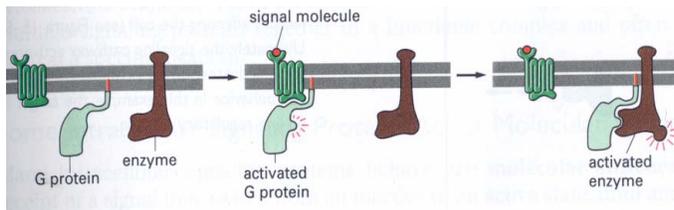


1. Zellkommunikation

1.1. G-Proteine

Unsere Geruchsempfindung wird ausgelöst wenn ein Geruchsstoff an einen G-Protein-verknüpften Rezeptor bindet und dieses Signal dann weitergeleitet wird.

- a) *Was passiert auf molekularer Ebene in der Zelle wenn der Geruchsstoff den Rezeptor erreicht? Wie wird das Signal weitergeleitet?*

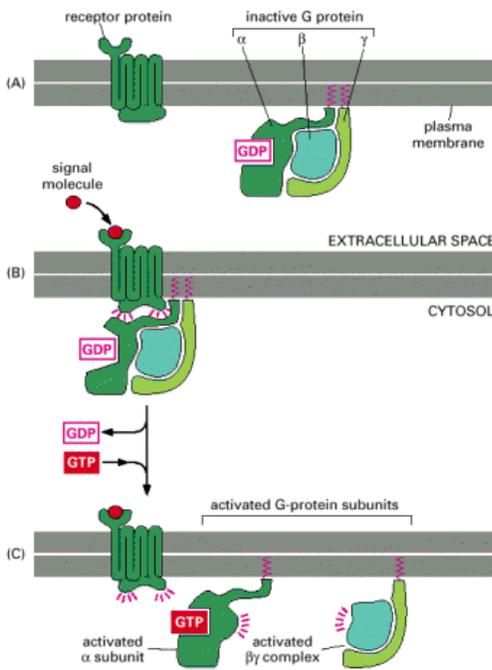


Wenn ein Signalmolekül an einen G-Protein verknüpften Rezeptor bindet, wird der Rezeptor aktiviert. Der aktivierte Rezeptor ist nun in der Lage, ein G-Protein zu binden und zu aktivieren. Das G-Protein ist in der Lage, ein spezifisches Enzym zu aktivieren und

damit das Signal weiterzuleiten.

Zusatzinformation: Das G Protein aktiviert ein Enzym, welches aus ATP cAMP bildet. cAMP bindet an Ionenkanalverknüpfte Rezeptoren, welche dadurch geöffnet werden, so dass Na⁺ ins Cytoplasma der Zelle strömt. Dies löst ein Aktionspotential aus, das ans Hirn weitergeleitet wird.

- b) *Erklären Sie wie ein G-Protein funktioniert!*



(A): In Abwesenheit des Liganden sind der Rezeptor und das G Protein inaktiv.

(B): Durch die Bindung eines extrazellulären Signalmoleküls verändert sich die Konformation des Rezeptors. Durch diese Konformationsänderung kann der Rezeptor nun die Konformation des G Proteins so zu verändern, dass das gebundene GDP mit GTP ausgetauscht wird.

(C): Durch den Austausch von GDP mit GTP wird das G Protein aktiviert und zerfällt in zwei Komponenten, einer α Untereinheit und einem $\beta\gamma$ Komplex. Beide Komponenten können nun die Aktivität von weiteren Signalproteinen regulieren.. Durch die Hydrolyse des GTP zu GDP wird das G Protein wieder inaktiviert.

Solange der Ligand an den Rezeptor gebunden bleibt, können weitere G Proteine aktiviert werden

1.2. Signalkaskaden

Oft löst die Bindung eines Liganden an einen Rezeptor eine Phosphorylierungskaskade aus. Eine Phosphorylierungskaskade kann ein kleines Signal x-fach verstärken.

a) *Was ist eine Phosphorylierungskaskade?*

Ein Protein, welches durch Phosphorylierung aktiviert wurde, phosphoryliert ein weiteres Protein, welches dadurch wiederum aktiviert wird und wiederum ein weiteres Protein phosphoryliert und damit aktiviert. Diese Signalkaskade nennt man Phosphorylierungskaskade

b) *Wie ist es möglich, dass ein schwaches Anfangssignal (z. B. ein Ligand, der an einen Rezeptor bindet) x-fach verstärkt wird?*

Wenn ein Protein mehrere andere Proteine phosphoryliert und dadurch aktiviert und diese wiederum mehrere Proteine aktivieren, entsteht bei jedem Phosphorylierungsschritt eine Vervielfachung des ursprünglich schwachen Signals.

2. Stammzellen

Embryonale Stammzellen sind immer wieder ein grosses Thema in den Medien. Manchmal wird vorgeschlagen, man solle doch adulte statt embryonale Stammzellen in der Forschung verwenden.

a) *Was ist so speziell an embryonalen Stammzellen? Warum verwendet man nicht einfach nur adulte Stammzellen?*

Embryonale Stammzellen sind totipotent oder pluripotent. Totipotent bedeutet, dass sie noch zu jedem Zelltyp differenzieren können. Pluripotente Zellen können keine extraembryonalen Gewebe, wie z. Bsp. die Plazenta mehr bilden, aber noch sämtliche Zellen, aus welchem ein späterer Organismus besteht. Adulte Stammzellen sind in ihrem Spektrum eingeschränkt und werden als multipotent bezeichnet. Sie können nur noch zu ganz bestimmten Zelltypen differenzieren. Dadurch sind embryonale Stammzellen z.B. besser geeignet um die grundlegenden Mechanismen der Organogenese zu erforschen.

b) *Wie gewinnt man embryonale, resp. adulte Stammzellen?*

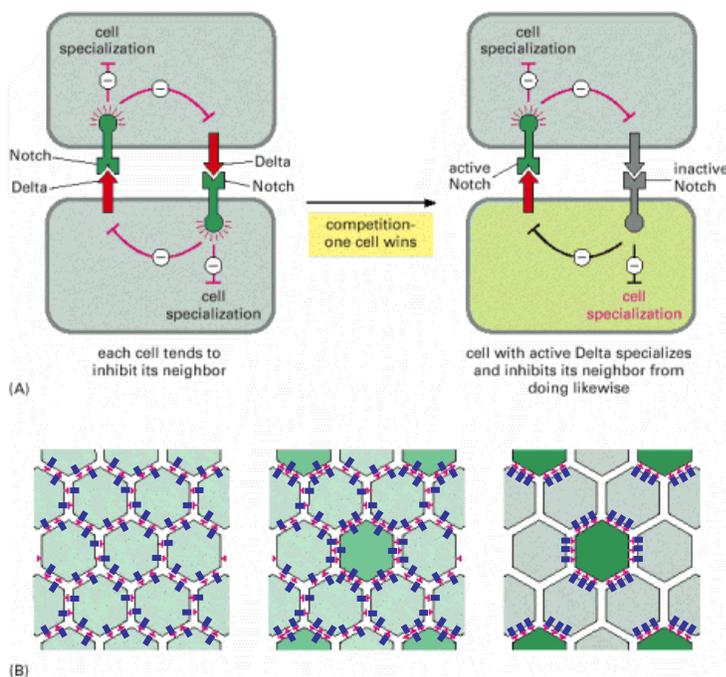
Embryonale Stammzellen können aus der inneren Zellmasse von Blastocysten, welche durch *In vitro Fertilisation* entstanden sind, gewonnen werden oder aus den Keimdrüsen von 5-10 Wochen alten Föten nach einer Abtreibung oder Fehlgeburt. Adulte Stammzellen findet man z. Bsp. im Knochenmark, in der Haut, im Muskel,...Sie sind aber in sehr geringer Anzahl vorhanden. Das Blut aus der Nabelschnur und Plazenta in der Nachgeburt ist eine weitere Möglichkeit multipotente Stammzellen zu gewinnen. Es ist reich an neonatalen (Blut-bildenden) Stammzellen.

3. Zell-Zell Interaktionen**3.1. Differenzierung zu Nervenzellen**

Aus einer Ansammlung von Epithelzellen entstehen Nervenvorläuferzellen nach dem Mechanismus des „**Kampf um Differenzierung**“. Es handelt sich hier um den Notch-Delta-Signalweg (die Namen sind

unwichtig). Notch ist ein Rezeptor, welcher durch proteolytische Spaltung aktiviert wird, Delta sein Signalmolekül. Delta ist ein integrales Protein (in der Membran gebunden). Beide Proteine (Erinnerung: Rezeptoren sind Proteine!) sind auf verschiedenen Genen codiert. Wenn Delta an Notch bindet, wird ein Stück von Notch durch ein Enzym in der Zelle abgespalten. Dieses Stück geht in den Zellkern und fördert die Expression von bestimmten Genen. Die entstehenden Proteine hemmen die Expression von Delta und von Genen, die wichtig sind für die Differenzierung der Epithelzellen zur Nervenzelle. Gleichzeitig aktivieren die Proteine die Expression von Notch.

a) Erklären Sie in einer Grafik, wie der Mechanismus des ‚Kampf um Differenzierung‘ in diesem Fall funktioniert.



(A): Grundlegender Mechanismus des Notch-Delta Signalings.

(B): Derselbe Prozess wie in (A) angewandt auf mehrere Zellen. In der ersten Abbildung sind alle Zellen gleich. Sie exprimieren sowohl Den Rezeptor **Notch**, wie auch den Liganden **Delta**. Jede Zelle hat die Tendenz zu einer Nervenzelle zu differenzieren und alle senden an ihre Nachbarzellen ein inhibitorisches Signal für die Differenzierung. So entsteht eine kompetitive Situation. Sobald irgendeine Zelle einen Vorteil hat (Abb. 2), wird dieser Vorteil ausgebaut. Die gewinnende Zelle wird stärker dazu determiniert zu differenzieren und kann so die Nachbarzellen stärker inhibieren. Indem die Nachbarzellen stärker gehemmt werden, verlieren sie ihre Fähigkeit zu einer Nervenzelle zu differenzieren und gleichzeitig auch ihre Fähigkeit andere Zellen davon abzuhalten. Sie exprimieren nur noch Notch und kein Delta mehr (Abb. 3). Je grüner die Zellen, desto differenzierter sind sie.

b) Welche weiteren Mechanismen zur Zelldifferenzierung gibt es?

-Assymetrische Zellteilung:

Einige wichtige Moleküle in der Mutterzelle werden vor der Zellteilung nicht symmetrisch verteilt. Nach der Zellteilung besitzen die beiden Tochterzellen unterschiedliche Moleküle. Diese Moleküle bestimmen das Schicksal der Zellen, indem sie die Expression von unterschiedlichen Genen aktivieren.

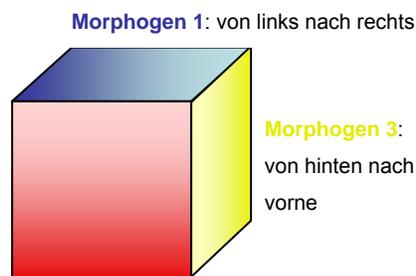
-Assymetrische Umgebung:

Alle Moleküle der Mutterzelle werden symmetrisch auf Tochterzellen verteilt. Nach der Zellteilung bestimmen Signalmoleküle aus der Umgebung das Schicksal der Tochterzellen, wieder indem sie die Expression von unterschiedlichen Genen aktivieren.

3.2. Morphogene

Im sich entwickelnden Organismus muss eine Zelle oft zuerst sehr weit wandern, bevor sie sich endgültig differenziert. Dazu ist es absolut notwendig, dass jede Zelle zu jedem Zeitpunkt genau weiss, wo sie sich, relativ zu den anderen Zellen gesehen, befindet.

Durch welchen Mechanismus kennt die Zelle ihren relativen Standort zu anderen Zellen? Wie ist das „Koordinatensystem im Körper“ aufgebaut? Welche Rolle spielen dabei Morphogene?



Morphogen 2: von unten nach oben

Die Information, wo sie sich befindet erhält die Zelle durch drei verschiedene **Morphogen-Gradienten**, welche jeden Ort im Körper genau definieren. Dies ist möglich, indem eine Zellregion auf der linken, eine auf der vorderen und eine auf der unteren Seite des Körpers jeweils ein bestimmtes Morphogen ausschüttet. Dadurch hat jede Position eine genau definierte Konzentration unterschiedlicher Morphogenen.

Morphogene sind Signalmoleküle, die bei unterschiedlicher Konzentration unterschiedliche Antworten in der Zelle auslösen.

Damit Zellen überhaupt in der Lage sind, auf Morphogene zu reagieren, müssen sie entsprechende Rezeptoren besitzen. Aktivierte Morphogen-Rezeptoren aktivieren über bestimmte Signalwege Proteine, welche die Genexpression regulieren.

4. Krebs**4.1. Mutationen von unterschiedlicher Gefährlichkeit**

Die Kontroll- und Reparaturmechanismen der Zelle sind sehr gut. Es müssen sich mehrere Mutationen (ca. 10) in einer Zelle anhäufen, damit sich ein bösartiger Tumor entwickeln kann.

a) *Wie entstehen Onkogene und was bewirken sie? Was sind Proto-Onkogene?*

Onkogene entstehen durch eine Mutation eines Proto-Onkogens, welche zu überhöhter Aktivität (gain of function mutation) des darin codierten Proteins führt. Proto-Onkogene codieren für Proteine, welche für die Regulation des Zellwachstums, der Zellteilung, der Zelldifferenzierung und der Zelladhäsion eine

wichtige Rolle spielen, z. Bsp. für Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren. Eine Ansammlung verschiedener solcher Mutationen führt zu unkontrolliertem Zellwachstum und unkontrollierter Proliferation und somit zu Krebs.

b) Was ist die Funktion von Tumorsuppressorgenen?

Tumorsuppressorgene codieren für Proteine, welche wachstumshemmend sind oder Apoptose (Zelltod) auslösen können. Bei einer inaktivierenden Mutation (loss of function mutation) dieser Gene verlieren ihre Proteine die hemmende Wirkung, was zu einer verminderten Kontrolle des Zellwachstums führt und zu unkontrolliertem Zellwachstum (=Krebs) führen kann.

c) Was ist gravierender: ein Onkogen oder ein nicht mehr funktionsfähiges Tumorsuppressorgen? Weshalb?

Die Mutation eines Proto-Onkogenes in ein Onkogen ist schwerwiegender, da normalerweise von jedem Gen zwei Kopien im Genom vorhanden sind (eines von der Mutter und eines vom Vater geerbt). Mutiert nun ein Tumorsuppressorgen und wird dadurch inaktiv, hat man immer noch die zweite Genkopie, welche ein voll funktionsfähiges Protein codiert, das Zellteilung und –Wachstum kontrollieren und regulieren kann (loss of function kann kompensiert werden). Hingegen reicht es, wenn eine Kopie des Proto-Onkogen zu einem Onkogen mutiert. Dieses kann dann das Zellwachstum fördern, auch wenn die zweite Kopie noch intakt funktioniert. (gain of function kann nicht kompensiert werden).

4.2. Stammzellen vs. Krebszellen

a) Was haben Stammzellen und Tumorzellen gemeinsam?

Beide haben die Fähigkeit, sich unbeschränkt zu teilen.

b) Worin unterscheiden sie sich?

Die Regulation der Proliferation von Stammzellen ist intakt, währenddem sich Tumorzellen unkontrolliert teilen, auf Grund mehrerer Mutationen ihres Genoms. Krebszellen sind ausserdem weder toti- noch multipotent (? , s. Zusatzinfo).

Zusatzinfo: Aktuell wird daran geforscht, ob Tumore vielleicht durch Stammzellen verursacht werden. In Neuroblastomen (Krebs von Nervenzellen) oder Melanomen (Hautkrebs) konnten Zellen mit Merkmalen von Stammzellen isoliert werden und es konnte gezeigt werden, dass diese Zellen in Transplantationsexperimenten viel effizienter neue Tumore induzieren konnten als die anderen Zellen desselben Tumors. Falls wirklich stammzellartige Zellen massgeblich für die Malignität (Bösartigkeit) von Tumoren verantwortlich sind, ergeben sich ganz neue Therapieansätze. Man könnte z. Bsp. versuchen, diese Zellen durch Behandlung mit verschiedenen Wachstumsfaktoren zur Differenzierung zu bringen und ihnen so ihre Fähigkeit zur unbegrenzten Proliferation zu nehmen.