

Einführungsvorlesung Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie

WS 2018/19

Bachelor-Studiengänge

Medizintechnik

Medizininformatik

Kilian Wistuba-Hamprecht

Kilian.Wistuba-Hamprecht@uni-tuebingen.de

André Koch

Andre.Koch@med.uni-tuebingen.de

Humanbiologie I: Wann und Wo ?

Beginn	16.10.2018
Ende	08.02.2019
Vorlesungstage	jeweils Mo + Di
Zeit	Montag: 16:00 – 17:30 Dienstag: 16:15 – 17:45
Vorlesungsort	HS Medizinische Klinik Ausnahmen: Di 06.11. HS neue HNO Mo 12.11. HS Kinderklinik

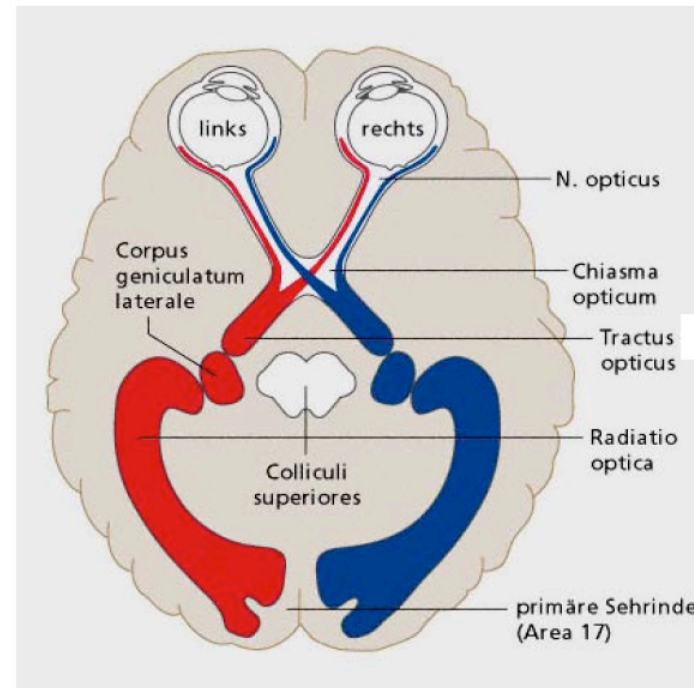
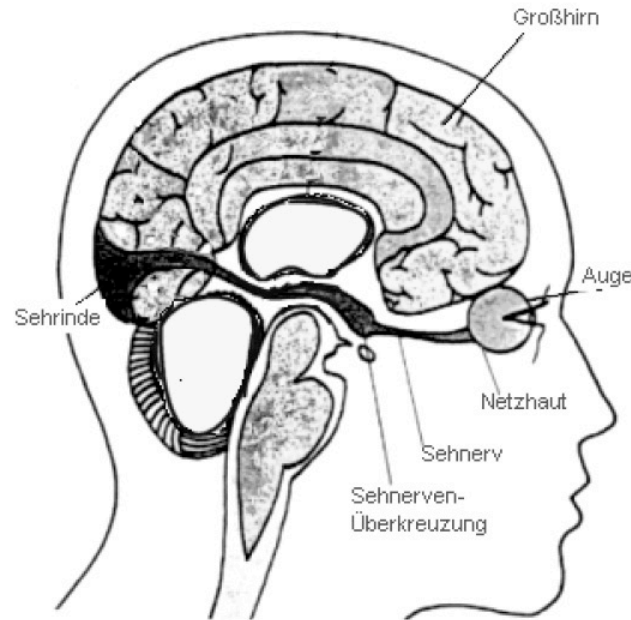
Humanbiologie – Warum?

1. Das Verständnis der normalen und pathologischen Funktion von Zellen, Geweben und Organsystemen einzeln oder im Verband ist die maßgebliche Voraussetzung für die Entwicklung medizintechnischer Hilfsmittel zur Behandlung von Krankheiten!
2. Das perfekte technische Produkt für den Einsatz im oder am Menschen kann nur funktionieren, wenn man genau weiß, was es im Detail leisten muss!

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im visuellen System



Sehnerv

Sehnervenkreuzung

Sehbahn

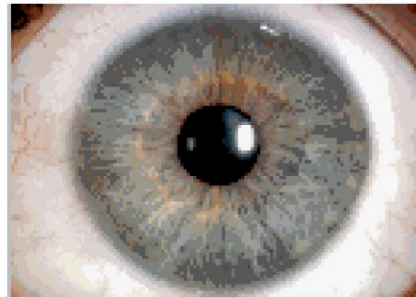
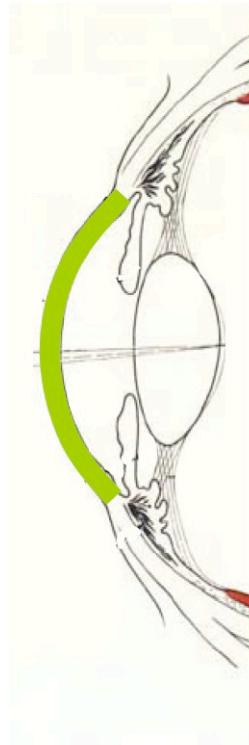
Auge und zentrale Sehbahn

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im visuellen System

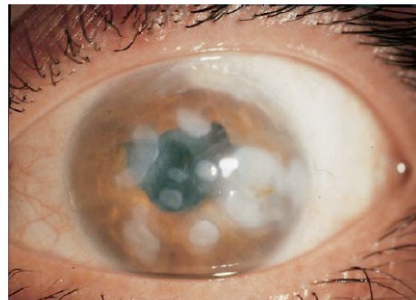
Erkrankung der Hornhaut



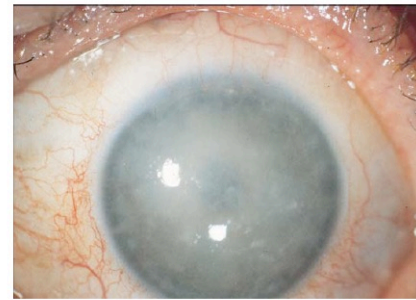
Normal



Hornhauttrübung
Verletzung, Infektionen, Entzündungen



Salzmann'sche Hornhautdegeneration. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch blauweißliche, kugelige, oberflächliche Prominenzen, die verstärkt peripher oder in der mittleren Peripherie liegen. Die Herabsetzung des Sehvermögens ist je nach Lage dieser Veränderungen unterschiedlich.



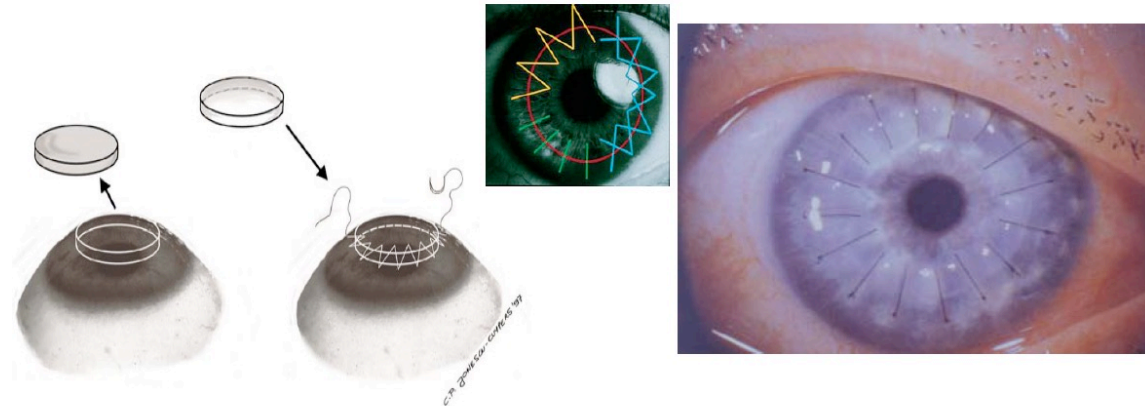
Makuläre Hornhautdystrophie. Hereditäre Erkrankung, die im jugendlichen Alter beginnt und zu konfluierenden Trübungen aller Stromaschichten in gesamter Ausdehnung der Hornhaut führt. Neben einer starken Visusherabsetzung kann es zu Epithelaufbrüchen kommen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine systemische Erkrankung mit Veränderung der Synthese von

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im visuellen System

Hornhauttransplantation / Keratoplastik



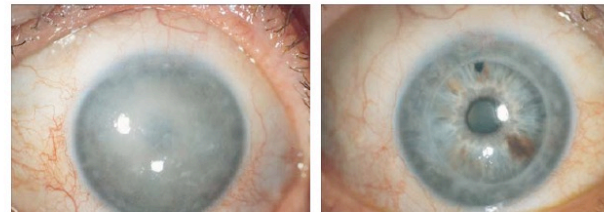
Problematik

In Deutschland ist 1/3 des Bedarfs an Hornhauttransplantaten nicht gedeckt

Bei ca. 20% der Patienten sind von Abstoßungsreaktionen betroffen

Lösung

Zucht aus patienteneigenen (autologen) Stammzellen mit Tissue Engineering



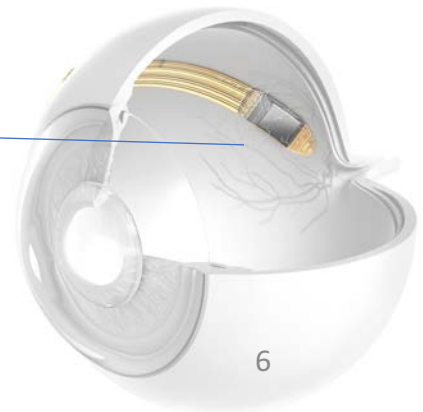
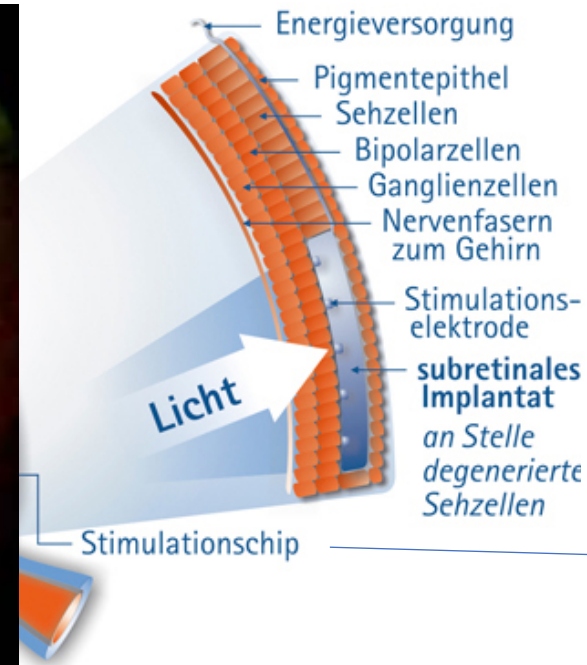
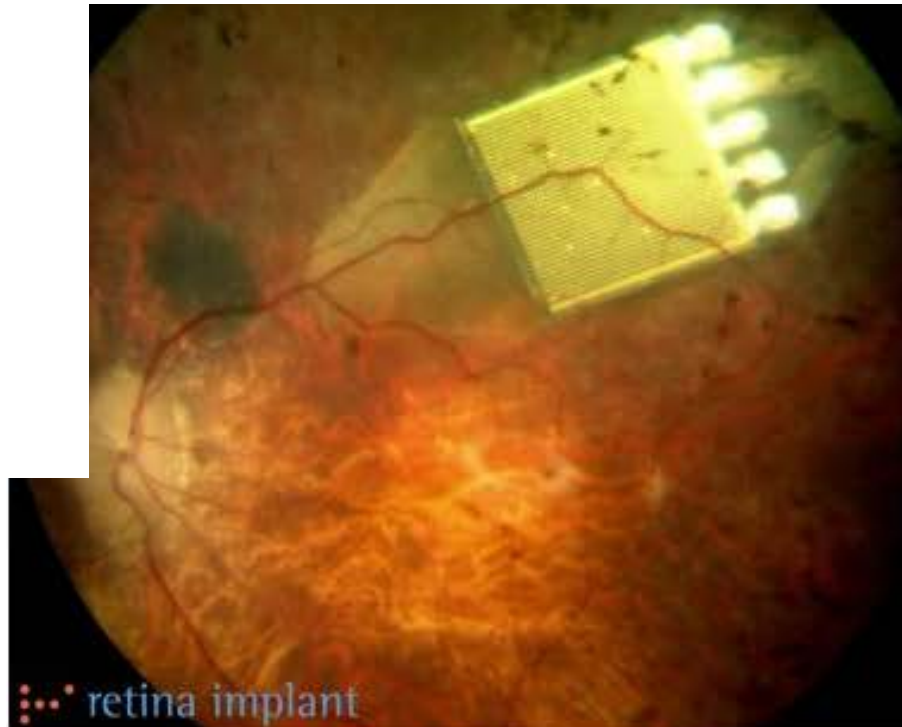
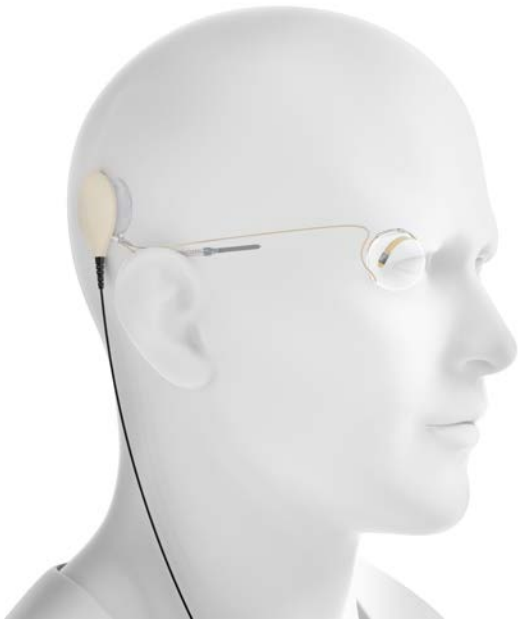
Makuläre Hornhautdystrophie

Gleicher Patient wie vorige Folie 20 Jahre nach Keratoplastik; klares Transplantat, kein Zeichen eines Rezidivs

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im visuellen System

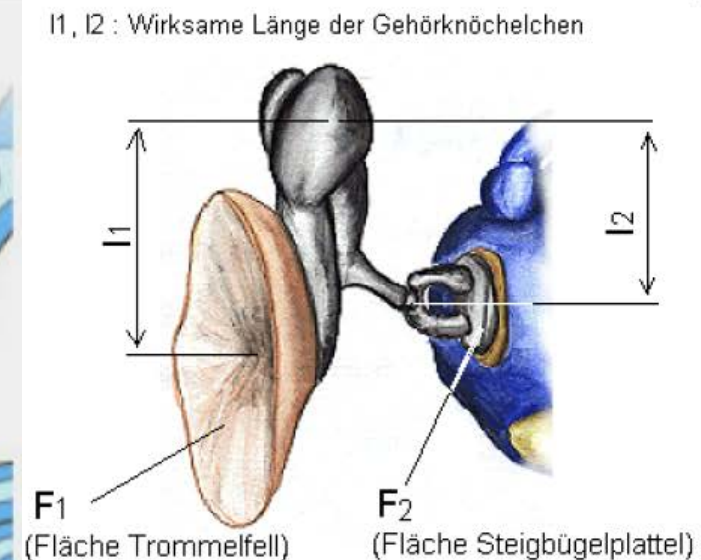
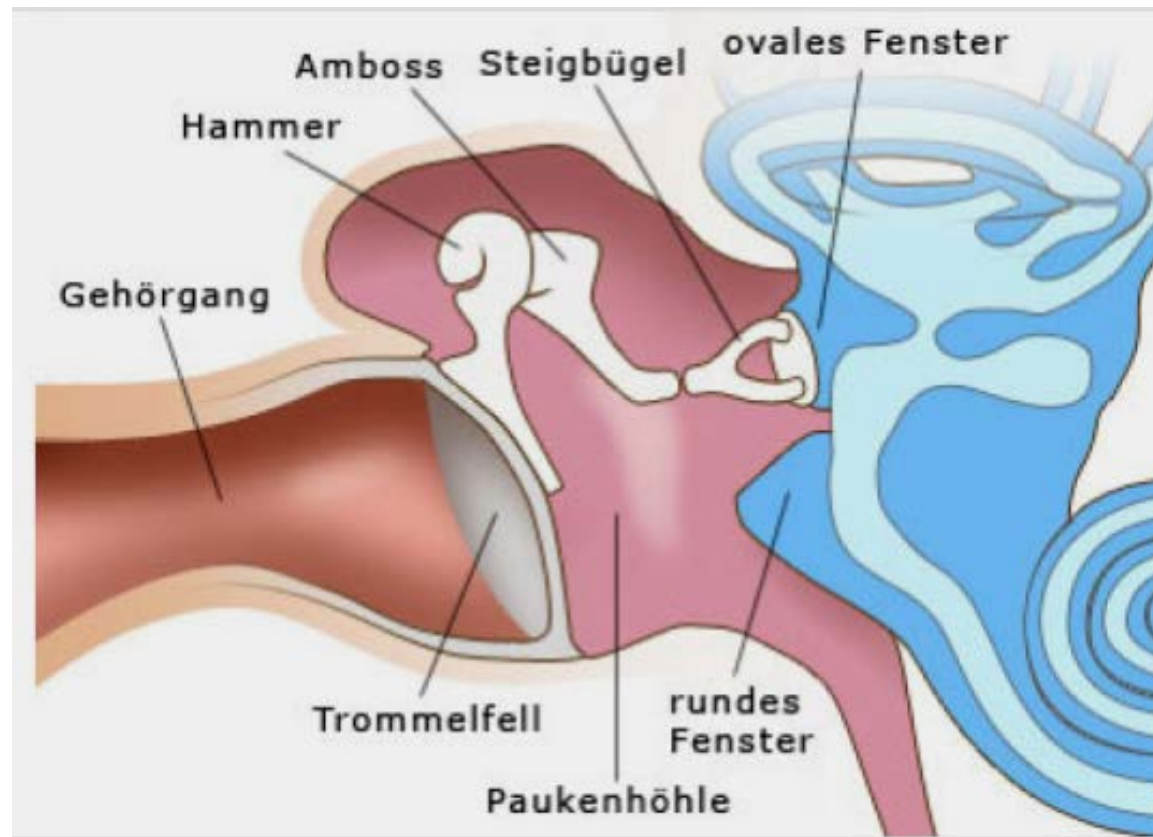


Voraussetzung: Netzhauterkrankung bei der lediglich Photorezeptoren degeneriert sind

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im auditiven System

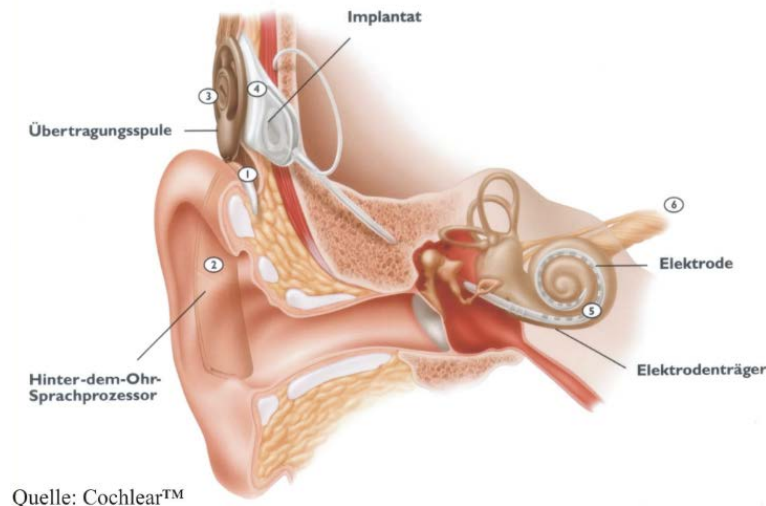


Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im auditiven System

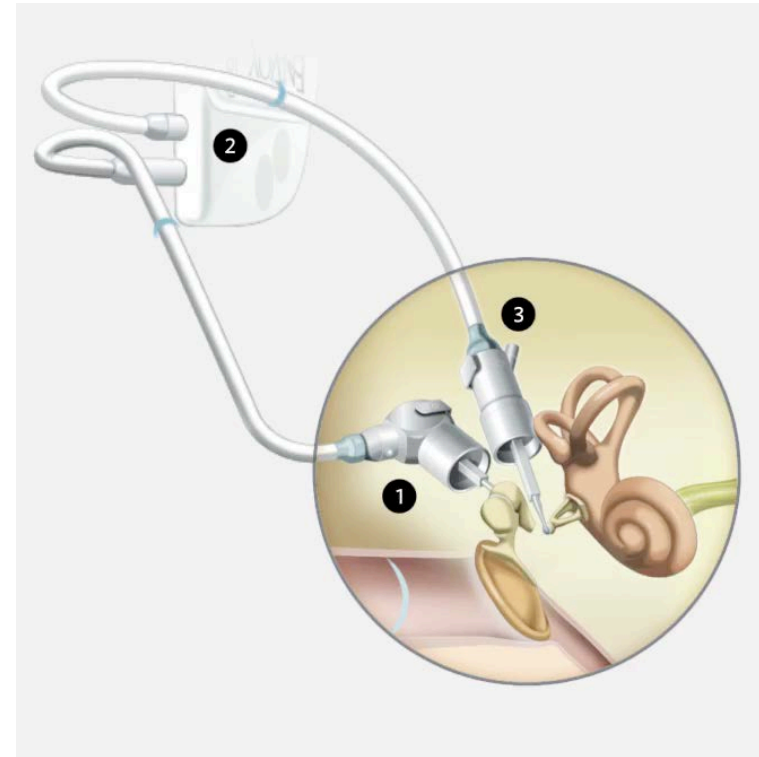
Cochlea Implant



Direkte Anregung des Hörnervs -> Indikation: zerstörte Haarzellen

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:
...bspw. im auditiven System

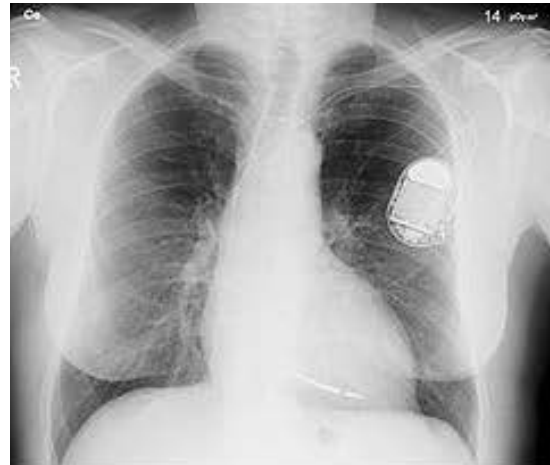
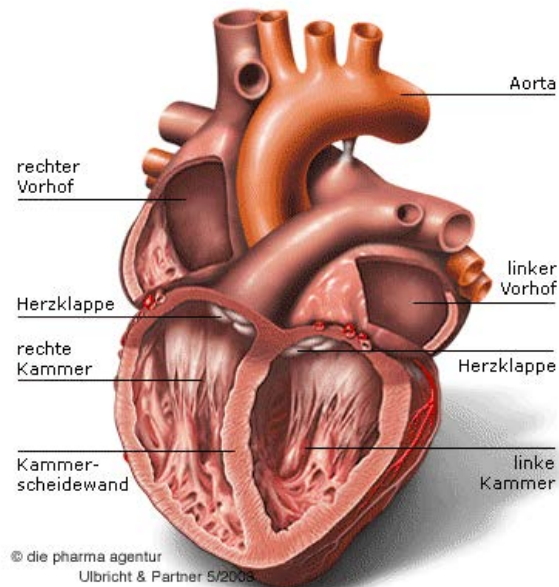


Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im Herz-Kreislauf System

Herzschrirrmacher

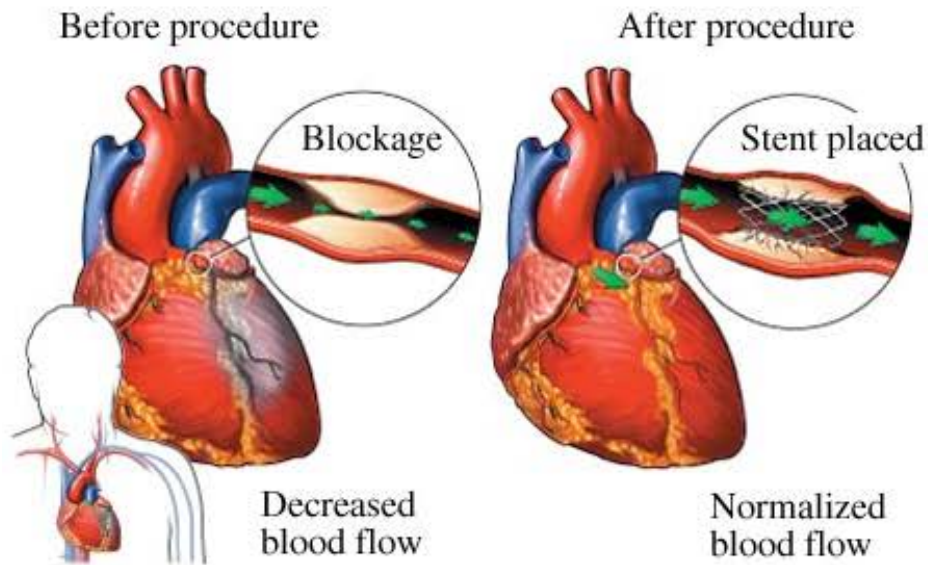


Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. im Herz-Kreislauf System

„Stents“



Speiseröhren-Stent



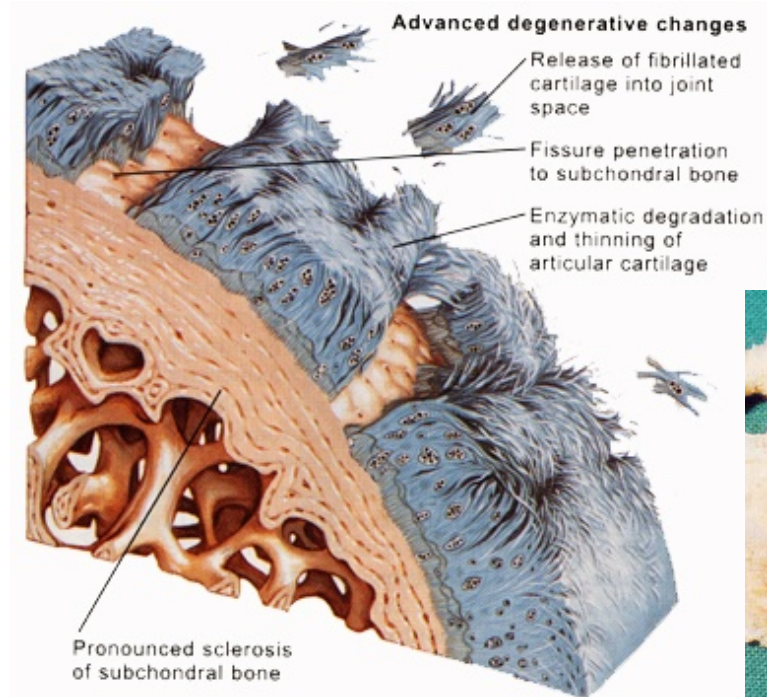
Gallengang-Stent

Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

...bspw. Bewegungsapparat

z.B. bei Knorpelverletzungen



Humanbiologie

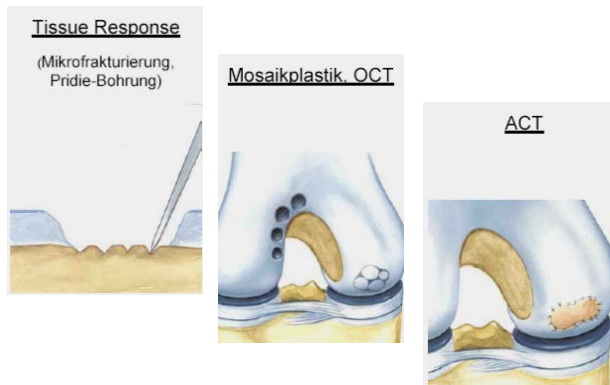
Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:

Gelenkerhalt vor Gelenkersatz

Gelenkerhalt

- Knochenmarkstimulierende Verfahren:
 - Pridie-Bohrung
 - Mikrofrakturierung
- Mosaikplastik
- **Autologe Chondrocyten-Transplantationen (ACT)**

Tissue Engineering



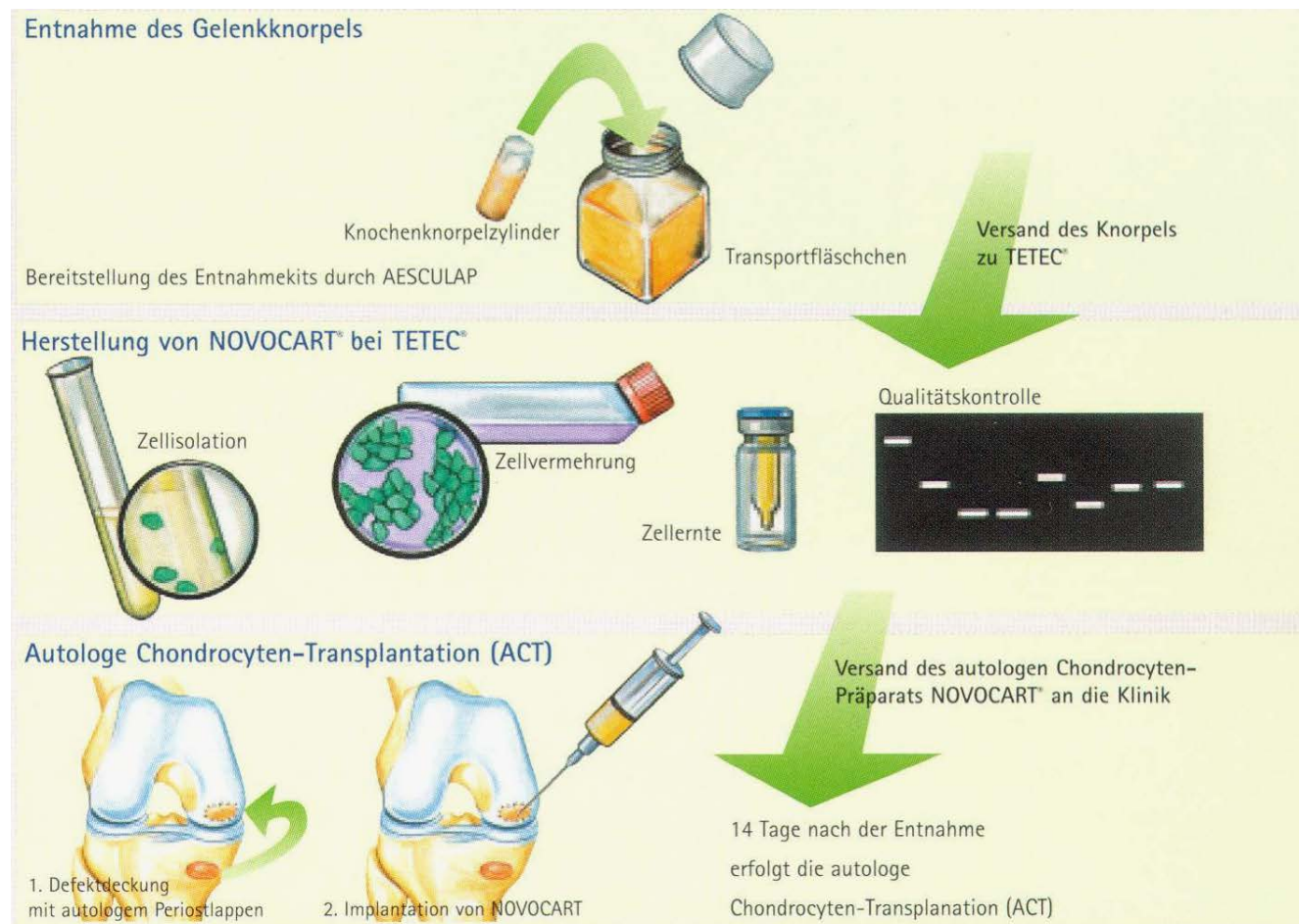
Gelenkersatz

- Prothesen



Humanbiologie

Grundlage für die Entwicklung und Anwendung neuer medizintechnischer Errungenschaften:



Humanbiologie

Die Vorlesungsreihe Humanbiologie I – IV wird Ihnen, auf organspezifische Weise die biomedizinischen (ergo zellbiologischen, anatomischen, physiologischen und pathophysiologischen) Kenntnisse vermitteln, die Sie in Ihrem zukünftigen Berufsfeld, der Medizintechnik oder Medizininformatik, benötigen werden.

Ziele der Vorlesung Humanbiologie I

- Vermittlung von Grundkenntnissen zu medizinischen Fachbegriffen
- Vermittlung von Grundkenntnissen zum Aufbau und zur Funktionsweise des menschlichen Körpers, seiner Organe und Zellen
- Vermittlung von Grundkenntnissen zu wichtigen physiologischen Prozessen
- Grundkenntnisse über den Aufbau und die Funktion der verschiedenen Gewebe des Menschen

Themenbereiche Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie – Dr. Wistuba-Hamprecht / Dr. Koch

Terminologie – Dr. Ehni

Grundlagen der Zellphysiologie – Prof. Huber

Grundlagen der mikroskopischen Anatomie - Prof. Just

Physiologische Grundlagen bei Muskel- und Nervengewebe – Dr. Munz

Grundlagen der Genetik - Prof. Mau-Holzmann

Grundlagen der Zellbiologie

16.10. Geschichte der Zellbiologie und technische Bezüge

22.10. Morphologische Grundlagen & Zellstrukturen

23.10. Molekulare Bausteine der Zelle

29.10. Nukleinsäuren

Wistuba-Hamprecht

30.10. Gewebekomöostase

5.11. Stammzellen & Gewebe

6.11. Genexpression & Proteinbiosynthese

12.11. Analytik: Massenspektrometrie, Kernresonanzspektroskopie

Koch

Empfohlene Literatur

Grundlagen Zellbiologie

„Zellbiologie“

Helmut Plattner, Joachim Hentschel

Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Auflage 2017

„BASICS Molekulare Zellbiologie“

Björn Jacobi, Sasan Partovi

Verlag: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2011

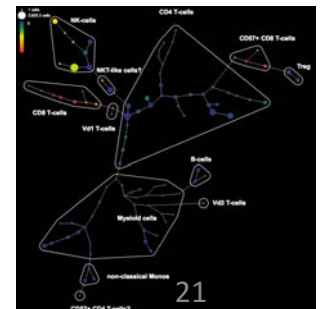
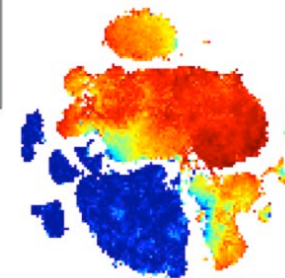
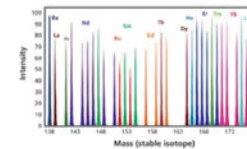
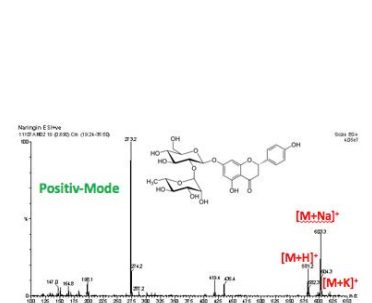
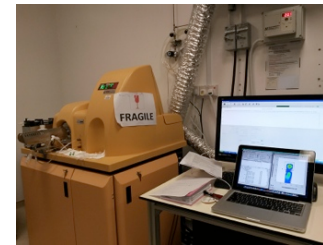
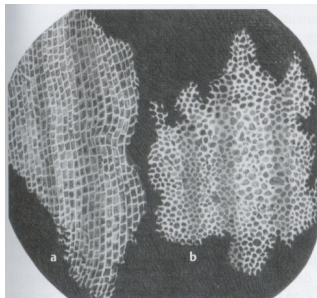
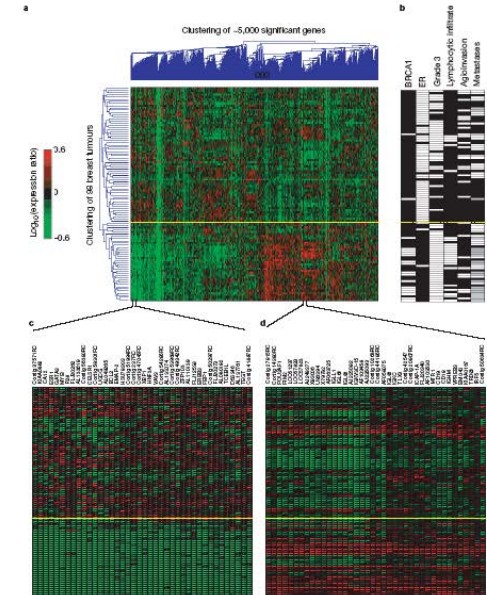
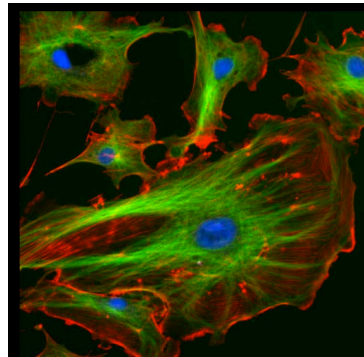
Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie (16.10. – 12.11.)

- Geschichte und Bezug zur Technik
- Morphologische Grundlagen und Zellstrukturen
- Zellaufbau, Zellorganellen, Zytoskelett
- Generationszyklus, Zellteilung, Zellaltern, Zelltod
- Molekulare Bausteine der Zellen, Aufbau von Genen, Genexpression, Transkription & Translation
- Signaltransduktion: Hormone, Zytokine, Wachstumsfaktoren & Rezeptoren

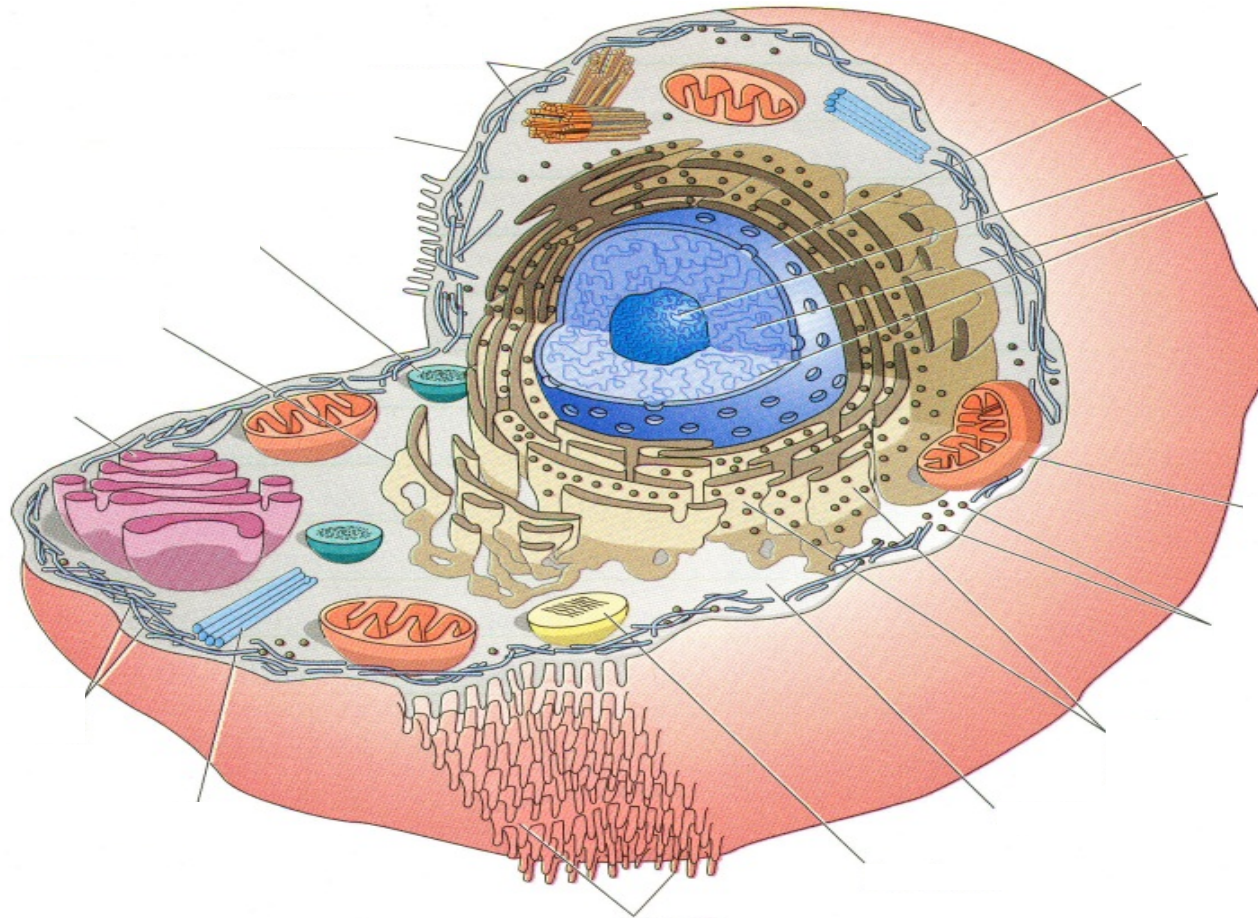
Grundlagen der Zellbiologie

...von der Zelllehre zu „high-throughput approaches“ und „big data“ ...



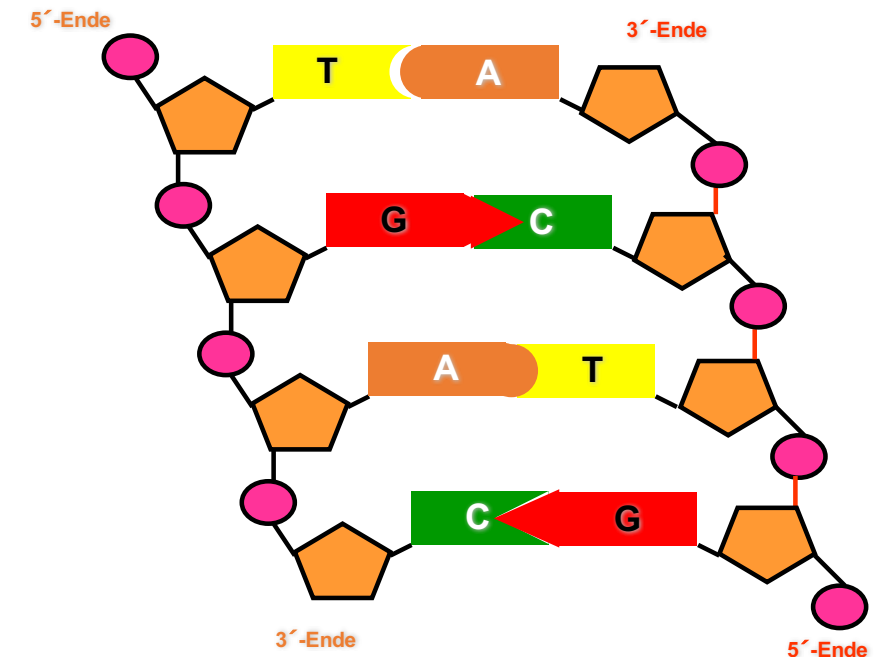
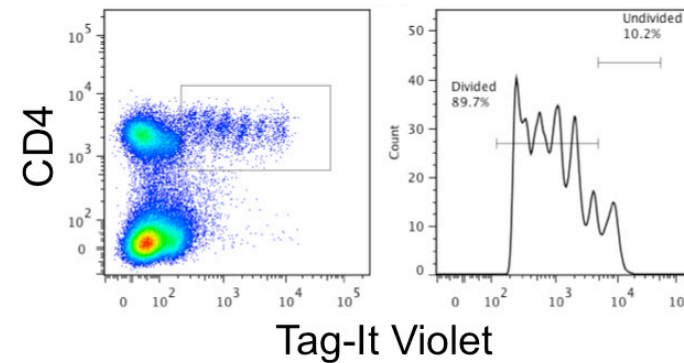
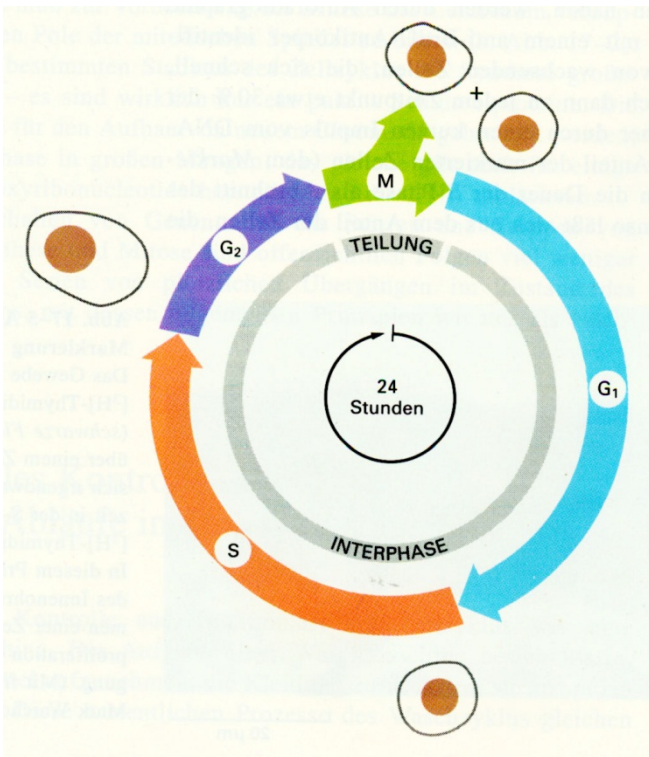
Grundlagen der Zellbiologie

Zellaufbau, Zellorganellen, Zytoskelett...



Grundlagen der Zellbiologie

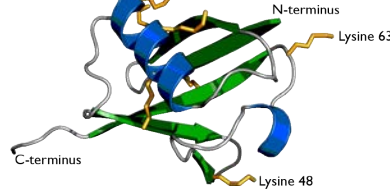
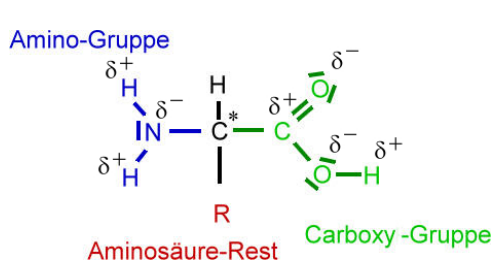
Zellteilung, Generationszyklus, Proliferation



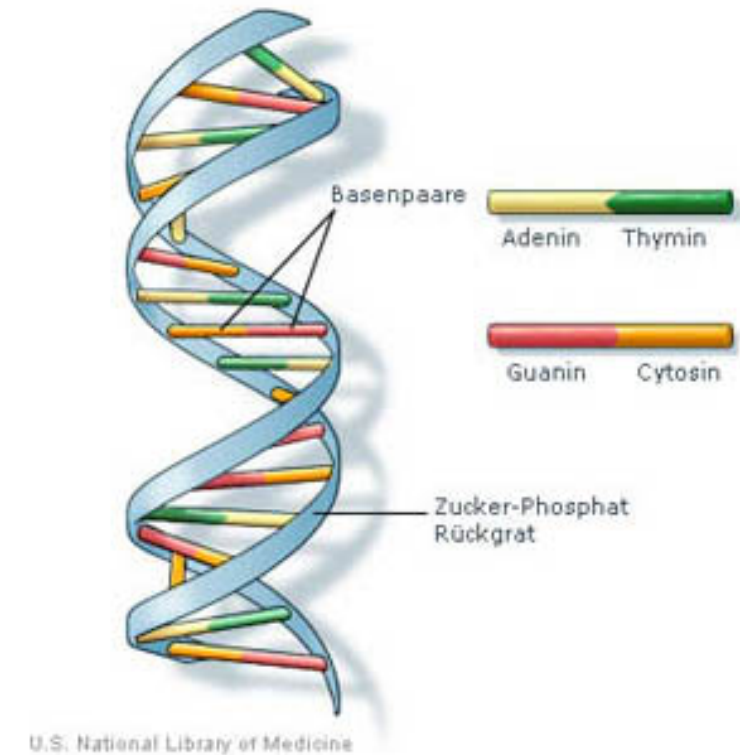
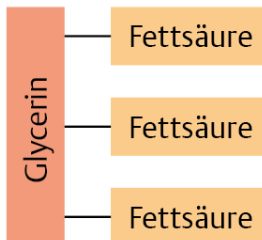
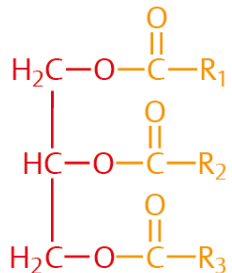
Grundlagen der Zellbiologie

Molekulare Bausteine der Zelle

Aminosäuren - Peptide - Proteine



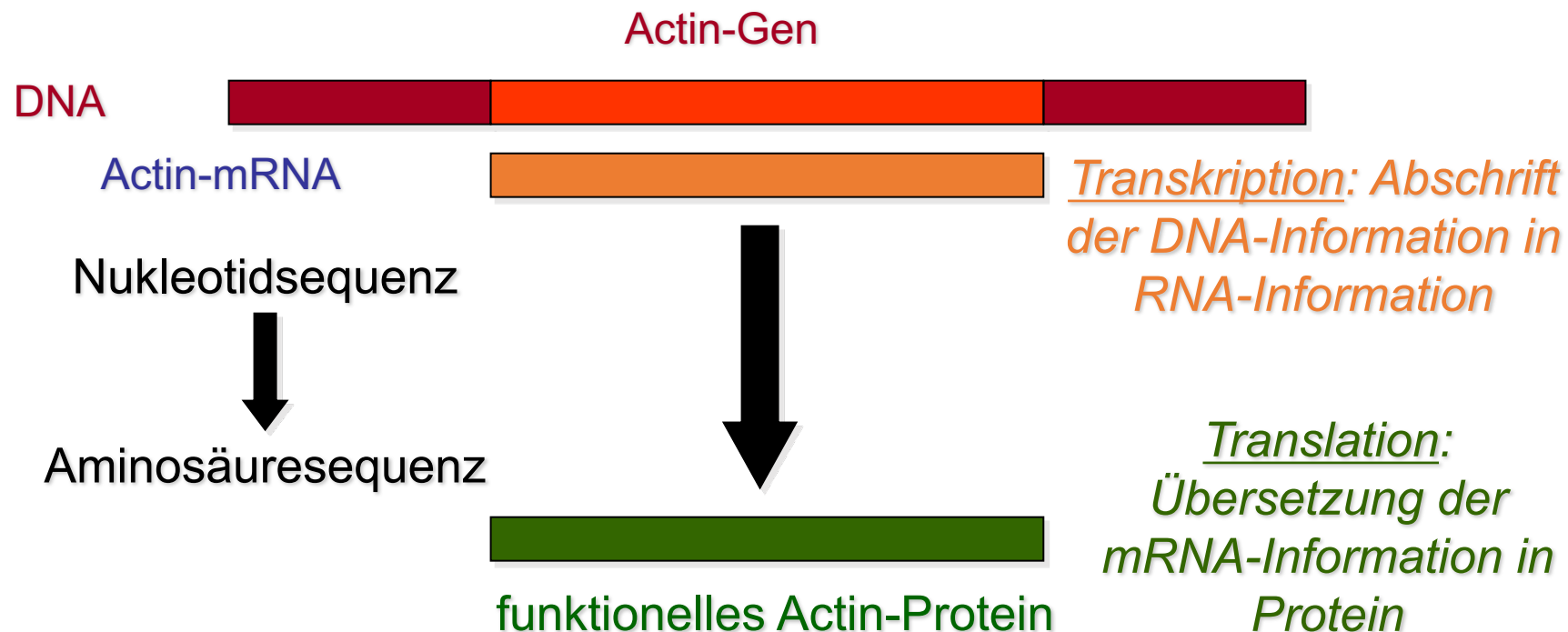
Lipide



Desoxyribonukleinsäure
DNS / DNA

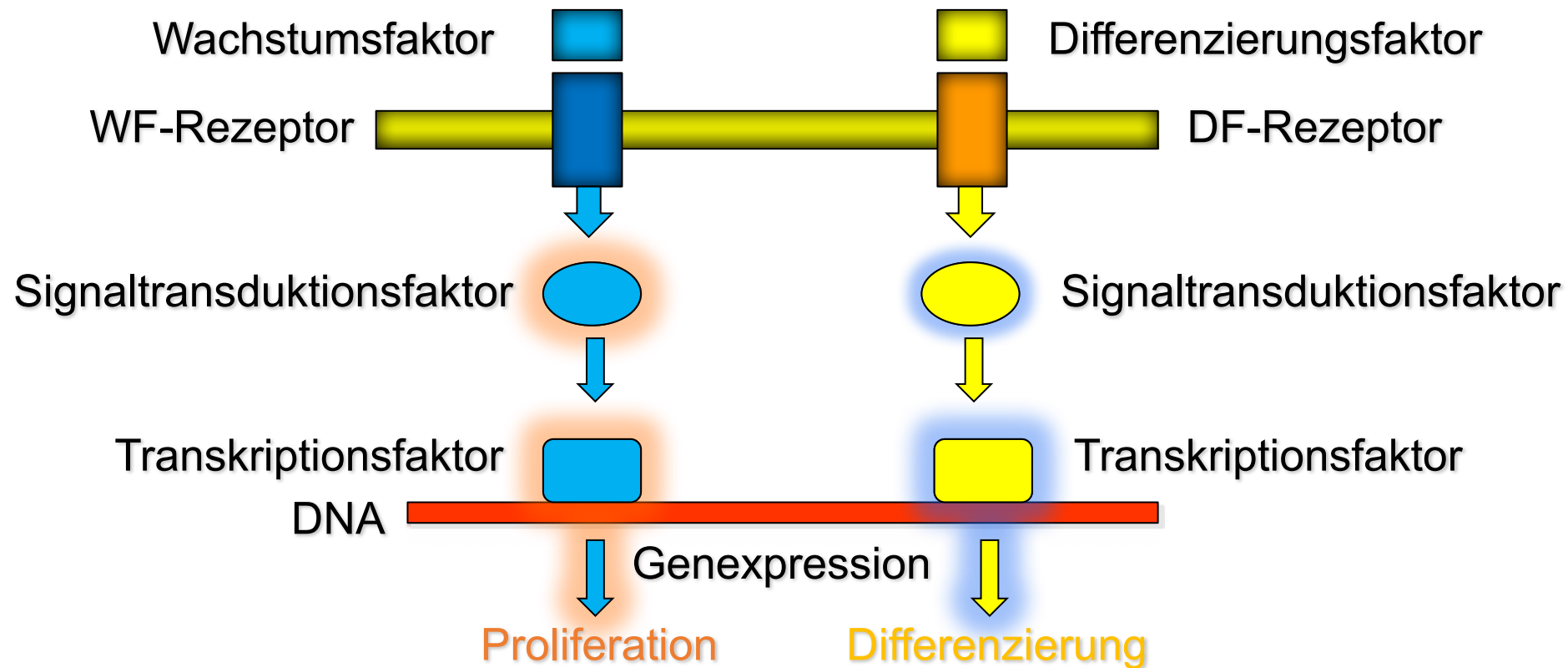
Grundlagen der Zellbiologie

Genexpression: Transkription, Translation



Grundlagen der Zellbiologie

Signaltransduktion



Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie (16.10. – 12.11.)

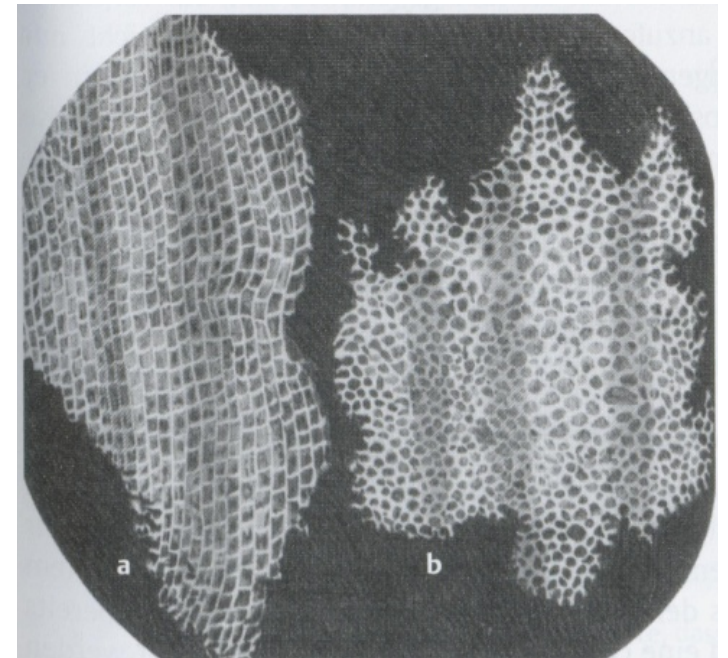
- **Geschichte und Bezug zur Technik**
- Morphologische Grundlagen und Zellstrukturen
- Zellaufbau, Zellorganellen, Zytoskelett
- Generationszyklus, Zellteilung, Zellaltern, Zelltod
- Molekulare Bausteine der Zellen, Aufbau von Genen, Genexpression, Transkription & Translation
- Signaltransduktion: Hormone, Zytokine, Wachstumsfaktoren & Rezeptoren

Zellbiologie – Historie und Technik



Nach der Erfindung des Mikroskops gelang es **Robert Hooke** 1665 erstmals in seinem Werk *Micrographia*, Zellen des Korkgewebes zu beschreiben.

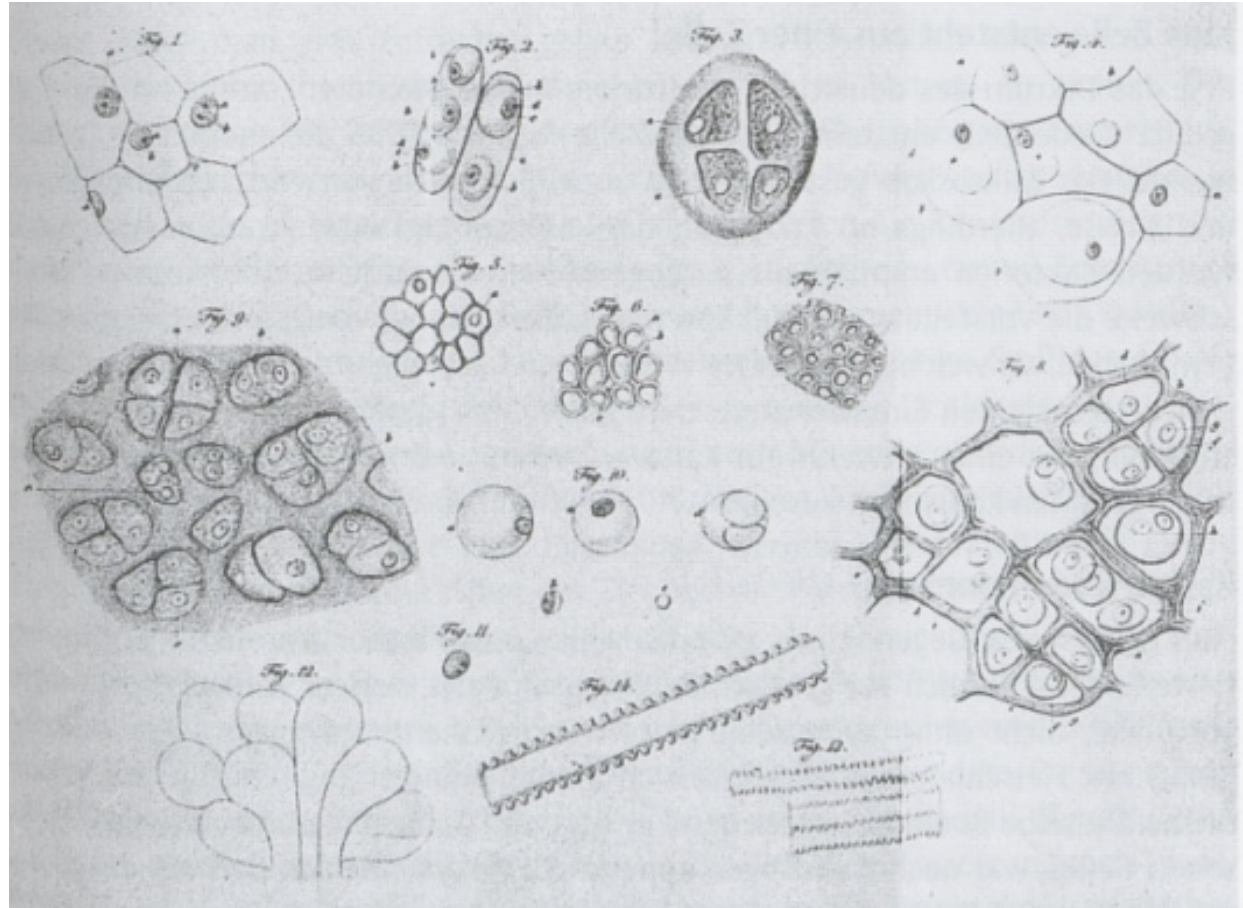
Diese nannte er little boxes (kleine Kammern, lateinisch „cellulae“)



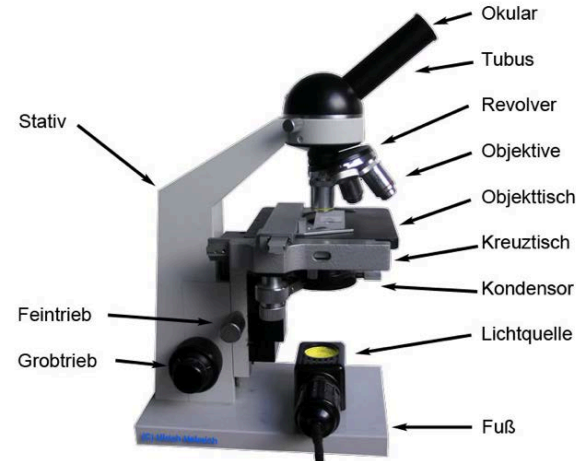
Zellbiologie – Historie und Technik

Matthias Schleiden erkannte 1838, dass Pflanzen aus einer Vielzahl von Zellen aufgebaut sind. Beginn der Zellenlehre.

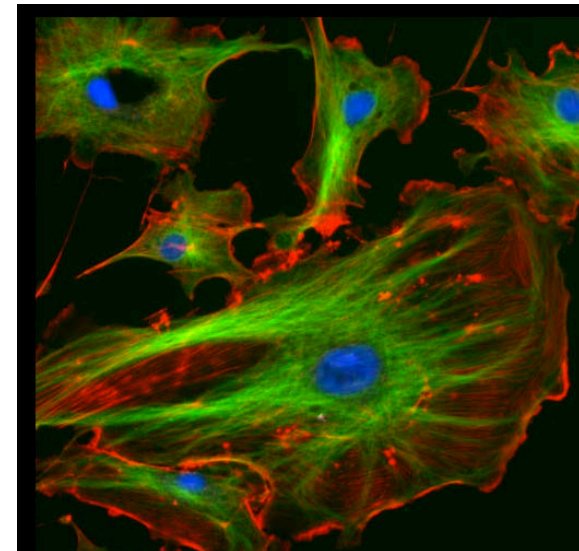
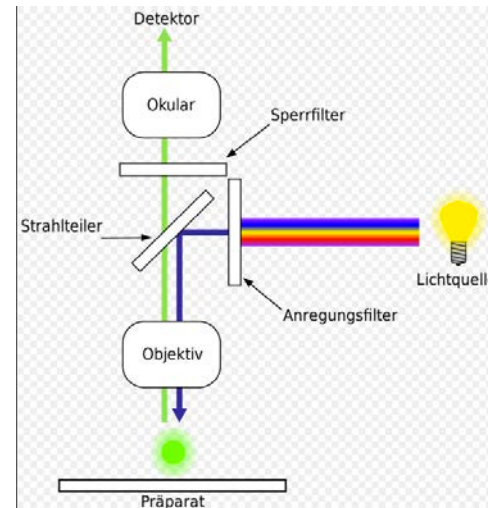
... 1839 beschrieb Theodor Schwann dann erstmals, dass auch tierisches Gewebe aus Zellen aufgebaut ist.



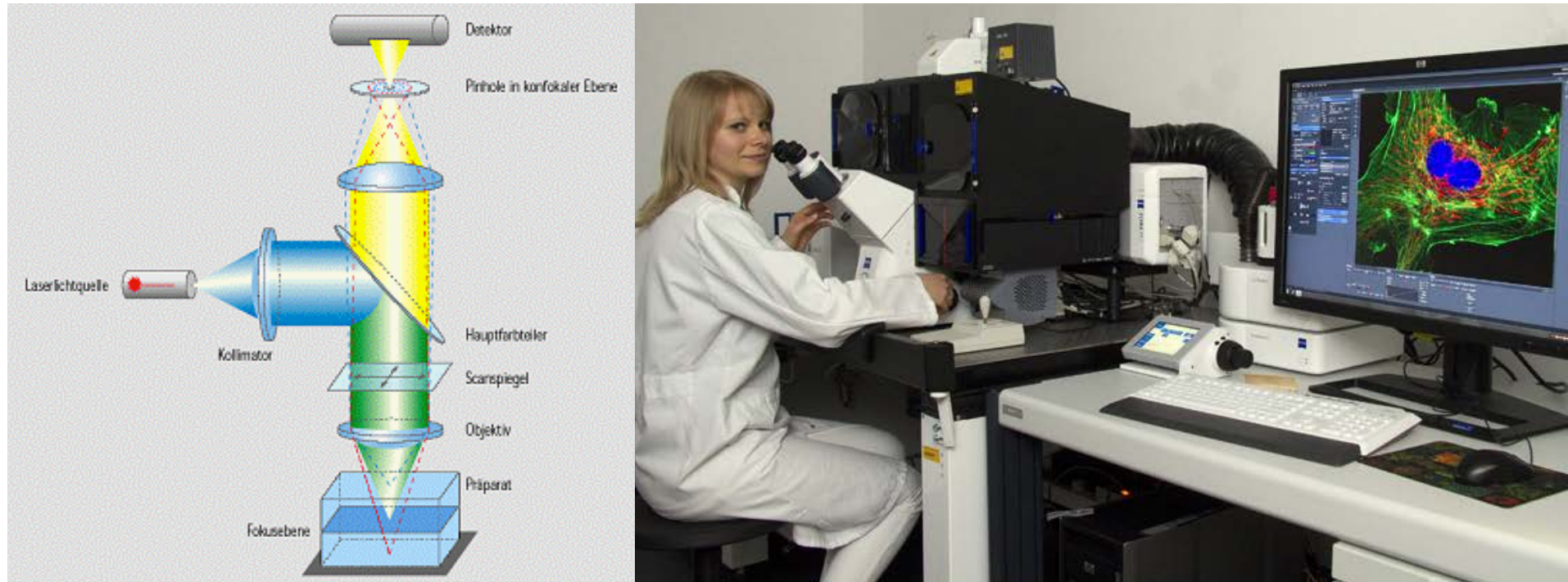
Technik – Licht- & Fluoreszenzmikroskopie



!! Lichtmikroskopie hat eine Auflösungsgrenze von 200 nm !!



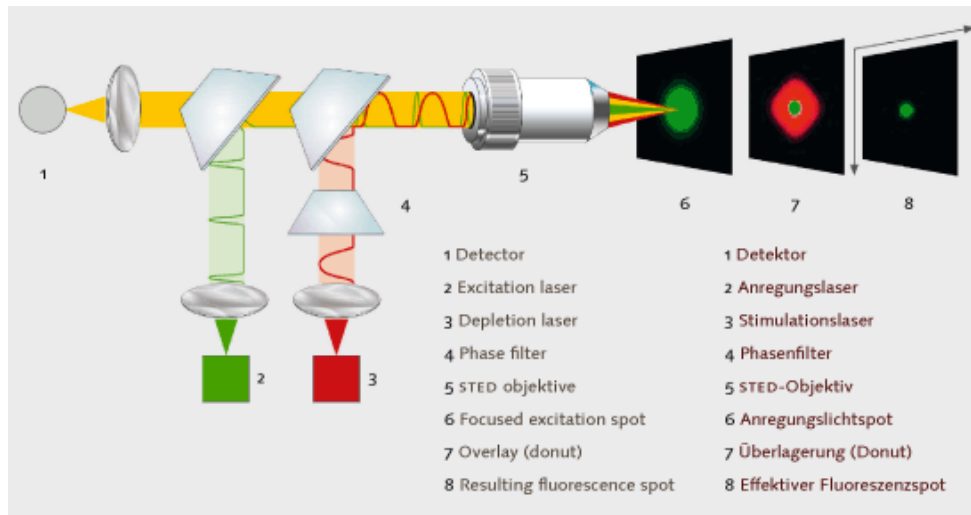
Technik – Licht- & Fluoreszenzmikroskopie



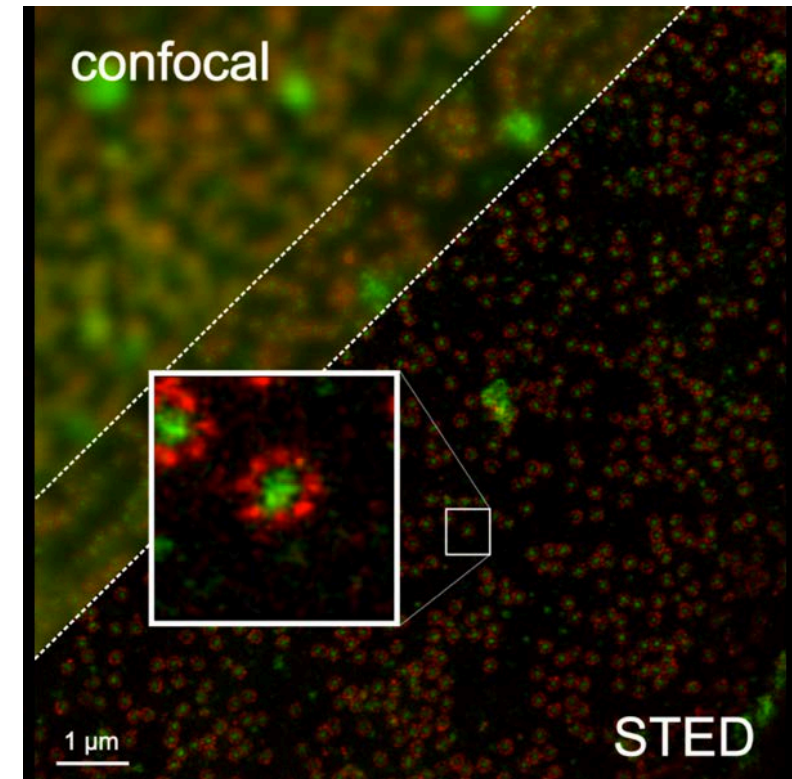
Die Entwicklung der Fluoreszenz- und konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie in Kombination mit Bildverarbeitungstechnologie brachte trotz der Auflösungsgrenze für Strukturen 200 nm viele neue Entdeckungen, z.B. hinsichtlich der Interaktion von Zellstrukturen.

Technik – NanoMikroskopie (STED)

(STED = Stimulated Emission Depletion)



**Nobelpreis 2014 für Stefan Hell
Eric Betzig u. William Moerner**



Die Entwicklung der NanoMikroskopie mittels STED-Technik in Kombination mit Bildverarbeitungstechnologie brachte Einsichten in Strukturen < 200 nm und damit viele neue Entdeckungen, hinsichtlich unterschiedlicher molekularer Vorgängen in Normal- und Krebszellen.

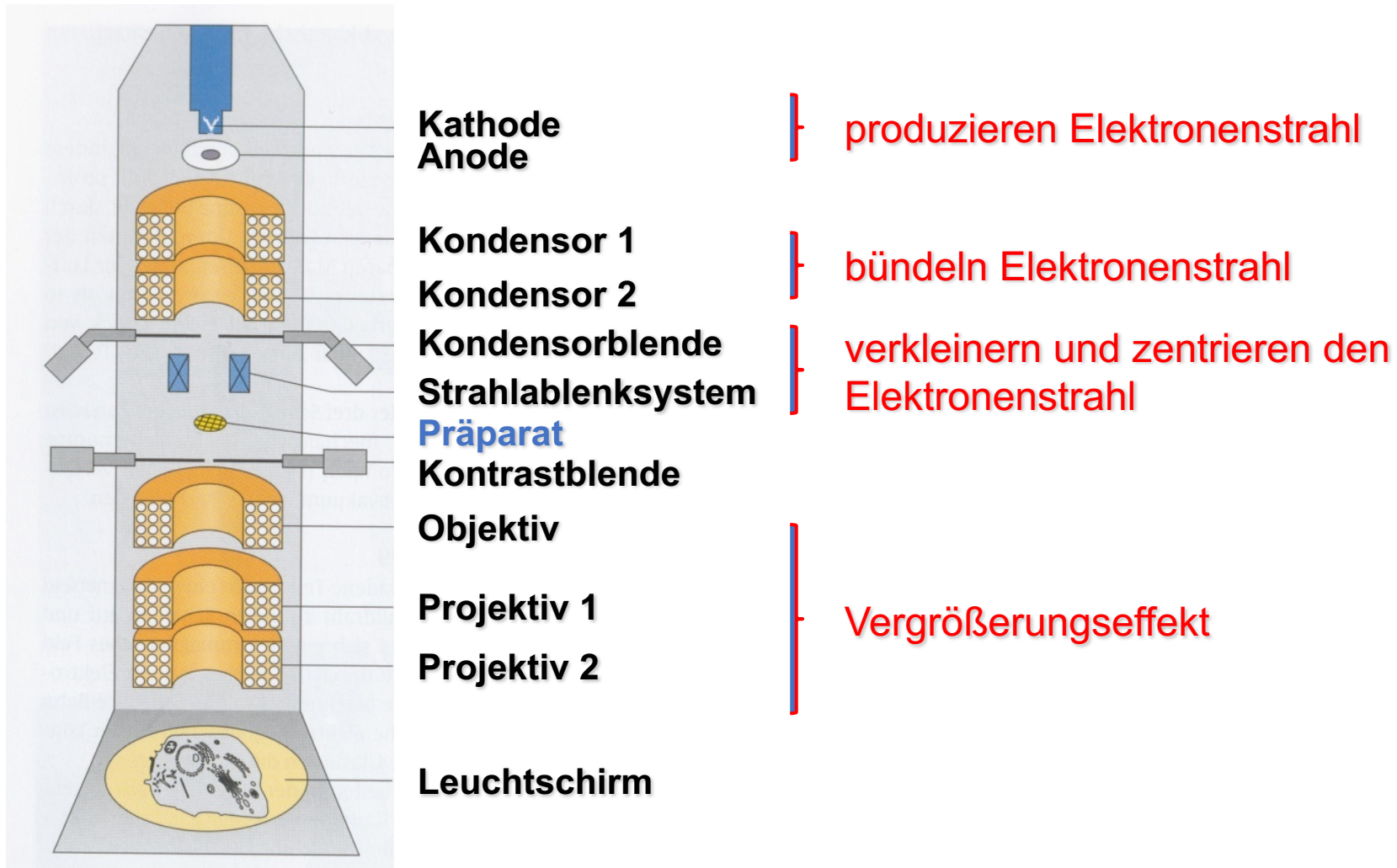
Technik – Elektronenmikroskopie

Einsicht in Strukturen bis derzeit 0,1 nm gibt die 1931 von **Ernst Ruska** entwickelte Elektronenmikroskopie-Technik. Er erhielt dafür 1986 den **Nobelpreis für Physik**.

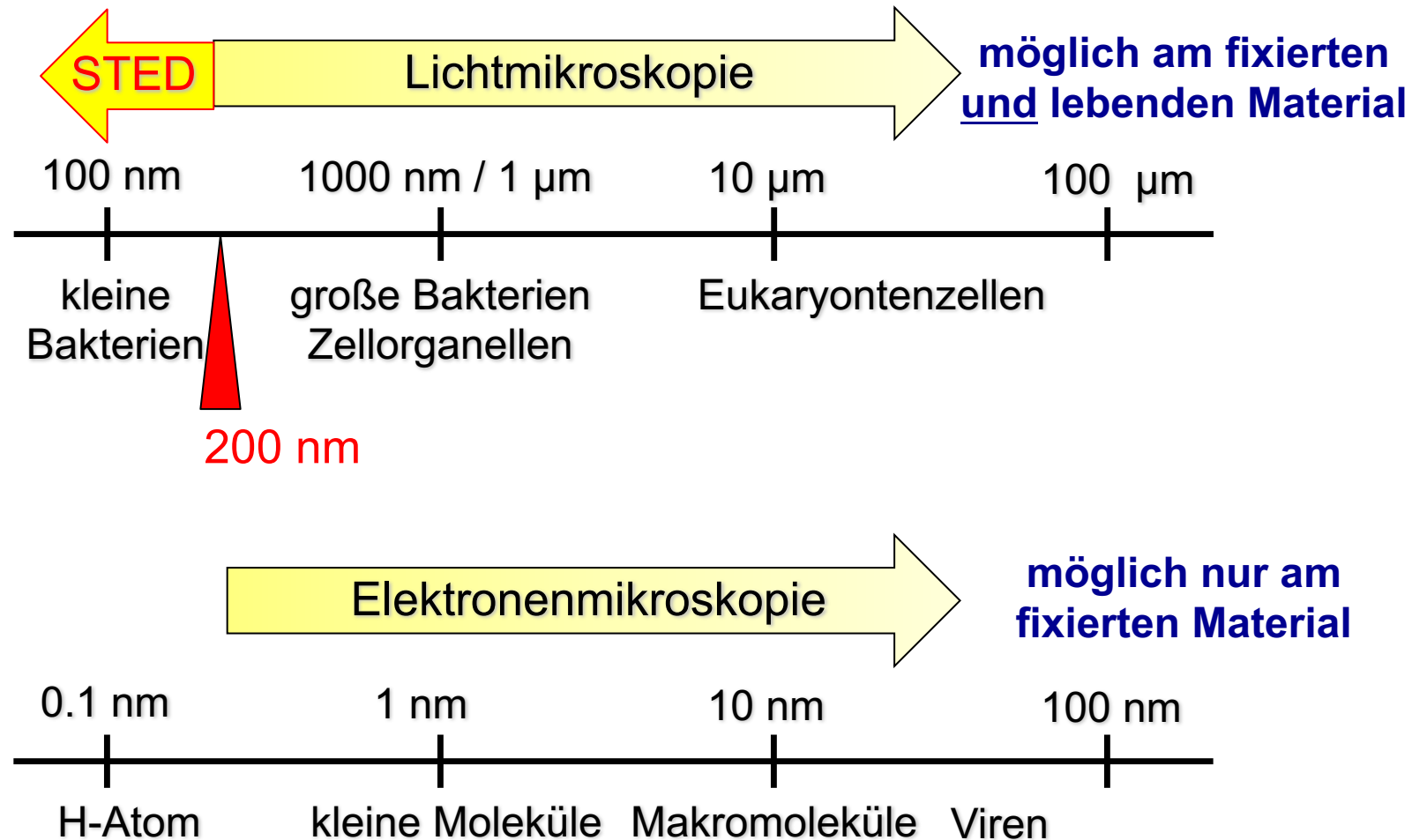


Technik – Elektronenmikroskopie

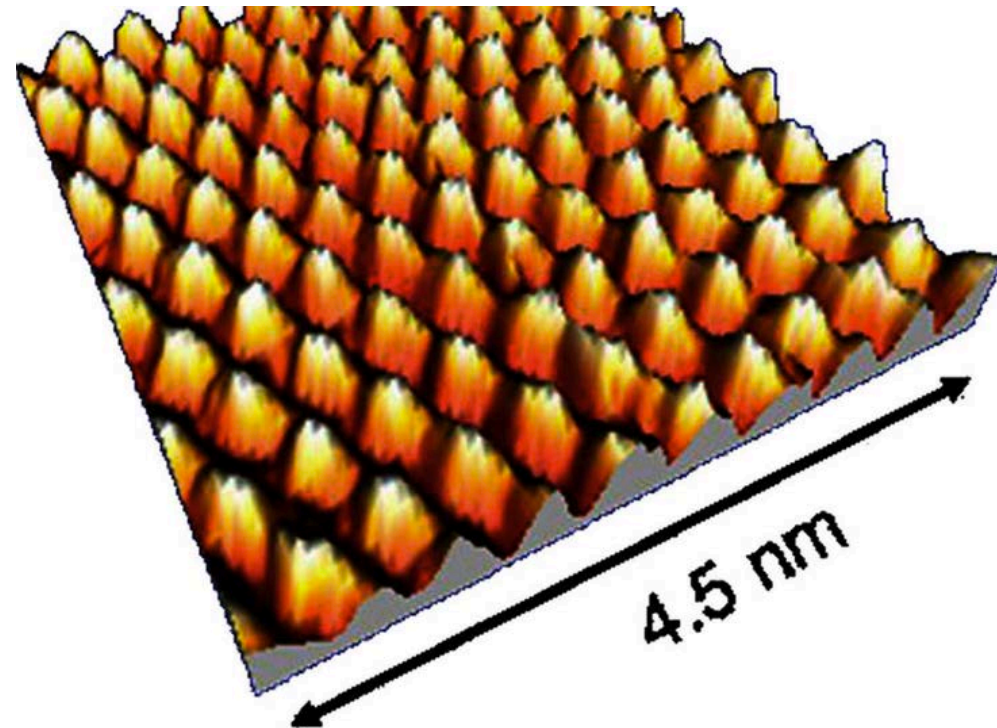
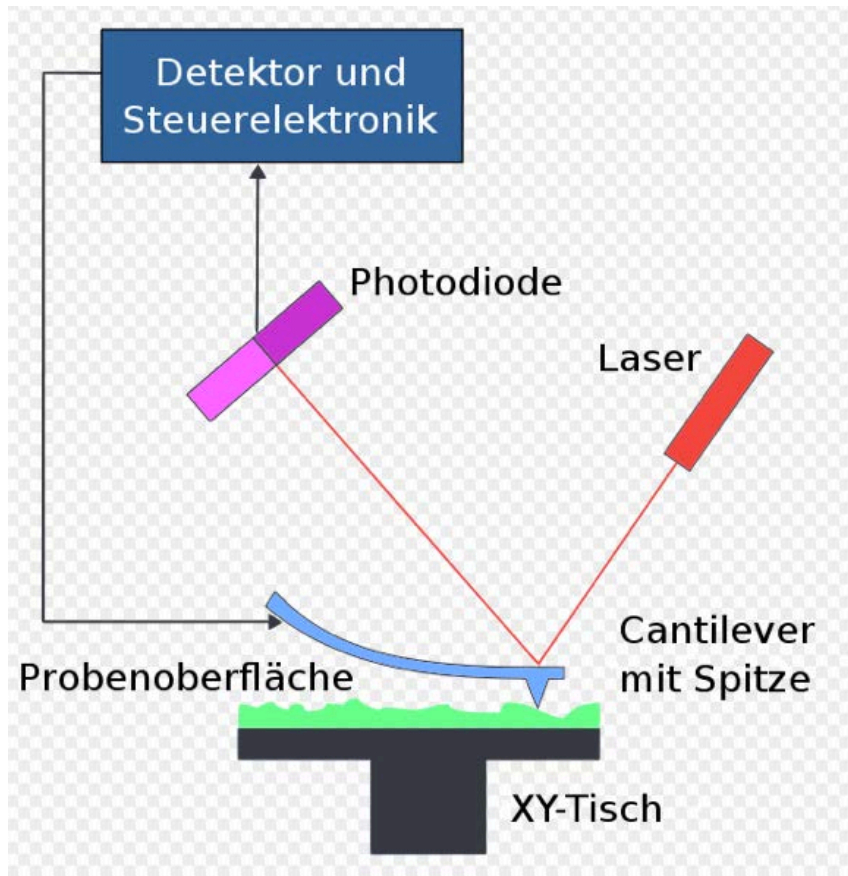
Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM)



Technik – Licht- vs. Elektronenmikroskopie



Technik – Rasterkraftmikroskop



Es ist ein wichtiges Werkzeug in der Oberflächenanalytik. Durch mechanische Abtastung können Strukturen im Nanometerbereich erkannt werden.

Technik – Zentrifugen

Dichtegradienten-Zentrifugation



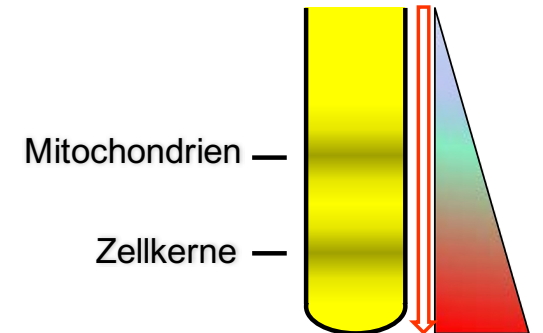
Zellisolation aus
dem Blut



— Leukozyten

— Erythrozyten

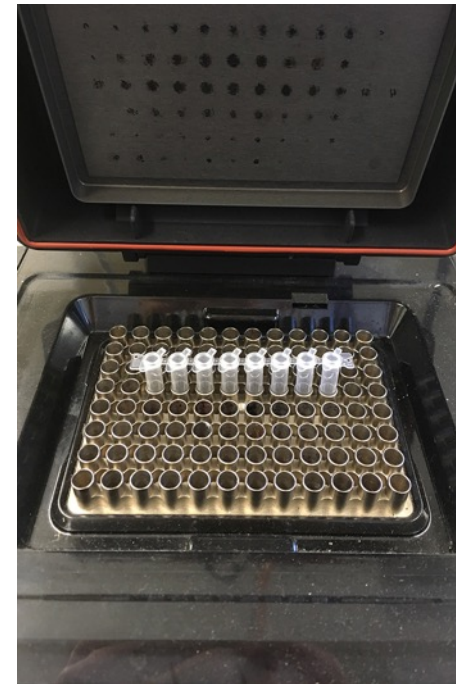
Anreicherung sub-
zellulärer Strukturen



Zentrifugationstechniken (mit bis zu 100.000x g) erlauben bspw. die Isolation von Blutzellen oder sogar die saubere Anreicherung von subzellulären Strukturen.

Technik – PCR

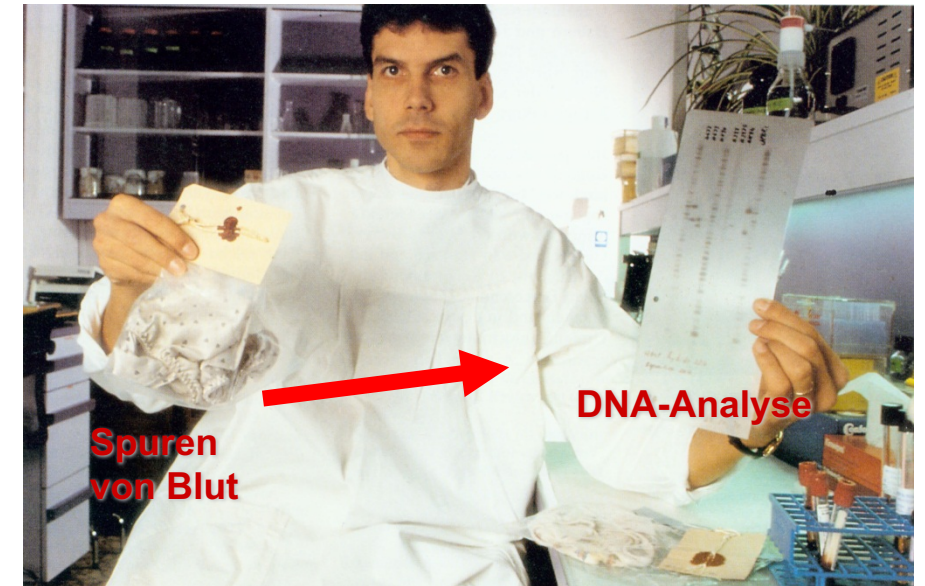
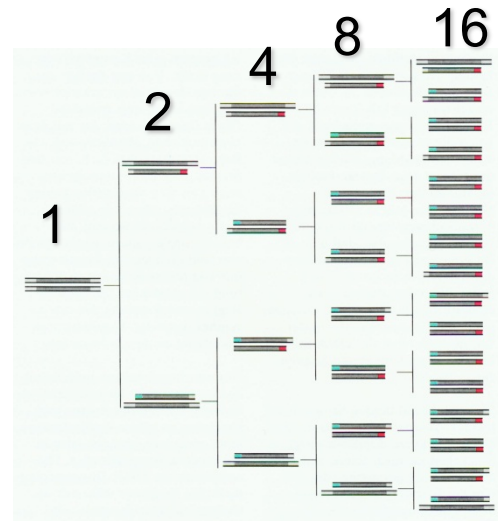
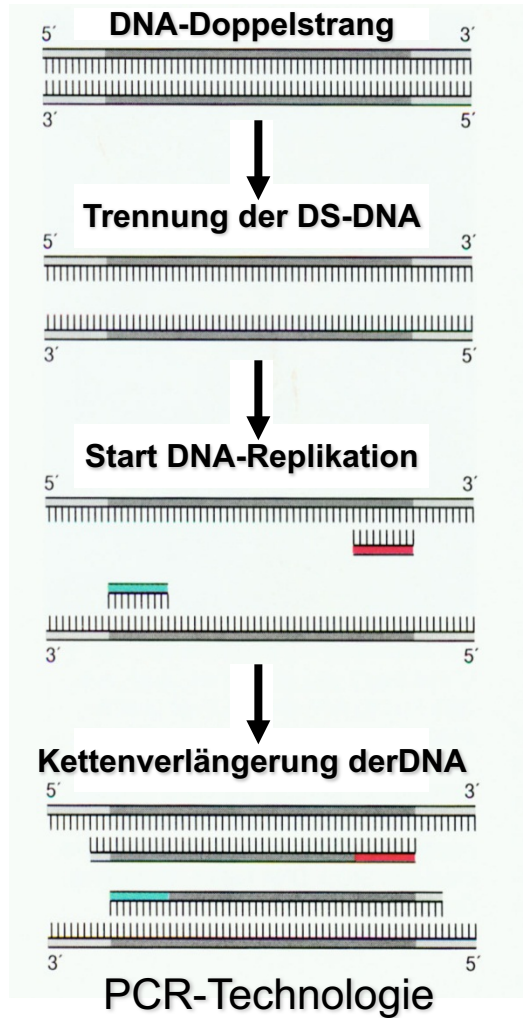
Automatisierte Polymerase-Kettenreaktion – PCR-Technologie:



Erlaubt die Synthese und Vervielfachung von DNA-Molekülen ausgehend von geringsten Mengen natürlicher DNA.

Technik – Anwendungsbeispiel PCR

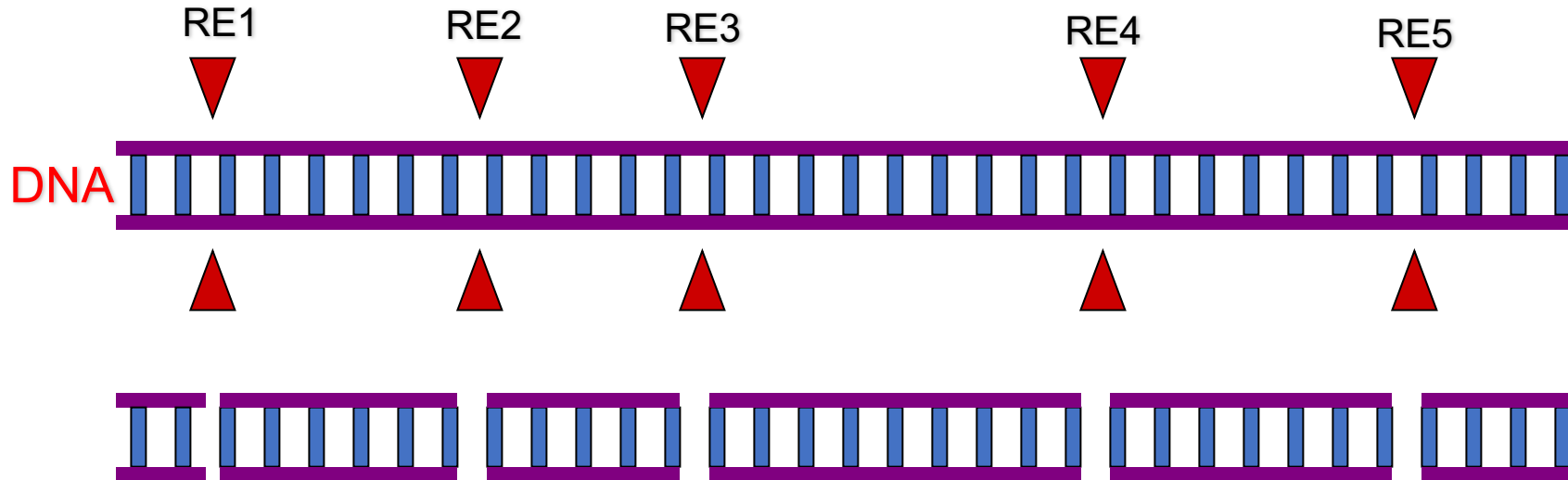
DNA-Amplifikation mittels PCR-Methode



Technik – DNA-Analytik

Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus- (RFLP) Methode

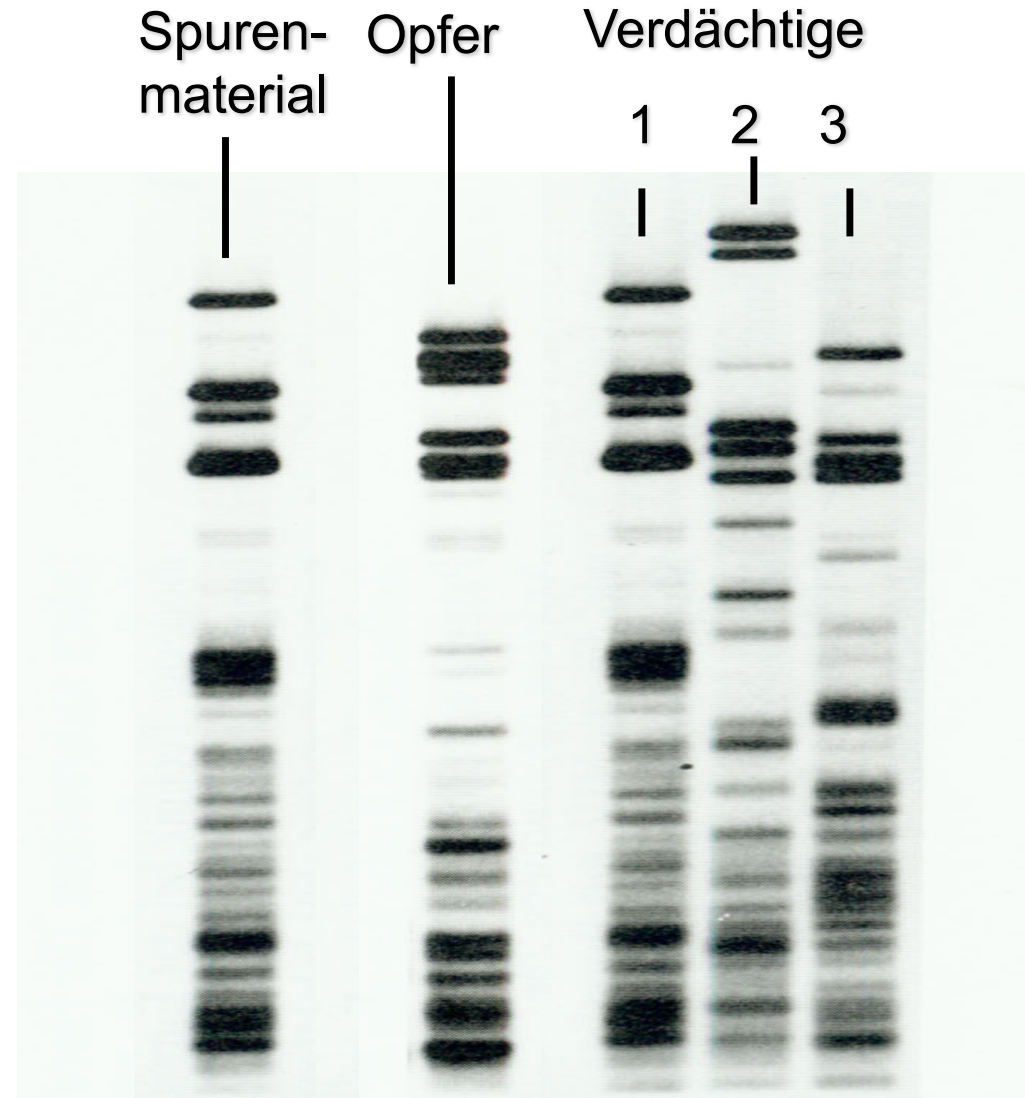
Restriktionsverdau der DNA-Probe



Trennung der DNA-Fragmente im elektrischen Feld mittels
Gelelektrophorese

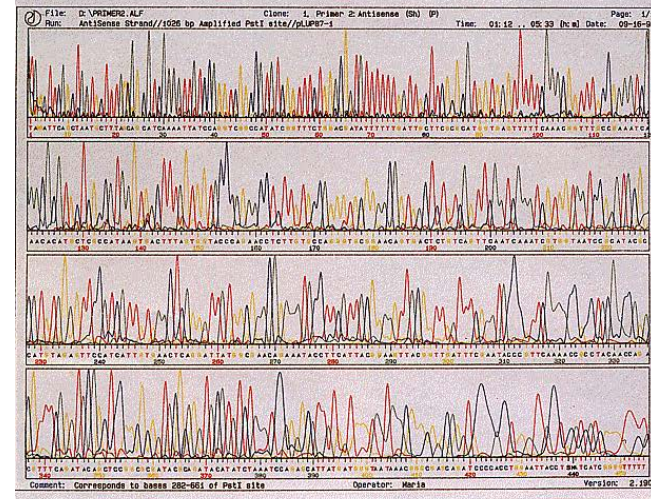
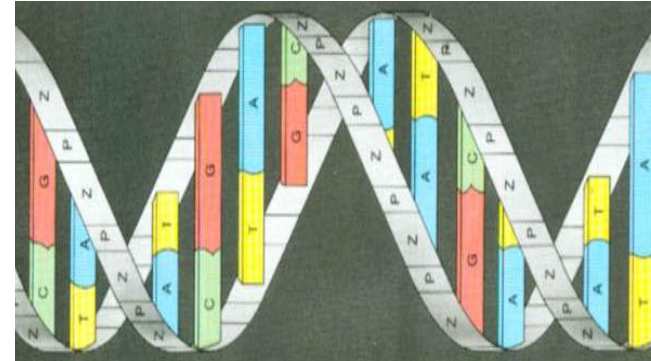
Zellbiologie – Anwendungsbeispiel PCR

Elektrophoretisch aufgetrennte DNA-
Proben vom Spurenmaterial, vom Opfer
und von Verdächtigen



Zellbiologie – DNA-Sequenzierung

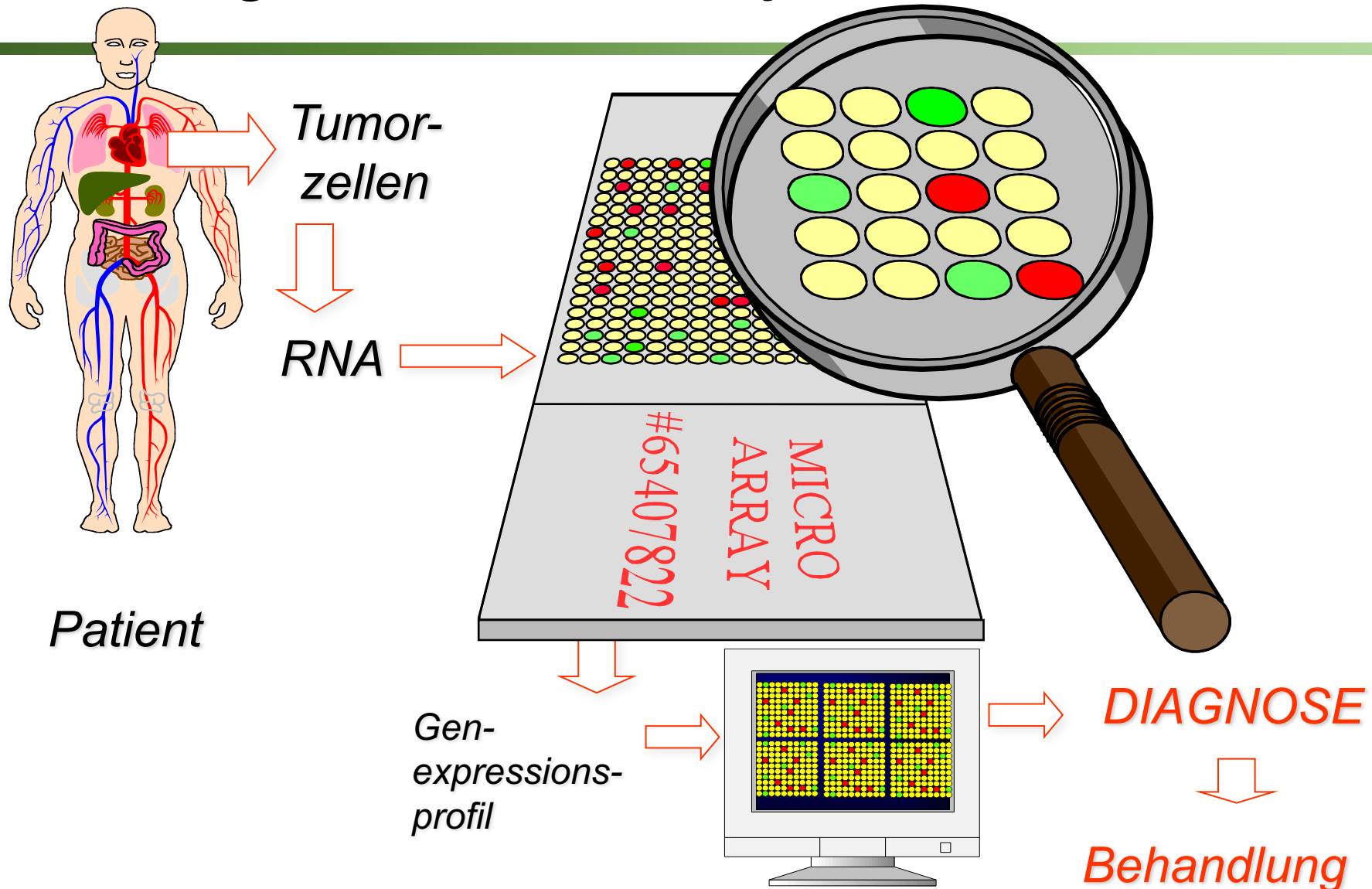
DNA-Sequenzier-Maschine



Mit dieser Methode gelang im Human-Genom-Projekt (HGP) die Entschlüsselung des kompletten menschlichen Genoms.

➡ Informatik: Bio-/Medizininformatik

Zellbiologie – Micro-Arrays

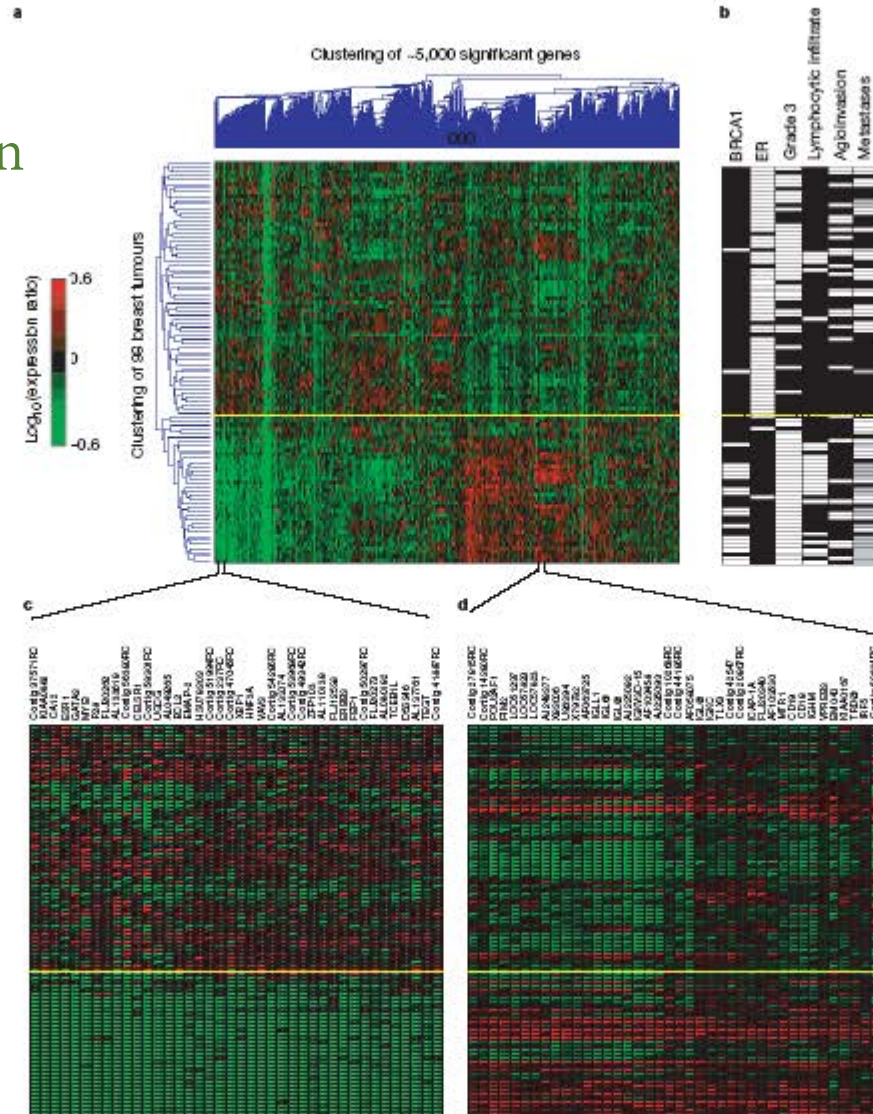


Zellbiologie – Micro-Arrays

Analyse des Genexpressionsprofils zur Bestimmung des Patienten-individuellen Ansprechens auf eine Therapie

Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

Laura J. van 't Veer^{*,†}, Hongyue Dai^{†,‡}, Marc J. van de Vijver^{*,†}, Yudong D. He[‡], Augustinus A. M. Hart^{*}, Mao Mao[‡], Hans L. Peterse^{*}, Karin van der Kooy^{*}, Matthew J. Marton[‡], Anke T. Witteveen^{*}, George J. Schreiber[‡], Ron M. Kerkhoven^{*}, Chris Roberts[‡], Peter S. Linsley[‡], René Bernards^{*} & Stephen H. Friend[‡]



Zellbiologie – High-throughput approaches

Omics-Technologien:

erlauben die Sequenzierung und Identifizierung von genetischem Material, der Genexpression, der Proteinausstattung und der Metabolite-Ausstattung von Zellen / Geweben / Organen

Gen-**Omics** : Identifizierung von Genen / Genomsequenzierung

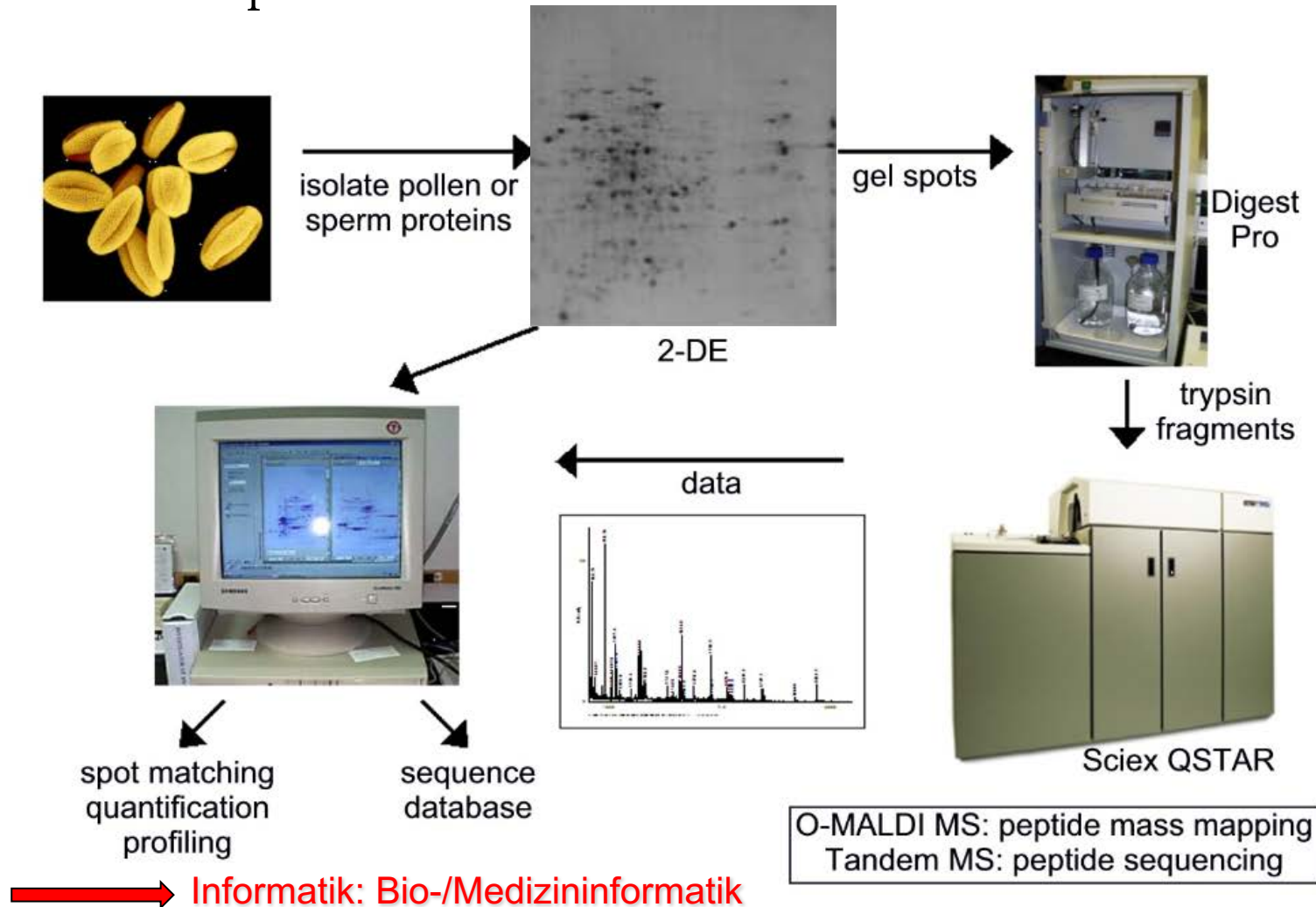
Prote-**Omics**: Proteinidentifizierung

Transcript-**Omics**: Transkriptidentifizierung

Metabol-**Omics**: Metabolitenidentifizierung

Zellbiologie – High-throughput approaches

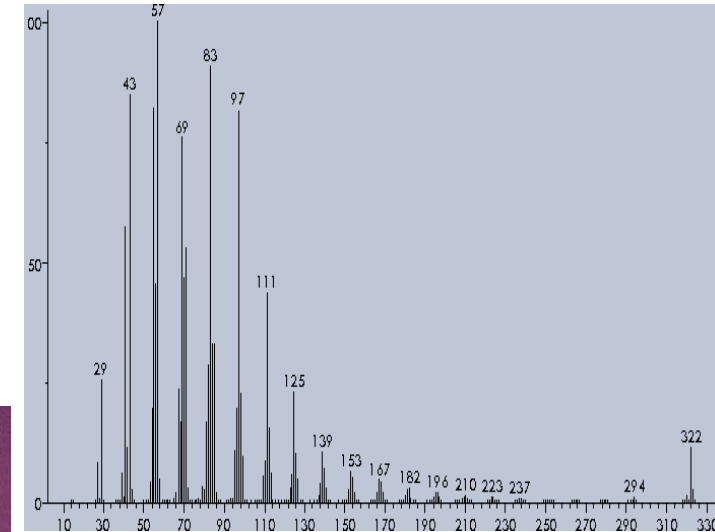
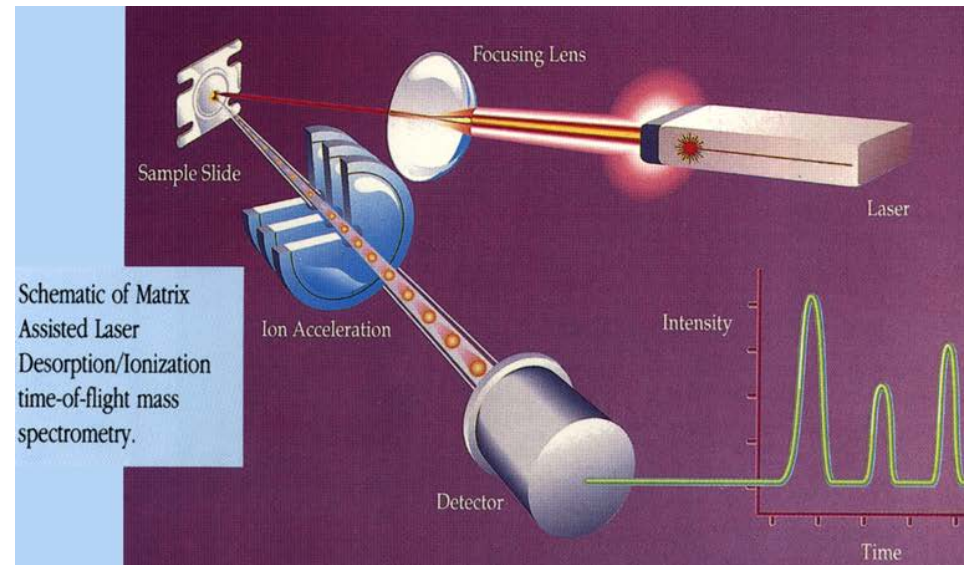
Proteomics-Technologie: erlaubt die Identifizierung und Analyse der gesamten Proteine einer Zelle in einem Experiment:



Zellbiologie – High-throughput approaches

MALDI-TOFF Gerät zur Molekülmassenbestimmung von:

- Peptiden
- Kleineren Proteine
- Organischen Molekülen



Zellbiologie – Größenordnungen

Zellbiologische Komponente

Durchmesser / Größe

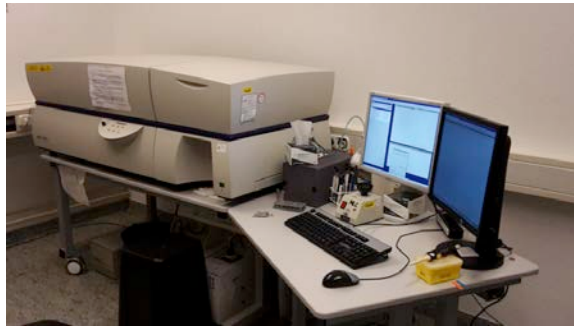
- | | |
|-------------------|------------------------------------|
| • Wasserstoffatom | 0.1 nm |
| • Aminosäuren | 0.3 nm |
| • Zuckermolekül | 0.3 nm |
| • Nukleotide | 0.5 nm |
| • Proteine | 2-15 nm |
| • DNA | D: 2 nm
L: ca 5 cm im Chromosom |
| • Viren | 0.01-0.1µm |
| • Bakterien | 0.1-1 µm |

Zellbiologie – Größenordnungen

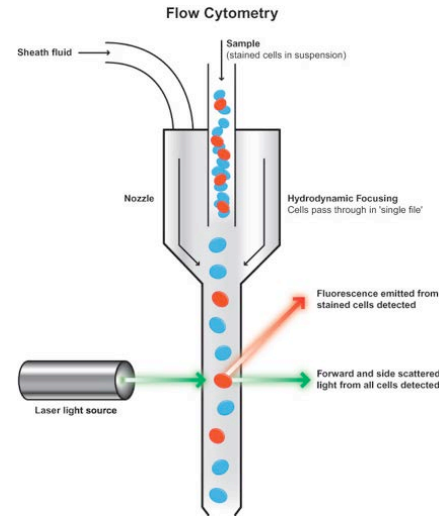
Zellbiologische Komponente	Durchmesser / Größe
• menschl. Zelle	10-50 μm
• Erythrozyt	7.5 μm
• Spermatozoon	6 μm
• Eizelle	150 μm
• Motorneurone	5 cm – 1 m
• Subzelluläre Strukturen	
• Ribosomen	23-25 nm
• Zytoskelettelemente	6-25 nm
• Membranhüllte Organellen	0.1-5 μm
• Zellkern	5 μm
• Chromosomen	1-5 μm

Zellbiologie – High-throughput approaches

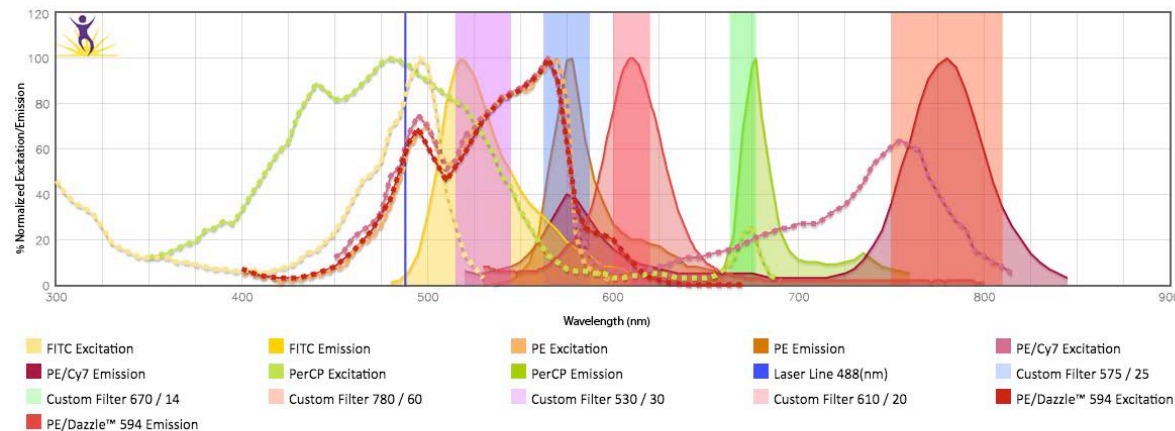
Durchflusszytometrie: Zellbestimmung > 5.000 Zellen / Sekunde



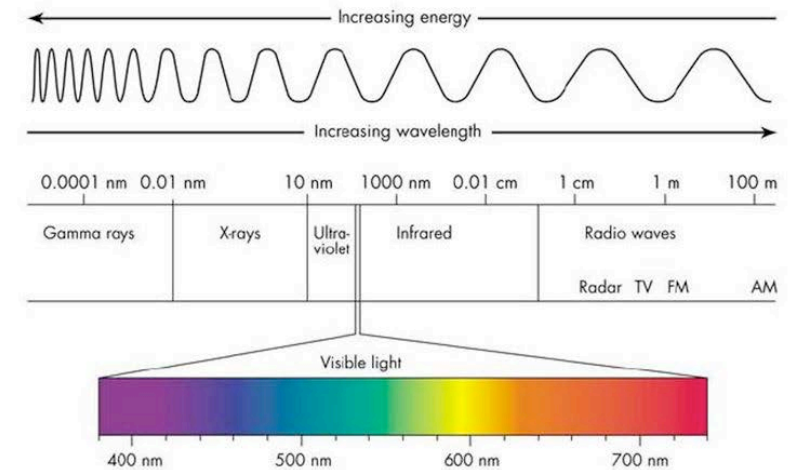
Becton Dickinson's LSR II:
3 lasers -> 14 channels



blue laser (488nm)



The EM Spectrum

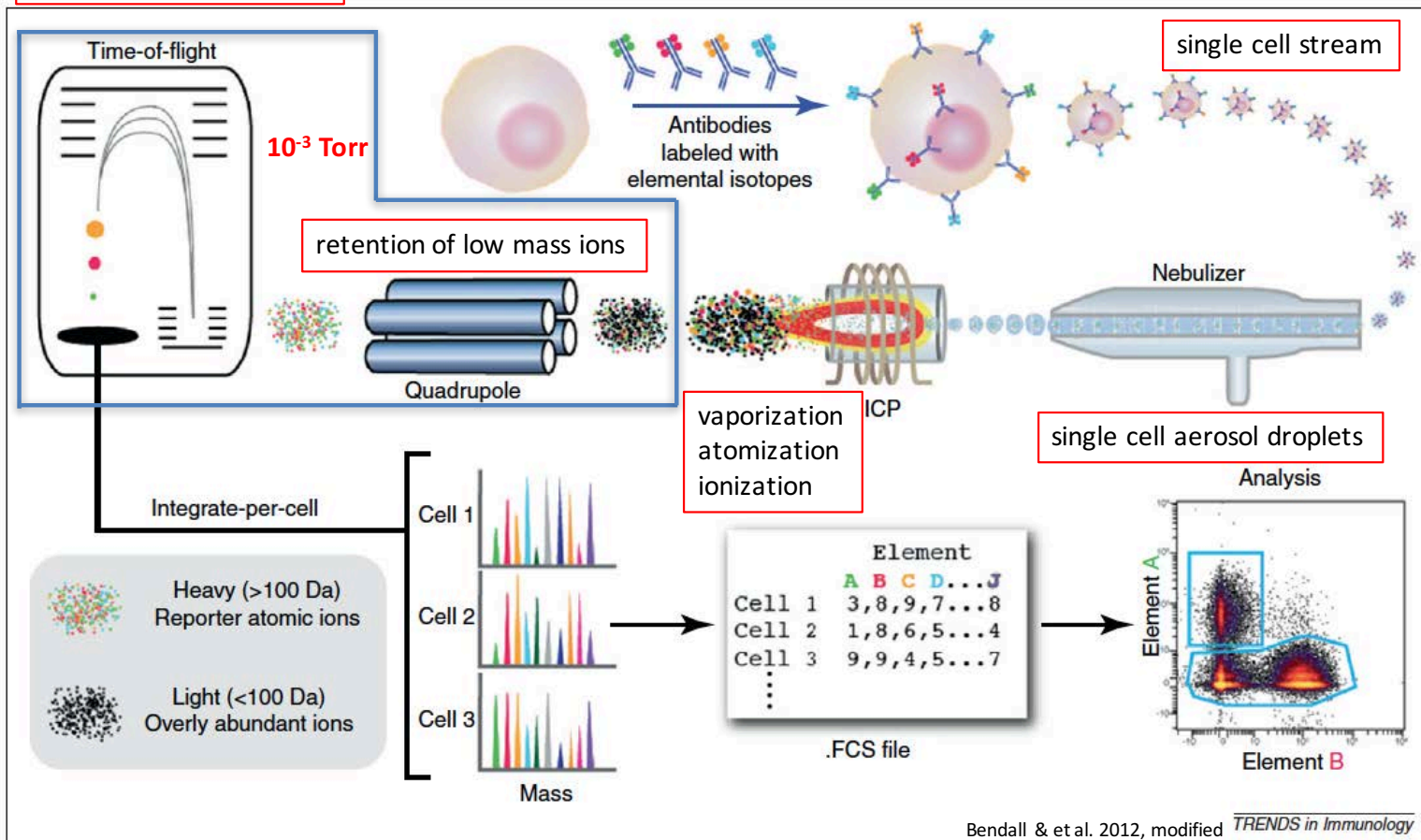


Zellbiologie – High-throughput approaches

Massenzytometrie (CyTOF): die nächste Generation der Durchflusszytometrie

Separation of ions $\rightarrow m/z$

1 Torr = 0.00133322 bar



Bio-/Medizininformatik:

- Datenspeicherung
 - Datenmanagement
- Datenanalyse:
 - Automatisierte Analyse mittels:
 - Algorithmen
 - Maschinellem Lernen
 - ...

