



Bioaktive Kollagenfragmente

Neue strukturelle Studien an Kollagen-Integrin-Komplexen belegen Justus Liebig's wegweisende Ideen

Von Monika Burg-Roderfeld, Thomas Eckert und Hans-Christian Siebert

Ist Kollagen ein minderwertiges Eiweiß, das als Nahrungsergänzungprodukt in der Veterinär- und Humanmedizin nur von nebensächlicher Bedeutung ist? Oder ist es eine wichtige und kostengünstige Substanz für moderne Behandlungsansätze von Knorpelerkrankungen? Kollagen ist ein natürlicher Knorpelbestandteil, dessen therapeutisches Potential erst in den letzten Jahren wieder in den Focus der Wissenschaft gerückt ist. Schon Justus Liebig kam zu der erstaunlichen Hypothese, dass leimgebende Gebilde die Gelenkzwischenräume schützen und unbeschwerte Bewegungen überhaupt erst ermöglichen. Er konnte damals aber noch nicht im Detail wissen, welche wichtigen Aminosäuren im Kollagen vorhanden sein müssen, um die biologische Funktion des Knorpels zu garantieren.

Die biologische Funktion des Knorpels wird durch die Knorpelzellen aufrechterhalten, welche die dynamischen Auf- und Abbauprozesse steuern. Die Signalübertragung zwischen den Zellen und ihrer Umwelt wird unter anderem durch die Bindung von Kollagen Typ II an die extrazellulären Bestandteile (Domänen) von Zellmembranproteinen, den so genannten Integrinen, vermittelt. Diese extrazellulären Bestandteile besitzen Bindungsstellen für Kollagenfragmente und leiten die Signale ins Zellinnere weiter. Bis heute ist in der Wissenschaft umstritten, ob die Verabreichung von Kollagenfragmenten eine wirksame Strategie darstellt, um einem Gelenkverschleiß vorzubeugen. Kombiniert man Methoden aus der Bioinformatik und der Nanotechnologie mit zellbiologischen Testsystemen, dann ist es möglich, Liebigs Vermutung auf einem submolekularen Niveau nachzugehen und

daraus verbesserte Therapieansätze zur Behandlung von Gelenkkrankheiten abzuleiten.

Molekulare Grundlagen der Knorpelheilung

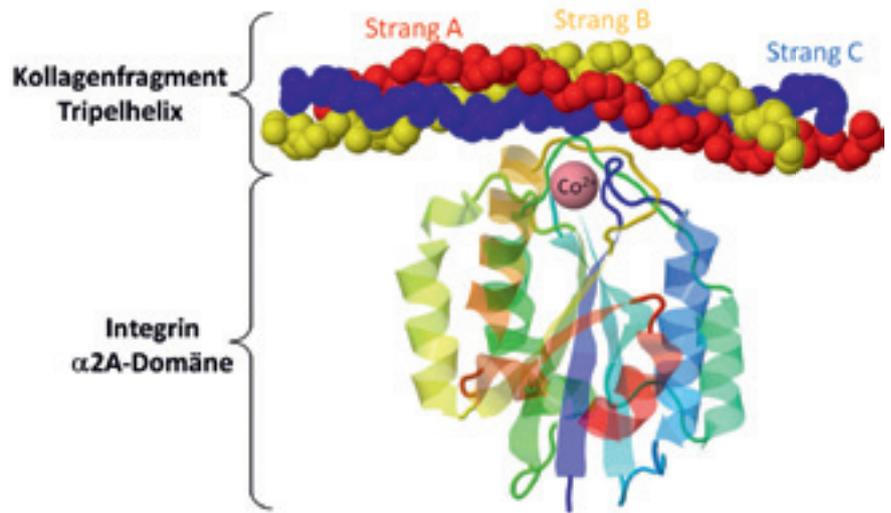
Bei der ACT (Autologen Chondrozyten-Transplantation) werden knor-

■ Abb. 1: Ablauf der autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT): Ein Stück Knorpelmaterial wird aus einer wenig belasteten Stelle entnommen, und die Knorpelzellen werden außerhalb des Körpers vermehrt. Das beschädigte Gewebe wird entfernt, die defekte Stelle mit einem Stück Knochenhaut versiegelt, und die vitalen Knorpelzellen werden unter die Knochenhaut transplantiert. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Jochen Lengerke)

■ Darstellung von Quallen in ihrem natürlichen Lebensraum. Quelle: Von Ozean zu Ozean – Eine Schilderung des Weltmeeres und seines Lebens von Amand Freiherr von Schweiger-Lerchenfeld, Wien, Budapest, Leipzig, 1885



■ Abb. 2: Dreidimensionale Darstellung der tripelhelikalen Struktur eines Kollagenfragments: Strang A (rot), Strang B (gelb), Strang C (blau), gebunden an die $\alpha 2A$ -Domäne des Integrins. Die Stränge sind ohne die Aminosäure-Seitenketten dargestellt.



pelbildende, körpereigene Zellen (Chondrozyten und mesenchymale Stammzellen) entnommen, außerhalb des Körpers vermehrt und differenziert und dann zur Behandlung eines Knorpelschades in das betroffene Gelenk transplantiert (Abb. 1). Obwohl die Methode am Menschen inzwischen so weit etabliert ist, dass der Behandlungserfolg bei bestimmten Kniegelenkserkrankungen nahezu garantiert ist, sind die molekularen Grundlagen weitgehend unbekannt. Sicher ist, dass Kollagen und Kollagenfragmente die Knorpelheilung maßgeblich bestimmen. Dabei spielt insbesondere die Struktur des Kollagens, in der sich die Proteinketten zu einer so genannten Trippelhelix zusammen lagern, eine wichtige Rolle. Diese Struktur ermöglicht die Bildung einer stabilen Faser. Die Ausbildung der Triplehelix ist essentiell für die Bindung von Kollagen an Zellanker auf der Zelloberfläche, die durch die Bindung Signale ins Zellinnere übertragen (Abb. 2).

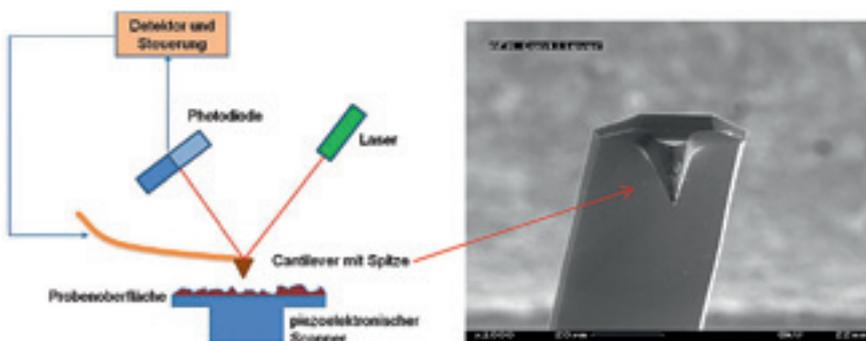
Um diese Zusammenhänge genauer zu verstehen, muss man tiefer in die molekularen Vorgänge vordrin-

gen. Kombiniert man Methoden aus der Bioinformatik (molekulares Modelling) und der Nanotechnologie (Atomic Force Mikroskopie (AFM), Surface Plasmon Resonanz (SPR), Kernspinmagnetresonanz (NMR) und Massenspektrometrie (MS)) mit zellbiologischen Testsystemen, dann ist es möglich, Licht ins Dunkel der molekularen Wechselwirkungen zu bringen.

Methodenkombination aus Nanotechnologie und Bioinformatik

Um Liebig's Vermutung hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von degradiertem Kollagen bzw. Kollagenhydrolysaten gezielt nachzugehen, ergänzen wir zellbiologische Studien an Hunde- und Pferdekorpelzellen mit nanotechnologischen

Analysemethoden. Durch AFM können die molekularen tripelhelikalen Strukturen des Kollagens direkt sichtbar gemacht werden (Abb. 3). Mit SPR ist es möglich, die Wechselwirkungen von Kollagen mit seinen zellulären Verankerungsstellen, den $\alpha 2A$ -Domänen bestimmter Integrine, zu messen und so ein genaueres Bild der Kommunikation von Knorpelzellen mit ihrer Umwelt zu erhalten. Die NMR-Spektroskopie bietet eine weitere experimentelle Methode, die tiefer in die molekularen Details eindringt. Dadurch lässt sich vorhersagen, welche Aminosäuren des Kollagens und der Zellankermoleküle miteinander wechselwirken. Zusätzlich erlaubt der Einsatz von Massenspektrometrie das Auffinden von Kollagenfragmenten in komplexen Gemischen wie Seren oder Blutproben.



■ Abb. 3: Schematische Darstellung eines Atomkraftmikroskops (AFM) mit der mikroskopischen Aufnahme eines gebräuchlichen Cantilevers der Fa. Olympus.

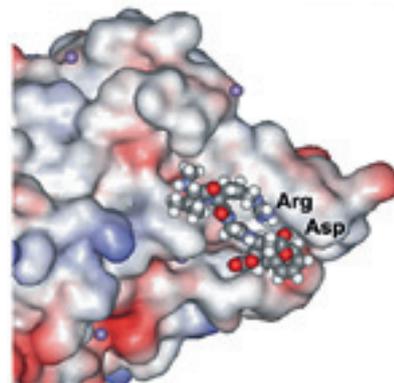
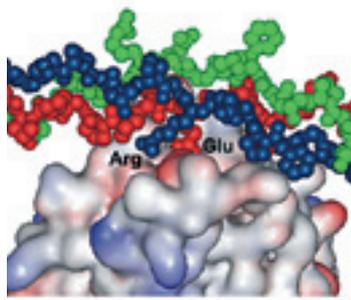
Zur strukturellen und energetischen Aufklärung stehen strukturbioologisch ausgerichtete Berechnungsalgorithmen (Molekulare Dynamik-Simulationen, quantenchemisch gestütztes molekulares Docking) zur Verfügung, die es ermöglichen, diese molekularen Wechselwirkungen zu modellieren. Die submolekularen Mechanismen von Kollagen-Interaktionen in der extrazellulären Matrix der Zellen lassen sich damit genau charakterisieren.

Knorpel und Kollagen

Kollagen Typ II bildet zusammen mit den so genannten Proteoglykanen (hochmolekulare Kohlenhydrat-Protein-Verbindungen) das Grundgerüst für den Gelenkknorpel. Er zeichnet sich durch eine hohe Zugfestigkeit aus. Seine Funktion als Stoßdämpfer erhält das Kollagen-Proteoglykan-Netzwerk durch seine einzigartige Fähigkeit, große Mengen an Wasser einzulagern. Heute weiß man aufgrund intensiver Studien, dass es sich bei menschlichem und tierischem Knorpel um ein äußerst dynamisches System handelt, das einem ständigen Auf- und Abbau unterworfen ist. Wenn dieses dynamische Gleichgewicht, in dem Knorpelzellen als kollagenproduzierende Zellen die wichtigste Rolle spielen, gestört ist, dann kommt es zu Gelenkverschleißerkrankungen, die als Arthrosen bezeichnet werden. Kollagenbruchstücke, die beim Auf- und Abbau von Knorpelmaterial frei werden, sind funktionelle Modulatoren des Knorpelstoffwechsels und damit entscheidend für die Heilungsprozesse.

Biologisch aktive Moleküle

Unter einem biologisch aktiven Molekül versteht man eine molekulare Struktur, die aufgrund ihrer morphologischen Eigenschaften mit anderen Molekülen spezifische Wechselwirkungen eingehen kann und dadurch



eine biologische Wirkung hervorruft. Solche Wechselwirkungen erfolgen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Besonders eindrucksvoll zeigt sich dies bei der Bindung von tripelhelikalen Kollagenfragmenten an die $\alpha 2A$ -Domänen bestimmter Integrine, welche die Signale der Wechselwirkung ins Zellinnere übertragen. In Gelatine bzw. Kollagenhydrolysaten liegen keine tripelhelikalen Anordnungen mehr vor. Lediglich größere Kollagenfragmente sowie intaktes Kollagen sind in der Lage die $\alpha 2A$ -Domänen zu binden, während andere Integrin-Domänen, z.B. von Integrin $\alpha V\beta 3$ auch mit einzelsträngigen Fragmenten wechselwirken. Es ist davon auszugehen, dass auch kleine Peptide mit kollagenartigen Aminosäuresequenzen ohne trippelhelikalen Aufbau mit verschiedenen Integrinen auf den Zellen interagieren.

Unabhängig davon, ob die Integrine tripelhelikale oder einzelsträngige Kollagenbruchstücke erkennen, treten immer bestimmte Aminosäuren in auffallender Weise in Erscheinung (Abb. 4). Bei der Kollagentripel-

A ■ Abb. 4: Experimentell abgesicherte Modelldarstellungen der $\alpha 2A$ -Integrin-domäne mit einem tripelhelikalen Kollagenfragment (A) und Integrin $\alpha V\beta 3$ im Komplex mit einem kleinen einzelsträngigen Peptid aus Kollagenhydrolysat (B) mit den beteiligten Aminosäuren.

B helix sind die Aminosäureabfolgen der Einzelstränge zwar identisch, unterscheiden sich aber eklatant in der dreidimensionalen, räumlichen Positionierung. Mit entsprechenden Computerberechnungen (Molekulardynamik-(MD-)Simulationen) wird der Einfluss der tripelhelikalen Organisationsformen des Kollagens auf die Integrinbindung simuliert. So können zusätzliche Interaktionspunkte in den Molekülen identifiziert werden. *Drug design*- und *Drug targeting*-Ansätze beschreiben dabei die für die Stabilität eines Kollagen-Integrin-Komplexes entscheidenden nicht-kovalenten Wechselwirkungen.

Biologische Aktivität der Kollagenfragmente

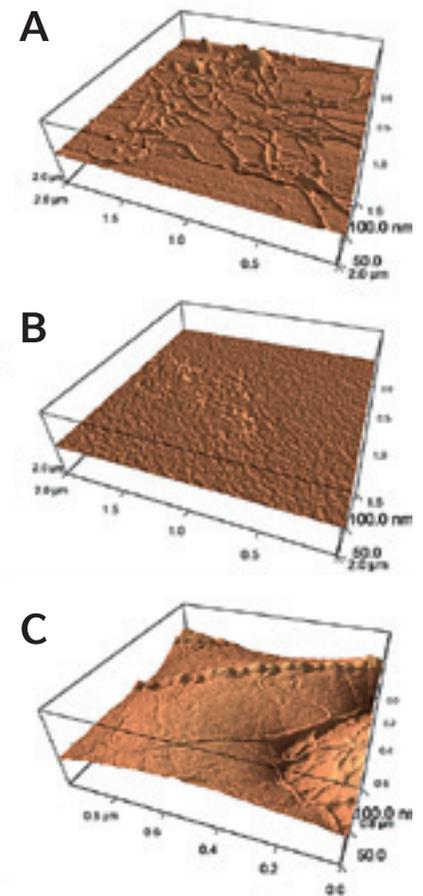
Wir untersuchen Kollagenhydrolysate von fünf verschiedenen Spezies: Rind, Schwein, Huhn, Fisch und Qualle. Verschiedene Hydrolysate beeinflussen in unterschiedlicher Weise das Wachstums- und Differenzierungsverhalten von Knorpelzellkulturen und deren Vorläuferzellen, den mesenchymalen Stammzellen. In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Stefan Arnhold (Veterinär Anatomie) konnte nachgewiesen werden, dass der Einfluss von Fischkollagenhydrolysaten auf das Differenzierungsverhalten von Pferdestammzellen vergleichbar ist mit dem Einfluss des Wachstumsfaktors TGF β . Der Einsatz solcher Wachstumsfaktoren bei zelltherapeutischen Maßnahmen zur Knorpelheilung ist

äußerst kostenintensiv, und daher ist Fischkollagenhydrolysat als alternative kostengünstige und sichere Wirksubstanz sehr gefragt.

Für die unterschiedliche Wirkung verschiedener Hydrolysate ist die dreidimensionale Struktur von entscheidender Bedeutung. Einige Hydrolysate können Fasern oder andere komplexe Strukturen ausbilden. Der Vergleich von AFM-Bildern der Kollagenfragmente verschiedener Kollagenhydrolysate (Qualle vs. Fisch) mit komplettem Kollagen zeigte signifikante Unterschiede in der Ausprägung von Fasern (Abb. 5). Untersucht man die Kollagenhydrolysate zusätzlich mit NMR-Methoden, so erhält man Kernresonanzspektren mit charakteristischen Signaturen, die es erlauben, biomedizinisch besonders relevante Aminosäuren zu detektieren. Dabei konnte ein Arginin als die Aminosäure im Kollagen identifiziert werden, die die spezifische Interaktion mit Integrinen vermittelt (Abb. 6).

■ Abb. 5: Atomkraftmikroskopische Bilder von Kollagenhydrolysaten (A. Fisch, B. Qualle) und intakten Kollagenfasern C).

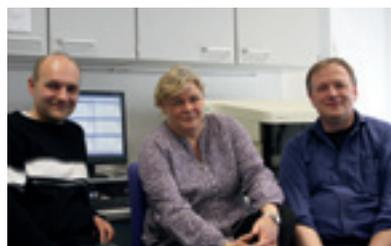
Der Weg von den intermolekularen Wechselwirkungen hin zur naturwissenschaftlich fundierten Anwendungsmöglichkeit bei der Prophylaxe von Arthrosen bei Mensch und Tier führte jedoch zwingend über den Weg der Zellkultur. Die morphologischen und topologischen Parameter, die wir durch die AFM-Untersuchungen gewonnen haben, können bei Überprüfung der Biofunktionalität von Kollagenfragmenten in zellulären Systemen als aufschlussreiche Kriterien genutzt werden. So unterstützen Kollagenfragmente die Aufrechterhaltung der Morphologie von Knorpelzellen und fördern deren Adhäsion und Vitalität, was für die Transplantation dieser Zellen von Bedeutung ist.



DIE AUTOREN

Monika Burg-Roderfeld, Jahrgang 1965, Studium der Biologie an der Universität Bielefeld, Anfertigung einer biologischen Diplomarbeit an der Technischen Fakultät, Stipendiatin im Graduiertenkolleg „Zelluläre Grundlagen biotechnischer Prozesse“, Promotion zum Dr. rer. nat. an der Universität Bielefeld, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Technischen Fakultät mit einem Forschungsprojekt zur Bioreaktortechnik, Mitarbeiterin der Gesellschaft zur Förderung des Forschungs- und Technologietransfers an einem Forschungsprojekt zur Identifizierung eines Krebstherapeutikums. Projektmanagerin bei der Cardion AG, Abteilung: Stamm-

zellendifferenzierung, Group Leader bei der Cardion AG, Abteilung: Therapeutikaproduktion. Nach der Elternzeit wissenschaftliche Mitarbeiterin des DFG-Projekts „Untersuchungen zur Funktion der MMP-9 und ihrer Inhibitoren bei der

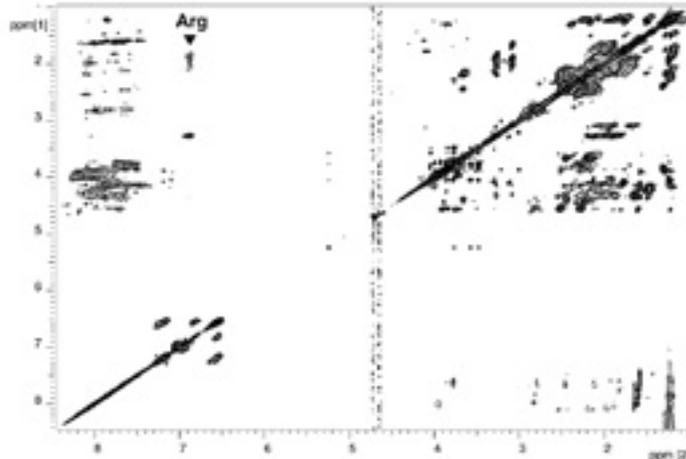


Die Autoren (von links): Dr. Thomas Eckert, Dr. Monika Burg-Roderfeld und Prof. Dr. Hans-Christian Siebert

Invasion und Metastasierung von Kolonkarzinomzellen“ am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Abteilung: Gastroenterologie; seit Juli 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Biochemie und Endokrinologie im Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Thomas Eckert, Jahrgang 1965, studierte Chemie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. 1992 Anfertigung einer Diplomarbeit in Organischer Chemie. Während der Promotion Erforschung eines Reaktionsmechanismus der thermischen Reaktion von Endiinen, einer

■ Abb. 6: Zweidimensionales TOCSY NMR-Spektrum von Kollagenhydrolysat einer bestimmten Quallenart mit dem Namen *Cyanea nozaki*. Es ist möglich, in dem heterogenen Stoffgemisch aus unterschiedlich langen Peptiden mit variierenden Aminosäuresequenzen charakteristische Signaturen zu ermitteln, die es gestatten, einzelne Aminosäuren (z. B. Arginin) zu identifizieren und ihren Einfluss bei der Rezeptorbindung zu analysieren.



Veterinärmedizinische Wirksamkeitsstudien

Die biologische Wirksamkeit der Substanzen wird aber nicht nur an Zellen, sondern auch in veterinärmedizinischen Fütterungsstudien an Hunden, Pferden und Eseln (Abb. 8) getestet. Mittels MS-Untersuchun-

gen können Bestandteile der gefütterten Substanzen im Blutserum nachgewiesen und damit die biologisch wirksamen Moleküle in den Kollagenhydrolysaten aufgespürt werden. Diese Studien werden in enger Zusammenarbeit mit Dr. Steffen Oesser vom *Collagen Research Institute* (CRI) in Kiel im Rahmen eines

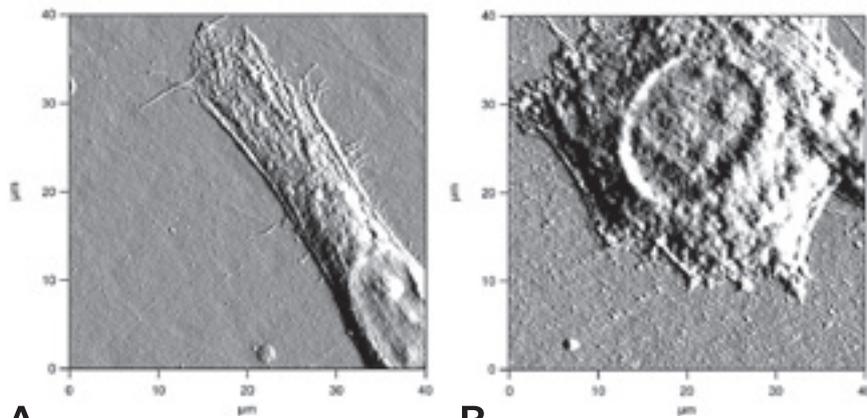
Forschungsverbundprojektes zur biologischen Bedeutung von Kollagenfragmenten durchgeführt. Dabei soll die Frage geklärt werden, in welcher Weise die Kollagenbestandteile aufgenommen werden und ob bei arthrotischen Tieren die Fütterung zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

Klasse von Chemotherapeutika, durch präparative, kinetische und computergestützte Untersuchungen. 1998 Lehrauftrag für Biochemie im Fachbereich Humanmedizin. 1998 Studium der Veterinärmedizin mit Approbation (2004) als Abschluss. Promotion im Fachgebiet Chemie 2006. Seit 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biochemie und Endokrinologie im Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit Februar 2009 Anfertigung einer Dissertation über das Thema: „Protein-Protein- und Protein-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen spezieller Proteine in der Extrazellulären Matrix“. Seit April 2009 Leiter der

Versuchstierabteilung des Institutes für Biochemie und Endokrinologie im Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Hans-Christian Siebert, Jahrgang 1960, studierte Physik, Philosophie und Biochemie an den Universitäten Kiel und Heidelberg. Anfertigung einer physikalischen Diplom- und biophysikalischen Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg. 1990 Promotion zum Dr. rer. nat. an der Universität Heidelberg. Längerer Forschungsaufenthalt am Bijvoet-Zentrum für Biomolekulare Forschung der Universität Utrecht,

Niederlande. 1999 Habilitation in Biochemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Verleihung des akademischen Titels Dr. med. vet. habil. 2006 Verleihung des akademischen Grades Professor an der Universität München. Seit Juli 2007 geschäftsführender Direktor am Institut für Biochemie und Endokrinologie im Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit September 2010 Leiter des „*Institute of Bioinformatics and Nanotechnology*“ am Kieler Innovations- und Technologiezentrum KITZ. Forschungsschwerpunkte: Protein-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen und Kollagen-Rezeptor-Interaktionen.



■ Abb. 7: Atomkraftmikroskopische Aufnahmen von Korpel bildenden Pferdestammzellen (EMSC) auf Kollagen-Beschichtung (A) und auf mit Hühner-Kollagenhydrolysat beschichteten Schalen (B). Je nach Beschichtung zeigen die Zellen eine unterschiedliche Zellmorphologie.

A

Datenbankanalysen und molekulares Modelling

Datenbankanalysen und molekulares Modelling bilden einen weiteren wichtigen Bestandteil unserer Kollagenstudien. Die komplette Strukturaufklärung großer Protein-Liganden-Komplexe, wie sie im Falle von Integrinen vorliegen, die an bestimmte Kollagenabschnitte gebunden sind, erfolgt in der Hauptsache zunächst über die Kristallstrukturanalyse. Dazu werden die Protein-Komplexe kristallisiert und die dreidimensionale Anordnung der Atome mit Hilfe von Röntgenstrahlen untersucht. Die Strukturen werden in Datenbanken zusammengefasst und bilden den Ausgangspunkt für die molekularen Berechnungen der dynamischen Interaktion der Bindungspartner in wässrigen Medien. Diese Übertragung der Daten in dynamische Systeme mit Hilfe der Simulationsprogramme entspricht weitestgehend den

B

tatsächlichen Bedingungen in den lebenden Systemen.

Integrindomänen

Im Forschungsschwerpunkt Kollagen-Rezeptor-Interaktionen haben wir neben der $\alpha 2 A$ -Integrindomäne auch dem Integrin $\alpha V \beta 3$ besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht. Bei der Bindung von Kollagen an Integrindomänen können Kationen einen wichtigen Beitrag zur spezifischen Bindung leisten. Um der Frage nachzugehen, in wie weit die Stabilität eines Kollagen-Integrin-Komplexes von der Art der Kationen abhängig ist, haben wir Mg^{2+} , Mn^{2+} und Co^{2+} -Ionen in unseren SPR-Studien eingesetzt und die Resultate zu den Daten aus unseren quantenchemischen Berechnungen zur Struktur und Dynamik der jeweiligen Kollagenfragment-Integrinkomplexe in Bezug gesetzt (Abb. 9). Es zeigte sich, dass der Bei-

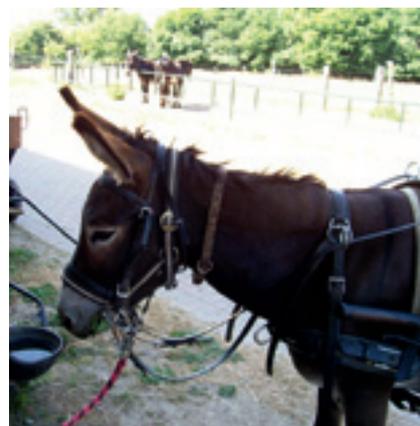
trag, den die Ionen im Integrin-Kollagen-Bindungsmechanismus spielen, erheblich ist. Das Vorhandensein von Co^{2+} -Ionen bewirkt eine Stabilisierung der Kollagen-Integrin-Bindung und damit eine nachhaltige Veränderung der Signalwirkung, sozusagen ein Dauersignal. Die Anwesenheit von Mg^{2+} und Mn^{2+} dagegen bewirkt eine Optimierung der Funktion durch freie Assoziation und Dissoziation der Bindungspartner.

Wissensstand der kollagenbasierten Arthroseforschung und Ausblick in die Zukunft

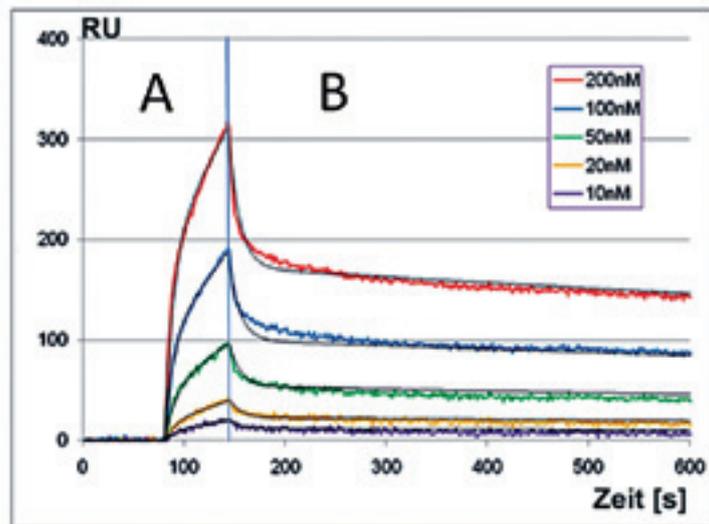
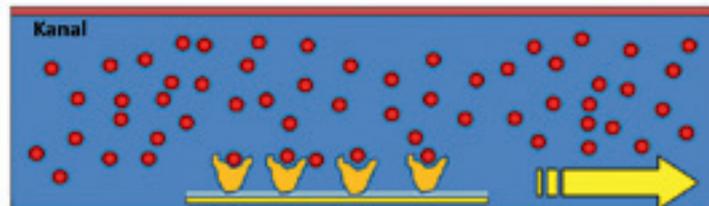
Somit haben wir Liebigs Vermutung hinsichtlich der Existenz bioaktiver Kollagenfragmente mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden konsequent über ihren molekularen Ansatz verfolgt. Das zur Anwendung gekommene nanotechnologische Instrumentarium NMR, SPR, AFM sowie MS (im Bereich der Massenspektrometrie besteht eine Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Günter Lochnit vom Biochemisches Institut der Universität Gießen) wurde mit strukturorientierten Bioinformatikprogrammen unterstützt, so dass die strukturellen und dynamischen Eigenschaften von Integrin-Kollagen-Komplexen mit einem state-of-the-art Konzept entschlüsselt wurden.

Es ist uns gelungen, den Prozess der Kollagen-Integrin-Interaktion besser

■ Abb. 8: Eselstute Wencke, eine Patientin, die nachweislich schwere Lasten zu bewältigen hat und im Rahmen unseres Studienprogramms zur Arthroseprophylaxe eingehend untersucht wurde.



■ Abb. 9: Für SPR-Messungen mit dem ProteOn XPR36 wird ein Gold-beschichtetes Prisma mit Ankerproteinen (Liganden) beladen. Dann werden im rechten Winkel dazu potentielle Bindungspartner (Analyte) darüber geleitet. Bei diesem System stehen jeweils sechs Kanäle für Liganden und Analyte zur Verfügung. Die Interaktion erfolgt in zwei Phasen, der Bindung (Assoziation, A) und der Ablösung (Dissoziation, B) des Partners. Das Diagramm zeigt die Interaktion verschiedener Konzentrationen der $\alpha 2A$ -Integrin-Domäne (Analyt) mit dem Kollagen (Ligand) in Anwesenheit von Mn^{2+} -Ionen.



zu charakterisieren. Da dieser Prozess einen Teil der Kommunikation der Zelle, in unseren Studien der Knorpelzelle und der knorpelbildenden Stammzelle, mit ihrer Umgebung darstellt, ist es durch die genaue Kenntnis der Wechselwirkung möglich, den Informationsfluss durch den Einsatz von Modulatoren wie Ionen und durch den Austausch bestimmter Aminosäuren in den Kollagenfragmenten gezielt zu steuern und zu beeinflussen und damit das Heilungsgeschehen nachhaltig zu fördern. Außerdem ermöglicht der Einsatz der gefundenen kollagenbasierten Wirksubstanzen die Verbesserung der Qualität der zu transplantierten Knorpelzellen, die bei der ACT eingesetzt werden und senkt die Kosten durch den Einsatz günstiger Alternativen wie Fischkollagenhydrolysat. Von den Fütterungsstudien erhoffen wir uns eine weitere Eingrenzung der biologisch aktiven Bestandteile in Kollagenhydrolysaten und eine Antwort auf die Frage, ob Kollagenhydrolysate als Nahrungsergänzungstoffe das Arthrosegeschehen positiv beeinflussen können.

Justus Liebig und seine Schüler waren trotz großer Wissenslücken auch

in dieser speziellen Fragestellung auf der richtigen Spur und haben die Richtung für ein Forschungsprojekt gewiesen, bei dem es notwendig ist, in die Feinstrukturen der belebten und unbelebten Materie vorzudringen, wobei ein Mikrokosmos sichtbar wird, der die Vorstellungskraft übersteigt. •

KONTAKT

Prof. Dr. Dr. habil. Hans-Christian Siebert
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Fachbereich Veterinärmedizin
 Institut für Biochemie und Endokrinologie
 Frankfurter Straße 100
 35392 Gießen
 Telefon: 0641 99-38170
 Hans-Christian.Siebert@vetmed.uni-giessen.de



LITERATUR

- [1] H.-C. Siebert, M. Burg-Roderfeld, T. Eckert, S. Stötzel, U. Kirch, T. Dierks, M. J. Humphries, M. Frank, R. Wechselberger, E. Tajkhorshid, S. Oesser (2010): Interaction of the $\alpha 2A$ domain of integrin with small collagen fragments. *Protein & Cell* 1(4), 393-405.
- [2] O. Raabe, C. Reich, S. Wenisch, A. Hild, M. Burg-Roderfeld, H.-C. Siebert, S. Arnhold (2010): Hydrolyzed fish collagen induced chondrogenic differentiation of equine adipose tissue-derived stromal cells, *Histochemistry and Cell Biology*, in press.