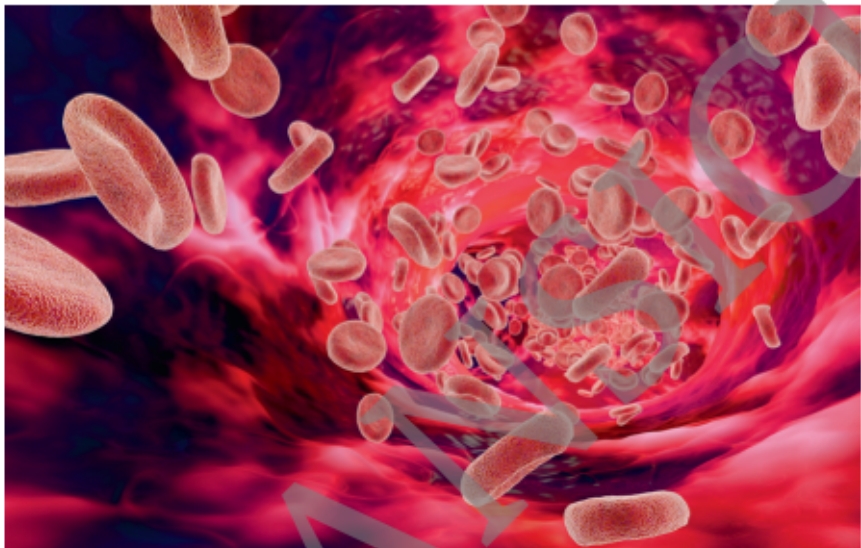


# Sauerstoffsensor HIF-1 – Reaktion der Zellen bei Luftknappheit

von Volker Wolff

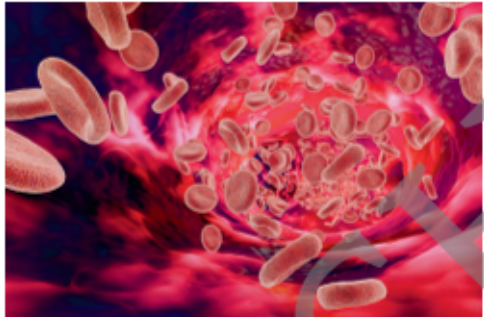


© Jonathan Kitchen/The Image

Jede biologische Zelle benötigt zum Leben und Überleben Sauerstoff. Die Bedeutung einer konstanten Sauerstoffversorgung zeigt sich auch daran, dass mehrere Regelkreise die Sauerstoff-Homöostase unter verschiedenen Bedingungen absichern. Lange Zeit ungeklärt war dagegen, ob und wie einzelne Zellen ihren Versorgungszustand bezüglich des Sauerstoffs registrieren und daraufhin eine physiologische Reaktion einleiten können. Die Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie des Jahres 2019 haben einen eleganten Mechanismus entschlüsselt, der beides ermöglicht. In dieser Einheit erarbeiten Sie mit Ihren Schülern diese grundlegenden Forschungsergebnisse rund um den Transkriptionsfaktor HIF-1 sowie deren Anwendung in praktischen Transferaufgaben.

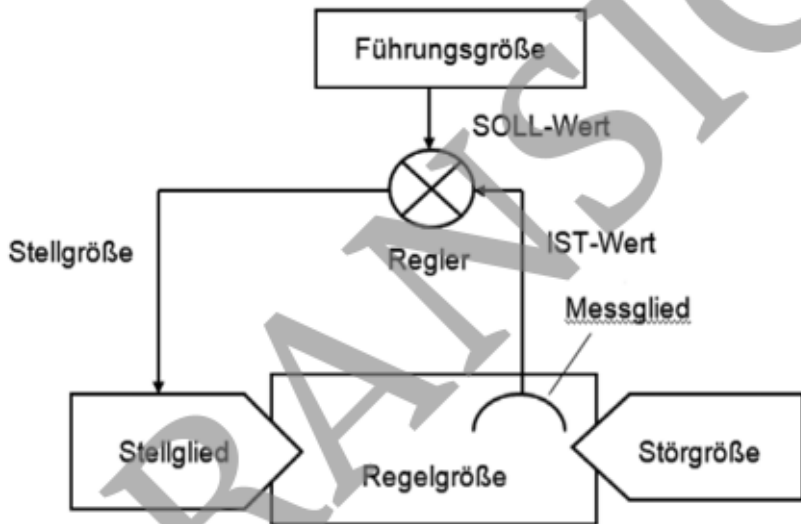
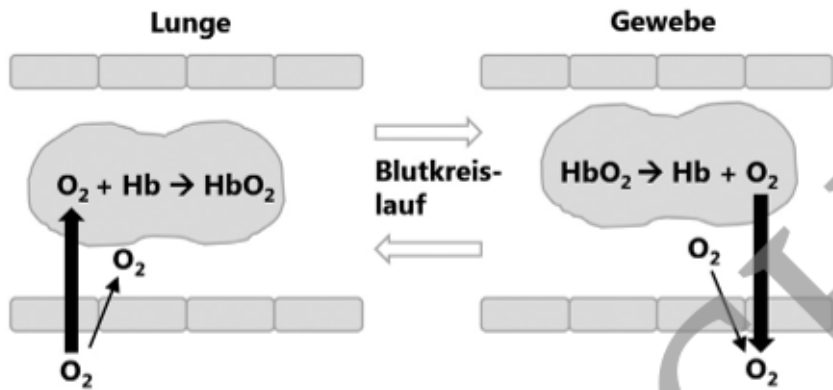
## M 1 Erythrozyten nach Bedarf

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten) sind nicht nur die farbgebenden, sondern auch die zahlenmäßig häufigsten Zellen des Blutes. Man erkennt sie im lichtmikroskopischen Blutbild als leicht rötlich gefärbte, flach ovale und in der Mitte eingedellte Scheibchen, die auch in ihrem inneren Bau einige Besonderheiten aufweisen. So werden



© Jonathan Kitchen/The Image

bei ihrer Bildung im roten Knochenmark nicht nur der Zellkern, sondern auch die meisten anderen Zellorganellen ausgesondert bzw. abgebaut. Im Zuge mehrerer Zellteilungen entstehen so innerhalb einer Woche aus hämatopoetischen Stammzellen (HSC) über verschiedene Erythrozyten-Vorläuferzellen ausdifferenzierte Erythrozyten. Wenn diese herangereiften Zellen in den Blutkreislauf entlassen werden, besteht ihre Trockenmasse zu 90 % aus dem eisenhaltigen Proteinkomplex Hämoglobin, der Sauerstoffmoleküle reversibel binden kann. Weil die Erythrozyten nur etwa 120 Tage leben, bevor Leber und Milz sie abbauen, müssen bei einem Erwachsenen in jeder Sekunde ca. 3 Mio. neue Erythrozyten gebildet werden. Neben dieser andauernden Regeneration können verschiedene Faktoren wie ein durch äußere Umstände verringertes Sauerstoffangebot oder ein starker Blutverlust eine verstärkte Blutbildung erfordern. Gesteuert wird deren Intensität durch Erythropoietin (EPO). Vor allem Bindegewebszellen (Fibroblasten) der Nierenrinde rings um die Nierenkanälchen bilden dieses Hormon. In gewissem Maße sind auch Zellen anderer Organe wie Leber, Gehirn oder Milz dazu fähig, können aber wegen der geringen Menge die Funktion der Nieren als EPO-Produzent nicht ersetzen. Die genannten Fibroblasten verfügen über einen Mechanismus, mit dem sie den aktuellen Sauerstoffpartialdruck messen und ggf. die EPO-Produktion einleiten können. Mit dem Blut an seinen Zielort gelangt, bindet EPO an Rezeptoren der Erythrozyten-Vorläuferzellen, bremst deren Apoptose, erhöht ihre Teilungsrate und beschleunigt so die Neubildung roter Blutzellen. Ungefähr drei bis vier Tage nach einem EPO-Schub gelangen deutlich mehr Erythrozyten in den Blutkreislauf.



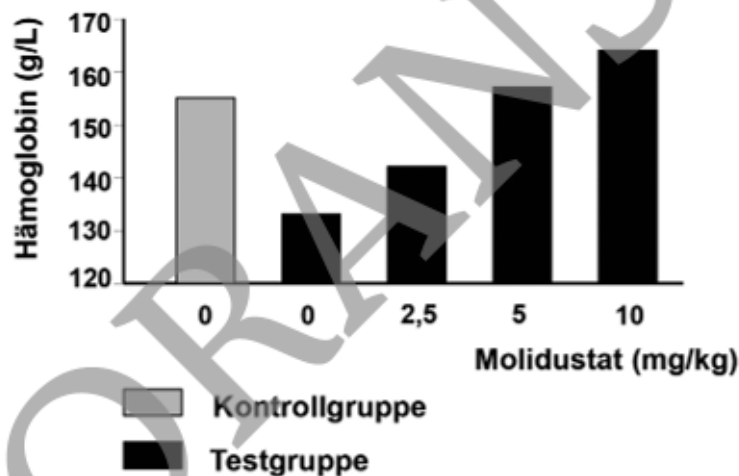
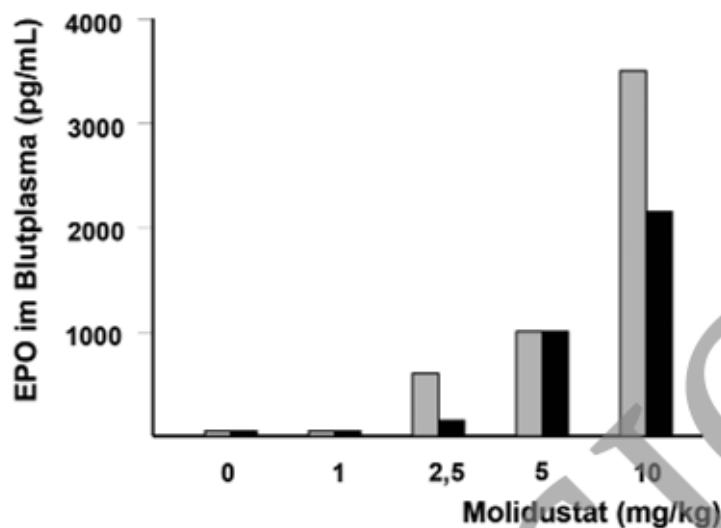
Grafiken: Volker Wolff

## M 2 Enhancer steuern die Transkription von Genen

Warum wird Erythropoietin (EPO), dessen Genort auf dem Chromosom 7 liegt, nur in wenigen Zelltypen und nur unter bestimmten Bedingungen gebildet?

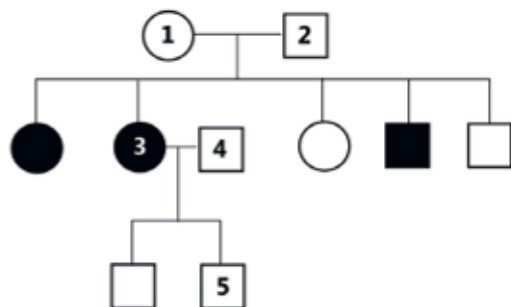
Alle Zellen eines Menschen besitzen dasselbe Erbgut. Dennoch unterscheiden sich beispielsweise Leber- und Nervenzellen, Haut- und Knorpelzellen in Bau und Funktion deutlich. Dies liegt an der zeitlich wie räumlich unterschiedlichen Aktivität ihrer Gene, die auf verschiedene Weise gesteuert und verändert werden kann. Einer dieser Mechanismen basiert auf sogenannten Enhancern (Verstärker), regulatorischen DNA-Bereichen von meist einigen Hundert Kilobasen Länge. Ihre Wirkung ist unabhängig von der Verlaufsrichtung und oftmals auch nicht auf ein bestimmtes Gen beschränkt. Gerät ein Enhancer durch Mutation oder auf gentechnischem Wege in eine neue Umgebung, kann er dort in vielen Fällen ebenso wirksam werden. Auch die Lage der Enhancer relativ zum kontrollierten Gen ist sehr variabel. Sie können vor, hinter oder als Intron sogar mitten in der codierenden Gensequenz liegen. Um wirksam zu werden, müssen sie lediglich durch die Bildung einer DNA-Schleife in räumliche Nähe zur Promotorregion gelangen. Binden dann bestimmte Aktivatorproteine an der Enhancer-Region, erleichtert dies das Andocken der RNA-Polymerase und weiterer Transkriptionsfaktoren am Promotor. Dadurch wird die Einleitung der Transkription erleichtert und das Gen somit aktiviert. Enhancer existieren im Genom eines Organismus unabhängig vom Zelltyp. Weil die Aktivatorproteine aber nicht überall und ständig auftreten, wird eine gewebs- und entwicklungsspezifische Genaktivierung möglich.

Der erste Enhancer wurde 1981 in dem bei Affen und Menschen vorkommenden Virus SV40 entdeckt. Wegen der Größe des eukaryotischen Genoms und aufgrund der Unbestimmtheit ihrer Lage gestaltet sich die Suche nach Enhancern in menschlicher DNA deutlich schwieriger. In vielen Fällen verringern Enhancer in ihrem Bereich aber auch die Kondensationsfähigkeit des Chromatins. Weil die DNA dadurch leichter zugänglich ist, kann man diese Regionen u. a. dadurch aufspüren, dass sie hypersensitiv für den Abbau durch DNase sind. Auf diese Weise stieß der amerikanische Wissenschaftler und Nobelpreisträger Gregg Semenza auf eine Sequenz, die als Enhancer des EPO-Gens infrage kam.

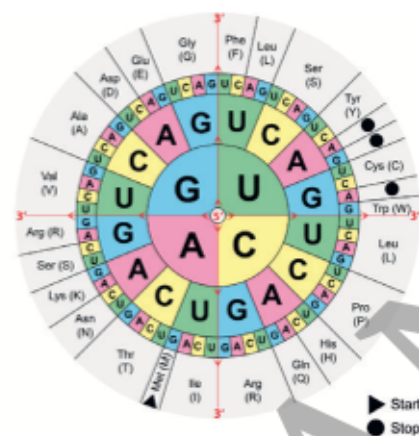


Legend:  
■ Kontrollgruppe (light gray)  
■ Testgruppe (black)

(modifiziert nach FLAMME)



Grafik: Volker Wolff



wikimedia Commons/gemeinfrei

Laborwert	Mittelwert der Polyzythämie-Patienten	Normbereich
Hämoglobin (g/dL)	21,8	12–16 (Frauen), 14–18 (Männer)
Hämatokrit (zellulärer Anteil des Blutes %)	76,5	37–47 (Frauen) 40–53 (Männer)
Anzahl der Erythrozyten (Mio/ $\mu$ L)	7,3	3,8–5,2 (Frauen) 4,4–5,9 (Männer)
Viskosität	15	3,9–5,3

Tabelle modifiziert nach Sergeyeva et al. 2007