

Modul 1

Aufgaben zu 1-2

Durch die Verwendung von bestimmten Organismen, wie z. B. der Fruchtfliege *Drosophila*, oder von künstlichen Zellsystemen, z. B. Zellkulturen, konnten Erkenntnisse zur Funktion und Bedeutung von Stammzellen gewonnen werden.

Besonders die moderne Entwicklungsbiologie, die Zellbiologie und die molekulare Genetik arbeiten mit Modellsystemen.

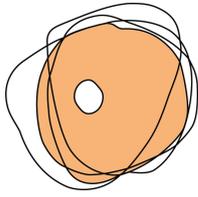
Sie lernen mit den folgenden Aufgaben wichtige Forschungsschritte kennen und können daraus Erkenntnisse zur Funktion der Stammzellen ableiten.

Beispiel 1: Die Rolle der Stammzellen bei der Bildung neuer Blutzellen

Beispiel 2: Erythropoetin (Epo) – Transkriptionsfaktoren steuern die Differenzierung

Beispiel 3: Stammzellen und die Bildung neuer Hautzellen

Beispiel 4: Erkenntnisse aus dem Modellorganismus *Drosophila*



Beispiel 1: Die Rolle der Stammzellen bei der Bildung neuer Blutzellen

Ein Mensch besitzt Milliarden von roten Blutkörperchen (Erythrocyten), die unter anderem für den Transport von Sauerstoff von der Lunge in die Muskeln und ins Gehirn zuständig sind. Allerdings leben diese Zellen nur etwa 100 Tage und müssen entsprechend ständig erneuert werden. Pro Sekunde gehen mehrere Millionen Zellen zu Grunde, werden in der Milz ausgesondert und von Makrophagen (Fresszellen) vernichtet. Die Stammzellen des Knochenmarks (Blutstammzellen) müssen fortlaufend für Nachschub sorgen. Man schätzt, dass im menschlichen Körper jede Sekunde etwa zwei Millionen neue Blutkörperchen produziert werden.

Beim erwachsenen Menschen werden die neuen Blutzellen fast ausschliesslich im roten Knochenmark, also im Inneren des Knochens, produziert. Rotes Knochenmark findet man unter anderem in den Knochen des Schädels, des Beckens, des Brustbeins, der Rippen und der Wirbelkörper.

Wenn die Blutzellen reif sind, werden sie in die Blutbahn entlassen. Damit dies nicht zu früh geschieht, besteht zunächst eine starke Bindung zu den zwischengelagerten Bindegewebszellen des Knochenmarks. Mit zunehmender Reifung lässt diese Bindung nach, so dass die Blutzellen sich lösen können.

Mit dem untenstehenden Schema können Sie sich über das Modellsystem der Blutzellenbildung orientieren:

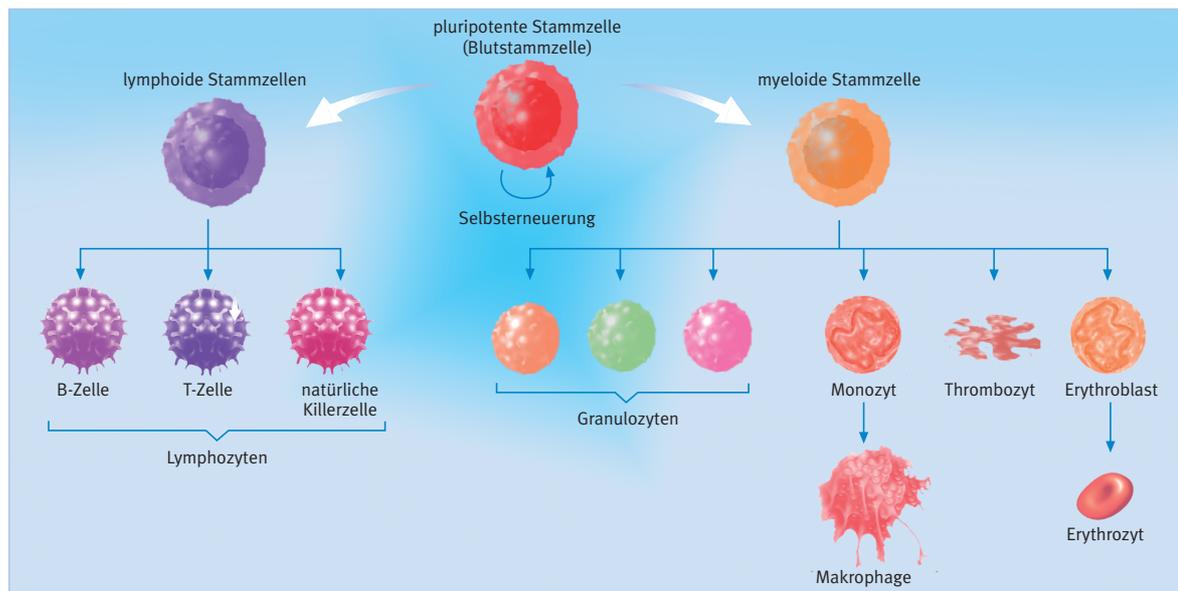
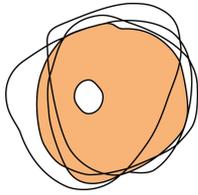


Abbildung 1: Bei der Blutbildung entwickeln sich aus der pluripotenten Stammzelle (auch hämatopoetische Stammzelle oder Blutstammzelle genannt) sogenannte Vorläuferzellen für die verschiedenen Entwicklungsreihen der Blutzellen (z. B. Erythroblasten). Das Entwicklungspotenzial von Vorläuferzellen ist beschränkt. Sie können sich zwar vermehren,



sind aber auf eine Zellart festgelegt, d. h. sie können sich nicht mehr zu anderen Zellarten entwickeln. Die Vorläuferzellen entwickeln sich durch Teilung und Differenzierung weiter, bis schliesslich reife, funktionstüchtige Zellen entstehen. Die endgültigen Stufen der Entwicklung sind die Blutzellen:

- Erythrozyten (rote Blutkörperchen)
- Leukozyten (weiße Blutkörperchen): Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten
- Thrombozyten (Blutplättchen)

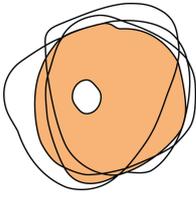
Der Prozess der Blutbildung ist streng reguliert. Nur so kann sichergestellt werden, dass nicht zu wenige oder zu viele neue Zellen produziert werden. Allerdings kann bei diesem Prozess auch etwas schief gehen, etwa wenn Zellen nicht mehr auf Signale ihrer Umgebung reagieren und beginnen, sich unkontrolliert zu teilen. Dann kann Krebs des Blutsystems (Leukämie) entstehen oder ein Krebs des Lymphsystems (Lymphom).

Hämatopoetische Stammzellen sitzen im Knochenmark. Mengemässig machen diese Blutstammzellen nur 0,1 Prozent aller Knochenmarkszellen aus, da sie aber die typischen Eigenschaften von Stammzellen besitzen, können sie Kopien von sich selbst herstellen und sich zu anderen Zellen differenzieren und so riesige Mengen an Blutzellen bilden. Pro Sekunde produzieren sie etwa zwei Millionen (!) neue Zellen, vor allem rote Blutkörperchen. Umgerechnet 200 Milliarden pro Tag. Ohne konstanten Nachschub neuer Blutzellen kann ein Mensch nur wenige Wochen überleben.

Aufgabe: Sie haben im Modul 1-2 und in der Beschreibung der Blutbildung Eigenschaften von Stammzellen und verschiedene Typen von Stammzellen kennengelernt. Betrachten Sie Abbildung 1 und beantworten Sie die folgenden Fragen:

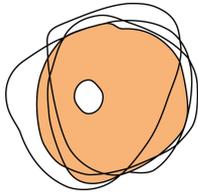
Fragen:

- a) Sind Blutstammzellen unipotent oder multipotent?
 - Sie sind multipotent, d.h. sie können alle Zelltypen des Blutsystems bilden (biologisch gesehen ist Blut ein Gewebe).
- b) Wie unterscheiden sich Erythroblasten von Erythrocyten?
 - Erythroblasten sind Stammzellen, die sich teilen können und in andere Zellen ausdifferenzieren können. Erythrocyten sind determiniert, sie können sich nicht mehr teilen und sie weisen spezifische Merkmale auf, z. B. besitzen sie keinen Kern.
- c) Wo überall findet eine Differenzierung im Schema statt? Bezeichnen Sie die Pfeile mit D.
- d) Was heisst das, wenn man von einer asymmetrischen Teilung der pluripotenten Stammzelle spricht?
 - Pluripotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, d. h. sie können Kopien von sich selbst herstellen.
Wenn sich pluripotente Blutstammzelle teilen, dann entstehen zwei Zellen. Eine pluripotente Blutstammzelle, die sich wie die ursprüngliche Stammzelle verhält und eine Vorläuferzelle, die nur noch eine eingeschränkte Entwicklungspotenz hat. Diese ist zwar noch sehr teilungsfähig, aber die Anzahl Teilungsrunden ist begrenzt. Nach einer bestimmten Anzahl Teilungen erfolgt die terminale Differenzierung und die Zelle ist zu einer spezialisierten Zelle geworden.
Asymmetrisch bedeutet, dass auf der einen Seite differenzierte Zellen gebildet werden, auf der andern Seite werden teilungsfähige Stammzellen gebildet.



- f) Im Theorieteil zum Grundlagenmodul haben Sie Transkriptionsfaktoren im Zusammenhang mit der Funktion von Stammzellen kennengelernt. Beschreiben Sie je mit einem Satz, was ein Transkriptionsfaktor ist und welche Funktion er hat? Warum sind Transkriptionsfaktoren im Zusammenhang mit Stammzellen wichtig?

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die sich an die DNA anlagern können und das Anschalten oder Abschalten eines ganz bestimmten Genabschnitts auslösen. Sie bewirken, dass ein Genabschnitt in eine mRNA transkribiert (übersetzt) und in ein Protein translatiert (überschrieben) wird. Transkriptionsfaktoren können bei Stammzellen die Zellteilung auslösen auch eine Differenzierung bewirken, indem sie bestimmte Gene aktivieren und andere inaktivieren, so dass eine Zelle ein eigenes Zellschicksal erhält.



Beispiel 2: Erythropoetin (Epo) – Transkriptionsfaktoren steuern die Differenzierung

Die Blutbildung wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren gesteuert. Dies sind meist Proteine oder proteinhaltige Hormone. Sie regen die Stammzelle zu Wachstum und Differenzierung an und sind in verschiedenen Stadien der Blutbildung wirksam. Der Wachstumsfaktor Erythropoetin (Epo) reguliert die Bildung der roten Blutkörperchen, der Erythrozyten. Das heisst, die Zugabe von Epo führt dazu, dass mehr rote Blutkörperchen gebildet werden.

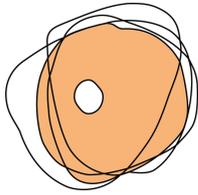
Andere Wachstumsfaktoren bei der Blutbildung sind das Thrombopoetin, das die Bildung der Thrombozyten reguliert. Interleukine und die sogenannten CSF (colony stimulating factors), regulieren die Bildung der weissen Blutkörperchen. Diese Wachstumsfaktoren erhöhen nicht nur die Blutbildung, sondern auch die Lebensdauer reifer Blutzellen.

- a) Erythropoetin (Epo) ist ein Hormon, das in den Nebennieren bei Sauerstoffmangel produziert wird und im Blutkreislauf zu den Erythroblasten gelangt und diese zur Teilung anregt, so dass mehr Erythrozyten produziert werden. Machen Sie einen Vorschlag für einen möglichen Wirkungsmechanismus zwischen Epo und den Erythroblasten.

Es könnte sich an die Oberfläche von Stammzellen anlagern (via Rezeptor) und so bewirken, dass eine Signalkaskade aktiviert wird. Im Innern der Zelle werden dann Proteine produziert, die die Zelle zur Teilung und zur Produktion von Erythrozyten anregt.

- b) Erythropoetin (Epo) wird im Sport als Dopingmittel eingesetzt. Erklären Sie, was man damit bezweckt und überlegen Sie, warum das für den Körper gefährlich ist.

Im Normalfall wird Epo nur bei Sauerstoffmangel produziert, weil dann mehr rote Blutkörperchen hergestellt werden können. Da diese den Sauerstoff im Blut transportieren, wird durch Epo bei Sauerstoffmangel die Sauerstoffversorgung verbessert. Beim Doping bezweckt man auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung, dies erlaubt mehr Muskel- und Herzleistung. Wenn eigentlich schon genügend rote Blutkörperchen vorhanden sind und durch Doping mit Epo die Produktion von noch mehr Erythrozyten angeregt wird, kann das Blut zu viele feste Bestandteile enthalten, es können sich Blutgerinnsel bilden. Diese können Gefässe verstopfen (Thrombose), was unter Umständen (Verstopfung von Hirn- oder Herzgefässen) zum Tod führen kann.



Beispiel 3: Stammzellen und die Bildung neuer Hautzellen

Die Haut ist fast wie kein anderes Gewebe der Abnutzung ausgesetzt. Die Zellen der obersten Hautschicht lösen sich ab und müssen laufend erneuert werden. Die oberste Hautschicht erneuert sich daher alle zwei Wochen. Dies geschieht durch Stammzellen, die sich in der Oberhaut, der Epidermis befinden. Die Hautstammzellen befinden sich gerade an der Grenze zur Unterhaut und sitzen als einschichtige Lage teilungsfähiger Zellen auf einer ultrafeinen Schicht aus Glykoproteinen, die Basallamina genannt wird. Die Hautstammzellen teilen sich (wie die Blutstammzellen) asymmetrisch: eine der beiden Tochterzelle bleibt eine Stammzelle, die andere differenziert sich in eine hornbildende Zelle (Keratinozyt).

Die Keratinozyten durchwandern, während sie von nachkommenden Zellen nach oben geschoben werden, mehrere Stadien der Entwicklung und bilden dann die Hornschicht, die aus abgeflachten, toten Hornzellen (Korneozyten) besteht.

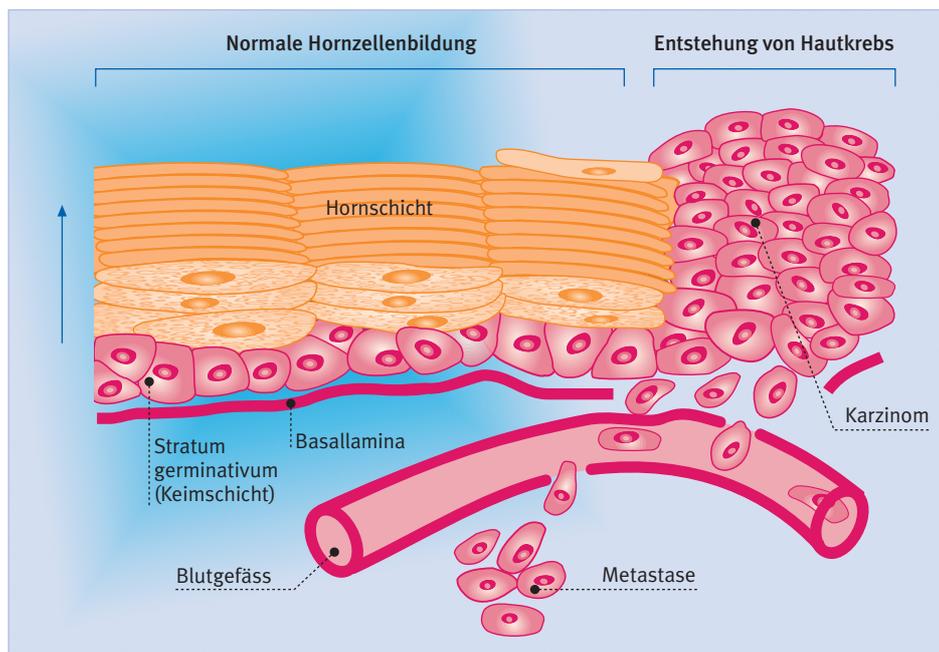
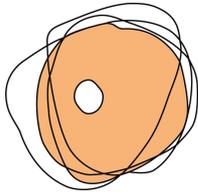


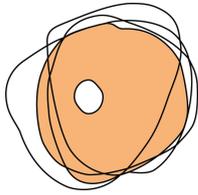
Abbildung 2: Bildung von Hautzellen. Im linken Teil der Abbildung sehen Sie einen geordneten Ablauf der Hornzellenbildung. Im rechten Teil entsteht Hautkrebs.

Aufgaben:

- a. Beschreiben Sie, wie sich die beiden Situationen in der Abbildung unterscheiden.
 - Die Zellen im rechten Teil teilen sich immer fort und schnell, sie verlassen ihren Platz und wandern in die Blutgefäße aus. Die Zellen im linken Teil teilen sich auch, dabei differenzieren sich einige in Hornzellen aus, die ihre Teilungsfähigkeit verlieren und durch ganz spezifische Eigenschaften gekennzeichnet sind, z. B. den Verlust eines Zellkerns.



- b. Wie unterscheiden sich die Zellen mit den roten Zellkernen von den Zellen, die graue oder keine Zellkerne mehr haben? Welches sind Stammzellen? Begründen Sie Ihre Antwort.
- Die Zellen mit den roten Kernen können sich immer weiter teilen. Im Gegensatz zu Stammzellen teilen sie sich unkontrolliert und schnell. Sie machen keine Differenzierung durch. Die Stammzellen finden sich gerade oberhalb der Basallamina, sie teilen sich asymmetrisch, die einen Zellen bleiben weiterhin Stammzellen, die andere Zellen differenzieren zu den flachen Hornzellen (Keratozyten).
- c. Schlagen Sie einen Wirkungsmechanismus vor, der zeigen könnte, wie die Stammzellen im Stratum germinativum zur Zellteilung angeregt werden?
- Im Normalfall behalten die Hautstammzellen ihre Teilungsfähigkeit nur, wenn sie im Kontakt sind mit der Basallamina. Die Teilungen und Differenzierung werden durch verschiedene Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren stimuliert, z. B. den Epidermal Growth Factor EGF. Durch andere chemische Substanzen werden sie gehemmt (zum Beispiel durch das Stresshormon Adrenalin).
 - Wenn das Gleichgewicht zwischen den Transkriptionsfaktoren bezüglich Stimulation und Kontrolle gestört ist, kann keine normale Differenzierung der einen Tochterzelle zu Keratinozyten erfolgen. In diesem Fall bleiben beide Tochterzellen teilungsfähig und es kommt zu einem unkontrollierten Wachstum von Hautstammzellen (Hautkrebs).



Beispiel 4: Erkenntnisse aus dem Modellorganismus Drosophilafliege

Die Fruchtfliege *Drosophila* ist ein wichtiger Modellorganismus in der Forschung. In der Abbildung sehen Sie zwei Proteine der Fruchtfliegen-Eizelle, die für die Entwicklung der *Drosophila*-fliege eine wichtige Rolle spielen: Bicoid und Nanos. Wenn diese Proteine vorhanden sind, entwickelt sich eine normale Larve. Es gibt nun Mutanten, denen diese Proteine fehlen, weil auf der DNA die entsprechenden Nucleotide defekt sind. In der Abbildung unten ist links dargestellt, wie sich aus einem Fliegen-Ei die Fruchtfliege entwickelt. Die rechte Abbildung zeigt ein berühmtes Experiment, bei dem man wichtige Erkenntnisse zur Entwicklungsbiologie herausgefunden hat.

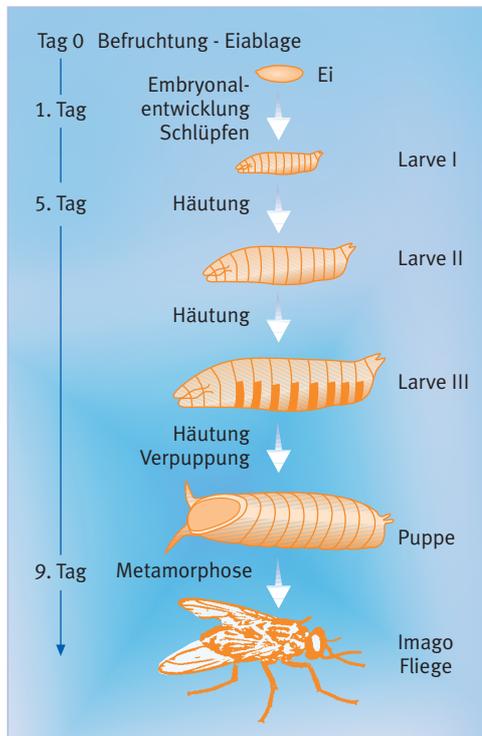


Abbildung 3: Entwicklung der Fruchtfliege *Drosophila*.

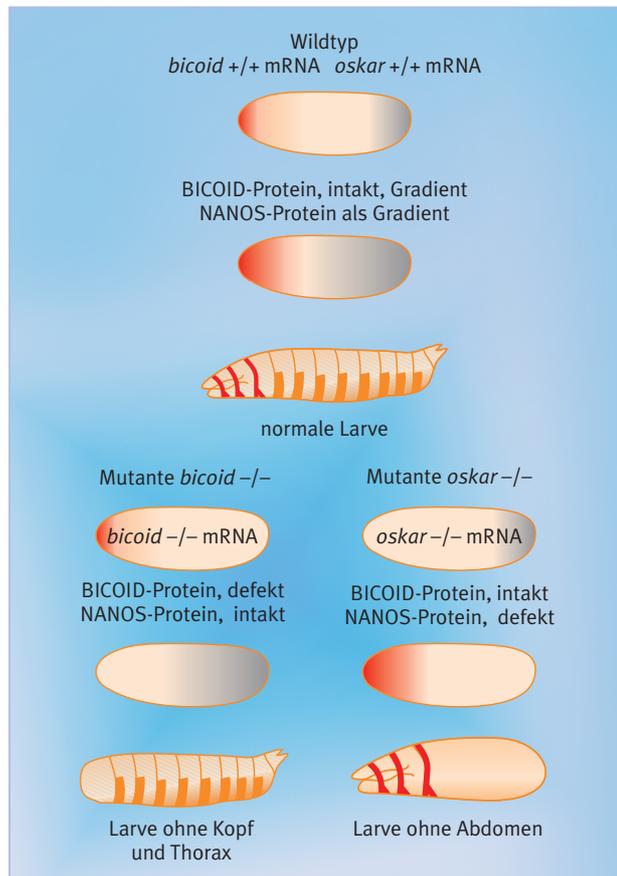
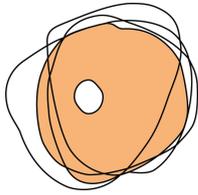
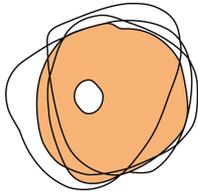


Abbildung 4: Die Verteilung der beiden Proteine Bicoid und Nanos in der Drosophila-Larve. Der Wildtyp enthält Gene, die sowohl das Bicoid-Protein als auch das Oskar-Protein produzieren. Die Mutanten haben Gendefekte und können bestimmte Proteine nicht produzieren. In der Mutante links ist das Gen defekt, das Bicoid produzieren soll, in der Mutante rechts das Gen, das Nanos produzieren und richtig verteilen soll.

- a) Welche Entwicklungsvorgänge werden durch die Proteine Bicoid und Nanos gesteuert?
 - Es wird durch die Proteine festgelegt, wo die Kopf- bzw. Hinterleibsregion ist. Bicoid wirkt als Transkriptionsfaktor auf die Zellen und bewirkt die Determination von larvalen Stammzellen zu Kopf und Brustteil. Nanos ist auch ein Transkriptionsfaktor, der die Determination der larvalen Stammzellen zu Hinterleibszellen (Abdomenzellen) bestimmt.
- b) Schlagen Sie mit Ihren Kenntnissen zur Differenzierung von Zellen einen Wirkungsmechanismus für die Wirkungsweise von Bicoid und Nanos vor.
 - Bicoid und Nanos wirken als Transkriptionsfaktoren. Sie schalten in den Zellen bestimmte Gene an, die ihrerseits wieder Proteine produzieren, die das Auslesen verschiedener anderer Gene bewirken, die dann das Ausbilden der vorderen bzw. hinteren Körperregion bewirken. Bicoid und Nanos sind entlang eines



Konzentrationsgradienten in der Eizelle vorhanden. Viel Bicoid bedeutet Ausbildung eines Vorderteils, viel Nanos bedeutet Ausbildung eines Hinterteils.

In der Abbildung unten sehen Sie zwei weitere berühmte Experimente dargestellt. Die Abbildung zeigt links ein Experiment mit dem man beweisen konnte, dass mRNA von Bicoid bzw. das daraus produzierte Protein verantwortlich für die Kopfbildung ist. Rechts wird eine Eizelle dargestellt, in deren Vorderzellen die mRNA von Oskar eingeschleust wurde. Im Hinterteil ist die mRNA von Oskar und das dazugehörige Protein in diesem Entwicklungsstadium natürlicherweise vorhanden.

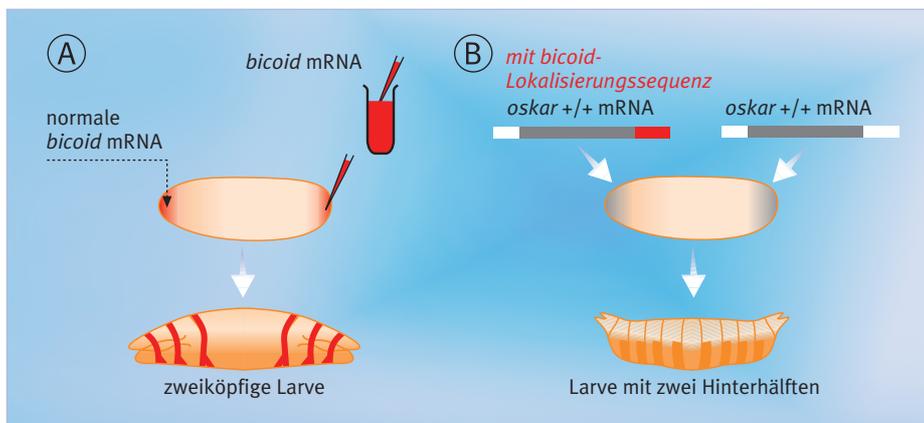


Abbildung 5

A: In das Hinterende eines Fruchtfliegeneggs wird mRNA von Bicoid injiziert, das zu Bicoid Protein translatiert wird.

B: In eine Eizelle wird zusätzlich zur Bicoid mRNA die mRNA von Oskar eingeschleust.

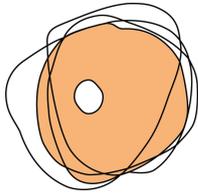
c) Warum ist bei A eine zweiköpfige Larve entstanden? Warum bei B eine Larve mit zwei Hinterhälften?

Versuchen Sie zu erklären, was mit diesen Experimenten gezeigt werden konnte. Welche Funktion haben die Gene Bicoid und Oskar im Fruchtfliegenei? Schlagen Sie einen Wirkungsmechanismus vor, wie die durch das Gen Bicoid, bzw. Oskar codierten Proteine im Insektenei wirken.

Es wird die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren für die Differenzierung der Zellen gezeigt.

- Die injizierte bicoid mRNA bewirkt, dass Bicoid auch im Hinterteil der Eizelle produziert wird. Dieses wirkt als Transkriptionsfaktor und in der Folge differenzieren die Zellen dort zu Kopfzellen. Es entsteht eine zweiköpfige Larve.
- In die Zellen des Vorderteils wurde zusätzlich zur Bicoid -Gensequenz eine Oscar-Gensequenz eingeführt. Bicoid bestimmt die Ausbildung von Strukturen vorne. Das Oscar-Gen bestimmt die Produktion von Nanos und somit die Ausbildung von Strukturen des Hinterteils. Dies führt dazu, dass zusätzlich zum normalen Hinterteil im vorderen Teil ein zweiter Hinterteil gebildet wird. Es entsteht eine Larve mit zwei Hinterhälften.

Zusatzaufgabe – Internetrecherche – Alter von Zellen



Das Alter von Zellen ist abhängig von ihrer Differenzierung. Wenn die terminale Entwicklung erreicht ist, müssen die Zellen nach einer gewissen Zeit absterben. Einige können durch neue, von Stammzellen produzierte Zellen ersetzt werden, z. B. Hautzellen, andere werden meist nicht ersetzt und sterben, z. B. Neuronen (Gehirnzellen).

Recherchieren Sie im Internet und in Fachbüchern, welche Zellen unseres Körpers wie lange leben? Erstellen Sie eine Tabelle. Spekulieren Sie, warum die eine Zellart eine längere Lebensdauer hat als eine andere.

Zelltyp	Lebensalter der Zellen
....	