

SONDERDRUCK

aus

4 | 2023

VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



EPIGENETIK

Die Plastizität
von Ameisen

EXKURSION

Lebewesen unter
der UV-Lampe

**LEBENSMITTEL
TECHNOLOGIE**

Pflanzliche
Milchalternativen

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT

**Leben
mit dem Feuer**



Ein Süßwasserpolymp der Gattung *Hydra*.
Foto: Frank Fox.

Differenzielle Zellfunktion
durch subzelluläre
Kompartimentierung des
Aktin-Cytoskeletts

Multitasking in evolutionsgeschichtlich alten Epithelmuskelzellen

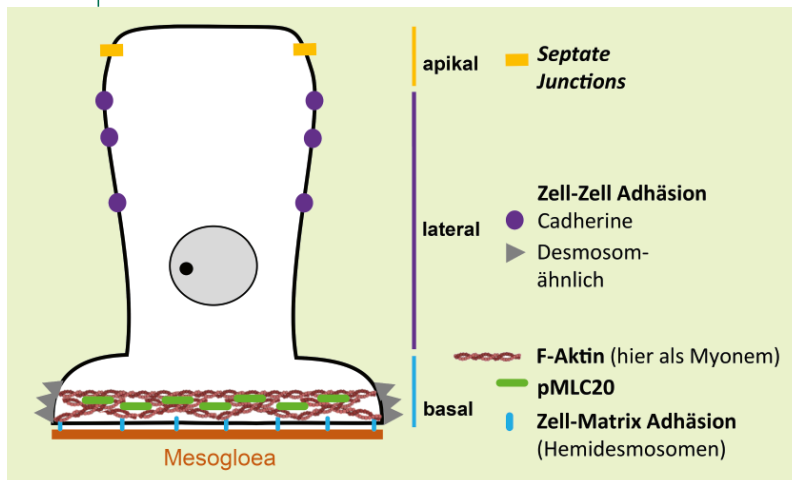
OLIVER HOLZ | MONIKA HASSEL

Epithelien sind tierspezifische Erfindungen. Sie grenzen bei den ► Eumetazoen (= echte Gewebetiere) seit mindestens 600 Millionen Jahren Gewebe und Organe durch einen fest verankerten Gewebeverband nach außen oder innen hin ab. Wegen der gegenseitigen Adhäsion der Epithelzellen und ihrer Verankerung in der basal liegenden, selbst sezernierten, elastischen extrazellulären Matrix ► (Basalmembran) ändert sich die Gewebeform, sobald einzelne Epithelzellen ihre Form ändern. Hierbei spielt das kortikale Aktin- ► Cytoskelett, ein Netz aus Aktinfasern und

vernetzenden Proteinen direkt unterhalb der Zellmembran, die entscheidende Rolle. Es erlaubt flexible und dynamische Formveränderungen z. B. während der Embryonalentwicklung, bei Regenerationsvorgängen oder während der adulten ► Morphogenese. Bei Nesseltieren (Cnidaria) übernehmen Epithelzellen als Epithelmuskelzellen zusätzlich die Funktion einer Muskulatur. Wie die beiden Funktionen innerhalb der Epithelmuskelzelle der Nesseltiergattung *Hydra* kontrolliert werden, ist ein schönes Beispiel für ► subzelluläre Kompartimentierung von Signalwegen.

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 364 erklärt.

ABB. 1 | SCHEMA EINER EPITHELMUSKELZELLE



Die kanonischen Zelladhäsionselemente finden sich lokal konzentriert, entsprechend der apikobasalen Polarität der Zellen. Im basalen Myonem interagiert nach einem Bewegung auslösenden Reiz F-Aktin mit der phosphorylierten regulatorischen Kette des Myosins (pMLC20); das Myonem kontrahiert.

Die Funktion von Epithelien besteht vor allem in der Abgrenzung von Organen und Geweben. Im Laufe der Evolution waren sie aber möglicherweise über die Stufe eines sogenannten ▶ Myoepithels auch Ausgangsmaterial für die Bildung der Muskulatur. Entsprechende Übergangsformen zwischen bifunktionalen Epithelmuskelzellen und tief im Gewebe liegenden reinen Muskelzellen wurden unter Nutzung transgener Tiere bei der Sternchenanemone *Nematostella* nachgewiesen [1]. Muskelzellen entwickeln sich in deren Körpersäule durch Absinken von Epithelmuskelzellen, die nur in einem Teil der Zelle kontraktile sind. Nach Verlust des Kontakts zur Oberfläche und damit der Epithelzellfunktion, agieren sie als komplett kontraktile Muskelzellen im vielschichtigen Gewebe der *Nematostella*.

Epithelmuskelzellen bei *Hydra*

Eine hohe Gewebekomplexität wie bei *Nematostella* findet man beim Süßwasserpolyphen *Hydra* nicht. Der Körper wird von nur zwei jeweils einlagigen Epithelien aus Epithelmuskelzellen gebildet (Abbildung 1 und 2b), zwischen denen sich interstitielle Stammzellen – die Lieferanten für Neurone und Nesselzellen – befinden. Wäh-

rend das äußere Epithel (Ektoderm) als Abgrenzung zum Süßwasser und längskontraktile Schicht fungiert, übernimmt das innere Epithel (Endoderm) neben ringförmiger Kontraktilität auch die Verdauungs- und damit Darmfunktion. Die Epithelmuskelzelle ist somit multifunktionell. Beide Epithelien sind verankert in der zwischenliegenden, kollagenhaltigen Mesogloea [2]. Die kontraktile basalen Fortsätze der Epithelmuskelzellen, die Myoneme, verlaufen jeweils auf der Basalmembran. Sie funktionieren als glatte, dehnungsrezeptive Muskulatur über die Interaktion zwischen fibrillärem Aktin (F-Aktin) und Myosin II [3].

Vorteil des einfachen, zweilagig-epithelialen Körperbaus von *Hydra* ist, dass sich die Eigenschaften der Epithelmuskelzellen mikroskopisch ohne Überlagerung mehrerer Gewebelagen untersuchen lassen. So werden die in den basalen Fortsätzen verlaufenden Aktinfasern deutlich sichtbar, wenn man fixierte Tiere mit Phalloidin inkubiert, das zuvor an einen Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt wurde (Abbildung 2c, d und 3a). Phalloidin stammt aus dem Knollenblätterpilz *Amanita phalloides* und bindet F-Aktin irreversibel. Es ist deshalb für unsere Zellen ein tödliches Gift, wurde aber wegen seiner starken Affinität zu F-Aktin in der Zellbiologie zu einem essenziellen Werkzeug, das wunderschöne Fluoreszenzbilder liefert.

Epithelmuskelzellen – Bewegung versus Morphogenese

Bewegungsabläufe wie das Zusammenzucken oder das Ausstrecken der Süßwasserpolyphen werden durch die ektodermal längs und endodermal ringförmig verlaufenden Myoneme der Epithelmuskelzellen vermittelt (Abbildung 2b). Bei der Kontraktion interagieren analog glatter Muskulatur Aktinfasern und Myosin II miteinander, sobald in den Myonemen die regulatorische Kette von Myosin II durch Phosphorylierung in Position 20 des Proteins (pMLC20) aktiviert wird (Abbildung 1). Das Myonem verkürzt sich.

Wie Bewegungssteuerung erfolgt, soll hier nur in Kürze erklärt werden: Mehrere, erst kürzlich identifizierte, eigenständige Nervensysteme arbeiten bei *Hydra* regionsspezifisch mit Epithelmuskelzellen zusammen [4, 5]. Zum einen dienen verschiedene Neuropeptide als Transmitter, um selektiv einzelne Tentakel(abschnitte), den Oberkörper oder den unteren Körper zu bewegen. Neurone übermitteln dabei ihre Signale an der Basalseite der Epithelmuskelzellen – also dort, wo die Myoneme zu finden sind. Darüber hinaus produzieren auch Epithelmuskelzellen Peptide, sogenannte Epitheliopeptide, welche zum Beispiel den „Absprung“ der Jungpolyphen vom Muttertier durch Kontraktion eines ringförmig kontraktile ▶ Sphincters an der Knospenbasis bewerkstelligen [6].

Die Morphogenese des Körpers als zweiter, Aktomyosin-abhängiger Prozess wird durch Formveränderung der normalerweise säulenförmigen und über Adhäsionsmoleküle eng miteinander verbundenen Epithelmuskelzellen gesteuert (Abbildung 3). Für die Formveränderung

IN KÜRZE

- Die **Epithelmuskelzellen** von *Hydra* haben eine **effiziente Kompartimentierung von Signalelementen** etabliert, welche Körperbewegung oder alternativ Morphogenese ermöglichen.
- Dieser **entwicklungsgeschichtlich alte Zelltyp**, dessen Umbildung zu echten Muskelzellen bei der Anthozoe *Nematostella* erstmals nachgewiesen wurde, stellt ein sehr schönes Beispiel für die **funktionelle Komplexität von Zellen** dar, die bereits bei den evolutionsgeschichtlich alten Nesseltieren umgesetzt ist.

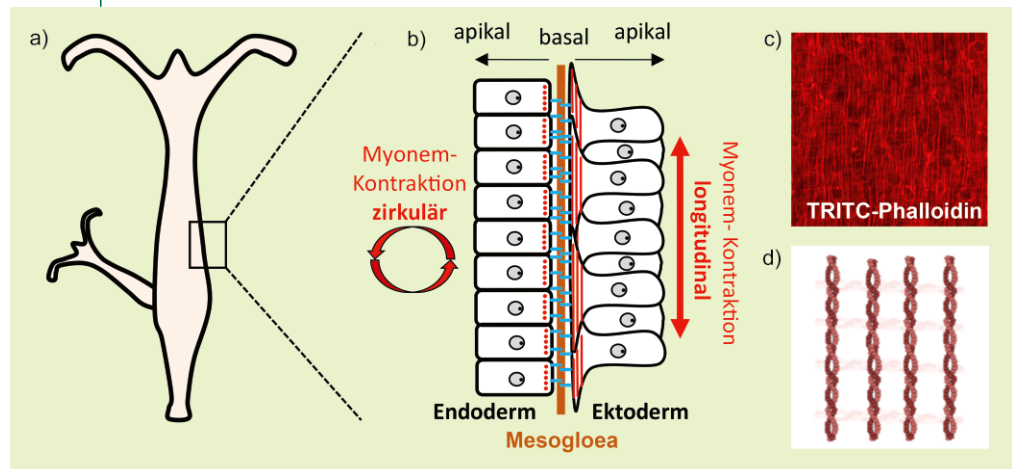
der Zellen – und damit der Epithelien und die Morphogenese des Körpers – sind nicht die Myoneme, sondern ist das kortikale Aktin-Cytoskelett essenziell. Dieses liegt unterhalb der Zellmembran und umgibt die Zelle netzartig (Abbildung 3 und Abbildung 5b). Durch Interaktion von F-Aktin mit Myosin II im kortikalen Aktin-Cytoskelett kann eine lokale Kontraktion an beliebiger Position innerhalb der Zelle ausgelöst werden. Die Zelle dehnt sich ein, verschmälert, verbreitert oder krümmt sich. Da Epithelzellen im Verband fixiert sind, verändert nachfolgend das gesamte Epithel seine Gestalt (Abbildung 3 a–d). Bei *Hydra* unterstützen intrazellulär apikobasal verlaufende Aktinfilamente die Morphogenese [7]. Epithelmuskelzellen sind somit essenzielle Architekten der Körpergestalt.

Morphogenese und Zellformveränderungen

Beispiele für die teils dramatischen Formveränderungen der *Hydra*-Zellen und nachfolgend der Körperform sind in Abbildung 3 a–d zusammengestellt. Ausgehend von der normalen Form einer ektodermalen Epithelmuskelzelle der Körpersäule mit ihren längs verlaufenden Myonemen (Abbildung 3a) lassen sich in morphogenetisch aktivem Gewebe typische Zellformveränderungen nachweisen, wenn man F-Aktin über Phalloidin-TRITC fluoreszierend (hier rot) anfärbt und gleichzeitig die phosphorylierte regulatorische Kette von Myosin II über einen Antikörper gegen pMLC20 (hier grün) darstellt. Während F-Aktin alleine ein stabilisierendes, zugfestes Gerüst bildet, zeigt das Vorkommen beider Moleküle in der Zelle an der gleichen Stelle dynamische Aktomyosin-Interaktionen an. Ablesen lässt sich dies in den *Hydra*-Zellen daran, dass sich durch Überlagerung von roter und grüner Fluoreszenz die Farbe auf gelb ändert.

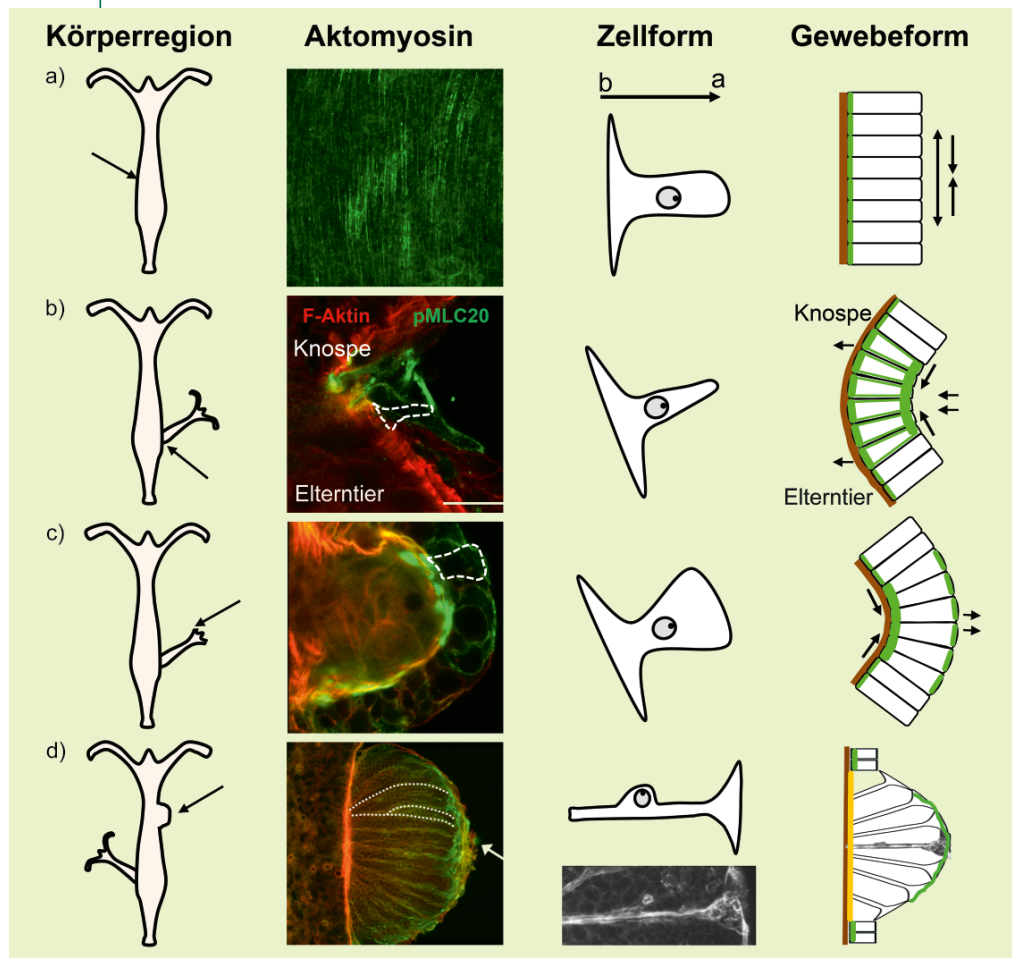
Hydra pflanzt sich vor allem durch Knospung von Jungpolypen am Elterntier fort und die Morphogenese lässt sich hier besonders gut

ABB. 2 | KÖRPERBAU VON *HYDRA* UND NACHWEIS DER MYONEME



a) Schema einer knospenden *Hydra*, b) Struktur der Körperwand und Kontraktionsfähigkeit der beiden Epithelien durch das Aktomyosin der ektodermal längs- und endodermal ringförmig verlaufenden Myoneme, c), d) TRITC-Phalloidin-Färbung der ektodermalen Myoneme und Schema der vernetzten Aktomyosin-Struktur.

ABB. 3 | MORPHOGENETISCH AKTIVE ZONEN ENTLANG DER *HYDRA*-KÖRPERSÄULE



Die differenzielle Akkumulation von F-Aktin (rot) oder dynamischen Aktomyosin-Interaktionen (grün und gelb) wurde mittels TRITC-Phalloidin (rot) und dem Antikörper pMLC20 (grün) nachgewiesen. Bei Kolokalisation ändert sich die Fluoreszenz nach gelb. a) Myoneme der Körpersäule, b) Knospungsbasis bei Ablösung des Jungpolypen, c) Bildung der Tentakelknospen, d) Hodenstruktur (ektodermal).

GLOSSAR

Basalmembran: Schicht aus Kollagenen und Glykoprotein-Riesenmolekülen, die sich unterhalb von Epithelzellen findet. Sie wird von den Epithelzellen synthetisiert. Die Basalmembran dient der Zellverankerung, kann aber auch Wachstumsfaktoren und Wegweiser-moleküle binden und freisetzen. Sie wird auch extrazelluläre Matrix genannt, bei *Cnidaria Mesoglea*.

Cytoskelett: Zellskelett, das durch Aktinfasern, Mikrotubuli und Intermediärfilamente (Keratine) gebildet wird.

Eumetazoa: echte Vielzeller, die durch typische (Adhäsions-)Moleküle charakterisiert sind (Schwämme gehören nach derzeitigem Stand nicht dazu).

Morphogenese: Musterbildung.

Myoepithel: Epithel, dessen Zellen als zusätzliche Funktion kontraktile sind.

Proteinkinase: Enzym, das Phosphorylierungsreaktionen durchführt. Hierzu wird ein Phosphatrest aus ATP abgespalten und in verschiedenen Proteinen an die OH-Gruppen von Serin, Threonin oder Tyrosin übertragen. Phosphorylierung kann Proteine aktivieren oder inaktivieren oder sie schafft Bindestellen für weitere Proteine, so dass letztlich ein Signal intrazellulär weitergegeben wird (Signaltransduktion).

Sphincter: ringförmiger Muskel oder ringförmig kontrahierbare (Epithelmuskel-)Zellen.

Subzelluläres Kompartiment: Reaktionsraum innerhalb der Zelle. Es existieren sowohl durch eigene Membranen abgegrenzte Reaktionsräume (Organellen) wie z. B. die Mitochondrien als auch physisch nicht abgegrenzte Reaktionsräume. Letztere entstehen und werden stabil gehalten, indem z. B. lokale Phosphorylierung von Proteinen, gerichteter Proteintransport oder lokaler Proteinabbau Regionen schafft, in denen nur bestimmte Signalsysteme agieren.

verfolgen. In der frühen Phase beult sich Gewebe bei gut gefütterten Polypen unter Kontrolle der nichtkanonischen und kanonischen WNT-Signalwege aus der glatten Körpersäule aus [8, 2], durchläuft das vollständige Musterbildungsprogramm und vier Tage später wird ein kompletter Jungpolyp abgeschnürt (Abbildung 3b). Man sieht an der Fluoreszenz, wie dramatisch das F-Aktin bei der Ablösung vom Elterntier die flankierenden Zellen an der Knospenbasis versteift, während F-Aktin zusammen mit aktiviertem Myosin II an der Konstriktionsstelle im kortikalen Cytoskelett die Verschmälerung der Zellen bewirkt [9]. Auch beim Auswachsen der 3–5 Tentakelknospen bei den Jungpolypen am oberen Ende des Gastralrohrs werden die Zellen über dynamische F-Aktin- und Myosin II-Interaktionen in den Epithelmuskelzellen in Form gebracht (Abbildung 3c). Das auffälligste Beispiel ist aber die stabile Formveränderung von Epithelmuskelzellen, welche die rein ektodermale Hodenstruktur ausbilden (Abbildung 3d). In der Basalmembran verankerte, ektodermale Epithelmuskelzellen strecken sich hier zu schlanken Säulen und bilden eine – nach oben hin geschlossene – Kuppel aus. In den fächerartig angeordneten Zwischenräumen sammeln sich viele hundert determinierte Stammzellen und differenzieren zu Spermien. Die nach außen hin schirmartig verbreiterten Epithelmuskelzellen erfüllen zu Beginn weiterhin ihre Funktion als Deckschicht und platzen nach der Reifung der Spermien auf, um diese frei zu lassen. Auch hier wird wieder sichtbar, wie F-Aktin als stabilisierendes, versteifendes

Element an der Basis der Hoden angelagert wird, während das Aktin-Cytoskelett in der apikalen Region der Hodenstruktur dynamische Interaktionen ausbildet.

Steuerung der Morphogenese – das Beispiel Knospenablösung

Mehrere komplexe, regiospezifisch agierende Signalsysteme sichern die Bildung des *Hydra*-Bauplans und induzieren Strukturbildung [8, 10–12]. Am Beispiel der Knospenablösung wird deutlich, dass Epithelmuskelzellen Signale innerhalb der apikalen und basalen Zelldomänen selektiv beantworten. Die Ablösung von *Hydra*-Jungpolypen wird über mindestens einen der beiden Rezeptoren für Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGFR) im Zusammenspiel mit dem Grenzen setzenden Notch-Signalweg kontrolliert [9, 13–14]. FGFR können nach Bindung ihrer FGF-Liganden das Signal nur indirekt in eine Zelle hinein übermitteln, da die FGF-Wachstumsfaktoren als geladene Proteine die Zellmembran nicht durchdringen. Notwendig sind daher intrazelluläre Signaltransduktionssysteme, welche selektiv aktiviert werden. Für das Timing der Ablösung ist ein MAPK-Signalweg zuständig [15], und die Signaltransduktion durch einen Rho-Rock-Signalweg auf Myosin II kontrolliert den Ablösungsprozess *per se* [9, 14]. Der experimentelle Weg, der zur Aufklärung der beteiligten Signalsysteme geführt hat, ist in Abbildung 4 zusammengefasst.

Hydra-Knospen lösen sich innerhalb von vier Tagen als komplette Jungpolypen vom Elterntier ab (Abbildung 4a, Reihe nach unten). Nach Spezifikation der Grenze zwischen Elterntier und Knospe unter Kontrolle von Notch *downstream* von FGFR [16] kontrahiert das Gewebe ringförmig. In der späten Phase erzeugt eine starke Ansammlung von dicken F-Aktinfasern, sogenannten Stressfasern, in den Zellen flankierend zur Ablösestelle hohe, stabile Zugkräfte [9]. Jungpolypen lösen sich nicht ab, wenn die Tiere mit dem FGFR-Inhibitor SU5402 behandelt werden, sondern persistieren mit breiter Gewebebrücke am Elterntier (Abbildung 4b und c). Die typischen F-Aktinstressfasern treten dann nicht auf, und das Muster der longitudinalen und zirkulären F-Aktinfasern entwickelt sich entsprechend der neuen Achse von einer Art Kreuzung ausgehend völlig normal in die neue Längsrichtung der sich nicht ablösenden Knospe.

Bei morphogenetischen Bewegungen in der Embryogenese von Wirbeltier und Fliege wird oftmals ein Weg über die GTPase RhoA und die Kinase ROCK genutzt. Bei *Hydra* getestet, verhinderten spezifische Inhibitoren gegen RhoA und ROCK tatsächlich wie schon der FGFR-Inhibitor Su5402 die Knospenablösung (Abbildung 4b und c). Interessant war, dass die Beweglichkeit der Tiere nicht beeinträchtigt wurde, die Myoneme also weiterhin ihr Aktomyosin nutzen konnten. Im Gegensatz zu den selektiven Rho- und ROCK-Kinase-Inhibitoren unterdrückt der generelle Myosin II-Inhibitor Blebbistatin ebenso wie der Inhibitor ML7 gegen *Myosin light chain kinase* (MLCK)

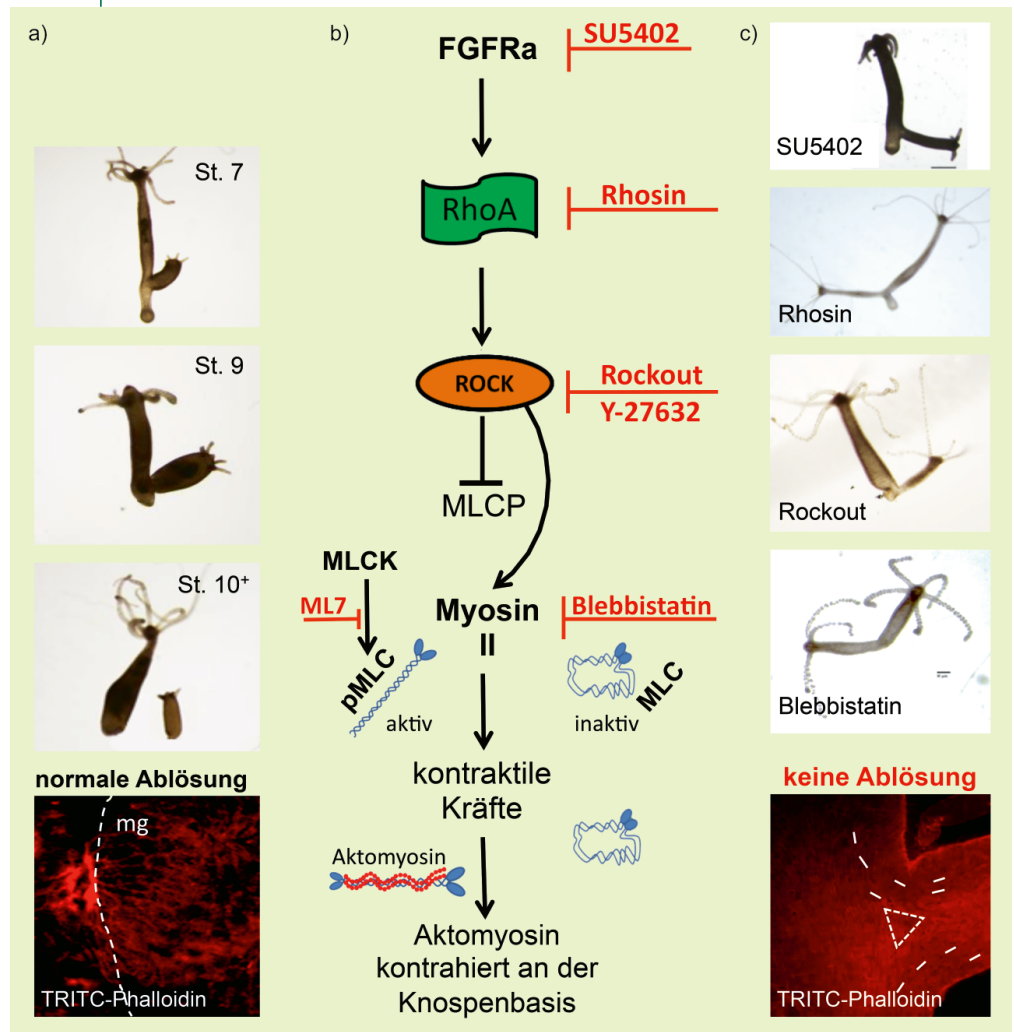
die Beweglichkeit der Tiere komplett und verhinderte parallel dazu auch die Morphogenese. Obwohl also Aktomyosin für Bewegungsvorgänge und für die Morphogenese (hier Knospenablösung) eine Rolle spielt, beantworten Epithelmuskelzellen die entsprechenden Signale differenziell – entweder Richtung Bewegung oder Richtung Morphogenese. Wie wird das molekular geregelt?

Kompartimentierung von Signalsystemen zur Aktivierung des Aktins

Die Kontraktibilität tierischer Zellen wird in aller Regel durch F-Aktin und Myosin II vermittelt. In tierischen Muskelzellen lagern sich fibrilläres Aktin (F-Aktin) und Myosin II mit der phosphorylierten regulatorischen leichten Kette des Myosins zu kontraktile Fasern zusammen (Abbildung 4b). Die Muskulatur kontrahiert dann entweder nach dem Wirbeltier-Skelettmuskeltyp, bei dem ein massiver Calciumeinstrom das Startsignal gibt, oder nach dem Typus der glatten Muskulatur, bei dem eine induzierte Proteinkinaseaktivität (MLCK) die Kontraktion auslöst. Auch wenn die Muskulatur mancher Medusen anatomisch dem Skelettmuskeltyp ähnelt, entspricht die Muskulatur von *Nematostella* und *Hydra* biochemisch dem glatten Muskeltyp [3]. Die offensichtliche Frage ist, wie *Hydra* Signale der Epithelmuskelzellen umsetzt, um eine schnelle Bewegung zu erzeugen – z. B. als Reflex, bei dem das gesamte Tier kontrahiert – oder um langsam und dauerhaft die Form zu verändern und z. B. das Ausstülpfen von Gewebe zu bewerkstelligen.

Subzelluläre Kompartimentierung ist die Lösung. Innerhalb der Epithelmuskelzellen wird eine räumliche Trennung der Signalantwort umgesetzt. Hierbei spielt die subzelluläre Kompartimentierung von Signalelementen eine Rolle (Abbildung 5). Die Zelle reagiert selektiv nur in bestimmten Regionen auf Signale, um eine koordinierte Kontraktion des Körpers oder eben eine Veränderung der Körperform zu erreichen. Das gezielte Ansteuern des basalen (bewegungsrelevanten) und des kortikalen (Morphogenese-relevanten) Aktin-Cytoskeletts wird bei *Hydra* über mindestens zwei unterschiedliche Signalwege erreicht [9]. Beide Wege konvergieren bei der essenziellen Aktivierung der leichten Kette des Myosins II durch Phos-

ABB. 4 | SIGNALWEG ZUR KNOSPENABLÖSUNG

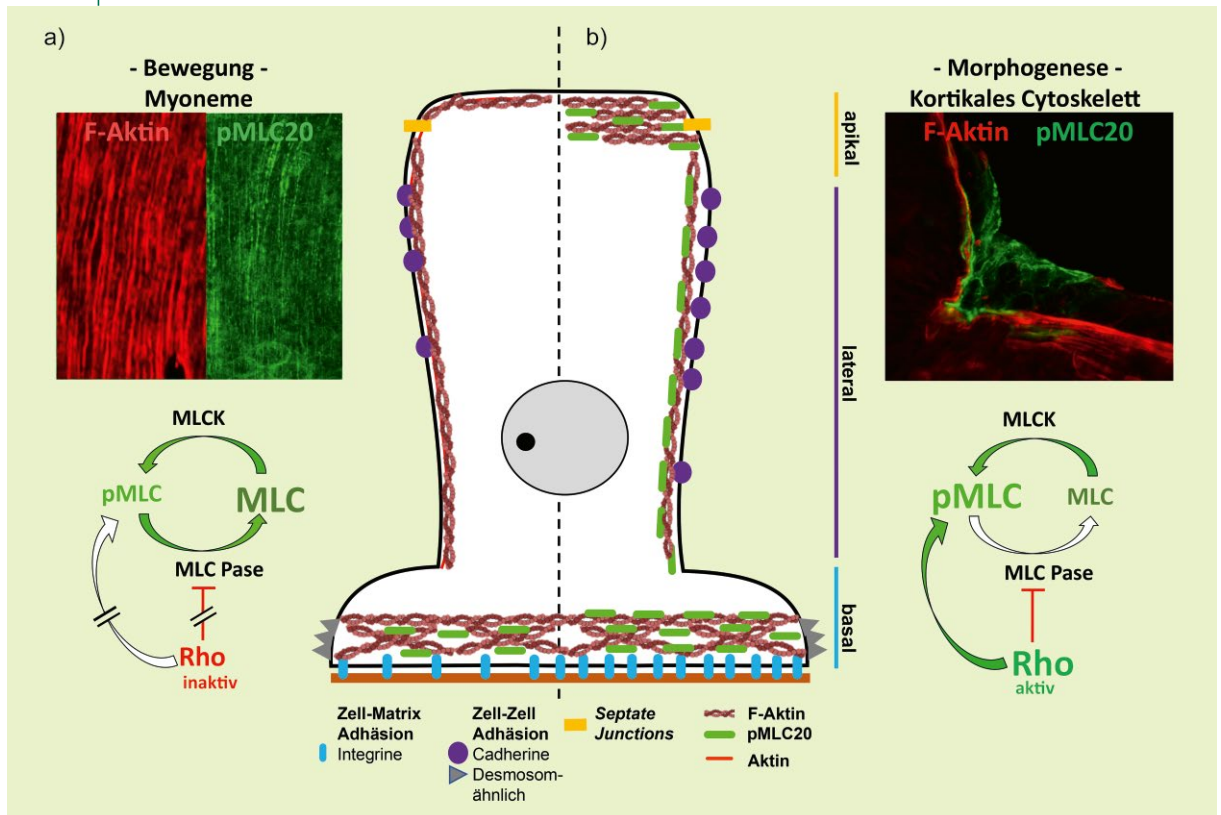


Aufklärung des Signalwegs zur Sicherung der Knospenablösung durch kortikale Aktomyosin-Interaktionen: a) normale Knospenablösung über 10 Stadien mit Akkumulation von F-Aktin an der Ablösestelle, b) Signalweg via Rho-Rock-Myosin II zur Knospenablösung; die Inhibitoren sind rot markiert. Blebbistatin und ML7 inhibieren die Myosin-Phosphorylierung generell. c) Inhibitor-induzierter Phänotyp nichtablösender Knospen; die Zellen akkumulieren kein F-Aktin.

phorylierung über die *Myosin-light-chain-kinase* (MLCK) wie in Abbildung 5a und b dargestellt.

Im Fall der Aktivierung von Aktomyosin-Interaktionen für die Körperkontraktion wird MLCK in den Myonemen, also in der basalen Region der Epithelmuskelzellen, unabhängig von der Aktivität der Rho-GTPase angesteuert (Abbildung 5a). Die regulatorische leichte Kette des Myosins (MLC) wird durch die MLC-Kinase an Serin20 zu pMLC20 phosphoryliert, und die MLC-Phosphatase (MLCP) regeneriert sie in kurzem Zeitabstand durch Dephosphorylierung. Es entsteht eine kurzzeitige Antwort. Die morphogenetischen Aktomyosin-Bewegungen, z. B. während der Knospenablösung (Abbildung 5b), wird hingegen über den in Abbildung 4 vorgestellten, von Rho/ROCK abhängigen Signalweg vermittelt. Hierbei aktiviert der Signalweg via Rho und ROCK die Phosphorylierung der MLC,

ABB. 5 | SUBZELLULÄRE KOMPARTIMENTIERUNG VON SIGNALELEMENTEN



Zwei unabhängige Signalwege aktivieren myonemales und kortikales Aktomyosin bei der Knospenablösung. a) Bei Bewegung phosphoryliert MLCK die regulatorische leichte Kette des Myosins (MLC) kurzzeitig, die MLC-Phosphatase (MLCP) dephosphoryliert pMLC20 und recycelt so das Protein; b) Verteilung des myonemalen (links) und des kortikalen (rechts) Aktin-Cytoskeletts; Morphogenese erfordert dynamische pMLC20- und F-Aktin-Interaktionen sowie flankierend an der Ablösestelle Steifigkeit des Gewebes (F-Aktin alleine). Dies wird über den Rho-Rock-Myosin II-Weg vermittelt, indem Rho die MLCP inhibiert. Fehlt die Dephosphorylierung der leichten regulatorischen Kette, resultiert ein hoher, stabiler Level pMLC20.

gleichzeitig inhibiert Rho die MLCP. Dies erzeugt ein stabil hohes Level an pMLC20 im kortikalen lateralen und apikalen Aktin-Cytoskelett, was die Zellform nachfolgend an der Einschnürungsstelle verändert (Abbildung 5b). Parallel sorgt F-Aktin in den seitlich davon sitzenden Zellen durch Stressfasern für eine Versteifung des Gewebes. Das Aktin-Cytoskelett reagiert hier dynamisch auf Signale, welche die Zellen über extrazelluläre Rezeptoren wie FGFR annehmen und über die beschriebene Signaltransduktionskaskade in das Zellinnere hinein übermitteln.

Damit wird deutlich, dass innerhalb der Epithelmuskelzellen eine klare Arbeitsteilung durch Kompartimentierung vorliegt: Im basalen Teil steuert MLCK, wahrscheinlich auf neuronale Signale hin, die Kontraktion der myonemalen Aktomyosin-Fasern und damit Bewegung. Unabhängig davon phosphoryliert MLCK im oberen (lateralen und apikalen) Teil der Zelle auf morphogenetische Signale hin die MLC und ermöglicht somit Morphogenese, bei der myonemale Aktomyosin-Interaktionen nicht involviert sind. Beide Prozesse werden unabhängig voneinander gesteuert.

Voraussetzung für eine differenzielle subzelluläre Steuerung ist eine strikte subzelluläre Kompartimentierung von Signalsystemen entlang der Längsachse der Epithelmuskelzellen. Wie sich so etwas erreichen lässt, ist zellbiologisches Wissen aus den 1990er Jahren, als Kai Simons am EMBL in Heidelberg die sogenannten *lipid rafts* (Lipidflöße) in der Zellmembran entdeckte [17]. Durch den lokalisierten Einbau von Rezeptoren und weiteren Komponenten eines Signalsystems in *lipid rafts* hält die Zellmembran verschiedene Module vor, die sofort einsatzbereit sind. Diese Komplexe kombinieren zum Beispiel Transmembranrezeptoren für Wachstumsfaktoren mit intrazellulären Gerüstproteinen und Kinasen. Nach Bindung des Signals am Rezeptor wird der Komplex ohne Zeitverzug aktiv, der Rezeptor phosphoryliert intrazellulär Proteine des Komplexes, wodurch neue Bindestellen generiert werden und löst damit lokale Reaktionen aus – wie zum Beispiel die lokale Ausbildung von Aktinstressfasern. *Lipid rafts* wurden bei *Hydra* nicht explizit nachgewiesen, sie existieren aber bei allen anderen darauf untersuchten Tieren. Es ist daher anzunehmen, dass sie auch bei der Morphogenese von *Hydra* eine Rolle spielen.

Zusammenfassung

Für uns ist es selbstverständlich, dass die Körperbewegung vielzelliger Tiere über spezialisierte Muskelzellen bewerkstelligt wird. Studien an heute lebenden Vertretern der ancestralen Tiergruppe Cnidaria (Nesseltiere) lassen allerdings vermuten, dass zu Beginn der Evolution von Tieren multifunktionelle Epithelmuskelzellen die Funktionen von Epithelzelle und Muskelzelle kombinierten. Beim Süßwasserpolyphen *Hydra* sichern innerhalb der nur einlagigen ecto- und endodermalen Epithelien kontraktile, basal verlaufende Fortsätze (Myoneme) von Epithelmuskelzellen die Beweglichkeit des Körpers. Wie in „echter“ Muskulatur vermitteln Aktomyosin-Filamente die Kontraktion. Epithelmuskelzellen steuern zusätzlich auch die Gestaltbildung (Morphogenese), bei der beispielsweise Tentakel als isolierte Strukturen aus der Körpersäule hervortreten. Die Gewebeform ändert sich dabei lokal durch die Änderung der Form einzelner Epithelmuskelzellen, indem Aktomyosin-Interaktionen im Zellkortex stattfinden. Die Doppelfunktion von Aktomyosin bei Körperbewegung und Morphogenese wird durch die Kompartimentierung von Signalsystemen getrennt kontrolliert – entweder werden dynamische Aktomyosin-Interaktionen in Myonemen oder im Zellkortex induziert.

Summary

Multitasking in the ancestral epitheliomuscular cell

For us, it seems natural that motility is brought about by specialized muscle cells in the body of multicellular animals. Studies in extant members of the evolutionary ancestral taxon Cnidaria, however, suggest a different scenario during early evolution with multifunctional epitheliomuscular cells of the body surface combining both the function of an epithelial cell as well as that one of a muscular cell. Within the single-cell layered ecto- and endodermal epithelia of the freshwater polyp *Hydra*, contractile, basally-running elongations (myonemes) of epitheliomuscular cells ensure body movement. And like “true” muscles these cells use actomyosin filaments (myonemes) for contraction. Additionally, epitheliomuscular cells control morphogenesis when e. g. tentacles sprout from the body column as isolated structures. In this case, actomyosin interactions take place within the cell cortex thus changing the shape of the tissue locally due to changes in the shape of single epitheliomuscular cells. Cell and tissue shape changes depend on the activation of actomyosin interactions within the cortical actin cytoskeleton which is located right below the cell membrane. The double function of actomyosin in body movement and morphogenesis is controlled separately – via the compartmentalization of signaling systems inducing dynamic actomyosin-II interactions either in myonemes or in the cell cortex.

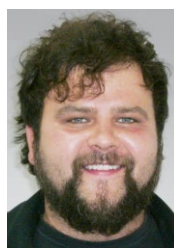
Schlagnworte:

Epithelmuskelzelle, Evolution, Cytoskelett, Morphogenese, Zellkompartimentierung

Literatur

- [1] S. M. Jahnel et al. (2014). Development and epithelial organisation of muscle cells in the sea anemone *Nematostella vectensis*. *Frontiers in Zoology* 11, 44.
- [2] R. Aufschnaiter et al. (2011). In vivo imaging of basement membrane movement: ECM patterning shapes *Hydra* polyps. *Journal of Cell Science* 124, 4027–4038. <https://doi.org/10.1242/jcs.087239>
- [3] P. R. Steinmetz et al. (2012). Independent evolution of striated muscles in cnidarians and bilaterians. *Nature* 487, 231–234. <https://doi.org/10.1038/nature11180>
- [4] C. Dupre, R. Yuste (2017). Non-overlapping neural networks in *Hydra vulgaris*. *Curr Biol.* 27(8), 1085–1097. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.049>
- [5] J. R. Szymanski, R. Yuste (2019) Mapping the Whole-Body Muscle Activity of *Hydra vulgaris*, *Current Biology* 29, 1807–1817. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.012>
- [6] T. Takahashi et al. (2003). Identification of a new member of the GLWamide peptide family: physiological activity and cellular localization in cnidarian polyps. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* 135, 309–324.
- [7] R. Aufschnaiter et al., (2017). Apical and basal epitheliomuscular F-actin dynamics during *Hydra* bud evagination. *Biol Open.* 15, 1137–1148. <https://doi.org/10.1242/bio.022723>
- [8] I. Philipp et al. (2009). Wnt/ β -Catenin and noncanonical Wnt signaling interact in tissue evagination in the simple eumetazoan *Hydra*. *PNAS* 106, 114290–114295.
- [9] O. Holz et al. (2017). Bud detachment in *Hydra* requires activation of FGFR and a Rho – ROCK - myosin II signaling pathway to ensure formation of a basal constriction. *Dev Dyn.* 246, 502–516. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24508>
- [10] S. A. H. Hoffmeister-Ullerich (2001). The foot formation stimulating peptide pedibin is also involved in patterning of the head in *Hydra*. *Mechanisms of Development* 106, 37–45.
- [11] B. Galliot (2013). Injury-induced asymmetric cell death as a driving force for head regeneration in *Hydra*. *Dev Genes Evol* 223, 39–52; <https://doi.org/10.1007/s00427-012-0411-y>
- [12] A. Tursch et al. (2022). Injury-induced MAPK activation triggers body axis formation in *Hydra* by default Wnt signaling. *PNAS* 119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2204122119>
- [13] A. Prexl A et al. (2011) The putative Notch ligand HyJagged is a transmembrane protein present in all cell types of adult *Hydra* and upregulated at the boundary between bud and parent. *BMC Cell Biol.* 12, 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-12-38>
- [14] O. Holz et al. (2020). Alternative pathways control actomyosin contractility in epitheliomuscle cells during morphogenesis and body contraction. *Dev. Biol.* 463, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.04.001>
- [15] C. Hasse et al. (2014). FGFR-ERK signaling is an essential component of tissue separation. *Developmental Biology* 395, 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.08.010>
- [16] S. Münder et al. (2010). Notch signalling defines critical boundary during budding in *Hydra*. *Developmental Biology* 344, 331–345.
- [17] K. Simons, J. L. Sampaio (2011). Membrane Organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 3:a004697.

Verfasst von:



Oliver Holz, geb. 1988, † 2023, hat in Marburg Biologie studiert und in Zoologie über den Mechanismus der Knospenablösung und die Funktion der Epithelmuskelzellen bei *Hydra* promoviert. Er starb viel zu früh.



Monika Hassel, geb. 1958, lehrt und forscht als Professorin für Morphologie und Evolution der Wirbellosen in Marburg. Sie unterrichtet Funktionsmorphologie, Molekulare Methoden und Marine Entwicklungsbiologie. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf der Evolution des FGFR-Signalsystems am Modell *Hydra*. Sie ist Mitautorin des deutsch-englischen Lehrbuchs Müller/Hassel/Grealy, Entwicklungs- und Reproduktionsbiologie.

Korrespondenz

Prof. Dr. Monika Hassel
Philipps Universität
Molekulare Zoologie
Karl-von-Frisch-Str. 8
35032 Marburg
E-Mail: hassel@biologie.uni-marburg.de



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland.
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten.
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf.
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“.
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie.



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

