

Modul: Humanbiologie

Teil 2

Zell-Matrix- u. Zell-Zell-Kontakte/Wechselwirkungen

Zelldifferenzierung

Genexpression

Signaltransduktion

Prof. Dr. H. Peter Rodemann

hans-peter.rodemann@uni-tuebingen.de

Was sind Wachstums- und
Differenzierungsfaktoren ?

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**) 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**.

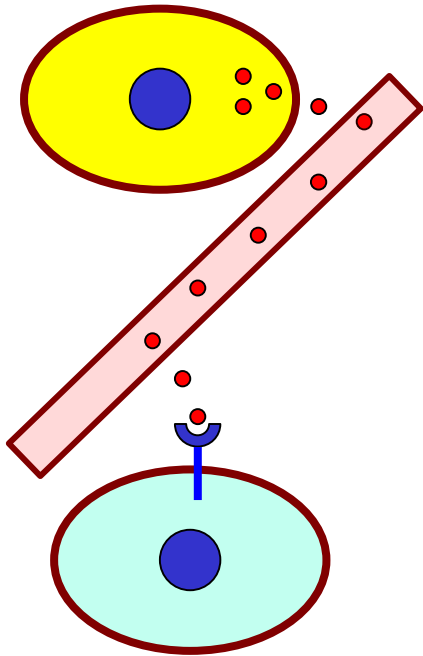
Differenzierungsfaktoren

1. Differenzierungsfaktoren sind von Zellen gebildete Protein- oder Peptid-Moleküle, die die **Differenzierung**, d.h. die Reifung anderer Zellen 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 Wachstumssignales 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**.

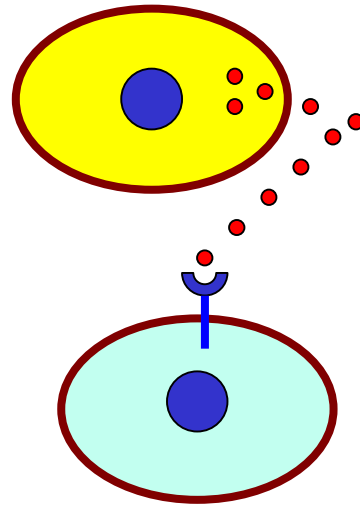
Wachstumsfaktoren und Differenzierungsfaktoren können überlappende Funktionen haben !

<u>Faktor</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Wirkung</u>
PDGF, Blutplättchen-WF	breit	stimuliert Vermehrung von Bindegewebs- u. Gliazellen
EGF, Epidermis-WF	breit	stimuliert Vermehrung von fast allen Zellen
TGF- β , Transformierender WF	breit	stimuliert Vermehrung und Differenzierung von vielen Zellen
FGF, Fibroblasten-WF	breit	stimuliert Vermehrung und Differenzierung von vielen Zellen
NGF- β , Nerven-WF	eng	stimuliert Vermehrung und Differenzierung von Gehirnzellen (Neuronen)
Erythropoietin	eng	stimuliert Vermehrung und Differenzierung von Blutzellen

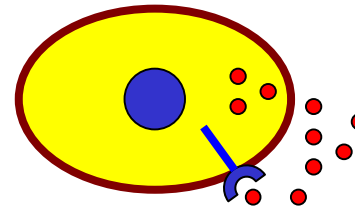
Wie wirken Wachstums- und Differenzierungsfaktoren auf die Genexpression ?



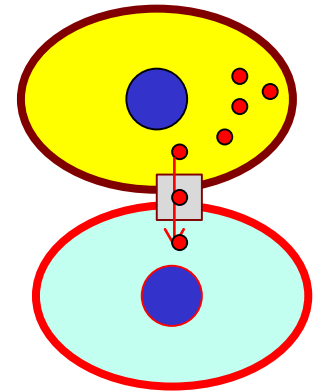
endokrine Transport über Blut
Wirkung
Rezeptor
vermittelt



parakrine Nachbartelle
Wirkung
Rezeptor
vermittelt

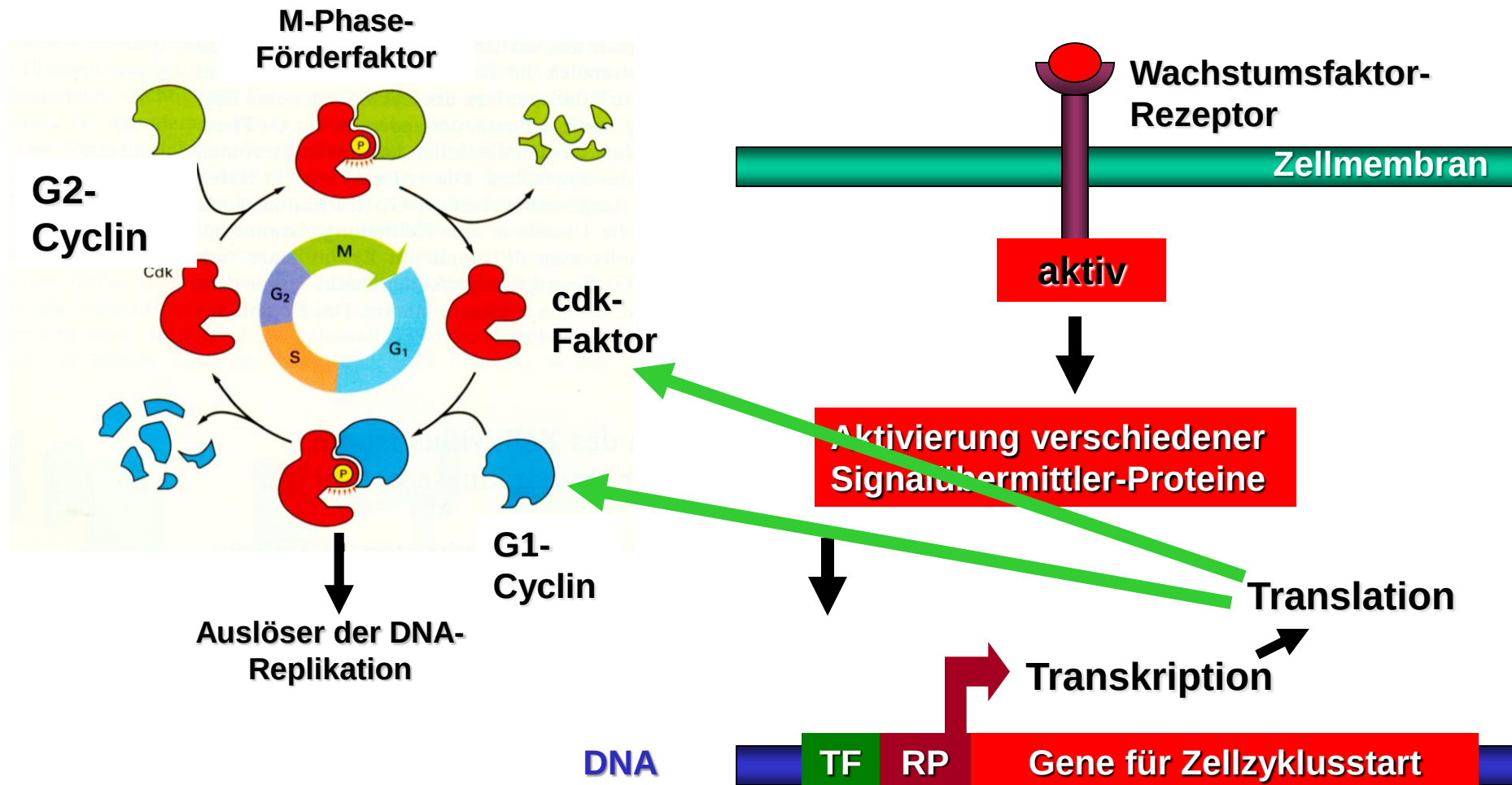


autokrine Eigene Produktion von Faktoren
Wirkung
Rezeptor
vermittelt

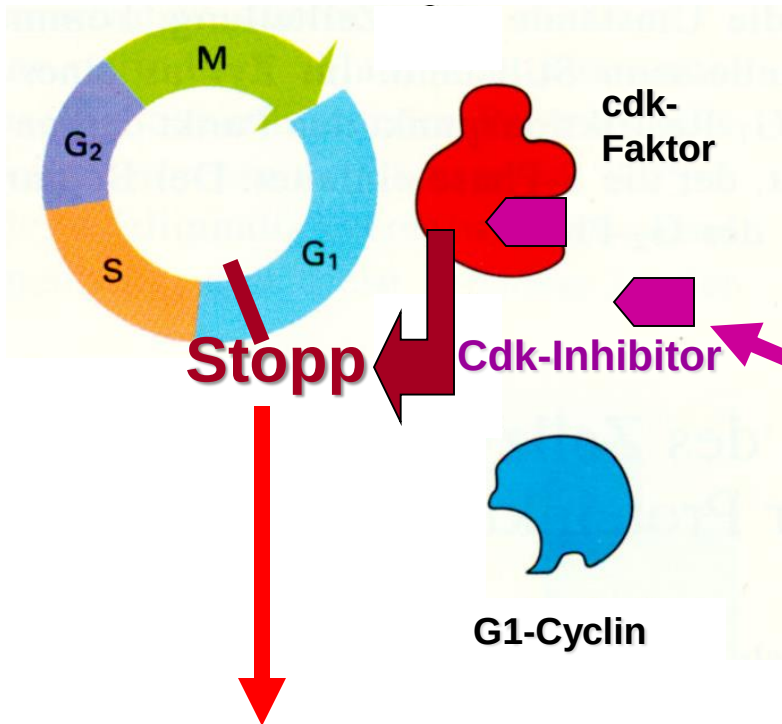


intrazelluläre
Wirkung
GAP-Junction!
vermittelt

Wirkung eines Wachstumsfaktors

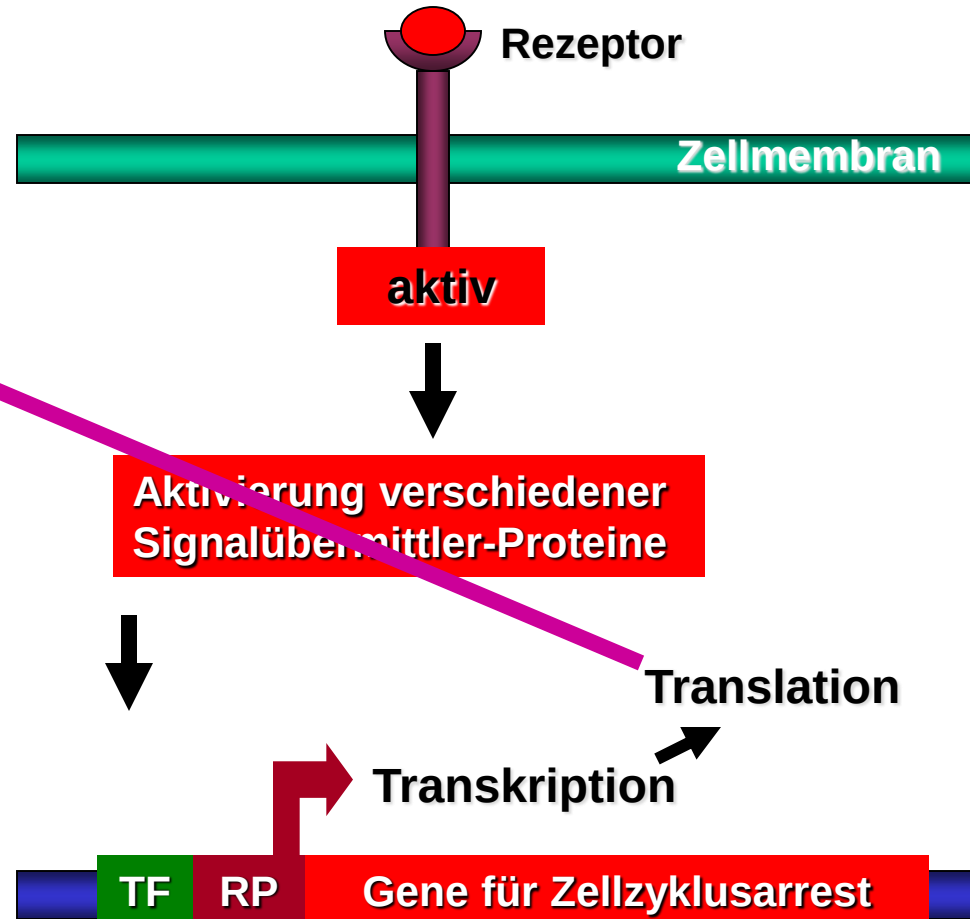


Wirkung eines Differenzierungsfaktors



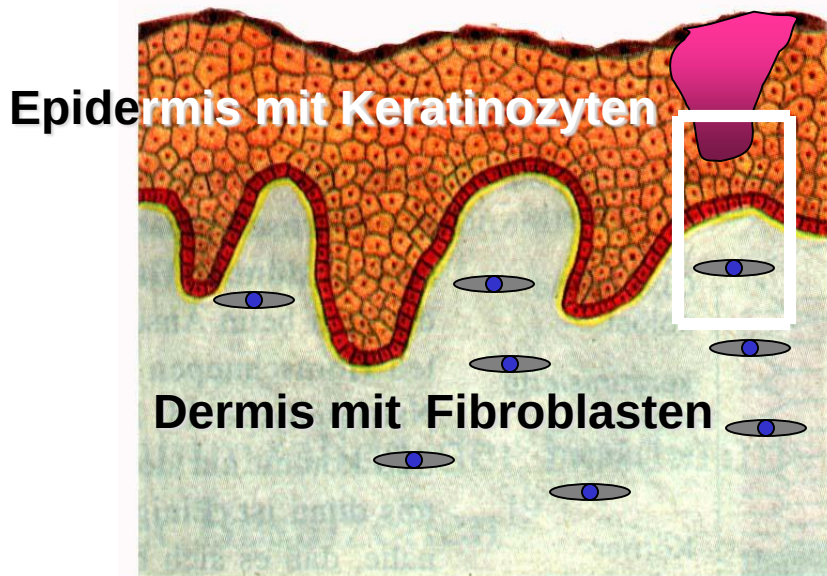
Der G1-Arrest bringt die Zelle in die G₀-Phase, in der sie zur Funktionszelle differenziert !

DNA

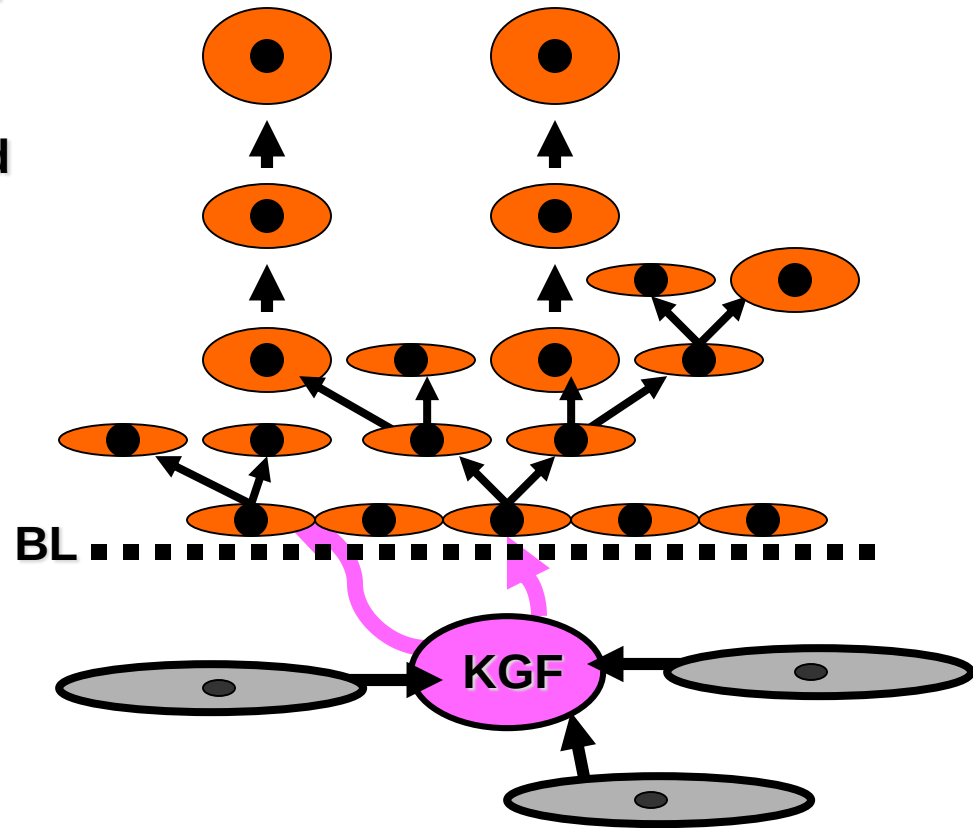


Wirkung des Keratinozyten-Wachstumsfaktors bei der Wundheilung im Epithel der Oberhaut

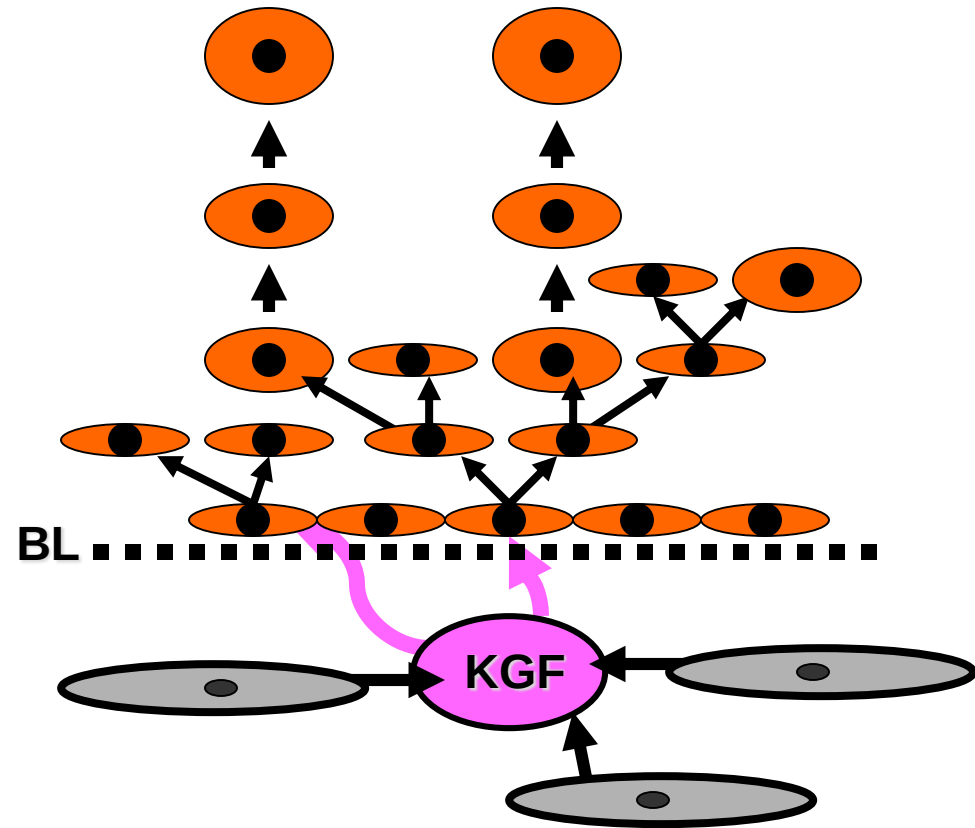
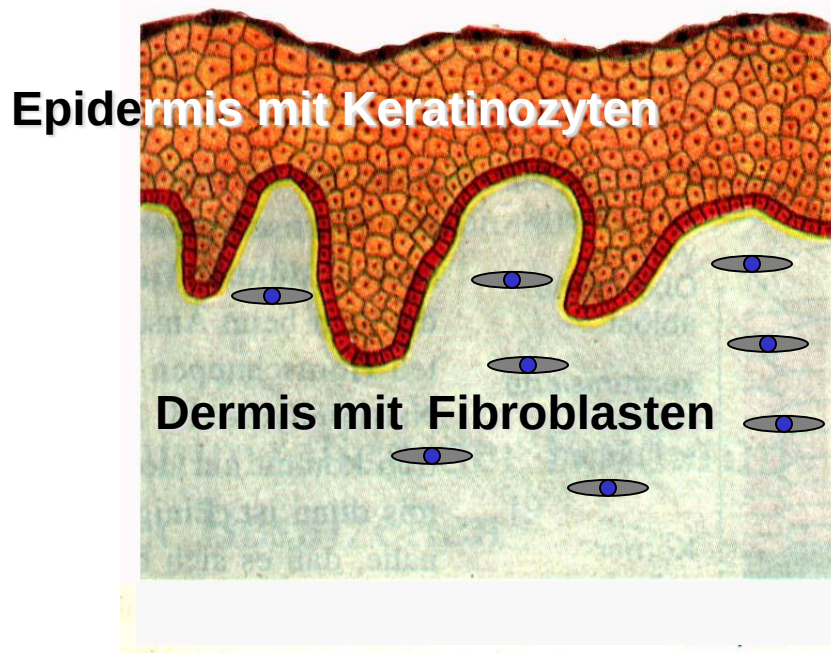
Der Keratinozyten-Wachstumsfaktor KGF (produziert von den Fibroblasten der Dermis) regt die Keratinozyten in der Epidermis zur Teilung und damit zur Wundheilung an !



parakrines Beispiel



Wundheilung im Epithel der Oberhaut



Merksatz

Zell-Matrix- und Zell-Zell-Wechselwirkungen (direkt über Gap-Junctions oder indirekt über ausgeschleuste Diff.-Faktoren) sind in den unterschiedlichen Geweben absolut notwendig für die Reifung von Funktionszellen aus den Stamm- bzw. Vorläuferzellen.

Diese Wechselwirkungen sorgen damit für die Aufrechterhaltung der Gewebehomoeostase bzw. der physiologischen Funktion des Gewebes!

Der Prozess der Genexpression

Für die Genexpression ist mRNA-Synthese anhand der DNA-Sequenz notwendig, d.h. Transkription ist notwendig, um die in der DNA gespeicherte, genetische Information der Gene in funktionelle Proteine übersetzen zu können.

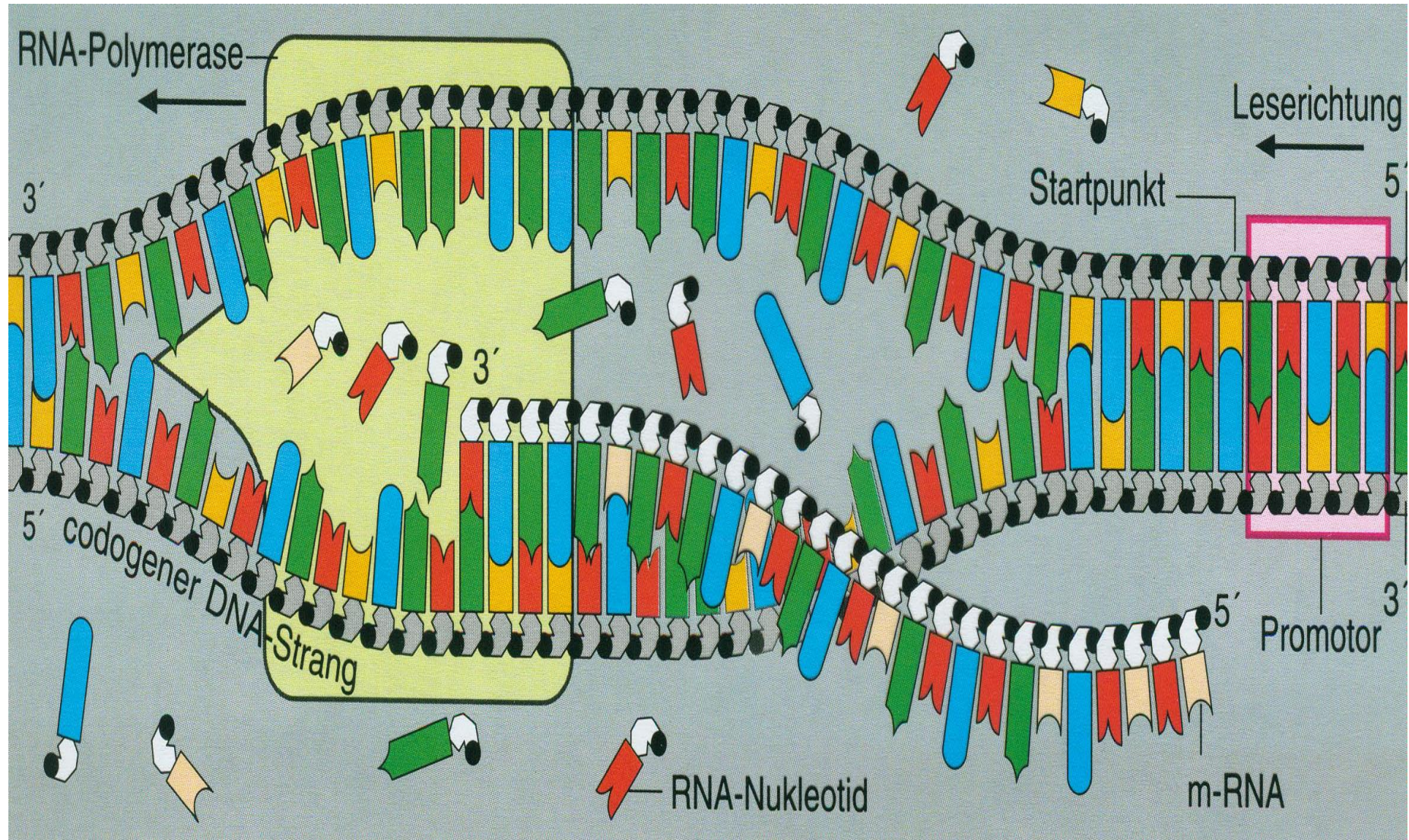


Transkription ist die Synthese von Boten- oder messenger-RNA unter Vorgabe der DNA-Sequenz.

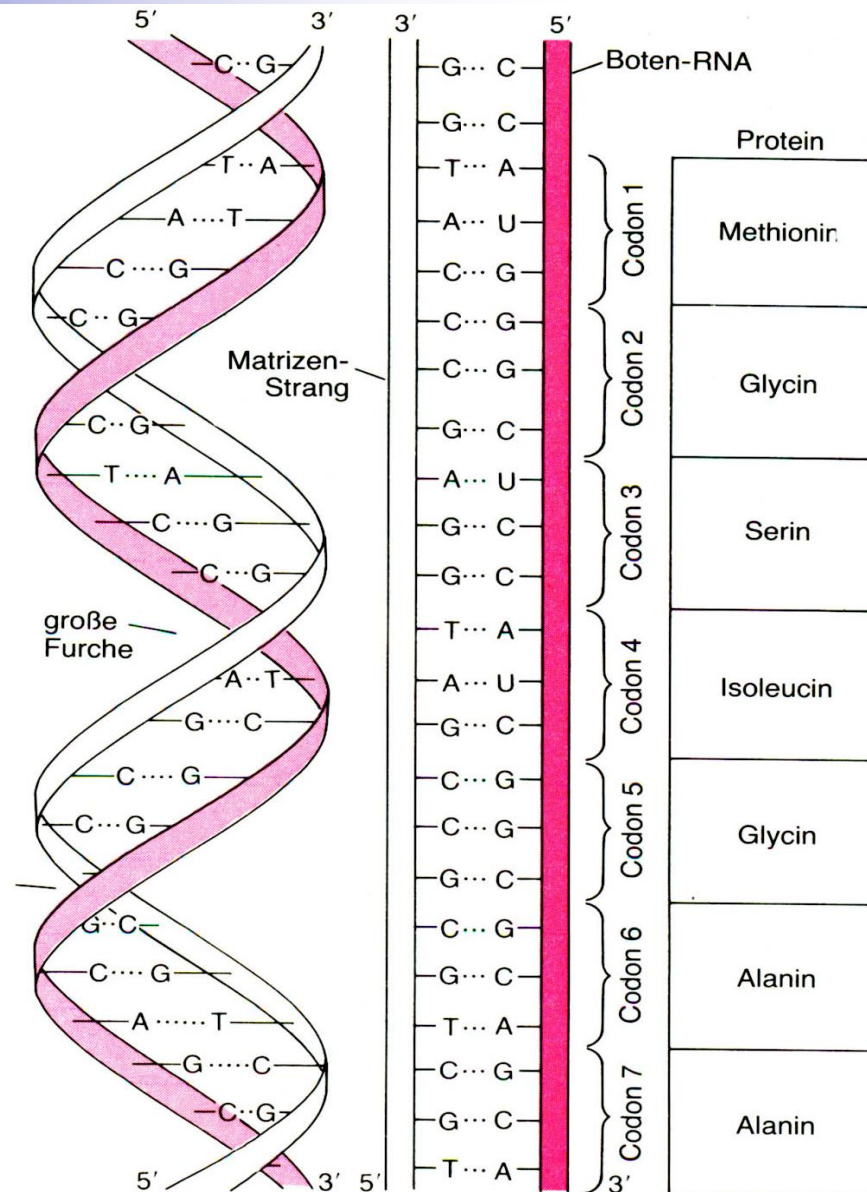
Nukleotidsequenz-Protein

Translation ist die Synthese von Proteinen unter Vorgabe der mRNA-Sequenz.

Genexpression



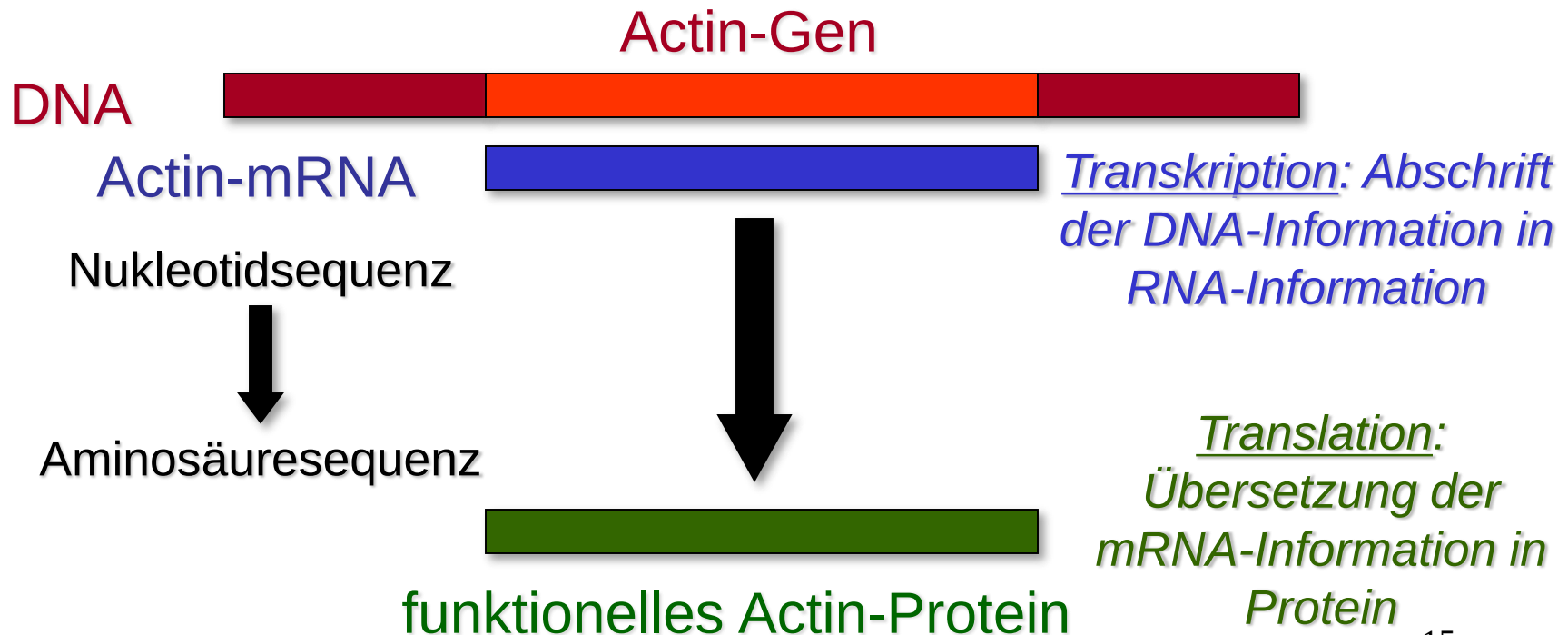
Genexpression



Transcription – notwendig für die Genexpression

20.000-25-.000

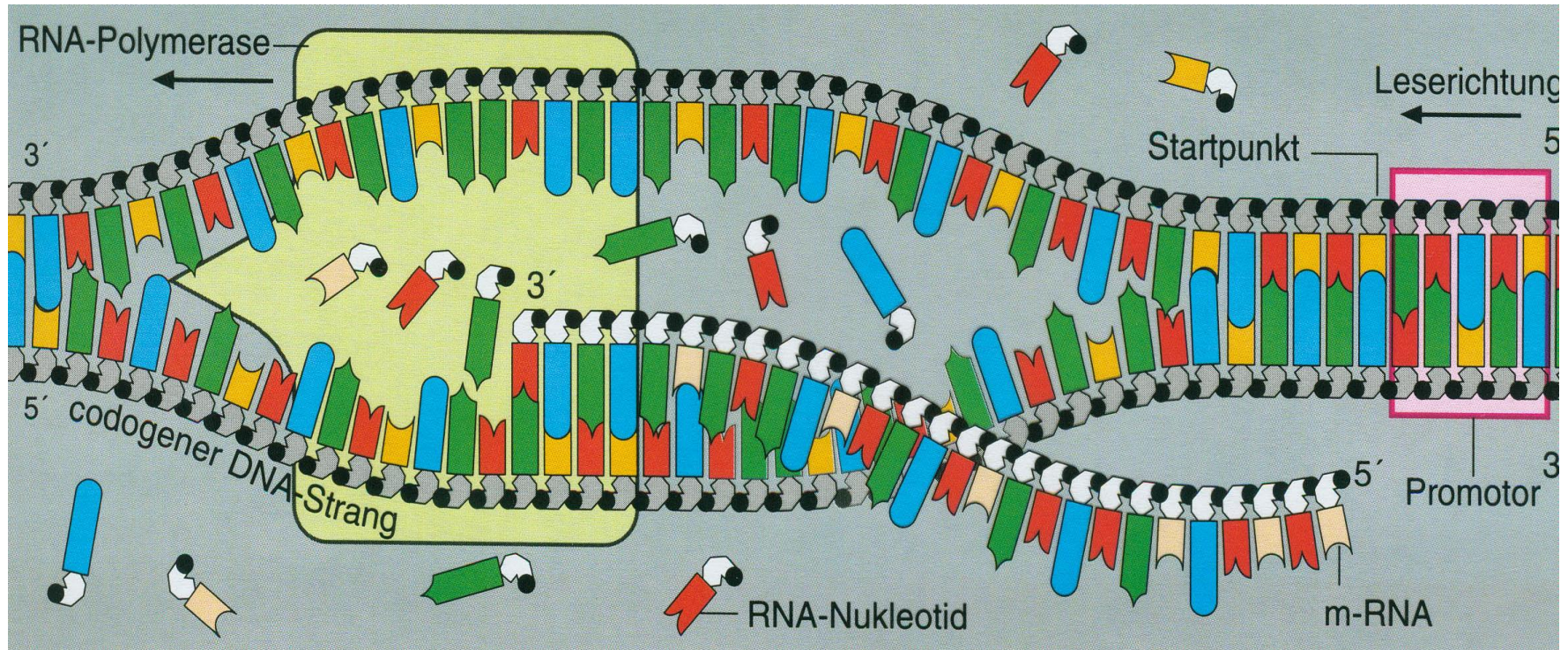
- jede menschliche Zelle besitzt ca. 50.000 Gene
- jedes dieser Gene wird durch selektives Ablesen, d.h. durch **TRANSKRIPTION** der spezifischen DNA-Sequenz zur Expression gebracht



Struktur eines Genes

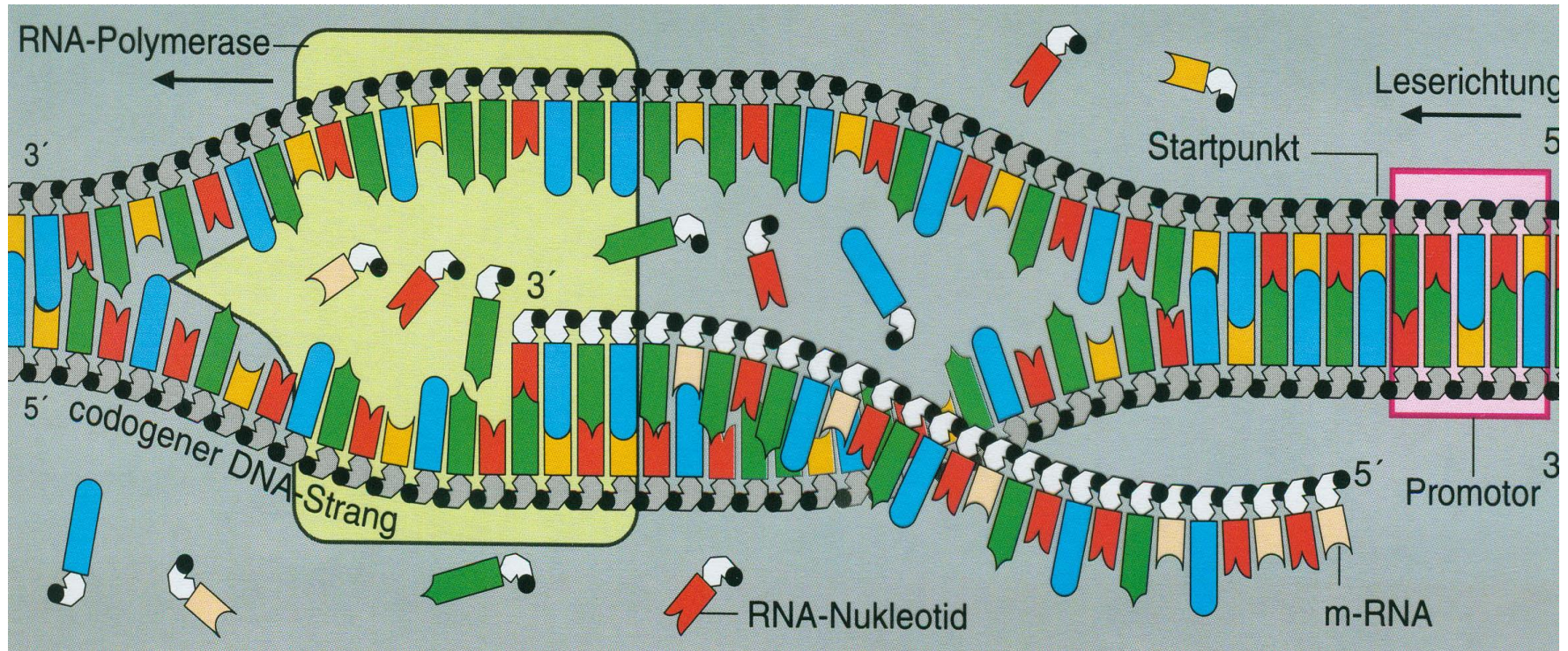


Prinzip der Transcription



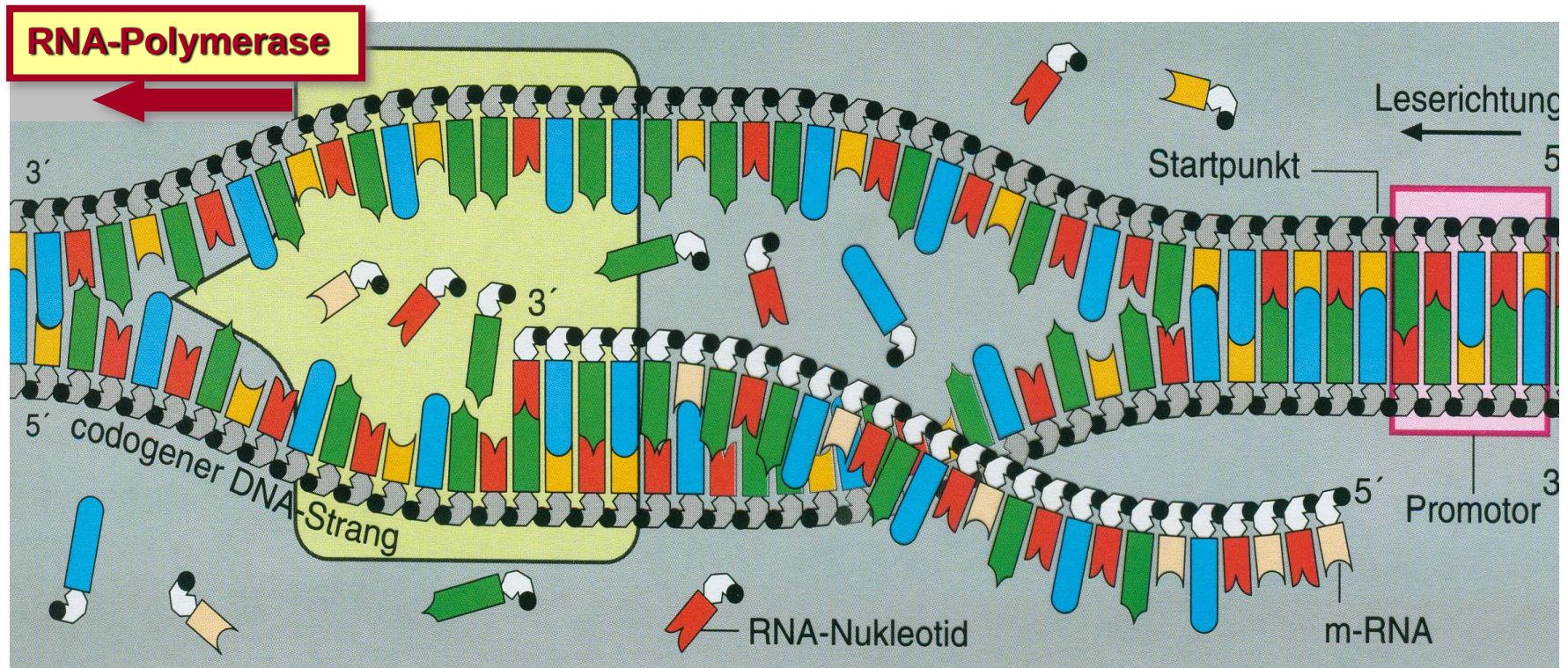
Nur ein Strang des DNA-Doppelstranges ist codogen und wird für die Transkription eines Gens benötigt.

Voraussetzung für die Transcription



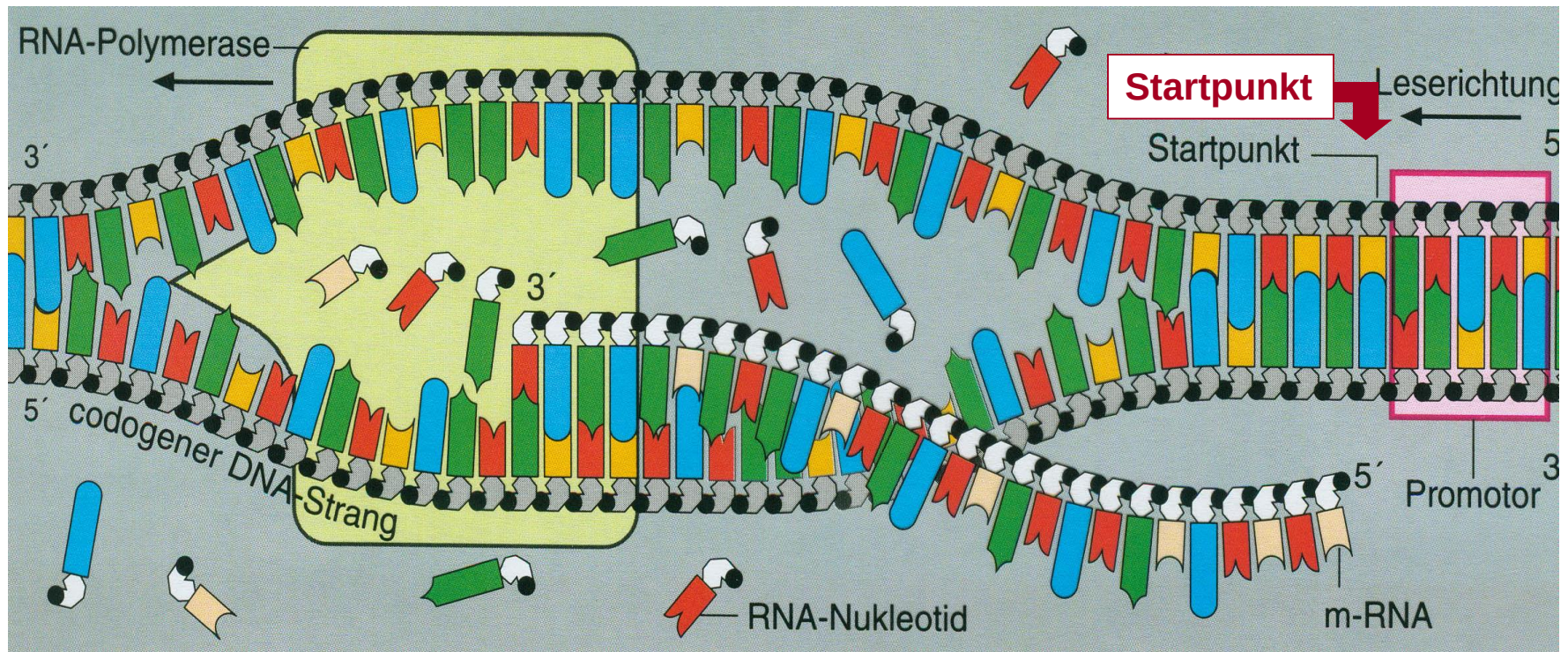
1. *Der codogene Strang muss zur Ablesung der DNA-Sequenz aus der Doppelstrang-Konfiguration gebracht werden - ähnlich wie bei DNA-Replikation.*

Voraussetzung für die Transcription



2. Ein Enzym muss die DNA-Sequenz des codogenen Stranges in eine mRNA-Sequenz übersetzen; dafür ist die RNA-Polymerase zuständig !

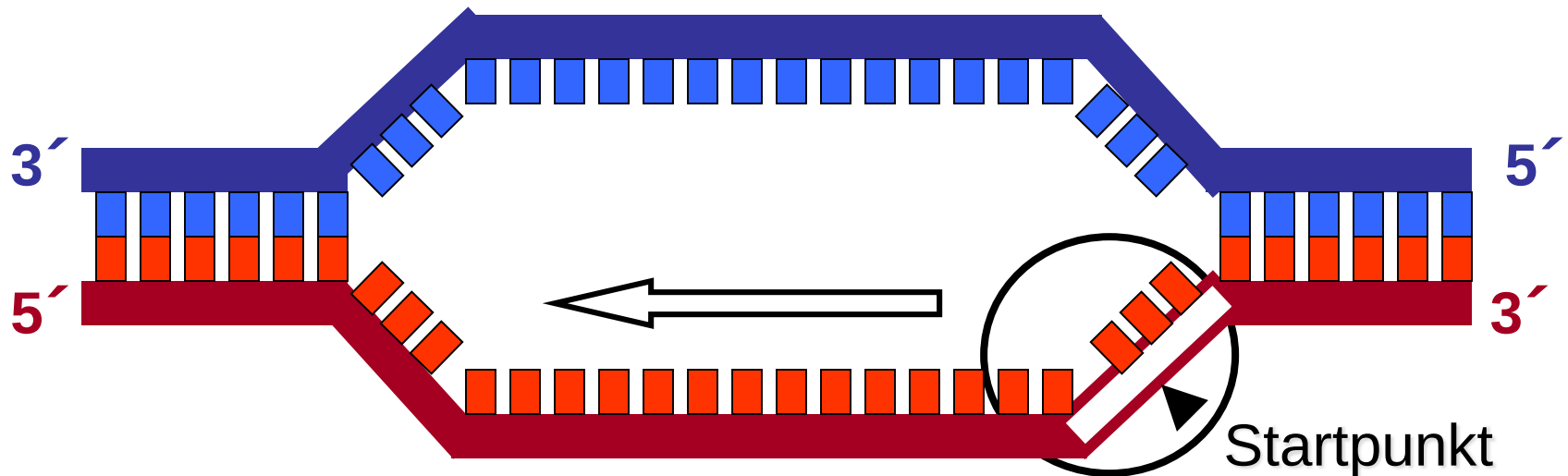
Voraussetzung für die Transcription



3. Da bei der Transkription immer die gerade benötigte genetische Information transkribiert wird, d.h. die Information einzelner Gene, ist ein spezifischer Startpunkt der Transkription am Anfang des Genes erforderlich.

1. Schritt bei der Transcription

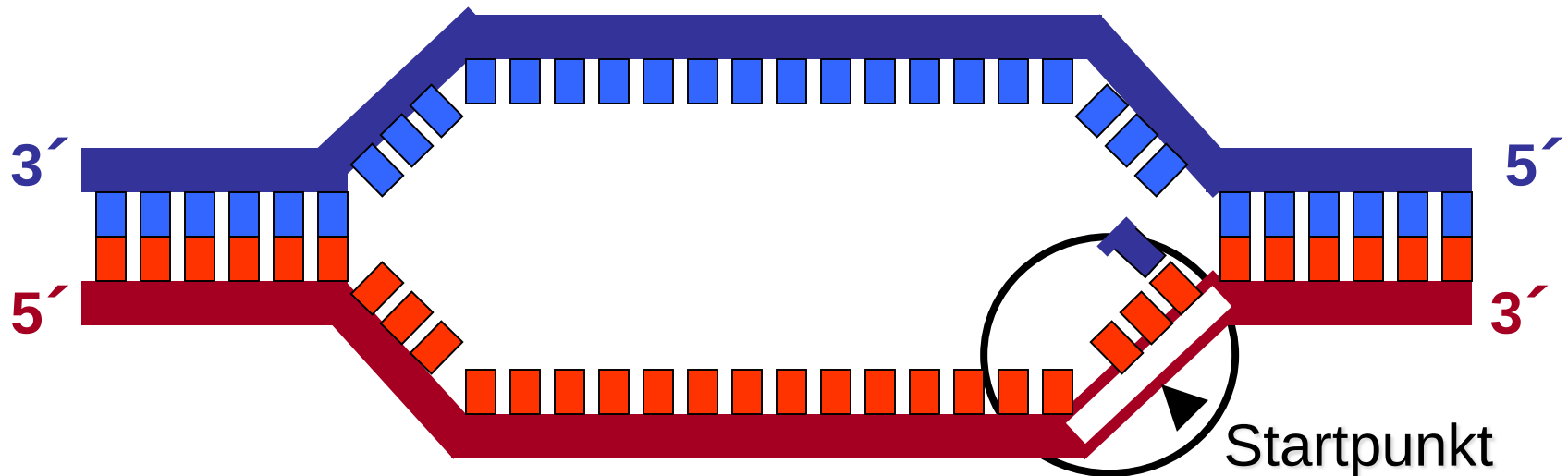
- Anheften der RNA-Polymerase und anderer Faktoren am Gen und Aufgehen des DNA-Doppelstranges am Startpunkt des zu transkribierenden Genes, damit der codogene Strang abgelesen werden kann.



- codogener DNA-Strang wird in 3' - 5' Richtung transkribiert, d.h. RNA-Polymerase arbeitet in 5' - 3' Richtung

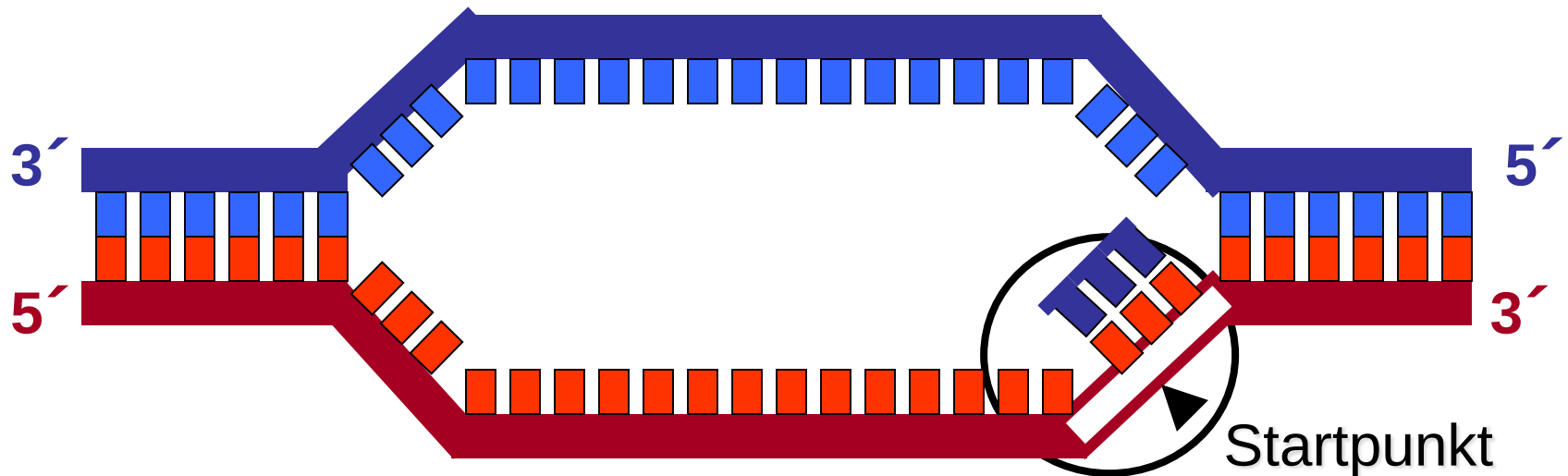
2. Schritt bei der Transcription

- Entsprechend der Desoxyribonukleobasensequenz der DNA des codogenen Stranges wird die erste Ribonukleobase durch die RNA-Polymerase angeheftet.



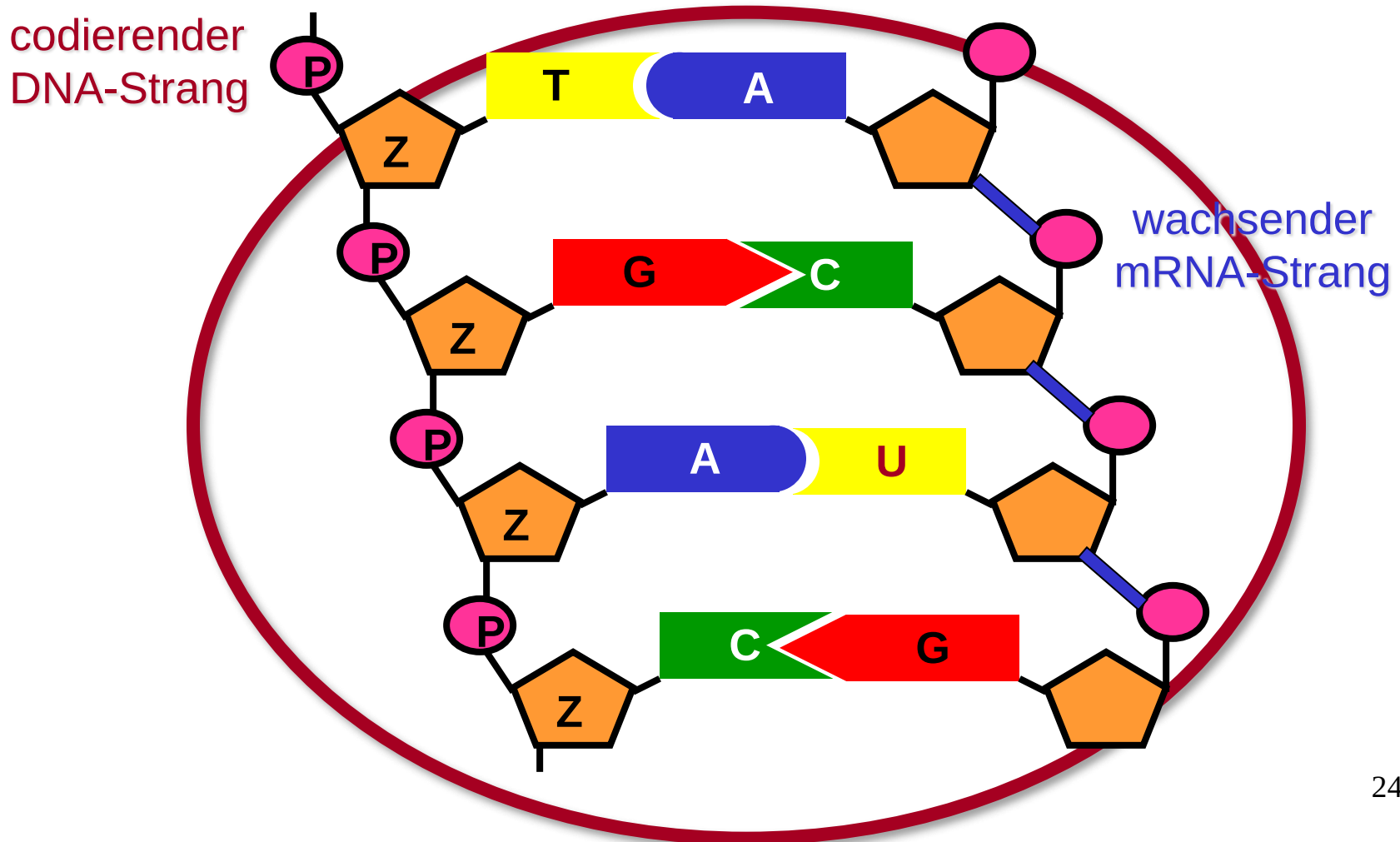
3. Schritt bei der Transcription

- Entsprechend der Desoxyribonukleobasensequenz der DNA des codogenen Stranges werden die nächsten Ribonukleobasen durch die RNA-Polymerase angeheftet

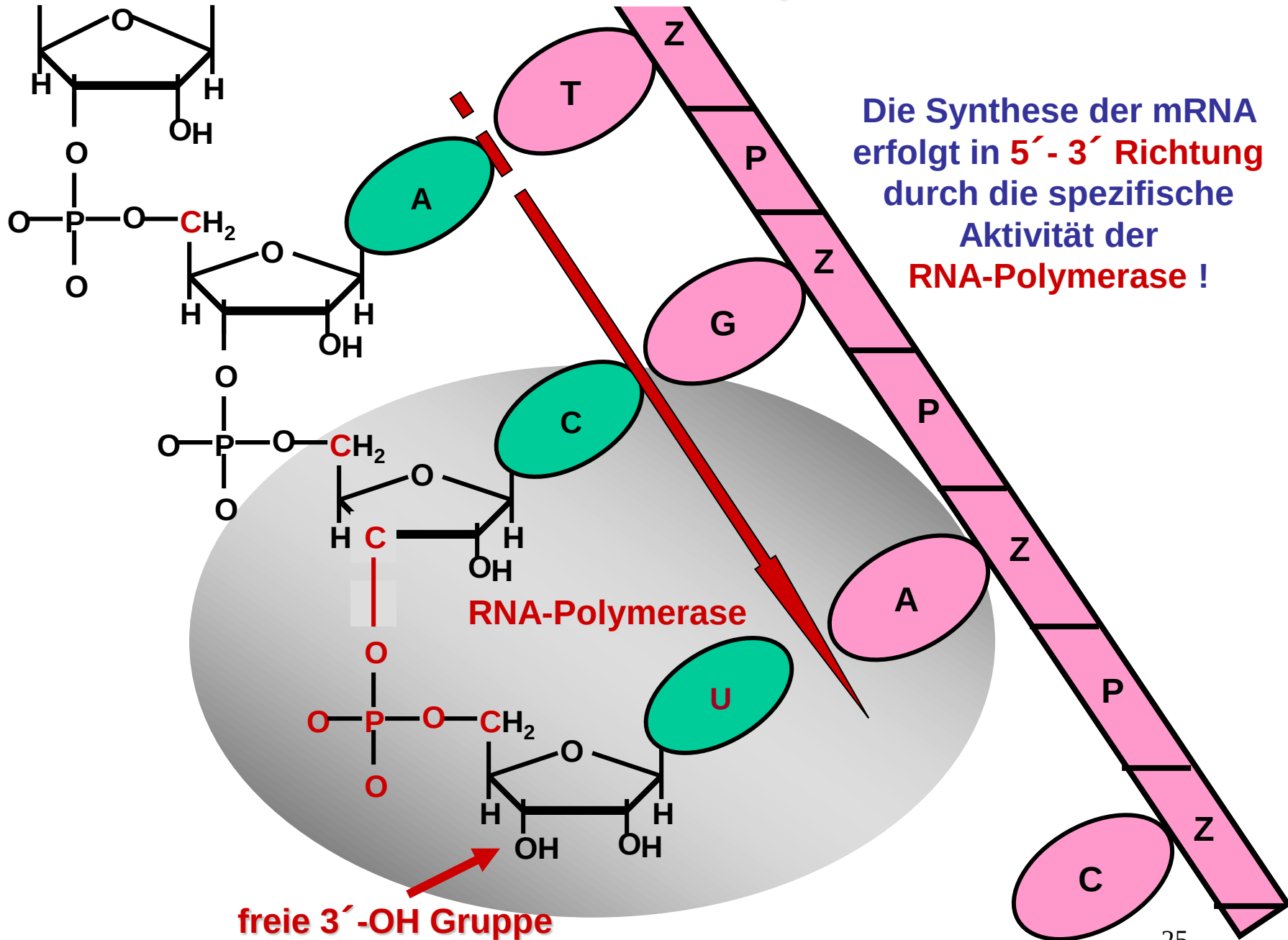


Was macht die RNA-Polymerase?

RNA-Polymerase synthetisiert die mRNA nach Sequenzvorgabe des codierenden DNA-Stranges

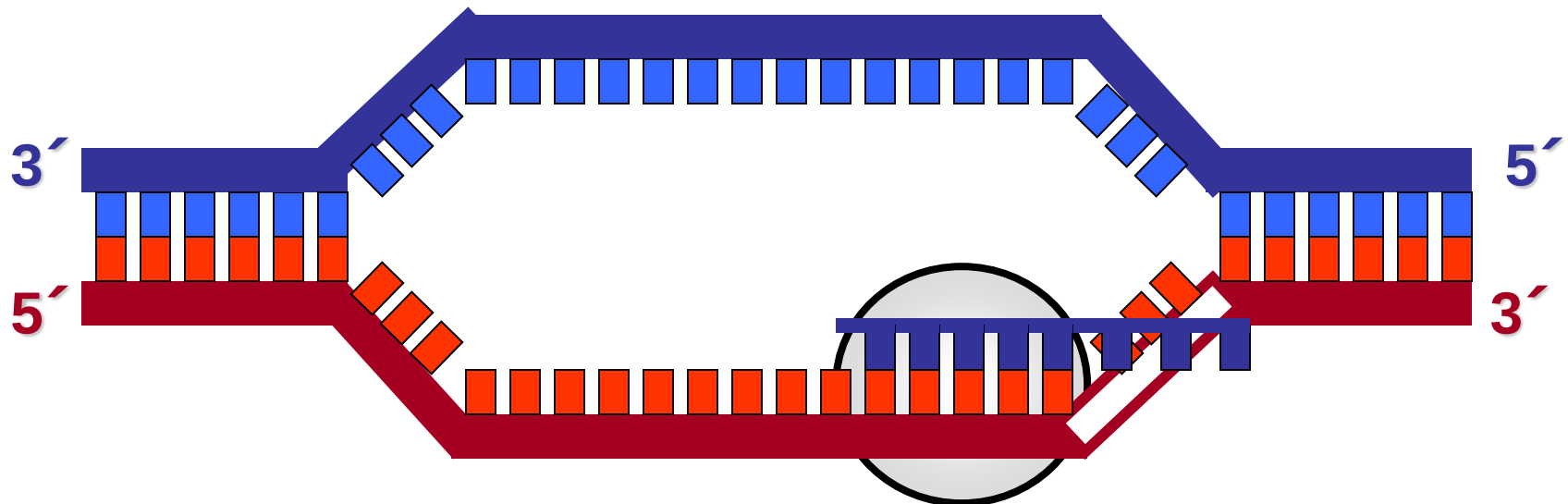


Aktivität der RNA-Polymerase



Weitere Schritte bei der Transcription

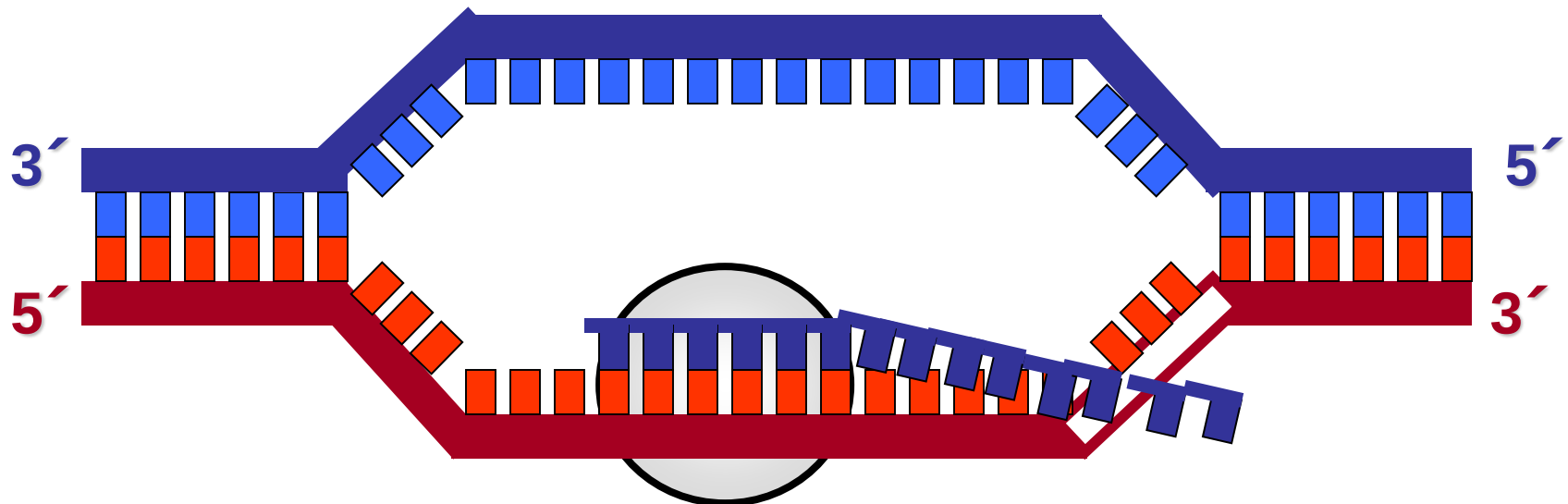
Die RNA-Polymerase rückt auf dem codogenen DNA-Strang in 3' - 5' Richtung weiter; dabei werden die ersten drei angehefteten Ribonukleobasen wieder freigesetzt.



Die RNA-Polymerase heftet an die ersten drei Ribonukleotide weitere an !

Weitere Schritte bei der Transcription

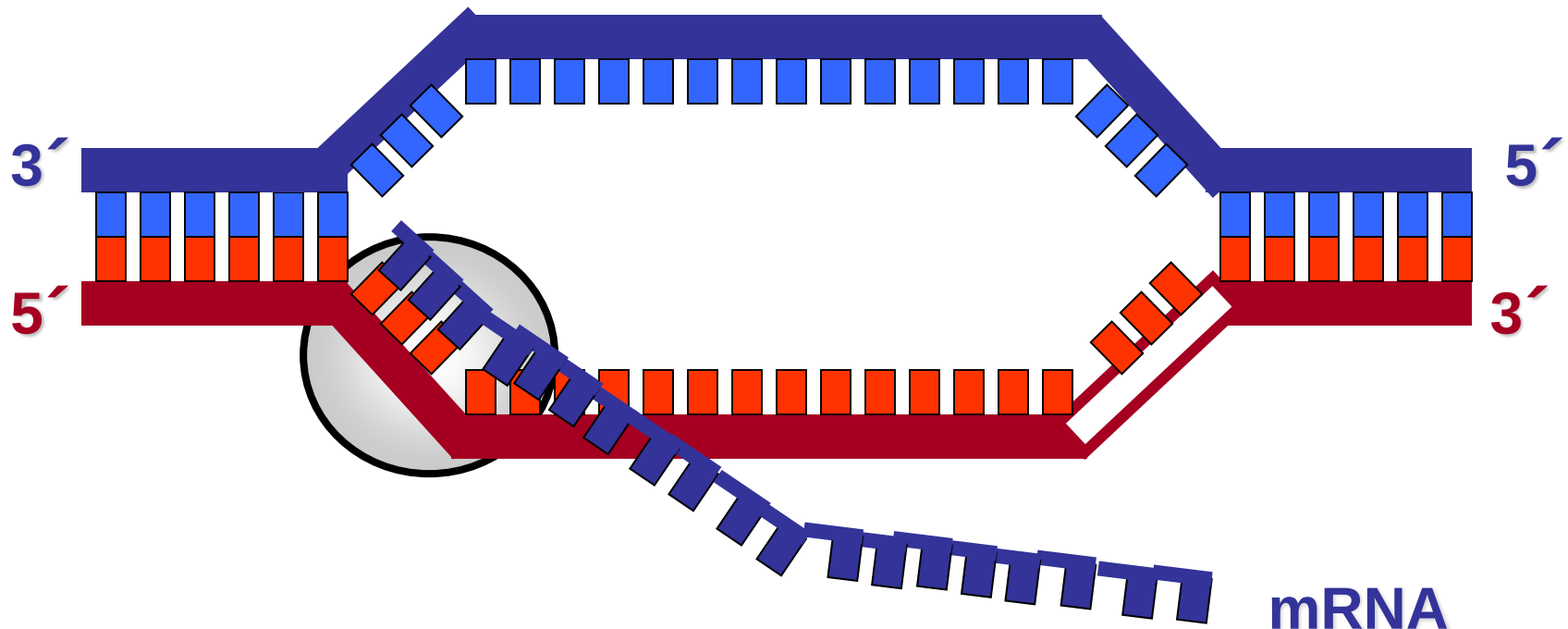
- Die RNA-Polymerase rückt auf dem codogenen DNA-Strang in 3' - 5' Richtung weiter; dabei fällt die wachsende mRNA-Kette von der DNA ab.



Die RNA-Polymerase heftet weitere Ribonukleotide an die wachsende mRNA an!

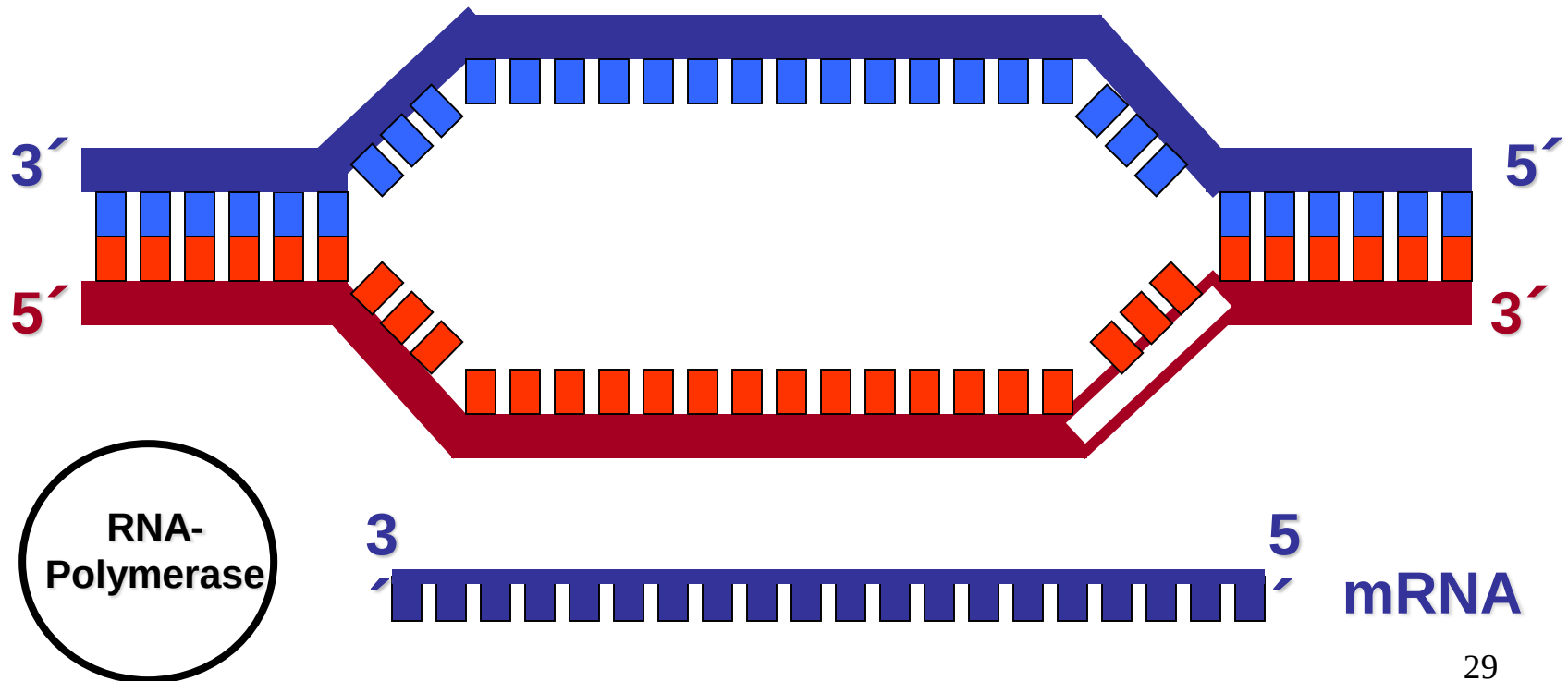
Weitere Schritte bei der Transcription

- Die RNA-Polymerase rückt auf dem codogenen DNA-Strang in 3' - 5' Richtung weiter bis die gesamte DNA-Sequenz des bestimmten Genes auf dem codogenen Strang in mRNA transkribiert ist !

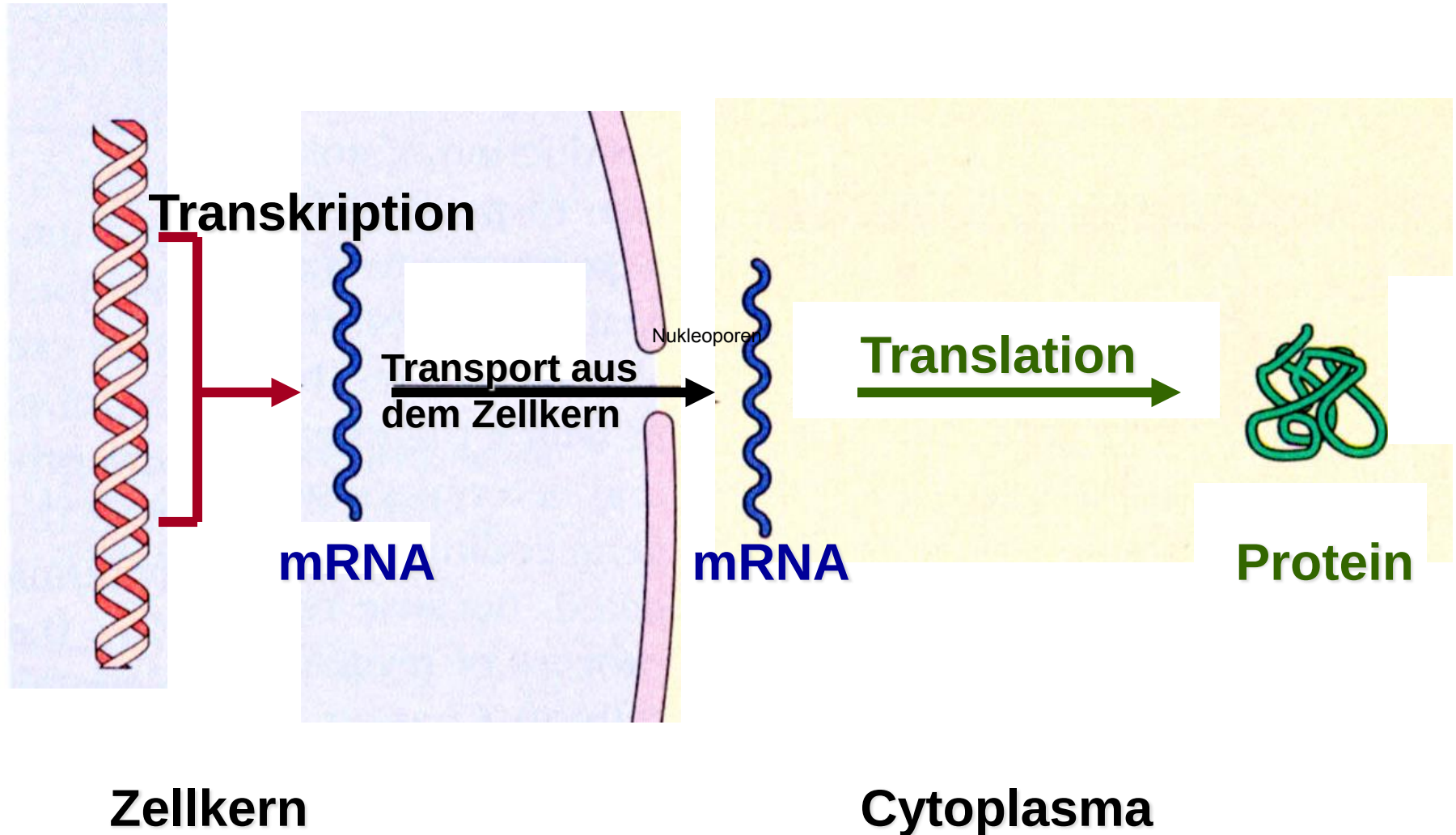


Ende der Transcription

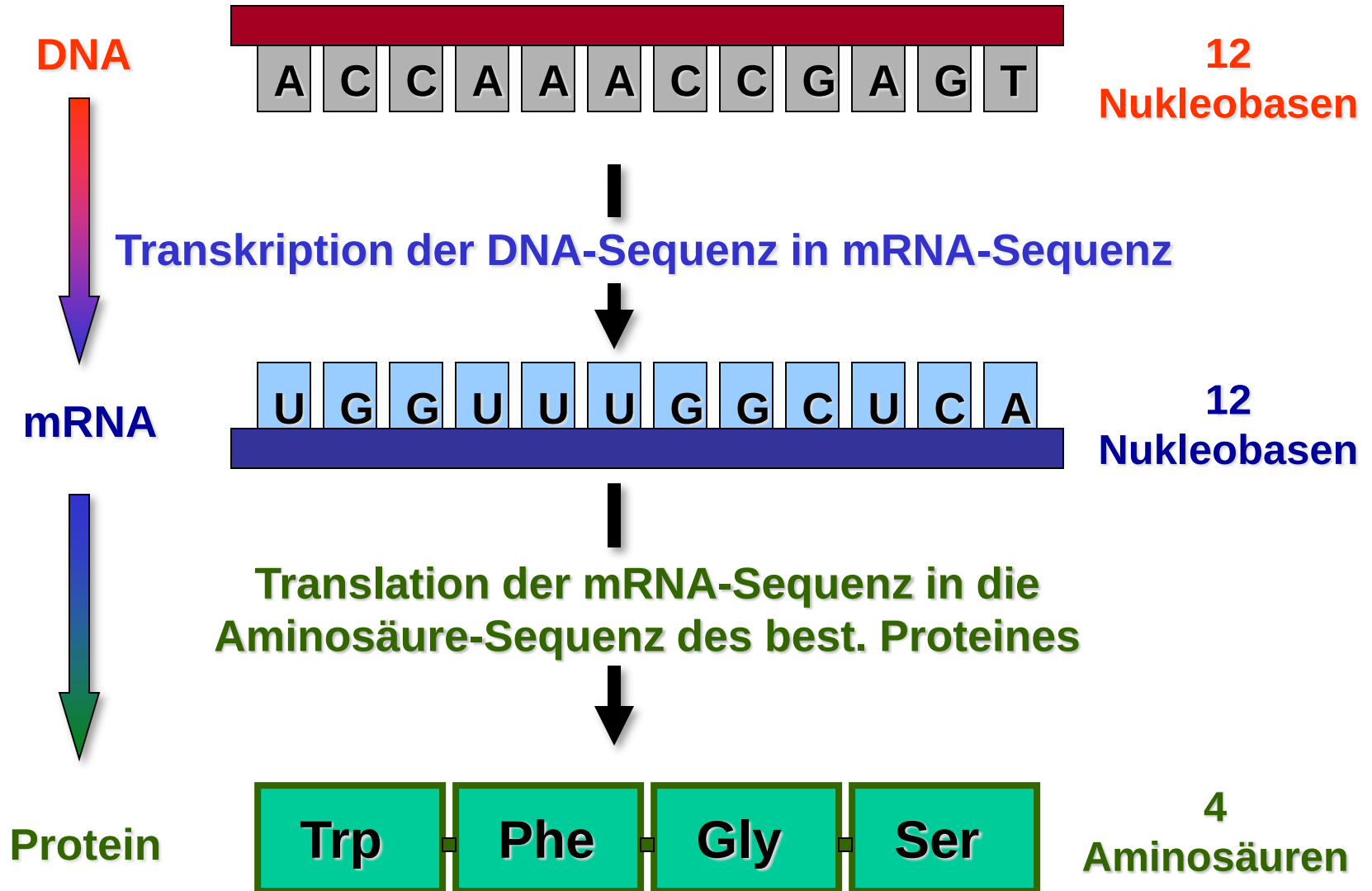
- Am Ende der Transkription fällt die RNA-Polymerase und die neusynthetisierte mRNA vom codogenen DNA-Strang ab !



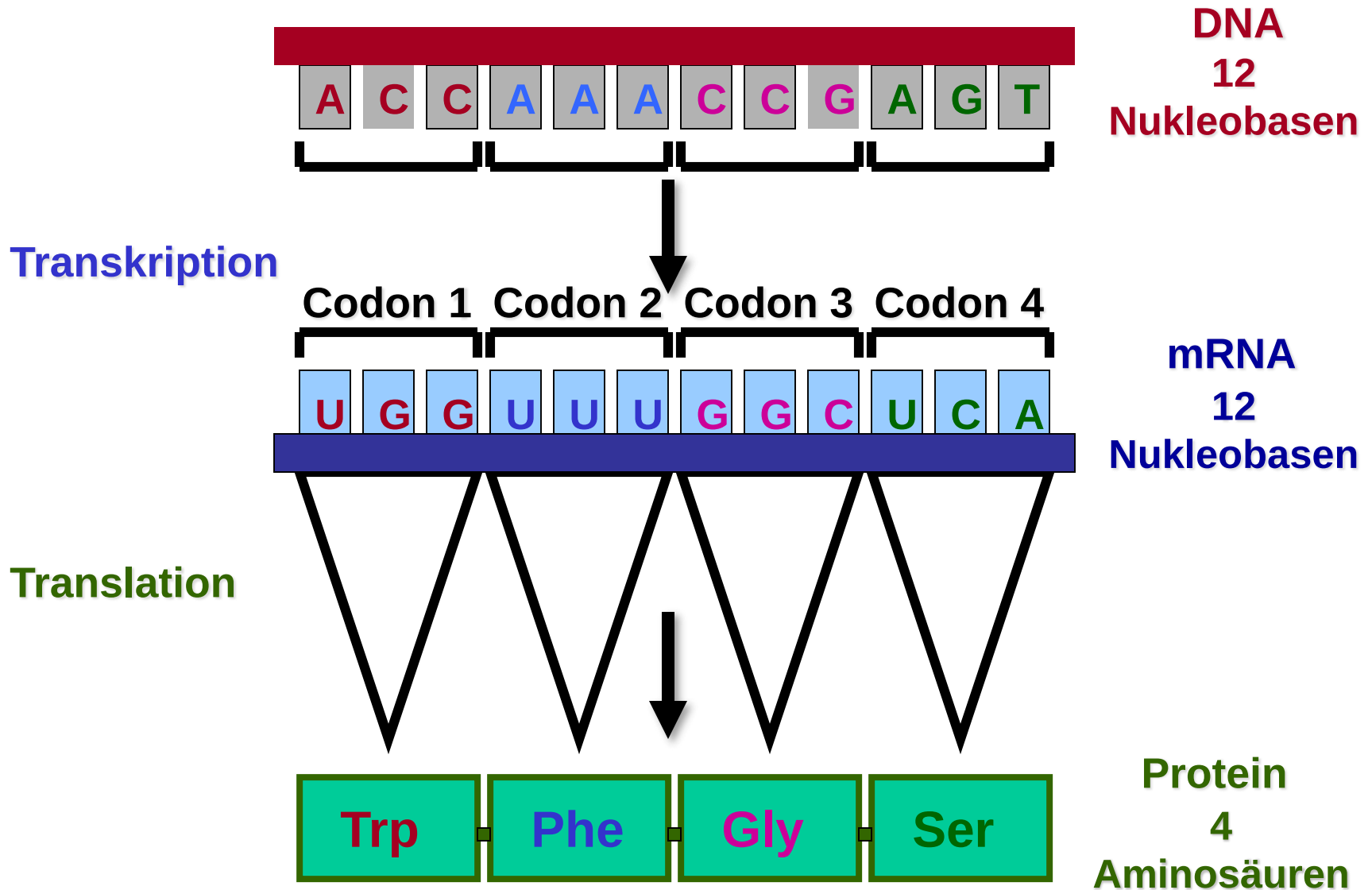
Was geschieht mit der gebildeten mRNA ?



Transcription - Translation



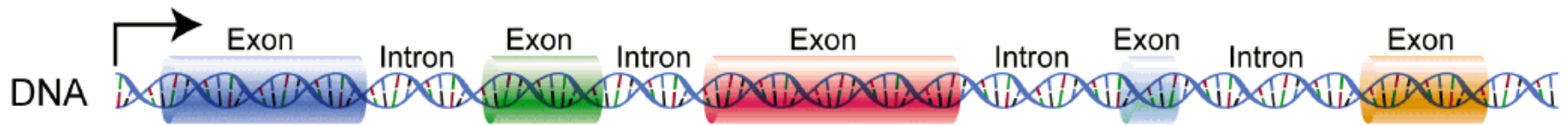
Transcription - Translation



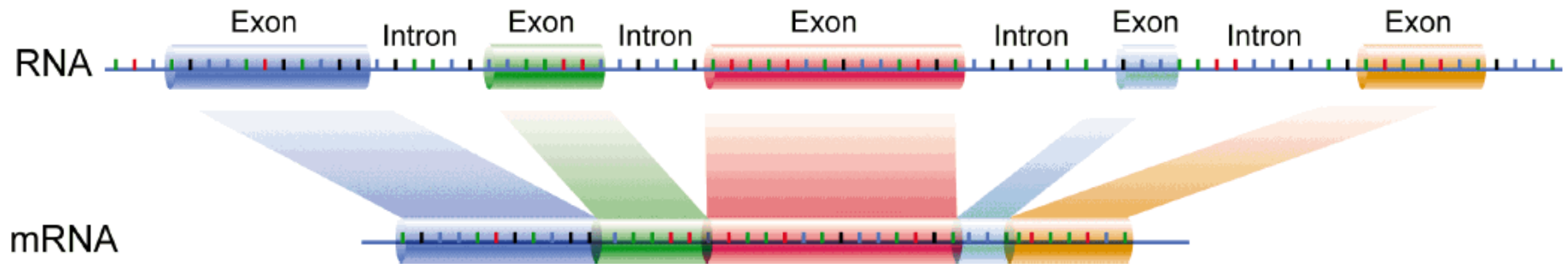
Transcription kurz gefasst

- Die Sequenzfolge der DNA in Form der Desoxyribonukleotide stellt den genetischen Code dar
- Nach diesem genetischen Code wird die mRNA bei der Gen-Transkription synthetisiert
- Auf der mRNA bilden jeweils drei aufeinander folgende Ribonukleobasen ein Codon.
- Jedes Codon trägt die Information für eine Aminosäure.

Prozessierung der mRNA-Splicing snRNA

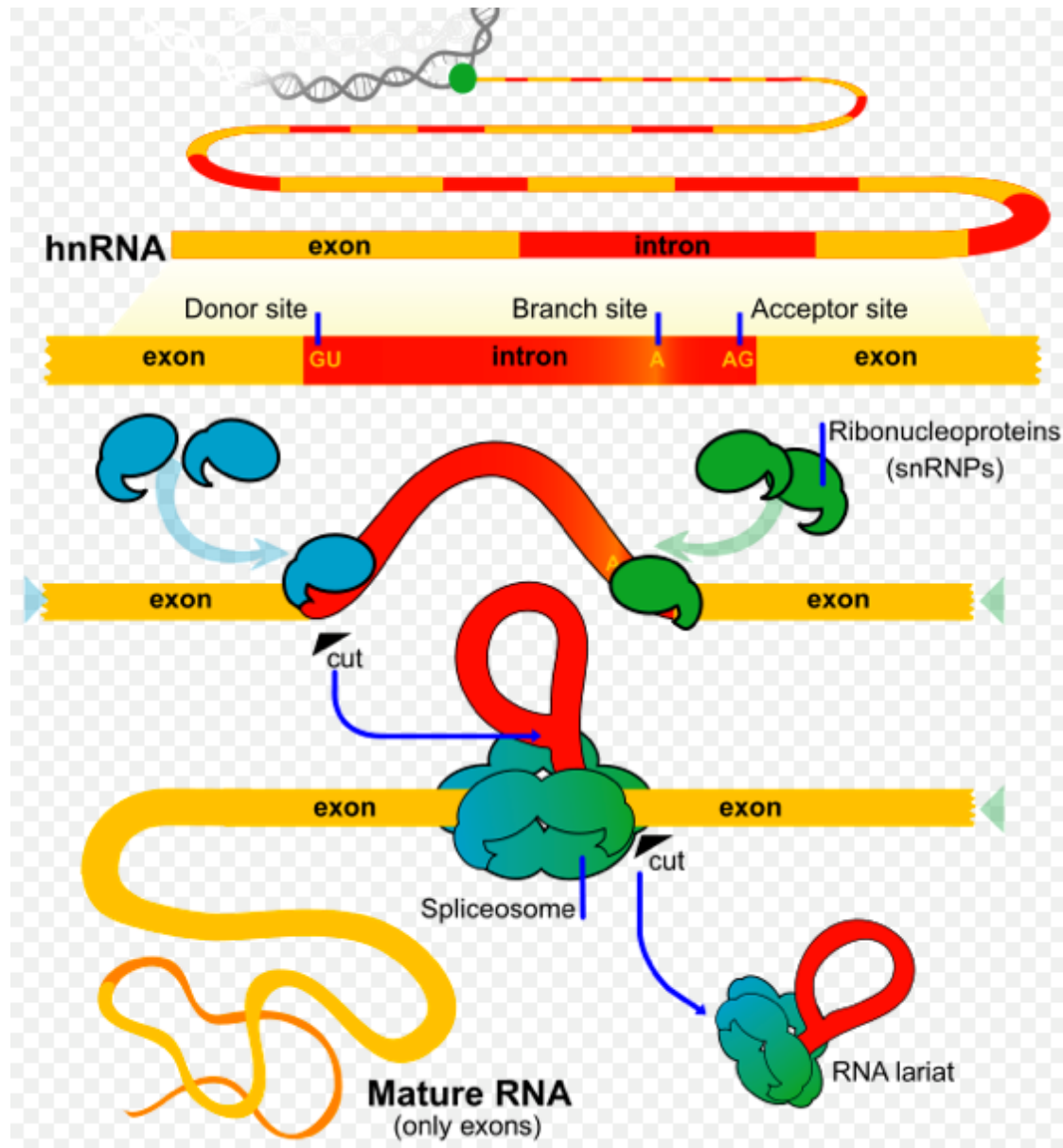


Die DNA-Sequenz eines Gens enthält sogenannte **Exon-** und **Intron-**Bereiche. **Exons** sind DNA-Sequenzabschnitte, die Information für das zu bildende Protein enthalten. **Introns** sind DNA-Sequenzabschnitte, die **keine** Protein-relevante enthalten. Bei der Transkription werden jedoch sowohl die **Exon-** wie auch **Intron-**Sequenzen mit in die zu bildende mRNA übernommen.

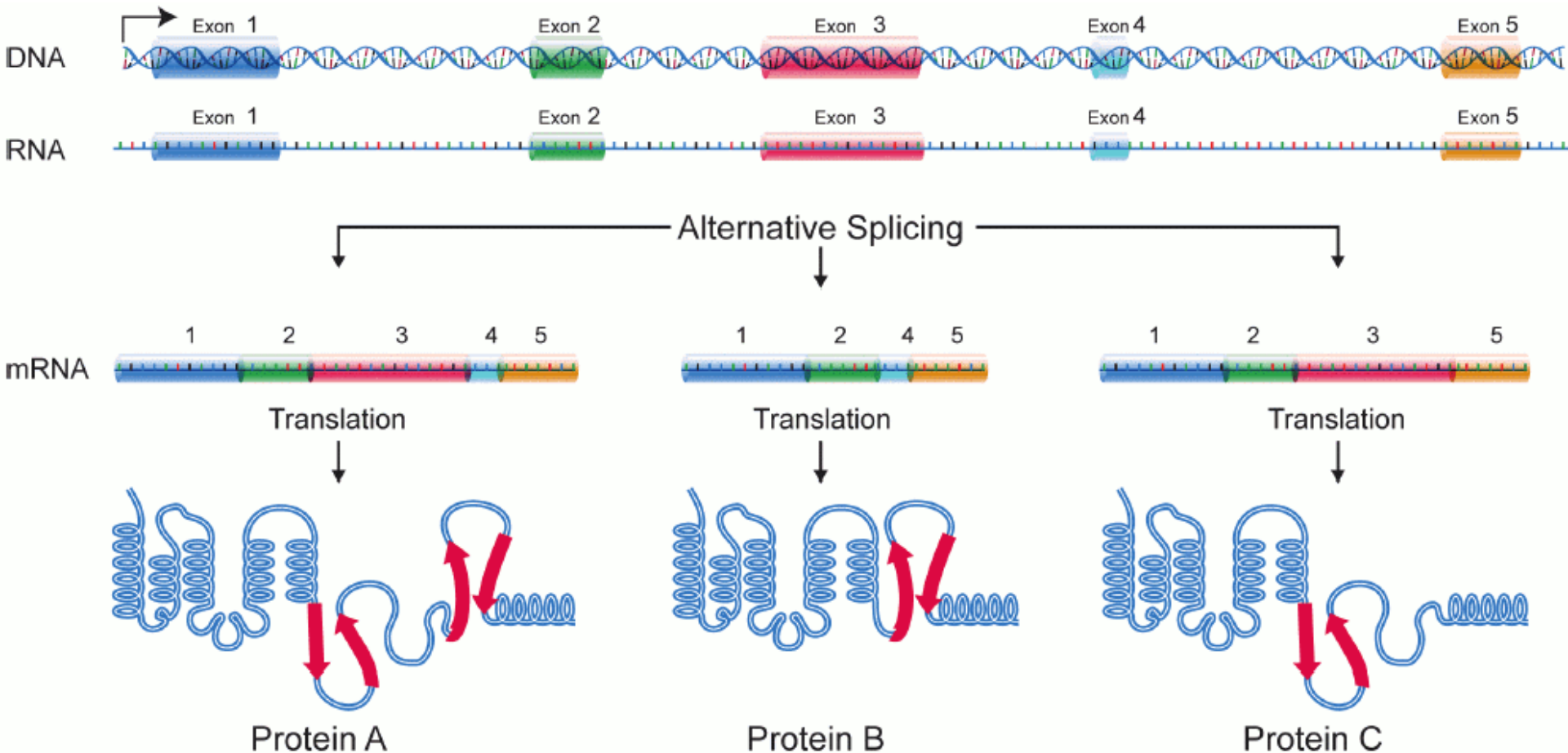


Durch den Prozess des **RNA-Splicing** werden die **Intron-**Sequenzen aus der primären mRNA herausgeschnitten und die übrigbleibenden **Exon-**Sequenzen zu einem durchgehenden sekundären mRNA-Strang zusammengefügt.

Prozessierung der mRNA-Splicing snRNA



Prozessierung der mRNA-Splicing snRNA





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit