

Arbeitsblatt 7a:

Lernzirkel: Station 1

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend? Eine alltägliche Gratwanderung

„Am Anfang war das Feuer“ lautete ein Spielfilmtitel in den 80er Jahren. Die Kenntnisse zur Feuererzeugung sowie deren Weitergabe an die Nachkommen ist zweifelsohne einer der Motoren der kulturellen Entwicklung des steinzeitlichen Menschen. Das Feuer der biologischen Evolution sind spontane (d.h. natürlich verursacht) oder durch Mutagene ausgelöste Veränderungen des Erbguts.

Beispiele für **Veränderungen der Erbsubstanz** sind Basenaustausche, Entfernung (= Deletion) oder Neueinfügung (= Insertion) von Basen in den DNA-Strang. Statistisch gesehen können solche Veränderungen in codierenden und nicht-codierenden DNA-Abschnitten auftreten; sie können aber auch DNA-Sequenzen betreffen, die für die Regulation und Koordination der Genexpression verantwortlich sind (= Promotor, Enhancer, Silencer). Solche Veränderungen im Erbgut sind keine Ausnahmeerscheinungen, die nur Menschen besonderer Risikogruppen betreffen, sondern ereignen sich täglich in unserem Körper - bei einer Mutationsrate von 1 auf je 10.000 Zellen und einer Gesamtzahl von etwa 4 Billionen Zellen (das ist eine Zahl mit 13 Nullen) auch nicht so verwunderlich. Im Normalfall werden Zellen, die aufgrund schwerwiegender, irreparabler Mutationen oder einer Ansammlung mehrerer Mutationen funktionsuntüchtig geworden sind, in den „Zellselfmord“ (= **Apoptose**) gezwungen. Es handelt sich hierbei um einen aktiven Prozess der Zelle, der unter genetischer Kontrolle steht: der Zellkern zerfällt, die Erbsubstanz wird zerkleinert, die Zelle schrumpft und zerfällt in membranumhüllte Bläschen. Die „Harakiri“-Zelle sorgt sogar noch für das Recycling der eigenen Reste, indem Nachbarzellen und Fresszellen des Immunsystems stimuliert werden, die Bläschen aufzunehmen und zu verwerten.

Bei sehr wenigen Zellen können die DNA-Schäden weder repariert noch das Selbstmordprogramm gestartet werden. Eine Krebserkrankung geht immer auf eine einzelne Zelle zurück, in deren Erbsubstanz sich zahlreiche, gravierende Veränderungen angehäuft haben und die somit in ihrem Teilungsverhalten nicht mehr kontrollierbar ist. Während sich beispielsweise nach einer Schnittverletzung noch intakte Hautzellen in der Wundregion aufgrund äußerer Einflüsse wie Wachstumsfaktoren nur so lange teilen, bis die Gewebelücke wieder geschlossen ist, teilen sich Tumorzellen unabhängig von Wachstumsfaktoren stetig weiter (= **Verlust der Proliferationskontrolle**). Sobald eine normale Zelle mit anderen Zellen im Gewebe zusammentrifft, hört sie auf sich zu teilen. Dies bezeichnet man als **Kontaktinhibition**. Darüber hinaus unterscheidet sich eine Tumorzelle von Zellen des umliegenden Gewebes durch große Zellkerne mit großen Nucleoli. Die Zellen haben eine andere Gestalt und erfüllen ihre ursprüngliche Funktion nicht mehr. Auf molekularer Ebene gibt es zahlreiche Veränderungen im Zellinneren, auf der Zelloberfläche und hinsichtlich der Abgabe von Stoffen. So führt die Freisetzung von zahlreichen Gewebefaktoren und Enzymen zum einen zur **Neubildung von Blutgefäßen** (= **Angiogenese**). Sie ist notwendig, um den wachsenden Tumor ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Zum anderen sind diese Stoffe verantwortlich dafür, dass sich einzelne Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband lösen können (= **Verlust der Positionskontrolle**). Wenigen Tumorzellen gelingt es (schätzungsweise nur 1 von 10.000), über Blut- oder Lymphgefäße im Körper ausgebreitet zu werden, die Gefäße wieder zu verlassen, sich in anderen Organen anzusiedeln und sich dort zu vermehren. Es entstehen so genannte Tochtergeschwülste (= **Metastasen**).

Nach neuesten Erkenntnissen geht man davon aus, dass im ursprünglichen Tumorgewebe wie in den Metastasen so genannte **Tumorstammzellen** existieren. Diese sich langsam teilenden Tumorzellen sind zur Selbsterneuerung fähig, gegen die konventionelle Strahlen- und Chemotherapie resistent und können zu allen im Tumor vorkommenden differenzierten Zellen ausreifen.

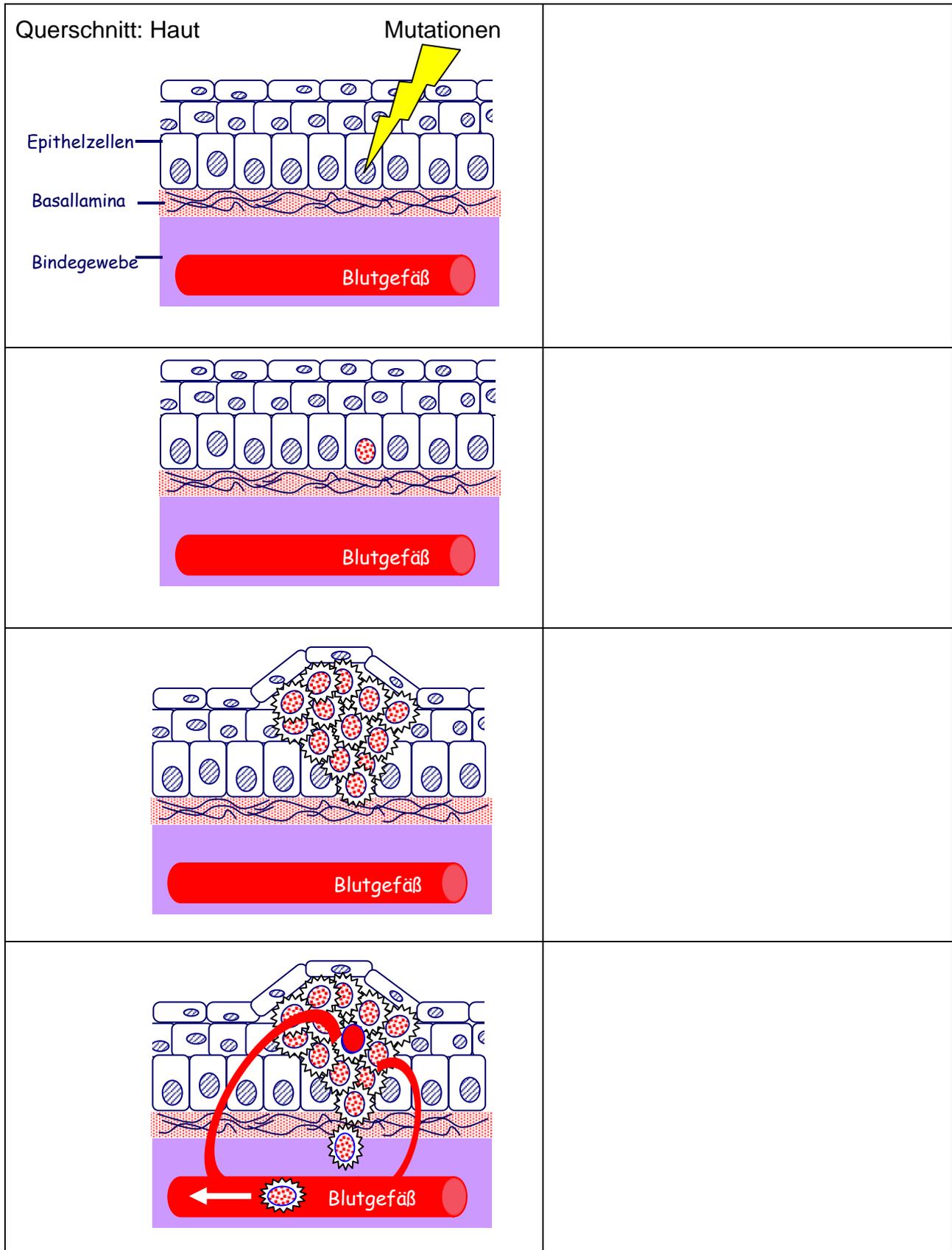
Glossar:

Mutagen: Chemische Substanz oder äußerer Faktor (Strahlen, Temperatur, Viren), der erbgutverändernd wirkt

Promotor: DNA-Bereich eines Gens, der die Startstelle und Häufigkeit der Transkription festlegt

Enhancer: DNA-Bereich, der die Häufigkeit der Transkription verstärkt

Silencer: DNA-Bereich, der die Häufigkeit der Transkription vermindert



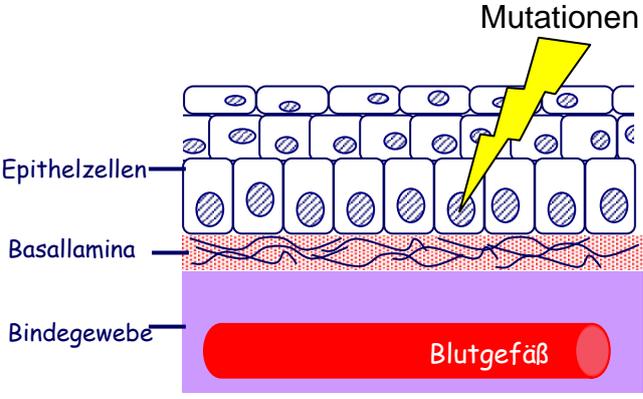
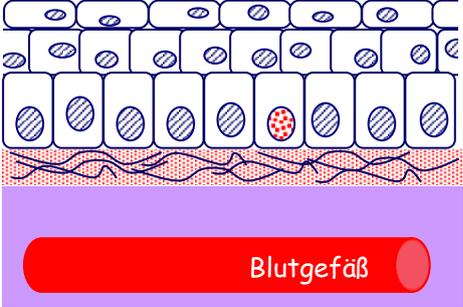
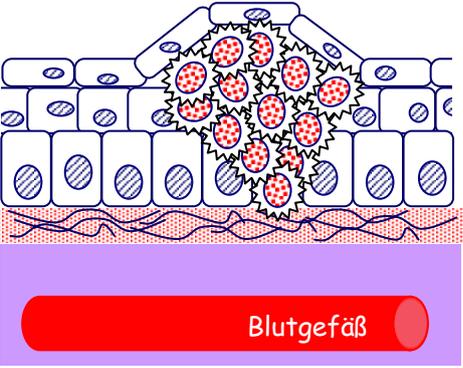
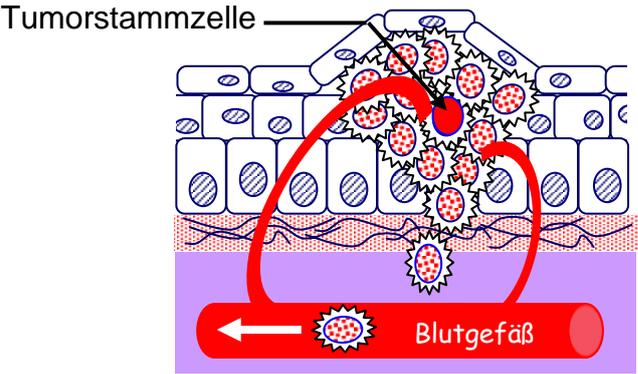
Aufgaben:



- Ordnen Sie kursiv hervorgehobene Begriffe und Vorgänge im Text den jeweiligen Schemazeichnungen zu! Erklären Sie diese Begriffe und Vorgänge kurz mit eigenen Worten!
- Berechnen Sie die Anzahl an Mutationen pro Tag im menschlichen Körper. Erläutern Sie, weshalb trotz dieser Anzahl die Krebsentstehung vergleichsweise ein seltenes Ereignis ist.

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7a:

a) Ordnen Sie kursiv hervorgehobene Begriffe und Vorgänge im Text den jeweiligen Schemazeichnungen zu! Erklären Sie diese Begriffe und Vorgänge kurz mit eigenen Worten!

 <p>Mutationen</p> <p>Epithelzellen</p> <p>Basallamina</p> <p>Bindegewebe</p> <p>Blutgefäß</p>	<p>Mutationen können beispielsweise durch Sonnenstrahlen erzeugt werden, wodurch es zu Veränderungen im Bau der Erbsubstanz z.B. bei Hautzellen kommen kann.</p>
 <p>Blutgefäß</p>	<p>Trotz schwerwiegender Veränderungen in der Erbsubstanz der Zelle wird der Zellselbstmord (= Apoptose) <u>nicht</u> ausgelöst.</p>
 <p>Blutgefäß</p>	<p>Die mutierte Zelle verändert sich in Gestalt und Funktion. Sie beginnt sich auch ohne äußeres Wachstumssignal zu teilen (= Verlust der Proliferationskontrolle). Die Tumorzellen verdrängen gesundes Gewebe (= Verlust der Kontaktinhibition).</p>
 <p>Tumorstammzelle</p> <p>Blutgefäß</p>	<p>Tumorzellen geben Stoffe ab, die zu einer Neubildung von Blutgefäßen ins Tumorgewebe führen.</p> <p>Einzelne Tumorzellen verlassen das Tumorgewebe (= Verlust der Positionskontrolle).</p> <p>Tumorzellen wandern in Blutgefäße und werden durch den Blutstrom im Körper verteilt (= Metastasierung).</p>



b) Berechnen Sie die Anzahl an Mutationen pro Tag im menschlichen Körper. Erläutern Sie, weshalb trotz dieser Anzahl die Krebsentstehung vergleichsweise ein seltenes Ereignis ist.

Auf 10.000 Zellen kommt täglich 1 Mutation. Bei einer Gesamtzahl von etwa 4 Billionen Zellen ergeben sich dann etwa 4×10^9 Mutationen pro Tag.

- Mutationen betreffen nicht immer codierende DNA-Sequenzen
- es existieren hoch effiziente DNA-Reparatursysteme
- es müssen zahlreiche Mutationen in ganz bestimmten Genen zusammenkommen, damit eine Zelle zur Tumorzelle entartet
- die Ansammlung von Mutationen sowie ein möglicher Funktionsverlust führen die meisten geschädigten Zellen in die Apoptose
- ein funktionsfähiges Immunsystem erkennt und vernichtet permanent veränderte Zellen

Die Wahrscheinlichkeit, dass alle genannten Schutzmechanismen versagen und die Mutationen sich genau in den für eine Umwandlung in eine Tumorzelle notwendigen DNA-Sequenzen einer bestimmten Zelle akkumulieren, ist gering.

Arbeitsblatt 7b:

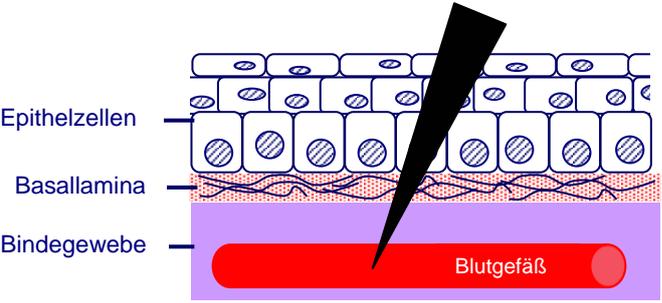
Lernzirkel: Station 2

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend? Eine alltägliche Gratwanderung

Nach einer Schnittverletzung teilen sich die noch intakten Hautzellen in der Wundregion aufgrund äußerer Einflüsse wie Wachstumsfaktoren. Diese werden von einwandernden Zellen (z.B. Makrophagen) abgegeben. Normale Hautzellen teilen sich nur so lange, bis die Gewebelücke wieder geschlossen ist. Sobald eine normale Zelle mit anderen Zellen im Gewebe zusammentrifft, hört sie auf sich zu teilen. Dies bezeichnet man als **Kontaktinhibition**. Tumorzellen teilen sich unabhängig von Wachstumsfaktoren stetig weiter (= **Verlust der Proliferationskontrolle**). Darüber hinaus unterscheidet sich eine Tumorzelle von Zellen des umliegenden Gewebes durch große Zellkerne mit großen Nucleoli. Die Zellen haben eine andere Gestalt und erfüllen ihre ursprüngliche Funktion nicht mehr. Auf molekularer Ebene gibt es zahlreiche Veränderungen im Zellinneren, auf der Zelloberfläche und hinsichtlich der Abgabe von Stoffen. Dies führt dazu, dass sich einzelne Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband lösen können (= **Verlust der Positionskontrolle**). Es entstehen so genannte Tochtergeschwülste (= **Metastasen**).

Aufgaben:  , 

- a) Fertigen Sie analog unten aufgeführter Vorlage schematische Zeichnungen an, die die Wundheilung nach einer Schnittverletzung darstellen! Beschreiben Sie kurz in eigenen Worten!
- b) Stellen Sie tabellarisch Eigenschaften von Tumorzellen denjenigen normaler Zellen gegenüber! Vergleichen Sie die Angaben mit beiliegendem Informationsmaterial!

Glossar:

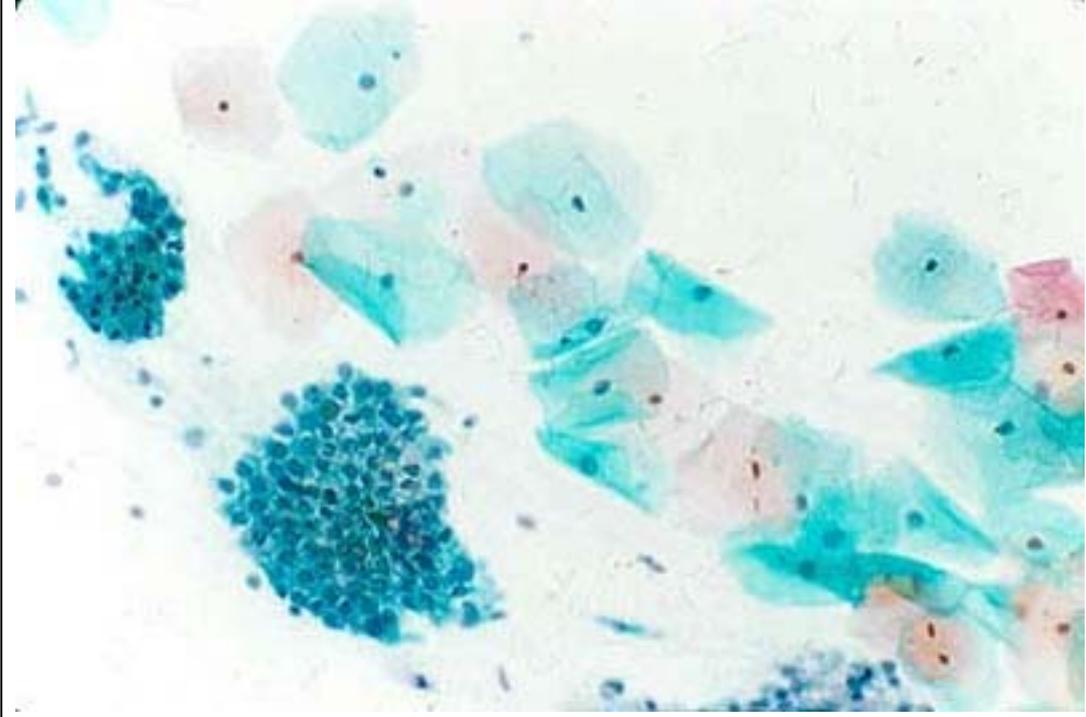
Makrophage: Zelle des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen und verdauen kann.

Informationsblatt 6:

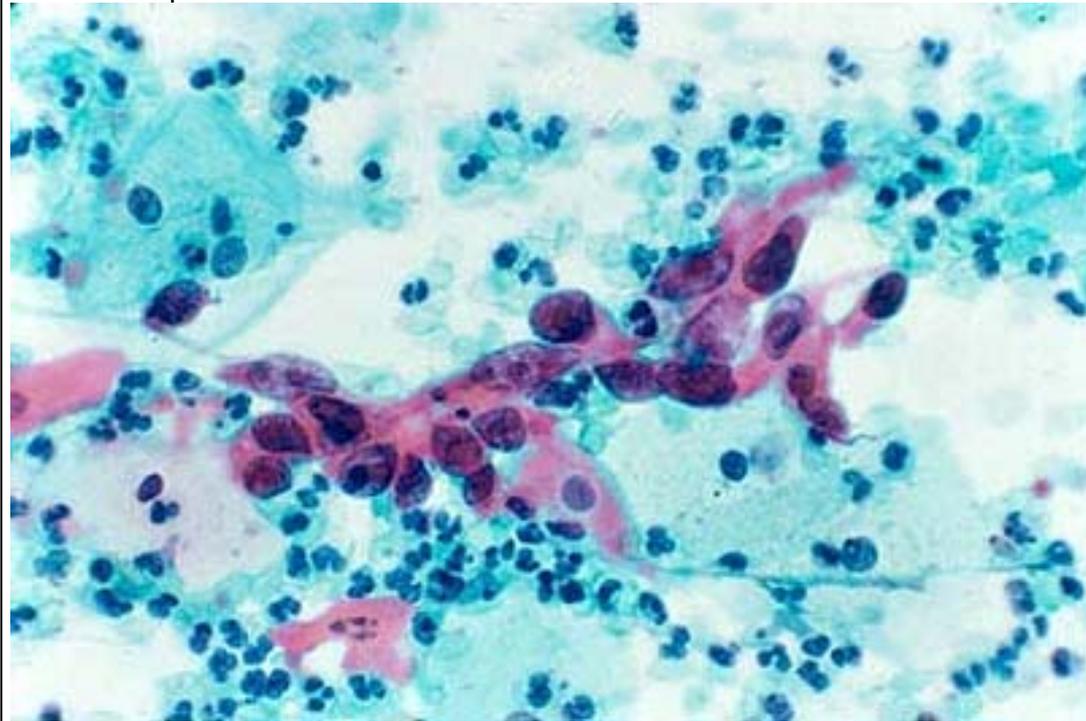
Lernzirkel: Station 2

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend?
Eine alltägliche Gratwanderung

Mikroskopisches Bild normaler Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses



Mikroskopisches Bild veränderter Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses



Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Forschungsschwerpunkt: Infektionen und Krebs, Prof. Dr. Gissmann

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7b:

a) Fertigen Sie analog unten aufgeführter Vorlage schematische Zeichnungen an, die die Wundheilung nach einer Schnittverletzung darstellen! Beschreiben Sie kurz in eigenen Worten!

	<p>Durch eine mechanische Verletzung der Haut werden Epithelzellen, Bindegewebe und Blutgefäße beschädigt.</p>
	<p>Mit dem Blut gelangen auch Zellen des Immunsystems wie Makrophagen in die Wunde. Sie sorgen zum einen für den Abbau von Zelltrümmern und zum anderen regen sie durch Abgabe von Wachstumsfaktoren noch intakte Zellen am Wundrand zur Teilung an.</p>
	<p>Sobald die sich teilenden Zellen mit benachbarten Zellen zusammentreffen, werden weitere Teilungsschritte gehemmt (= Kontaktinhibition).</p>

b) Stellen Sie tabellarisch Eigenschaften von Tumorzellen denjenigen normaler Zellen gegenüber!

Normale Zelle	Tumorzelle
Verhältnis von Zellkern zu Zellplasma ist ausgeglichen	Zellkern mit großen Nucleoli füllt Zelle nahezu komplett aus; kaum Zellplasma
Kontakt zu benachbarten Zellen hemmt Zellteilung (= Kontaktinhibition)	keine Kontaktinhibition
Zellteilung von äußeren Wachstumsfaktoren abhängig	teilungsfähig ohne Wachstumsfaktor (Verlust der Proliferationskontrolle)
im Zellverband verankert	kann Zellverband verlassen; keine Positionskontrolle
Zellselfmord (= Apoptose) wird bei irreparablen DNA-Schäden eingeleitet	keine Apoptose trotz irreparabler DNA-Schäden
funktionstüchtig entsprechend des Gewebetyps	ursprüngliche Funktion verloren



Arbeitsblatt 7c:

Lernzirkel: Station 3

Angiogenesis is a physiological process describing the growth of new *blood vessels* from pre-existing vessels. Angiogenesis is a normal process in growth and development, as well as in wound healing. However, this is also a fundamental step in the transition of tumors from a *dormant* state to a malignant state. Cancer cells are cells that have lost their ability to divide in a controlled fashion. A tumor consists of a population of rapidly dividing and growing cancer cells. However, tumors wouldn't grow beyond a certain size, generally 1-2 mm³.

How do new blood vessels grow?

The process of angiogenesis can be described as an orderly series of events:

1. Injured or diseased *tissues* (e.g. tumor) produce and release angiogenic growth factors (proteins) that diffuse into the nearby tissues.
2. The angiogenic growth factors bind to specific receptors located on the *endothelial cells* of nearby pre-existing blood vessels.
3. Once growth factors bind to their receptors, the endothelial cells become activated. Signals are sent from the cell's surface to the nucleus. The endothelial cell's machinery begins to produce new molecules including enzymes.
4. Enzymes *dissolve* tiny holes in the *sheath-like* covering (basement membrane) surrounding all existing blood vessels.
5. The endothelial cells begin to divide (proliferate), and they migrate out through the dissolved holes of the existing vessel towards the diseased tissue.
6. Specialized molecules called *adhesion* molecules serve as *grappling hooks* to help pull the *sprouting* new blood vessel sprout forward.
7. Additional enzymes (matrix metalloproteinases) are produced to dissolve the tissue in front of the sprouting vessel *tip* in order to accommodate it. As the vessel extends, the tissue is *remolded* around the vessel.
8. Sprouting endothelial cells roll up to form a blood vessel tube.
9. Individual blood vessel tubes connect to form blood vessel *loops* that can circulate blood.
10. Finally, newly formed blood vessel tubes are stabilized by specialized muscle cells that provide structural support. Blood flow then begins.

Aufgaben:  ,  , 

1. Nennen Sie je ein Beispiel für einen Wachstums- und Entwicklungsprozess, bei denen Gefäßneubildungen (= Angiogenese) stattfinden.
2. Geben Sie eine Erklärung für die Tatsache, dass ein Tumor ohne Gefäßneubildung nicht größer als 1-2 mm³ werden kann.
3. Beschreiben Sie die auf der nächsten Seite schematisch dargestellten Vorgänge kurz mit eigenen Worten.
4. Benennen Sie das biologische Prinzip, das die Aktivierung von Endothelzellen bewirkt.
5. Entwickeln Sie auf Basis der Vorgänge bei der Angiogenese eine Tumorthherapie.

Glossar:

Angio- (von griech. *ageion* = Gefäß), *-genese* (von griech. *genesis* = Entstehung)

blood vessel: Blutgefäß; *dormant*: ruhend; *tissue*: Gewebe; *to dissolve*: lösen (chemisch)

adhesion: Anheftung; *tip*: Spitze; *loop*: Schlaufe

endothelial cell (= *Endothelzelle*): plattenförmige Zellen, die in einer einzigen Schicht die Blutgefäße auskleiden

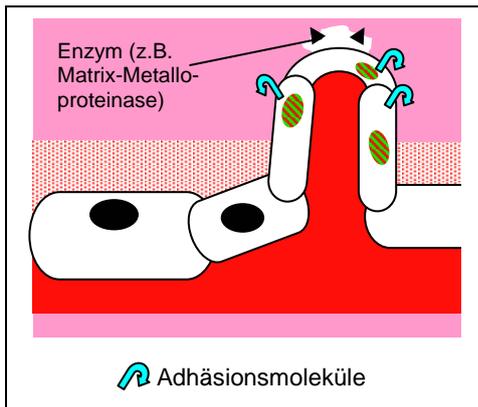
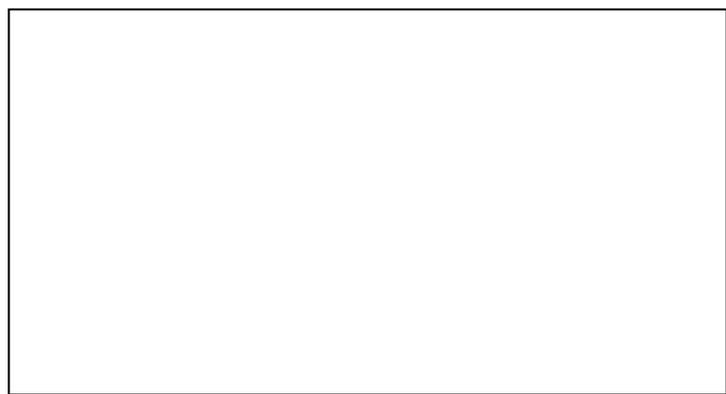
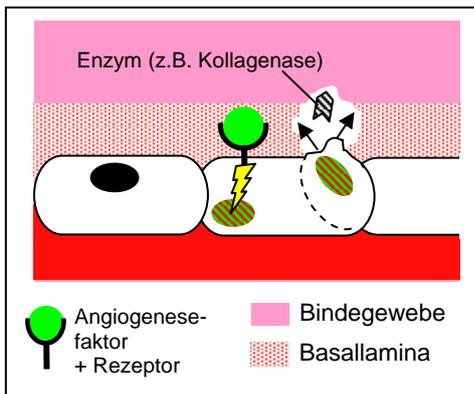
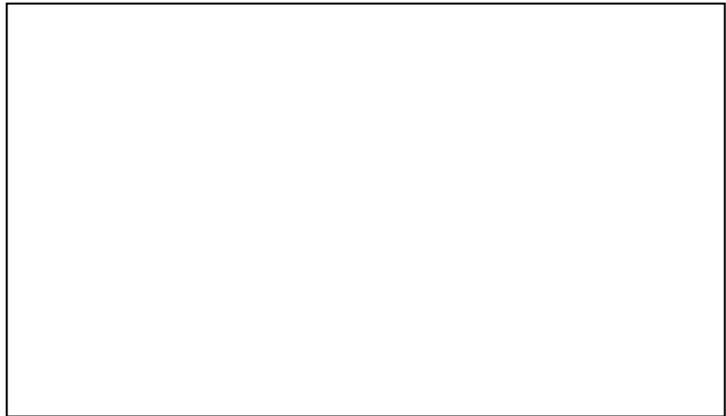
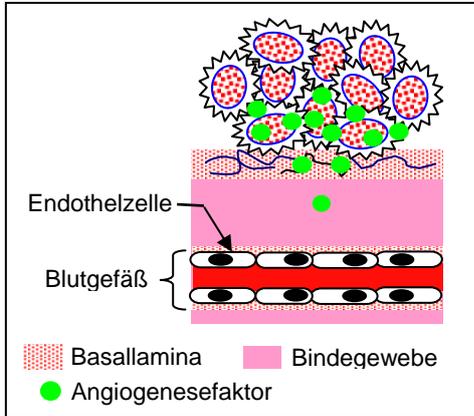
basement-membrane (= *Basallamina od. -membran*): stabilisierende und isolierende Grenzschicht zwischen Epithel- und Bindegewebe

sheath-like: hüllenartig; *grappling hook*: Enterhaken; *remold*: umgestalten; *sprouting*: Sprossung

- Quellen (Dez. 2008):** 1. <http://www.angio.org/understanding/understanding.html>
2. <http://en.wikipedia.org/wiki/Angiogenesis>

Lernzirkel: Station 3

Schematische Darstellung der Angiogenese:



Weiterführende Literatur - links:

1. Ausschaltung der Blutversorgung von Tumoren, Judah Folkman, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin, S. 91-96, 1996
2. Zielsichere Medikamente, Claudia Eberhard-Metzger, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, s. S. 78-81, 2003
3. <http://www.biochemweb.org/angiogenesis.shtml>





Lösungshinweise: Angiogenese

Aufgaben:

1. Nennen Sie je ein Beispiel für einen Wachstums- und Entwicklungsprozess, bei denen Gefäßneubildungen (= Angiogenese) stattfinden.

- Aufbau der Gebärmutterschleimhaut während des Menstruationszyklus'
- Vorgänge bei der Embryonalentwicklung

2. Geben Sie eine Erklärung für die Tatsache, dass ein Tumor ohne Gefäßneubildung nicht größer als 1-2 mm³ werden kann.

Auch Tumorgewebe ist auf eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie die Entsorgung von Abfallstoffen seines Stoffwechsels angewiesen. Ab einem Tumolvolumen von 1-2 mm³ sind Diffusionsvorgänge zu langsam, um dies zu bewerkstelligen.

3. Beschreiben Sie die auf der nächsten Seite schematisch dargestellten Vorgänge kurz mit eigenen Worten.

Schema 1:

- Gewebe unter Sauerstoffmangel produziert Wachstumsfaktoren zur Gefäßneubildung
- diese Angiogenesefaktoren diffundieren in das umliegende Gewebe

Schema 2:

- Angiogenesefaktoren binden an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche von Endothelzellen
- Endothelzellen werden aktiviert und stellen u.a. verschiedene Enzyme (z.B. Kollagenase) her
- diese Enzyme schneiden kleine Hohlräume in die Basallamina
- Endothelzellen teilen sich und wandern in die Hohlräume ein

Schema 3:

- über spezielle Moleküle werden die sich neu bildenden Blutgefäße im Bindegewebe verankert
- weitere Enzyme lösen das Bindegewebe auf

4. Benennen Sie das biologische Prinzip, das die Aktivierung von Endothelzellen bewirkt.

Die Bindung von Wachstumsfaktoren für die Gefäßneubildung (=Angiogenesefaktoren) an ihre spezifischen Rezeptoren auf der Endothelzelloberfläche erfolgt nach dem **Schlüssel-Schloss-Prinzip**.

5. Entwickeln Sie auf Basis der Vorgänge bei der Angiogenese eine Tumorthherapie.

- Hemmung der Produktion oder Freisetzung von Angiogenesefaktoren durch das Tumorgewebe
- Hemmung der Bindung von Angiogenesefaktoren an Rezeptoren auf Endothelzellen; hierdurch werden Endothelzellen nicht aktiviert, d.h. es erfolgt keine Zellteilung, keine Freisetzung von Enzymen, die die Basallamina auflösen, keine Wanderung von Endothelzellen ins umliegende Bindegewebe
- Hemmung der Enzyme, die die Basallamina bzw. das Bindegewebe auflösen (z.B. Kollagenasen, Matrix-Metalloproteinasen)



Arbeitsblatt 7d:

Lernzirkel: Station 4

Die zelluläre Kunst des Sterbens

Unter Apoptose versteht man den programmierten Zellselbstmord bei vielzelligen Organismen. Infolge der Apoptose sterben bei einem Erwachsenen täglich durchschnittlich zwischen 50 und 70 Milliarden Zellen. Während der Bearbeitung dieses Arbeitsblatts verliert ein Schüler also Millionen von Zellen durch Apoptose.

Die Apoptose spielt bei verschiedenen Vorgängen eine wichtige Rolle: z.B. wird die Mitose-Rate (Zahl der Zellteilungen) in einem Gewebe durch den Tod von Zellen ausgeglichen, so dass eine Homöostase erreicht wird. Weiterhin kommt es zur Apoptose, wenn eine Zelle geschädigt wird (z.B. bei DNA-Schäden durch ionisierende Strahlung oder toxische Chemikalien). Apoptose ist auch der Mechanismus, durch den im Körper funktionsuntüchtige und potenziell gefährliche unreife Immunzellen entfernt werden. Zudem spielt die Apoptose bei der Entwicklung eines menschlichen Embryos eine wichtige Rolle: so erfolgt beispielsweise die Trennung der Finger und Zehen, weil die Zellen dazwischen Apoptose betreiben. Apoptose ist nicht auf Menschen beschränkt, sondern spielt ebenfalls bei der Entwicklung von Tieren und Pflanzen eine wesentliche Rolle.

Der Prozess, ob eine Zelle in die Apoptose getrieben wird, kann in der Zelle selbst eingeleitet (intrazellulär) oder vom umgebenden Gewebe bzw. von einer Zelle des Immunsystems (extrazellulär) induziert werden. Auf molekularer Ebene wird der Vorgang der Apoptose von einem breiten Spektrum zellulärer Signale kontrolliert. Stress wie z.B. Hitze, Strahlung, Virusinfektion oder Sauerstoffmangel führen zu intrazellulären Signalen, die eine Apoptose auslösen. Extrazelluläre Signale können Gifte, Hormone oder Cytokine sein. TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) ist beispielsweise ein Cytokin, das von aktivierten Makrophagen hergestellt wird und extrazellulär als Hauptauslöser für Apoptose gilt. Für die Bindung von TNF an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche konnte gezeigt werden, dass dadurch die kaskadenartige Aktivierung von Caspasen eingeleitet wird.

Auch wenn verschiedene Stoffwechselwege oder Signale eine Apoptose auslösen können, führt nur ein Mechanismus zum eigentlichen Zelltod:

(s. auch: http://www.wdr.de/tv/quarks/sendungsbeitraege/2005/0906/006_sterben.jsp)

1. Caspasen zerlegen das Cytoskelett aus Proteinen, wodurch die Zellen schrumpfen und sich abrunden.
2. Das Cytoplasma wird dichter und die Zellorganellen werden eng gepackt.
3. Das Chromatin wird zu kompakten Feldern an der Kernmembran kondensiert. Dies ist das Erkennungsmerkmal einer Apoptose.
4. Die Kernmembran weist Lücken auf und die DNA im Innern wird zerteilt. Der Zellkern zerbricht in verschiedene Chromatinkörper.
5. Die Zellmembran zeigt unregelmäßige Blasen.
6. Die Zelle zerbricht in mehrere Vesikel (=Bläschen), die als apoptotische Körper bezeichnet werden. Diese werden durch Phagocytose beseitigt.

Glossar:

Apoptose: programmierter Zellselbstmord

Homöostase: Vorgänge im Organismus zur Konstanthaltung eines stabilen inneren Milieus

ionisierende Strahlung: z.B. Röntgenstrahlen

Cytokin: Proteine, die Funktion und Teilungsverhalten von Zellen beeinflussen (z.B. Wachstumsfaktoren)

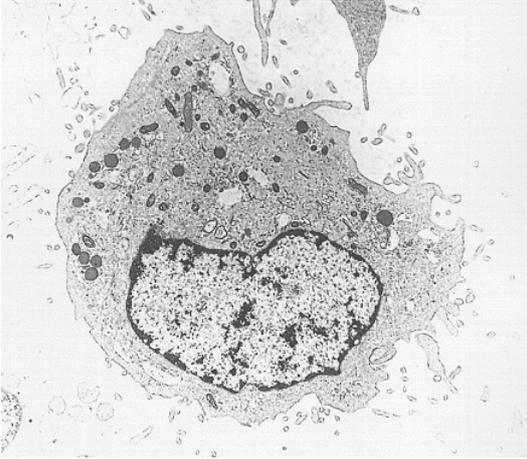
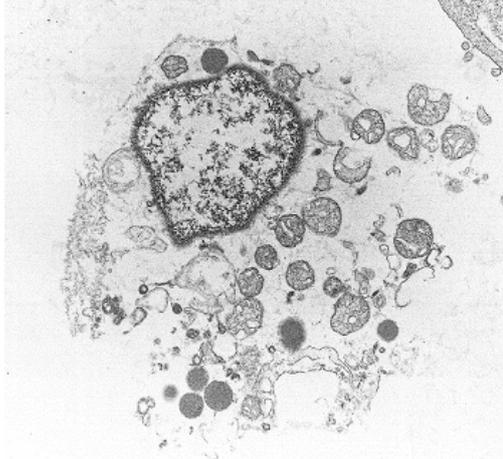
Makrophage: Zelle des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen kann.

Caspasen: proteinspaltende Enzyme, die intrazellulär die Apoptose einleiten

Quelle (verändert Dez. 2008): <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>

Aufgaben:  , 

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.
2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

<p style="text-align: center;">Zelle vor der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 7.000x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>	<p style="text-align: center;">Zelle während der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

Weiterführende Literatur - links:

1. Zell-Harakiri auf Befehl, Peter H. Kramer, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, S. 28-31, 2003
2. <http://www.biochemweb.org/apoptosis.shtml>





Arbeitsblatt 7d:

Lernzirkel: Station 4**The cellular way to die**

Apoptosis is a form of programmed cell death in multicellular organisms. Between 50 billion and 70 billion cells die each day because of apoptosis in the average human adult. While reading this work sheet you'll lose several millions of cells by apoptosis.

Homeostasis is achieved when the rate of mitosis (cell division) in the *tissue* is balanced by cell death. If this *equilibrium* is disturbed, cells are dividing faster than they die. Moreover apoptosis can happen when a cell is damaged (e.g. DNA damage from *ionizing radiation* or *toxic* chemicals). In addition apoptosis is the mechanism by which the body removes both the ineffective and the potentially-damaging *immature* immune cells. In a developing human embryo for example, the differentiation of fingers and toes exists because cells between the fingers apoptose; the result is that the *digits* are separate. Programmed cell death is also an integral part of both plant and animal tissue development.

The "decision" for apoptosis can come from the cell itself (intracellular), from the surrounding tissue, or from a cell that is part of the immune system (extracellular). On molecular level the process of apoptosis is controlled by a diverse range of cell signals. Extracellular signals may include toxins, hormones or *cytokines*. TNF (tumour necrosis factor) is a cytokine produced mainly by activated *macrophages*, and is the major extracellular *mediator* of apoptosis. The binding of TNF to its receptor on the cell surface has been shown to initiate the pathway that leads to *caspase* activation. Intracellular apoptotic signalling is a response initiated by a cell in response to stress, e.g. heat, radiation, viral infection or *hypoxia*.

Although many pathways and signals lead to apoptosis, there is only one mechanism that actually causes the death of the cell in this process:

(see also: http://www.wdr.de/tv/quarks/sendungsbeitraege/2005/0906/006_sterben.jsp)

1. Cell *shrinkage* and rounding due to the breakdown of the proteinaceous *cytoskeleton* by caspases.
2. The cytoplasm appears *dense*, and the organelles appear tightly packed.
3. Chromatin undergoes condensation into compact *patches* against the *nuclear envelope*, a hallmark of apoptosis.
4. The nuclear envelope becomes disrupted and the DNA inside is fragmented. The nucleus breaks into several separate *chromatin bodies*.
5. The cell membrane shows irregular *buds* known as blebs.
6. The cell breaks apart into several *vesicles* called *apoptotic bodies*, which are then removed by phagocytes.

Glossar:

homeostasis (= *Homöostase*): Vorgänge im Organismus zur Konstanthaltung eines stabilen inneren Milieus

equilibrium: Gleichgewicht; *digit*: Finger; *tissue*: Gewebe; *toxic*: giftig

ionizing radiation (= *ionisierende Strahlung*): z.B. Röntgenstrahlen

immature: unreif

cytokine (= *Cytokin*): Proteine, die Funktion und Teilungsverhalten von Zellen beeinflussen (z.B. Wachstumsfaktoren)

macrophage (= *Makrophage*): Zellen des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen können.

mediator: Vermittler

caspases (= *Caspasen*): proteinspaltende Enzyme, die intrazellulär die Apoptose einleiten

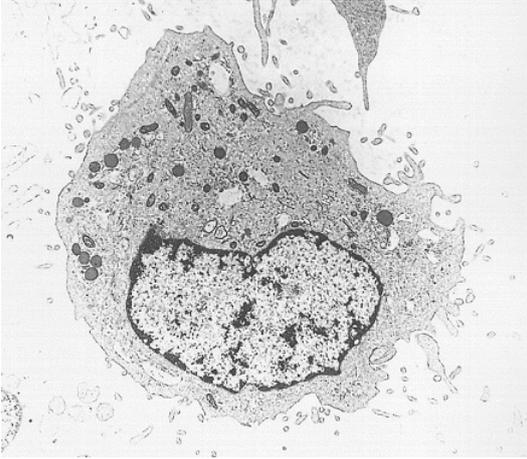
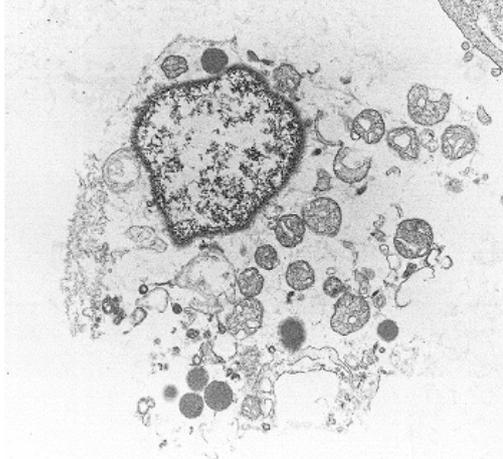
hypoxia (= *Hypoxie*): Sauerstoffmangel *shrinkage*: Schrumpfen; *cytoskeleton*: Zellskelett;

dense: dicht; *patch*: Areal; *nuclear envelope*: Kernhülle; *bud*: Knospe; *vesicle*: Bläschen

Quelle (verändert nach): <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>

Aufgaben:  , 

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.
2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

<p style="text-align: center;">Zelle vor der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 7.000x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>	<p style="text-align: center;">Zelle während der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

Weiterführende Literatur - links:

1. Zell-Harakiri auf Befehl, Peter H. Kramer, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, S. 28-31, 2003
2. <http://www.biochemweb.org/apoptosis.shtml>



Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7d: Apoptose

Aufgaben:

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.

- Gleichgewicht zwischen Zuwachs und Verlust an Zellen bei Geweberegeneration (z.B. Erneuerung von Hautzellen etwa alle 20 Tage oder der Zellen von Darmzotten alle 3-5 Tage)
- Entfernung funktionsuntüchtiger Zellen, die durch äußere Einflüsse (z.B. Strahlung, Chemikalien) geschädigt wurden
- Aussortieren von Immunzellen, die für die Abwehr von Krankheitserregern untauglich sind oder wegen Autoaggressivität körpereigene Strukturen attackieren würden
- Vorgänge während der Embryonal- oder Larvalentwicklung (z.B. Trennung von Fingern und Zehen beim Mensch, 70% aller Neuroblasten während der Reifung des Nervensystems bei Säugern, Einschmelzen des Schwanzes bei Kaulquappen während der Metamorphose)

2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

Zelle während der Apoptose
(Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)



- Zelle bereits geschrumpft
(Bild rechts mit stärkerer Vergrößerung)
- Zellorganellen erscheinen dicht gepackt
- Chromatin bildet kondensierte Bereiche an der Innenseite der Kernmembran

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

- Zehen oder Finger bleiben zusammengewachsen
- Entwicklung von Autoimmunerkrankungen
- Entwicklung eines gut- oder bösartigen Tumors

Die intra- oder extrazelluläre Initiation der Apoptose-Kaskade ist nicht mehr möglich, weil notwendige Elemente der Signalweitergabe nicht mehr funktionstüchtig sind (z.B. Zelloberflächenrezeptoren können Signalmoleküle wie den Tumor-Nekrose-Faktor nicht mehr binden).