

Dreiergruppen-Arbeitsauftrag

Lesen Sie zuerst gemeinsam den Einleitungstext und bearbeiten Sie gemeinsam Aufgabe 1. Bearbeiten Sie dann die Aufgaben 2-5 der Einzel- und Gruppenarbeit. Jede/r aus der Gruppe bearbeitet zuerst einzeln Material 1. Bearbeiten Sie nach dem Plenum die Aufgaben 6-8.

Einleitung

Hormone als biochemische Boten- oder Wirkstoffe regulieren und steuern Stoffwechselfvorgänge in Zellen. T₄ bzw. T₃ steuern den Energiestoffwechsel und das Wachstum von Zellen. TSH veranlasst die Ausschüttung von T₃ und T₄ aus den Schilddrüsenbläschen/-zellen. Zellen des Hypothalamus und der Hypophyse können den Thyroxinspiegel „messen“ und mit der entsprechenden bedarfsgerechten Synthese und Ausschüttung von TRH und TSH reagieren. Somit kann auf äußere Faktoren (Stress und Anstrengung) und auf körperliche Veränderungen (Wachstum) reagiert werden. Zu viel oder zu wenig T₃ und T₄ wiederum lösen im Körper sehr viele unterschiedliche Symptome aus.

Aufgaben:

1. Stellen Sie Hypothesen auf, wie TSH die Ausschüttung von T₃/T₄ aus Schilddrüsenzellen veranlassen könnte, wie Zellen des Hypothalamus/ der Hypophyse den Thyroxinspiegel „messen“ und somit mit der entsprechenden bedarfsgerechten Synthese und Ausschüttung von TRH/TSH reagieren können und wie T₃/T₄ in Körperzellen viele verschiedene Symptome auslösen könnten. Notieren Sie Ihre Hypothesen.

Einzelarbeit:

2. Bearbeiten Sie Material 1 (nutzen Sie gegebenenfalls den Tipp 1).

Gruppenarbeit:

3. Stellen Sie sich gegenseitig Ihre Ergebnisse vor und überprüfen Sie Ihre in Aufgabe 1 aufgestellten Hypothesen.
4. Erläutern Sie mit Hilfe Ihres Flussdiagramms/ Schemas zur Regelung des Thyroxinspiegels aus der GA2 und Ihren neuen Ergebnissen zu den molekularen Wirkmechanismen, wie **1.** die Antikörperbindung bei Morbus Basedow wirkt, dass durch seine Bindung an den TSH-Rezeptor die T₃/T₄-Bildung und Ausschüttung dauerhaft erhöht (Hyperthyreose) ist, und wie **2.** somit ein Reagieren des Körpers auf äußere Einflüsse wie Stress weniger gut möglich ist und **3.** welche Folgen dies für die Bildung von TSH und TRH hat.

Für schnelle Gruppen:

5. Morbus Basedow und Hashimoto Thyreoditis sind beides Autoimmunerkrankungen. Der Körper bildet „fälschlicherweise“ Antikörper gegen körpereigene Antigene. Begründen Sie, ob bei Hashimoto Thyreoditis derselbe Antikörper wie bei Morbus Basedow gebildet wird.

Gruppenarbeit nach dem Plenum:

6. Stellen Sie anhand von Material 2 den molekularen Mechanismus der T₃-Wirkung in einer Zielzelle in zwei Skizzen dar (nutzen Sie gegebenenfalls den Tipp 2).
7. Beschreiben Sie die wesentlichen Unterschiede der Hormonwirkungsweisen von T₃ und TSH auf molekularer Ebene. Vergleichen Sie dazu den T₃-Wirkmechanismus in den Zielzellen mit dem TSH-Wirkmechanismus in den Schilddrüsenzellen (nehmen Sie gegebenenfalls Ihre Zeichnungen zum TSH- Wirkmechanismus zur Hilfe).

Für schnelle Gruppen:

8. Erläutern Sie, inwiefern die Menge an T₃ in den Zielzellen die Menge an Zielproteinen reguliert.

Molekularer Wirkmechanismus von TSH in der Schilddrüsenzelle

Fragestellung: Wie bewirkt die TSH-Bindung an den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzelle die T3/T4-Synthese und -Ausschüttung?

Aufgabe: Stellen Sie den unten beschriebenen molekularen Mechanismus der TSH-Wirkung in einer Schilddrüsenzelle in einer Skizze dar (nutzen Sie gegebenenfalls die Hilfe 1).

Bindet TSH extrazellulär an den TSH-Rezeptor (TSHR) in der Schilddrüsenzellmembran, so aktiviert dies intrazellulär ein am Rezeptor liegendes G-Protein. Die Aktivierung führt zur Bildung von cAMP aus ATP. Dieses aktiviert die Proteinkinase A (PKA). Diese bildet einen Transkriptionsfaktor (TF) (intrazelluläre Signaltransduktion). Dieser Transkriptionsfaktor bindet an die DNA und ermöglicht die Transkription verschiedener Zielgene (ZG) für Schlüsselenzyme der Schilddrüsenhormonsynthese, somit können T3 und T4 gebildet werden.

Molekulare Wirkung von T3 in den Zielzellen:

T3 und T4 können in die Zielzellen transportiert werden. Ausschließlich T3 wirkt in den Zielzellen als Botenstoff. T4 ist die Vorstufe für T3. Es wird in den Körperzellen bedarfsabhängig in T3 umgewandelt. Im Zellkern hebt T3 eine bestehende Hemmung der Transkription der Zielgene auf und bewirkt so die entsprechende Bildung wichtiger Enzyme für die Synthese der Zielproteine. Im Detail geschieht dies wie im Folgenden aufgeführt:

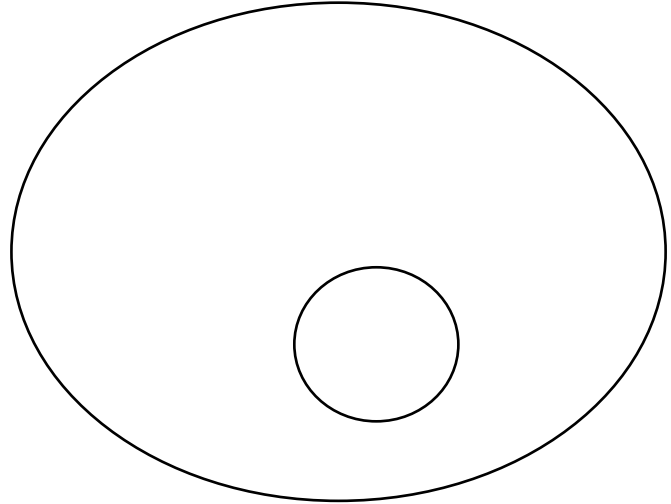
T3 und T4 gelangen über zwei spezifische Carrier aktiv durch die Zellmembran der Zielzellen. T4 wird unter Abspaltung eines Jodatoms zu T3 umgebaut. T3 bindet im Zellkern an den T3-bindenden Rezeptor (TR). TR ist an einen weiteren Rezeptor (Retinoid-X-Rezeptor, RXR) gebunden. Dieser Komplex bindet im Zellkern an einen DNA-Abschnitt (Promotorregion), das T3-Response-Element (TRE). Dadurch wird die Expression von Genen für Enzyme für die Synthese der Zielproteine reguliert. Ohne T3 bindet ein Corepressor an den TR-RXR-Komplex, wodurch die Transkription wichtiger Gene unterbunden ist. Wenn T3 an TR gebunden ist, bindet stattdessen ein Coaktivator an den Komplex. So löst eine hohe T3-Konzentration in den Zielzellen die Hemmung der Transkription auf und wichtige Zielgene können nun vermehrt transkribiert werden.

Wirkmechanismus TSH in Zellen der Schilddrüse

Überlegen Sie sich Symbole für

TSHR
G-Protein
cAMP
PKA
DNA
TF
T3/T4

Zeichnen Sie die Symbole an die richtige Stelle in der Zelle.
Verbinden Sie die Einzelbestandteile mit Pfeilen.
Beschriften Sie ggf. die Pfeile.

**Molekulare Wirkung von T3 in den Zielzellen:**

- Unterstreichen Sie alle wichtigen Moleküle im Text.
- Überlegen Sie sich Symbole für die Moleküle.
- Zeichnen Sie in eine Zelle den Vorgang bei Vorhandensein von viel T3, in die andere bei wenig/ohne T3.
- Zeichnen Sie die Symbole an die richtige Stelle in der Zelle.
- Verbinden Sie die Einzelbestandteile mit Pfeilen.
- Beschriften Sie gegebenenfalls die Pfeile.

Hypothese 1: z.B. Zellen besitzen Hormonrezeptor. Rezeptor besetzt, aktivierendes Signal in der Zelle.
 Hypothese 2: z.B. Zellen besitzen Hormonrezeptor. Rezeptor besetzt, hemmendes Signal in der Zelle.
 Hypothese 3: z.B. Zellen nehmen T3/T4 auf. T3/T4 wirken wie ein Hemmstoff. Synthese und Ausschüttung wird gedrosselt

Wirkmechanismus TSH in Zellen der Schilddrüse

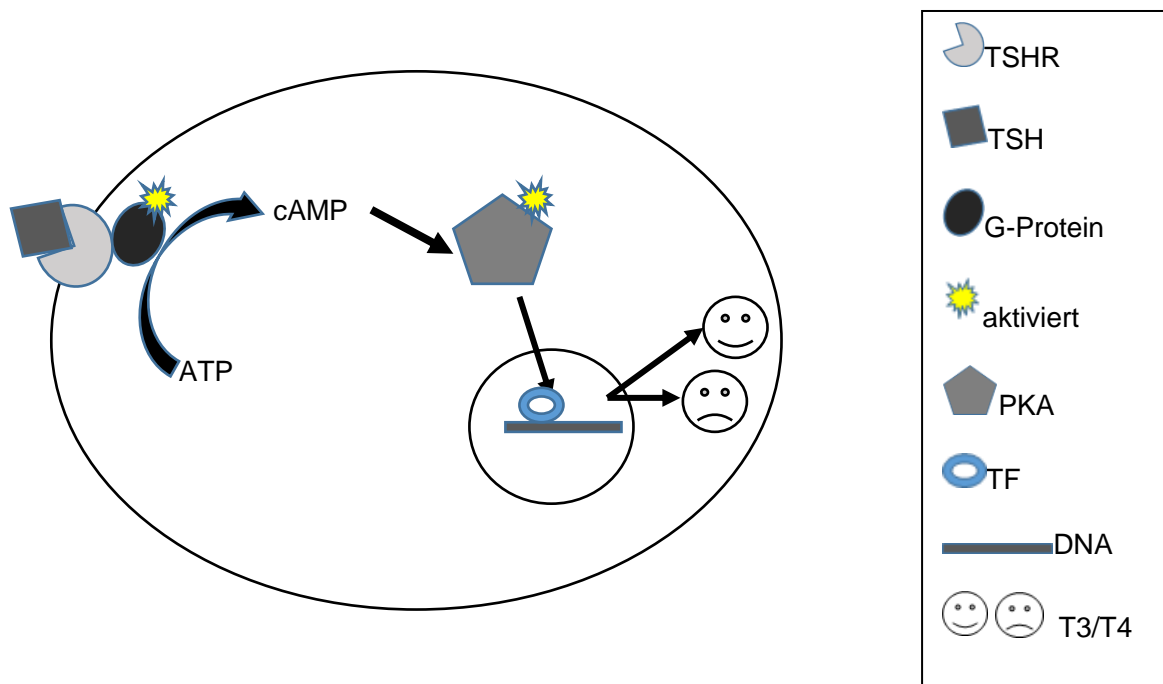
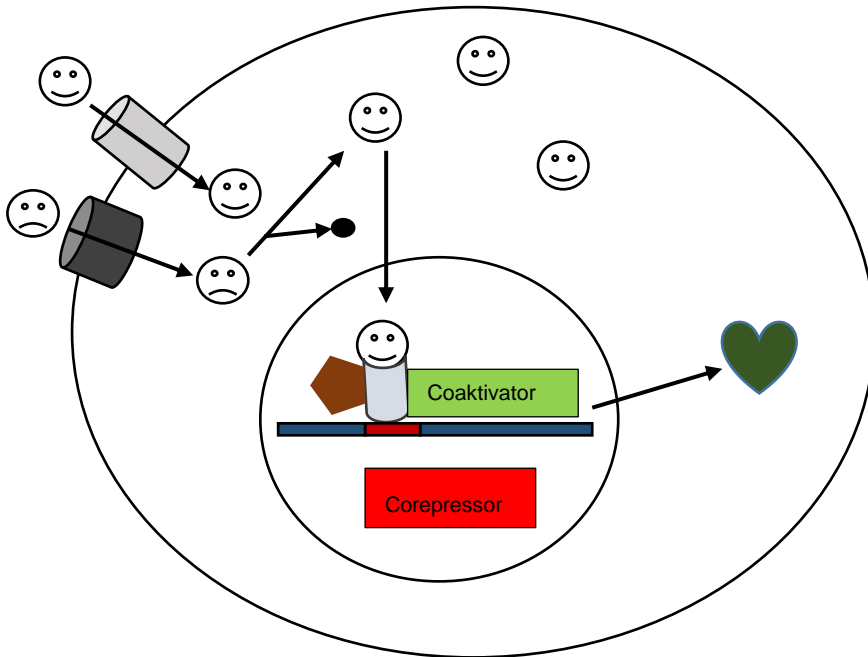


Abbildung erstellt von Heike Laws – ZPG Biologie

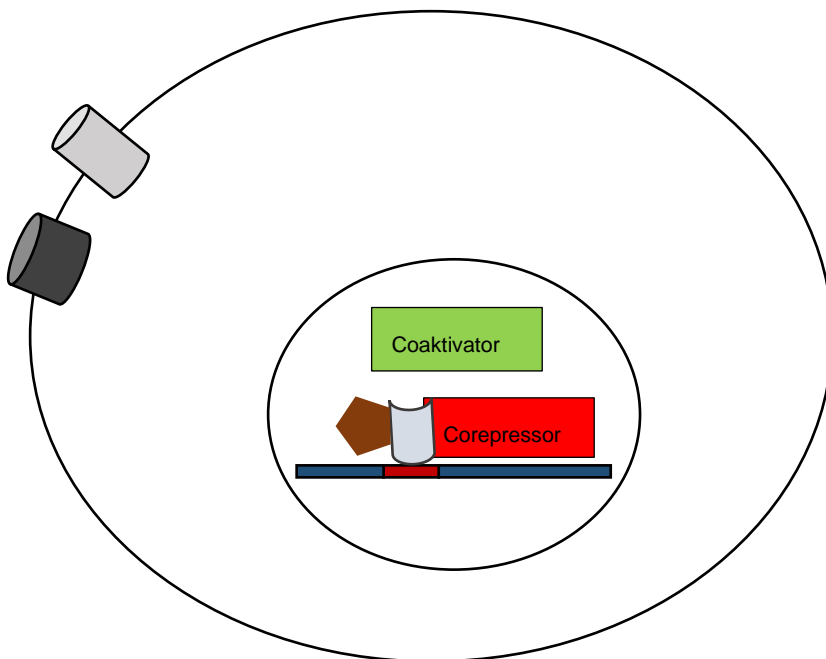
1. Antikörper bindet an TSH-Rezeptor und aktiviert auch G-Protein in der Zelle. Es entsteht cAMP. Dieses aktiviert die PKA. Dadurch bindet ein Transkriptionsfaktor an die DNA und die Transkription wichtiger Gene für die T3/T4-Synthese kann stattfinden. T3/T4 wird vermehrt gebildet und ausgeschüttet.
2. Durch den Antikörper wird über die Kontrollinstanzen hinweg weiter die T3/T4-Synthese angeregt. Körper befindet sich im Dauerstress. Stress kann „nicht mehr abgebaut“ werden, da Dauerstimulierung durch Antikörper.
3. Höhere Konzentration an T3/T4 führt zu weniger TRH und TSH.

Da bei Hashimoto Thyreoiditis eine Entzündung und Zerstörung des Schilddrüsengewebes und eine Hypothyreose durch die Antikörper entsteht, kann eine Wirkung der Antikörper wie bei Morbus Basedow ausgeschlossen werden und somit müssten andere Antikörper mit anderer Wirkung gebildet werden.



	T3
	T4
	T3-Carrier
	T4-Carrier
	Jodatom
	TR
	RXR
	TRE
	Coaktivator
	Corepressor
	DNA
	Zielproteine

Transkriptionsregulation durch T3 in der Schilddrüsenzelle (mit T3)



Transkriptionsregulation durch T3 in der Schilddrüsenzelle (ohne T3)

Abbildungen erstellt von Heike Laws – ZPG Biologie

TSH-Wirkmechanismus: Extrazelluläre Hormonbindung an spezifischen Rezeptor mit Wirkung auf intrazelluläre Proteine (Signalkaskade) führt zu Transkription von Zielgenen.

T3-Wirkmechanismus: Hormon passiert Zellmembran und bindet intrazellulär an einen spezifischen Rezeptor, der als nucleärer Rezeptor die Expression der Zielgene direkt kontrolliert

Je mehr T3 in der Zielzelle, desto mehr T3-Rezeptoren (TR) sind besetzt bzw. desto häufiger können sie besetzt werden. Dadurch kann umso häufiger der Coaktivator gebunden und die Zielproteine können gebildet werden.

Hintergrundinformation:

Didaktische Reduktion:

Wirkmechanismus TSH

Der Fokus liegt auf der extrazellulären Bindung an den membranständigen Rezeptor mit intrazellulärer Signaltransduktion. TSH bindet an Rezeptoren auf der Oberfläche der Schilddrüsenzellen, wodurch nach Stimulation über G-Proteine der intrazelluläre cAMP-Spiegel ansteigt und eine Proteinkinase A aktiviert wird. Diese aktiviert einen Transkriptionsfaktor.

Wirkmechanismus T3

Der Fokus liegt auf der intrazellulären Rezeptorbindung. Die Wirkung der Schilddrüsenhormone ist hauptsächlich auf transkriptionale Regulation über die T3-Rezeptoren (TR) zurückzuführen. Diese gehören vorrangig zu den nucleären Rezeptoren, wobei zwei unterschiedliche (α und β) in jeweils zwei Subtypen beschrieben sind. Die drei Rezeptoren TR α 1, TR β 1 und TR β 2 binden T3 und gelten als reguläre T3-Rezeptoren, TR α 2 bindet dahingegen kein T3 und scheint ein allgemeiner Blocker T3-regulierter Gene zu sein. Da die Wirkungsmechanismen demselben Grundprinzip unterliegen und TR β 2 am besten beschrieben ist, wird nur dieser in der Gruppenarbeit bearbeitet. Auf weitere Plasmamembranrezeptoren, an welche T3 bindet (z.B.: $\alpha\beta$ 3 Integrin-Rezeptor, der nach T3-Stimulation Zellwachstum, -vermehrung und Angiogenese initiiert, wird nicht weiter eingegangen).

Methodische Schwerpunkte:

Informationen einem Text entnehmen und grafisch strukturieren und veranschaulichen (komplexes Schema, zeichnerische Darstellung).

Ziel ist es, die verschiedenen körperlichen Symptome bei Hypo- und Hyperthyreose mit Hilfe des molekularen T3- Wirkmechanismus erklären zu können.

Veranschaulichung und Vertiefung:

Das hier bereitgestellte Arbeitsmaterial enthält alle nötigen Informationen. Diese können jedoch beliebig, je nach Unterrichtsstil und Schwerpunktsetzung, durch zusätzliche Materialien ergänzt werden.

Mögliche Materialien sind:

Grafiken weiterer hormonell bedingter Wirkungsmechanismen, Erklärvideos oder Lernfilme zu Hormonen.