

# Merksätze Kapitel 36

## Zelldifferenzierung, Regeneration und Altern; Systembiologie und Synthetische Biologie

### 36.1 Zelldifferenzierung und Ontogenese

Differenzierte somatische Zellen (Hauptmenge der Zellen des erwachsenen Körpers) teilen sich meist nicht mehr, sie altern, sterben ab und werden durch neue Zellen ersetzt (Extremfall: kernlose Erythrocyten der Säuger). Den Zellersatz in den Geweben und bei der Wundheilung besorgen die Stammzellen, deren Teilung asymmetrisch verläuft: Die eine Tochterzelle bleibt Stammzelle, die andere differenziert sich mittels epigenetischer Mechanismen zu einer spezifischen Gewebezelle. Befruchtete Oocyten sind totipotente (omnipotente) Zellen, sie können sich zu sämtlichen Zelltypen differenzieren. Pluripotente (multipotente, oligopotente) Stammzellen bringen nur noch einige bestimmte Zelltypen, z.B. B- und T-Lymphocyten, hervor.

Künstliche Stammzellen können durch Einbringen des Kerns einer somatischen Zelle in eine entkernte Oocyte erhalten werden. Pluripotenz kann in gewissen differenzierten Zellen auch durch gezielte gentechnische Einführung von 3-4 bestimmten Transkriptionsfaktoren induziert werden (induzierte pluripotente Stammzellen, iPS).

### 36.2 Regeneration von Organen und Extremitäten

Pflanzen und wirbellose Tiere können verlorene Teile des Organismus durch erneutes Wachstum regenerieren. Bei Wirbeltieren können einzelne Organe teilweise ersetzt werden, beispielsweise abgetrennte Gliedmassen bei gewissen Amphibien. Bei Säugern werden nur Gewebe mit hohem Zellumsatz wie Haut, Darmschleimhaut, Immunsystem und Knochen in nennenswertem Maße regeneriert. Bei der Wundheilung wird, von diesen Ausnahmen abgesehen, die vorherige Struktur nicht rekonstruiert; zumeist ersetzt Bindegewebe die funktionstragenden Strukturen. *In vitro*-Gewebeulturen (z.B. Hautersatz), womöglich aus autologen Zellen, kommen in der Klinik zu Einsatz.

### 36.3 Alterungsvorgänge

Die Ursachen des Alterns sind nicht abschliessend geklärt, offenbar sind verschiedene Mechanismen daran beteiligt:

- 1) Die Anzahl der Teilungszyklen, welche eine bestimmte Zelle durchlaufen kann, ist durch die fortschreitende Verkürzung der Telomeren und der sich daraus ergebenden Blockierung des Zellzyklus begrenzt.
- 2) Reaktive Sauerstoffspezies ROS (*Reactive oxygen species*) beschädigen Makromoleküle, insbesondere in den Mitochondrien, die in besonderem Maße ROS-exponiert sind und über kein eigenes DNA-Reparatursystem verfügen.
- 3) Die zunehmende Häufigkeit von Spontanmutationen durch verminderte Effizienz der DNA-Reparatursysteme.

Die typischen biochemischen und molekulargenetischen Merkmale des Alterns überlappen teilweise mit den typischen Merkmalen der Transformation bei der Tumorbildung; sie bieten damit eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von Tumoren im Alter. Auch neurodegenerative Krankheiten, die zumeist mit der Fehlfaltung bestimmter Proteine einhergehen, treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf (Alzheimer-, Parkinson- und Huntington-Krankheit sowie amyotrophe Lateralsklerose).

### 36.4 Systembiologie

Die mittels Hochdurchsatztechniken (Omik-Techniken) erhaltenen Daten werden miteinander verrechnet, um möglichst ganzheitliche Modelle der funktionellen und regulatorischen Vernetzungen innerhalb eines Organismus zu erhalten. Systembiologische Daten erleichtern die Identifizierung von Biomarkern für bestimmte Funktionszustände eines individuellen Organismus und damit eine personalisierte medikamentöse Therapie.

### 36.5 Synthetische Biologie

Als Synthetische Biologie werden Bestrebungen bezeichnet, durch *de-novo* Design oder Modifizierung existierender Biosysteme neue, in der Natur nicht vorkommende Systeme mit neuen Funktionalitäten zu erhal-

ten. Synthetische und modifizierte Plasmide, Viren, Bakterien und transgene Organismen sind aus der experimentellen Forschung nicht mehr wegzudenken. Dasselbe gilt in der Medizin für gentechnisch produzierte Proteine (Insulin!) und Peptide. Weltweit sind gegenwärtig etwa 9% der Agrarfläche mit transgenen Nutzpflanzen bebaut (*Genetically modified organisms* GMO, z.B. gegen bestimmte Pflanzenschutzmittel resistente oder Insektizid produzierende Arten).

### **36.6 Genomik, Proteomik, Transkriptomik, Interaktomik, Metabolomik und Mikrobiomik**

Hochdurchsatzanalysen machen die „Omik“-Gebiete der Biochemie und Molekularbiologie möglich.

- Genomik: entdeckt Homologien und klärt evolutionäre Zusammenhänge
- Proteomik: untersucht Proteinausstattung verschiedener Zelltypen und deren Variation unter verschiedenen Bedingungen (z.B. gesund/krank)
- Transkriptomik: untersucht mRNA, tRNA, rRNA, und andere nichtcodierende RNA; gibt, ähnlich wie Proteomik Aufschluss über Intensität der Transkription einzelner Gene unter verschiedenen Bedingungen
- Interaktom: kartiert die Wechselwirkungen (i.d.R. Komplexbildung) zwischen den Proteinen einer Zelle
- Metabolomik: erfasst Gesamtheit der Metaboliten und der Stoffwechselwege in ihrer Abhängigkeit von den Bedingungen
- Mikrobiomik: erfasst alle Mikroorganismen, die einen Organismus besiedeln. Die Flora von Darm, Haut, sowie Nasenrachenraum und Urogenitaltrakt des Menschen weist schätzungsweise zehnmal mehr Zellen (Bakterien und Archaea) auf als der Körper selbst und hat ein Gewicht von 0.5-1,5 kg. Das Mikrobiom scheint eine Rolle zu spielen bei der Entwicklung gewisser Autoimmunkrankheiten wie Diabetes Typ 1.