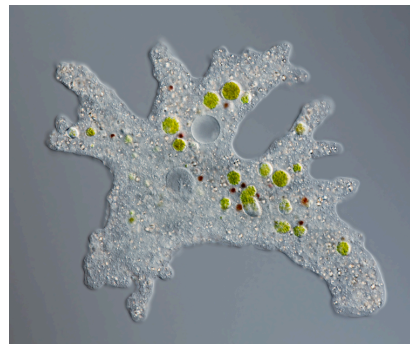


## Modul 1-1

### Stammzellen: Lebensgrundlage vielzelliger Lebewesen

#### Vielzelligkeit hat Vor- und Nachteile

Lebewesen bestehen aus Zellen. Es gibt einzellige und vielzellige Lebewesen. Zu den einzelligen Lebewesen gehören zum Beispiel die Bakterien (Prokaryoten), die zwar Erbsubstanz (DNA), aber keinen richtigen Kern besitzen. Einzellige Lebewesen können sich durch Zweiteilung vermehren und sind so im Prinzip potenziell unsterblich.



*Bild 1 und 2: Eukaryoten; links das Pantoffeltierchen, rechts eine Amöbe. Es sind der Zellkern und verschiedene Zellorganellen zu erkennen.*



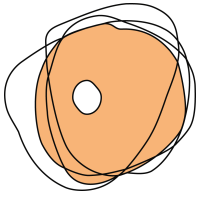


Abbildung 1: Modell der Zweiteilung bei einer Amöbe (Pseudopodien=Scheinfüsschen)

Im Gegensatz zu Prokaryoten besitzen die Eukaryoten einen Zellkern und weitere Zellorganellen, wie zum Beispiel Chloroplasten oder Mitochondrien. Während der Evolution erfolgte mit dem Auftreten von Eukaryoten eine enorme Zunahme der Vielfalt des Lebens. Denn diese kernhaltigen Einzeller, die schon verschiedene Zellorganellen besaßen, bildeten die Basis für die Entwicklung von vielzelligen Lebewesen wie Pilzen, Pflanzen, Tieren und schliesslich auch des Menschen.

Die Tatsache, dass das Prinzip der Vielzelligkeit in der Entwicklungsgeschichte des Lebens mehrmals unabhängig voneinander aufgetreten ist, zeigt, dass vielzellige Lebewesen in der Evolution offensichtlich erfolgreich waren, und dass vielzellige Organismen verschiedene Vorteile geniessen.

Vielzellige Lebewesen haben sich höchstwahrscheinlich aus Kolonien bildenden Zellen oder Zellverbänden entwickelt, wobei sich individuelle Zellen zusammenlagerten. Zunächst konnte jede dieser Zellen noch alle Funktionen erfüllen, z. B. sich mit Geisseln fortbewegen. Aber mit der Zeit erfolgte in der Kolonie eine Spezialisierung und Arbeitsteilung der Zellen: die einen Zellen verloren die Fähigkeit, sich fortzubewegen und übernahmen dafür andere Funktionen, etwa Nahrungsaufnahme oder Fortpflanzung. Dazu braucht es eine Art «Absprache» zwischen den einzelnen Zellen (siehe als Beispiel die Grünalge (Bild 3)).

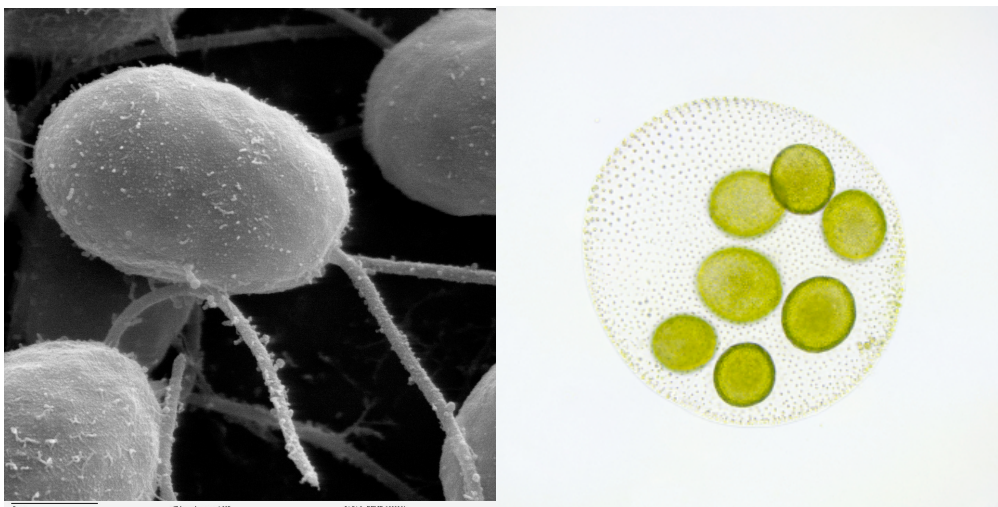
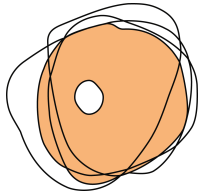


Bild 3: Die Grünalge (*Chlamydomonas*); links als Einzellebewesen, rechts als Kugelalge *Volvox* (sie besteht aus mehreren tausend Grünalgen-ähnlichen Zellen und es gibt Körperzellen und Fortpflanzungszellen)

Wenn sich einzelne Zellen spezialisieren, ermöglicht das eine Arbeitsteilung und eine effizientere Funktion des Gesamtorganismus, aber gleichzeitig verlieren die spezialisierten Zellen bestimmte Funktionen, z. B. ihre Teilungsfähigkeit. Mit dem Tod eines vielzelligen Lebewesens entsteht somit eine «Leiche» und nur die teilungsfähigen Zellen, also die Keimzellen (Spermien und Eizellen), können überleben. Nur aus ihnen kann neues Leben entstehen. Die Differenzierung von Zellen führt dazu, dass es bei vielzelligen Lebewesen potenziell unsterbliche Keimzellen (sie werden von Generation zu Generation weitergegeben) und sterbliche Körperzellen gibt.



Die meisten vielzelligen Lebewesen haben aber in ihrem Körper noch undifferenzierte Zellen auf Vorrat, die sich bei Bedarf teilen können und zu bestimmten Zellen ausdifferenzieren können. Solche Zellen, die sich selbst replizieren können und aus denen durch Teilung verschiedene andere Zellen entstehen können, nennt man Stammzellen (SZ).

### **Kommunikation ermöglicht das Funktionieren komplexer Systeme**

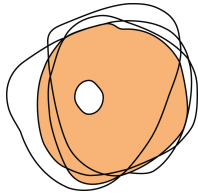
Vielzellige Lebewesen sind komplexe Systeme. Sie können aus Milliarden von Zellen bestehen und es ist faszinierend zu sehen, wie jede einzelne Zelle des Lebewesens im Normalfall weiss, was sie zu tun hat. Schon die kleinste Abweichung kann das Gleichgewicht jedoch stören und zum Beispiel Krankheiten auslösen. Wie diese Komplexität und Vielfalt überhaupt funktioniert, ist im Detail noch nicht geklärt und es gibt viele spannende Fragen, auf die die Forscher noch keine Antwort wissen.

Grundsätzlich gibt es drei Gründe, die diese enorme Vielfalt ermöglichen:

1. Die einzelnen Zellen sind Funktionseinheiten. Einfache Zellen, die keinen Zellkern und nur wenige Organellen haben, z. B. Bakterienzellen, haben eher beschränkte Funktionsmöglichkeiten. Höher entwickelte, komplexere Zellen können auch speziellere und komplexere Leistungen erbringen als Prokaryoten.
2. Die Vielfalt und Komplexität der Zellen ist auch durch die Gene bestimmt: Jede Zelle einer Art enthält zwar die gleiche genetische Information (die gleichen Gene), in den verschiedenen Zelltypen oder Organen werden jedoch zu unterschiedlichen Zeiten bestimmte Kombinationen von Genen wirksam und ermöglichen so ganz spezifische Funktionen. In einer Leberzelle zum Beispiel sind die Gene für die Produktion von Leberenzymen angeschaltet, in einer Muskelzelle das Gen-Set für den Muskeleiwissaufbau. Man könnte dies mit einem Lego-Baukasten vergleichen: Alle Zellen verfügen zwar über die gleiche Anzahl an Legosteinen, aber die Bauanleitung ist jeweils unterschiedlich. Entsprechend unterschiedlich sind die Fähigkeiten der einzelnen Zellen.
3. In einem vielzelligen Lebewesen bilden Zellen eine «Gemeinschaft», in der sich die Zellen wechselseitig beeinflussen und miteinander kommunizieren. In gegenseitigen Absprachen werden quasi Aufgaben und Rollen verteilt. Diese Aufgabenteilung (Differenzierung) wird einerseits von innen durch die entsprechende Genaktivität gesteuert (siehe Punkt 2), andererseits aber auch von aussen (zum Beispiel durch Hormone oder andere Botenstoffe). So wird also die Funktion einer Zelle, eines Zellverbands oder auch eines Organismus durch beides gesteuert, durch die genetischen Einflüsse **und** die Umwelteinflüsse.

### **Ein Blick auf die Kommunikation**

Alle lebenden Organismen bestehen aus Materie, die in Form von Zellen organisiert ist. Im menschlichen Körper verfügt jede der ca. 10 bis 100 Billionen Körperzellen (mit Ausnahme der reifen Erythrozyten, die keinen Zellkern besitzen) über den vollständigen Bauplan für einen neuen Organismus. Zwei Stoffgruppen sind für die Funktion von Zellen ganz besonders wichtig: die Nukleinsäuren und die Proteine (Eiweissstoffe). Der Bauplan für das Leben, der als Erbgut (Genom) bezeichnet wird, ist in Form eines chemischen Moleküls gespeichert, der sogenannten Desoxyribonukleinsäure DNS (meist verwendet man auch die englische Abkürzung DNA). Die DNA ist beim Menschen ein etwa zwei Meter langer Faden, der auf 46



Chromosomen verpackt und organisiert ist. Die Chromosomen kann man sich wie einen Wollknäuel vorstellen, bei dem der Faden auf extrem kleinen Raum zusammengefaltet vorliegt. Würde man alle DNA-Stränge der menschlichen Körperzellen miteinander verbinden, würde sich eine Strecke von ca. 150 Milliarden Kilometer ergeben. Diese Zahl entspricht 1000-mal der Entfernung von der Erde zur Sonne.

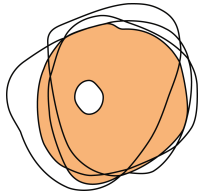
Die strickleiterförmige DNA besteht wiederum aus chemischen Einzelbausteinen, den sogenannten Nukleotiden, die mit ihren Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin den Doppelstrang zusammenhalten. Die Abfolge der Basen enthält auch die genetische Information (Bauplan). Dieser Bauplan enthält die Information zur Produktion von Proteinen.

Die im Erbgut vorliegenden Erbinformationen lassen sich also mit einem unvorstellbar umfangreichen Buch vergleichen, das den Bauplan zur Konstruktion, zum Unterhalt und zur Fortpflanzung eines gesamten lebenden Organismus enthält.

Proteine machen mehr als die Hälfte des Trockengewichts einer Zelle aus und tragen entscheidend zur Funktionsfähigkeit eines Lebewesens bei. Sie dienen als Werkzeuge für fast alle Aktivitäten eines Organismus, etwa als Bauelemente für Stützstrukturen, zur Speicherung und zum Transport von anderen Stoffen, zur Bewegung, zur Abwehr oder zur Signalübertragung. Auch gibt es Proteine, welche die Haushaltsfunktionen der Zelle aufrecht erhalten und wichtige Prozesse in Gang setzen können (z. B. als Enzyme oder als Transkriptionsfaktoren).

SZ verfügen über die gleichen Gene wie alle anderen Zellen auch, aber sie können noch alle «Genprogramme» abrufen (z. B. jene einer Muskelzelle oder jene einer Leberzelle), auch solche, die in anderen Zellen abgeschaltet sind. Eine Stammzelle unterscheidet sich von einer normalen Körperzelle dadurch, dass sie in einem «urtümlichen» Zustand ist. Sie weist nicht so viele differenzierte Zellorganellen oder Zellprodukte auf. So zeigen z. B. SZ aus dem Knochenmark noch keine speziellen Oberflächenmoleküle an ihrer Zellmembran, aber sie besitzen die Fähigkeit den Zellzyklus durchlaufen zu können, sich also mitotisch teilen zu können. Sie besitzen in ihrem Cytoplasma Proteine (sogenannte Transkriptionsfaktoren), die den Zellzyklus steuern können. Rhythmische Veränderungen in der Aktivität bestimmter Enzyme stimmen die verschiedenen Zellzyklusschritte aufeinander ab, bestimmen also, wann eine Zelle sich differenzieren und wann sie sich teilen soll. Man weiss heute, dass die Aktivitäten von Enzymen und Transkriptionsfaktoren durch Signale von innen, d. h. durch das Ablesen bestimmter Gensequenzen und durch das Vorhandensein bestimmter Stoffe im Zellplasma gesteuert wird, aber dass auch Signale von aussen eine Wirkung haben können, z. B. etwa das Vorhandensein chemischer Stoffe (Wachstumsfaktoren). Auch physikalische Faktoren können einen Einfluss ausüben, z. B. die Dichte und Menge der Zellen.

Im Körper von Lebewesen haben SZ meist eine besondere Umgebung, die sogenannte Stammzellennische. Dort sind sie in Kontakt mit Zellen, die ihnen auf der Nachbarzelloberfläche bestimmte Oberflächenmoleküle präsentieren und Signalsubstanzen abgeben. Dadurch wird dafür gesorgt, dass die SZ in diesen Nischen bleiben und sich erneuern. Die unterstützenden Nachbarzellen in der Nische polarisieren die SZ. Sie bewirken durch die Abgabe bestimmter Signalmoleküle, dass sie sich bei Bedarf asymmetrisch teilen, d. h. bei einer Zellteilung entsteht wieder eine Stammzelle und eine Vorläuferzelle, die sich dann weiter teilen kann und aus der Nische auswandert. Vorläuferzellen werden mit der Silbe «-blast» bezeichnet, z. B. Myoblast, Neuroblast oder Erythroblast. Vorläuferzellen können sich zu spezifischen Zellen weiterentwickeln (differenzieren): Muskelzellen, Nervenzellen, rote Blutkörperchen usw.



### Vielzeller bestehen aus unterschiedlich vielen Zellen

Obwohl jede menschliche Zelle im Zellkern immer die gesamte genetische Information besitzt, übernimmt eine einzelne Zelle nur durchschnittlich etwa 100 Funktionen bzw. Aufgaben im Körper. Sie kann zum Beispiel für die Hautbildung zuständig sein, als Erythrozyt Sauerstoff transportieren oder als Eizelle neues Leben entstehen lassen.

Wieviele Zellen ein vielzelliges Lebewesen hat, ist unter anderem im genetischen Bauplan festgelegt. Es gibt grosse Unterschiede von Art zu Art. Ein Mensch besteht aus ca.  $10^{14}$  (100 Billionen) Zellen. Der einfach aufgebaute Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* zum Beispiel besteht aus nur genau 959 Körperzellen und etwa 2000 Keimzellen.

Entwicklungsforscher können heute genau bestimmen, wieviele Zellen aus einer Stammzelle, zum Beispiel der befruchteten Eizelle, der Zygote, entstehen und wie sie sich differenzieren. Sie können sogenannte Zellstammbäume zeichnen. Besonders gut geht das bei Organismen, die relativ wenig Zellen besitzen, wie der Fadenwurm *C. elegans*. Sein Nervensystem besteht zum Beispiel aus 302 Nervenzellen, die aus insgesamt 407 Vorläuferzellen hervorgehen. 105 Nervenzellen werden während der Entwicklung mit einem gezielten Zelltodprogramm (Apoptose) zerlegt und die Bausteine wiederverwendet (siehe Abbildung).

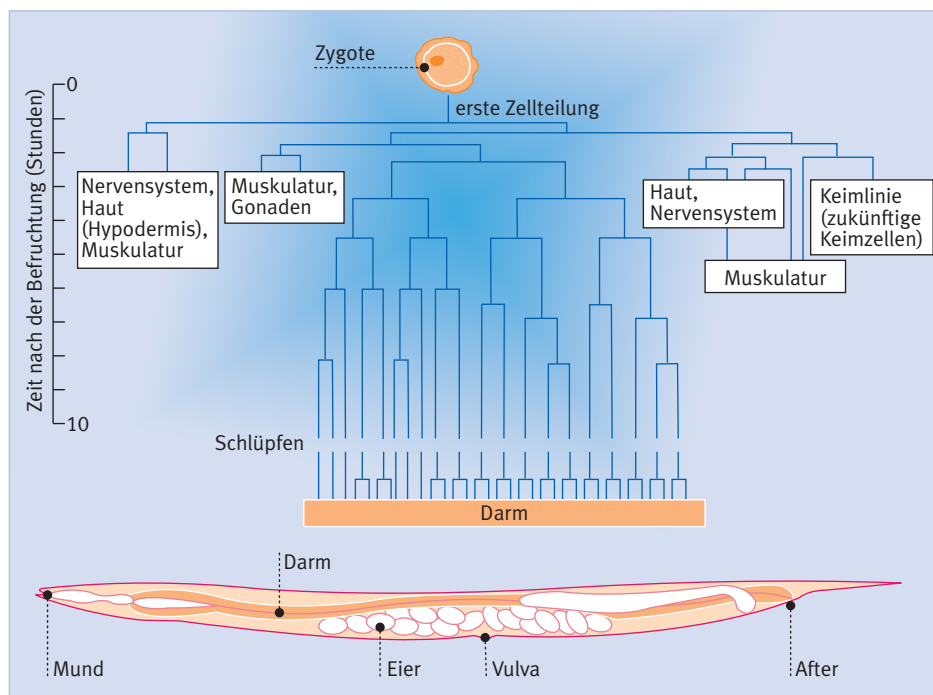
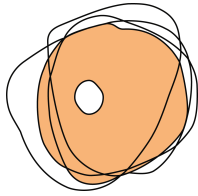


Abbildung 2: Der Fadenwurmembryo ist transparent, deshalb konnten die Forscher das Schicksal einer jeden Zelle von der Zygote bis zum adulten Tier im Lichtmikroskop verfolgen. Dargestellt ist ein Zellstammbaum für den Darm. Auch für die anderen Organe konnten solche Zellstammbäume erstellt werden.

Jede aus einer Stammzelle entstehende Zelle hat also ihr eigenes Schicksal. Sie entwickelt sich, wächst, differenziert und übernimmt dann als reife Zelle ihre spezifischen Funktionen.

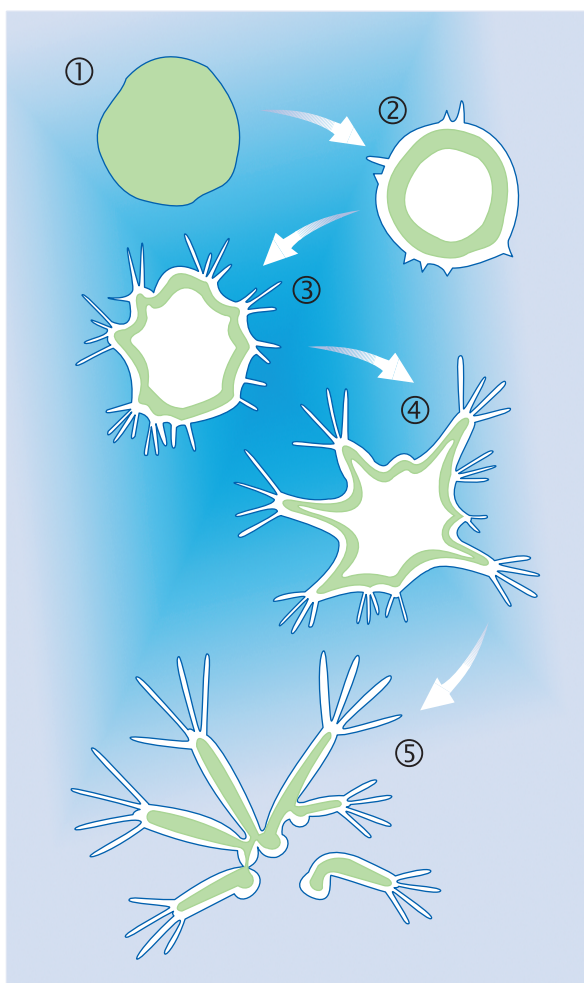


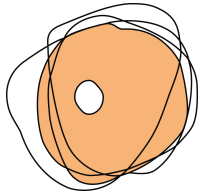
Die Lebensdauer der ausdifferenzierten Zellen variiert beträchtlich. Hautzellen zum Beispiel leben durchschnittlich zwei Wochen, sterben dann ab und werden durch neue ersetzt. Schleimhautzellen des Dünndarms müssen nach nur 30 bis 35 Stunden ersetzt werden, die Leberzellen nach 10 bis 15 Tagen. Muskelzellen hingegen leben durchschnittlich mehrere Jahre.

### **Die biologische Funktion von SZ: Regeneration und Fragmentierung**

Wie wir oben gesehen haben, sind SZ ein Reservoir für Wachstum und Erneuerung. Die kurzlebigen Körperzellen müssen ständig durch neue Zellen ersetzt werden. Dies gilt grundsätzlich für fast alle Gewebe des menschlichen Körpers, aber insbesondere für stark beanspruchte Gewebe wie Blut, Haut oder Darm. Den Ersatz liefern die stets teilungsbereiten SZ aus denen neue Körperzellen hervorgehen.

Die Fähigkeit, beschädigte oder verloren gegangene Körperteile, wieder zu ersetzen und nachwachsen zu lassen, wird als **Regeneration** bezeichnet.





*Abbildung 3: Es wurde eine Zellsuspension von Zellen des Süßwasserpolyphen hergestellt (1), diese beginnen sich zu reorganisieren und Arme zu bilden (2, 3). Nach einem Prozess von mehreren Wochen entsteht ein Gebilde von zusammenhängenden Hydren (4), aus dem sich dann Einzeltiere lösen (5).*

Regeneration und Fragmentierung sind bei den Pflanzen sehr ausgeprägt. Pflanzen besitzen in ihren Wachstumsregionen (Wurzel, Spross oder Blattachsen) embryonales Gewebe, das eine unbeschränkte Teilungsfähigkeit besitzt, das Meristem. Meristeme ermöglichen den Pflanzen das Wachstum an verschiedenen Teilen des Pflanzenkörpers. Auch viele Zellen des pflanzlichen Grundgewebes (Parenchym) können sich teilen und in neue Zelltypen ausdifferenzieren, deshalb können Pflanzen gut mit Stecklingen vermehrt werden oder sie können nach Verletzungen neue Pflanzenteile bilden.

Auch viele wirbellose Tiere haben eine erstaunliche Regenerationsfähigkeit, etwa die Nesseltiere oder Plattwürmer. Plattwürmer können zum Beispiel in der Mitte durchtrennt werden und aus beiden Teilen wächst wieder ein kompletter Wurm. Dies nennt man **Fragmentierung**. Gliederfüßler (Insekten, Krebse usw.) können verloren gegangene Extremitätenteile regenerativ ersetzen, solange noch Häutungen bevorstehen. Viele Gliederfüßler haben auch die Fähigkeit zur **Autotomie**: Sie können verzichtbare Körperteile, z. B. ein Bein, abwerfen und einem Räuber zum Frass überlassen. Dabei retten sie ihr Leben, der verloren gegangene Körperteil wächst wieder nach.

Bei Wirbeltieren ist die Fähigkeit zur Regeneration ganzer Körperteile weitgehend verloren gegangen, aber auch sie besitzen Zellen, die ihre Teilungsfähigkeit bewahrt haben und bei Bedarf in verschiedene Gewebe oder Zellen differenzieren können. Bekannt ist die Autotomie bei Eidechsen, die ihren Schwanz abwerfen können, dieser kann allerdings nicht mehr vollständig regeneriert werden. Eine Ausnahme gibt es jedoch: der Axolotl, ein mexikanischer Lurch, hat die Fähigkeit, Arme und Beine zu regenerieren. Der Mensch hat im Vergleich nur noch sehr beschränkte Regenerationsmöglichkeiten, z. B. Wundheilung. Jedoch besitzt er bis ins Alter von etwa zwei Jahren, die Fähigkeit, Teile eines abgetrennten Fingers nachwachsen zu lassen.

Im Zusammenhang mit Regenerationsprozessen stellen sich spannende Forschungsfragen:

1. Wie erkennt ein Organismus, dass etwas fehlt, was fehlt und wieviel fehlt?
2. Woher kommt das Material für den Ersatz?

Entwicklungsbiologen, Stammzellforscher, Immunologen und andere Spezialisten suchen weltweit nach Antworten auf diese Fragen. Das Ziel besteht darin, die regenerativen Fähigkeiten zu nutzen, um Krankheiten zu behandeln, auch wenn hier viele Fragen noch offen sind (siehe Modul 2).