

Modul: Humanbiologie 1

Teil 2

Zellsysteme

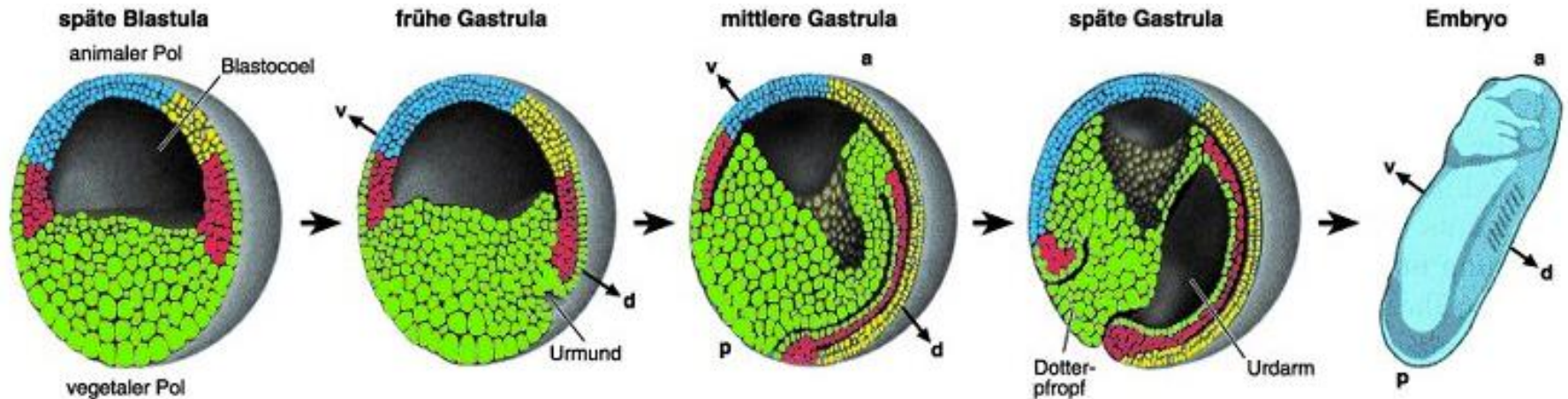
Stammzellen

Zellen und extrazelluläre Matrix (ECM)

Prof. Dr. H. Peter Rodemann
hans-peter.rodemann@uni-tuebingen.de

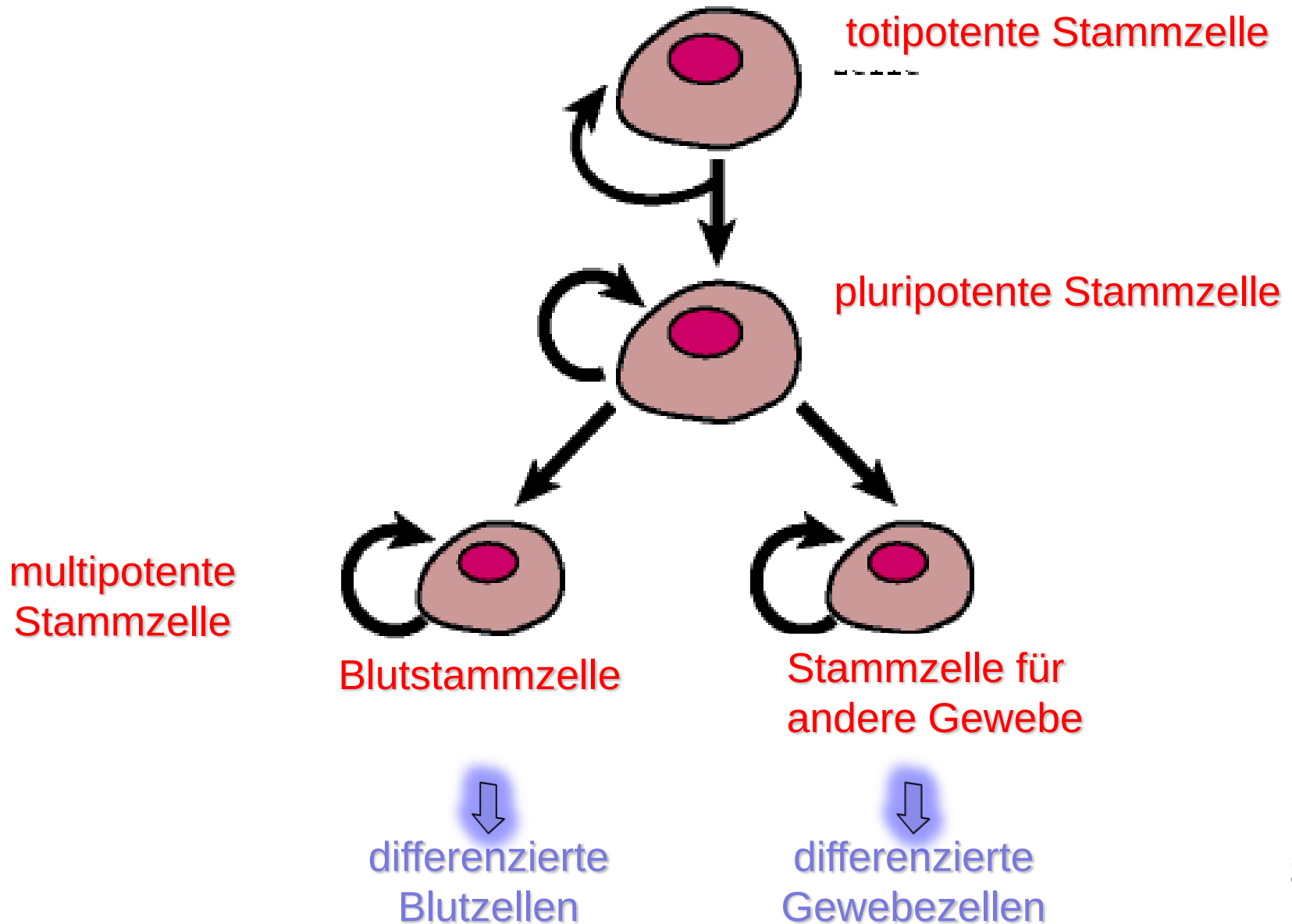
Schema der Gastrulation

Gastrulation bezeichnet eine Phase der Embryogenese der vielzelligen Tiere ausgehend von der Blastocyste, in der es zur Ausbildung der drei Keimblätter **Ektoderm**, **Mesoderm** und **Entoderm** kommt.

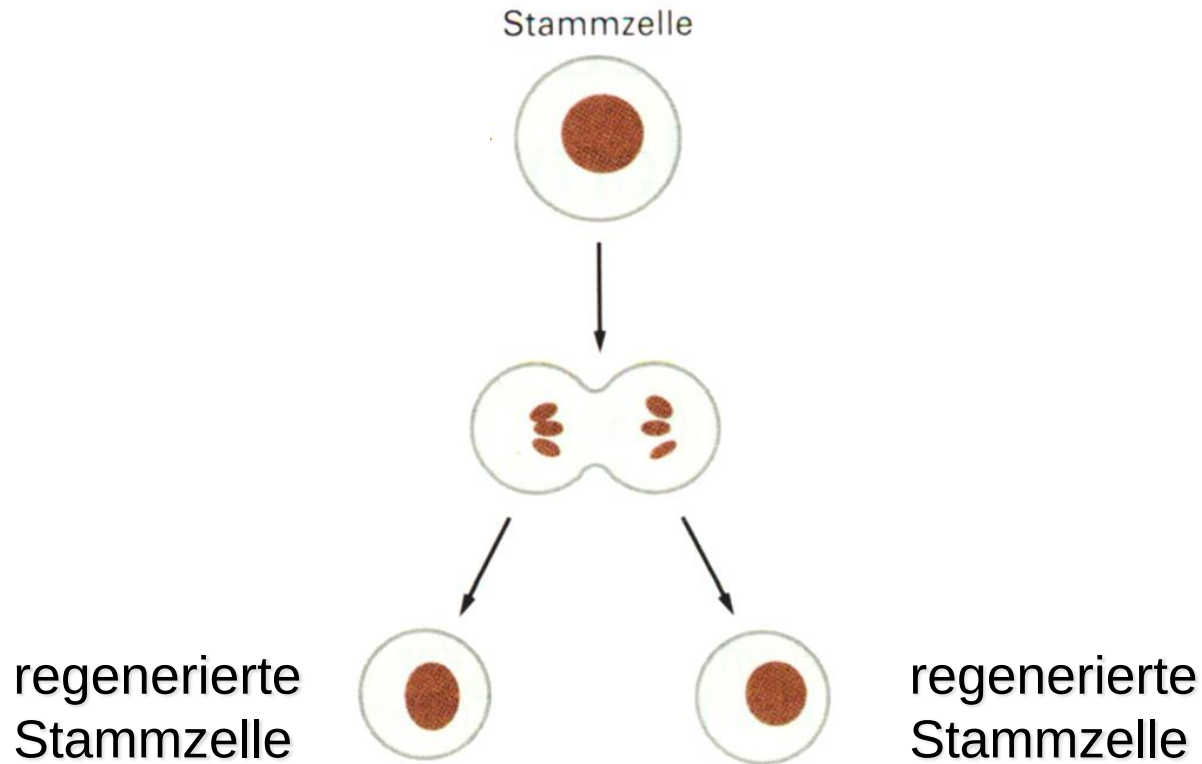


Späte Blastula mit **epidermalem Ektoderm**, **neuralem Ektoderm**, **Mesoderm** und **Entoderm**. **Mesoderm** und **Entoderm** werden im Laufe der Gastrulation ins Innere des Keimes verlagert.

Prinzipieller Aufbau eines Stammzellsystems

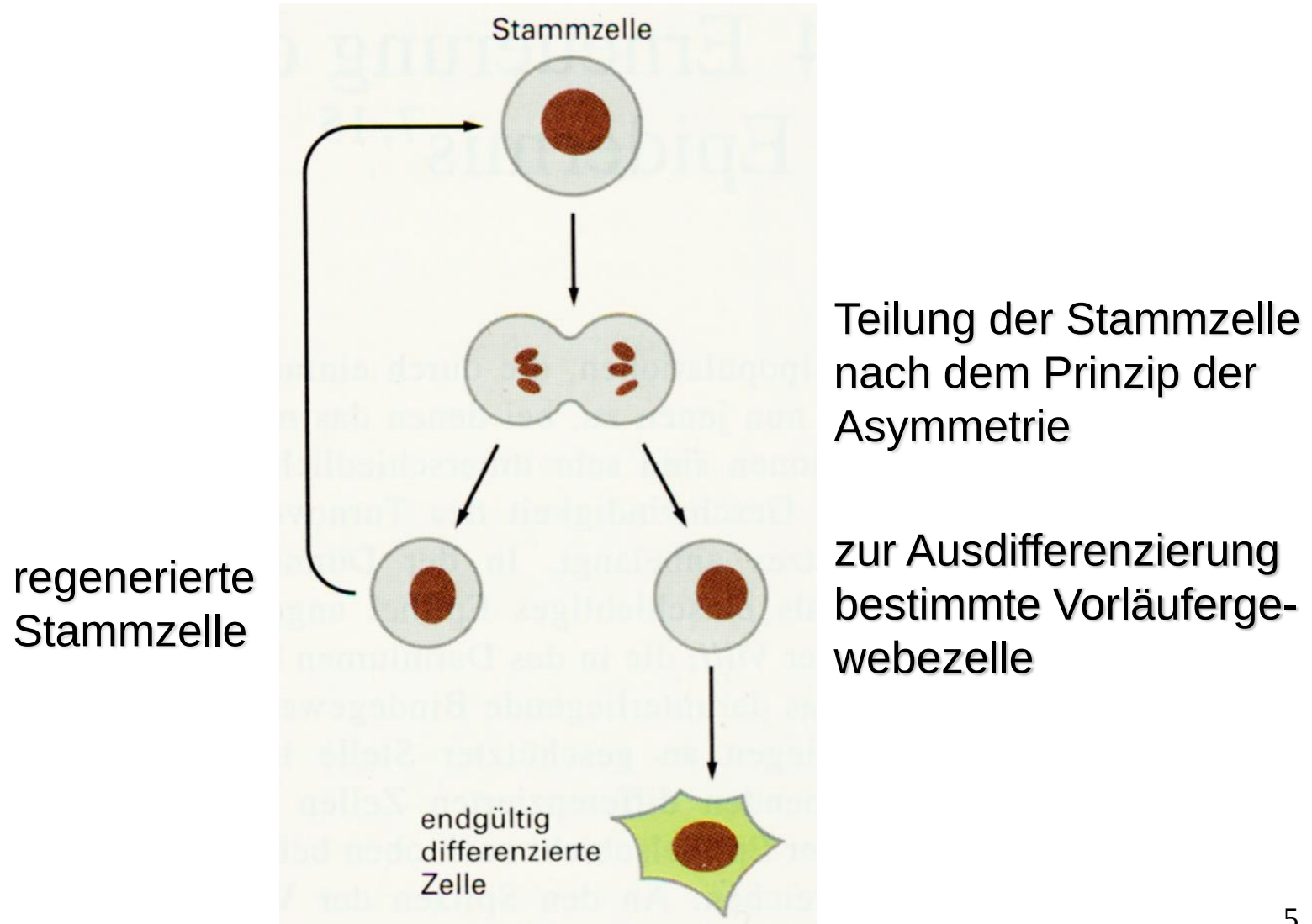


Regeneration von Stammzellen durch *symmetrische Teilung*

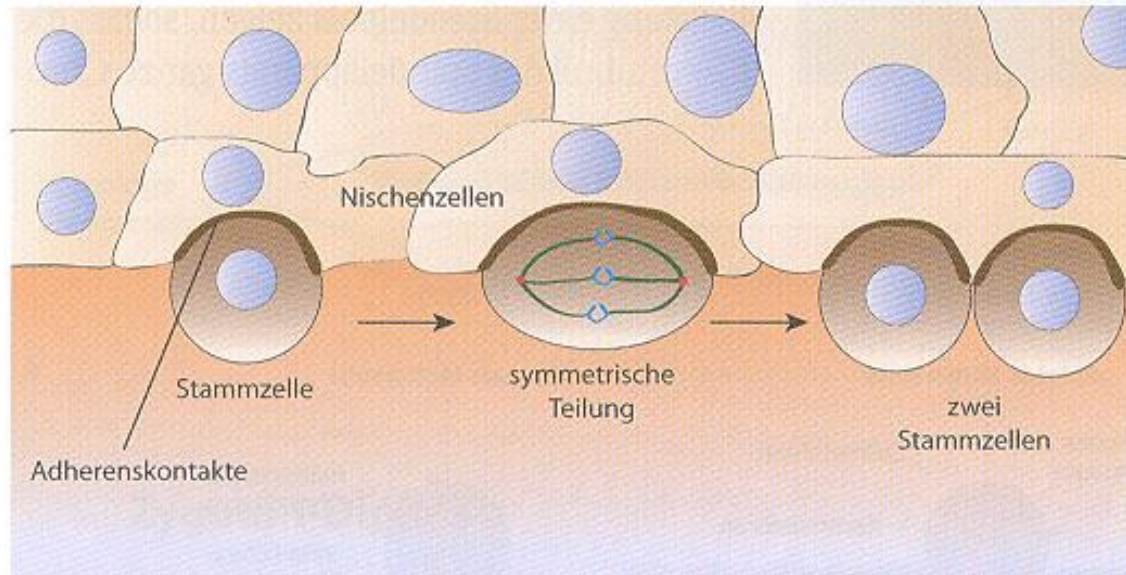


Teilungsfähigkeit von Stammzellen weitestgehend unbegrenzt! Stammzellen teilen sich im Vergleich zu Vorläuferzellen jedoch sehr langsam !

Regeneration von ausgereiften Zellen aus Stammzellen durch *asymmetrische Teilung*



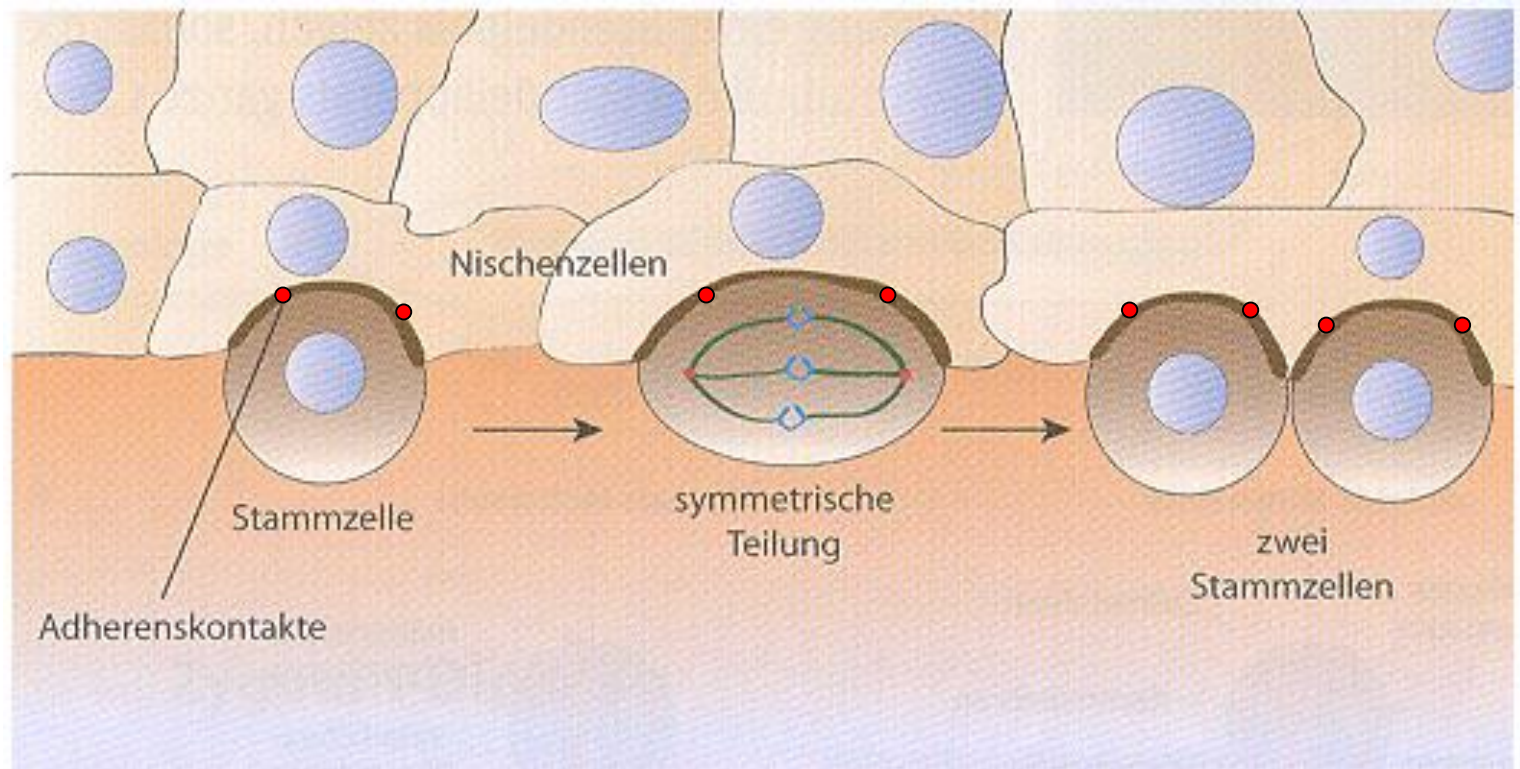
Kontrolle des Stammzellschicksals -- Die Stammzellnische --



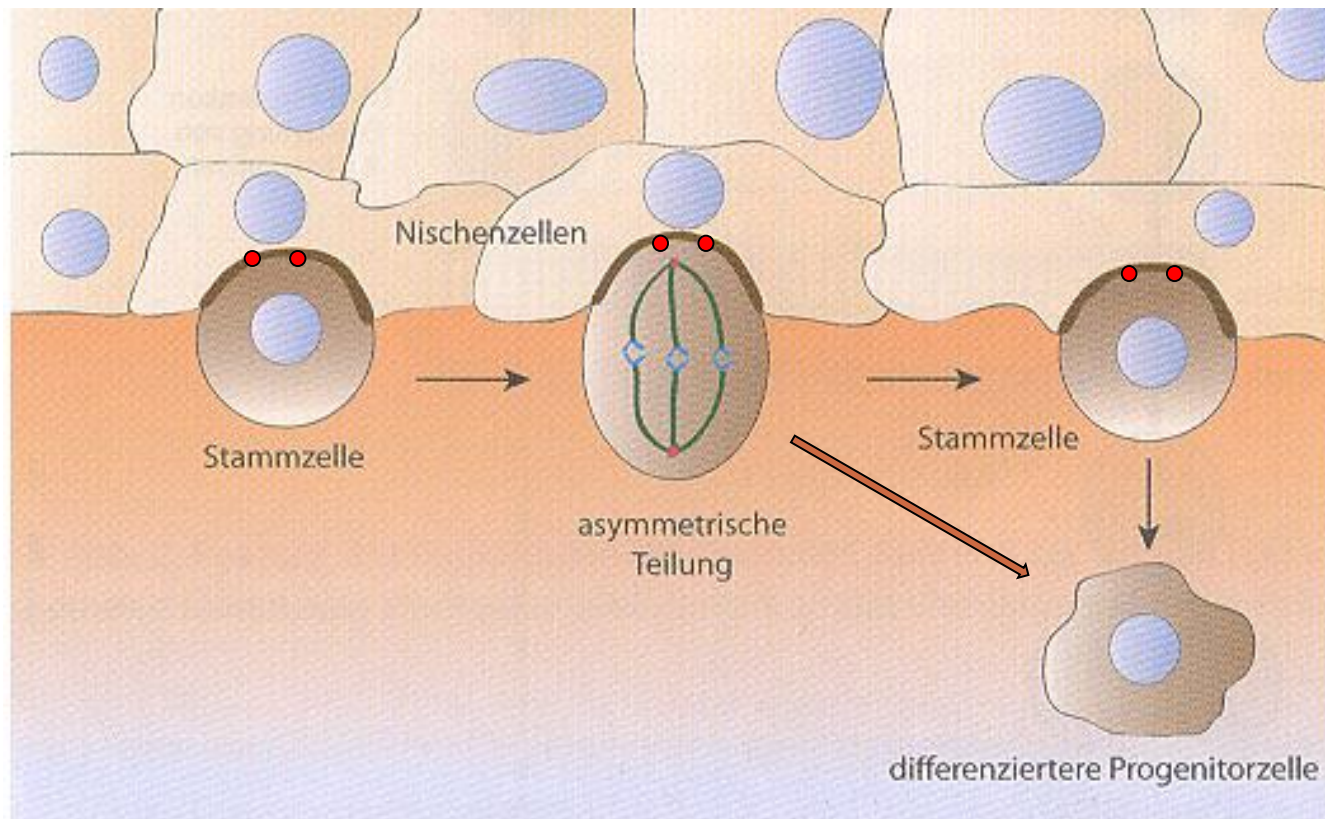
- ! Stammzellen kommunizieren mit umliegenden **Nischenzellen** über:
 - Sekretierte Faktoren z.B. TGF β , Wnts
 - Zell-Zell Interaktionen z.B. Notch/Delta
 - Integrine und extrazelluläre Matrix

➡ Diese Kommunikation ermöglicht Regulation der Teilungsrate der Stammzellen und blockiert Differenzierungsprozesse

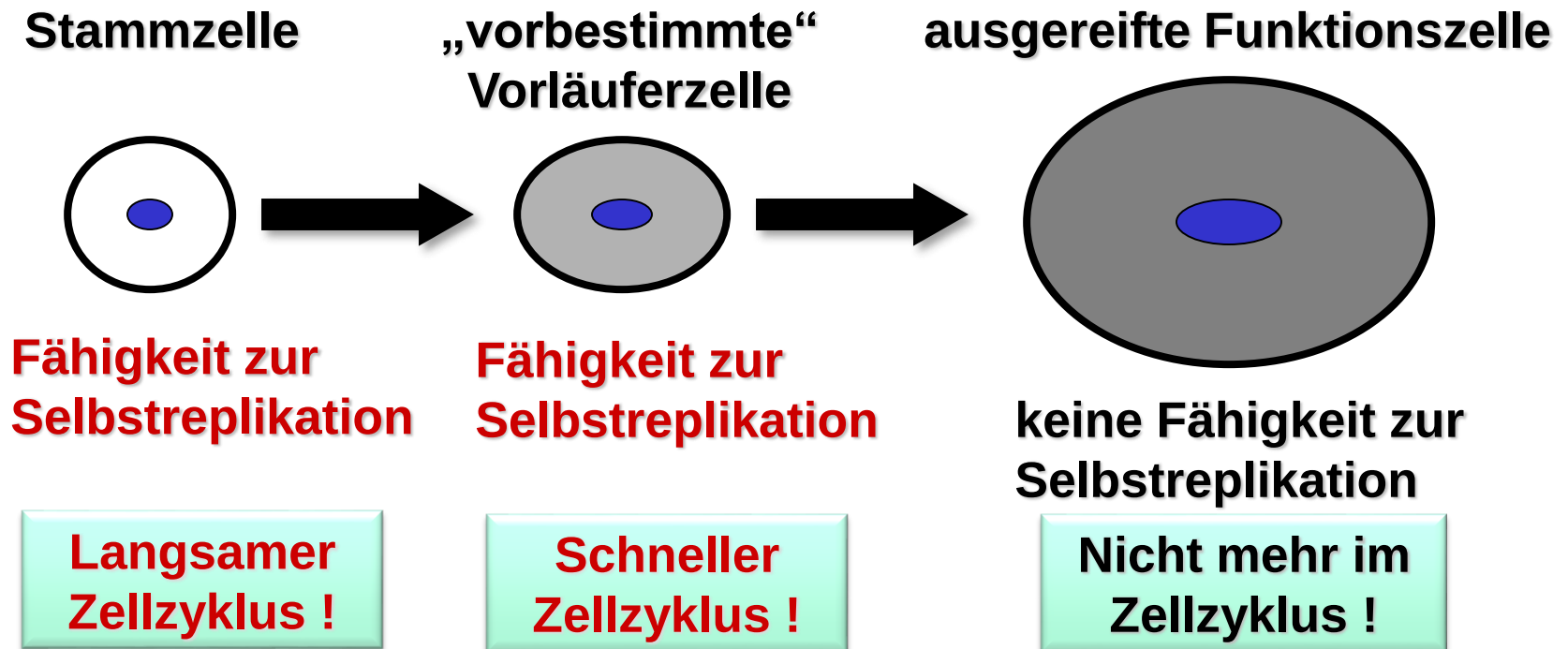
Stammzellnische: symmetrische Teilung



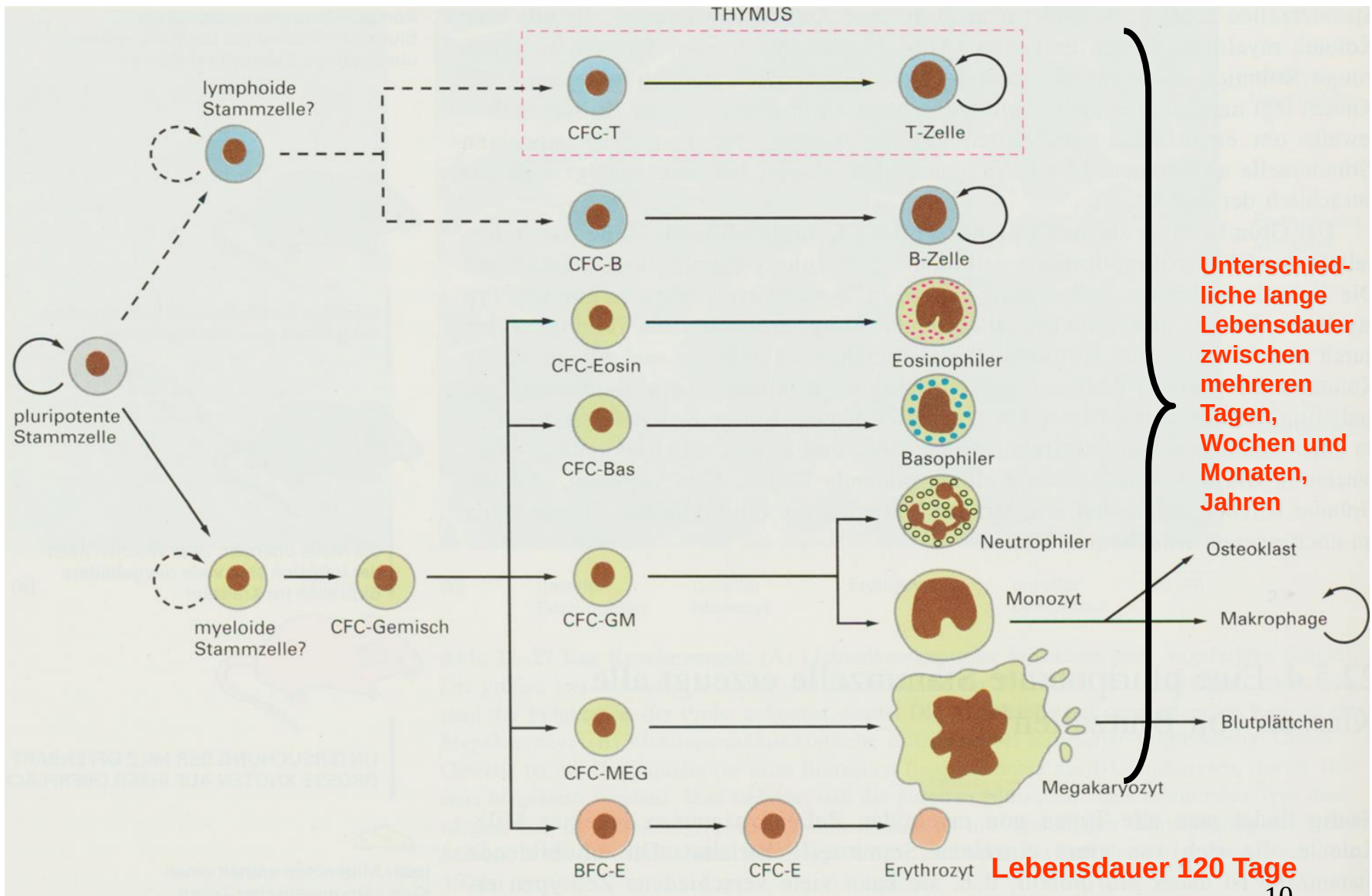
Stammzellnische: asymmetrische Teilung



Stammzellen und Zellzyklusgeschwindigkeit



Aufbau des blutbildenden, hämatopoietischen Stammzellsystems



Basalzellen des Riechepithels

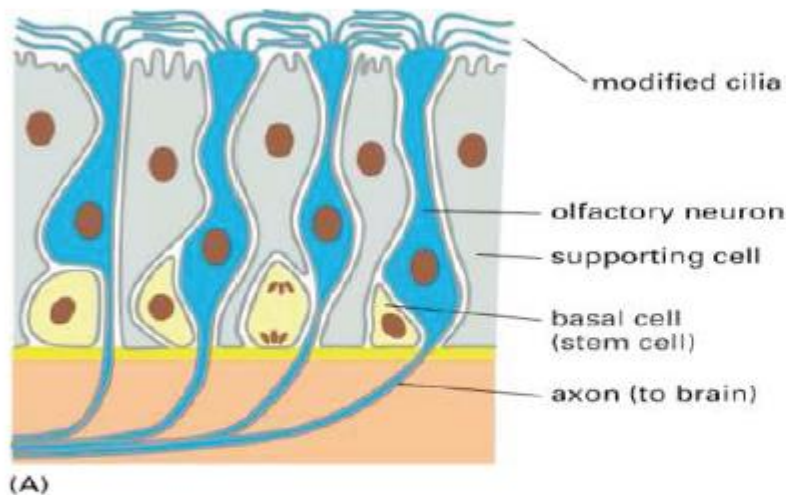
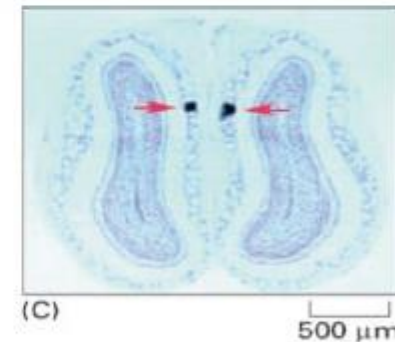
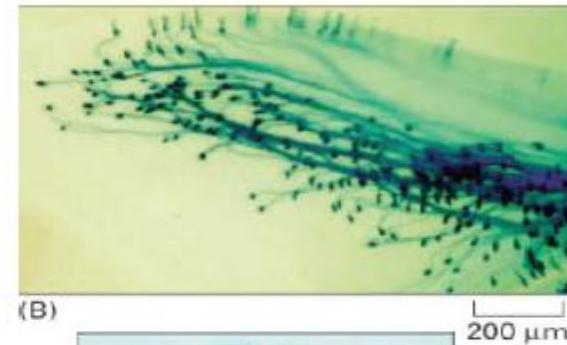


Figure 22–10 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



- Jedes olfaktorische Neuron überlebt etwa einen Monat.
- Stammzellen im Riechepithel (basal cells) ersetzen verbrauchte olfaktorische Neuronen.
- Axone von olfaktorischen Neuronen, die den selben Riechrezeptor exprimieren, laufen im Olfaktorischen Bulbus in sog. Glomeruli zusammen (Relaystation).

Die Haut/Haar Stammzellnische

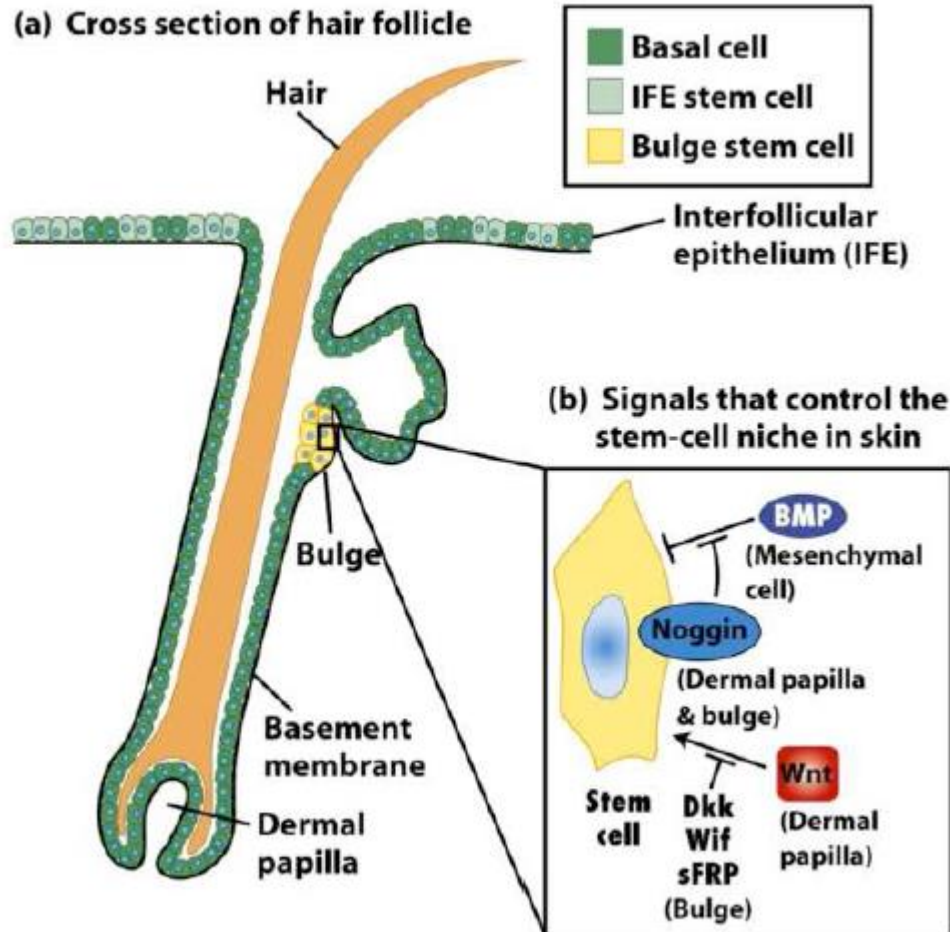
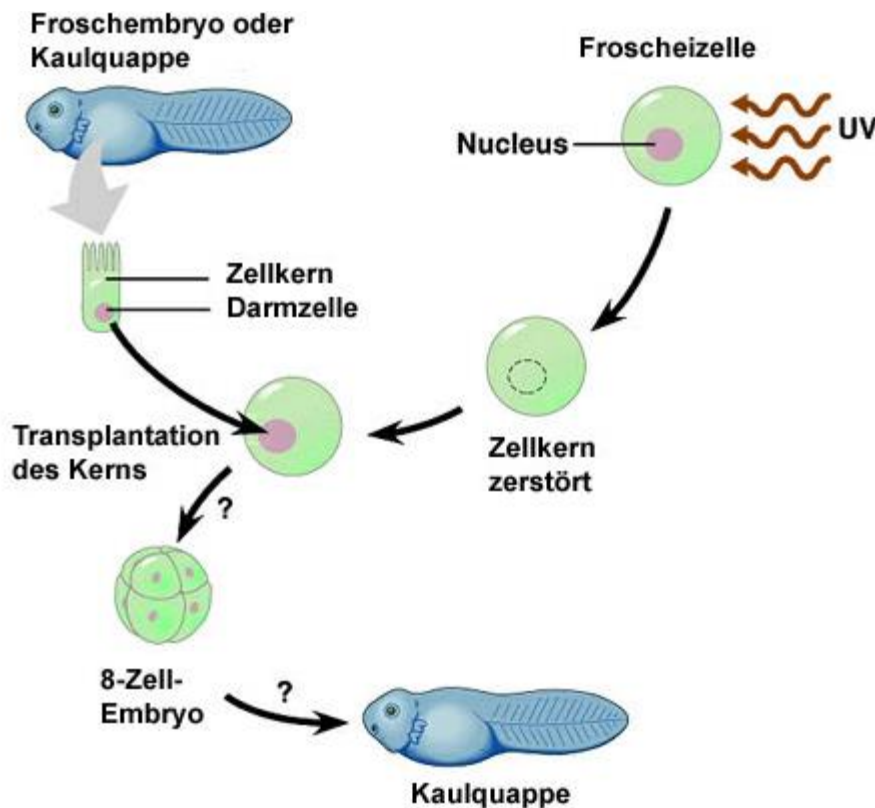


Figure 21-10
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Medizintechnische Aspekte von Stammzellen: Klonierung durch Kerntransfer

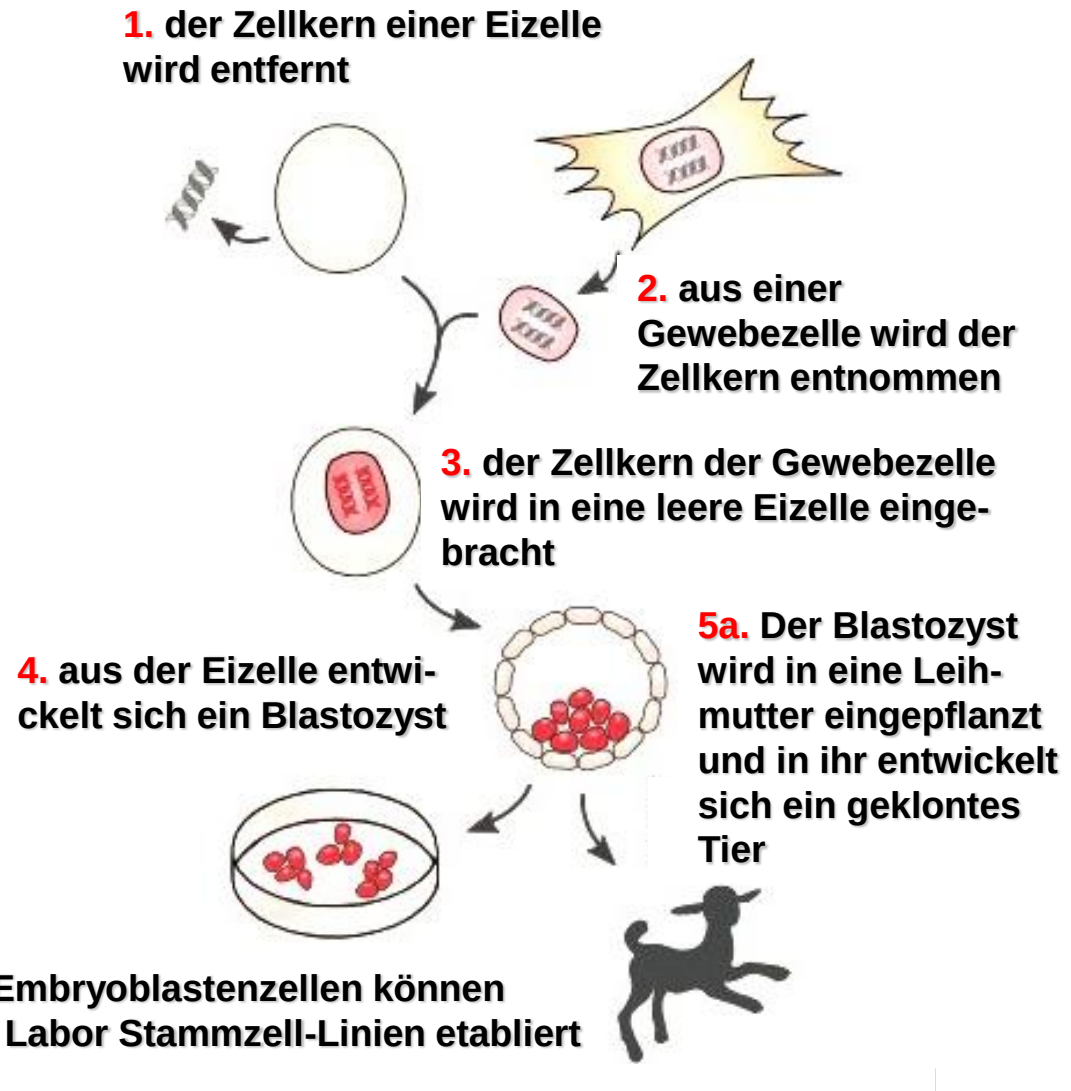
Sämtliche Gene, die den Bauplan für einen Organismus beinhalten, sind in jeder Körperzelle vorhanden. Allerdings werden je nach Spezialisierung der jeweiligen Zelle ein bestimmter Anteil aller Gene abgeschaltet, da diese nicht benötigt werden.



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

Klonierung durch Kerntransfer

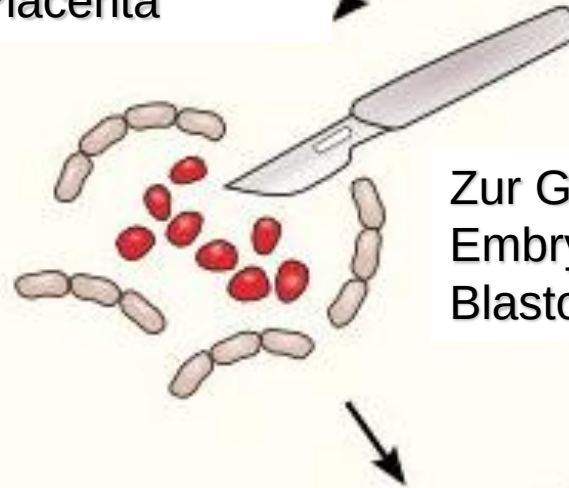
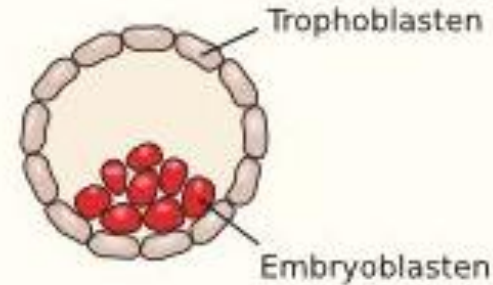
Dolly – das erste geklonte höhere Lebewesen



Gewinnung und Kultivierung embryonaler Stammzellen

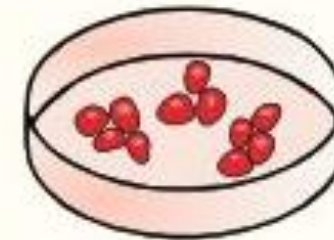
5 Tage alte Embryonen im Blastozysten-Stadium enthalten Trophoblasten und Embryoblasten.

Aus Embryoblasten entwickelt sich der ausreifende Embryo; aus Trophoblasten entwickeln sich Teile der Placenta



Zur Gewinnung der Embryoblasten muss die Blastozyste zerstört werden.

Aus den Embryoblasten werden im Labor embryonale Stammzellen gezüchtet und vermehrt



Induktion von pluripotenten Stammzellen

... durch Reprogrammierung von embryonalen oder adulten Körperzellen, z.B. Fibroblasten, mithilfe von Genen für embryonale Transkriptionsfaktoren

iPS-Technologie

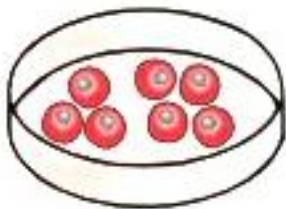
Gewebezellen aus der Haut dienen als Ausgangszellen



Mithilfe eines veränderten Retro-Virus werden vier Stammzellgene in die Hautzellen eingeschleust



Die Stammzellgene programmieren einige der Hautzellen in **induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)** um

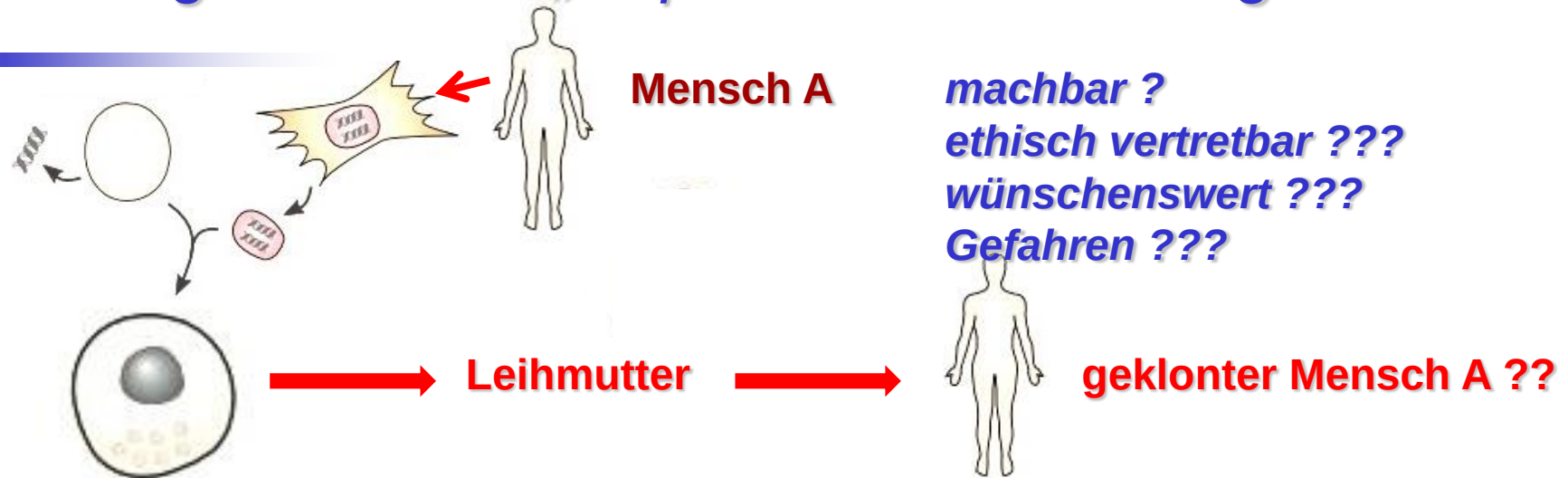


iPS-Zellen werden im Labor vermehrt; aus ihnen kann jede Art von Körperzellen entstehen!!



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

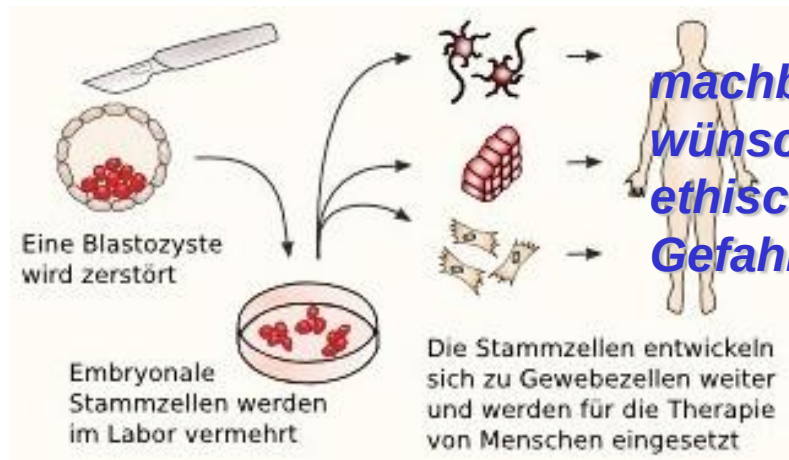
Möglichkeit der „Reproduktion“ und Regeneration



mit Zellkern A „befruchtete“ Eizelle

pluripotente embryonale Stammzelle

induzierte pluripotente Stammzelle (iPS)



Ethik in der Medizintechnik !!!

Klonierung von Nutztieren ?

Klonierung von Menschen ?

Nutzung von embryonalen Stammzellen ?

Nutzung von adulten Stammzellen ?

Nutzung der iPS-Technologie ?

Gewebedefinition und allg. Charakteristika

- Gewebe sind Verbände gleichartig differenzierter Zellen und ihrer Abkömmlinge, den Interzellulärsubstanzen (*nach Bragmann 1906-1978*)
- Gewebe haben nicht den Rang in sich geschlossener Kompartimente des Körpers (wie dies für Zellen oder Organe zutrifft), sondern sie fungieren als Substanz bzw. Baumaterial für die verschiedenen Organe
- d.h. die Gewebe sind in jedem Organ unterschiedlich, aber für jedes Organ charakteristisch zueinander angeordnet
- die Einteilung von Geweben erfolgt hauptsächlich nach morphologischen Gesichtspunkten, wie nach der Anordnung der Zellen und der Interzellulärsubstanz, teilweise auch nach der Funktion der Gewebe

Gewebearten

- Epithelgewebe
- Binde- und Stützgewebe
- Muskelgewebe
- Nervengewebe

Gewebedefinition und allg. Charakteristika

- gewebliche Umwandlungen möglich
 - ❖ Bindegewebezellen können sich **epithelial** anordnen (z.B. im Eierstock) oder Epithelzellen können kontraktile Funktionen übernehmen
 - ❖ Epithelzellen können **kontraktile Funktionen** übernehmen (z.B. als Myoepithel bei Schweißdrüsen)
- d.h. es bestehen Übergänge zwischen den verschiedenen Geweben
- somit ist die genaue Kenntnis der Erscheinungsformen der Gewebe eine wichtige Grundlage für die Beurteilung von normalen und pathologisch veränderten Organen

Gewebe - Organe

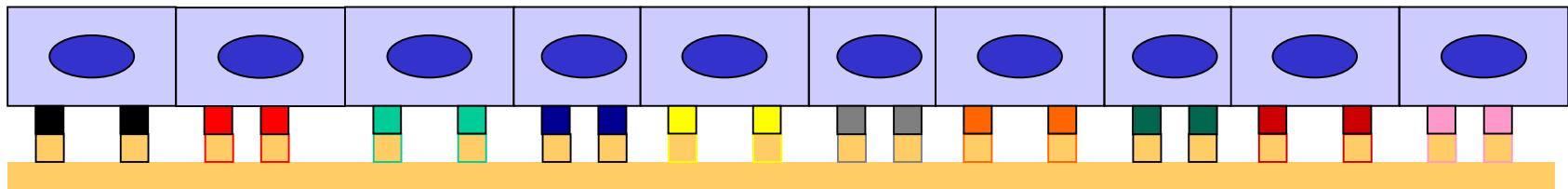
- gegenüber Geweben sind Organe, Systeme und Apparate eines Organismus folgendermaßen abzugrenzen
 - ❖ *Organe* (z.B. Herz, Lunge, Magen, Leber, etc.) sind Körperteile mit einer bestimmten Funktion und einer charakteristischen Bauweise, sind klar abgegrenzt und befinden sich in einer bestimmten örtlichen 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)

Zellkontakte – Zelladhäsion ...

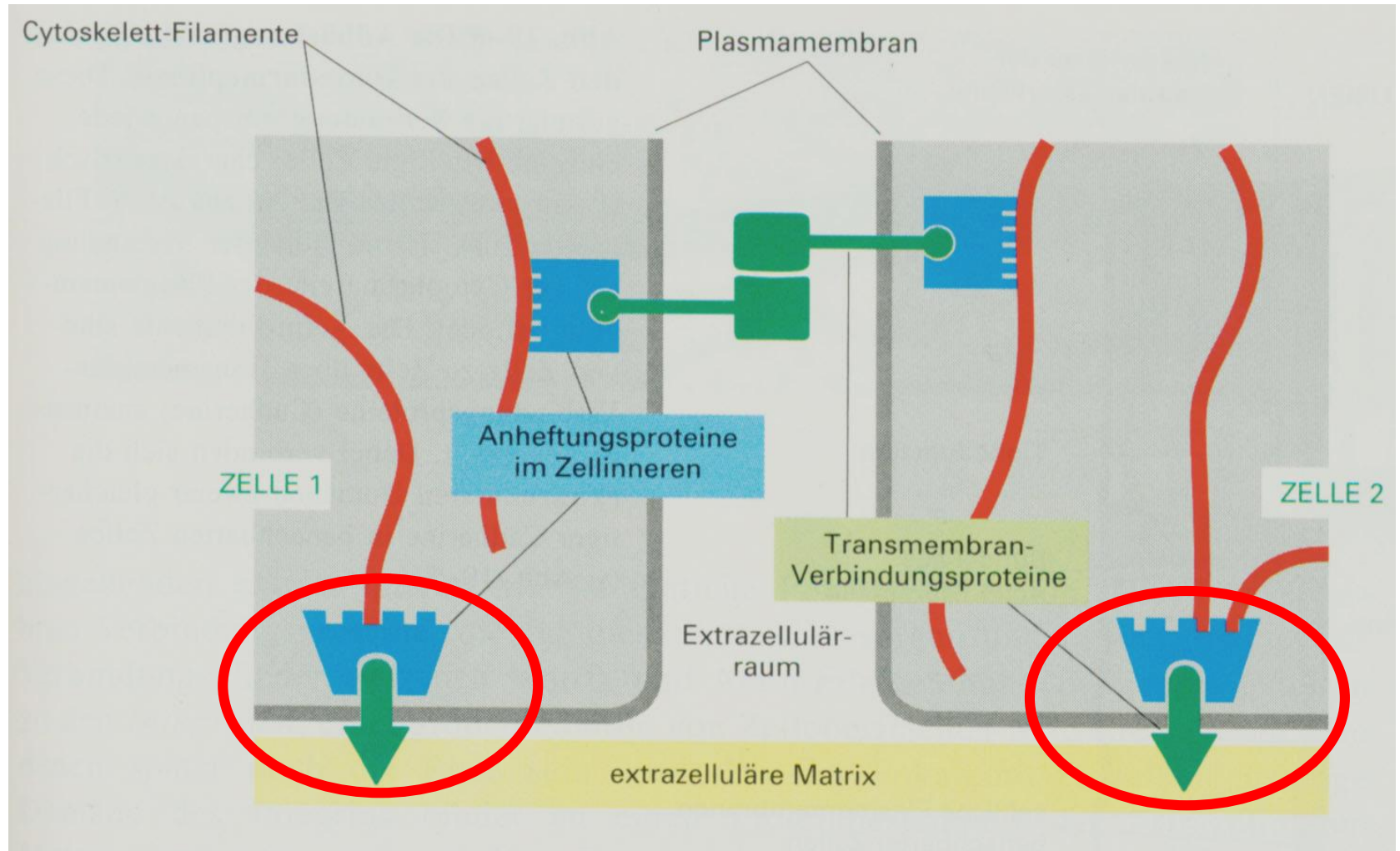
... Grundprinzip der Gewebebildung

Funktionelle, molekulare und morphologische Prinzipien der Zelladhäsion:

- Zelladhäsion ist für den Aufbau und die Funktion von Zellverbänden und Geweben absolut notwendig und entscheidend für die gewebetypische Anordnung der Zellen
- sehr wahrscheinlich liegen die in der Zellmembran verankerten Zelladhäsionsmoleküle in einer zellspezifischen Anordnung vor, sodass dadurch jede Zelle ihren vorbestimmten Platz bei der Zusammenlagerung zu einem Zellverband findet



Zell-Zellkontakte und Zell-Matrix-Kontakte



Wie werden Zellen in der ECM verankert ?

Extrazelluläre Matrix-Proteine

- Kollagene: Typ I, Typ III, Typ V (Bindegewebe), Typ II (Knorpel)
- Proteoglykane: Aggrekan (Knorpel), Decorin (Bindegewebe)
- Laminin, Fibronectin, Vitronectin etc.

Zellverankerung in der Extrazellulärmatrix

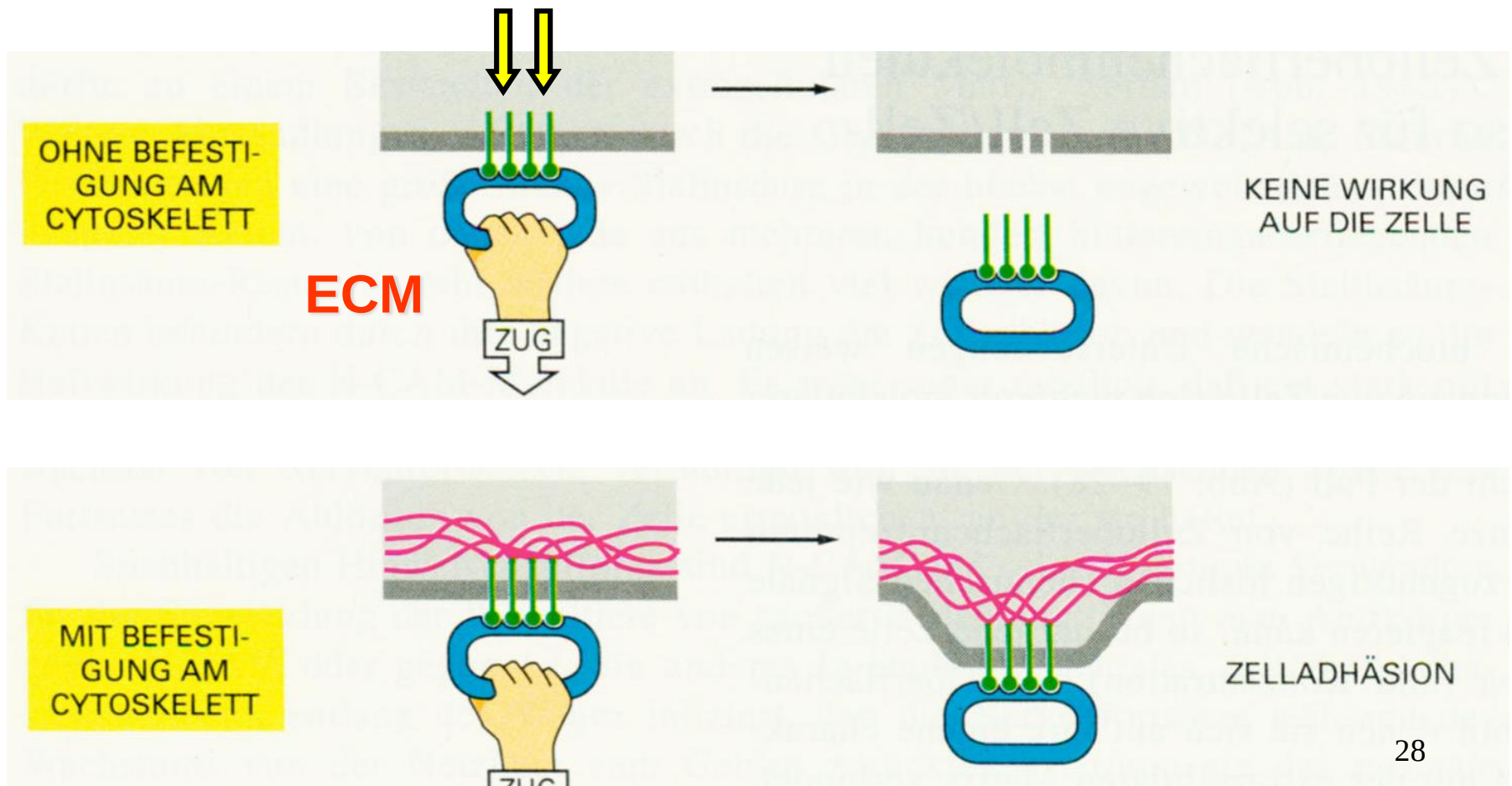


Zelle

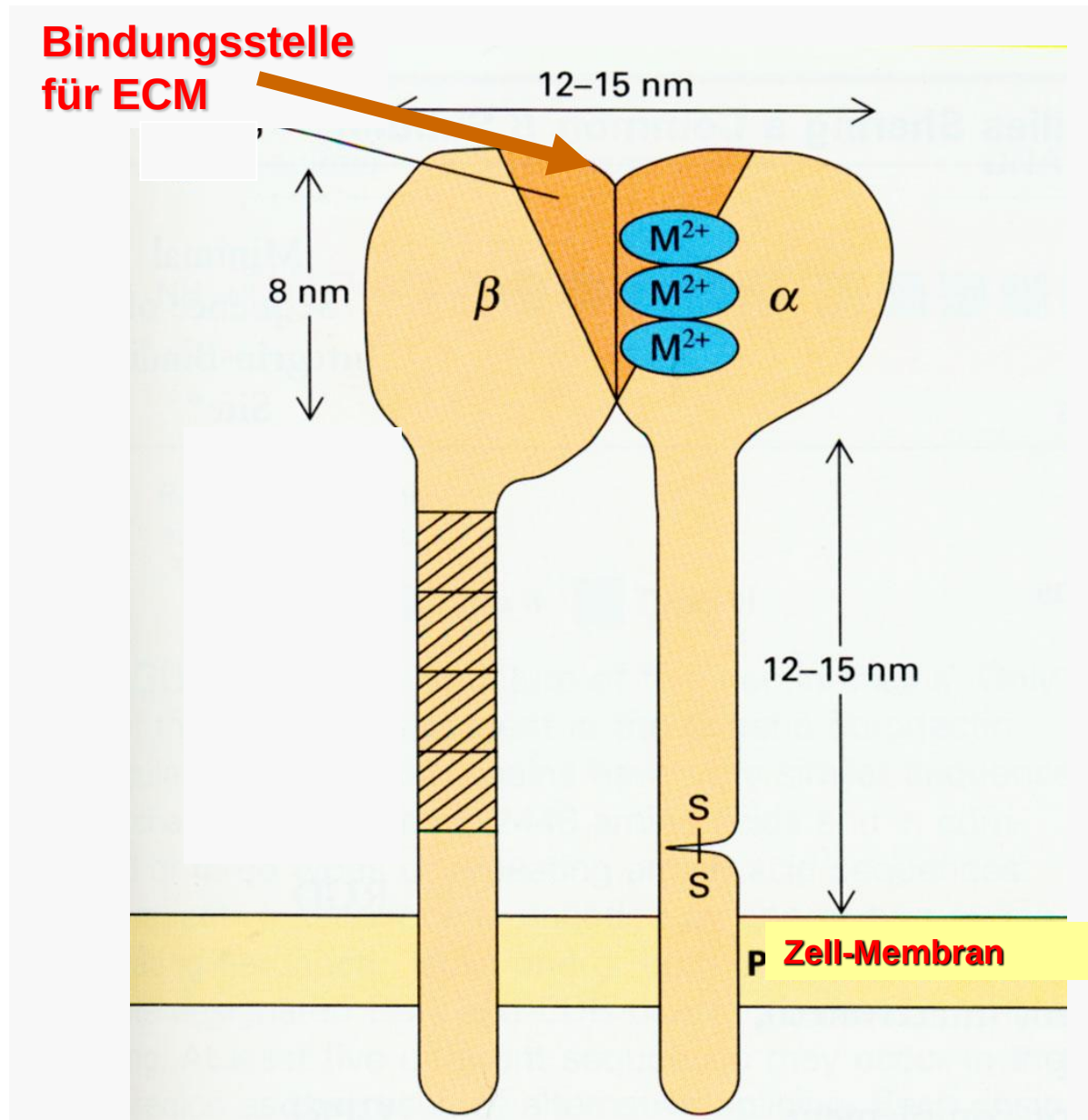
Kollagen-Fibern

Verankerung der Zellen in der ECM

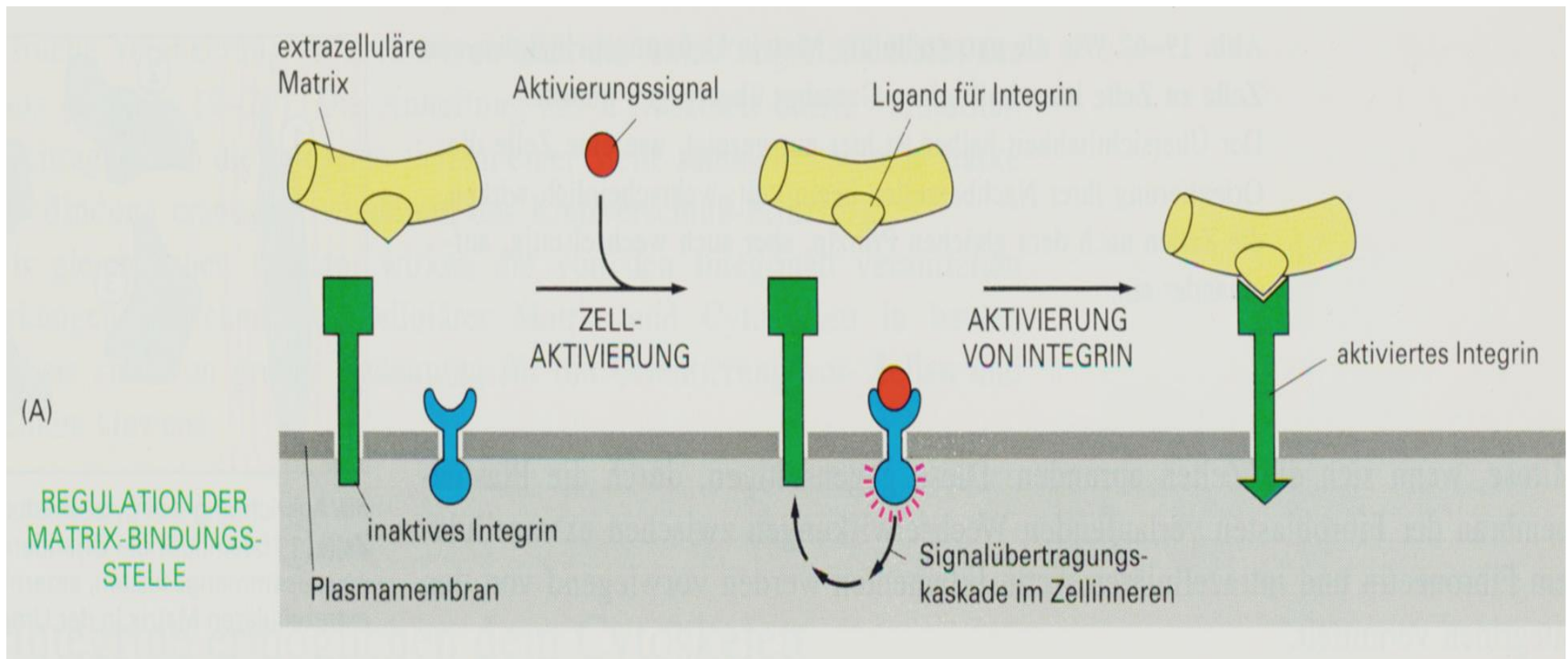
über spezielle membranständige Verankerungsproteine ! z.B. den Integrin-Rezeptor 



Der Integrin-Rezeptor : eines der Ankerproteine zur Bindung an die ECM ist Dimer aus je einem alpha- und beta-Molekül

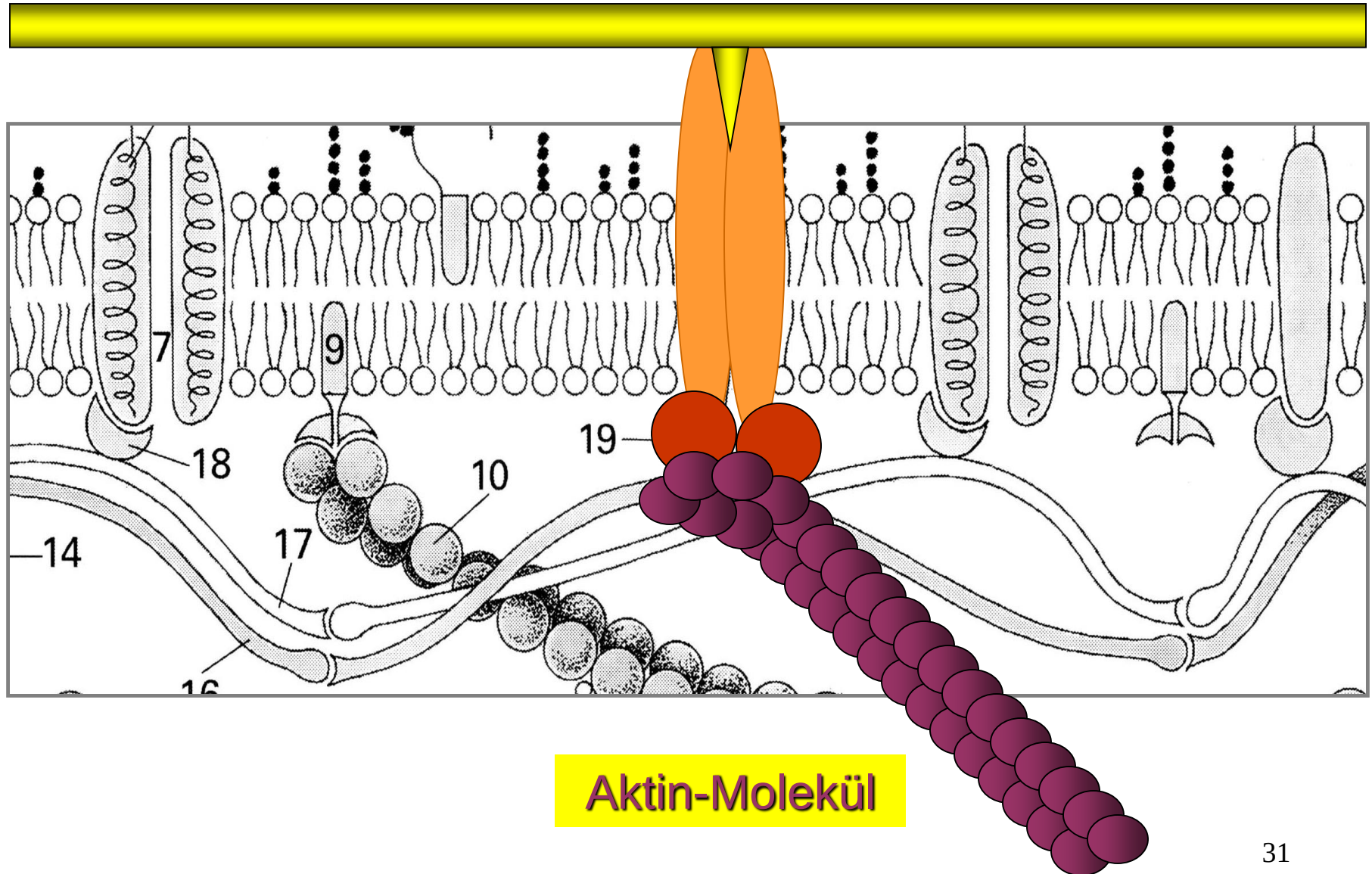


Verankerungsprinzip des Integrin-Rezeptors

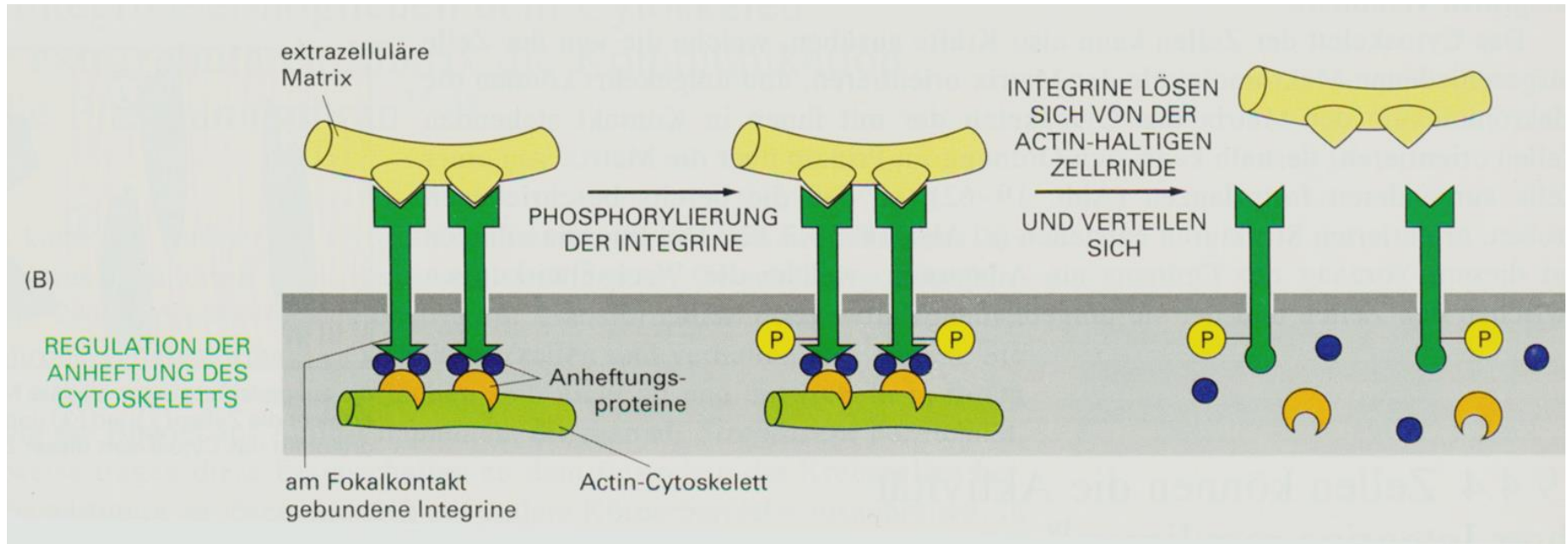


Durch die Signalübertragung wird die Struktur des Integrinrezeptors so verändert, dass das ECM-Molekül passt !

Extra- und intrazelluläre Verankerung des Integrin-Rezeptors



Wie wird die Zell-Matrix-Verankerung aufgehoben ?



Soll die Zell-Matrix-Verankerung aufgehoben werden, z.B. wenn die Zelle sich weiter bewegen muss, dann erfolgt die Anheftung von Phosphorsäureresten an den intrazellulären Teil des Integrin-Rezeptors. Dadurch wird sowohl die Bindung an das ECM-Molekül (außen) als auch an Aktin (innen) aufgehoben !



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit