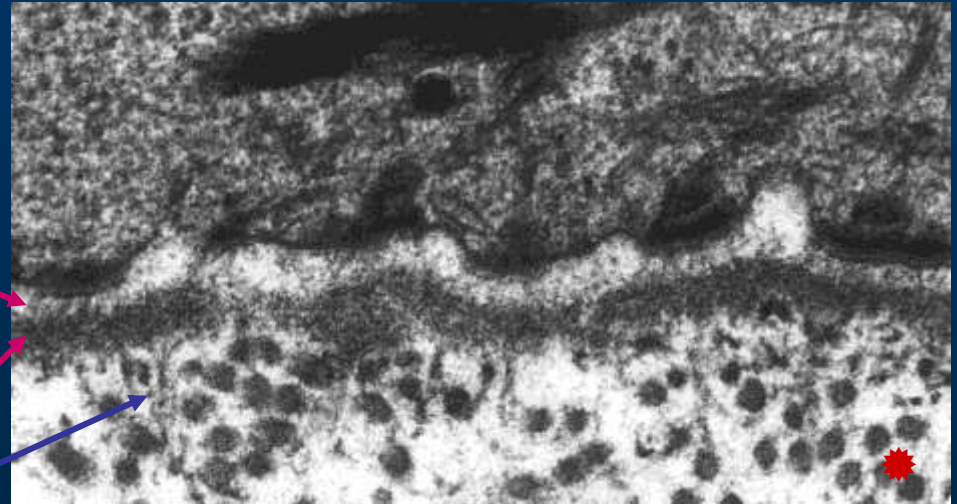
Dünne Schicht unter der basalen Epitheloberfläche (40-120 nm dick), sichtbar nur mit dem Elektronenmikroskop

EM: besteht aus 2 Schichten:

lamina rara (näher zur Plasmamembran)

lamina densa

lamina rara
lamina densa
lamina fibroreticularis



EM Bild einer basalen Epithelzelle des Hautepithels. Basaler Teil der Zelle

Membrana basalis (Basalmembran): lamina basalis + lamina fibroreticularis (letztere besteht aus Gitterfasern und anderen ECM Komponenten). Auch mit dem Lichtmikroskop sichtbar).

Molekulare Struktur der Basallamina.

Bestandteile:

Kollagen Typ IV (diese faserigen Proteinmoleküle bilden ein mehrschichtiges Netzwerk: lamina densa, eine resistente und biegsame Schicht)

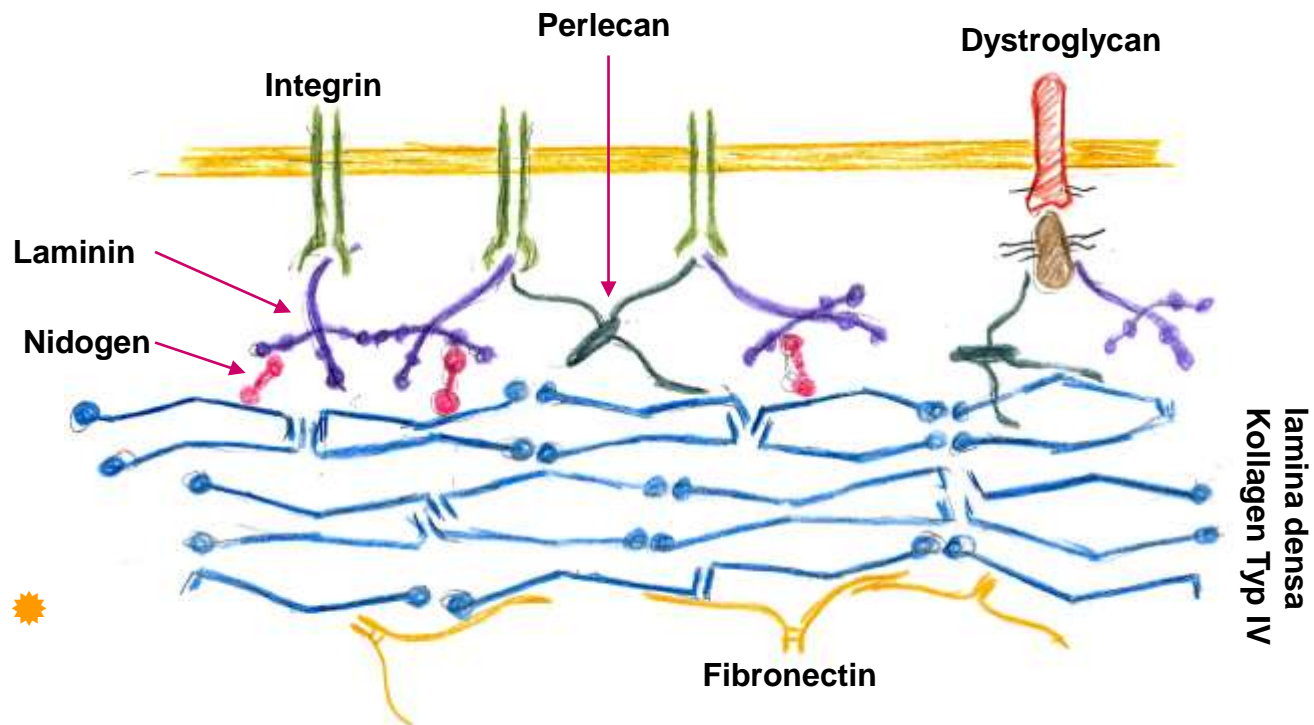
Laminin (Matrix-bindendes Molekül)

Perlecan (Proteoglykan)

Nidogen (kleines Protein mit mehreren Bindungsstellen)

Fibronectin (Matrix-bindendes Molekül)

Bindung an die Zellmembran durch: **Integrin** (Laminin-Rezeptor), **Dystroglycan** und **Syndecan** (Membran-Proteoglykan)



Bedeutung der Basallamina:

- 1. mechanisch:** bindet die Epithelschicht dicht an die ECM. Wichtig z.B. bei der starken Bindung des Hautepithels zum Bindegewebe. Zusammenhängende Schicht, verhindert die Einwanderung der Bindegewebszellen in die Epithelschicht, oder Loswerden der Epithelzellen in das Bindegewebe (Krebs).
- 2. zellbiologisch:** durch Integrine sendet die Basallamina Signale in das Zellinnere und ist dadurch unentbehrlich für das Überleben und Teilung der Zelle und für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität. Bei der Regeneration des Epithels „leitet“ die proliferierenden Epithelzellen an die epithelfreie Stelle. Ohne Basallamina kommt keine kontinuierliche Epithelschicht zustande, bei genetischen Defekten der Proteine der Basalmembran stirbt das Embryo früh ab.
- 3. molekularer Filter:** filtriert das Blut in den Kapillaren des Nierenglomerulus (Ultrafiltrat) und hält Proteine und Zellen im Blut zurück. Beim genetischen Defekt eines ihrer Komponenten kann Blut oder Protein in die Urin gelangen. Die Porengröße des Filters ist von den Proteoglykanen der Basallamina abhängig.

Kapiteln in den Lehrbüchern:

Lüllman-Rauch: Histologie, Kapitel 4

Lehrbuch der molekularen Zellbiologie, 3. Auflage, Kapitel 21.1.6, 21.2

Quellen der verwendeten Illustrationen

- ✿ Röhlich: Szövetan, 4. Auflage, Semmelweis Verlag, Budapest
- ✿ Alberts – Johnson – Lewis – Raff – Roberts – Walter: Molecular biology of the cell. 5. Auflage, Garland Science
- ✿ Röhlich: eigene Präparate und/oder Aufnahme, bzw. Zeichnung
- ✿ Junqueira – Carneiro: Histologie, 6. Auflage, Springer