

Modul 1

Aufgaben zu 1-1

Erkenntnisse zur Funktion von Stammzellen hat man in der Entwicklungsbiologie erhalten, indem man die Vorgänge der Zellteilung und der Steuerung der Zellteilung untersucht hat. Besonders genau haben Forscher angeschaut, wie Zellen miteinander kommunizieren. Sie haben die Signalwege innerhalb von Zellen erforscht wie auch die Kommunikation zwischen Zellen. Gesunde Zellen unterscheiden sich diesbezüglich zum Beispiel von Krebszellen. Und auch Stammzellen unterscheiden sich von differenzierten Zellen in ihrem «Verhalten» und ihrer Kommunikation im Zellverband.

Wichtig in der Stammzellenforschung waren auch Erkenntnisse, die Antwort gaben auf das erstaunliche Phänomen der Regeneration, also der Fähigkeit verletztes oder abgestorbenes Gewebe wieder ersetzen zu können.

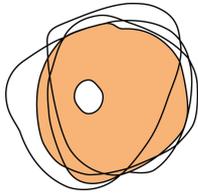
Sie lernen mit den folgenden Aufgaben wichtige Forschungsschritte kennen und können daraus Erkenntnisse zur Funktion der Stammzellen ableiten.

Beispiel 1: Wann teilen sich Zellen?

Beispiel 2: Unterschiede zwischen normalen Zellen und Krebszellen

Beispiel 3: Der Süßwasserpolyt – ein Modellorganismus für die Regeneration

Beispiel 4: Regeneration bei Plattwürmern



Beispiel 1: Wann teilen sich Zellen?

Eine Zelle durchläuft während ihres Bestehens verschiedene Phasen. Diese Phasen wiederholen sich zyklisch. Man spricht vom Zellzyklus. An bestimmten Stellen dieses Zyklus, sogenannten Kontrollstellen, können Signale das Anhalten oder das Fortführen des Zellzyklus beeinflussen. So wird zum Beispiel der Zeitpunkt der Teilung einer Zelle, bei der das Erbmateriale auf zwei Tochterzellen verteilt wird, durch solche Signale gesteuert.

Oftmals teilen sich Zellen nur unter bestimmten Bedingungen. Betrachten Sie die Abbildung unten. Zu einer Suspension von freien Bindegewebszellen wird der chemische Stoff PDGF (platelet derived growth factor), der von Blutplättchen (Thrombozyten) hergestellt wird, zugegeben.

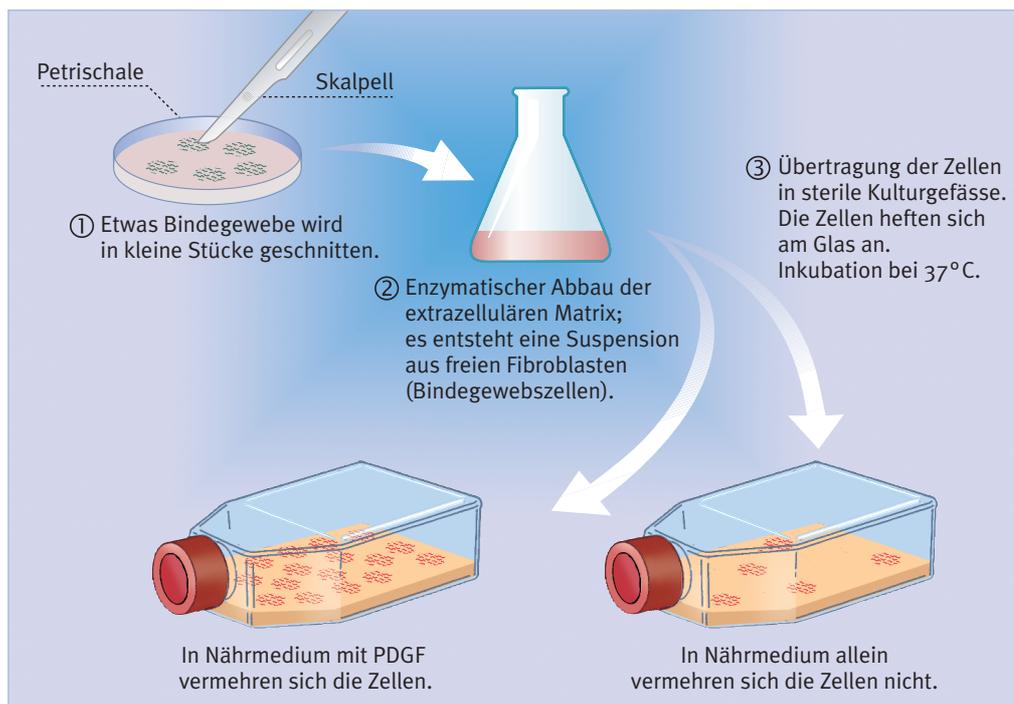


Abbildung 1: Auslösen von Zellteilungen

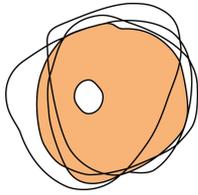
Fragen

- a) Welche Folgen hat die Zugabe von PDGF?

PDGF löst vielfache Zellteilungen aus, die Zellen bilden Fortsätze aus (und lagern sich zu Gewebe zusammen).

- b) Stoffe wie PDGF werden als Wachstumsfaktoren bezeichnet. Warum? Welche Rolle spielen Wachstumsfaktoren im Zellzyklus?

Wachstumsfaktoren lösen Wachstum und mehrfache Zellteilungen aus. Sie wirken im



Zellzyklus als Signalgeber für Zellteilung.

Siehe dazu auch Film zu Wachstumsfaktor CSF (Colony Stimulating Factor):

<http://www.youtube.com/watch?v=zGQ0R5unNTA&list=PLD0444BD542B4D7D9&index=16>

Beispiel 2: Unterschiede zwischen normalen Zellen und Krebszellen

Krebszellen und normale Zellen verhalten sich unterschiedlich. Betrachten Sie die folgende Abbildung.

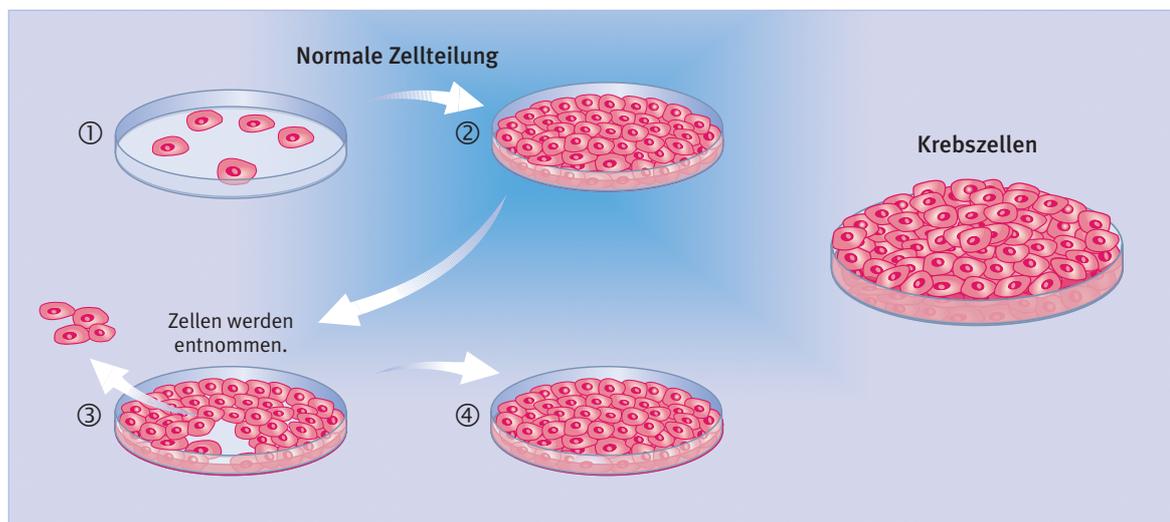


Abbildung 2: Verhalten von Säugetierzellen in Zellkulturen. Links: normale Zellen, rechts: Krebszellen

Fragen:

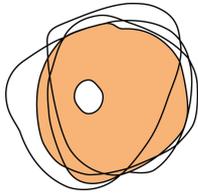
- a) In der Phase zwischen dem ersten und dem zweiten Bild erfolgen Zellteilungen. Im Stadium des zweiten Bilds werden die Zellteilungen eingestellt. Was ist bei diesen Zellen also ausschlaggebend, dass eine Teilung erfolgt?

Die Zellen verankern sich an einer Oberfläche. Ausschlaggebend für die weiteren Zellteilungen ist die Dichte. Wenn die Zellen sich nicht berühren, teilen sie sich immer wieder, bis sie eine Zellschicht bilden. Ab einer gewissen Dichte hören die Zellen auf, sich weiter zu teilen.

- b) Beim dritten Bild werden der entstandenen, geschlossenen Zellschicht Zellen entnommen. Was dann geschieht, wird im vierten Bild dargestellt. Was geschieht? Was stoppt offensichtlich die Zellteilungen?

Die Zellen beginnen sich wieder zu teilen. Wenn eine geschlossene Zellschicht vorhanden ist, hören die Zellteilungen auf.

- c) Formulieren Sie allgemein, was hier das Zellwachstum fördert oder hemmt. Wie könnte man sich auf molekularer Ebene einen Mechanismus vorstellen, der den Zellen sagt, wann sie zu wachsen haben und wann nicht?



Offensichtlich ist der Zellkontakt ausschlaggebend für das Stoppen der Zellteilungen. Wenn sich die Zellen nicht berühren, teilen sie sich. Wenn sie sich berühren, könnten durch die Berührungen Substanzen ausgeschüttet werden, die den Zellzyklus stoppen und weitere Zellteilungen verhindern.

d) Welcher Unterschied ist zwischen einer Krebszelle und normalen Zellen festzustellen? Krebszellen haben keine dichteabhängige Teilungshemmung. Sie vermehren sich auch nach der Bildung der Einzelzellschicht weiter. Bei ihnen scheint die Kommunikation nicht zu funktionieren. Bei Berührung werden keine chemischen Signale abgegeben, die den Zellzyklus stoppen.

Beispiel 3: Der Süßwasserpolymp – ein wichtiger Modellorganismus für die Erforschung von Regeneration

Bei den vielzelligen Tieren ist die Regenerationsfähigkeit je nach Entwicklungsstufe mehr oder weniger eingeschränkt. Es gibt jedoch vielzellige Tiere, die über eine erstaunliche Regenerationsfähigkeit verfügen, wie der Süßwasserpolymp Hydra, der fähig ist, durch Zellteilung und Differenzierung alle gealterten Zellen, inklusive der Nervenzellen zu ersetzen. Man findet Süßwasserpolympen in stehenden und langsam fließenden Gewässern. Wegen ihrer durchsichtigen Gestalt und geringen Größe werden sie meist übersehen.



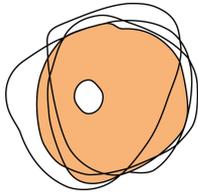
Bild: Süßwasserpolymp Hydra

Aufgabe: Betrachtung einer grünen Hydra mit dem Binokular oder Mikroskop

Fragen

- a) Betrachten Sie eine Hydra. Skizzieren Sie das Tier und halten Sie wichtige Merkmale fest.

Die Tiere erscheinen grün. Sie setzen sich mit dem unteren Teil fest. Ihr Körper ist sackförmig hohl, am oberen Teil haben sie Fangarme (Tentakel), die sich bewegen. Bei manchen Tieren wächst aus dem Haupttier ein zweites kleineres Tier heraus (Knospung). Im Körperinnern sind manchmal Verdickungen zu erkennen.



Die Hydra zeigt einen einfachen Aufbau ihrer Gewebe. Hydren bestehen aus zwei Zellschichten und enthalten nur wenige Zelltypen. Sowohl die äussere Zellschicht als auch die innere Zellschicht wird mehrheitlich aus Epithelmuskelzellen aufgebaut, deren elastische Muskelfibrillen in den mit Gallerte gefüllten Zwischenraum wachsen. In der äusseren Zellschicht, die entwicklungsgeschichtlich dem Ektoderm entspricht und Epidermis heisst, finden sich Sinneszellen und die hochspezialisierten Nesselzellen. Die innere Zellschicht besitzt begeisselte Epithelmuskelzellen, die bei grünen Hydren noch symbiotisch lebende Grünalgen enthalten. Daneben enthält die innere Schicht, die dem Entoderm entspricht und als Gastrodermis bezeichnet wird, noch Drüsenzellen, die Verdauungssekrete in den Hohlraum abgeben. Dadurch werden Beutetiere extrazellulär verdaut. Die zerkleinerten organischen Bestandteile können von den begeisselten Epithelmuskelzellen durch Phagozytose aufgenommen werden. In dem mit Gallerte gefüllten Zwischenraum sind noch weitere Zellen eingelagert, so die Stammzellen, die bei Bedarf Drüsenzellen, Sinneszellen und Nervenzellen bilden können.

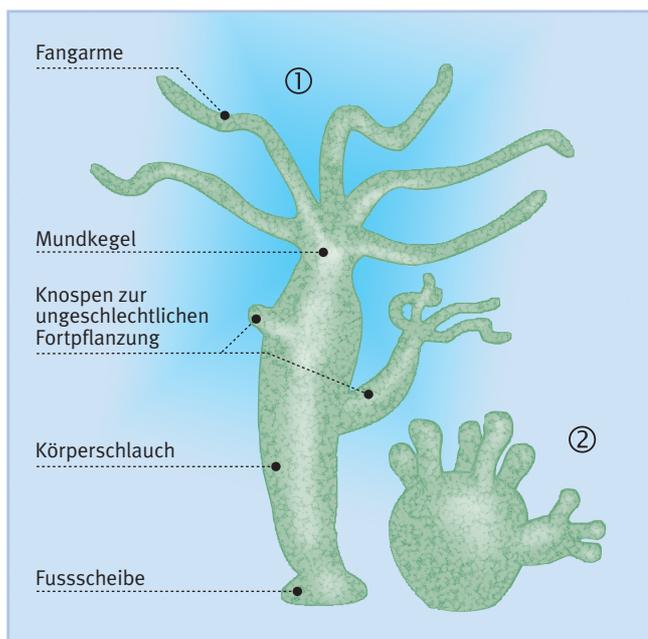


Abbildung 3: Hydra (Süsswasserpolymp, *Chlorohydra viridissima*). Die Gestalt im ausgestreckten (1) und im zusammengezogenen Zustand (2).

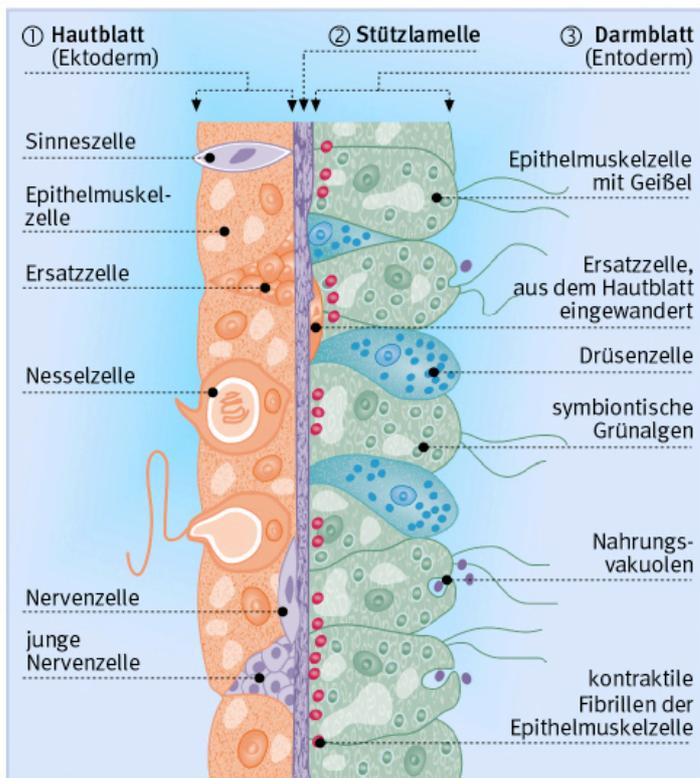
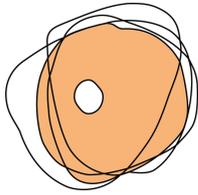


Abbildung 4: Schematische Darstellung (Längsschnitt) der beiden Zellschichten der Körperwand.

- b) Suchen Sie die beiden Zellschichten und stellen Sie Unterschiede zwischen der äusseren und inneren Zellschicht fest. Die Hydren können sich strecken und bei Erschütterung zusammenziehen. Worauf lässt diese Beobachtung schliessen?

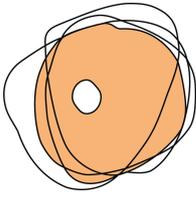
In beiden Zellschichten haben sich die Zellen differenziert. In der äusseren Zellschicht sind die Nesselzellen sichtbar, die innere Zellschicht hat eine grüne Farbe. Diese rührt daher, dass die Epithelmuskelzellen symbiotische Grünalgen eingelagert haben. An den Tentakeln finden sich viele Nesselzellen.

Hydren müssen schon eine Art Nervensystem und Muskelsystem haben: sie besitzen effektiv Nervenzellen und elastische Epithelmuskelzellen, die für die Kontraktion sorgen.

Das Regenerationsvermögen der Hydra

In der griechischen Sage war Hydra eine riesige Wasserschlange, die in den Sümpfen des Peloponnes lebte und für jeden abgeschlagenen Kopf mehrere neue Köpfe regenerieren konnte. Herkules schaffte es, das Untier zu erlegen, indem er mit einem glühenden Pfahl die Wunden ausbrannte und das Nachwachsen der Köpfe so verhinderte.

Heute bezeichnet man den Süßwasserpolyphen als Hydra, weil er ein ausserordentliches Regenerationsvermögen zeigt. Er wird als Modellorganismus genutzt, um eben dieses Regenerationsvermögen zu studieren. Schon um das Jahr 1740 untersuchte der Genfer Forscher Abraham Trembley Hydren im Genfersee und führte die ersten Regenerationsexperimente durch. Er fand heraus, dass der ca. 5 mm grosse Süßwasserpolyph den abgeschnittenen «Kopf» regenerieren kann. Es wächst allerdings (im



Gegensatz zur griechischen Sage) nur ein neuer Kopf nach. Ebenfalls fand er heraus, dass ein aus der Körpermitte herausgeschnittener Ring an seinem oberen Ende einen Kopf und an seinem unteren Ende einen Fuss regenerierte.

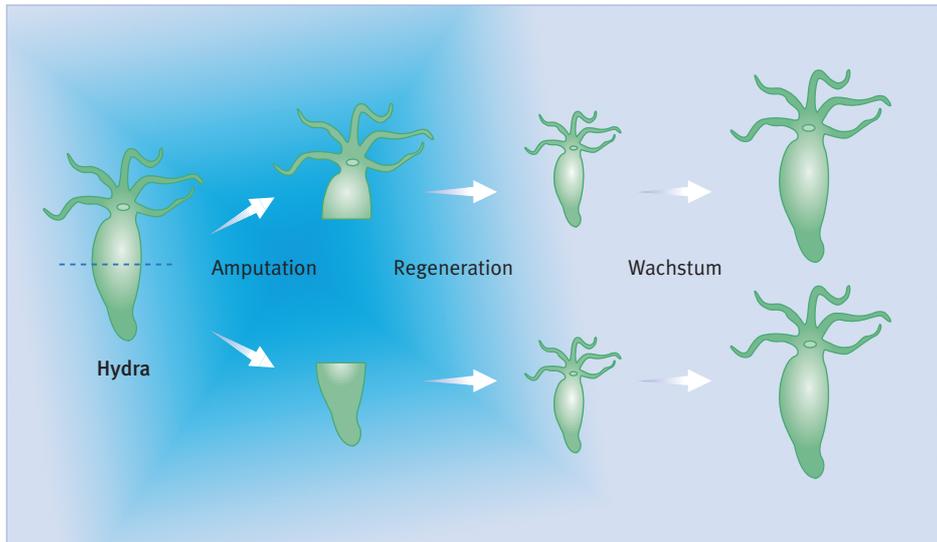


Abbildung 5: Zerschnittene Hydren können zu vollständigen Lebewesen regenerieren.

In neuerer Zeit ist die Hydra zu einem wichtigen Modellorganismus für die Stammzellenforschung geworden. Man fand heraus, dass eine Zellgruppe je nach ihrer Lage im Körper einen Kopf, einen Rumpf oder einen Fuss bilden konnte. Zum Beispiel wuchs aus einem aus der Körpermitte herausgeschnittenen Gewebering aus dem unteren Teil zuerst ein Fuss, der dann später einen Kopf generierte (B) und aus dem oberen Teil zuerst ein Kopf, der dann wieder einen Fuss bildete (A).

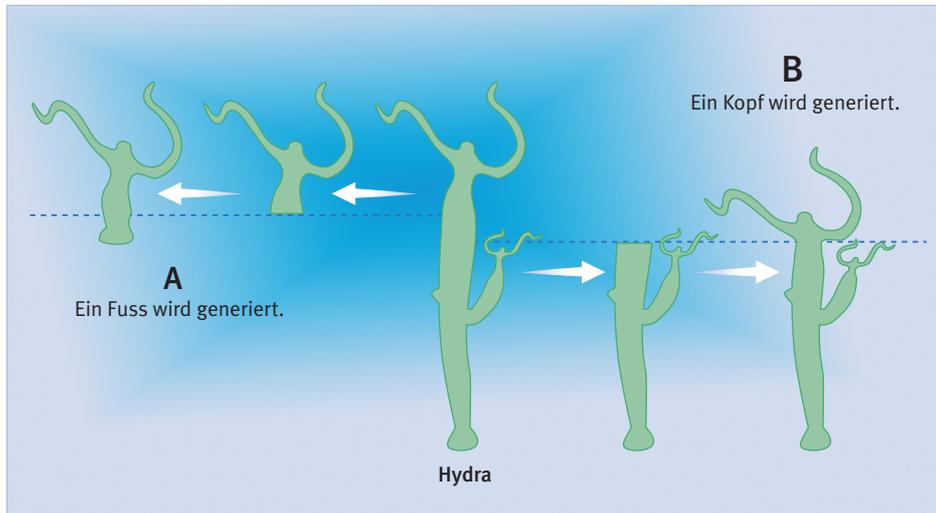
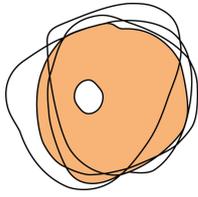


Abbildung 6: Regeneration bei der Hydra.

- c) Überlegen Sie, welche Schlussfolgerungen man aus diesem Experiment ziehen konnte.

Die Zellen des mittleren Geweberings werden je nach Lage (obere oder untere Hälfte) anders differenziert. Die Positionsinformation ist also wichtig, wie sich Zellen differenzieren. Die Fähigkeit, einen neuen Kopf zu bilden, nimmt entlang der Körpersäule von oben nach unten ab. Die Fähigkeit einen neuen Fuss zu bilden, nimmt von oben nach unten zu.

Im Körper der Hydra muss eine Art Information von oben nach unten und von unten nach oben geleitet werden, die angibt, welche Teile ersetzt werden müssen. Dies könnte über chemische Substanzen (Transkriptionsfaktoren, Wachstumsfaktoren) geschehen, die bei den entsprechenden Zellen, dann die Differenzierung auslösen.

- d) Betrachten Sie die untenstehende Abbildung. Erklären Sie, warum Hydren ein so gutes Regenerationsvermögen haben. Was braucht es, damit Zellen und Gewebe regenerieren können?

Stammzellen haben die Fähigkeit zur Teilung behalten. Sie sind im Zwischengeweberaum gelagert und können sich bei Bedarf in Vorläuferzellen (sog. -blasten) differenzieren, die dann ihrerseits verschiedene Zelllinien bilden können, z.B. Nervenzellen oder Nesselzellen.

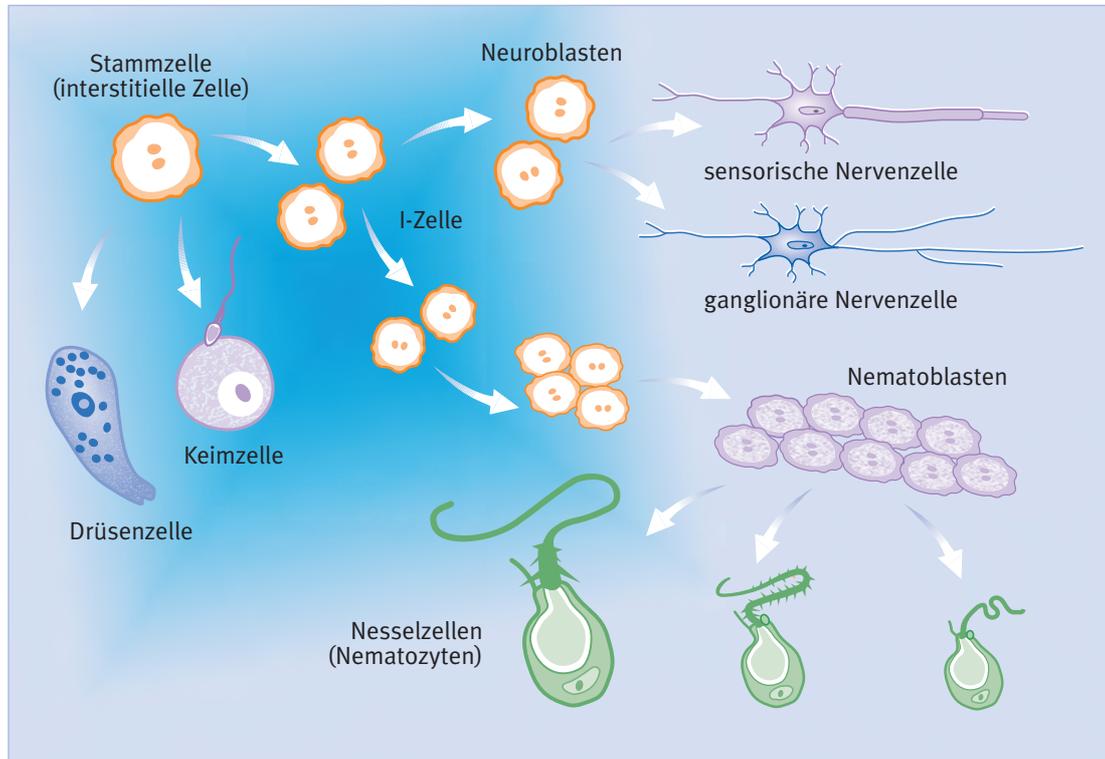
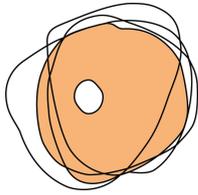


Abbildung 7: Bildung von spezialisierten Zellen bei der Hydra. Interstitielle Zellen (I-Zellen) sind undifferenzierte Zellen (Stammzellen), die sich bei Bedarf zu sensorischen Nervenzellen, zu ganglionären Nervenzellen, zu Geschlechtszellen, zu Drüsenzellen oder zu den verschiedenen Nesselzelltypen, den Nematocyten, entwickeln können.

Ganz besonders wichtig sind die Forschungen mit Nesseltieren geworden, weil man ihre Zellen auch «transdifferenzieren» konnte. Abbildung 8 zeigt ein wichtiges Experiment, das mit einer Meduse oder Qualle (einer mit den Süßwasserpolyphen verwandten Art) gemacht wurde.

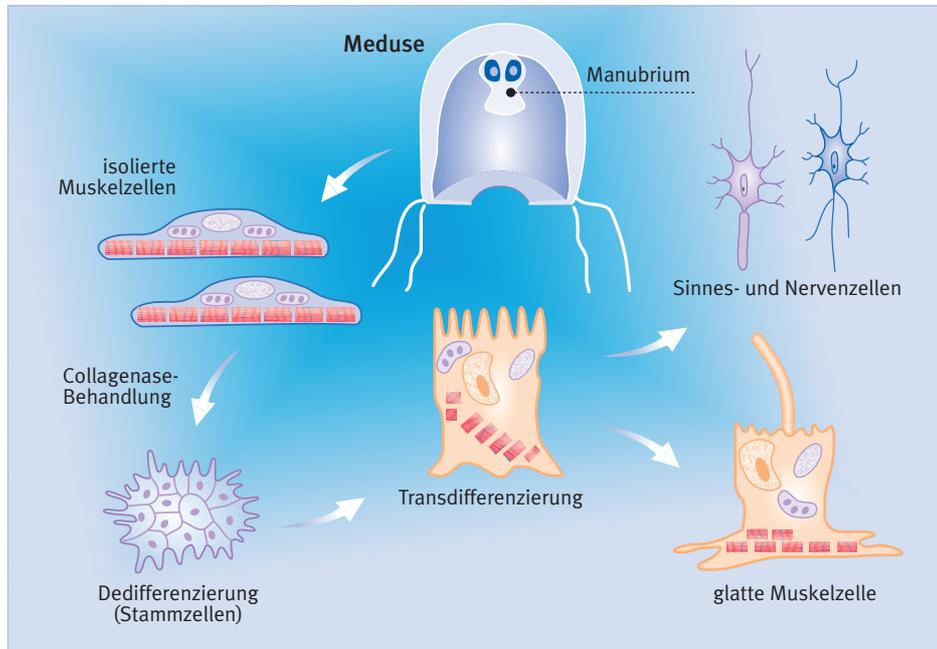
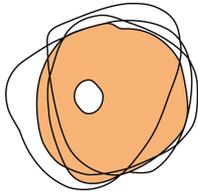


Abbildung 8: Transdifferenzierung bei einer Meduse. Es wurde quergestreiftes Muskelgewebe entnommen. Dieses wurde mit dem Enzym Collagenase behandelt. Die Zellen wurden dedifferenziert. Anschliessend bildeten sich aus diesen dedifferenzierten Zellen wieder andere, spezialisierte Zellen, z. B. Sinnes- und Nervenzellen.

- a) Was bewirkt die Behandlung mit Collagenase, wie könnte man sich die Wirkung dieses Enzyms vorstellen?

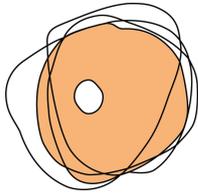
Die Collagenase wirkt auf die DNA der Zellen, sie schaltet offensichtlich die Gene für die zellspezifischen Eigenschaften aus und aktiviert einen urtümlichen Genabschnitt, der die Zellen zur Zellteilung anregt.

- b) Was versteht man unter Dedifferenzierung und Transdifferenzierung?

Dedifferenzierung ist eine Art Rückdifferenzierung zu teilungsfähigen, unspezifischen Stammzellen. Transdifferenzierung ist dann die erneute Differenzierung in andere Zelltypen: ursprünglich quergestreifte Muskelzellen konnten also («hinüber»=trans)-differenziert werden in völlig andere, spezialisierte Zellen wie Nervenzellen.

- c) Was zeigen die roten Filamente (Fasern) in der Abbildung, die man in den transdifferenzierten Zellen finden kann?

Die roten Filamente sind Elemente der quergestreiften Muskelzellen. Offensichtlich wurden die Genabschnitte, die diese Muskelproteine bestimmen bei der Dedifferenzierung nicht abgeschaltet.



Beispiel 4: Regeneration bei Plattwürmern

Eine ganz erstaunliche Regenerationsfähigkeit findet man bei den Planaria. Freilebende Planarien findet man etwa auf der Unterseite von Wasserpflanzen in Tümpeln.

Wegen ihrer Regenerationsfähigkeit wurden sie intensiv untersucht. Forscher haben herausgefunden, dass man sie mit einem Skalpell zerschneiden kann und sich die zerschnittenen Stücke wieder zu vollständigen Tieren regenerieren können.

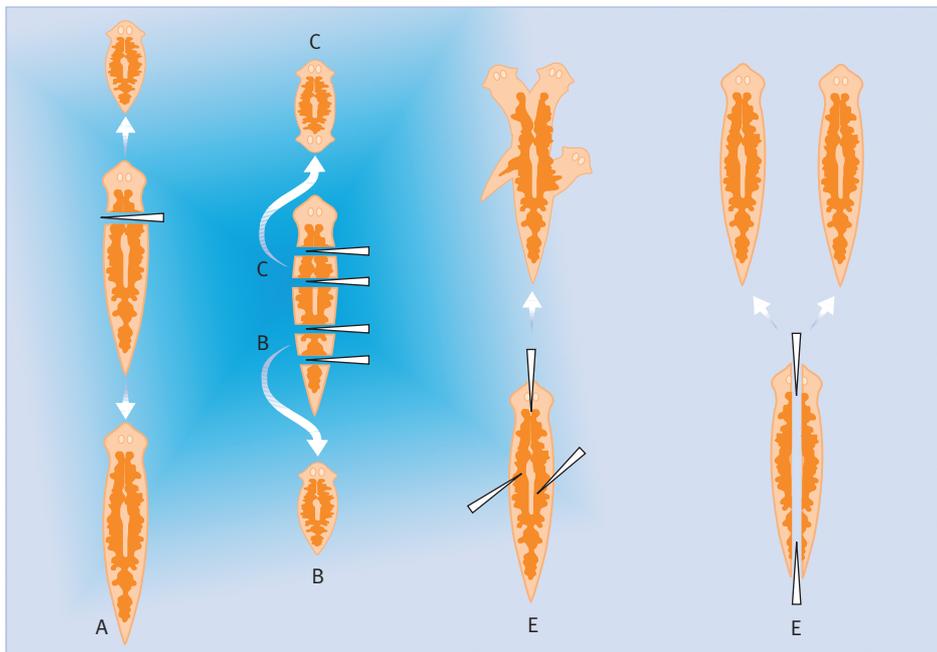


Abbildung 9: Regenerationsversuche an Planarien.

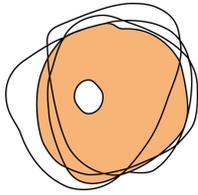
Fragen:

a) Was zeigen die Experimente A, B und E?

Sie zeigen, dass jeder zerschnittene Teil das zum Ganzen fehlende Stück wieder vollständig ergänzen kann. Der abgeschnittene Kopf bildet einen Hinterleib und der abgeschnittene Hinterleib einen Kopf (A). Ein Mittelstück bildet einen Kopf und einen Hinterleib (B). Eine Längshälfte bildet die symmetrische Seite (E).

b) Schräge Schnitte führen zur Ausbildung von zusätzlichen Köpfen oder zusätzlichen Hinterteilen (D). Überlegen Sie, wann wohl ein Kopf und wann wohl ein Hinterleib gebildet wird?

Wenn die Spitze des abgeschnittenen Teils Richtung Kopf weist, wird ein Schwanz gebildet. Weist sie Richtung Schwanz, wird ein Kopf gebildet.



- c) Wird nur ein kurzes Stück aus dem Rumpf ausgeschnitten, so können zwei Köpfe gebildet werden (C). Versuchen Sie zu erklären, was zu diesem Resultat führen könnte.

Offensichtlich sind chemische Informationen zur Ausbildung von Kopf und Hinterteil im Gewebe unterschiedlich verteilt, das kurze Stück aus der Gegend des Kopfs enthält nur Information zur Ausbildung eines Kopfs (es orientiert sich nur «nach oben»). Ein dickeres Stück, z. B. bei (B) enthält in seinem unteren Teil auch Informationen zur Bildung eines Hinterteils, deshalb bildet es nach unten einen Schwanz.

Die hohe Regenerationfähigkeit von Planarien kann mit dem Vorhandensein von Stammzellen erklärt werden. Während bei anderen Tieren Stammzellen nur einen geringen Teil ausmachen, sind bei einer erwachsenen Planarie 30 Prozent aller Zellen Stammzellen.

- d) Betrachten Sie das folgende Experiment. Eine Planarie wurde so bestrahlt, dass sie keine teilungsfähigen Zellen mehr hatte. Sie konnte nicht mehr regenerieren. Forscher übertrugen anschliessend eine einzige, teilungsfähige Stammzelle und bewirkten damit, dass die Tiere das Regenerationsvermögen wieder erreichten.

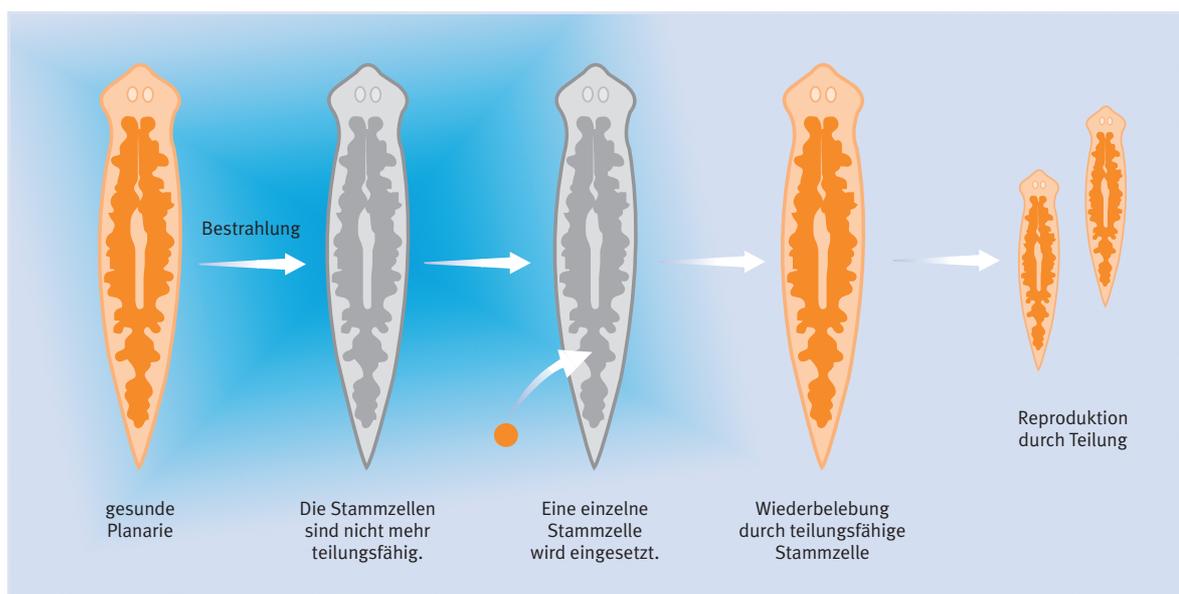


Abbildung 10: Regenerationsversuch an Planarien: Stammzellen sind verantwortlich für die Regeneration.

Diskutieren Sie mögliche Schlussfolgerungen aus diesem Experiment. Warum liessen diese Erfahrungen Stammzellen zu «Hoffnungsträgern der medizinischen Forschung» werden?

Stammzellen haben die Fähigkeit, beschädigtes, erkranktes oder altes Gewebe zu erneuern. Dies könnte helfen, um Krankheiten wie Parkinson oder Diabetes Typ 1 zu heilen, bei denen bestimmte Zellen absterben. Bis dahin ist es aber noch ein weiter Weg.