

Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie

05.11.2018

WS 2018/19

Bachelor-Studiengänge

Medizintechnik

Medizininformatik

André Koch

Andre.Koch@med.uni-tuebingen.de

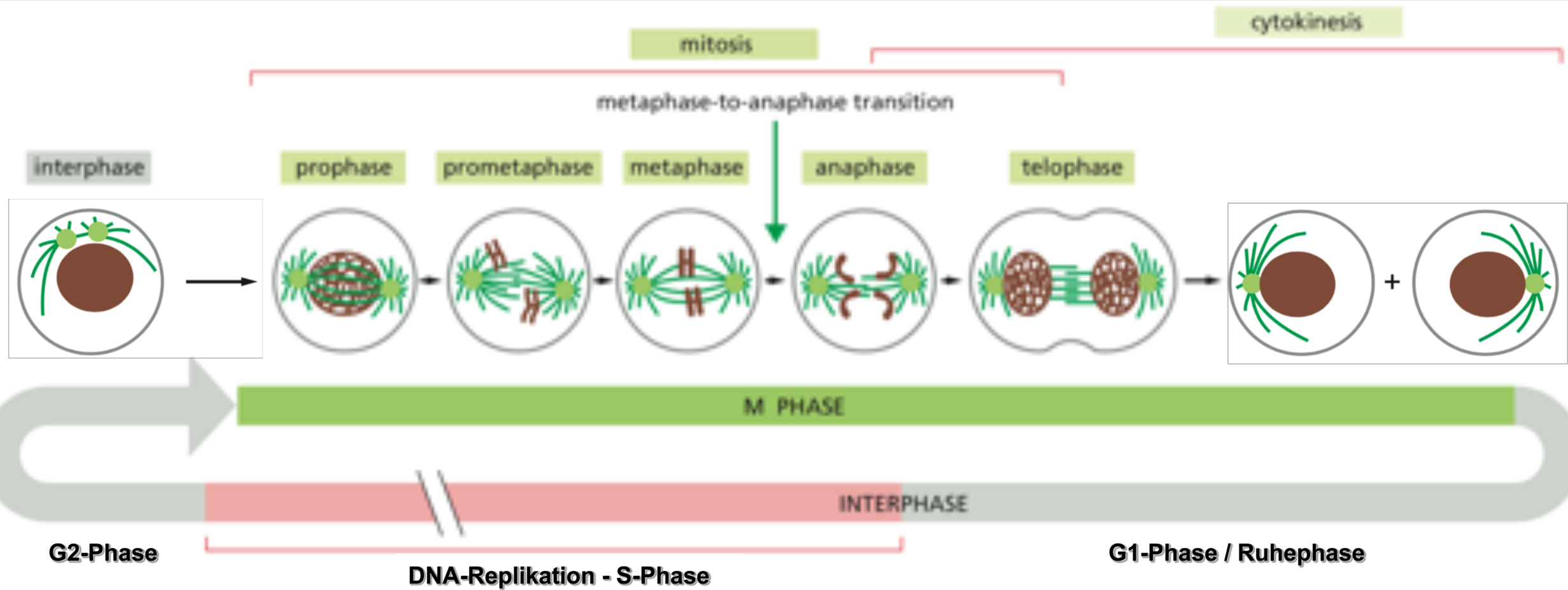
Kilian Wistuba-Hamprecht

Kilian.Wistuba-Hamprecht @uni-tuebingen.de

Vorlesung 6 - Stammzellen und Gewebe

- *Stammzellbiologie und Geweberegeneration*
- *Gewebebildung: Zell-Matrix- u. Zell-Zellkontakt*
- *Extrazelluläre Matrix*

Rückblick: Zellteilung und Zellzyklus



Rückblick: Zellteilung und Zellzyklus

Körperzellen können sich nicht unendlich oft teilen → ‚innere Uhr – Telomere‘

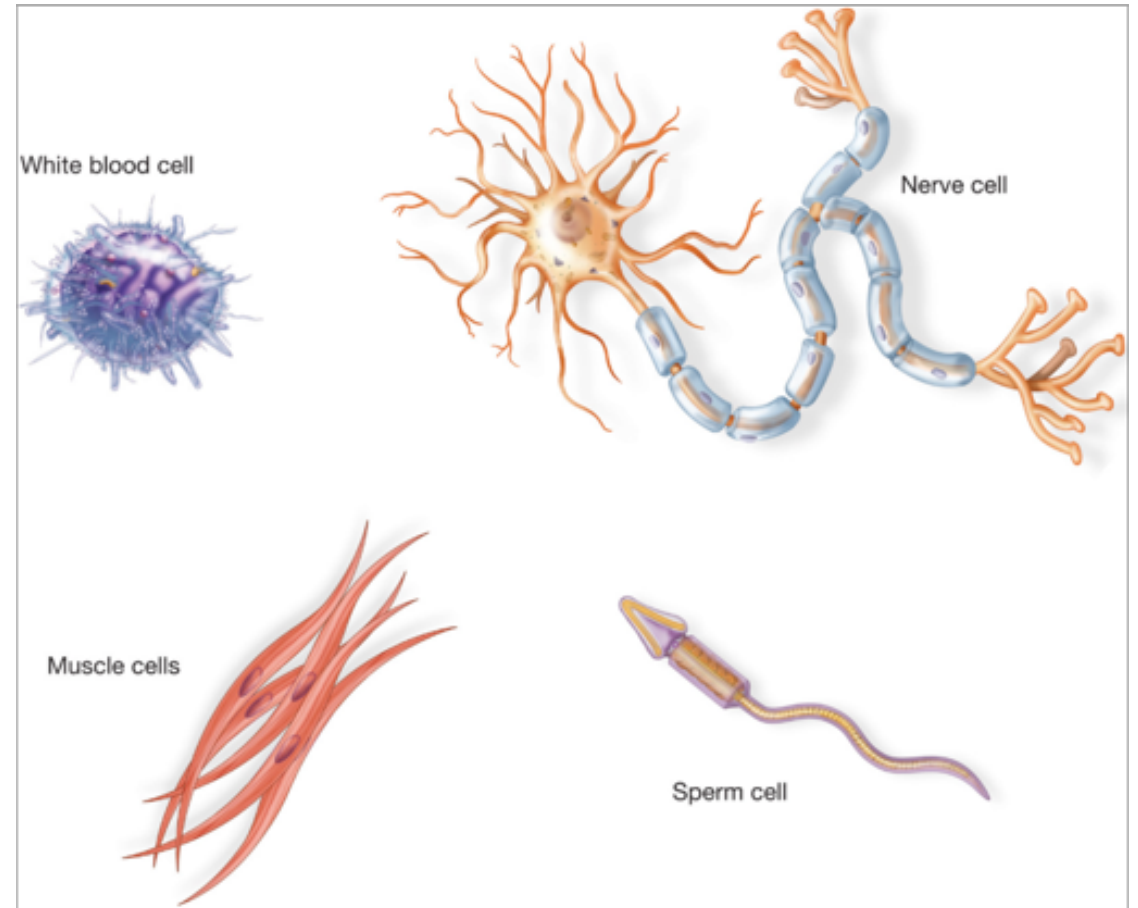
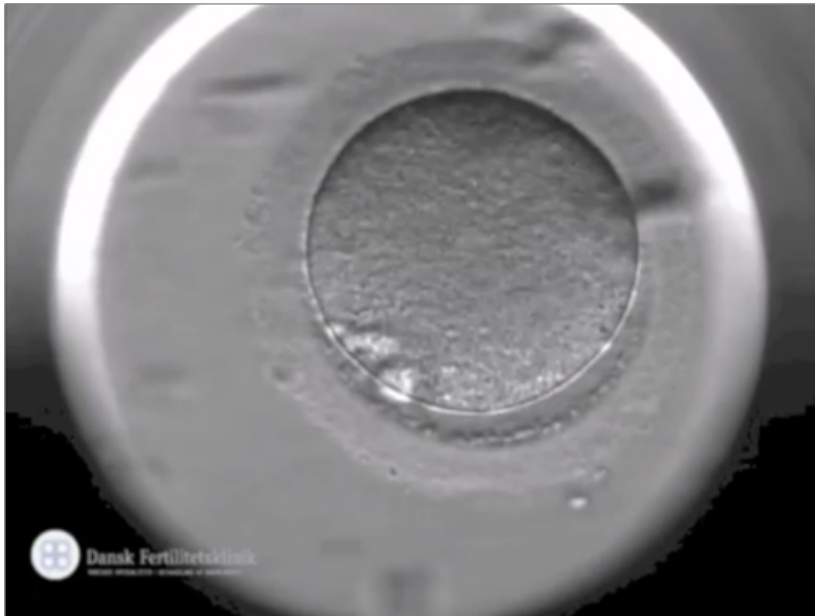
Rückblick: Zellteilung und Zellzyklus

Körperzellen können sich nicht unendlich oft teilen → ‚innere Uhr – Telomere‘

	<u>Gewebe</u>	<u>„Zellumschlagszeit“</u>	
???	Lippe	14.7 Tage	???
	Mundhöhle	4.3 Tage	
	Magen	9.1 Tage	
	Dünndarm	1.4 Tage	
	Dickdarm	8.1 Tage	

D.h. die Zellumschlagszeit zeigt an, ob ein schnelles oder langsames Wechselgewebe vorliegt !

Rückblick: Zellteilung und Zellzyklus



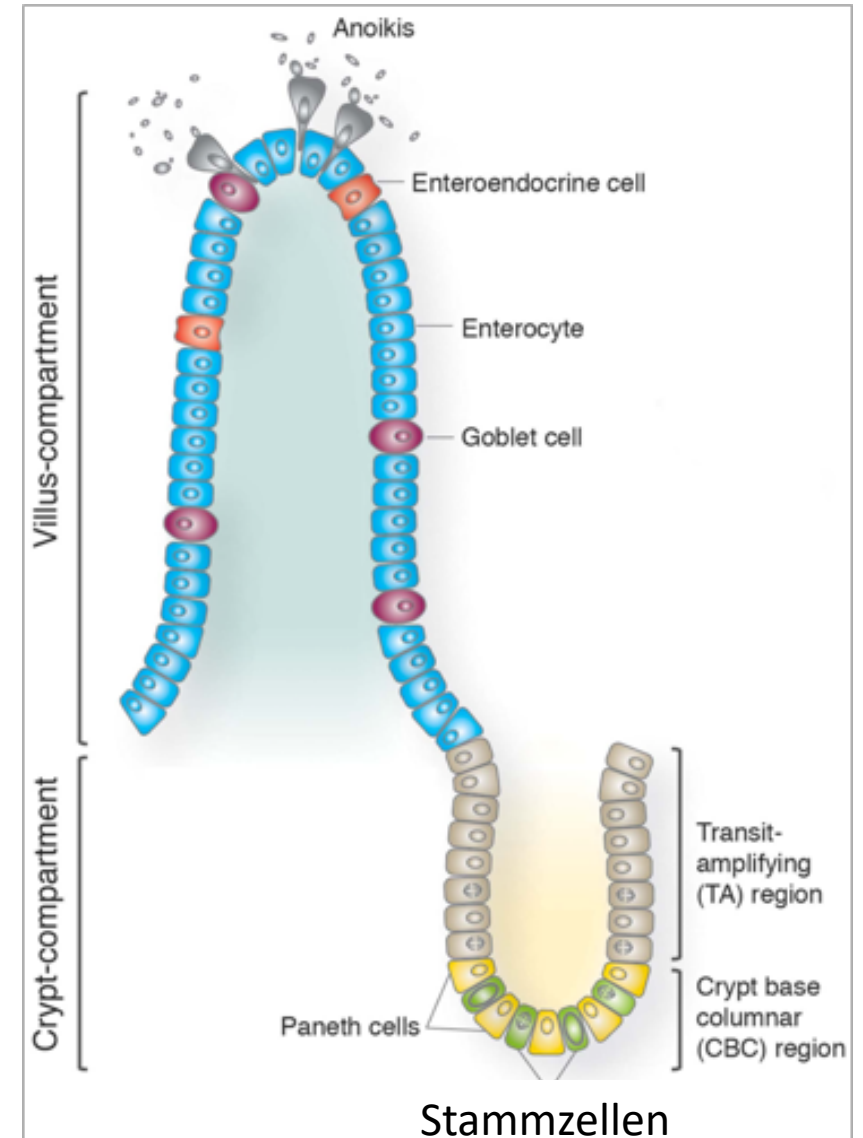
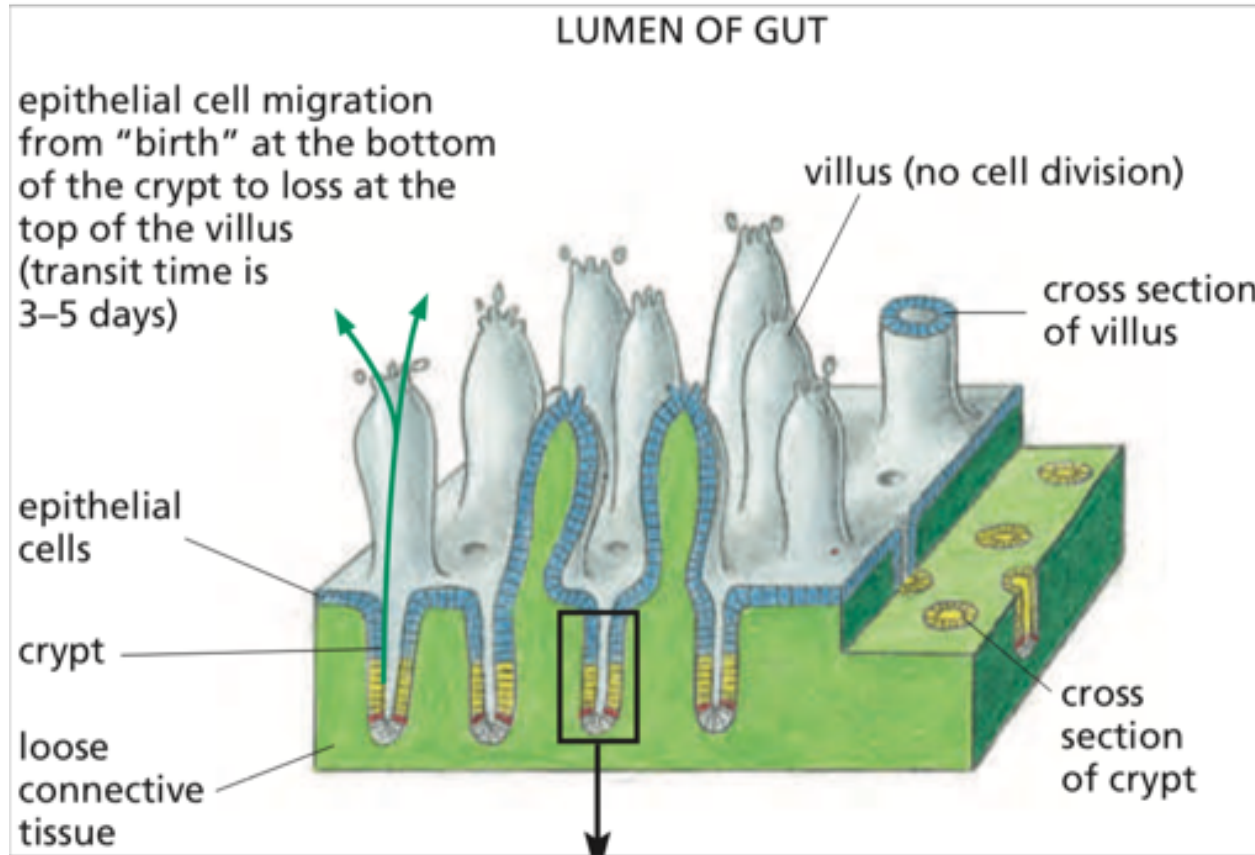
Unser Körper besteht aus über 200 verschiedenen Zelltypen!

→ Ursprung: Eizelle

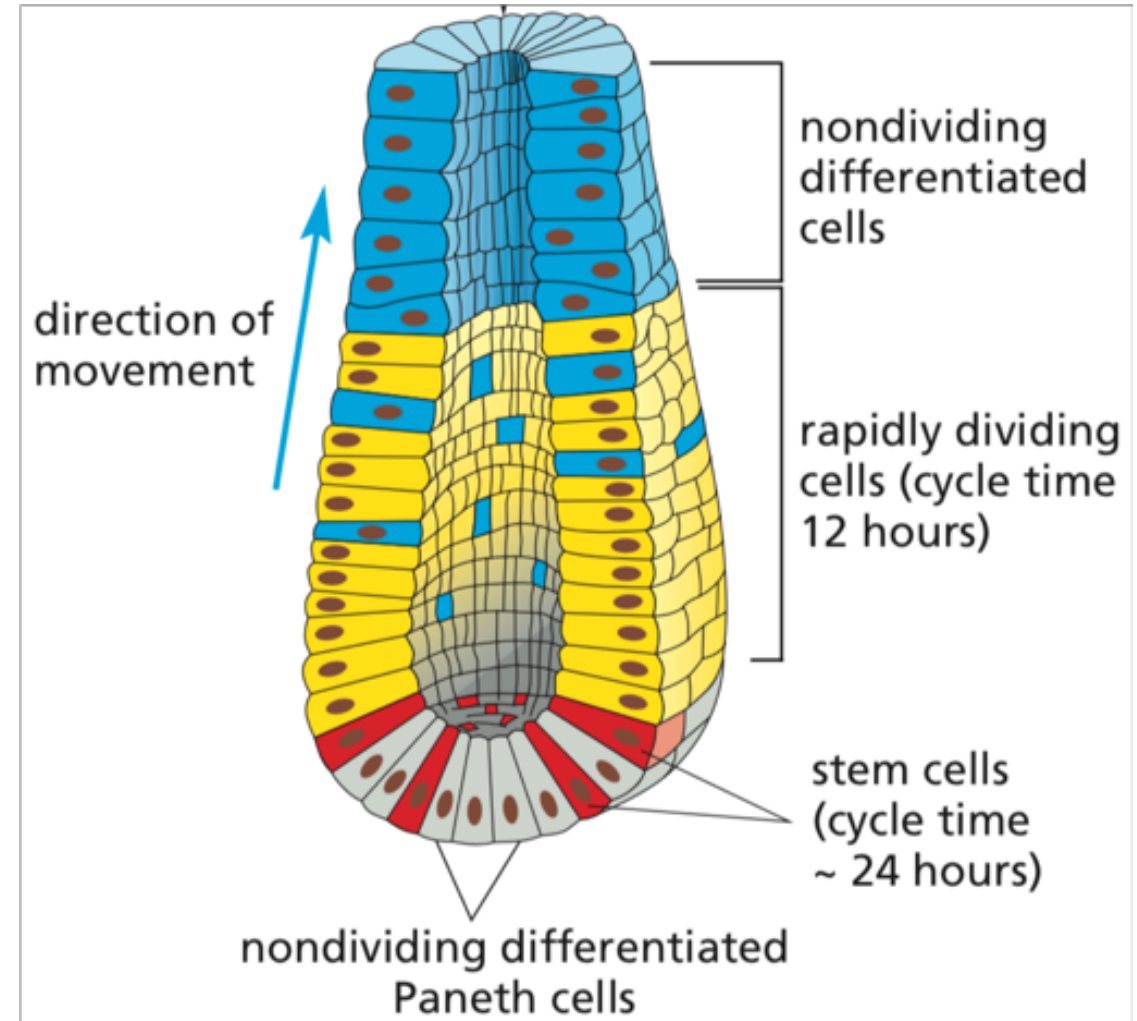
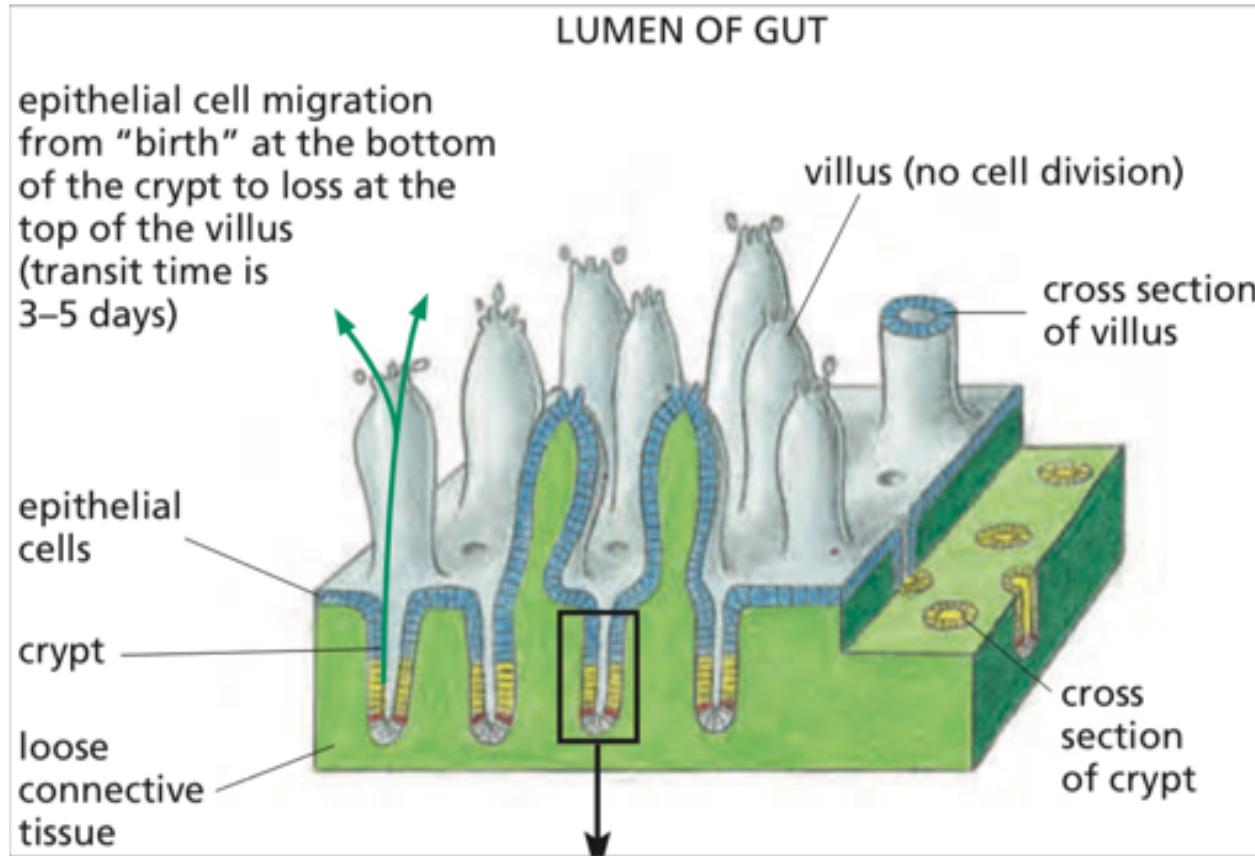
Vorlesung 6 - Stammzellen und Gewebe

- *Stammzellbiologie und Geweberegeneration*
- *Gewebebildung: Zell-Matrix- u. Zell-Zellkontakt*
- *Extrazelluläre Matrix*

Zellteilungsaktivität in der Darmzotte



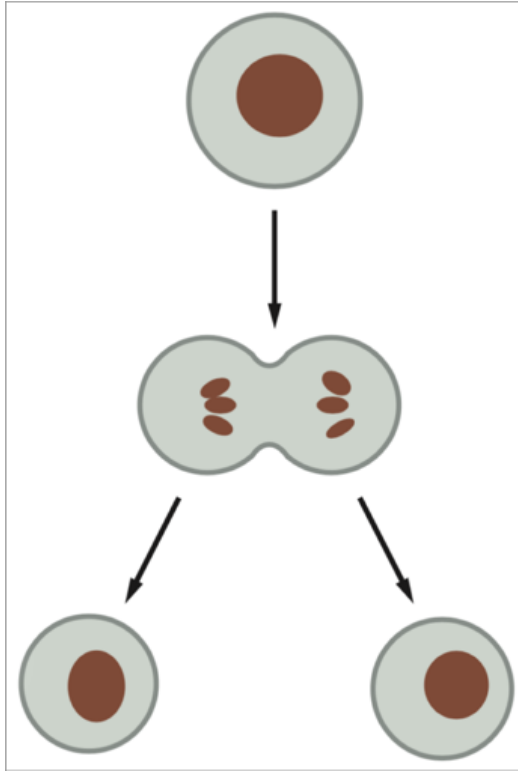
Zellteilungsaktivität in der Darmzotte



Zellteilungsaktivität in der Darmzotte



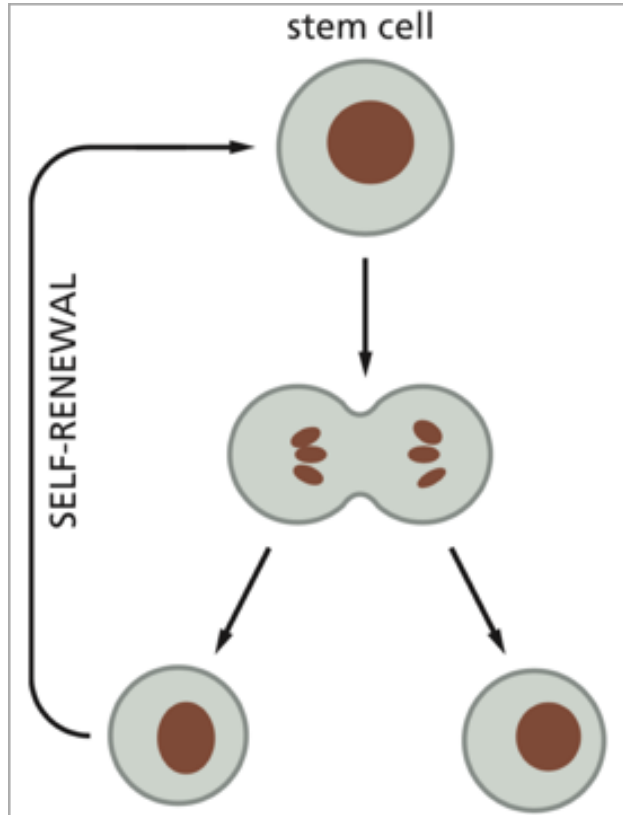
Definition einer Stammzelle



3 Eigenschaften:

- Sie ist selbst nicht endgültig differenziert

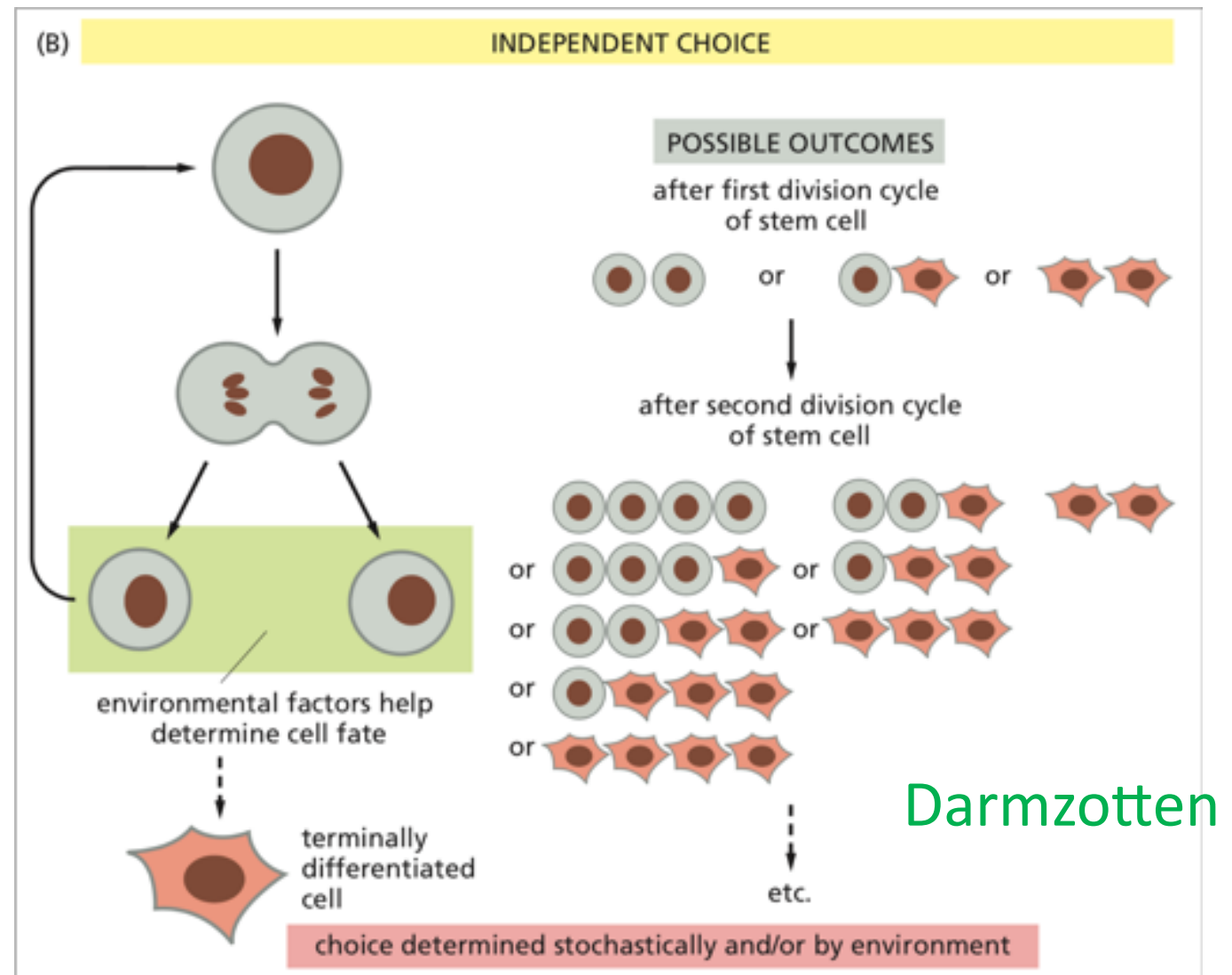
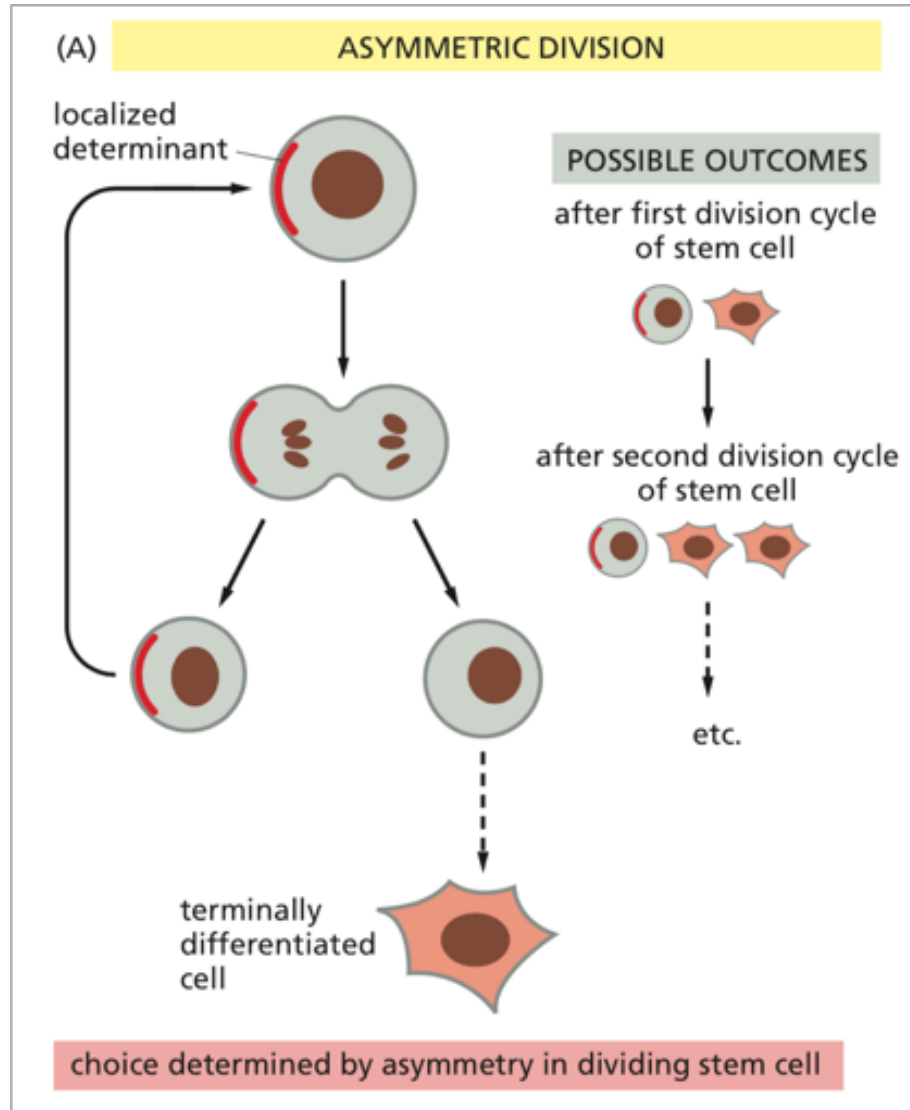
Definition einer Stammzelle



3 Eigenschaften:

- Sie ist selbst nicht endgültig differenziert
- Sie kann sich unbegrenzt teilen
- Wenn sie sich teilt, kommt für jede Tochterzelle die Entscheidung: Sie bleibt entweder eine Stammzelle, oder differenziert sich aus

Assymetrische Teilung vs. Zufallsprinzip



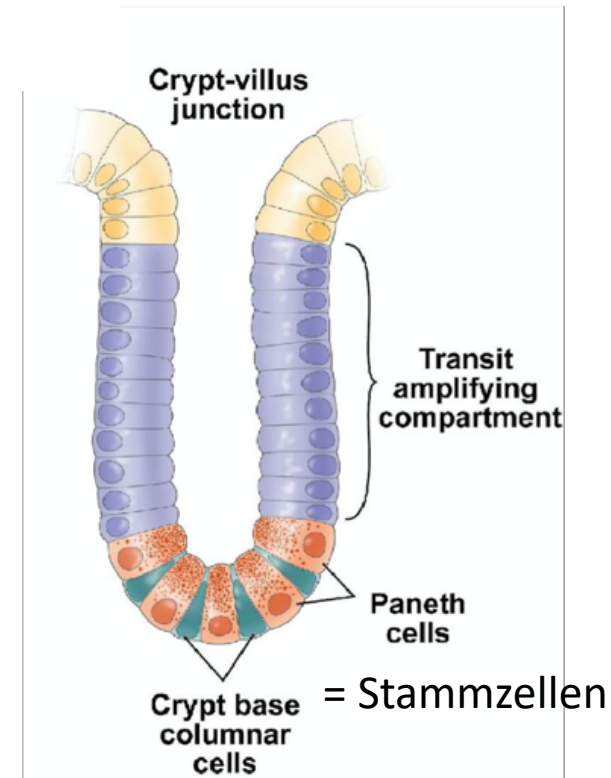
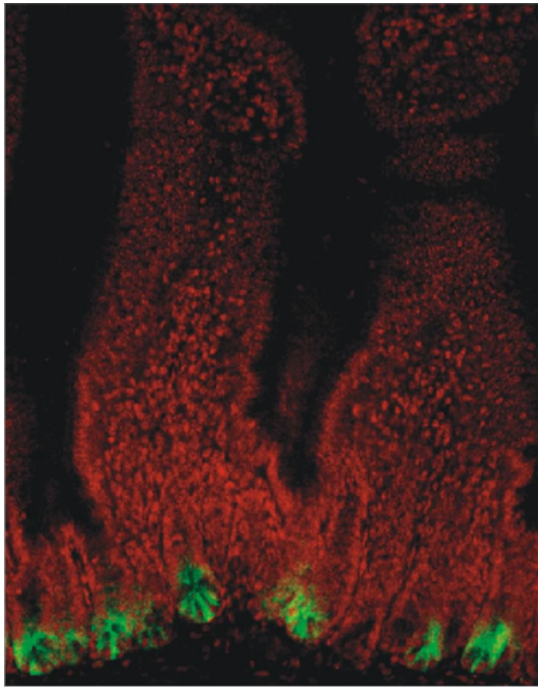
Darmzotten

Stammzellen in der Darmzotte – Marker *Lgr5*

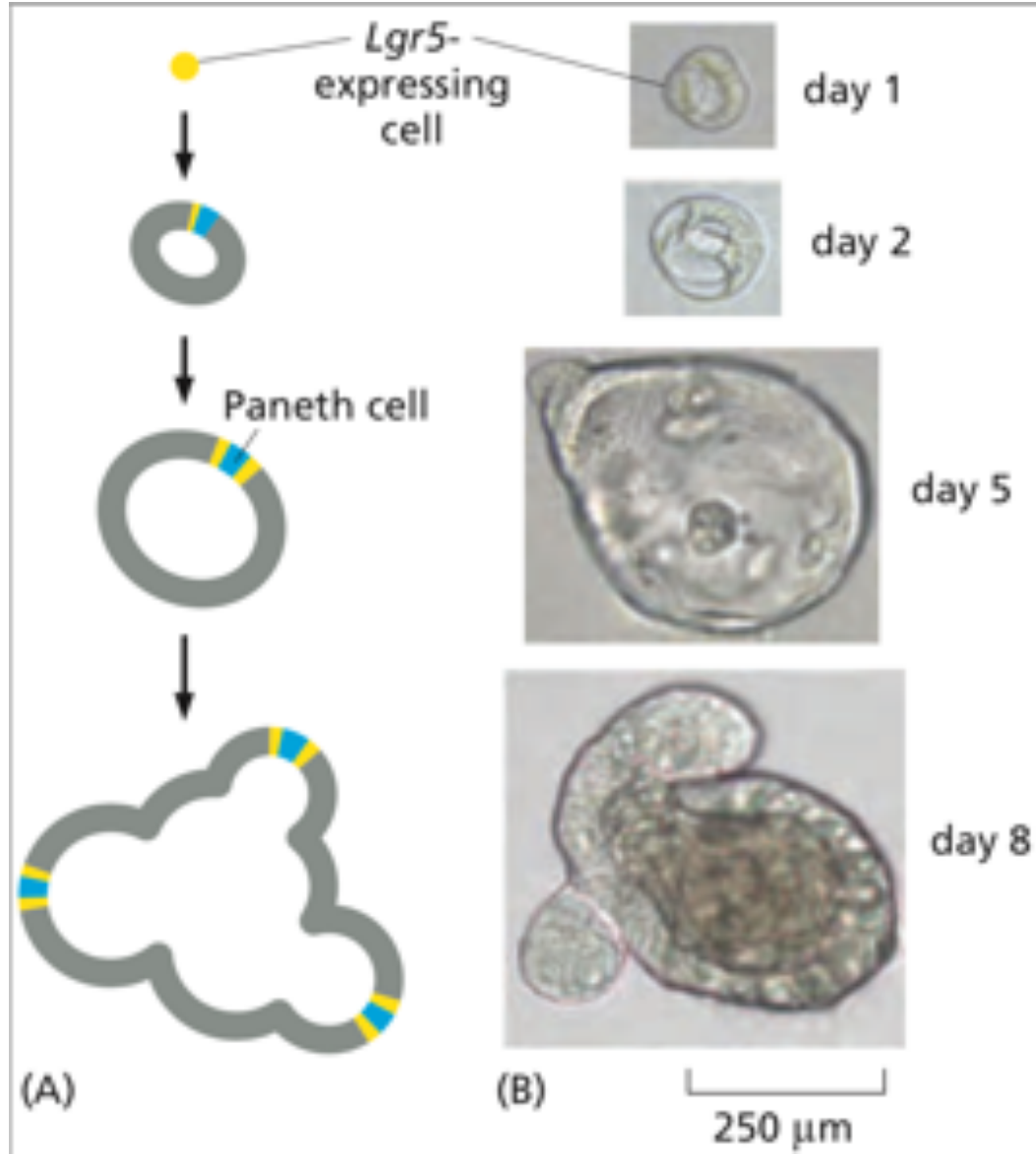
Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*

Nick Barker¹, Johan H. van Es¹, Jeroen Kuipers¹, Pekka Kujala², Maaïke van den Born¹, Miranda Cozijnsen¹, Andrea Haegebarth¹, Jeroen Korving¹, Harry Begthel¹, Peter J. Peters² & Hans Clevers¹

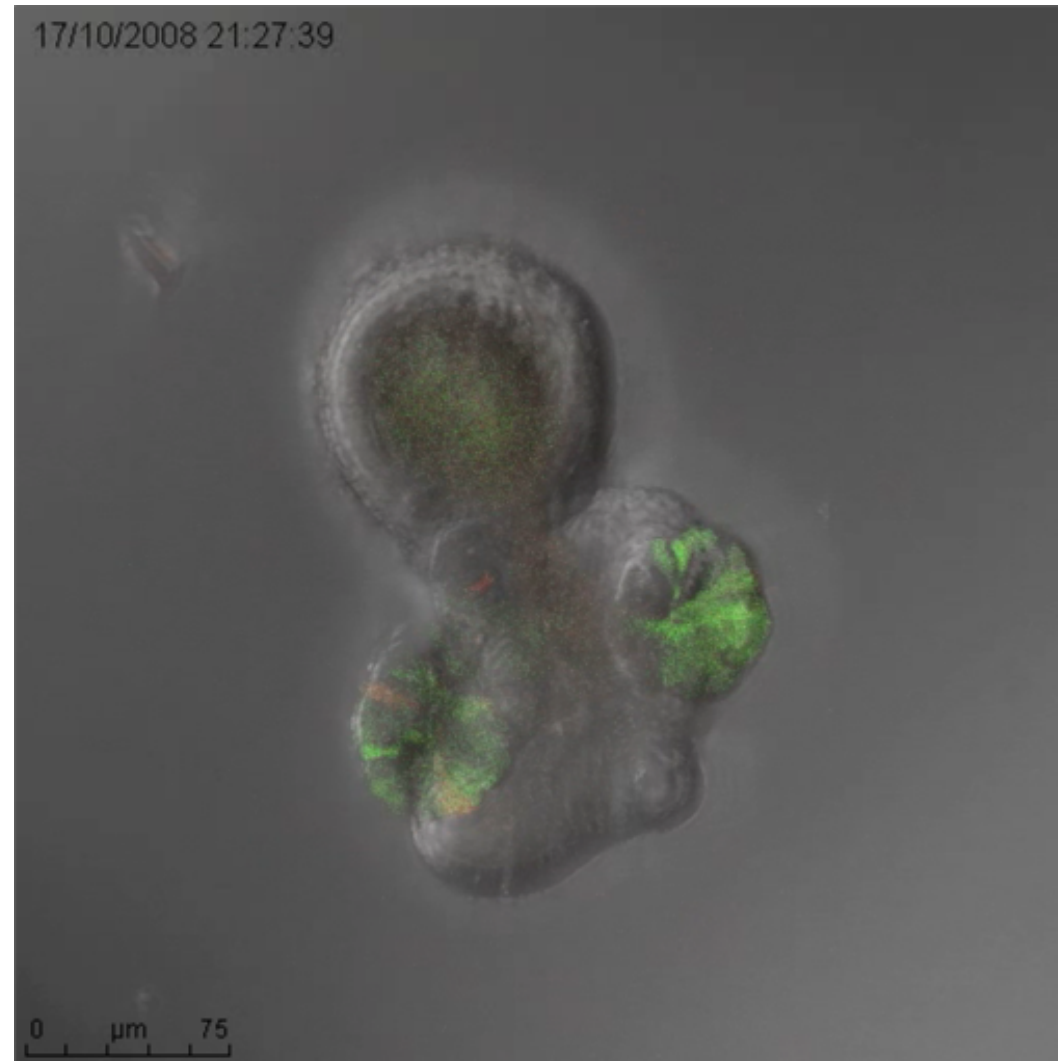
Vol 449 | 25 October 2007 | doi:10.1038/nature06196



Stammzellen bilden Mini-Organe in vivo → ,Organoide‘



Stammzellen bilden Mini-Organe in vivo → ,Organoide‘

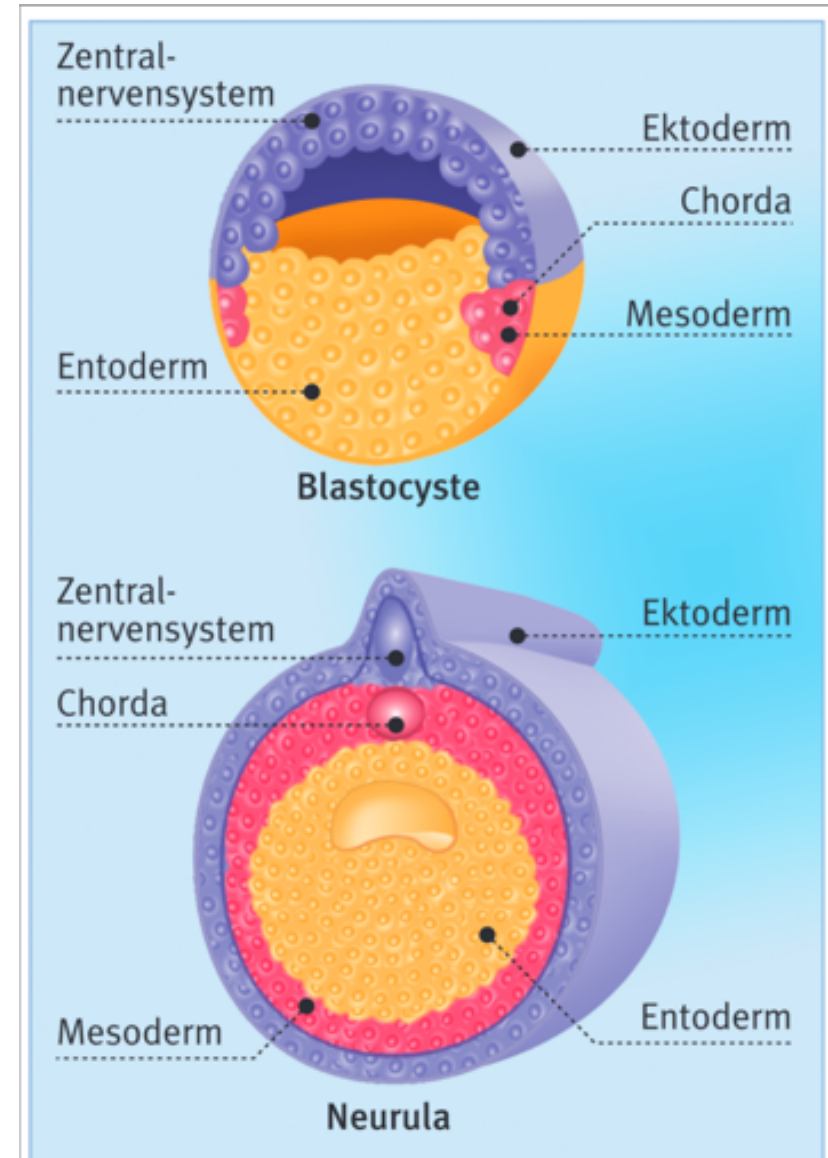
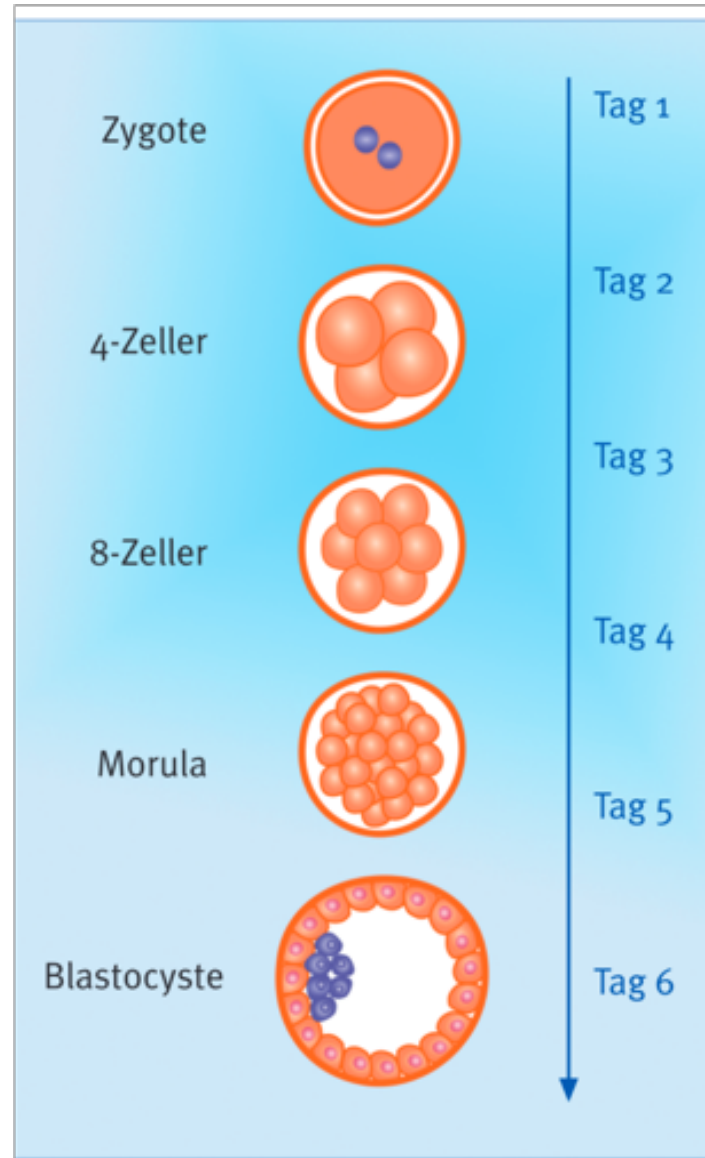


Stammzellen bilden Mini-Organe in vivo → ,Organoide‘

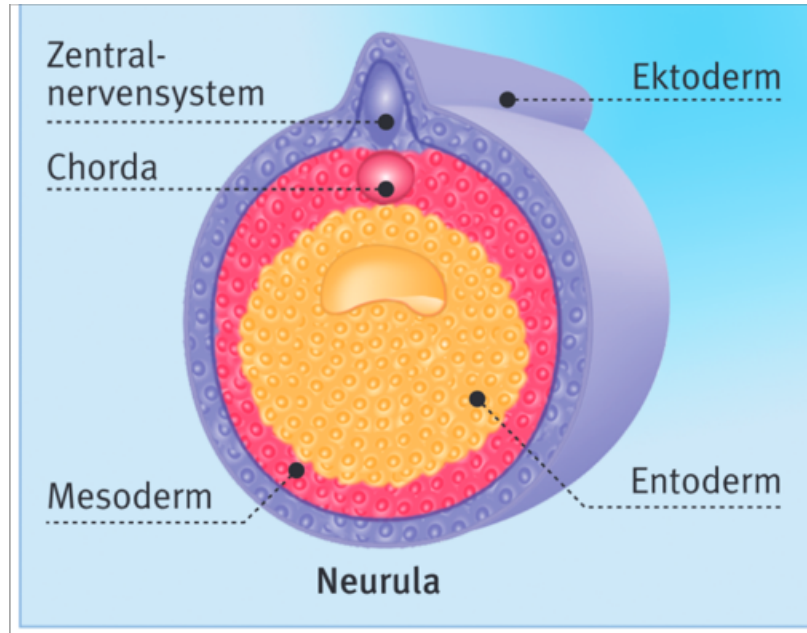
Stammzellen können ,Organoide‘ bilden,
aber warum bilden Darm-Stammzellen nur neue Darmzellen?

Dies hat seinen Ursprung in der Embryonalentwicklung!!!

Embryonalentwicklung



Embryonalentwicklung – die drei Keimblätter

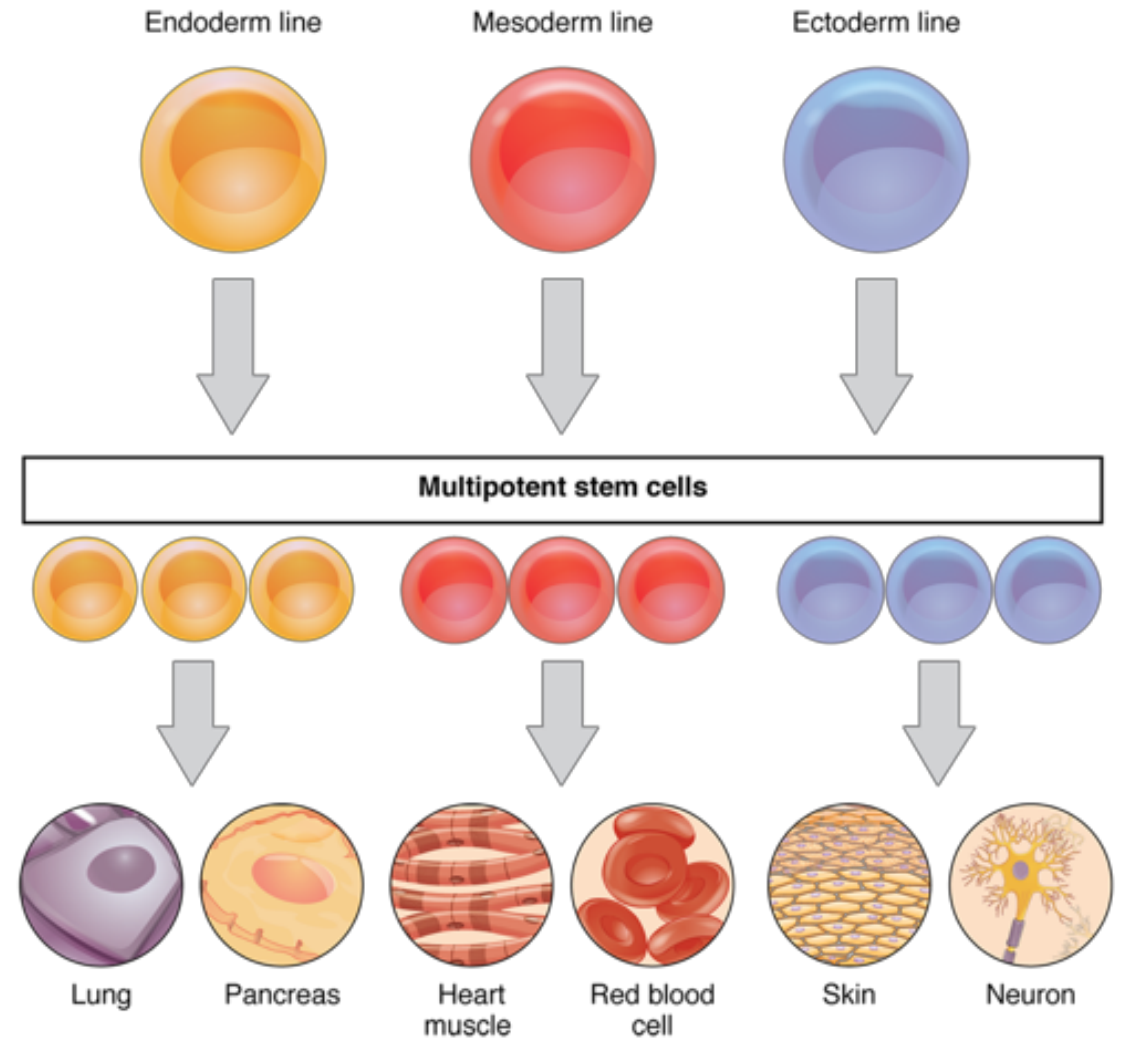
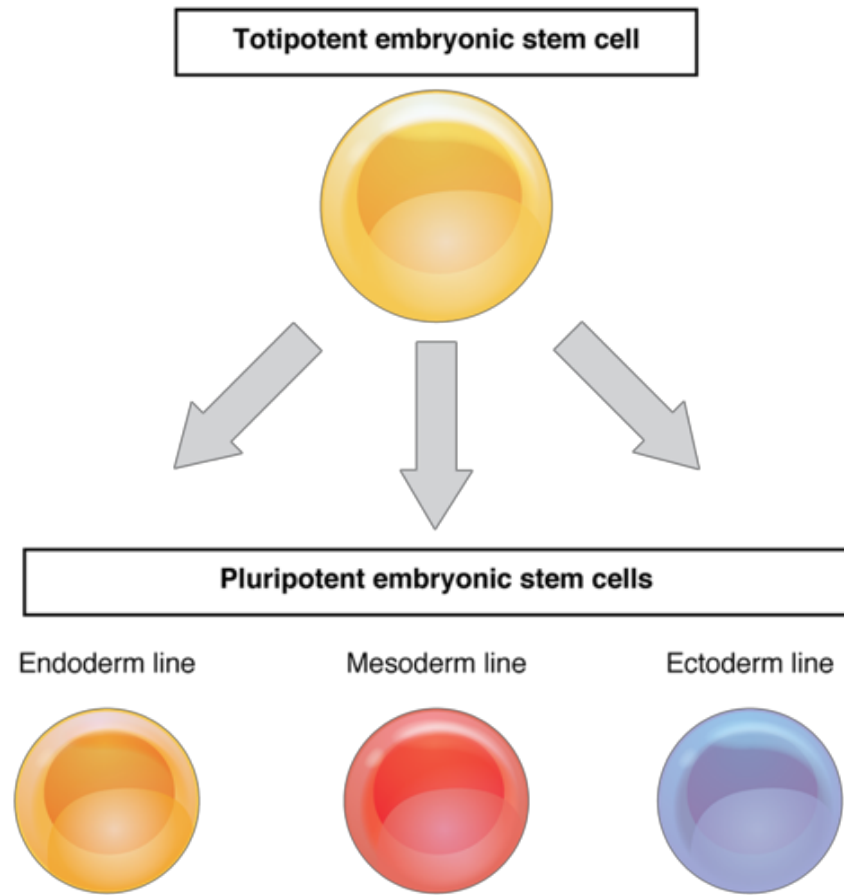


- **Ektoderm:** Haut (Cutis), Nervensystem, Sinnesorgane, Zähne
- **Mesoderm:** Knochen, Muskulatur, Bindegewebe, Herz, Blutgefäße, Milz, Lymphknoten, Lymphgefäße, Nebenniere, Nieren, Keimdrüsen, innere Geschlechtsorgane, Mikroglia
- **Entoderm:** Verdauungstrakt, Leber, Pankreas, Schilddrüse, Thymus, Atmungstrakt, Harnblase, Harnröhre

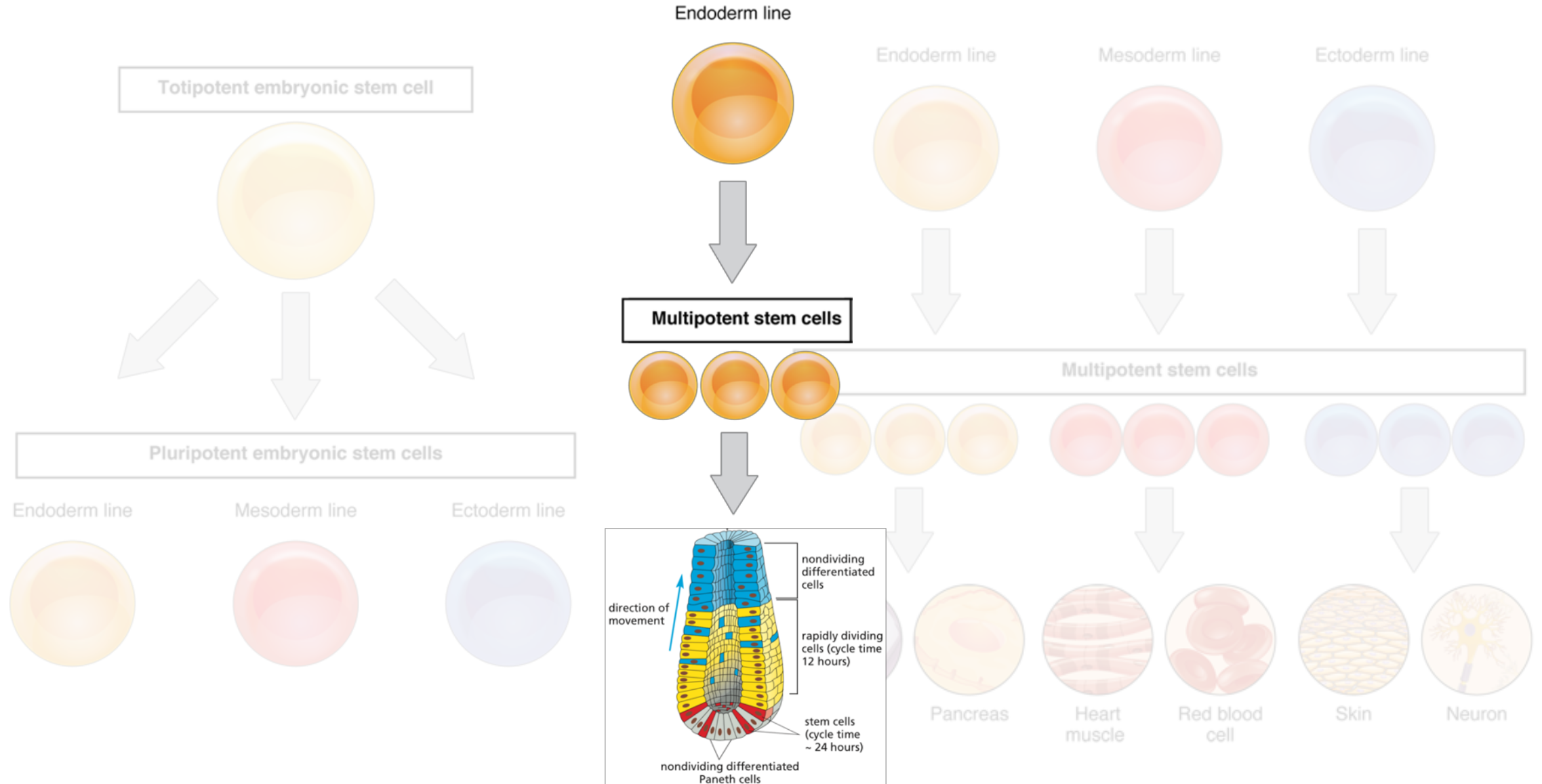
Potenzdefinition von Stammzellen

- die Zellen eines Embryos bis zum 8-Zellstadium sind **totipotente (alles könnende) embryonale Stammzellen (ES)**, d.h. sie können in geeigneter Umgebung noch zu kompletten Organismen heranwachsen.
- nach der Einnistung der Blastocyste sind die **ES** jedoch nur noch **pluripotent (viel könnend)**, d.h. sie sind nur noch in der Lage, sich zu Zellen der drei Keimblätter **Ektoderm, Entoderm, Mesoderm** und der **Keimbahn** zu entwickeln.
- **Multipotent** nennt man Stammzellen, die sich noch zu den verschiedenen Zelltypen einer Linie entwickeln können. Hierzu gehören auch die **adulten Stammzellen (AS)**, welche nur noch organische Zellen bilden können.

Potenzdefinition von Stammzellen



Intestinale Stammzellen sind multipotent



Stammzellen und Geweberegeneration

Wird ein Stück des Darms entfernt wächst dieser nicht nach.

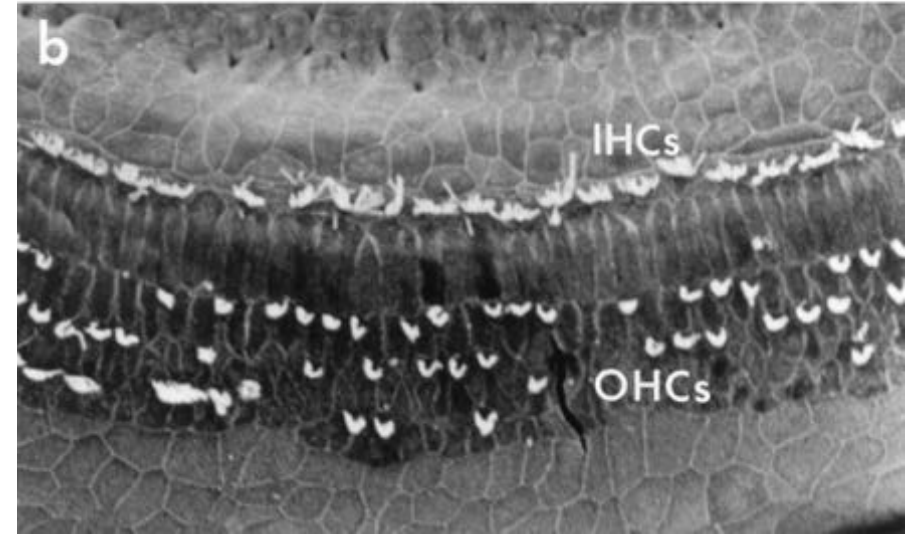
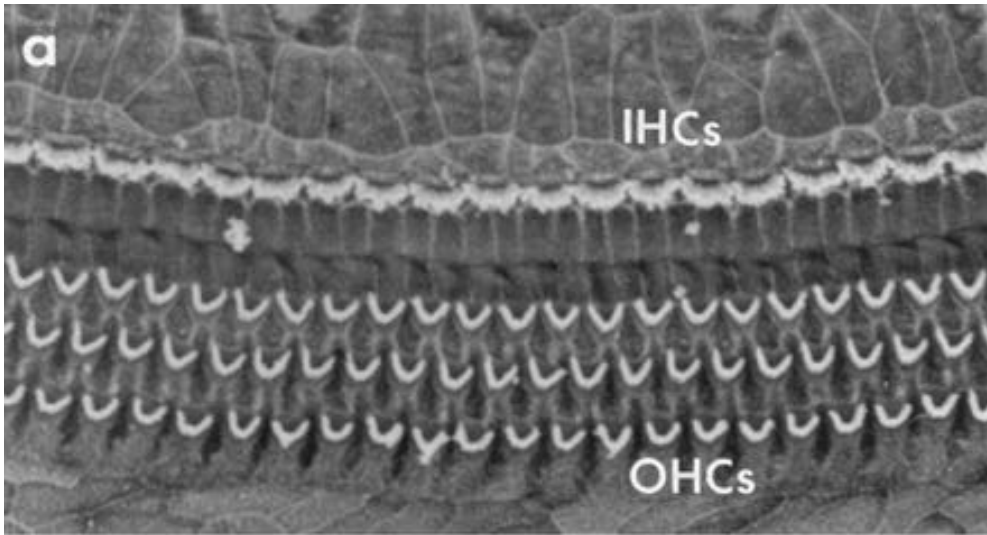
Was passiert mit der Leber?



- Hepatozyten (**ausdifferenzierte!** Leberzellen) teilen sich normalerweise sehr langsam und leben für etwa 1 Jahr
- Bei einer Schädigung der Leber können diese Zellen innerhalb weniger Wochen das Gewebe ‚auffüllen‘

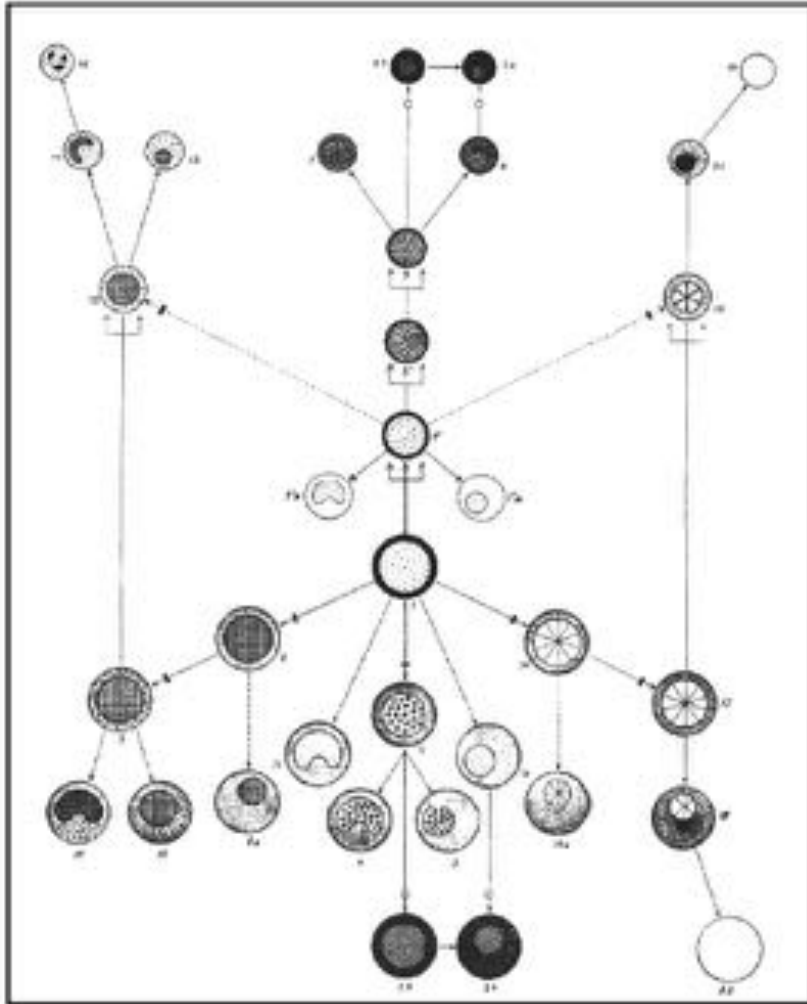
Stammzellunabhängige Geweberegeneration!

Manche Gewebe lassen sich nicht regenerieren



Haarzellen im Ohr können sich nicht regenerieren

Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems

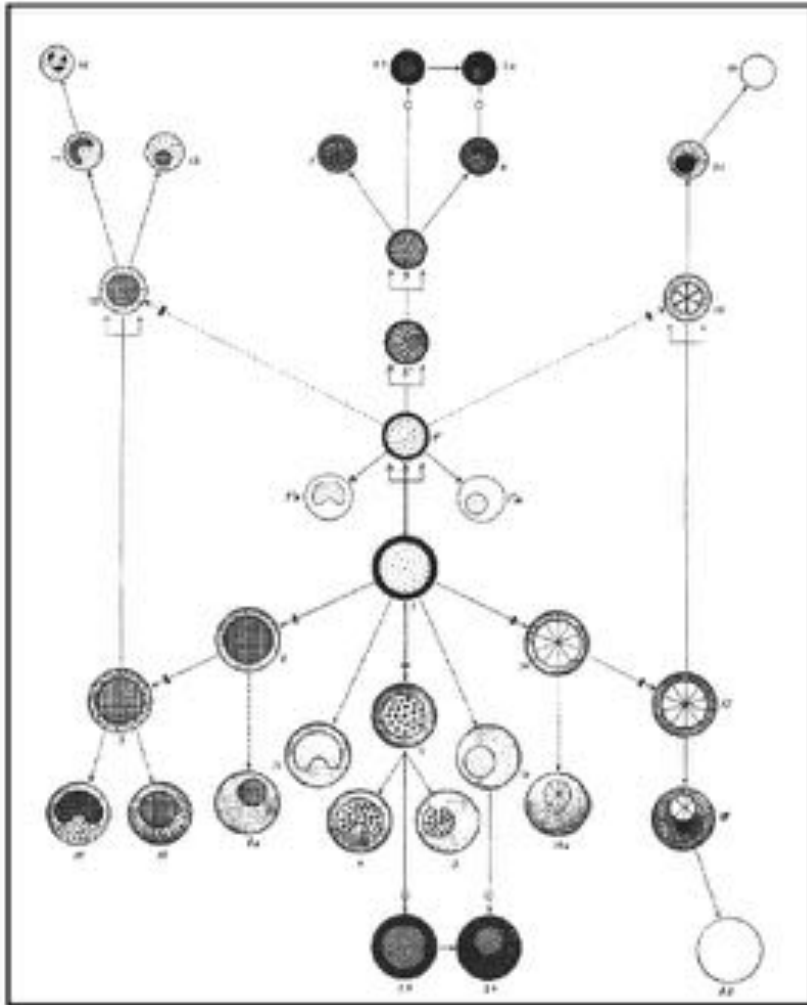


Wo befinden sich die blutbildenden Stammzellen?!?

Artur Pappenheim (1905)

Atlas der menschlichen Blutzellen

Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems



Artur Pappenheim (1905)

Atlas der menschlichen Blutzellen

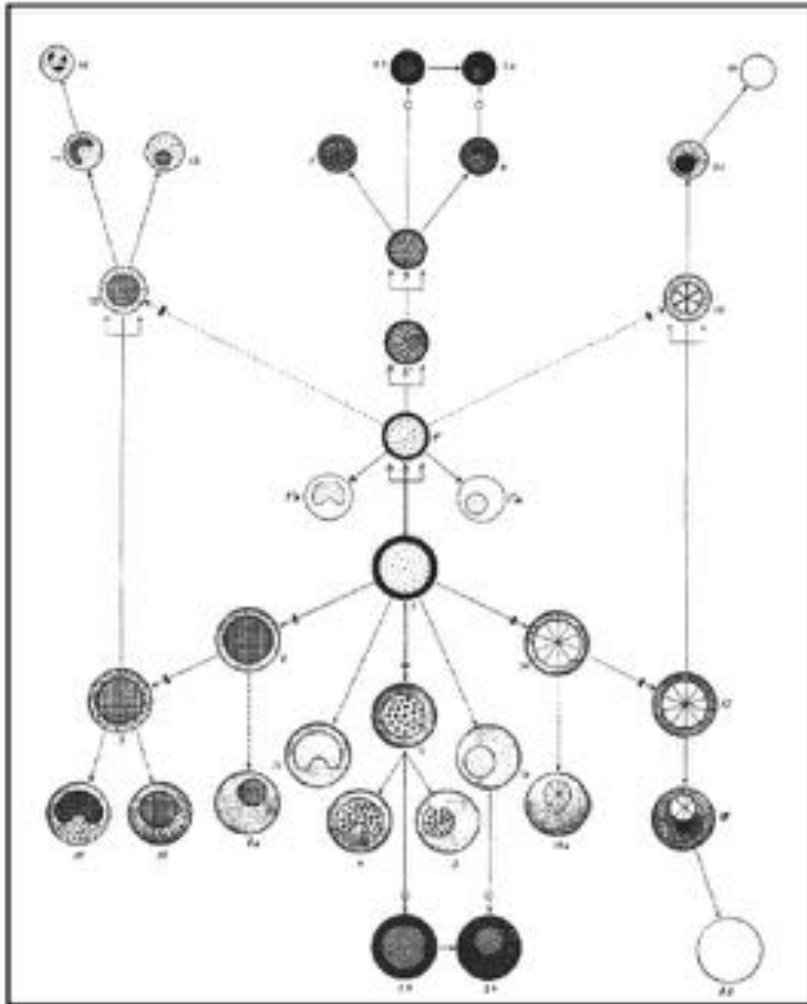
Wo befinden sich die blutbildenden Stammzellen?!?

Till and McCulloch, 1963

x-irradiation halts blood cell production; mouse would die if no further treatment were given



Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems

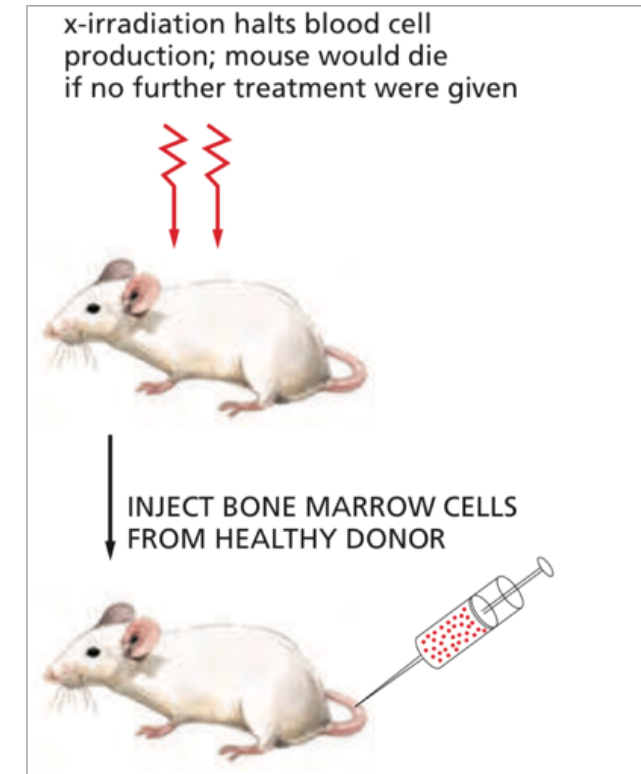


Artur Pappenheim (1905)

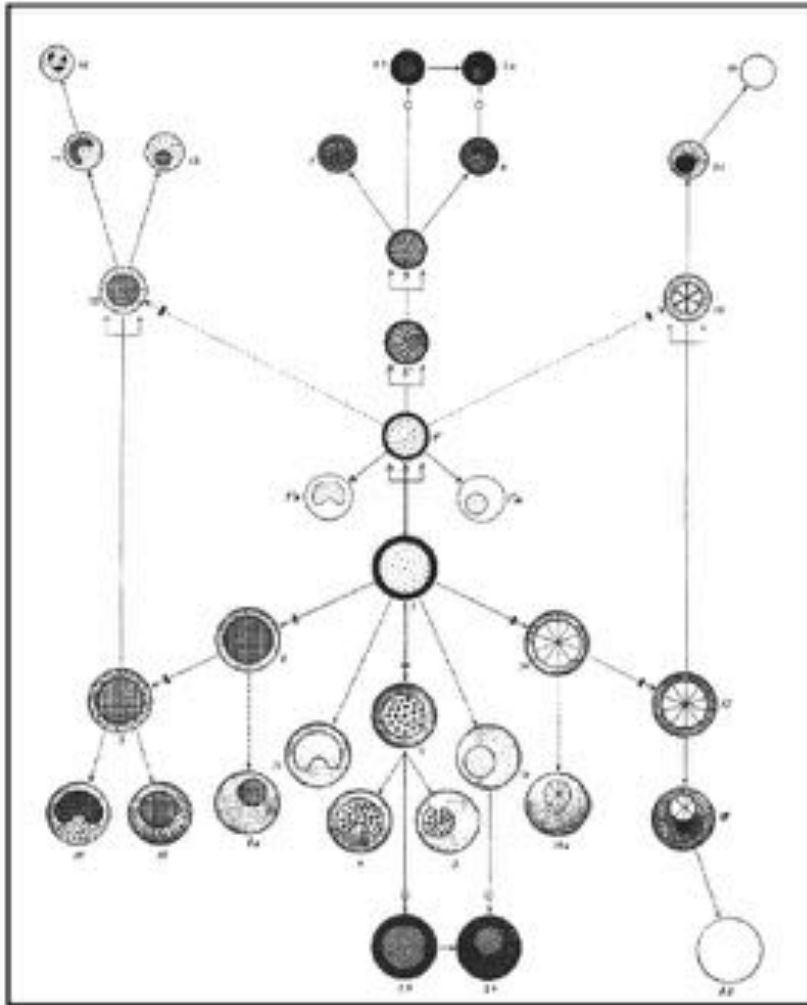
Atlas der menschlichen Blutzellen

Wo befinden sich die blutbildenden Stammzellen?!?

Till and McCulloch, 1963



Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems

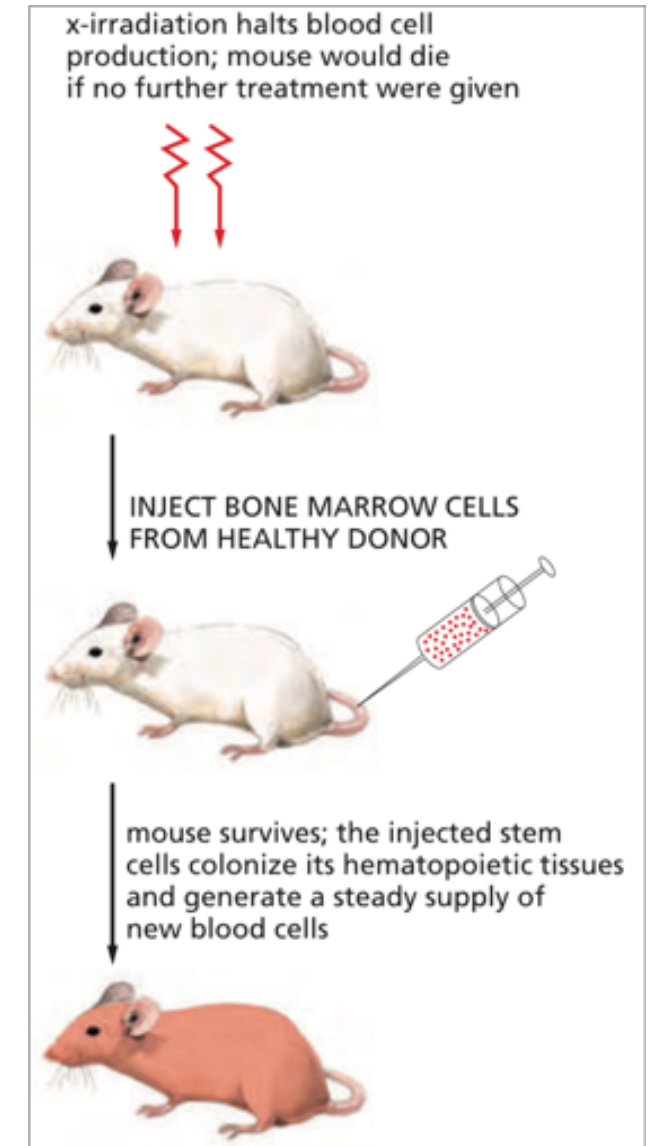


Artur Pappenheim (1905)
Atlas der menschlichen Blutzellen

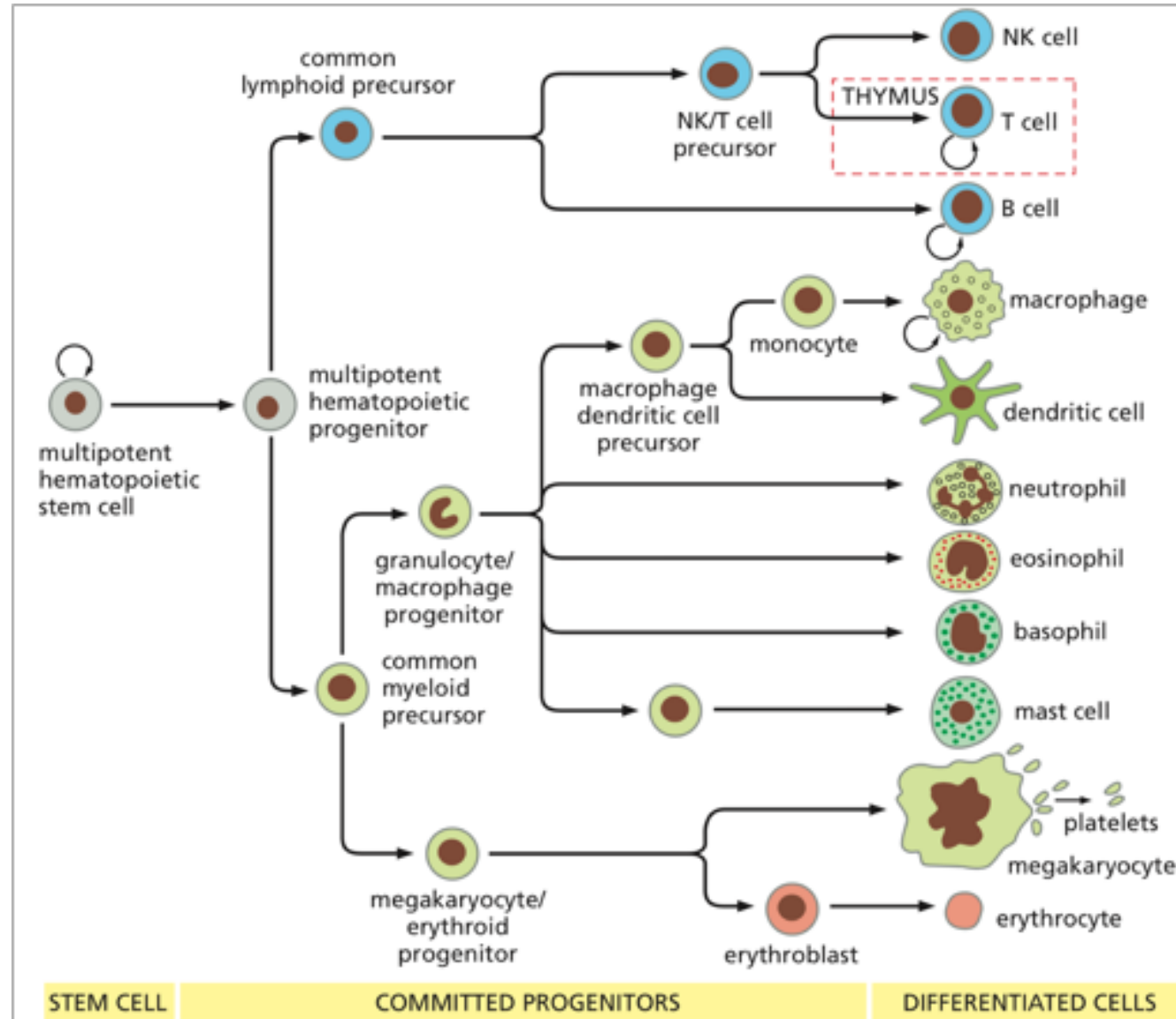
Wo befinden sich die blutbildenden
Stammzellen?!?

Till and McCulloch, 1963

Im Knochenmark!!!



Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems



Stammzellpotenzen - Zusammenfassung

- Totipotent:

aus diesen Zellen entsteht ein vollständiger Organismus;

befruchtete Eizelle (Zygote)

- Pluripotent:

diese Zellen können in endodermale, mesodermale und ektodermale Zellen differenzieren;

Embryonale Stammzellen

- Multipotent:

aus diesen Zellen entstehen sämtliche differenzierte Zellen eines Gewebes / Organs;

Hämatopoetische Stammzelle

- Unipotent:

aus diesen Stammzellen entsteht ein einziger Zelltyp;

Spermatogoniale Stammzelle

Embryonale Stammzellen

Spermatogoniale Stammzelle

befruchtete Eizelle (Zygote)

Hämatopoetische Stammzelle

Stammzellen und Medizintechnik – Wozu? Weshalb? Warum?

- Knochenmarktransplantation
- Tissue Engineering!



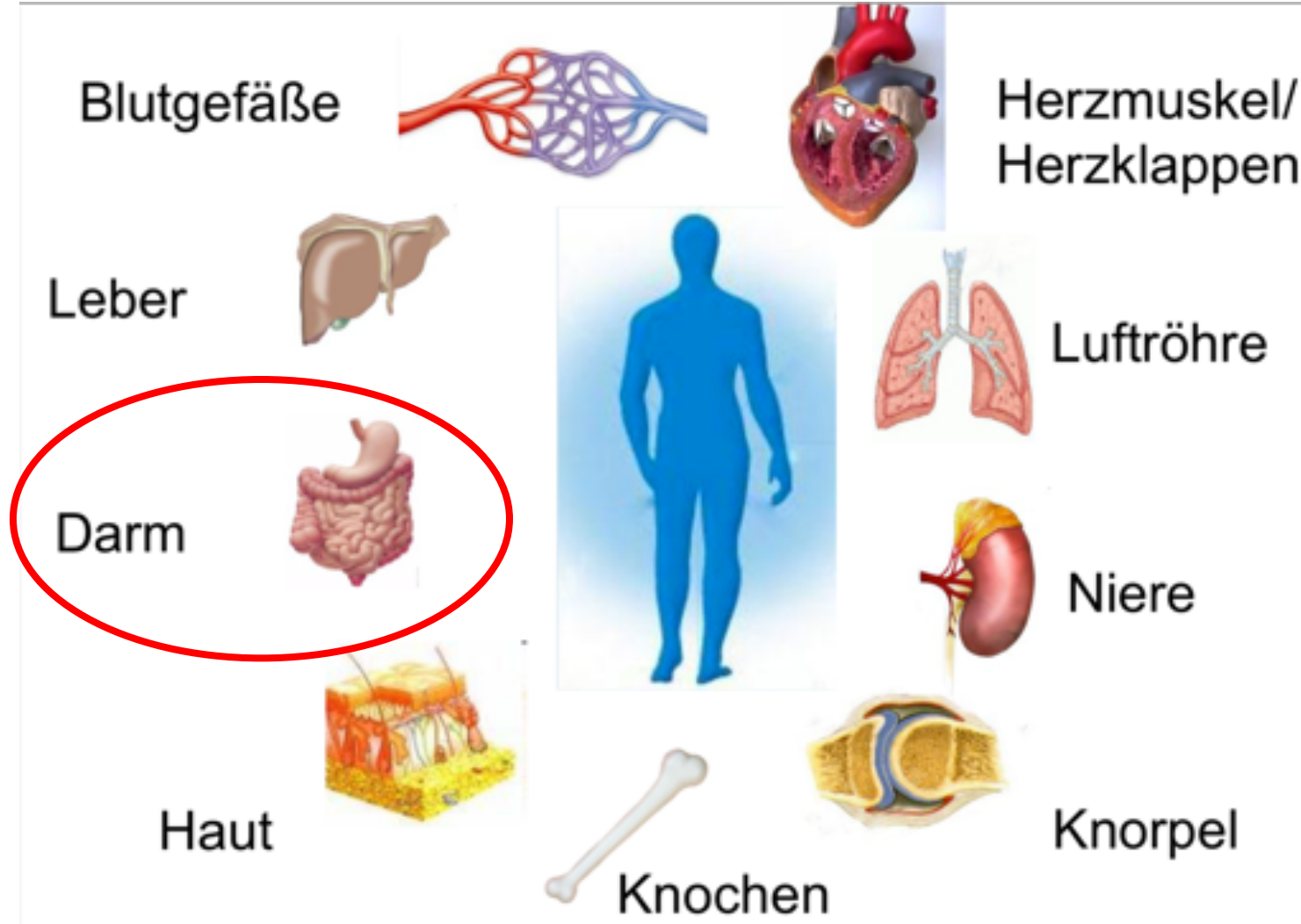
http://69.167.135.219/files/owm/imagecache/norrmal/files/photos/sn0503_f2i1b.jpg

Chronische Wunden

- Genug Ausgangsmaterial ist vorhanden
- Zeit spielt eine untergeordnete Rolle

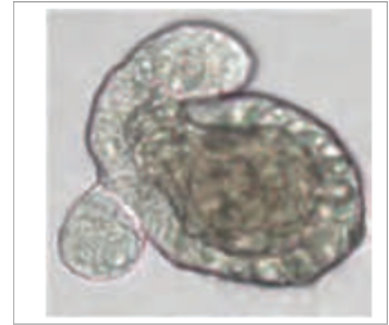
Stammzellen und Medizintechnik – Wozu? Weshalb? Warum?

Welche Gewebe wollen wir nachbauen?



Stammzellen und Medizintechnik – Wozu? Weshalb? Warum?

1. Darmstammzellen aus gesunder Maus isoliert
2. ‚Gesundes‘ Organoid-Modell etabliert
3. Mäuse mit Dextran Sodium Sulfate (DSS) behandelt → Colitis ulcerosa
4. Gesunde Organoide in Darm der kranken Mäuse injiziert
5. Organoide besiedeln den Darm und ‚reparieren‘ die Entzündung



Stammzellen – Woher? → Adulte Stammzellen

- Aus verschiedenen Geweben/Blut isolierbar
- autolog verwendbar (gleicher Spender wie Empfänger)
- Hohes Proliferationspotential
- Multipotent, hohes Differenzierungspotential

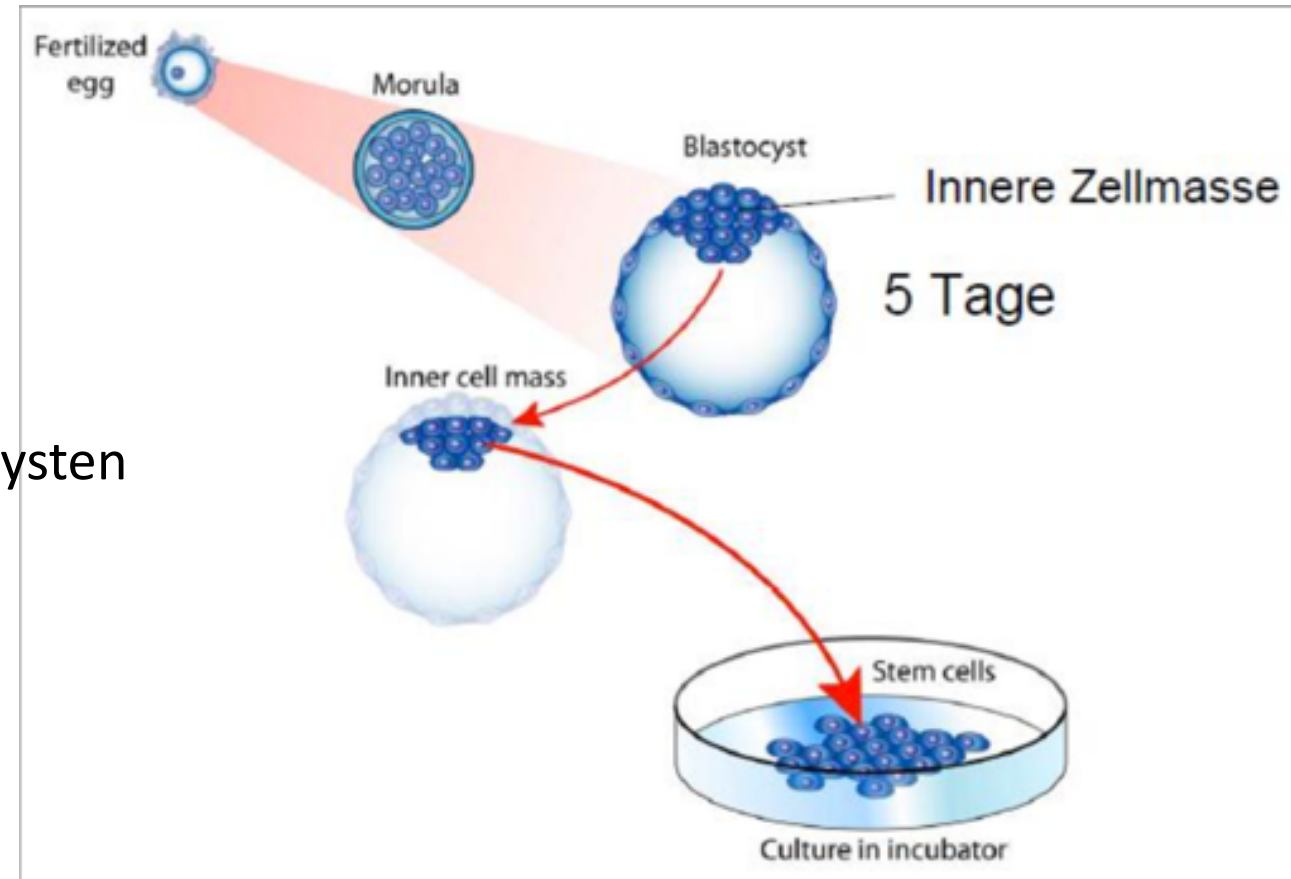
aber

- Verfügbarkeit von Biopsiematerial eingeschränkt
- Isolation und Kultivierung zeitintensiv
- Nicht immer gute Differenzierungsprotokolle verfügbar
- Gefahr der Entartung -> Krebs

Stammzellen – Woher? → Embryonale Stammzellen

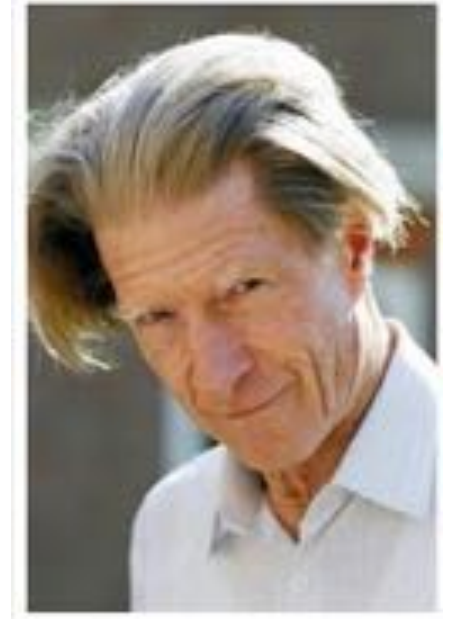
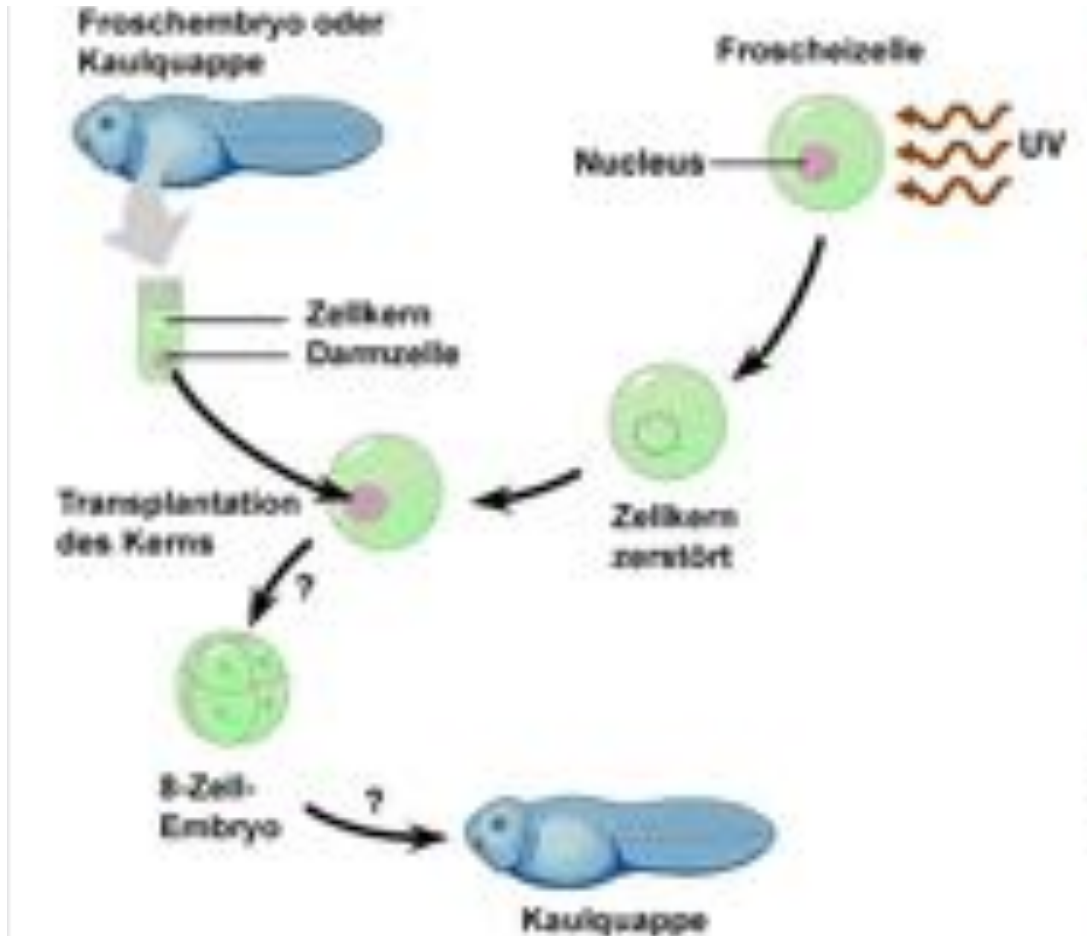
Gewinnung:

- Erstmals 1981 aus der Maus isoliert
- Aus „überschüssigen“ Embryonen nach *in vitro* Fertilisation (IVF)
- Isolation aus der inneren Zellmasse von Blastozysten
- Ethisch sehr umstritten
- Aktuelle Gesetzeslage in Deutschland verbietet Forschung mit embryonalen Stammzellen



Stammzellen – Klonierung durch Kerntransfer

Sämtliche Gene, die den Bauplan für einen Organismus beinhalten, sind in jeder Körperzelle vorhanden. Allerdings wird je nach Spezialisierung der jeweiligen Zelle ein bestimmter Anteil aller Gene abgeschaltet, da diese nicht benötigt werden.



John Gurdon entdeckte, dass der Zellkern einer Körperzelle von einer Kaulquappe, eingebracht in eine Froscheizelle mit zerstörtem Zellkern, zur Entwicklung einer Kaulquappe führt: **Nobelpreis für Medizin 2012.**

Stammzellen – Woher? → Klonen?



Dolly – das erste geklonte höhere Lebewesen



Stammzellen – Woher? → Induzierte pluripotente Stammzellen

Cell 126, 663–676, August 25, 2006 ©2006 Elsevier Inc.

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Cell

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

*Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

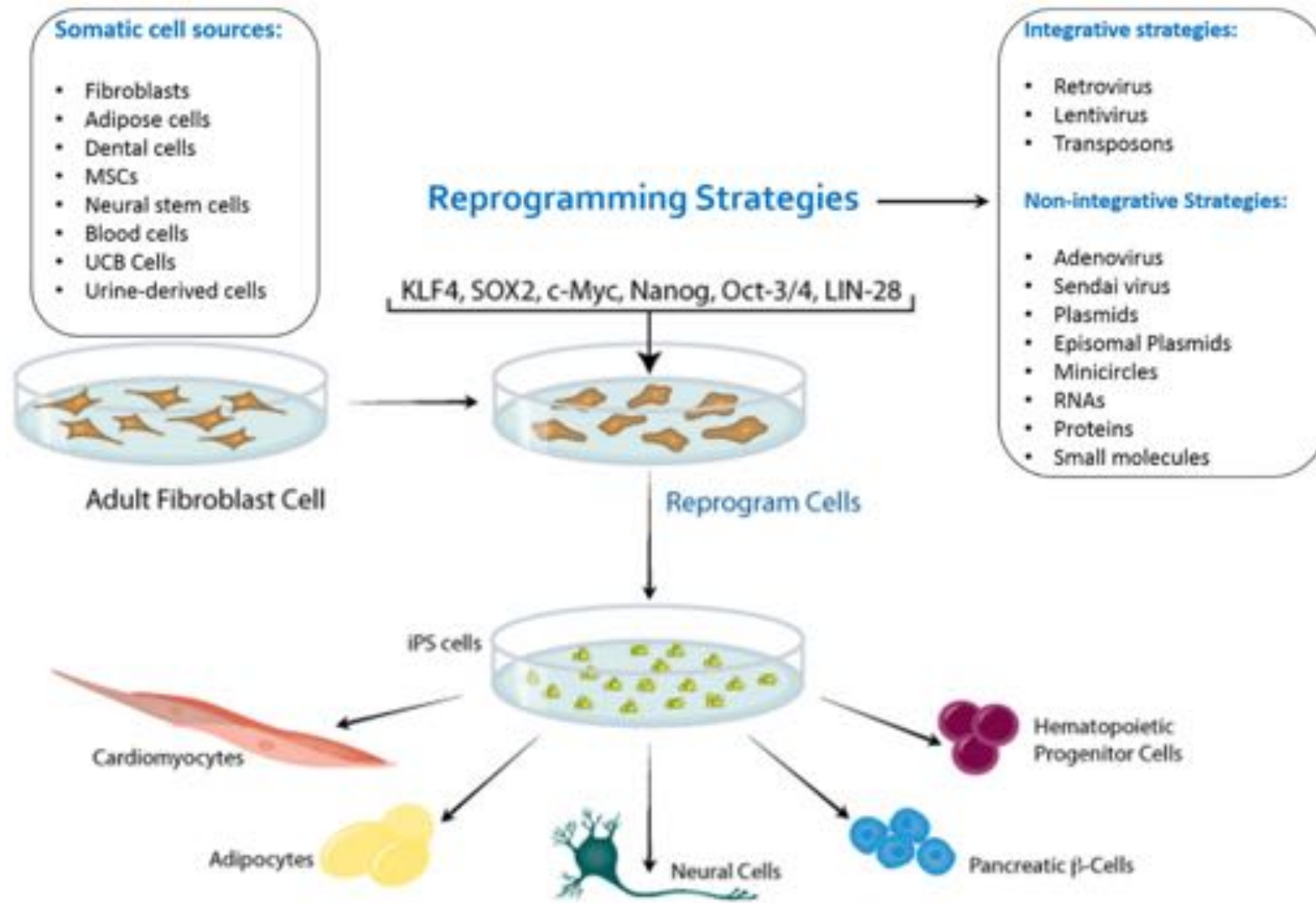
DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen)
sind pluripotente Stammzellen, die durch künstliche
Reprogrammierung von nicht-pluripotenten
somatischen Zellen entstanden sind.



Shinya Yamanaka erhielt für die Entwicklung der iPS-Technologie 2012 den Nobelpreis für Medizin.

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)



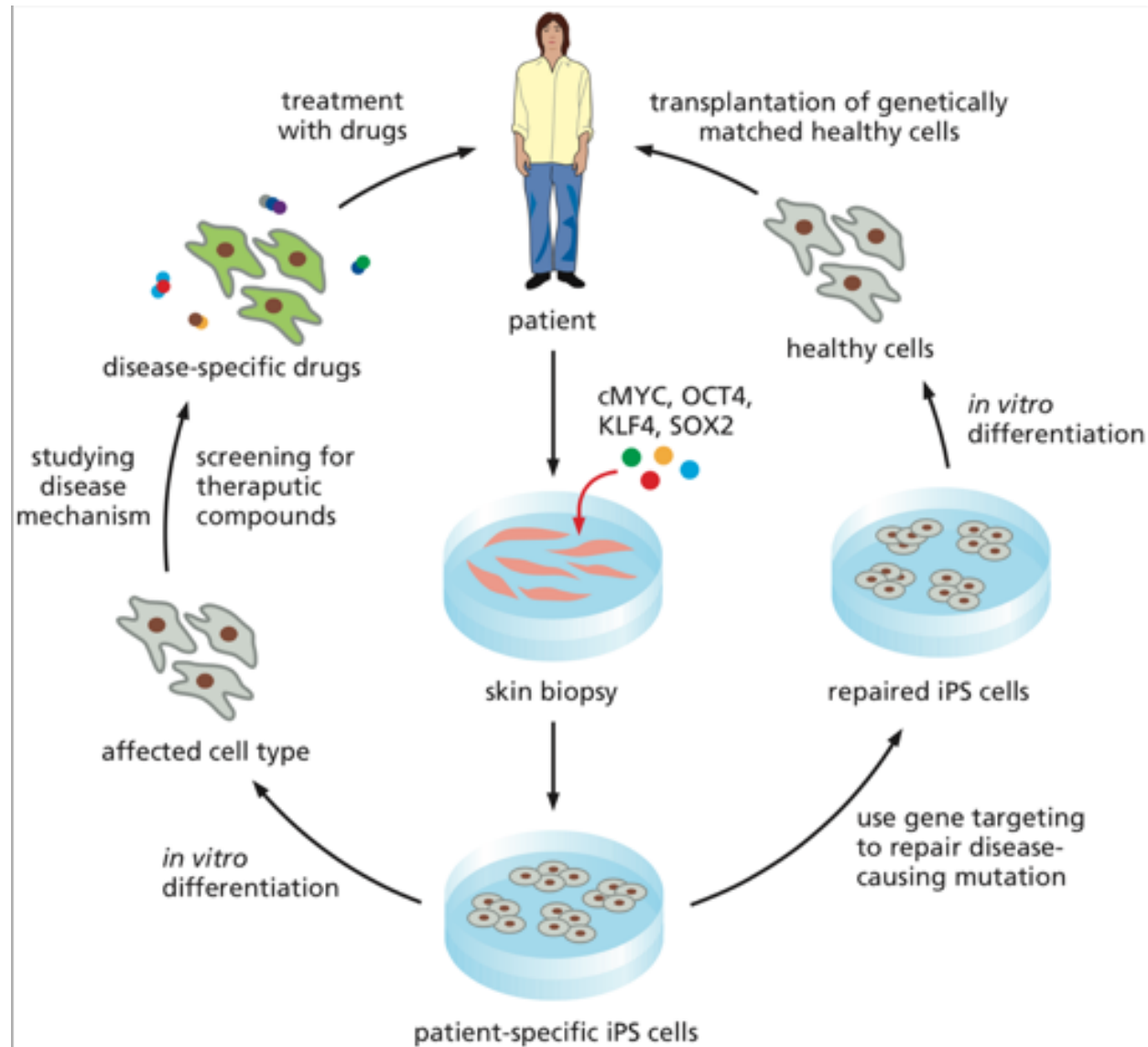
Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)

- Theoretisch unbegrenzt proliferationsfähig (mitverantwortlich: hohe Telomerase-Aktivität)
- Hohe Proliferation
- Pluripotent, hohes Differenzierungspotential (in alle Zelltypen differenzierbar)
- Adulte Zellen können zur Generierung von IPS Zellen genutzt werden
- autolog verwendbar (gleicher Spender wie Empfänger)
- Keine ethischen Problematiken

aber

- Aufwendige, sehr teure Kultur
- Nicht immer gute Differenzierungsprotokolle verfügbar
- Gefahr der Entartung -> Krebs
- Reprogrammierungs-/ Differenzierungseffizienz ist noch zu gering
- Reprogrammierung / Differenzierung noch zu zeitintensiv

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)



Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)

Bei all den Vorteilen von iPS...

Nachteile:

- Zellen losgelöst aus Gewebeverband
- Keine Selbstorganisation
- Zell-Zell-Interaktionen nicht adäquat untersuchbar
- Medikamentenscreening in 2D-Kulturen oft nicht reproduzierbar *in vivo*

Vorlesung 6 - Stammzellen und Gewebe

- *Stammzellbiologie und Geweberegeneration ✓*
- *Gewebebildung: Zell-Matrix- u. Zell-Zellkontakt*
- *Extrazelluläre Matrix*

Gewebedefinition und allg. Charakteristika

Ein **Gewebe** ist eine Ansammlung differenzierter Zellen einschließlich ihrer **extrazellulären Matrix**.

Die Zellen eines Gewebes besitzen ähnliche Funktionen und erfüllen gemeinsam die Aufgaben des Gewebes.

Alle Anteile des menschlichen Organismus lassen sich einem Gewebe zuordnen, bzw. sie sind von einem Gewebetyp produziert worden.

- Epithelgewebe
- Binde- und Stützgewebe
- Muskelgewebe
- Nervengewebe

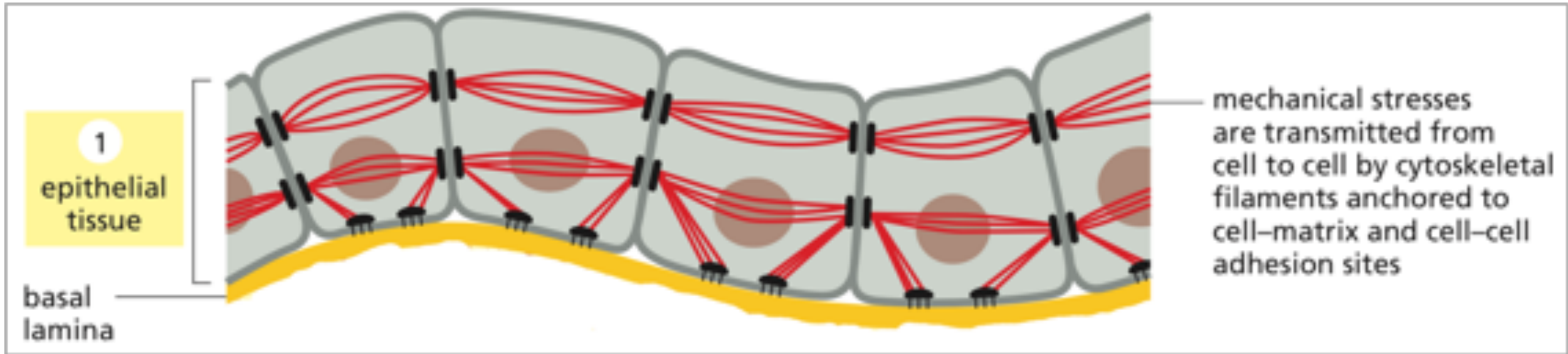
Gewebe - Organe

Gegenüber Geweben sind **Organe**, **Systeme** und **Apparate** eines Organismus folgendermaßen abzugrenzen:

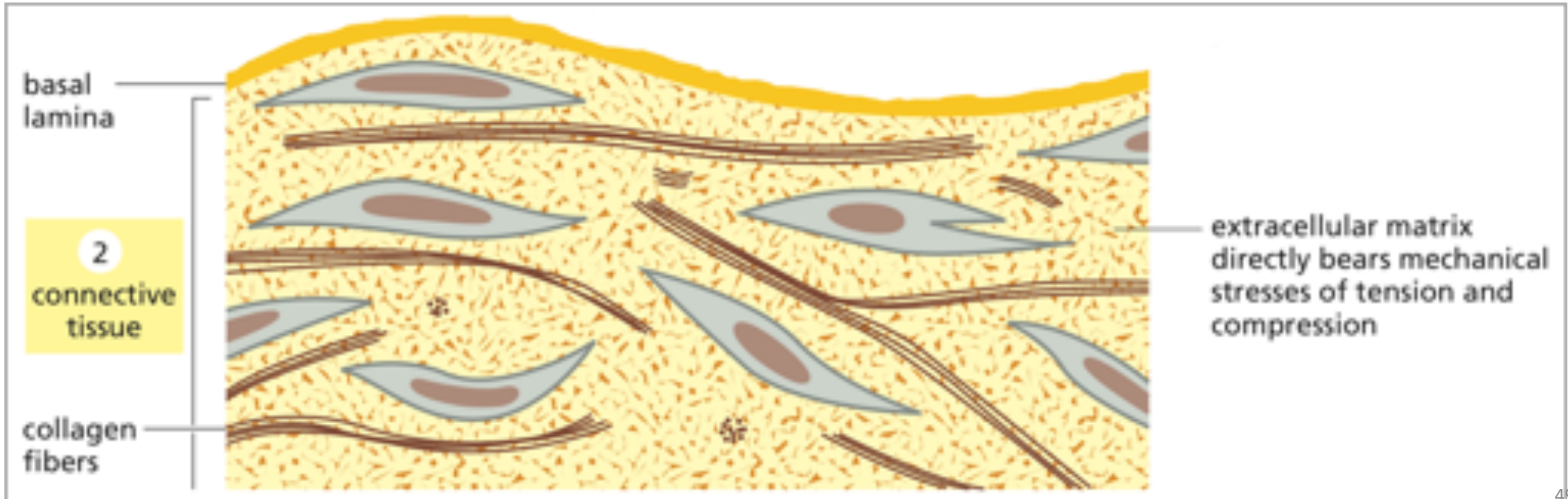
- **Organe** (z.B. Herz, Lunge, Magen, Leber, etc.) sind Körperteile mit einer bestimmten Funktion und einer charakteristischen Bauweise, sind klar abgegrenzt und befinden sich in einer bestimmten örtlichen Lage im Organismus
- **Systeme** sind einheitlich gebaute und funktionell zusammengehörige Strukturen, welche im Organismus eine ausgedehntere Verbreitung haben (Skelett-, Gefäß-, Nervensystem)
- als **Apparate** fasst man Organ- und Systemteile zusammen, die zwar nicht einheitlich gebaut sind, aber funktionell zusammen gehören (Bewegungs-, Atmungs-, Verdauungs-, Urogenitalapparat)

1. Epithelgewebe
2. Binde- und Stützgewebe

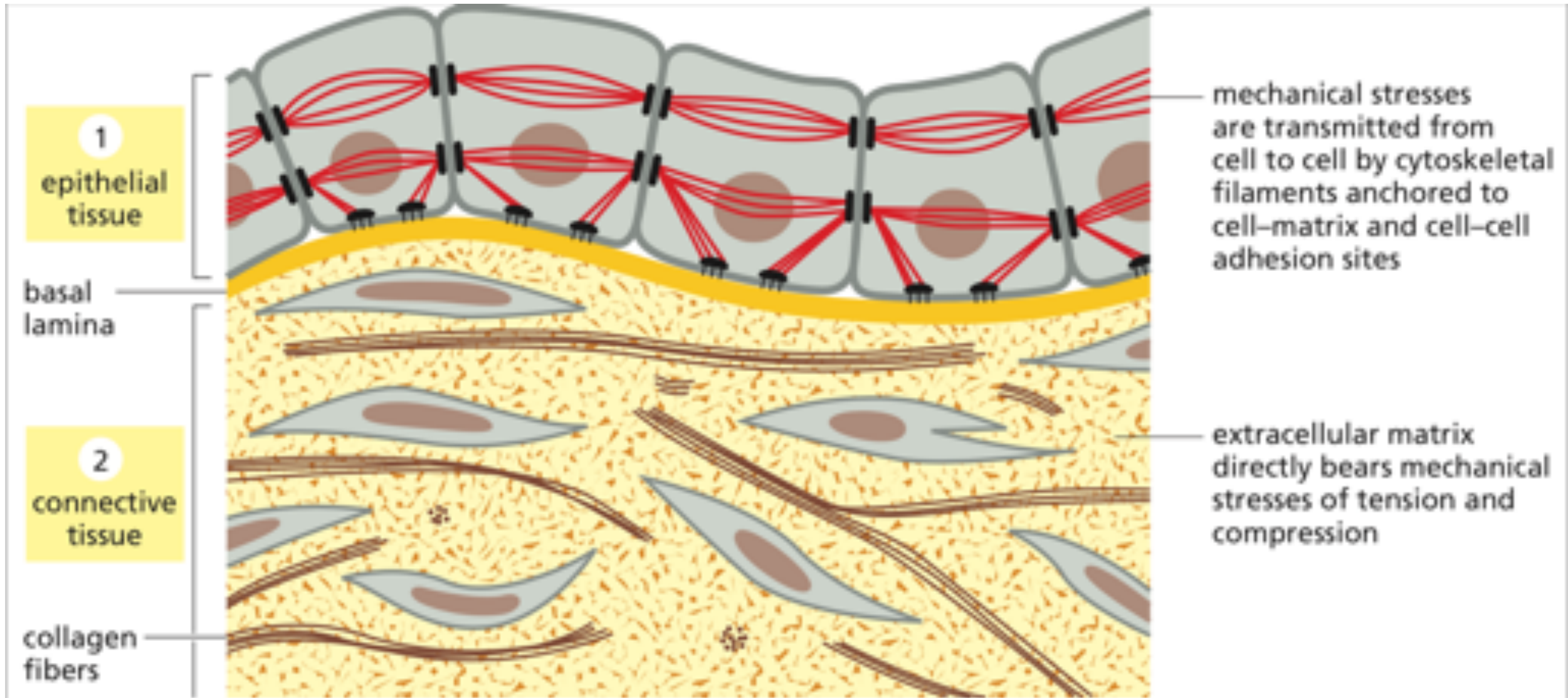
Gewebearten - Epithelgewebe



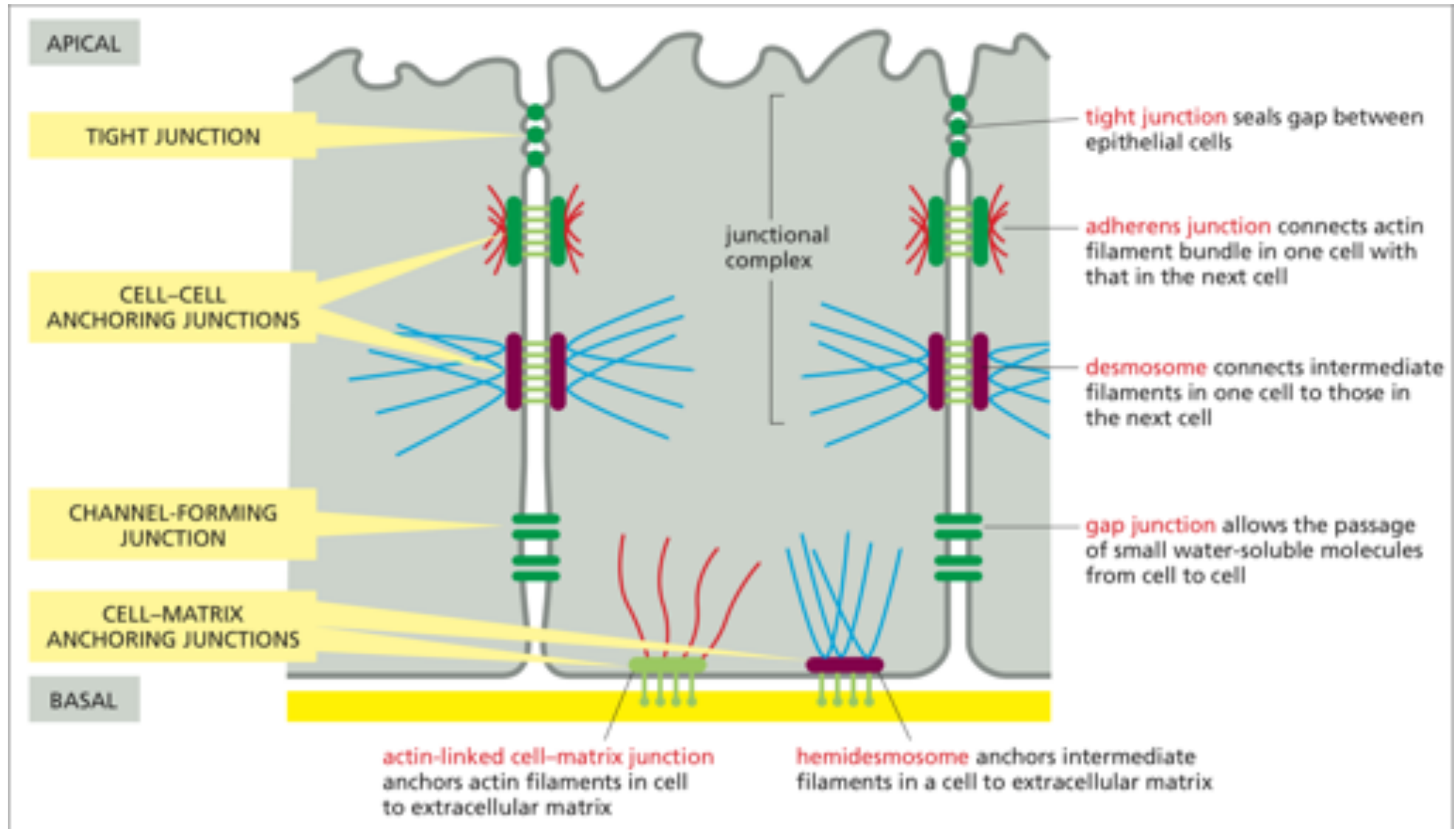
Gewebearten - Bindegewebe



Gewebearten



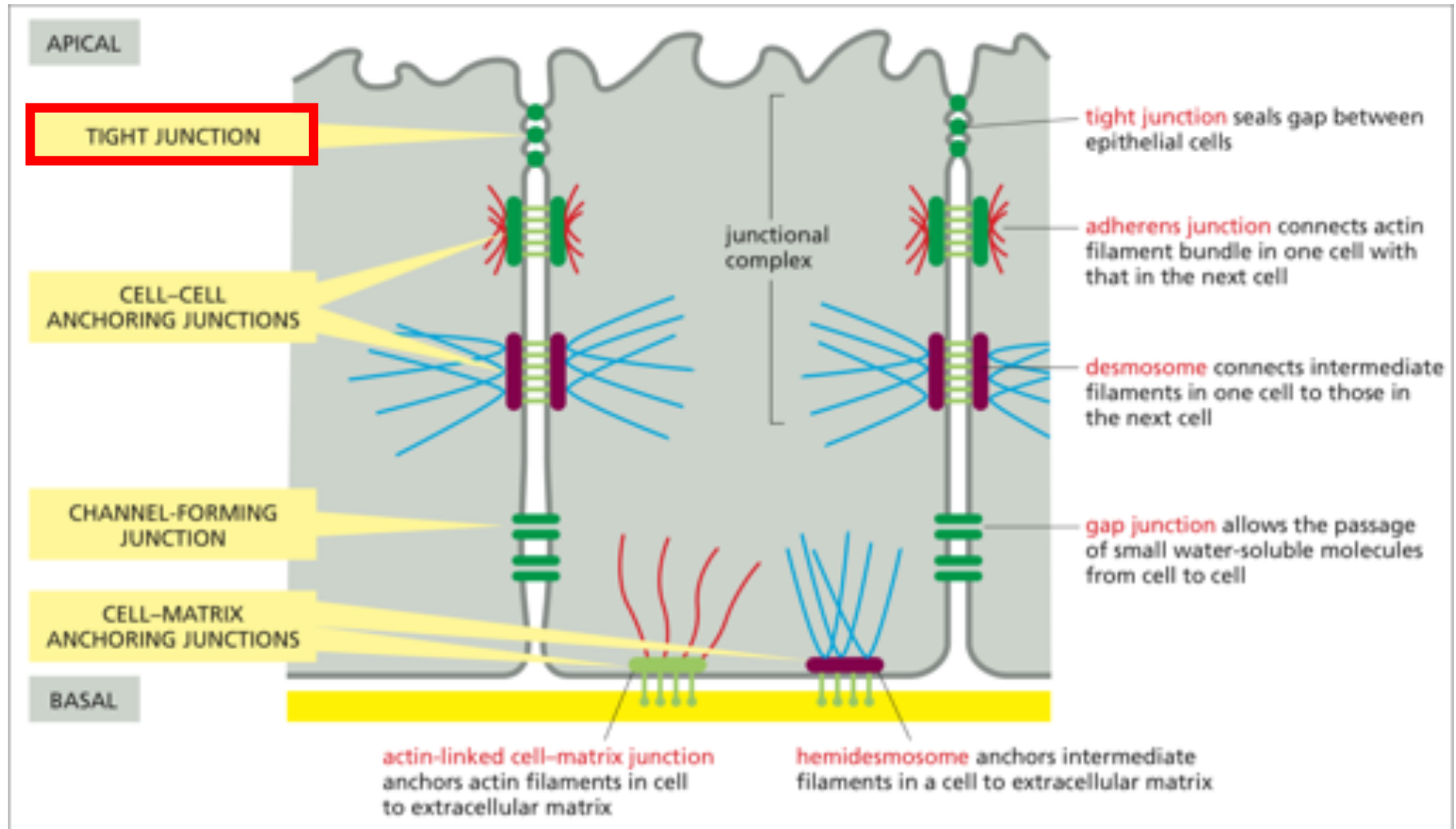
Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte



Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte

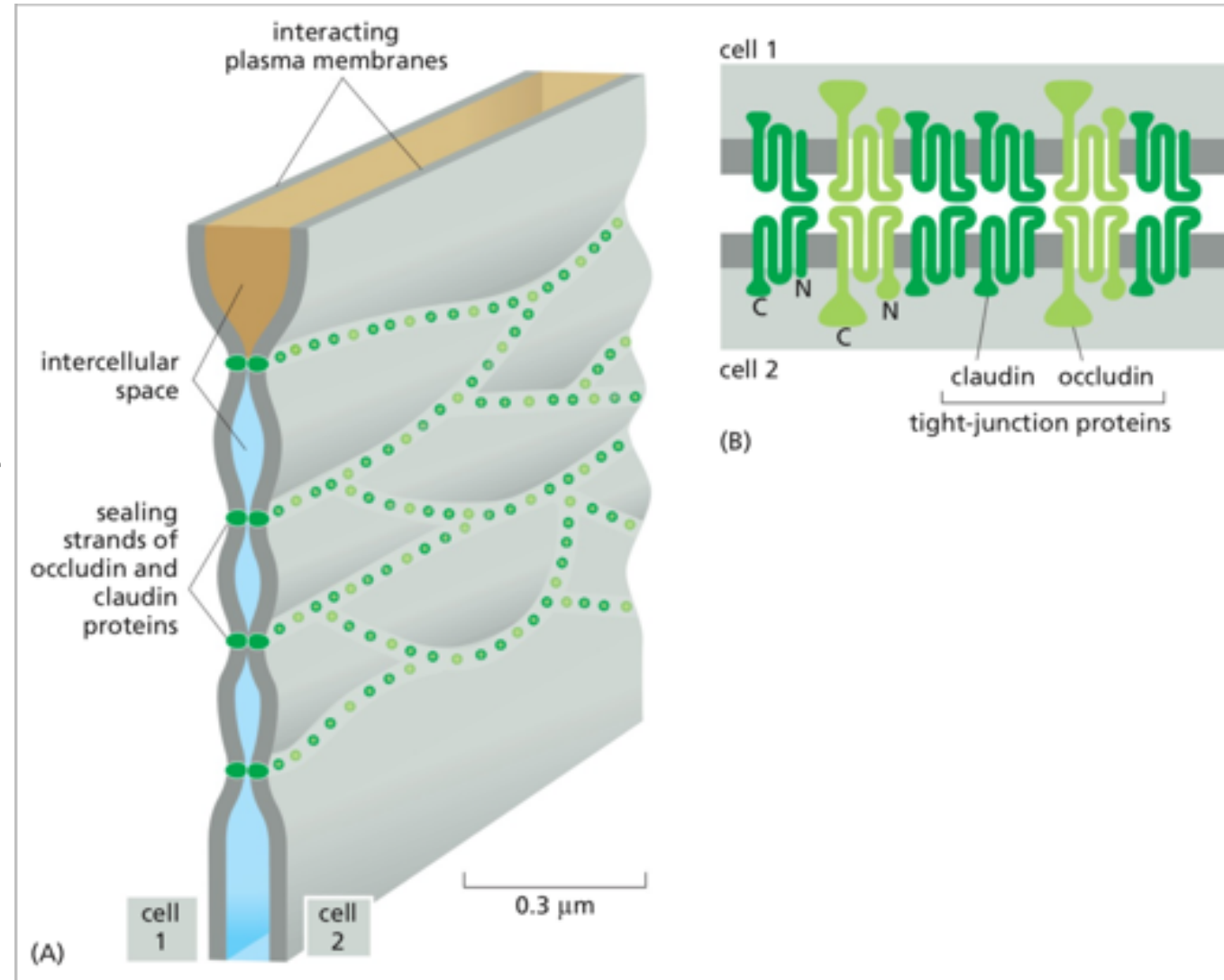
1. Verschließende Verbindungen
 - Tight Junctions (Zell-Zell)
2. Haftende (Anker)verbindungen (*Aktinfilamente*)
 - Adherens Junctions (Zell-Zell)
 - Fokalkontakte (Zell-Matrix)
3. Haftende (Anker)verbindungen (*Intermediärfilamente*)
 - Desmosomen (Zell-Zell)
 - Hemidesmosomen (Zell-Matrix)
4. Kommunizierende Verbindungen
 - Gap Junctions (Zell-Zell)

Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte

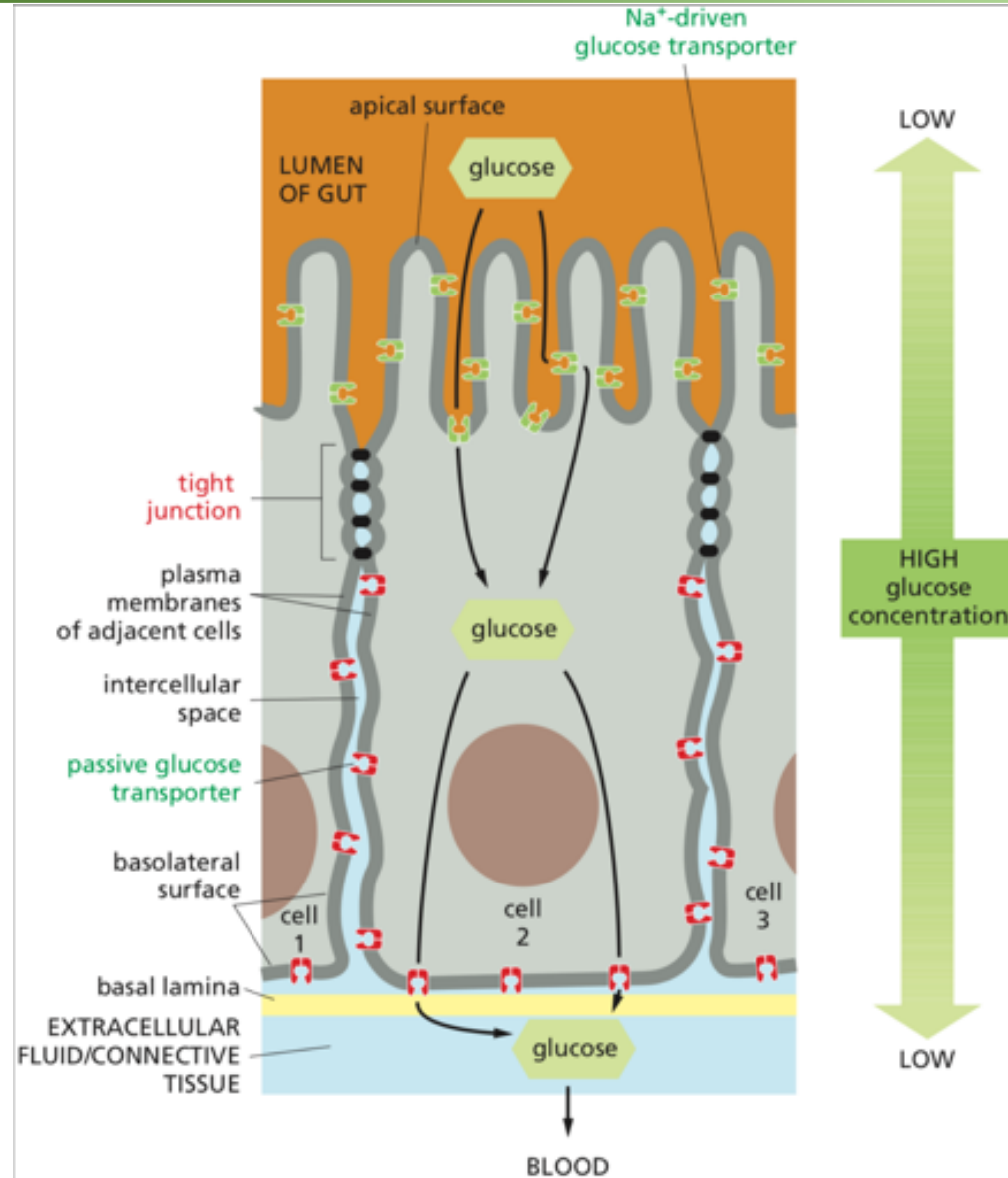


Zell-Zell-Kontakte: 1. Verschließende Verbindungen

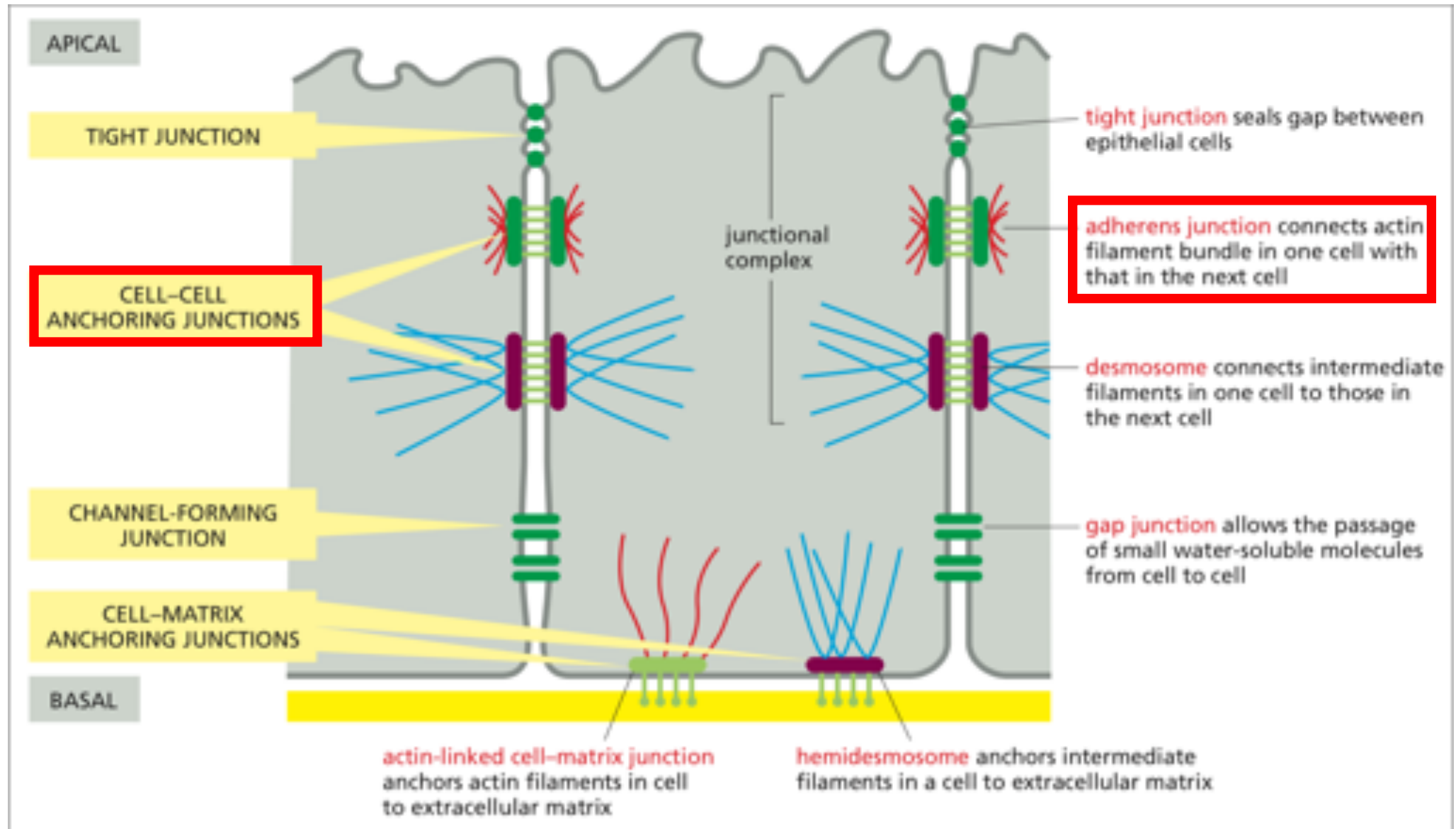
- **Tight junctions** verbinden Zellen eines Epithels:
- Epithelien: selektive permeable Barrieren
- durchlässig für kleine Moleküle
- Hält Polarität der Zellen (Trennung der Membranproteine) aufrecht
- charakteristische Proteine: Occludin und Claudine



Zell-Zell-Kontakte: 1. Verschließende Verbindungen

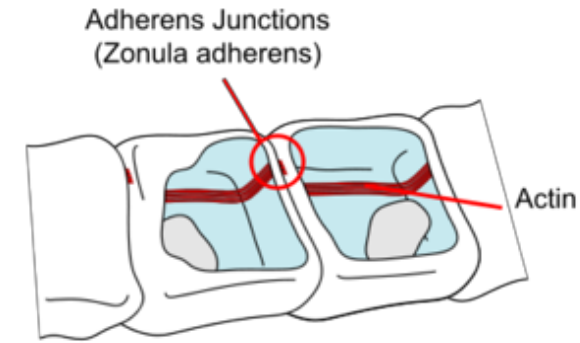


Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte



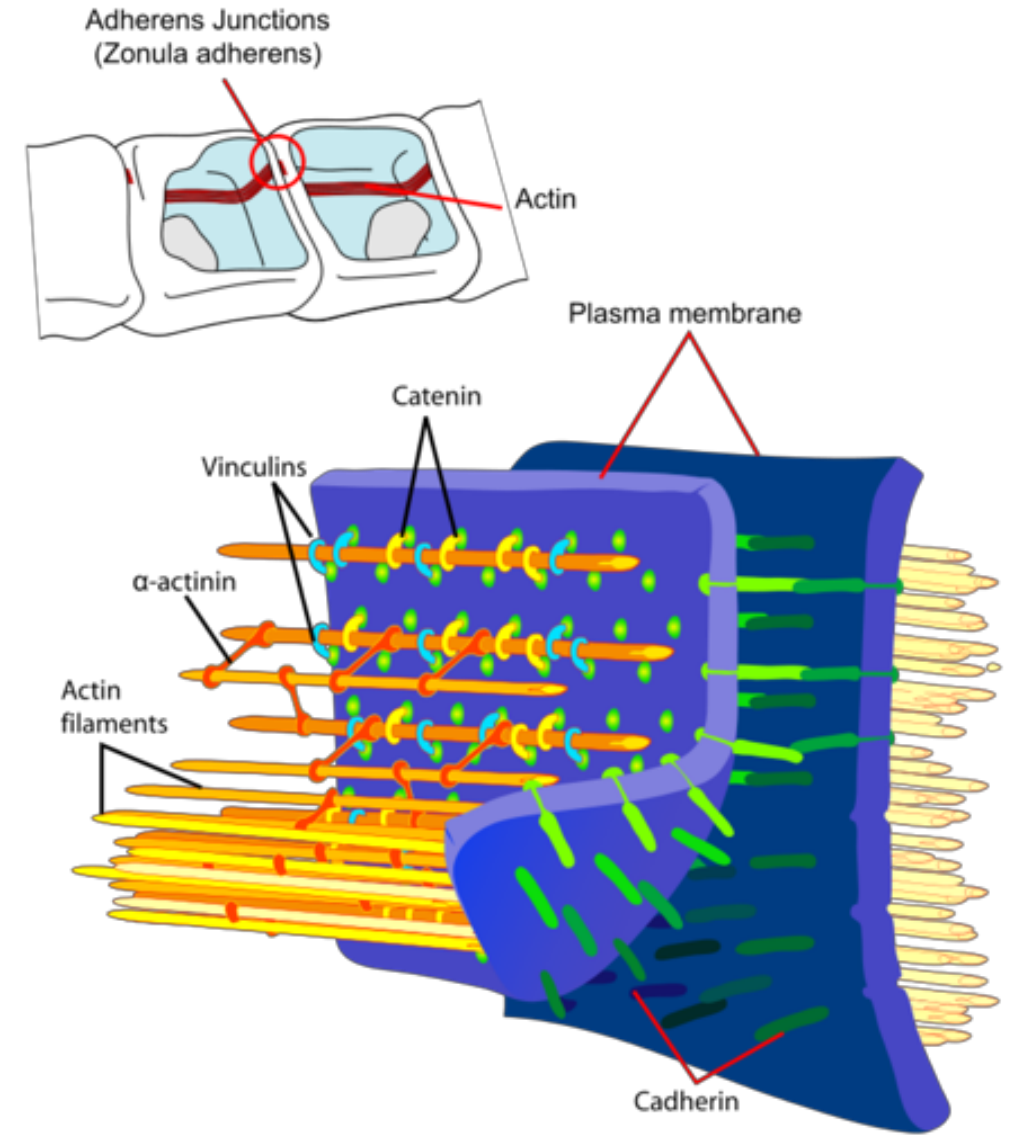
Zell-Zell-Kontakte: 2. Ankerverbindungen – adherens junctions

- Aktinfilamente über Ankerproteine (Vinculin, Catenin und α -Actinin) mit Transmembranprotein verbunden

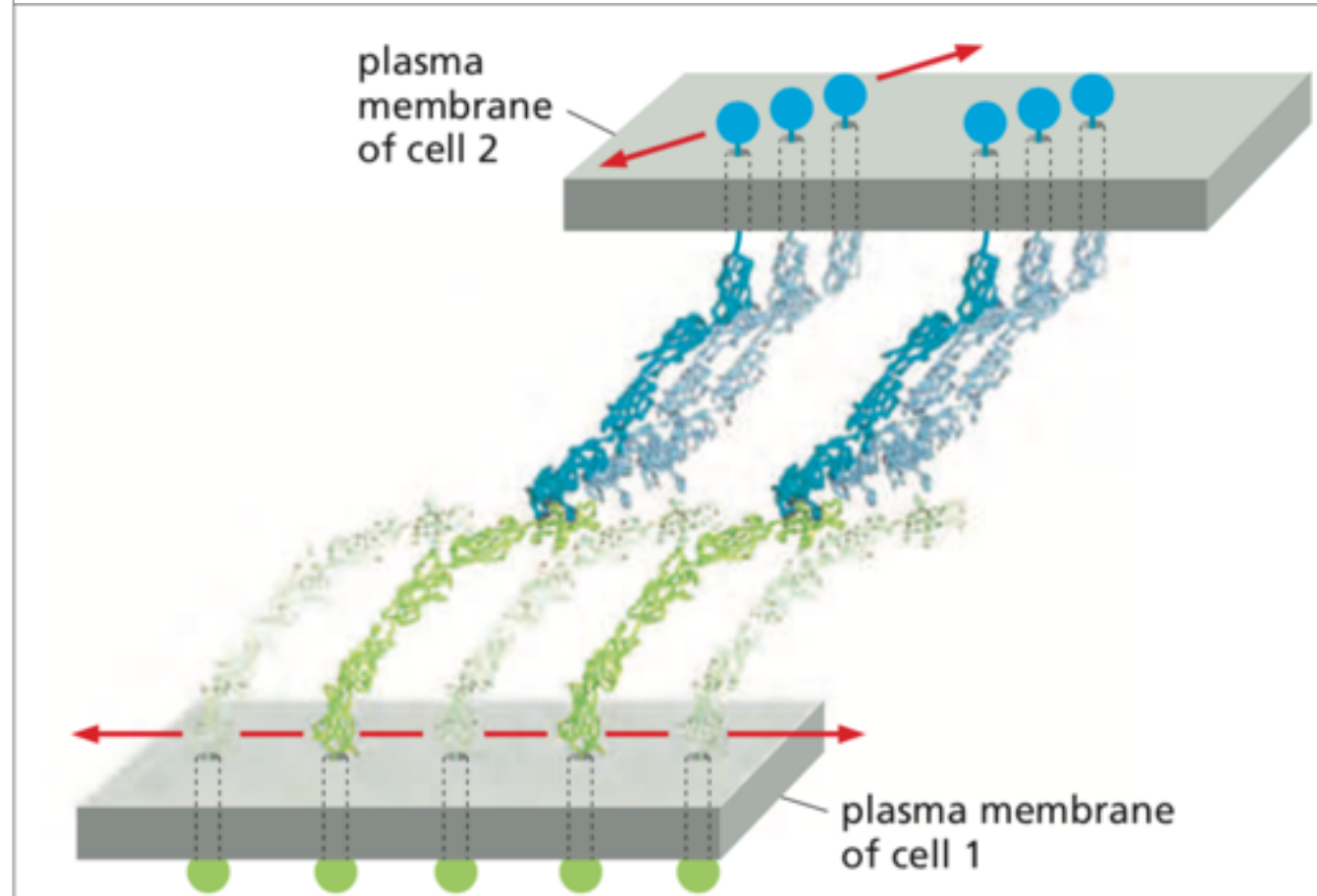
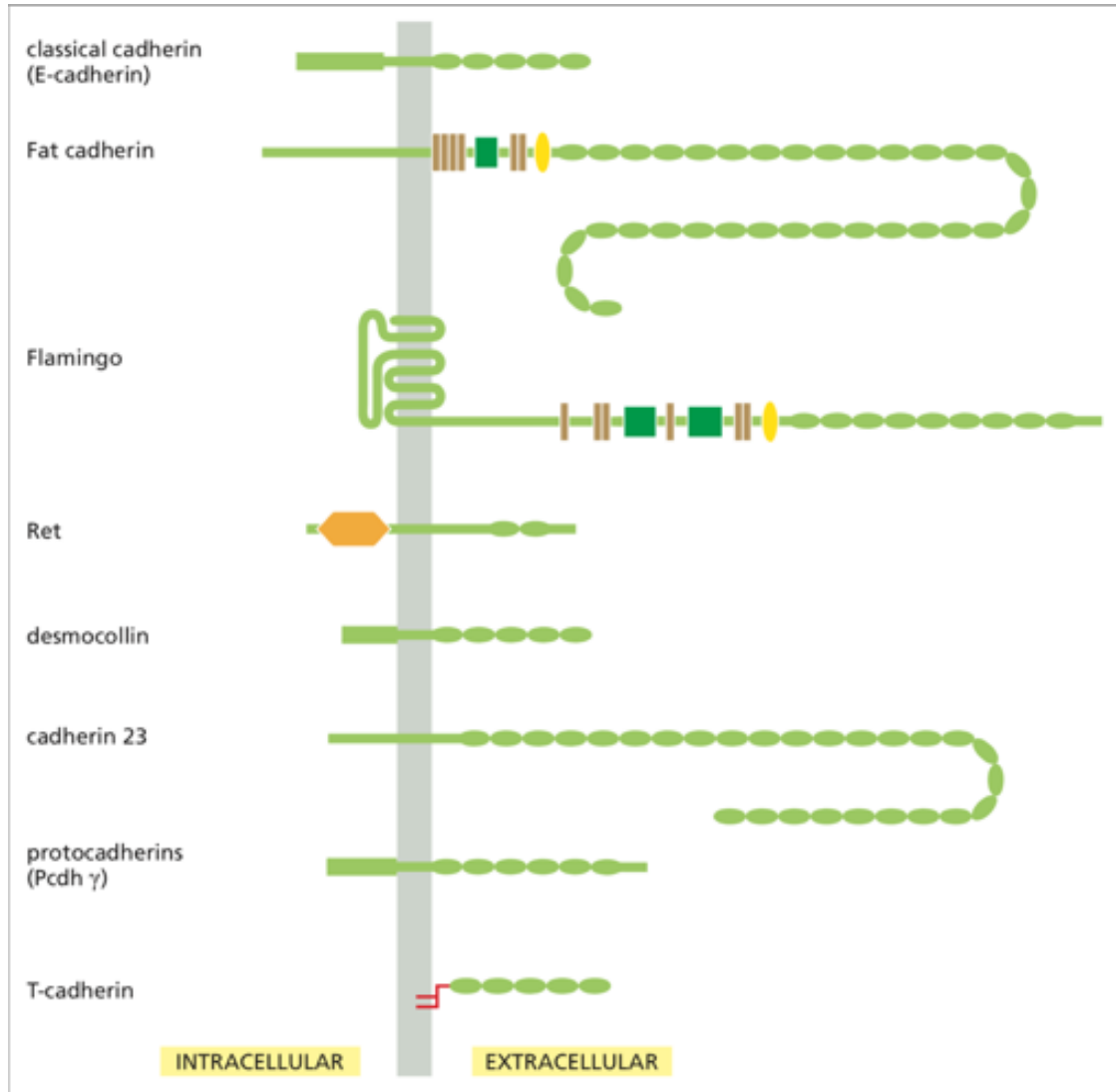


Zell-Zell-Kontakte: 2. Ankerverbindungen – adherens junctions

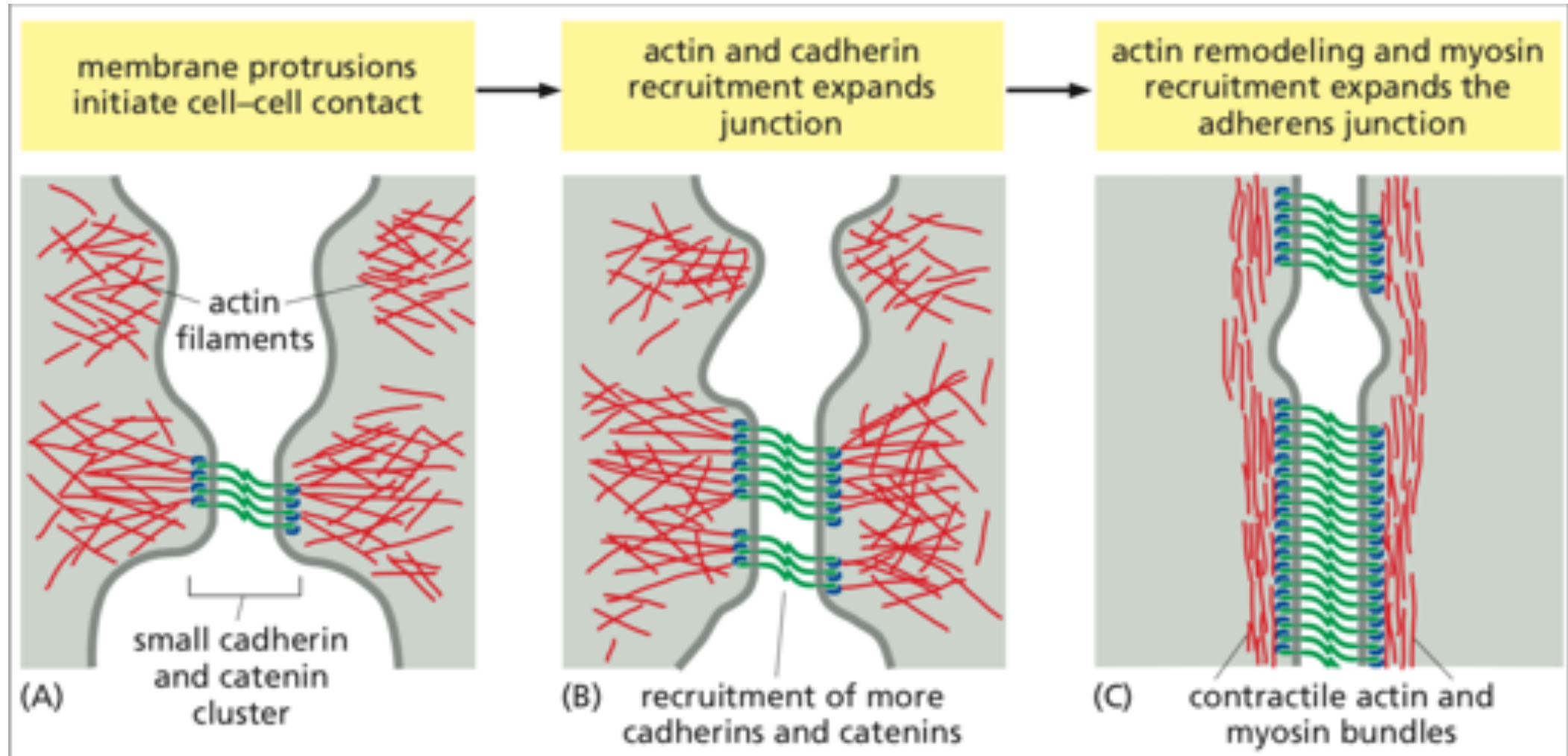
- Aktinfilamente über Ankerproteine (Vinculin, Catenin und α -Actinin) mit Transmembranproteinen verbunden
- Transmembranproteine = Cadherine



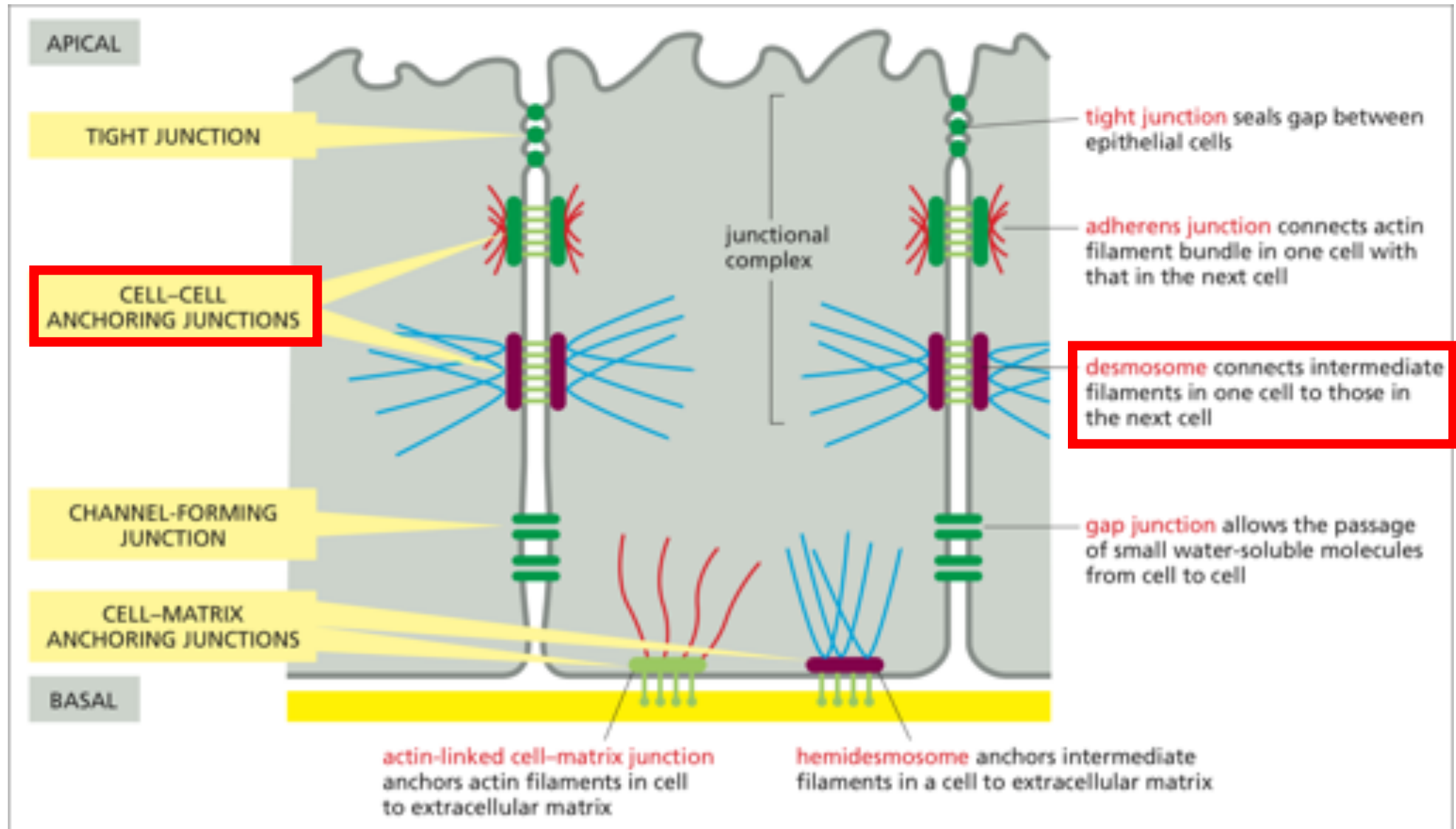
Zell-Zell-Kontakte: 2. Ankerverbindungen - Cadherine



Zell-Zell-Kontakte: 2. Ankerverbindungen - Cadherine

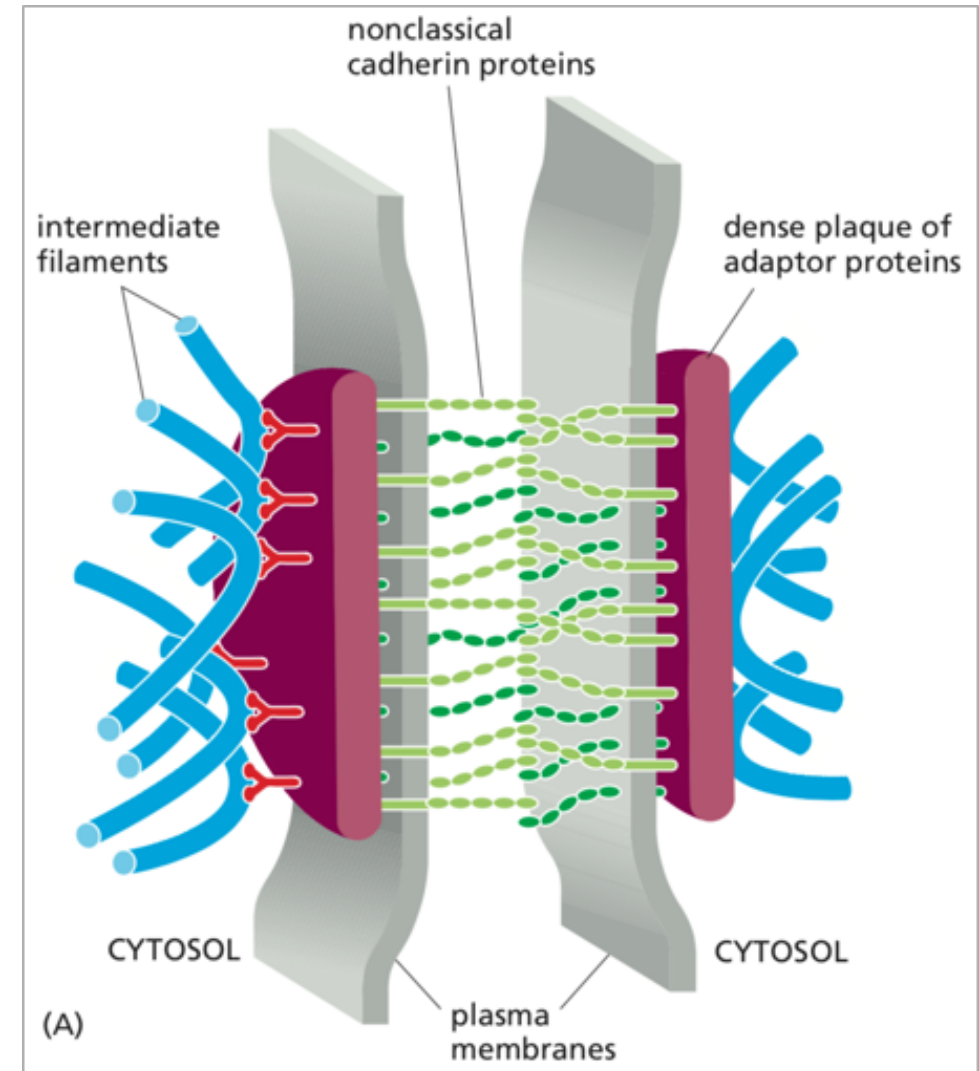
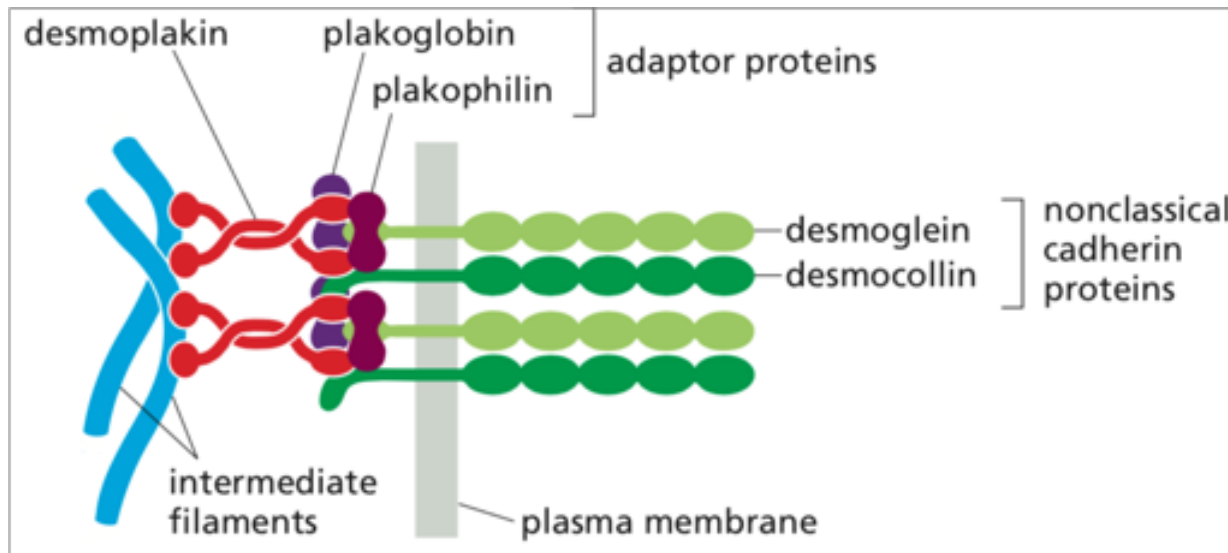


Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte

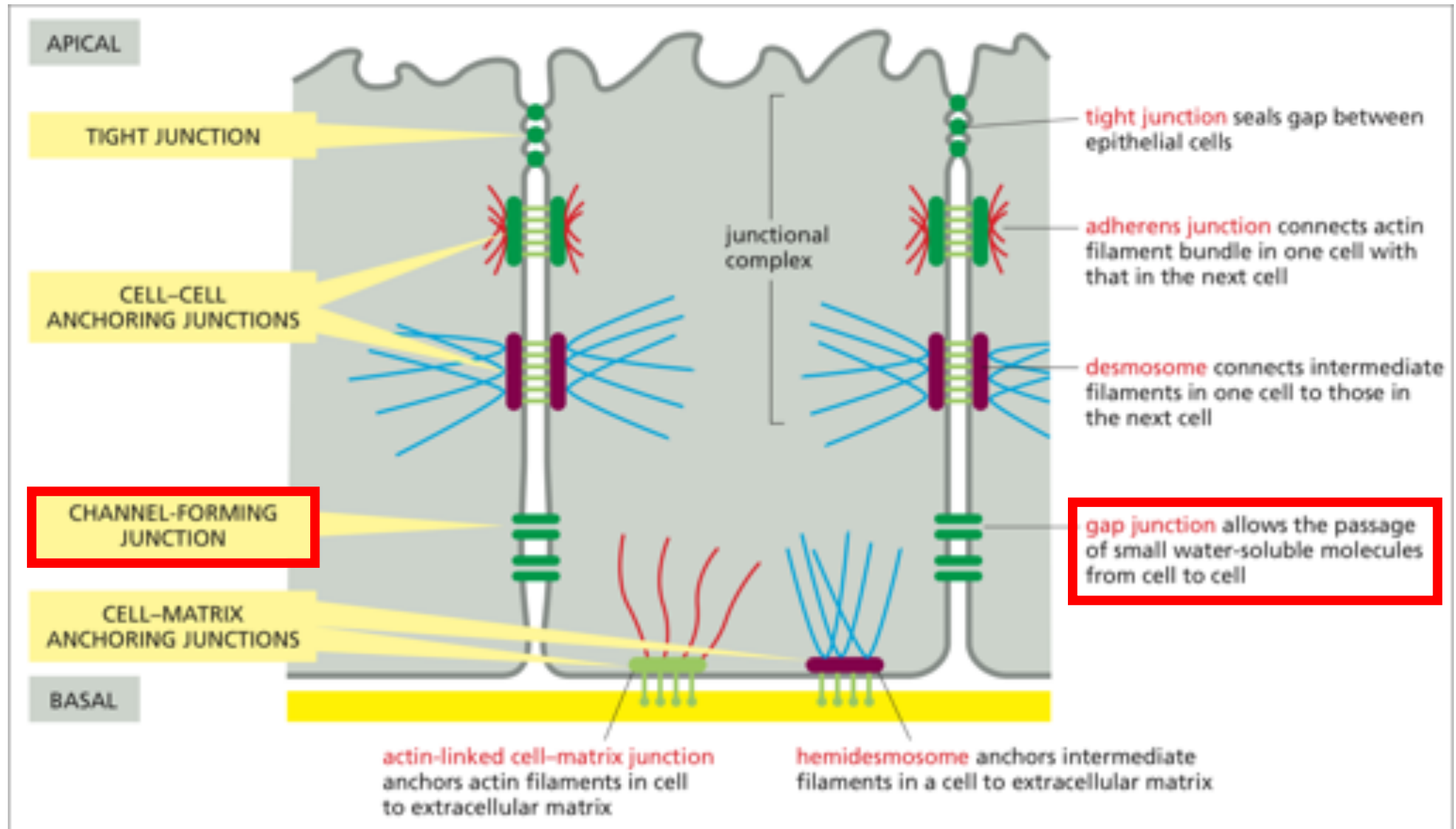


Zell-Zell-Kontakte: 2. Ankerverbindungen - Desmosomen

- Intermediärfilamente über Desmoplakins und Plakoglobin mit Transmembranproteinen verbunden
- Transmembranproteine = Cadherine

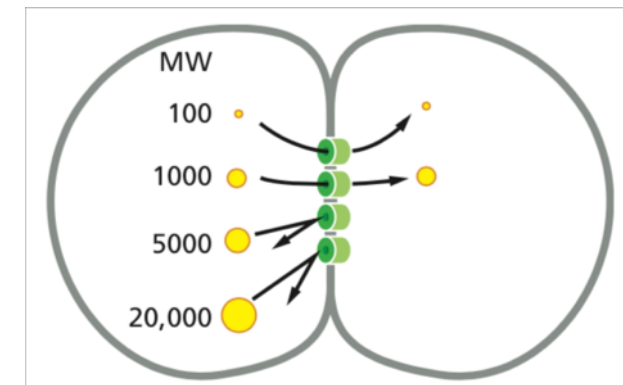
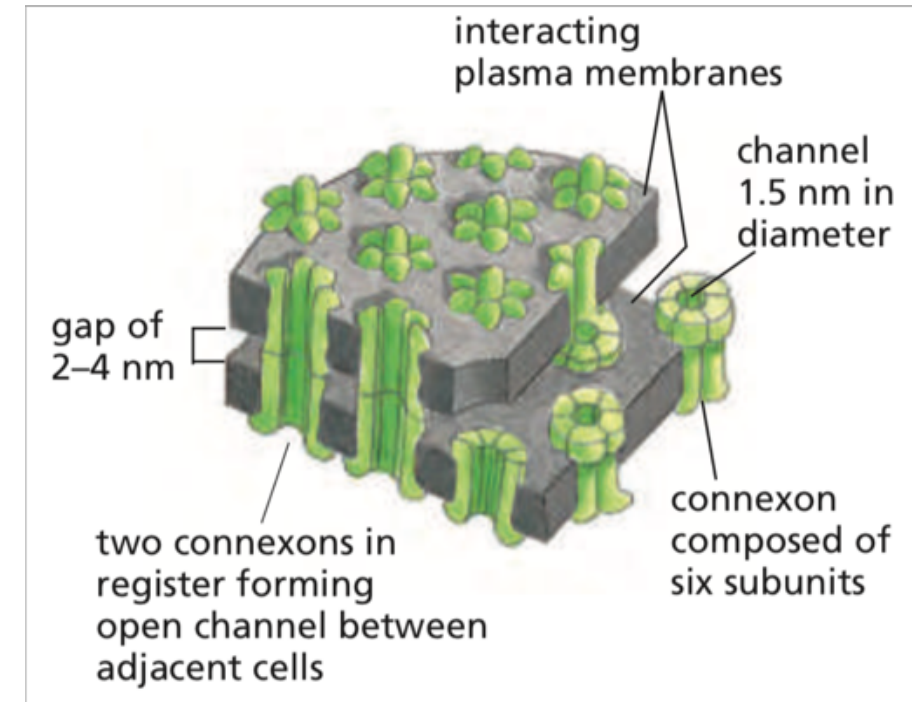
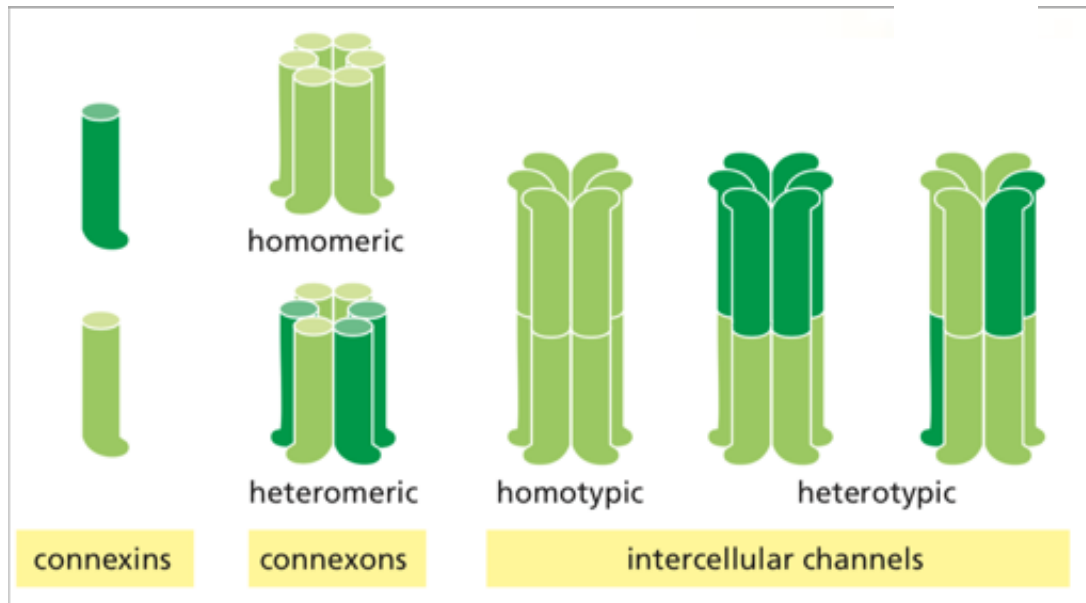


Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte

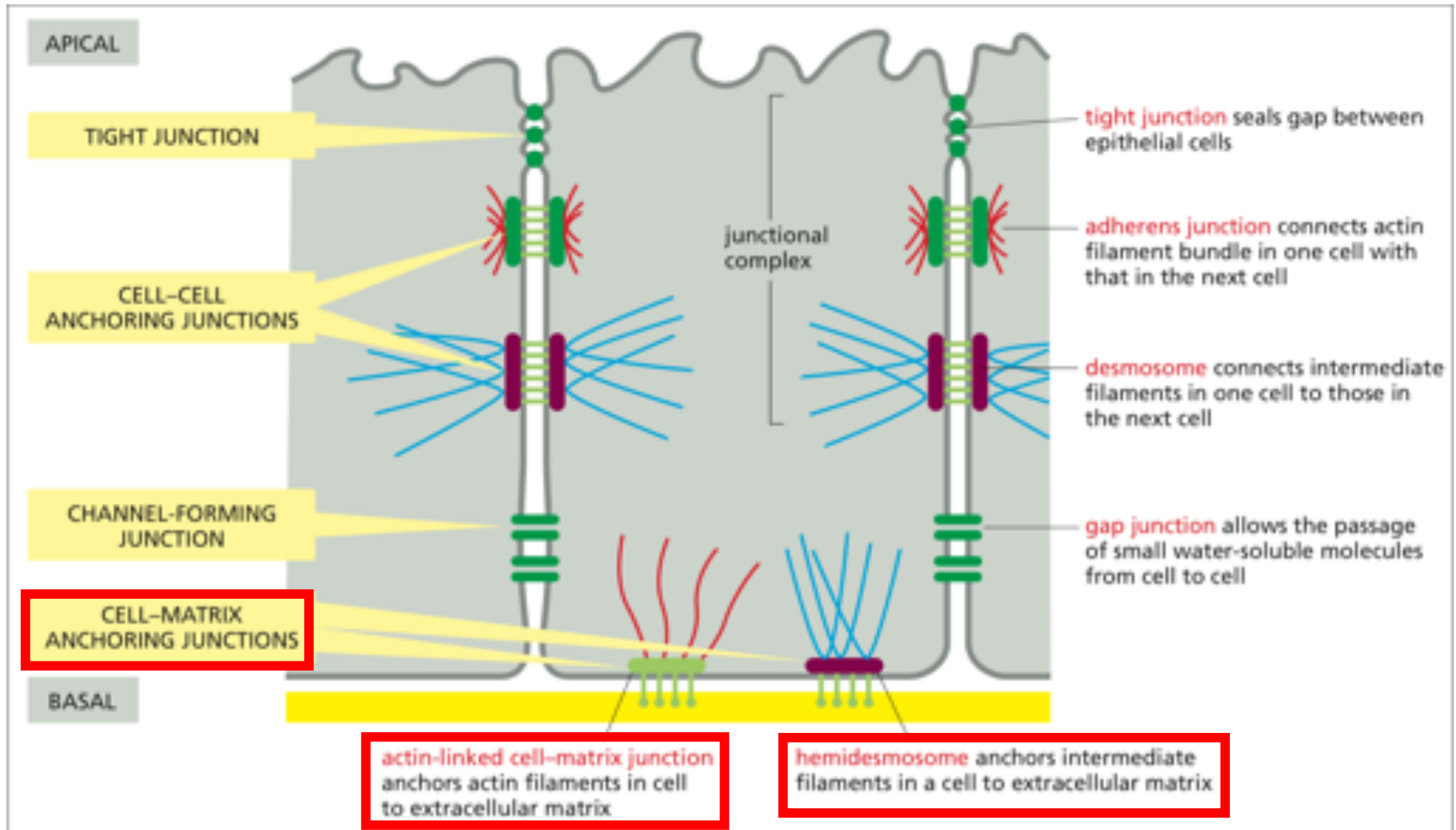


Zell-Zell-Kontakte: 3. Kommunizierende Verbindungen

- Direkte Kommunikation über Connexinkanäle
- Connexine sind verschieden und haben dadurch andere Eigenschaften



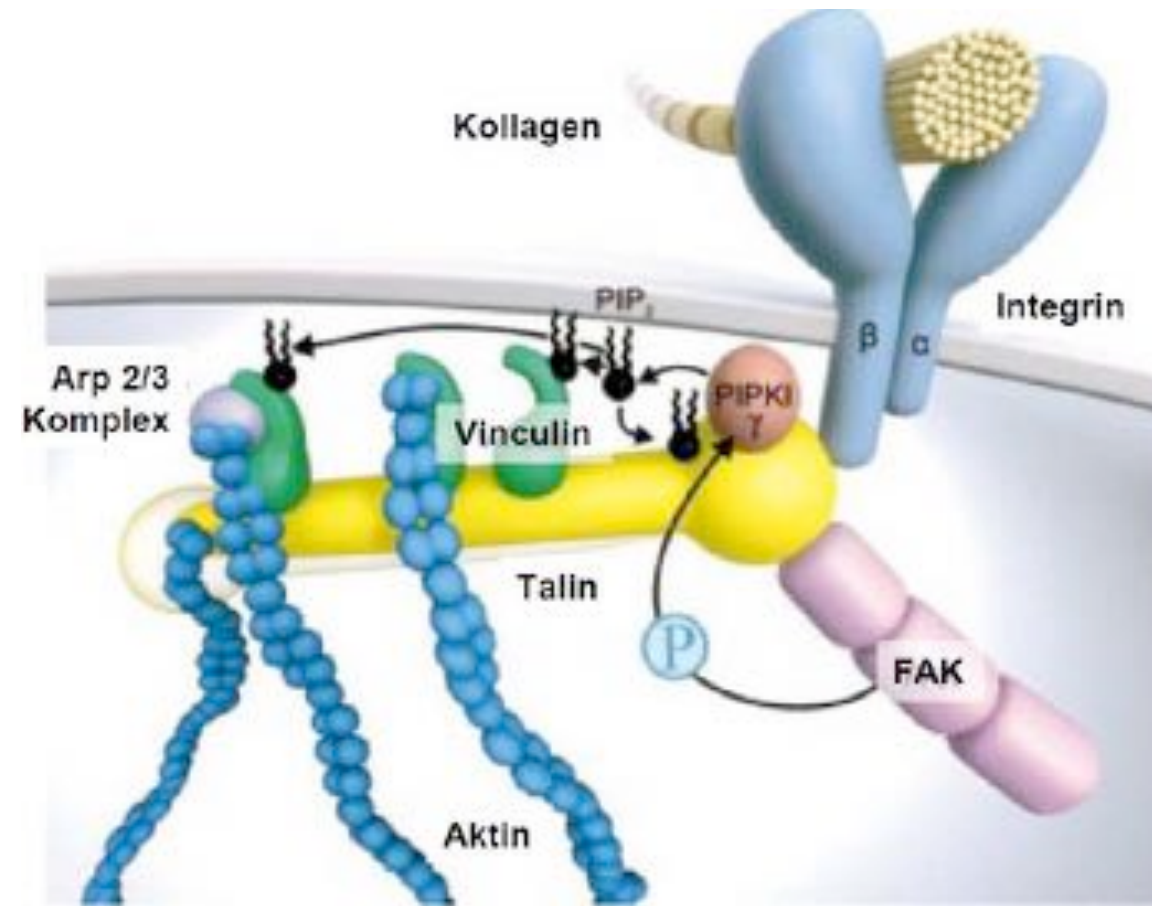
Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte



Zell-Matrix-Kontakte: Ankerverbindungen - Fokalkontakte

Zell-Matrix-Kontakte, die mit **Aktinfilamenten** verbunden sind:

- Aktinfilamente über Ankerproteine (Vinculin, Talin, Filamin und α -Actinin) mit Transmembranproteinen verbunden
- Transmembranproteine: **Integrine**



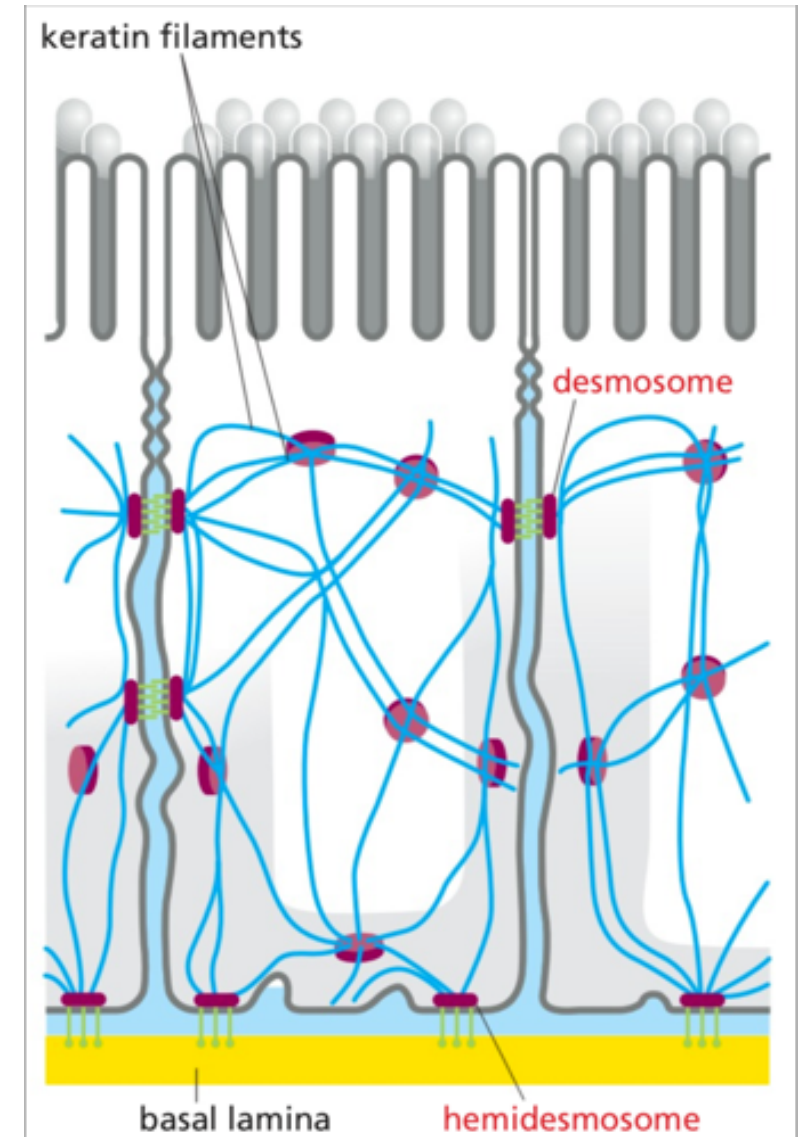
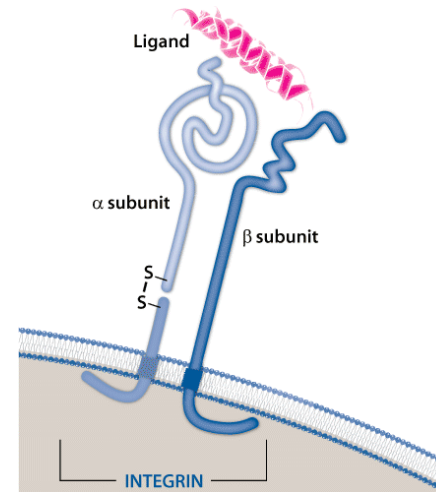
B. Hynes, EMBO, 2002

Zell-Matrix-Kontakte: Ankerverbindungen - Hemidesmosomen

Zell-Matrix-Kontakte, die mit

Intermediärfilamenten verbunden sind:

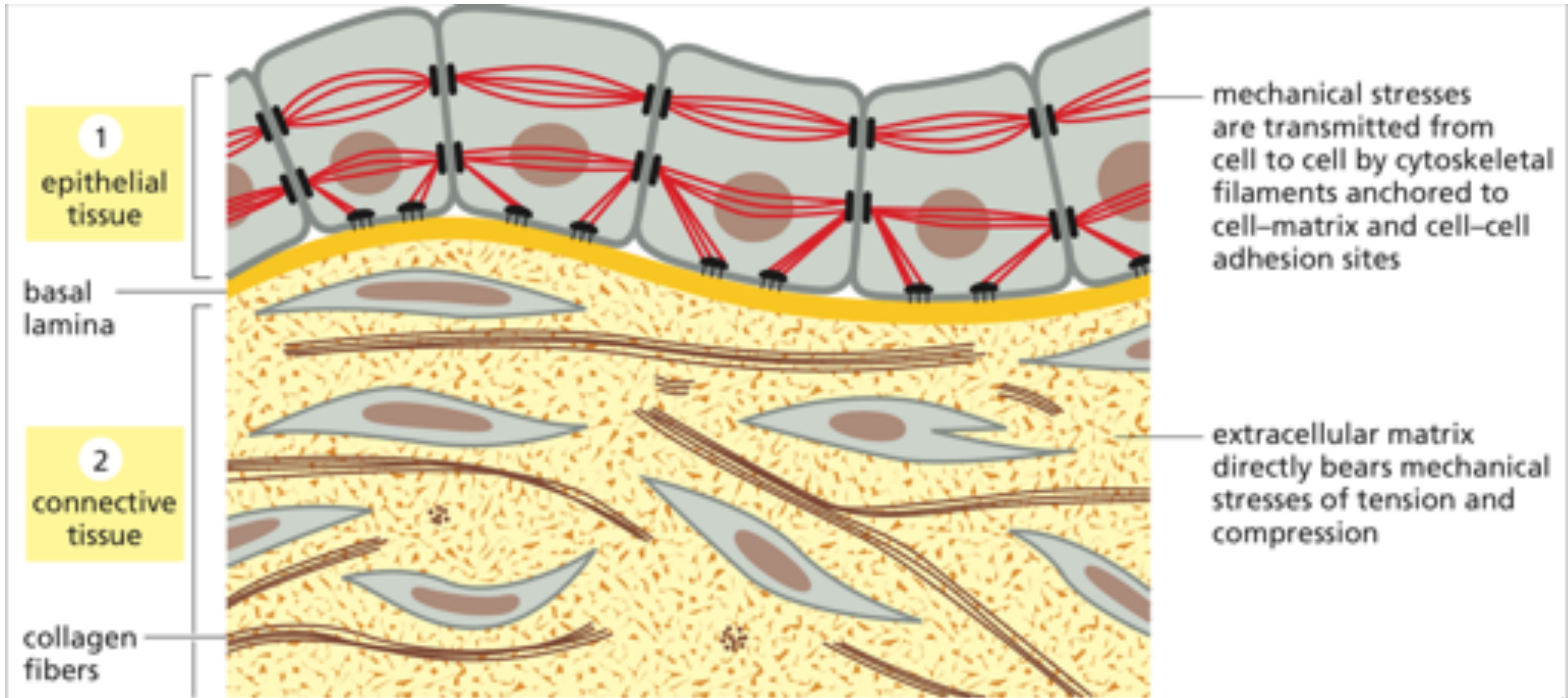
- aufgebaut wie Desmosomen
- Intermediärfilamente über Proteine wie Plectin mit Transmembranproteinen verbunden
- Transmembranproteine: **Integrine**



Vorlesung 6 - Stammzellen und Gewebe

- *Stammzellbiologie und Geweberegeneration ✓*
- *Gewebebildung: Zell-Matrix- u. Zell-Zellkontakt ✓*
- *Extrazelluläre Matrix*

Gewebearten



Die extrazelluläre Matrix (ECM)

Gewebe besteht nicht nur aus Zellen:

→ Extrazellulär Raum ist gefüllt mit einem komplexen Geflecht an Makromolekülen und Proteinen

ECM ist essentiell für die

- Adhäsion
- Migration
- Proliferation
- Differenzierung

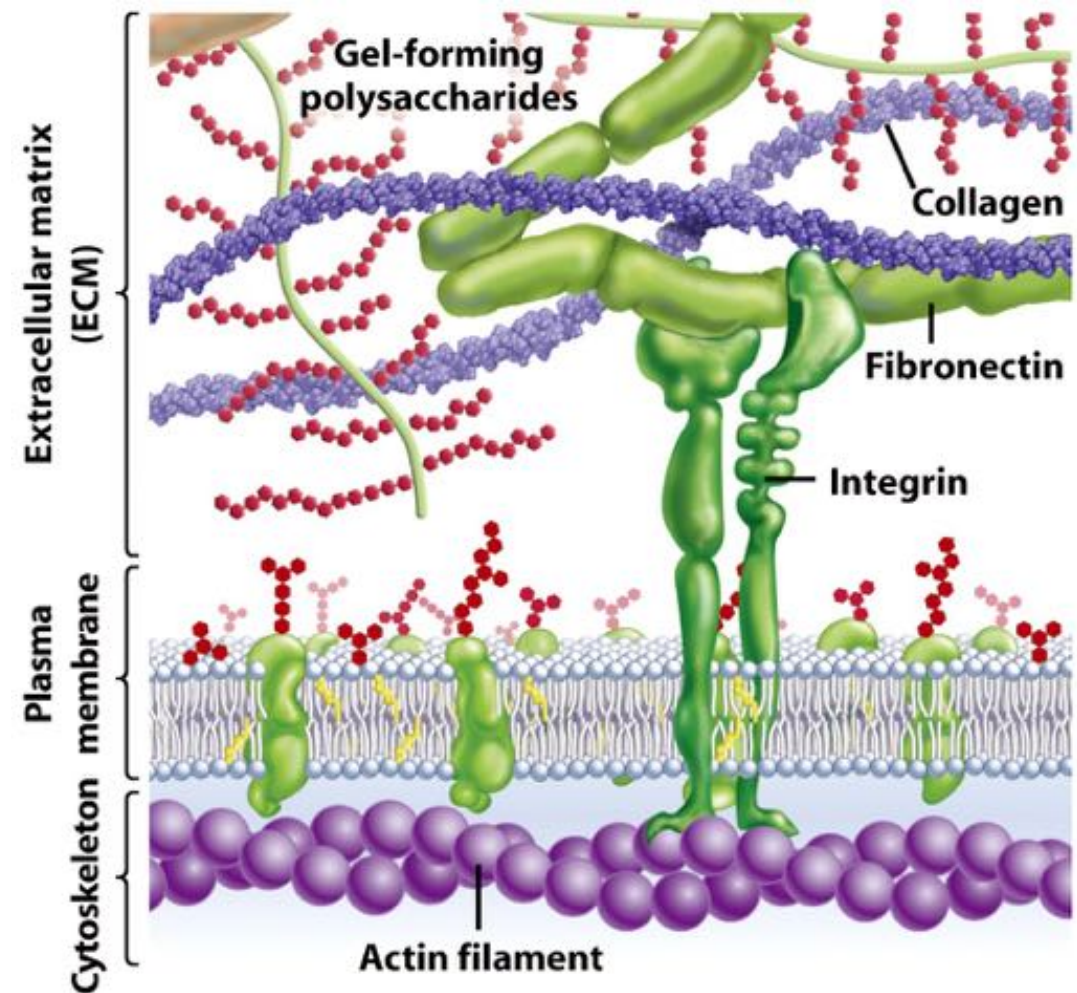
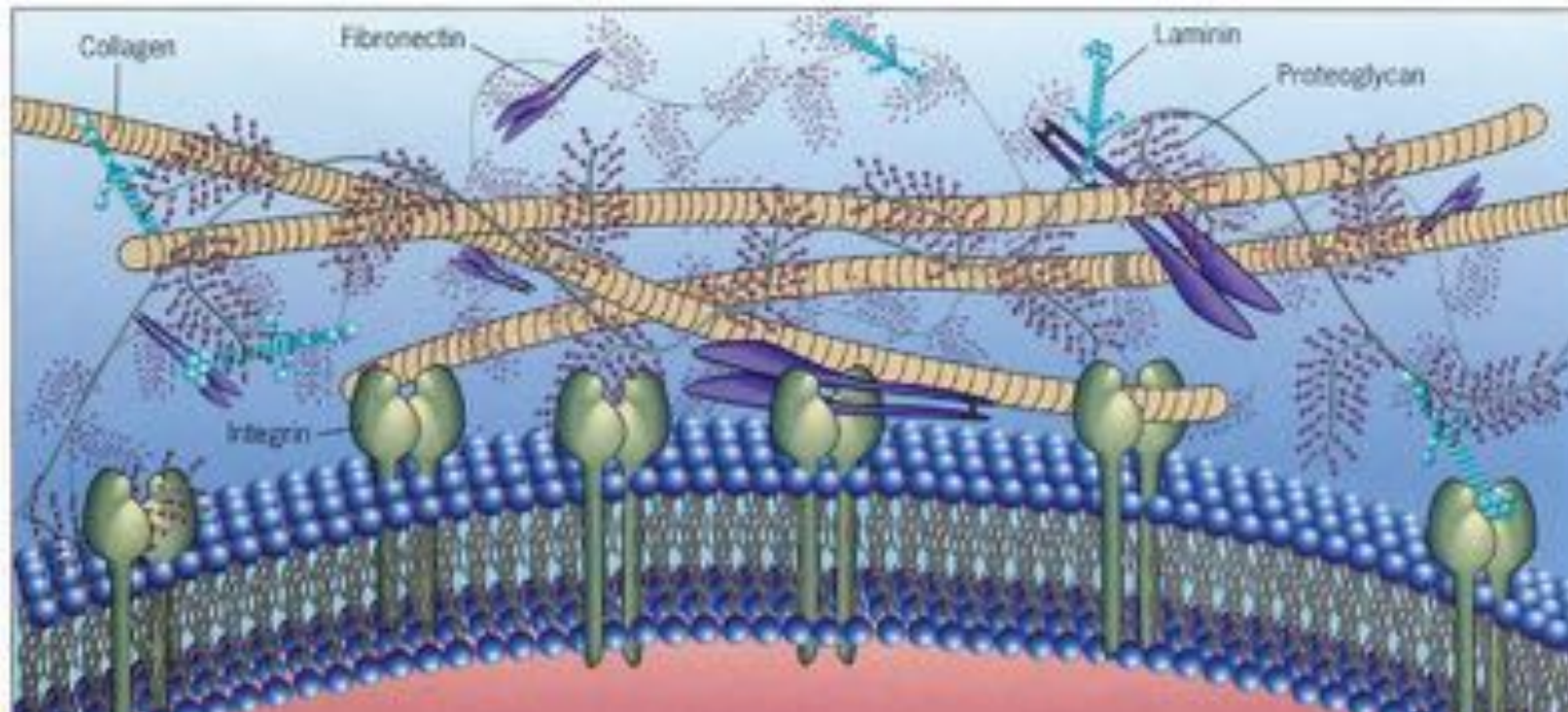


Figure 8-4 Biological Science, 2/e

© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Definition

Die extrazelluläre Matrix (**extracellular matrix = ECM**) ist die Gesamtheit aller Makromoleküle im tierischen Gewebe, welche sich im Interzellularraum befinden und stützende als auch funktionelle Bedeutungen haben.



= Strukturbestandteile eines Gewebes, die sich außerhalb der Zellen befinden.

Die extrazelluläre Matrix (ECM)

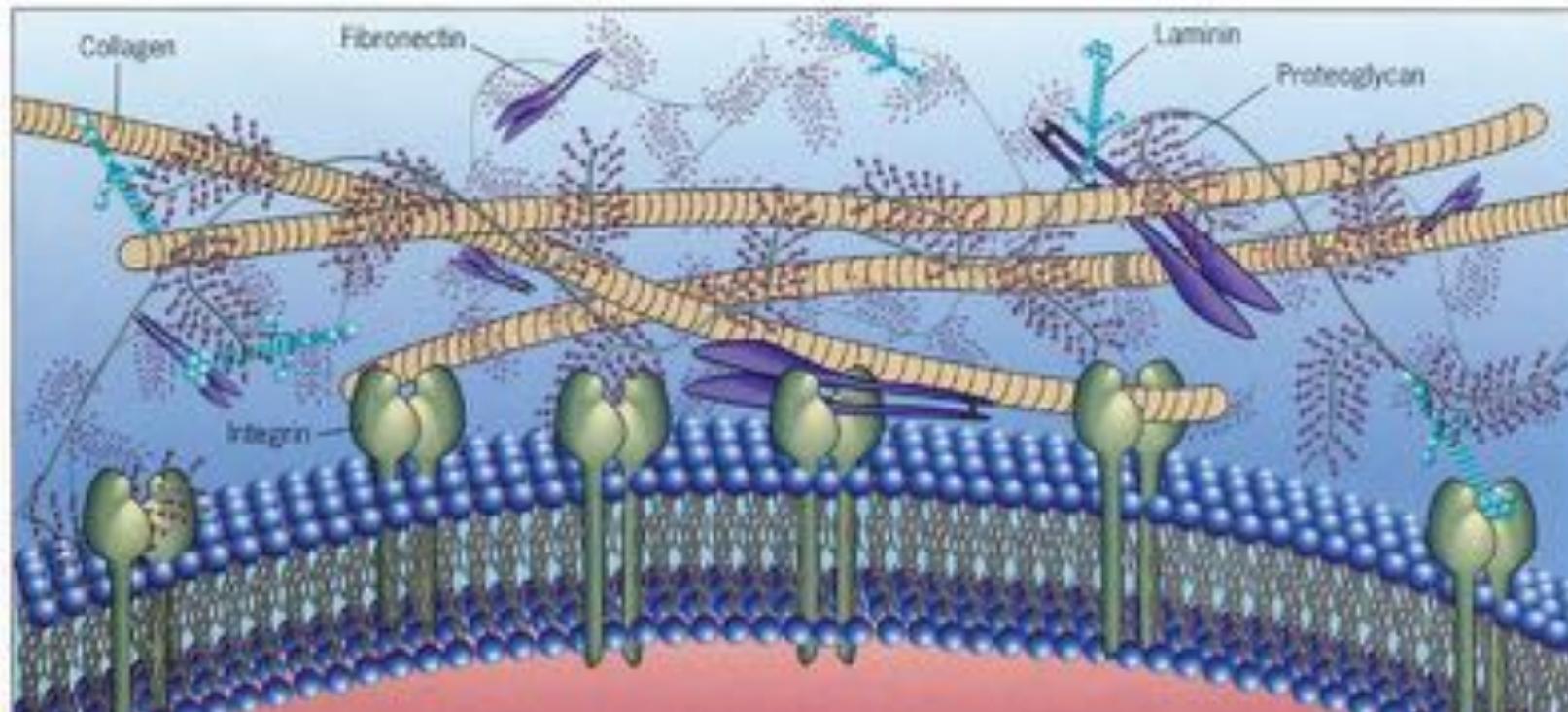
❖ Fasern

z.B.:

- Kollagen
- Elastische Fasern

❖ Grundsubstanzen

- Proteoglykane (PGs) und Glykosaminoglykane (GAGs)
- Adhäsionsmoleküle (Fibronectin, Laminin)
- Wasser und gelöste Stoffe



Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Sekretion

Die ECM wird von Zellen sekretiert:

- im Bindegewebe: Fibroblasten
- im Knorpel: Chondrozyten
- im Knochen: Osteoblasten

Der Aufbau der ECM-Proteine findet innerhalb und außerhalb der Zellen statt:

→ in der Zelle: Proteinsynthese innerhalb der Zellen

→ außerhalb der Zelle: Bildung größerer Konstrukte z.B. Kollagenfasern

Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Funktion

- Formgebung von Geweben und Organen
- bietet Möglichkeit zur Adhäsion von Zellen
- Kontrolle des Zellwachstums
- Zelldifferenzierung
- Beeinflussung der Gewebserneuerung/ Wundheilung
- Speicherung und Präsentation von regulatorischen Molekülen
- ...und vieles mehr

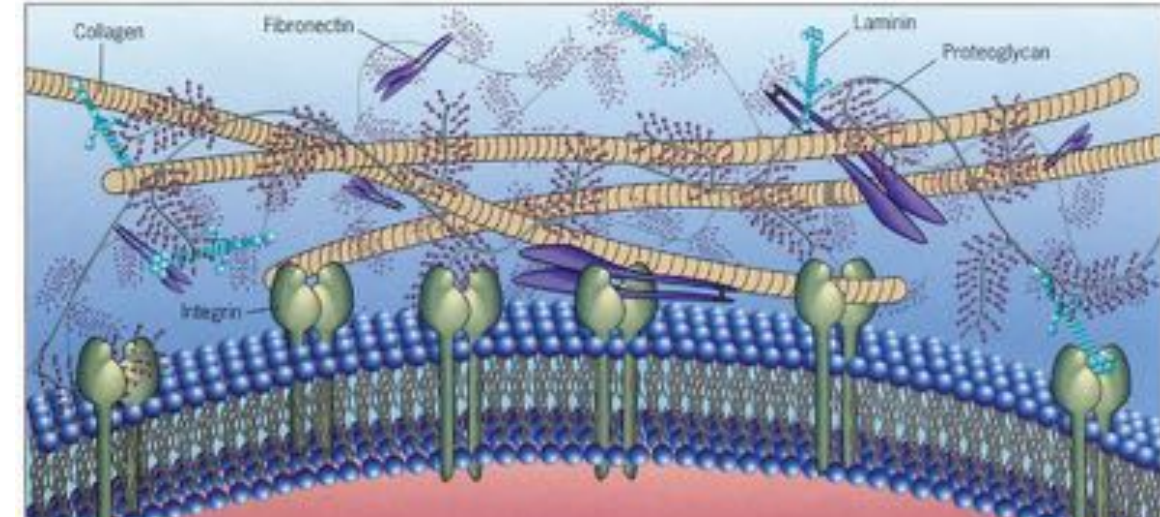
Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Beispiele

- Knochen & Zähne: Einlagerung von Kalk in die ECM
- Augen (Hornhaut): durchsichtige Struktur
- Sehnen: seilartige Struktur (Zugfestigkeit)
- Basallamina: Grenze zwischen Epithel u. Bindegewebe

Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Fasern

- Kollagen/Kollagene Fasern
- Elastische Fasern

- heterogene Proteingruppe mit 27 verschiedenen Typen
- ~ 25% der menschlichen Körpermasse bestehen aus Kollagen
- ❖ Hauptbestandteil der:
 - Haut (Dermis), Cornea, Sehnen, Knorpel und Knochen
- ❖ Von Zelltypen des Bindegewebes synthetisiert:
 - Fibroblasten, Chondrozyten und Osteoblasten



Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Kollagen

❖ Zusammenlagerung zu Kollagenfasern

α -Kette



Pro-Kollagen
Triplehelix

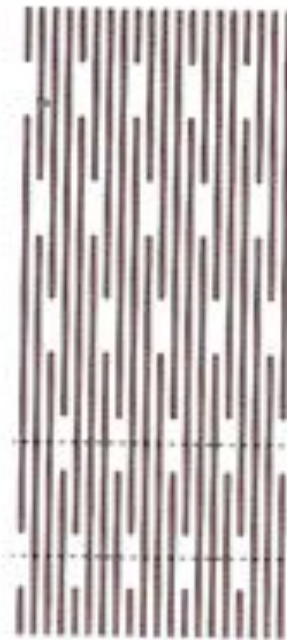


Kollagen
Triplehelix



Durchmesser: 1,5 nm
Länge: ~ 300 μ m

Kollagenfibrille



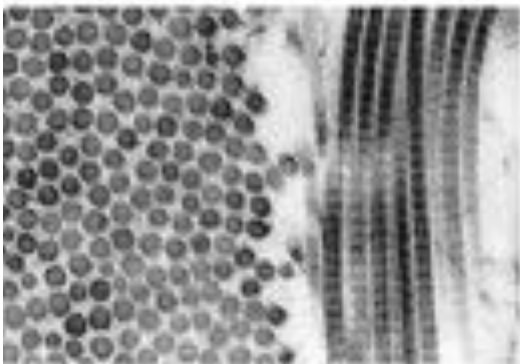
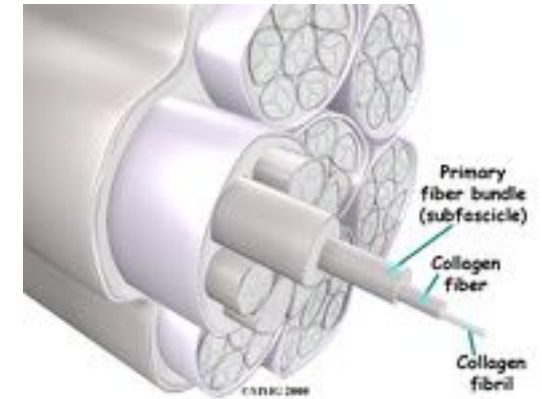
Durchmesser: 10-300 nm
Länge: mehrere 100 μ m

Kollagenfaser

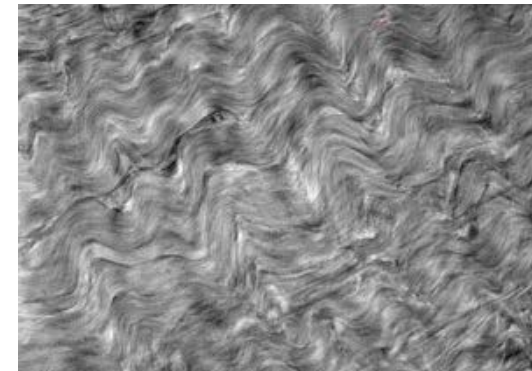


Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Kollagene Fasern

- Kollagenbündel (Durchmesser: **2-20 μm**)
- Hohe Zugfestigkeit in Längsrichtung (lassen sich nicht dehnen!)
→ auch im Knochen und im Dentin
- im Gewebe: in Belastungsrichtung ausgerichtete Kollagenfasern
 - in jede Richtung beanspruchtes Gewebe:
Fasern liegen Geflecht artig vor (z.B. Haut)
 - In eine Richtung beanspruchtes Gewebe:
Fasern parallel ausgerichtet (z.B. Sehnen)

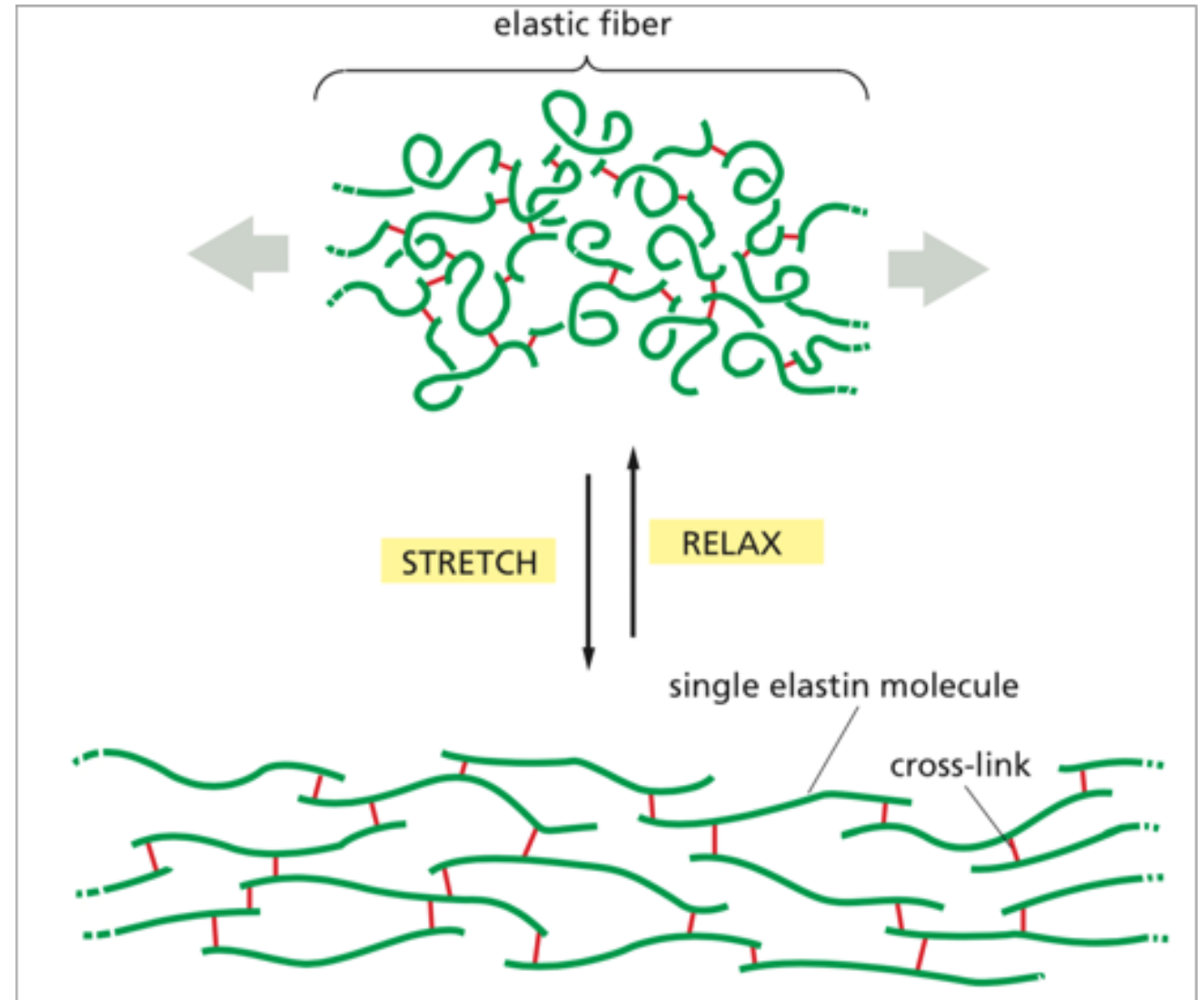


Kollagenfasern
in der Herzklappe



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Elastische Fasern

- ❖ sehr dehnbar (elastisch): 100-150 %
- ❖ hohe Rückstellkraft
- ❖ Zell-Adhäsion
- ❖ Chemotaxis



Die extrazelluläre Matrix (ECM)

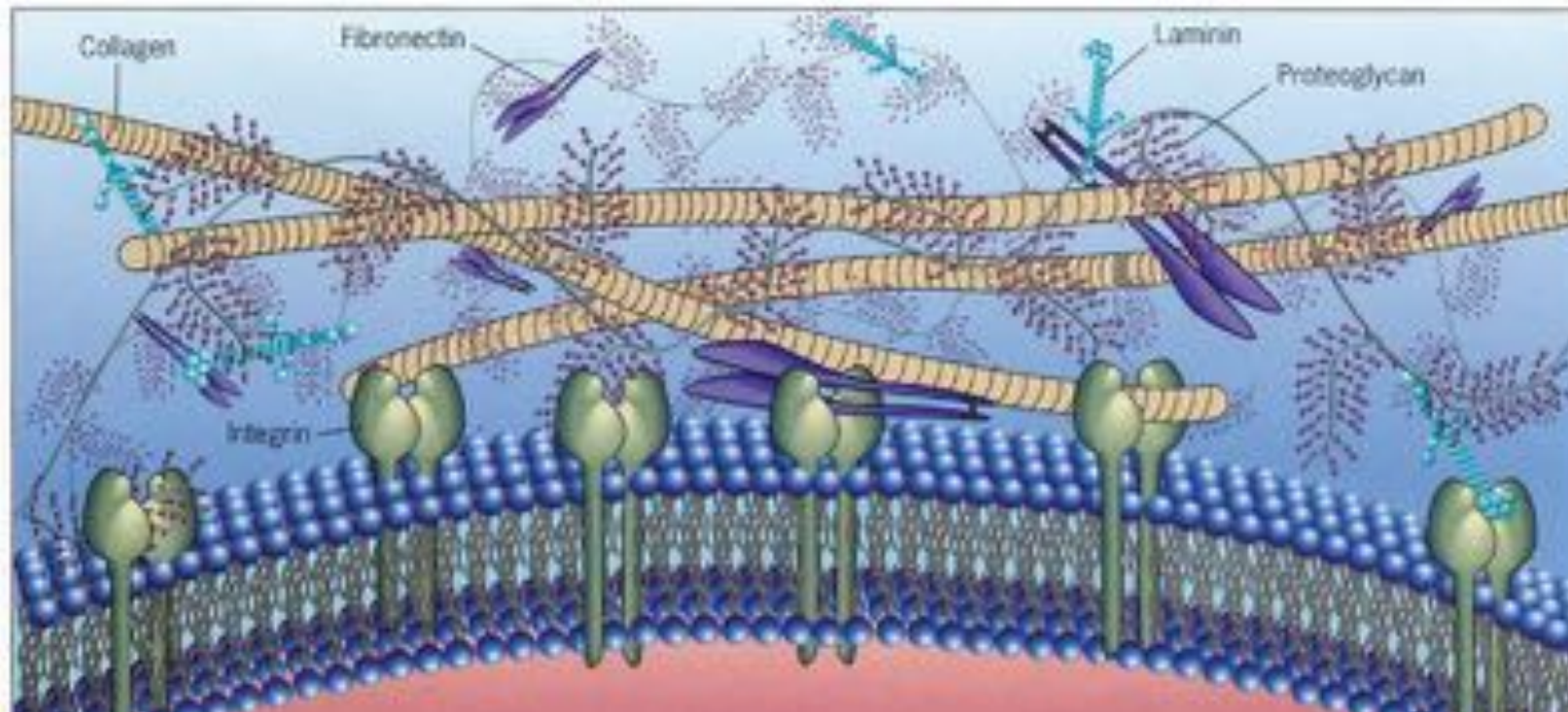
❖ Fasern

z.B.:

- Kollagen
- Elastische Fasern

❖ Grundsubstanzen

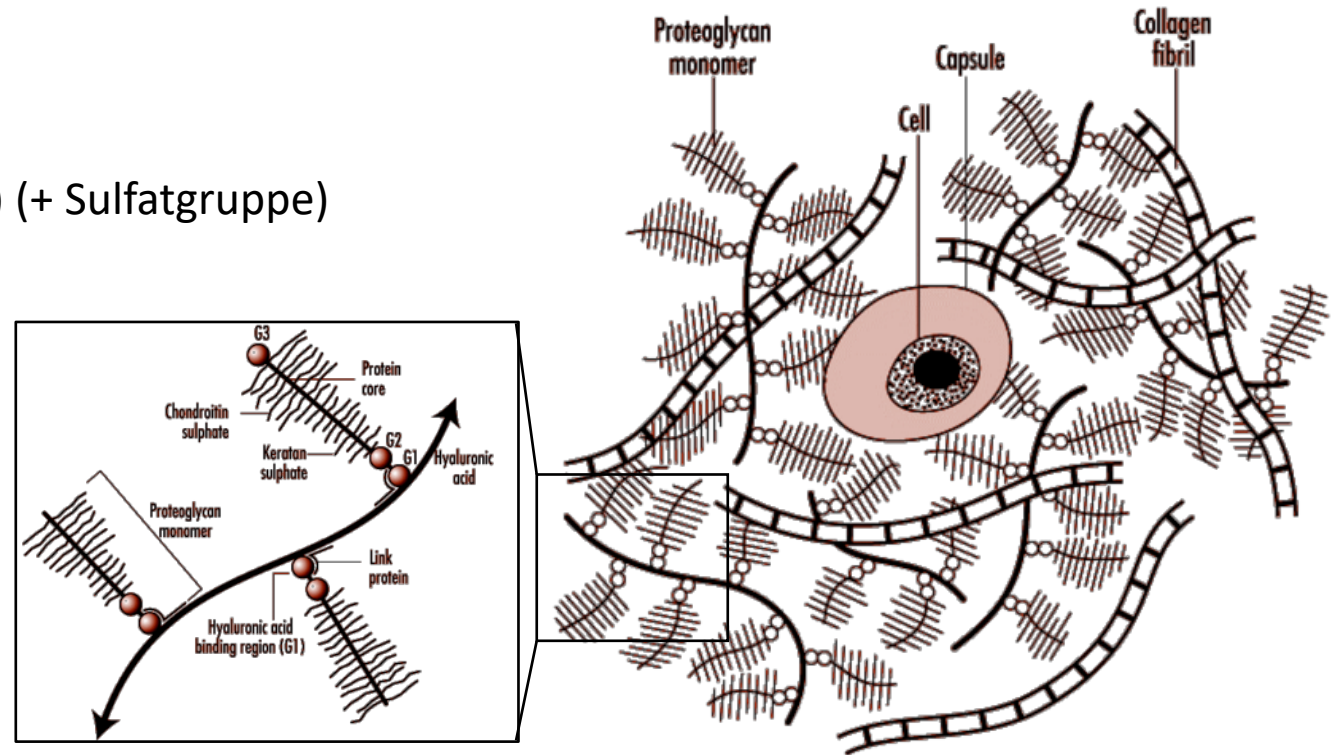
- Proteoglykane (PGs) und Glykosaminoglykane (GAGs)
- Adhäsionsmoleküle (Fibronectin, Laminin)
- Wasser und gelöste Stoffe



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Glykosaminoglykane (GAG)

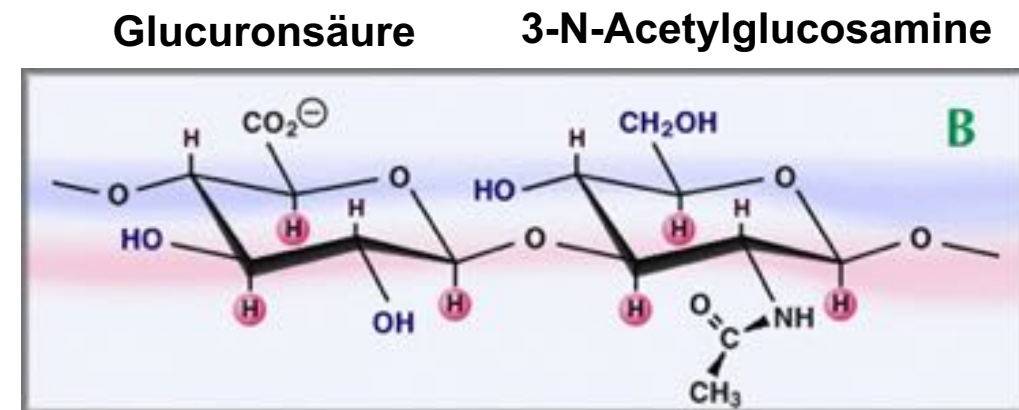
- lange unverzweigte Polysaccharidketten
- bestehend aus Disaccharideinheiten
 - Aminosucker (Glucosamin, Galactosamin) (+ Sulfatgruppe)
 - Zuckersäure (Uronsäure)

- sehr hydrophil („wasserliebend“)
- starke Anionen (stark sauer)
- Wassereinlagerung → Bildung von Gelen
- z.B. Kniegelenk → Druckfestigkeit



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – GAG – Hyaluronsäure

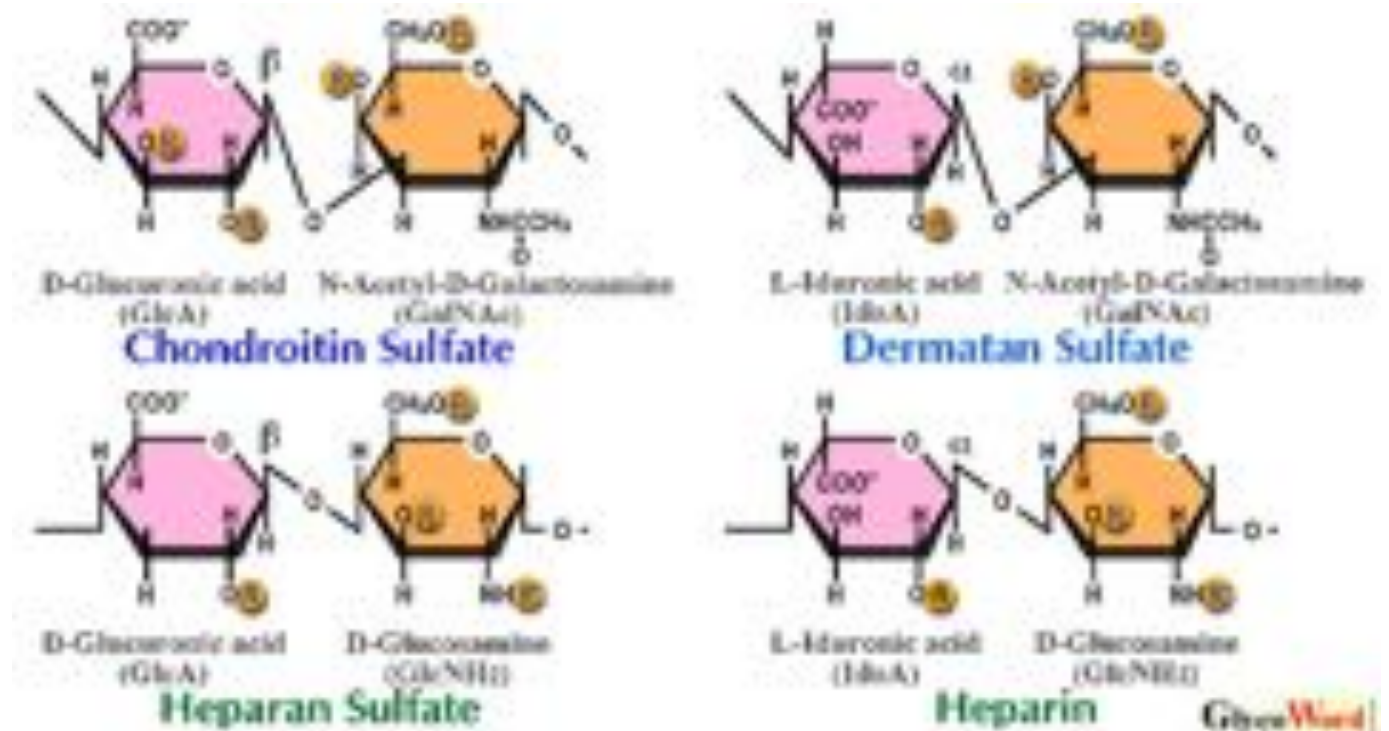
- einfachstes GAG: sulfatfreies, repetitives Disaccharid
- nicht wie andere GAG kovalent an Protein gebunden
 - Druckfestigkeit von Geweben und Gelenken
 - Wasserspeicherung: Glaskörper (Auge) 98% Wasser an 2% HA gebunden
 - Wesentlicher Bestandteil der Gelenkflüssigkeit
 - Wundheilung
 - Wichtig während der Embryonalentwicklung
 - wird nach Gewebsbildung von Hyaluronidase abgebaut



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – GAG

❖ Unterteilung in 4 Klassen

- Chondroitinsulfat
- Dermatansulfat
- Heparin/Heparansulfat
- Keratansulfat



Die extrazelluläre Matrix (ECM)

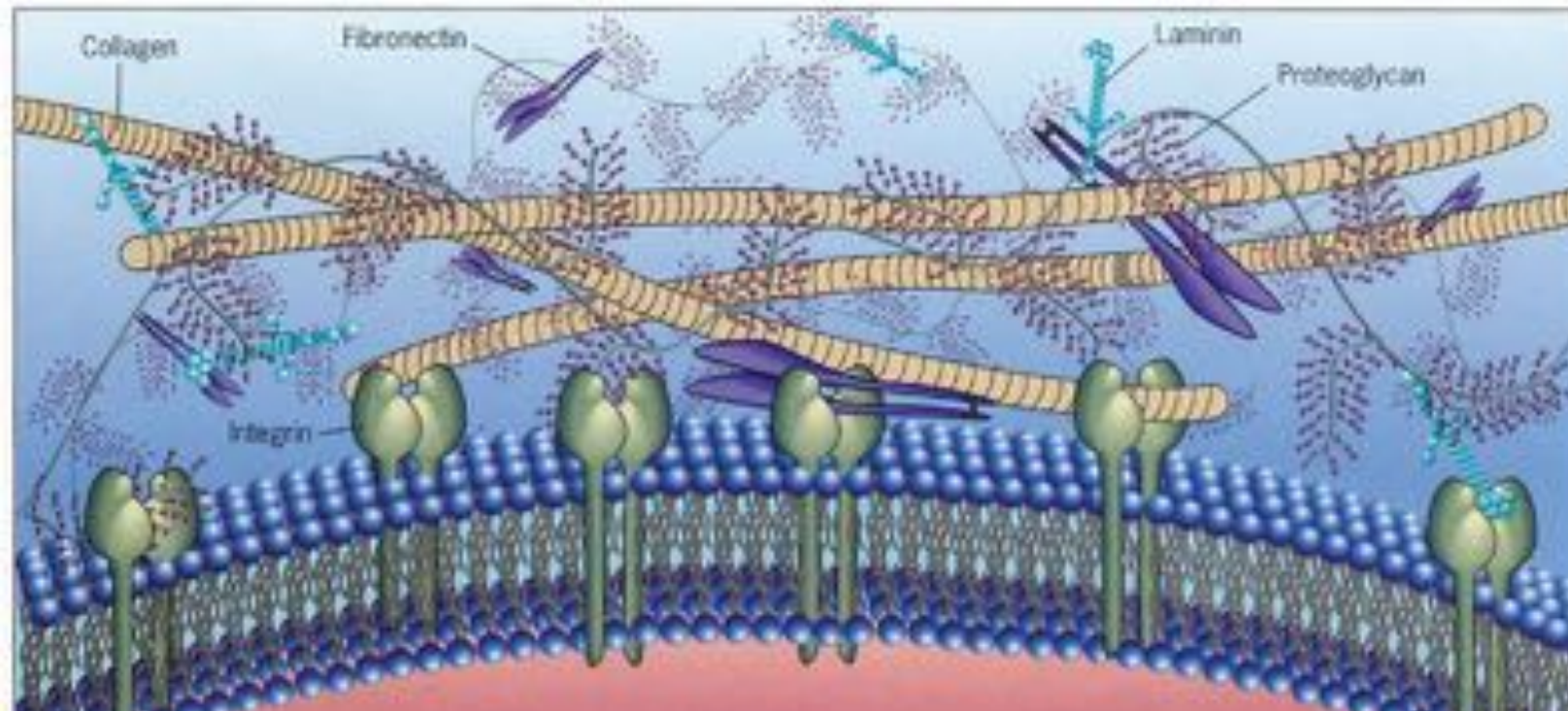
❖ Fasern

z.B.:

- Kollagen
- Elastische Fasern

❖ Grundsubstanzen

- Proteoglykane (PGs) und Glykosaminoglykane (GAGs)
- Adhäsionsmoleküle (Fibronectin, Laminin)
- Wasser und gelöste Stoffe

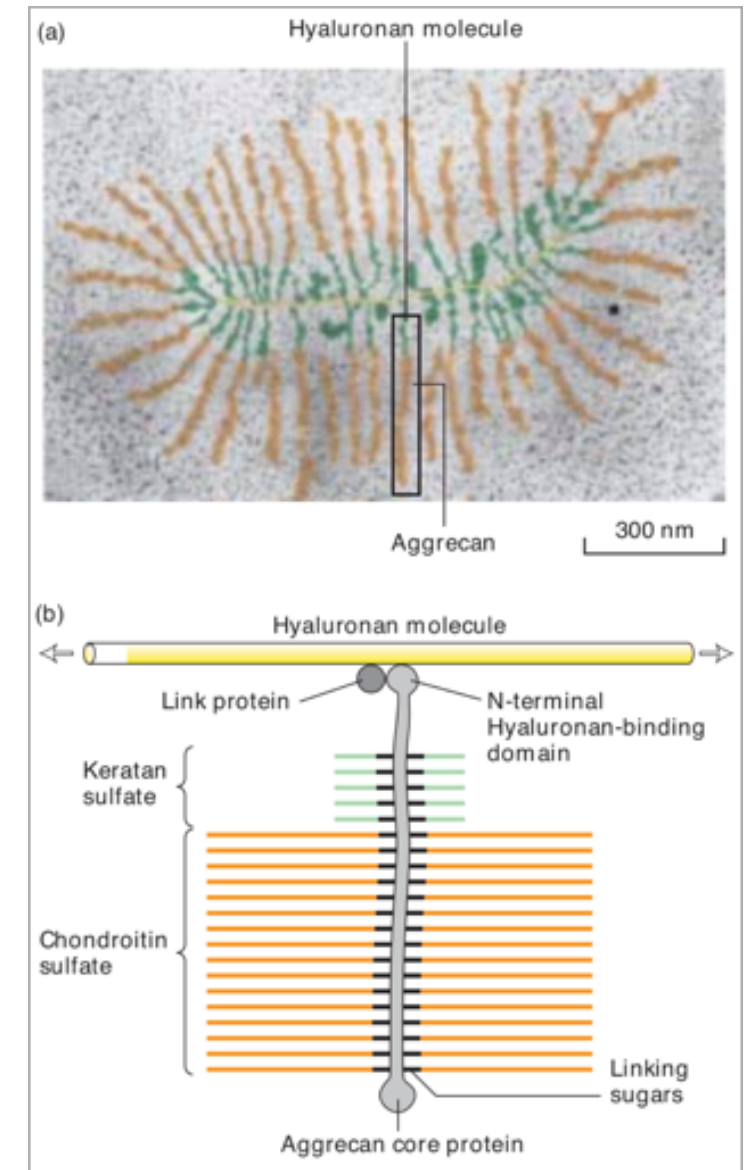


Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Proteoglykane (PG)

- ❖ Verbindung von Proteinen mit GAGs werden Proteoglykane genannt
 - PGs werden anhand ihrer GAG-Ketten kategorisiert

Aufgaben der PG:

- ❖ Bildung von Gelen unterschiedlicher Porengröße und Ladungsdichte
 - Filtereigenschaften (Bsp. Perlecan in der Niere)
- ❖ Signalübertragung
 - Bindung von sezernierten Signalmolekülen
 - Stimulation/Inhibition der Aktivität
- ❖ Entzündung
 - Festhalten von Chemokinen an der Entzündungsstelle
 - weiße Blutkörperchen dringen ins entzündete Gewebe ein



Die extrazelluläre Matrix (ECM)

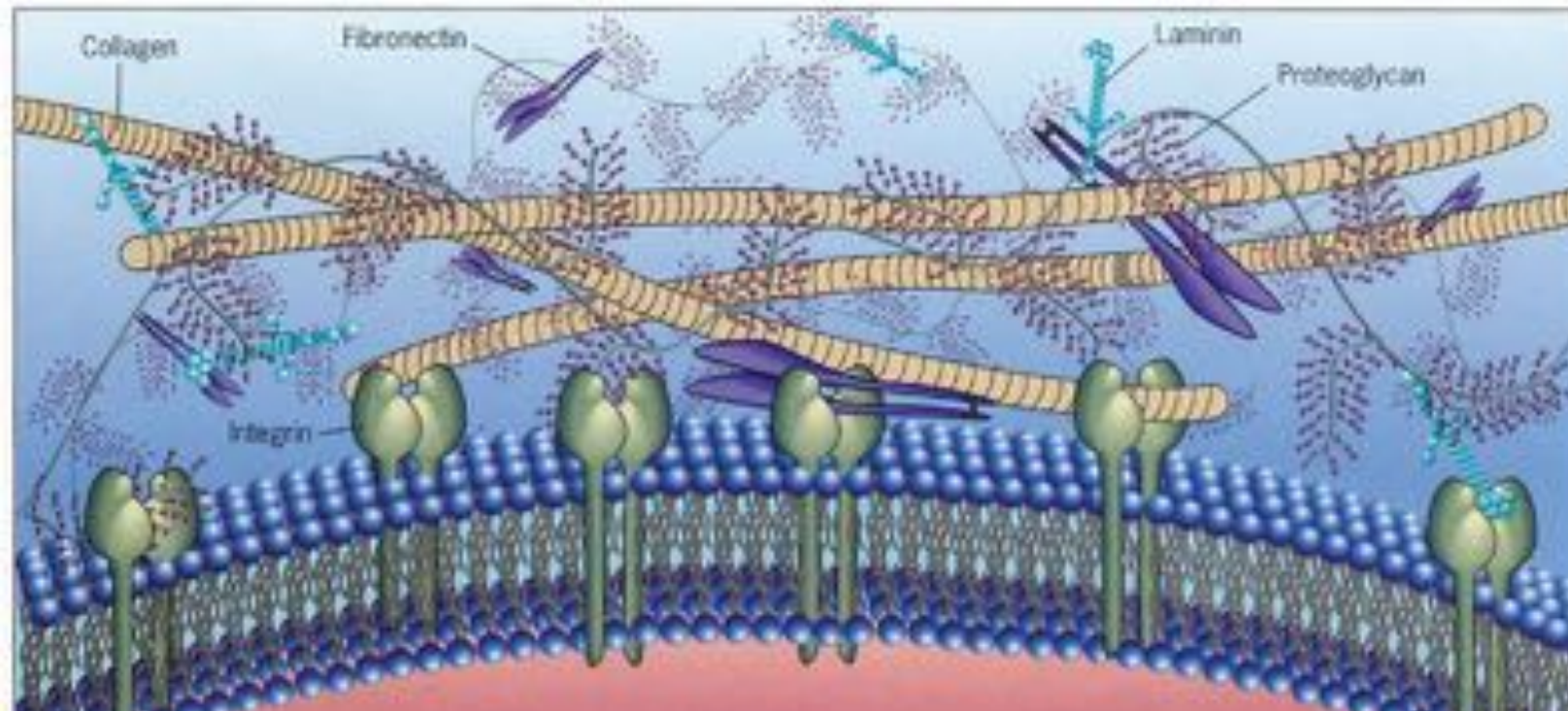
❖ Fasern

z.B.:

- Kollagen
- Elastische Fasern

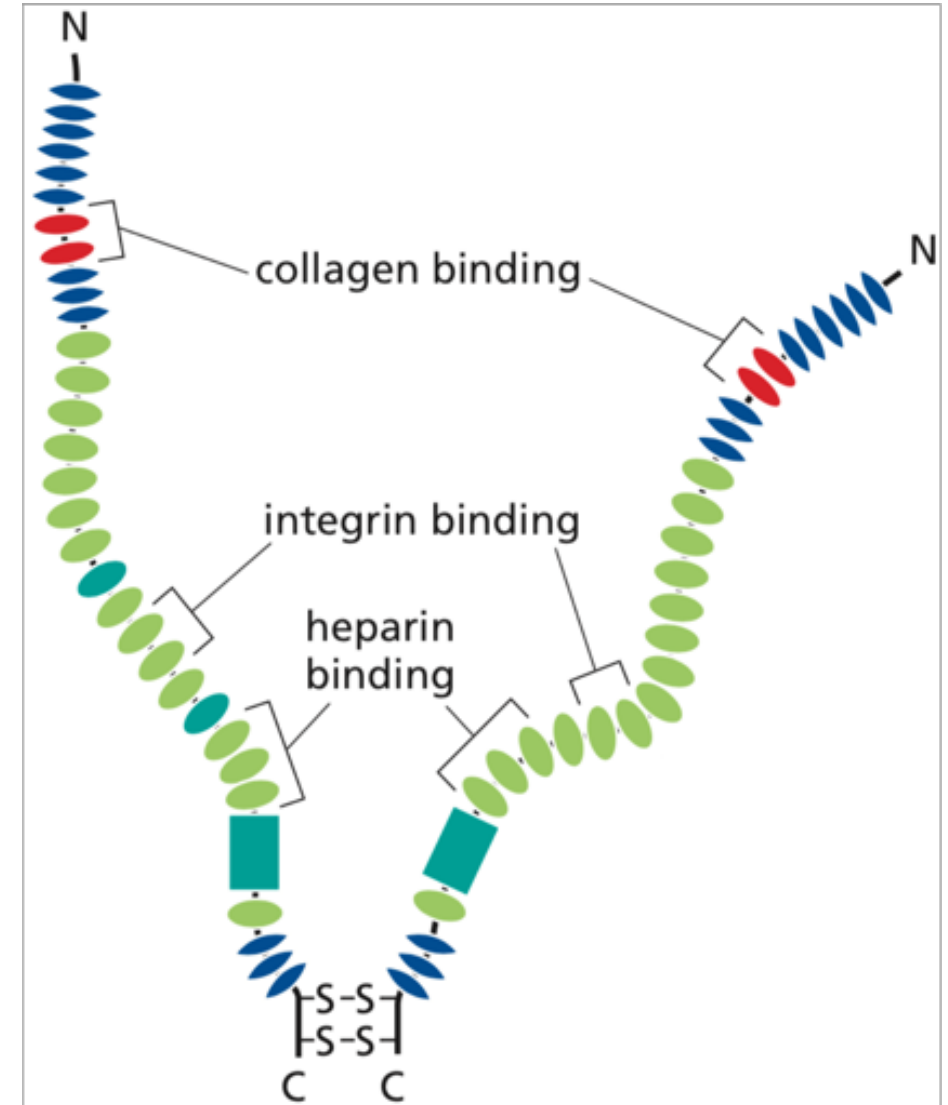
❖ Grundsubstanzen

- Proteoglykane (PGs) und Glykosaminoglykane (GAGs)
- Adhäsionsmoleküle (Fibronectin, Laminin)
- Wasser und gelöste Stoffe



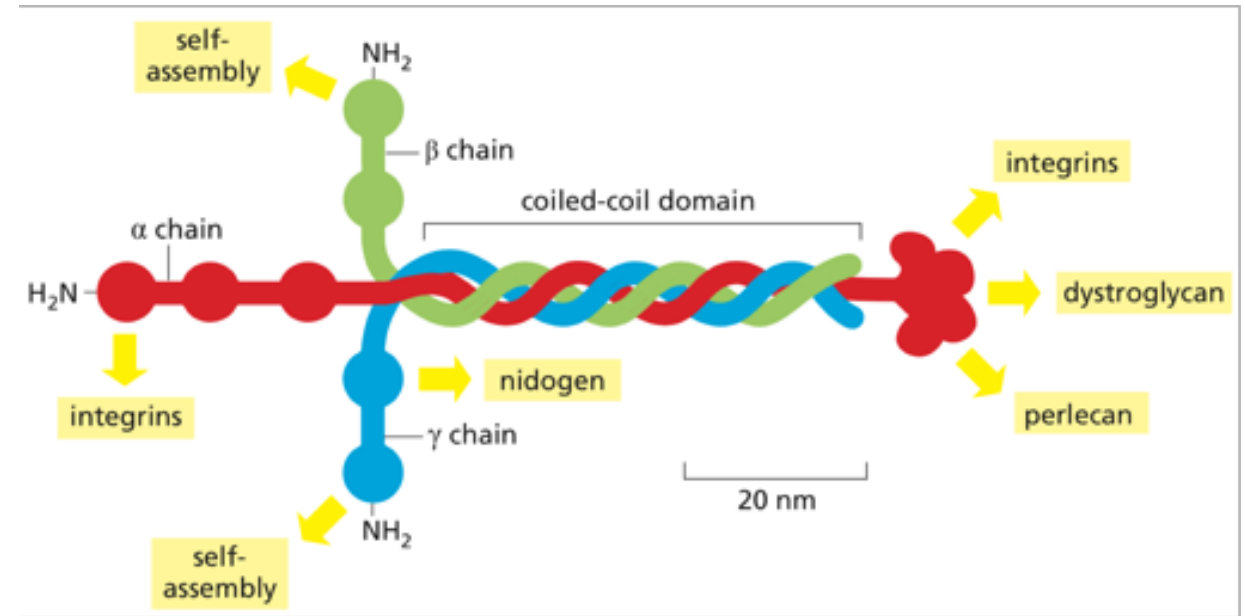
Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Fibronektin (Glykoprotein)

- ❖ Proteinanteil überwiegt (kurze Kohlenhydrateinheiten)
- ❖ Aufgabe:
 - Strukturierung der Matrix
 - Zelladhäsion
 - Zellmigration
- ❖ über Disulfid-Brücken kovalent verbundenes Heterodimer
- ❖ lösliche und unlösliche Form
- ❖ RGD-Sequenz



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Laminin (Glykoprotein)

- ❖ Bestandteil der Basallamina
- ❖ Protein-Trimer aus α -, β -, und γ -Kette
- ❖ bilden Netzwerke
- ❖ viele Bindungsstellen
- ❖ sind verbunden mit Kollagen (Typ IV) über Nidogen, Fibronectin und Perlecan
- ❖ Wichtige Aufgaben bei:
 - ❖ Zelldifferenzierung und Zellmigration
- ❖ Interagieren mit Zelloberflächenrezeptoren – Integrine!



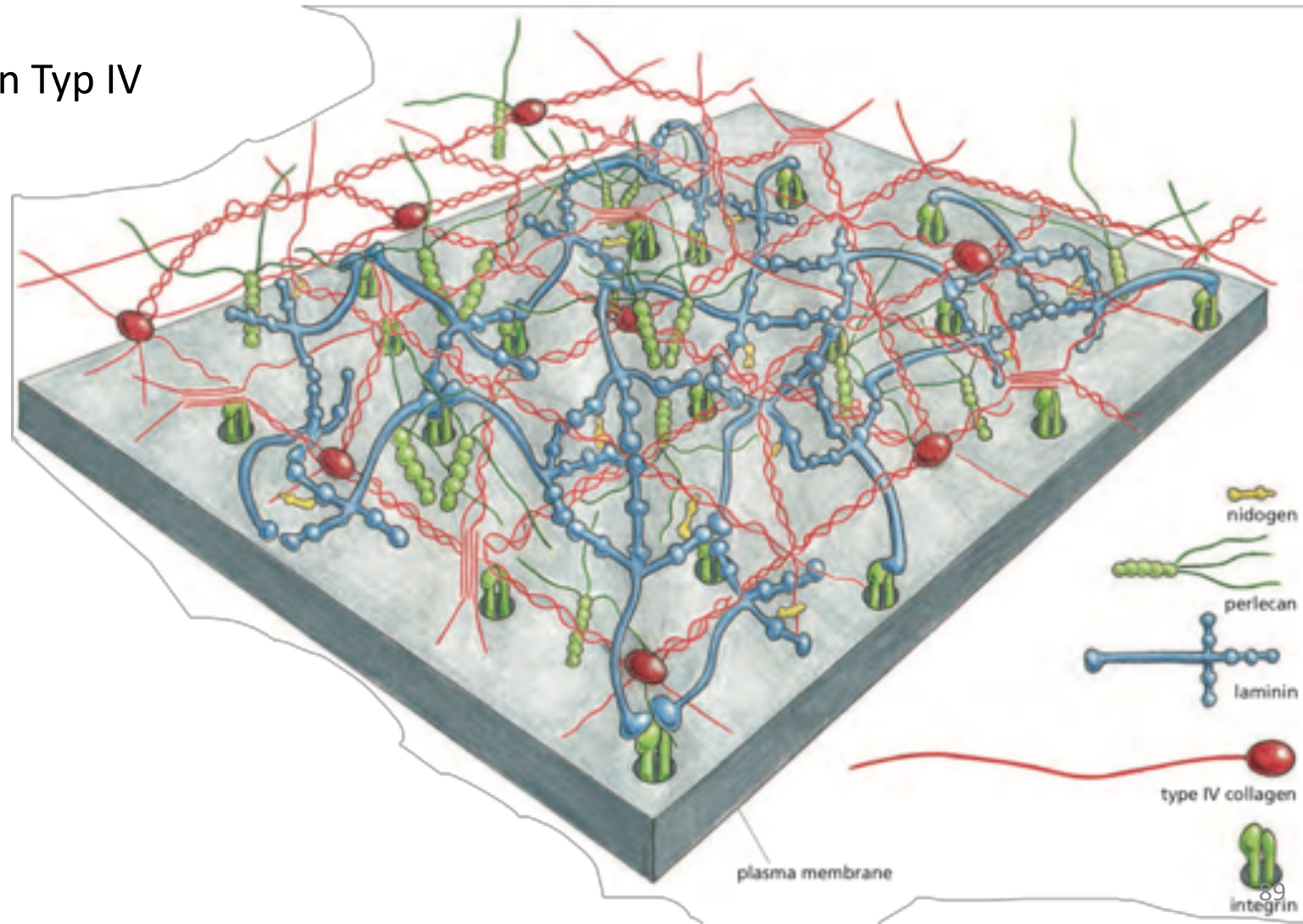
Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Basallamina

❖ Bestandteile:

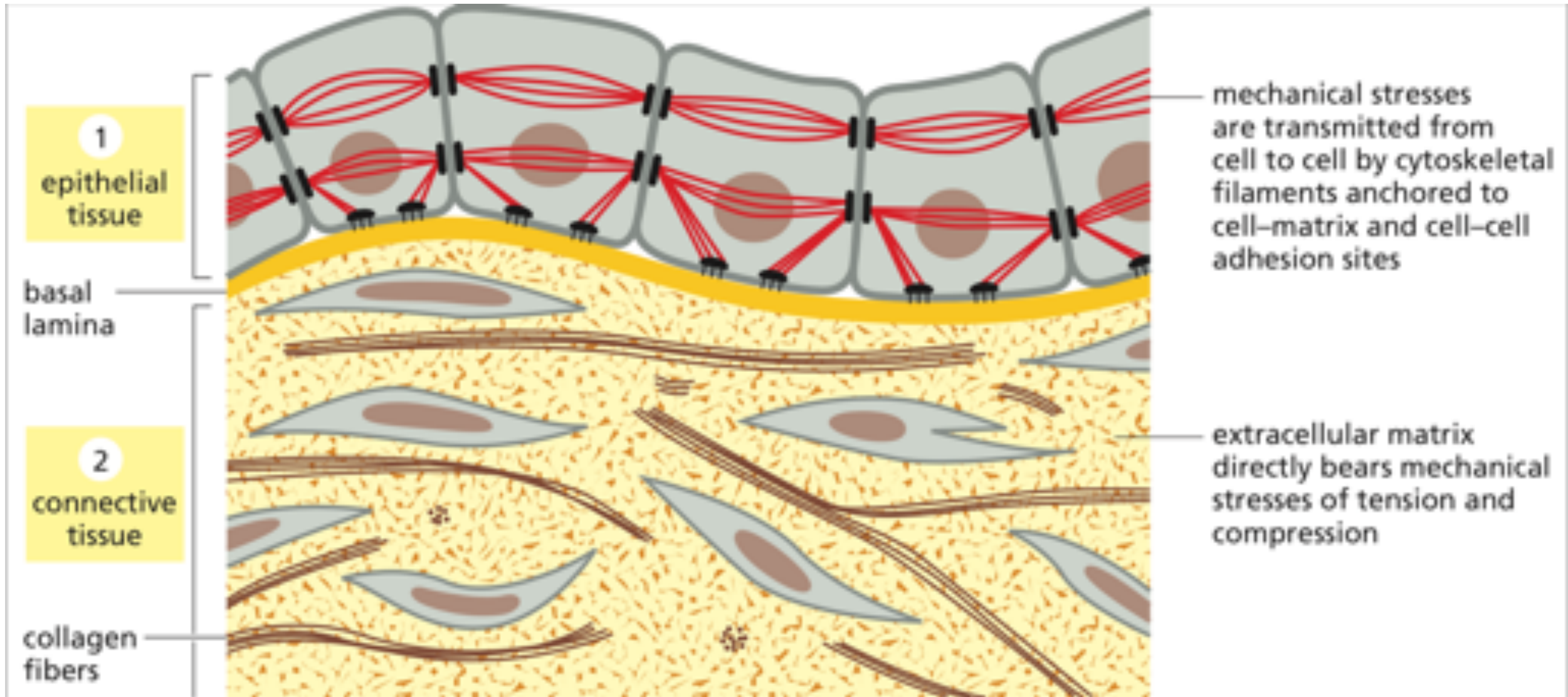
- hauptsächlich Glykoproteine und Kollagen Typ IV

❖ spezialisierte ECM

- unterhalb von Epithelien (z.B. Haut)
- umgeben Muskelzellen
- Nierenglomerulus



Die extrazelluläre Matrix (ECM) – Basallamina



Vorlesung 6 - Stammzellen und Gewebe

- *Stammzellbiologie und Geweberegeneration ✓*
- *Gewebebildung: Zell-Matrix- u. Zell-Zellkontakt ✓*
- *Extrazelluläre Matrix ✓*

Warum habe ich Ihnen das jetzt alles erklärt?!?

Zellen kommunizieren miteinander!

Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Funktion

- Formgebung von Geweben und Organen
- bietet Möglichkeit zur Adhäsion von Zellen
- Kontrolle des Zellwachstums
- Zelldifferenzierung
- Beeinflussung der Gewebserneuerung/Wundheilung
- Speicherung und Präsentation von regulatorischen Molekülen
- ...und vieles mehr

Die extrazelluläre Matrix (ECM) - Funktion

- Formgebung von Geweben und Organen
- bietet Möglichkeit zur Adhäsion von Zellen
- **Kontrolle des Zellwachstums**
- **Zelldifferenzierung**
- **Beeinflussung der Gewebserneuerung/Wundheilung**
- **Speicherung und Präsentation von regulatorischen Molekülen**
- ...und vieles mehr

Kommunikation zwischen Zellen

Kommunikation über Botenstoffe:

„Wachstumsfaktoren“

„Differenzierungsfaktoren“

Beispiele:

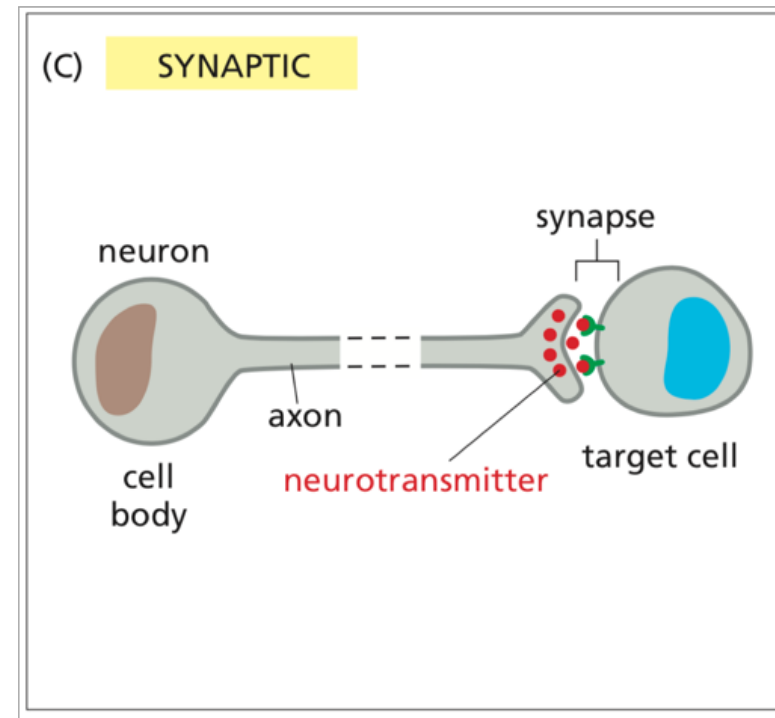
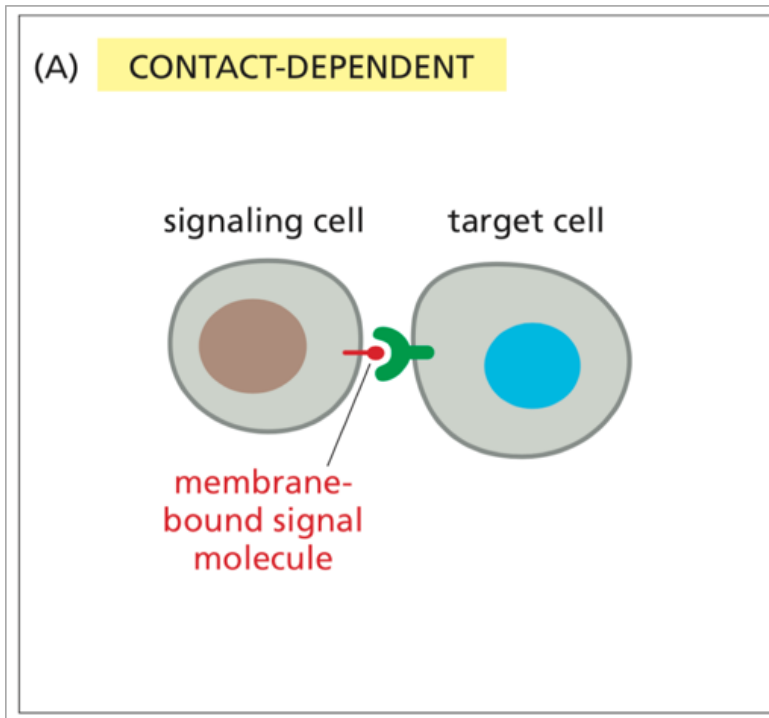
Hormone

Neurotransmitter

Pheromone

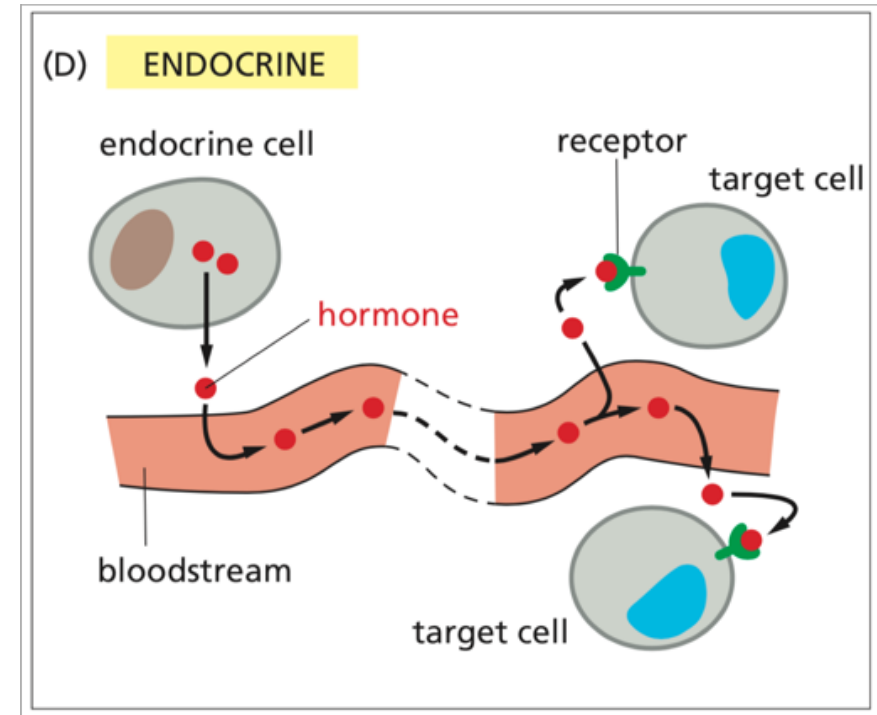
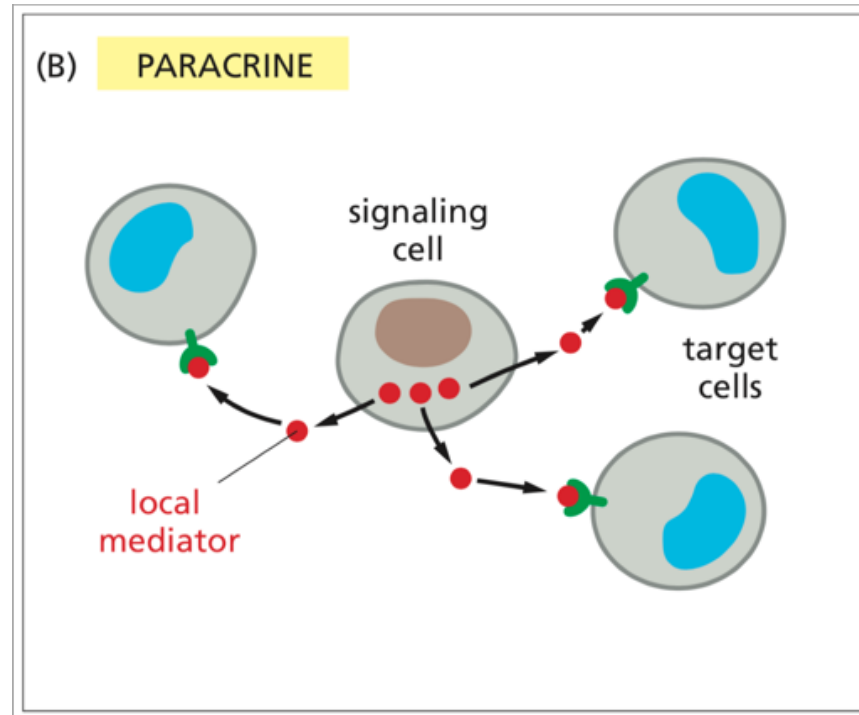
Kommunikation zwischen Zellen

Kommunikation über Botenstoffe:



Kommunikation zwischen Zellen

Kommunikation über Botenstoffe:



Autokrin: Abgebende Zelle stimuliert sich durch eigene Botenstoffe

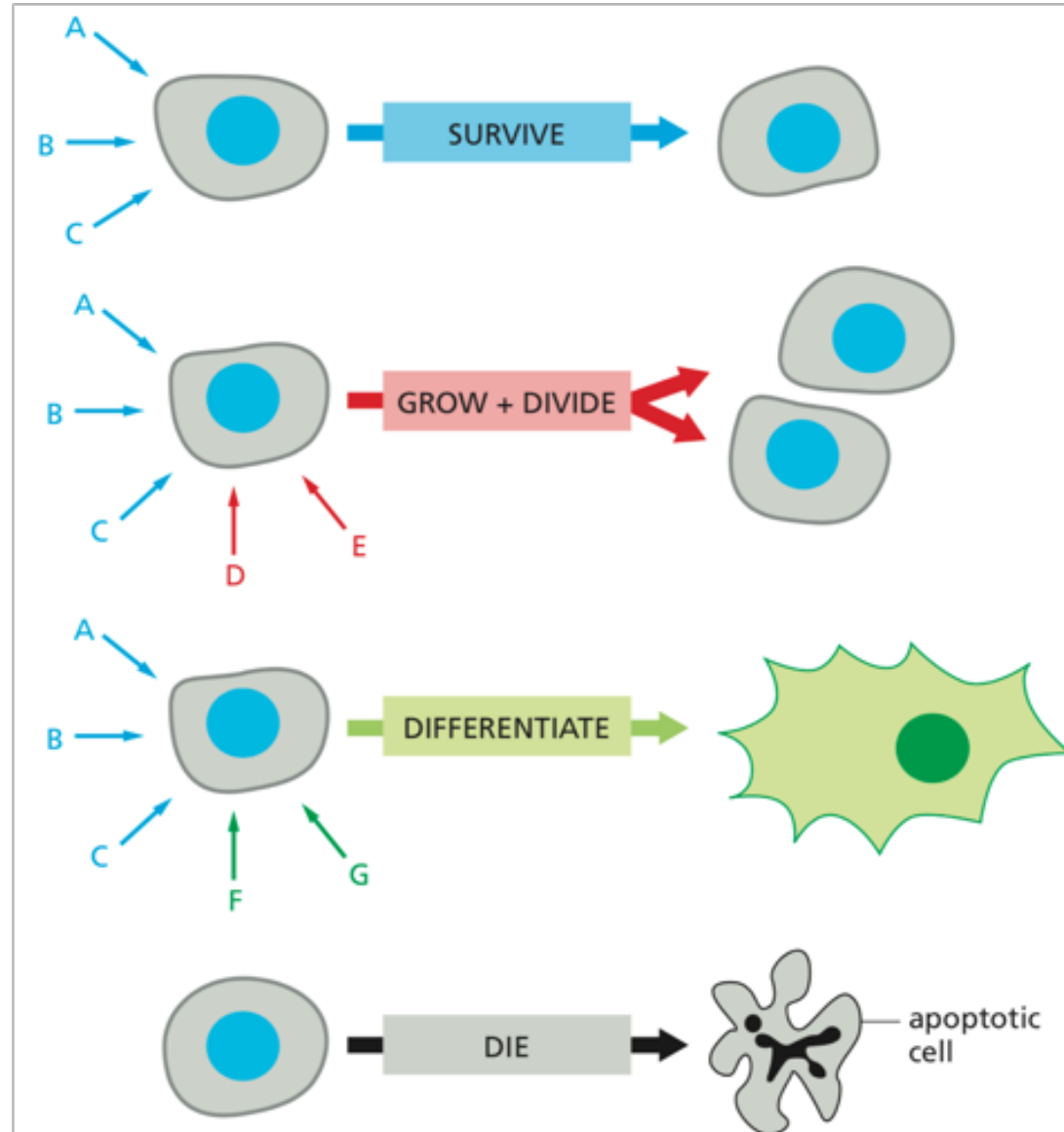
Wachstumsfaktoren

1. Wachstumsfaktoren sind von Zellen selbst gebildete Protein- oder Peptid-Moleküle, die das Wachstum, d.h. die Zellteilung derselben Zelle (autokrin) oder anderer Zellen (parakrin) durch Aktivierung entsprechender Gene stimulieren.
2. Der Wachstumsfaktor wird hierbei über Proteinbiosynthese in den Zellen gebildet und muss, um die gleiche oder andere Zellen zur Teilung stimulieren zu können, aus der Produzentenzelle in den Extrazellularraum ausgeschieden werden (und eventuell über den Blutstrom in andere Gewebebereiche/Körperregionen transportiert werden).
3. Dort bindet der Wachstumsfaktor an einen an der Außenseite der Zelle sitzenden Wachstumsfaktorrezeptor und führt diesen aus einer inaktiven in eine aktive Form über.
4. Dadurch wird eine Signaltransduktion, d.h. eine intrazelluläre Vermittlung des Wachstumssignales an den Zellkern, in Gang gesetzt und die Zelle reagiert mit der Induktion des Zellzyklus aus der G1-Phase.

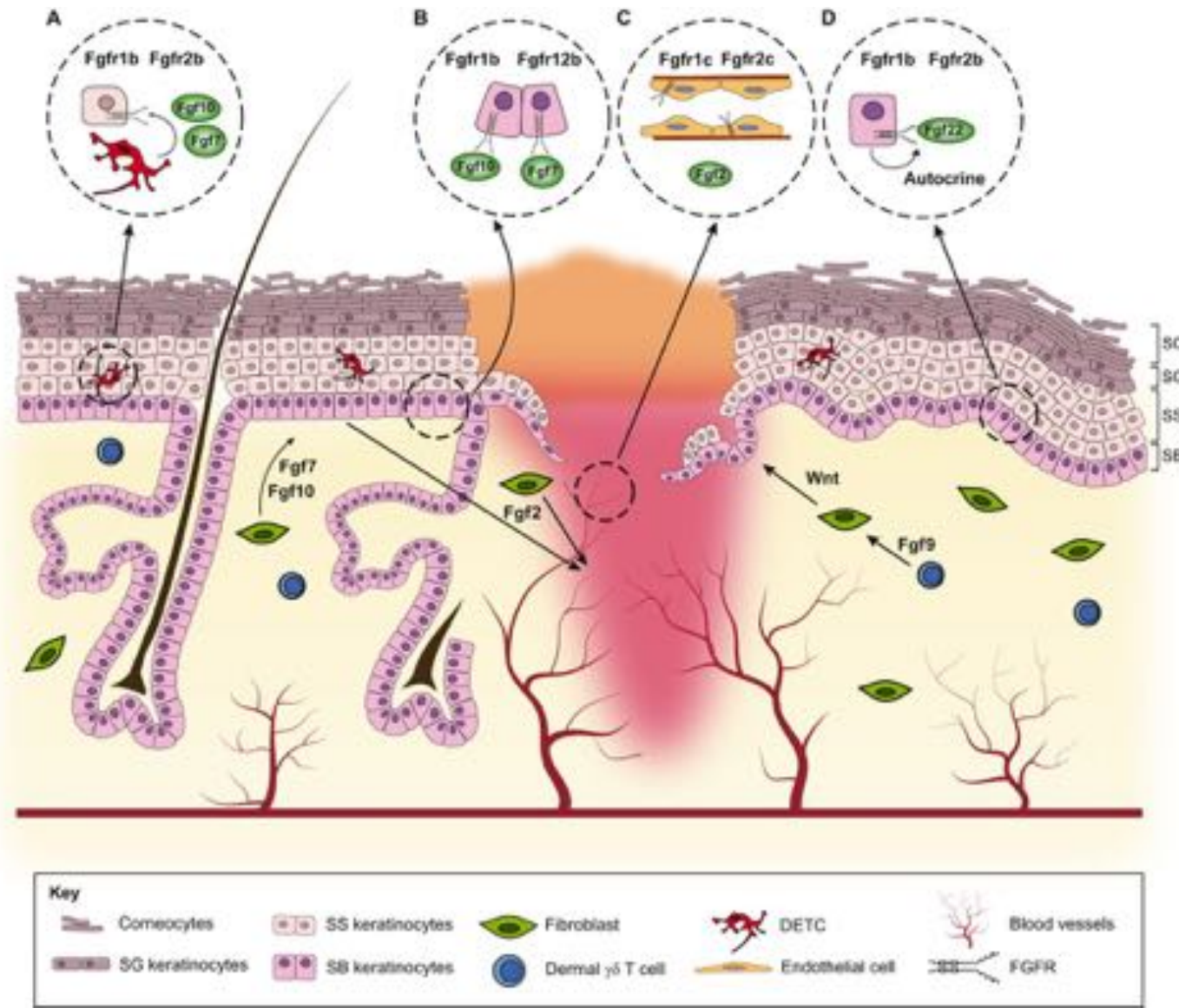
Differenzierungsfaktoren

1. Differenzierungsfaktoren sind von Zellen gebildete Protein- oder Peptid-Moleküle, die die Differenzierung, d.h. die Reifung von Zellen durch die Aktivierung entsprechender Gene in Gang setzen.
2. Der Differenzierungsfaktor wird hierbei über Proteinbiosynthese in den Zellen gebildet und muss, um die anderen Zellen zur Differenzierung stimulieren zu können, aus der Produzentenzelle in den Extrazellularraum ausgeschieden werden (und eventuell über den Blutstrom in andere Gewebebereiche/Körperregionen transportiert werden).
3. Von dort bindet der Differenzierungsfaktor an einen an der Außenseite der Zelle sitzenden Rezeptor und führt diesen aus einer inaktiven Form in eine aktive über.
4. Dadurch wird eine Signaltransduktion, d.h. eine intrazelluläre Vermittlung des Differenzierungssignales an den Zellkern in Gang gesetzt und die Zelle reagiert mit der Induktion des Reifungsprozesses, verbunden mit einer meist irreversiblen Arretierung in der G1- bzw. G0-Phase.

Kommunikation zwischen Zellen



Kommunikation zwischen Zellen – Beispiel FGF7 – FGF10



Das war's für heute...

Achtung für morgen!

Am Dienstag (06.11.2018) findet die Vorlesung im
Hörsaal der Neuen HNO statt.