

Proliferation und Apoptose

Entwicklung des muskuloskelettalen Systems

Proliferation

Proliferation prae implantationem:

Zellanzahl ↑

Kern-Plasma-Relation ↑

Keine Zunahme der Masse!

Proliferation post implantationem:

Zellanzahl ↑

Zelldichte

Wachstum

Zellgröße

Interzellulärsubstanz

Genetische Steuerung:

Identifikation von

- Genen
- Regulationsmolekülen („morphogenes“)

Molekulare Steuerung:

- Wachstumsfaktoren
- Hormone, Vitamine
- Nährstoff-, Sauerstoffangebot
- Zellkommunikation - gap junctions

Anwendungsbeispiele Proliferationsmarker (PCNA) :

- Screening von teratogenen Substanzen
- Zell- und Gewebezüchtung für Therapie

Apoptose

Todessignale:

Entzug von Wachstumsfaktoren

Hormone

Zellkontakte

Aktivierung von Todesrezeptoren

DNA-Schädigung

Stoffwechsel-, Zellzyklusstörungen Zytotoxische T-Lymphozyten

Stimulation der Apoptose:

Bax

Bak

Bcl-xs

Hemmung der Apoptose:

Bcl-2

Bcl-xl

Intrazelluläre Verarbeitung der Induktionssignale

Initialisierung:

**Verlassen des Zellverbandes bzw. der
Basallamina**

Abrundung der Zelle

**Freisetzung von Cytochrom C aus
Mitochondrien**

Morphologische Realisierung:

Aktivierung der Caspase-Kaskade

Aktivierung von Endonucleasen (Bruchstücke mit 200 Basenpaaren)

Veränderungen der Zelloberfläche

Blasenbildung

Umstrukturierung des Zytoskeletts

Kondensation, Fragmentierung und Verpackung des Zellmaterials

Kein Übertritt zelleigener Bestandteile in die Umgebung

Keine Entzündungsreaktion

Phagozytose: Nachbarzellen, Makrophagen

Wirbelsäule

Paraxiales Mesoderm: Somiten

Epithelio-mesenchymale Interaktionen

Somiten in Auflösung

Dermatom

Myotom

Sklerotom

Induktion:**Chorda dorsalis****Spinalganglien, Neuralrohr****Separation von kranialer und kaudaler Wirbelkörperanlage****Verschmelzung benachbarter Hälften zu intersegmentalen Wirbeln****Extremitätenknospe****Somiten: Sklerotom****Myotom****Dermatom****Neuroektoderm: Innervation****Melanozyten****Ektoderm: Epidermis****Induktion durch Vornierenanlage****Molekulare Regulationskaskade****Festlegung der Achsen:****proximo-distal****medio-lateral (anterior-posterior)****dorso-ventral****Mesenchym****Apikale Ektodermleiste (AER)****Angiogenese, Randsinus****Handteller: Interdigital-Apoptosen****Genexpression vor Apoptose: Retinoic acid receptor β ,
CRBP, msx-1 (Saunders and Falkon, 1966; Tabin, 1991)****Apoptosehemmung: SYNDAKTYLIE****Anlage der Finger:****Expression der Hox- Gen- Serie von lateral nach medial****(Tabin, 1992): Hox-D 9-13, 9-12, 9-11, 9+10, 9****Cholesterolmangel unterbindet Aktivierung des Morphogens**

„Indian Hedgehog“ (Gofflot et al., 2003):
SYN- u. POLYDAKTYLIE

Chondrogenese:

Regulation durch Bone morphogenetic protein (Zeng et al., 2002)

Osteogenese:

Nullmutation des Morphogens „Indian Hedgehog“ (Colnot et al., 2005)
unterbindet die Umwandlung von Knorpel- in Knochengewebe

Myogenese:

Einwandern der Myoblasten

Myogene Regulationsfaktoren (z.B. MYOD) steuern muskelspezifische
Genexpression

Hohe Expression von Cyclin D1 mRNA während der Proliferation von
Myoblasten in der Zungenmuskulatur der Maus (Ailen et al., 2004)

Verschmelzung zu Myotuben, Expression von Myogenin mRNA,
adulte Myoblasten: Satellitenzellen

Stadien der Myogenese:

- Myogene Stammzellen
 ↓ Determination (MYF5, MYOD)
- determinierte Myoblasten
 ↓ Differenzierung (Myogenin)
- differenzierte Myotuben
 ↓ Modulation (MRF4)
- Muskelfasern, adulte Stammzellen = Satellitenzellen

Fehlbildungen / Malformations:

Komplettes oder teilweises Fehlen der Gliedmaßen:

Amelie, Meromelie

Akzessorische Gliedmaßen (Benennung nach Lage):

Cephalomelie, Epigastromelie, Notomelie, Pygomelie

Fehlende und überzählige Finger:

Hypodaktylie, Polydaktylie

Fusionierte Finger: Syndaktylie

Falsche Größe: Macro-, Microdaktylie