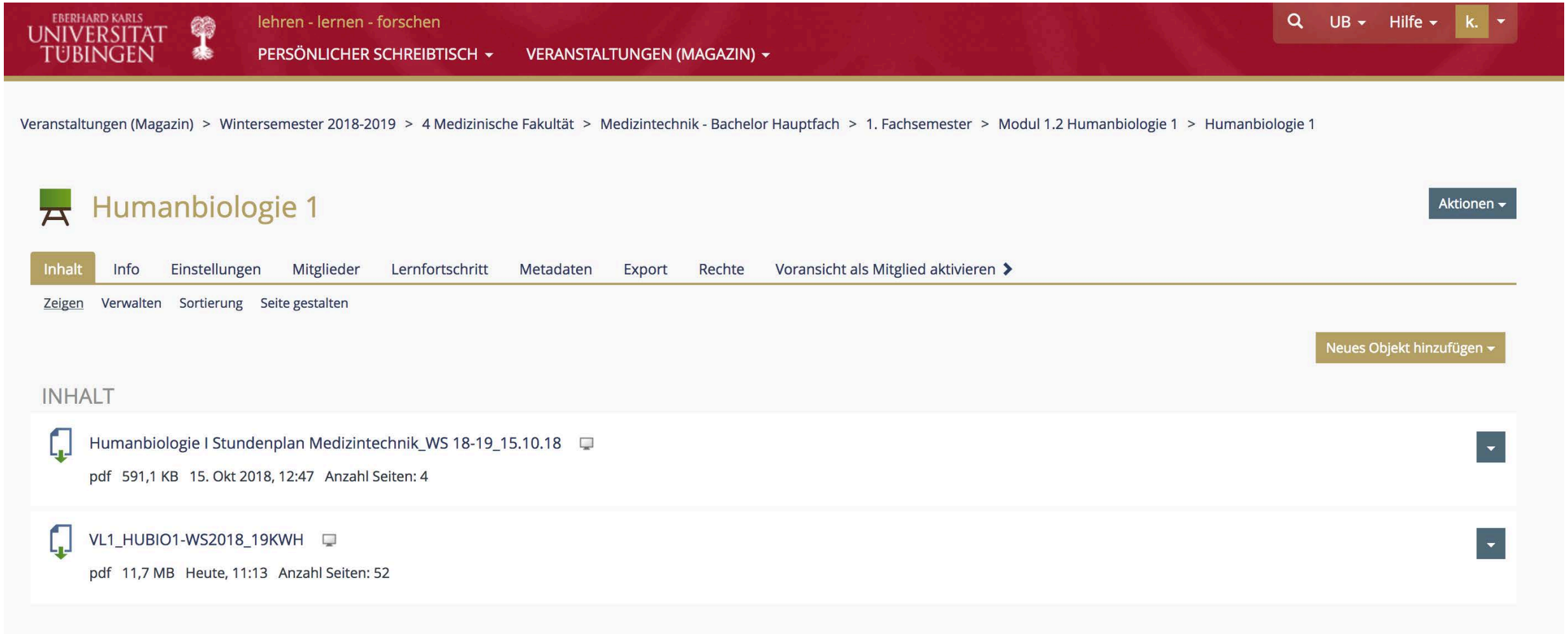
Humanbiologie I – online Infos zur Veranstaltung



Die Inhalte sind OHNE Passwort zugänglich !

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

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

Zelluläre Organisation

Kennzeichen einer lebenden Zelle

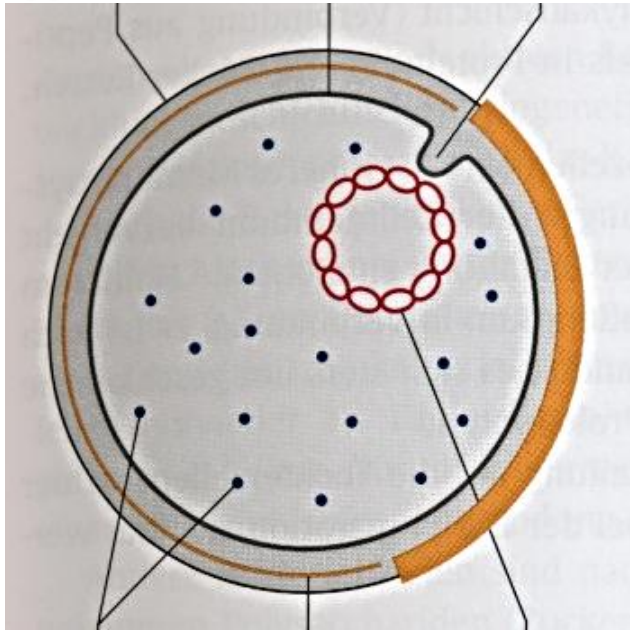
- Zellen entstehen immer aus Zellen
- Jede Zelle hat einen kompletten Satz an Erbanlagen
- Das zentrale Dogma der Zell- und Molekularbiologie besagt, dass der Informationsfluss immer in Richtung DNA - Protein verläuft
- Das Genom ist zur identischen Selbstvermehrung befähigt
- Zellen sind differenzierungsfähig
- Zellabgrenzung nach außen erfolgt durch eine Zellmembran
- Zellen sind komplexer organisiert als ihre Umgebung
- Zellen sind „offene Systeme“ im Fließgleichgewicht
- Energiespeicherung erfolgt in Form von ATP (Adenosintriphosphat)

Prokaryotische vs. eukaryotische Zelle

Bakterien-Zelle
Prokaryont

äußere Lipiddoppelschicht

Zellmembran



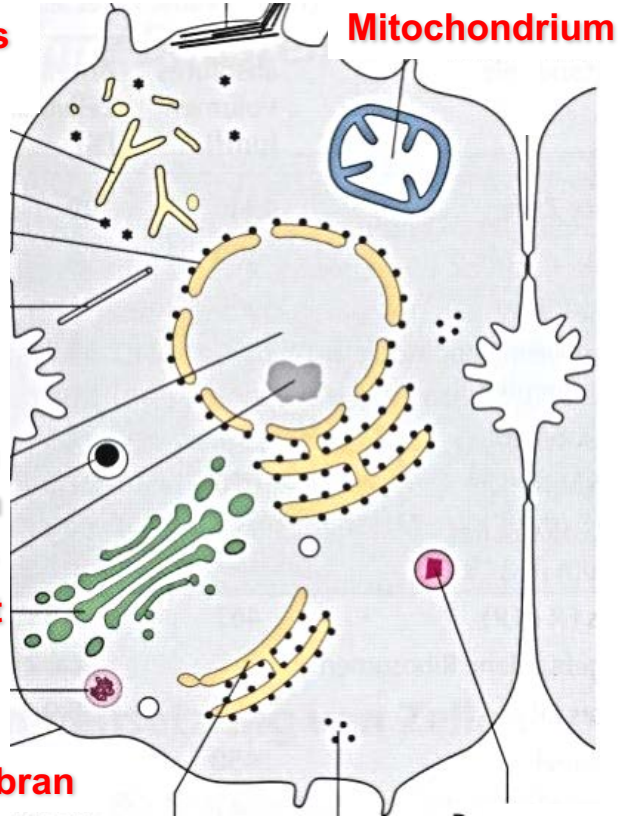
Ribosomen

Nukleoid (nackte DNA)

Tierische Zelle
Eukaryont

glattes Endoplasmatisches Reticulum

Mitochondrium



Zellkern

Lysosom

Nucleolus

Golgi-Apparat

Sekretvesikel

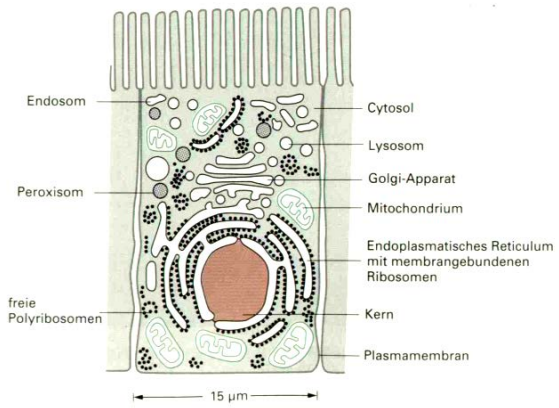
Zellmembran

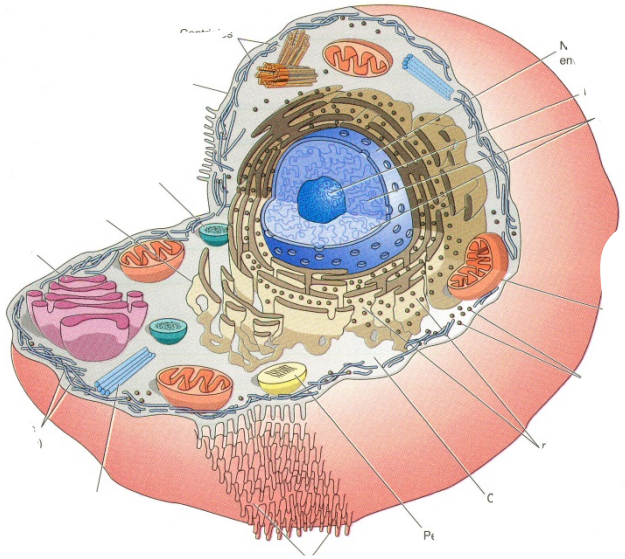
Peroxisom

Endoplasmatisches Reticulum mit Ribosomen

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Strukturen eukaryotischer Zellen





- kleinste Baueinheit eines Organismus

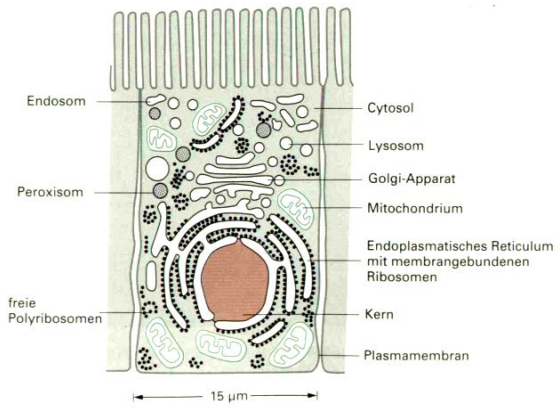
- Träger der Lebenserscheinungen

- zusammen mit den zwischen den Zellen gelegenen Materialien bauen sie die Strukturen des Körpers auf

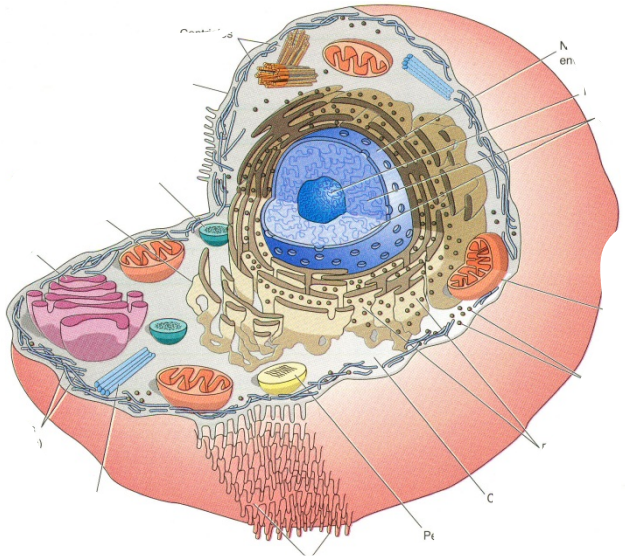
- alle Zellen von Tier- und Pflanzenspezies sind nach einem relativ einheitlichen Bauplan angelegt und dies trotz der Tatsache, dass Zellen unterschiedliche Organismen bzw. unterschiedliche Organe in einem Körper unterschiedliche Form und Größe haben können.

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Strukturen eukaryotischer Zellen



- nachdem alle Zellen aus einer befruchteten Eizelle hervorgegangen sind, spezialisieren sie sich durch Differenzierungsvorgänge und übernehmen spezifische Aufgaben

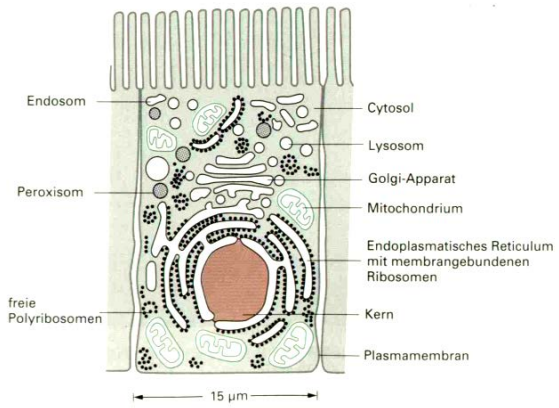


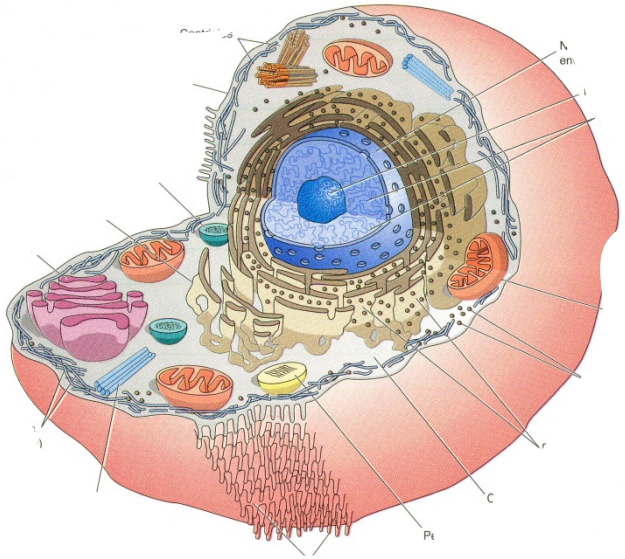
- entsprechend ihrer Funktion haben Zellen eine bestimmte Gestalt und Form

- Gestalt und Form der Zellen kann u.U. auch für bestimmte diagnostische Zwecke herangezogen werden.

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellgröße





…variiert je nach Funktion:

- Nervenzellen: 0.12 mm – 0.2 mm (bzw. 120 µm – 200 µm), d.h. sie sind mit bloßen Augen noch sichtbar; viele Nervenzellen haben zudem noch Fortsätze die bis zu 1 m lang bzw. länger sein können

- Gliazellen des Gehirns, Spermien und Erythrozyten sind die kleinsten Zellen des menschlichen Organismus:

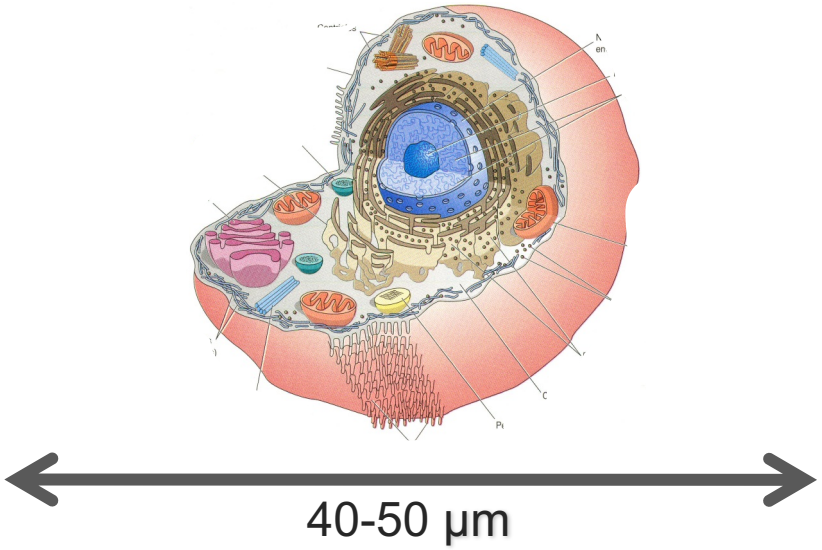
Gliazellen:	4-5µm
Spermien:	3-5 µm
Erythrozyten:	ca. 7.5 µm

→ mittlere Zellgröße: 30-50 µm

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellgröße

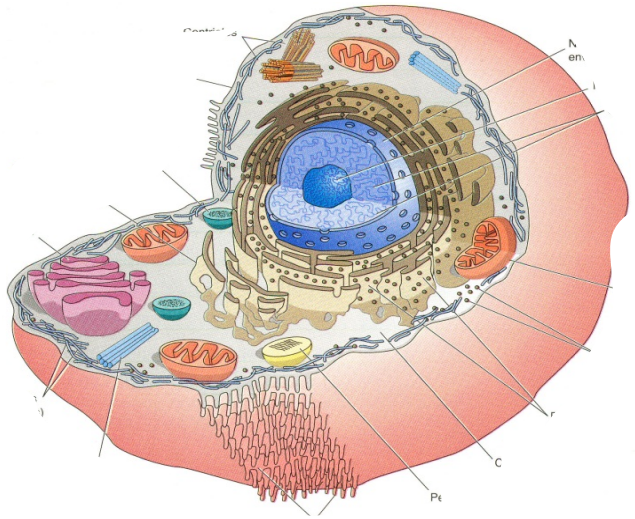
- Gesamtzahl der Zellen des Menschen: 10^{14}
- Besiedelung des Menschen mit 10^{15} Bakterien



Legte man die durchschnittlich nur 40-50 µm kleinen Zellen aneinander, reichen sie 4 Mio. km weit - oder 100-mal um die Erde.

Zellgröße

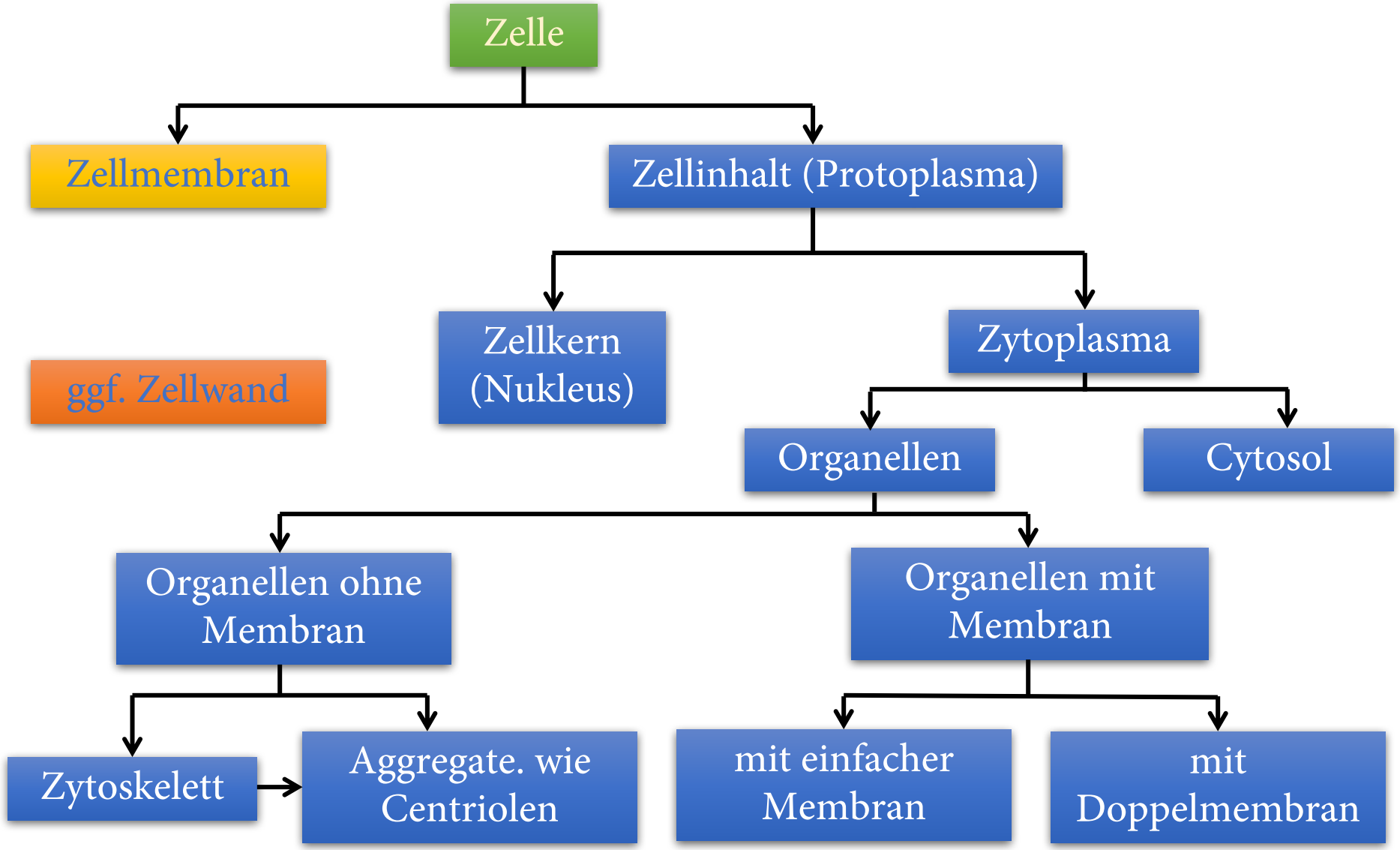
Im erwachsenen Menschen sterben in jeder Sekunde rund 50 Millionen Zellen ab. Aneinandergelegt ergibt dies eine ca. 2 km lange Zellenkette. In jeder Sekunde werden aber *beinahe* genauso viele Zellen neu gebildet, d.h. die Bilanz ist fast ausgeglichen.



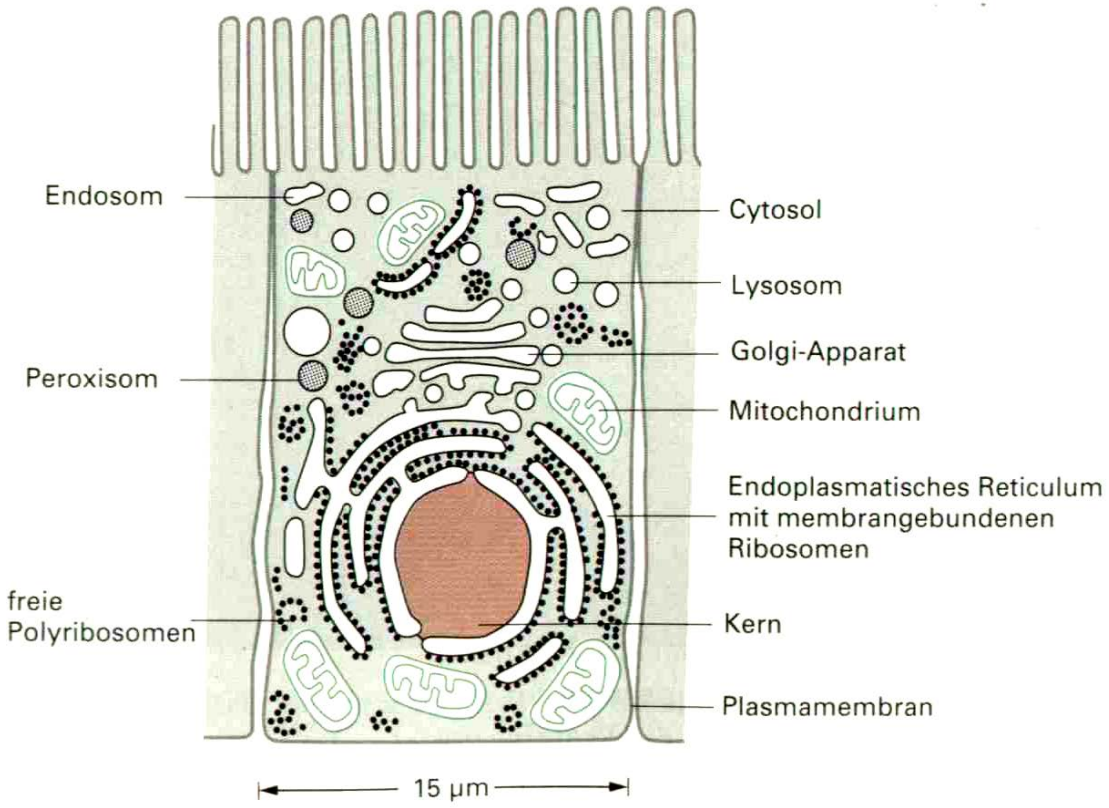
Von den ca. 20 Milliarden Nervenzellen im Gehirn gehen täglich bis zu 100.000 zugrunde.

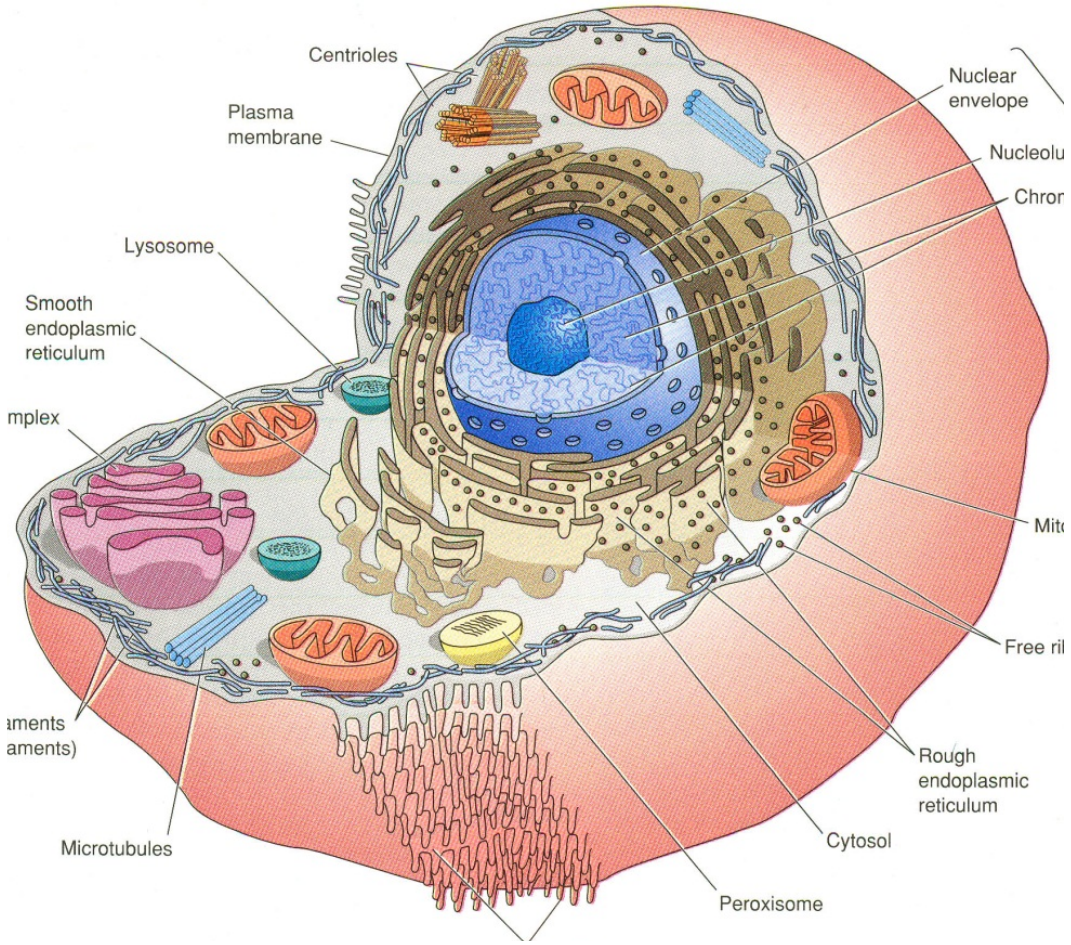
Dieser Verlust entspricht in etwa der Größe eines Fliegenhirns, aber nur dem 200-Tausendstel unseres Hirnzellenvorrats.

Gliederung höherer Zellen



Zellstrukturen

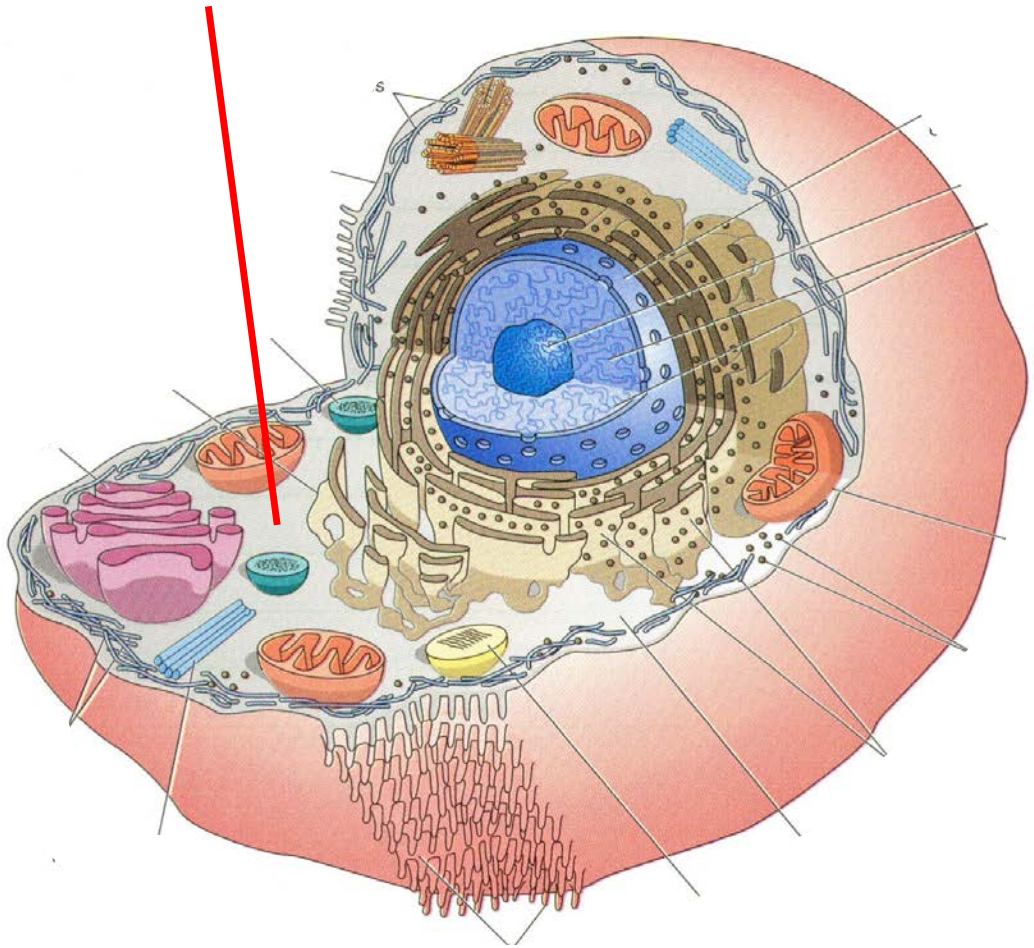




Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellstrukturen: Zytoplasma / Cytosol

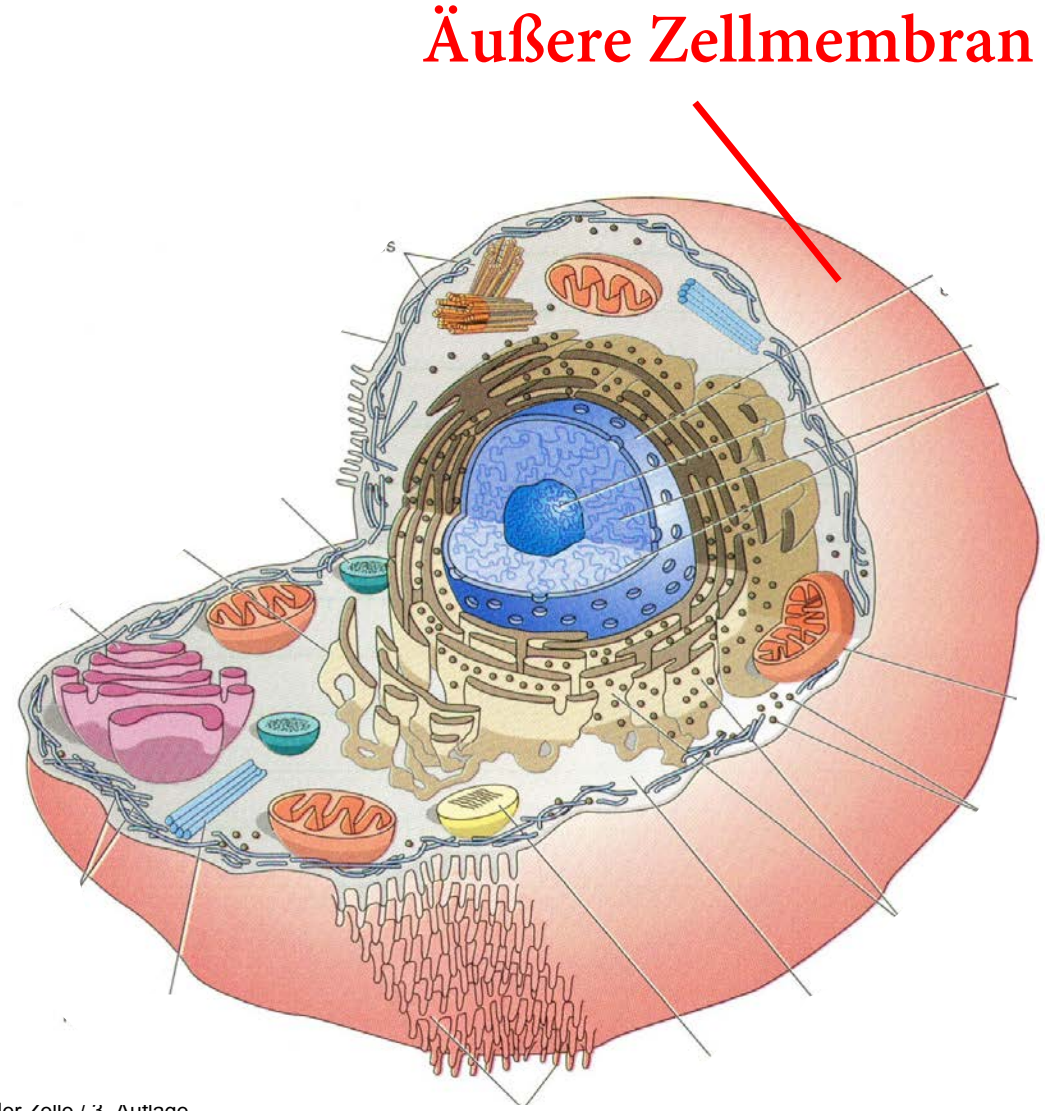
Zytoplasma / Cytosol



- das Zytoplasma ist der gesamte, das Innere der Zelle darstellende bzw. den Zellkern umgebende Zellinhalt
- es besteht zu ca. 70 % aus Wasser und zu ca. 30 % aus Eiweiß / Protein
- das Cytosol einer Zelle beinhaltet bis zu ca. 10.000 verschiedene Eiweiß- / Proteinarten mit insgesamt ca. 10.000.000.000 Molekülen
- Proteinmoleküle bauen die verschiedenen intrazellulären Organellen auf

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

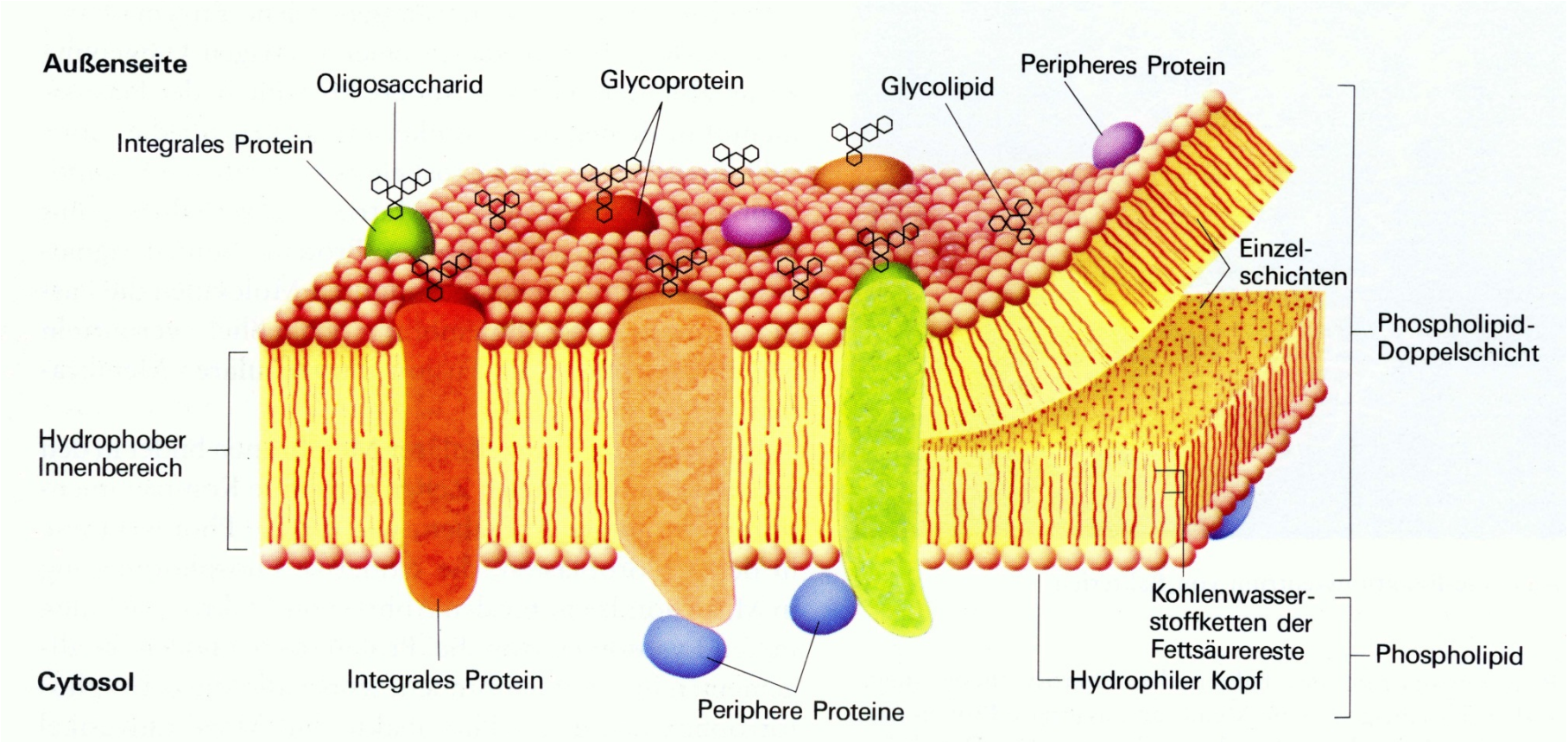
Zellstrukturen: Zellmembran



- die Zellmembran ist Abgrenzung der Zelle nach außen – somit ein „Schutzwall“
- notwendig für die Aufrechterhaltung des Ionen-Gleichgewichtes
- notwendig für den geregelten Transport von Salzen und Nährstoffen
- notwendig für die geregelte Kommunikation mit Nachbarzellen

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellmembran: die Architektur



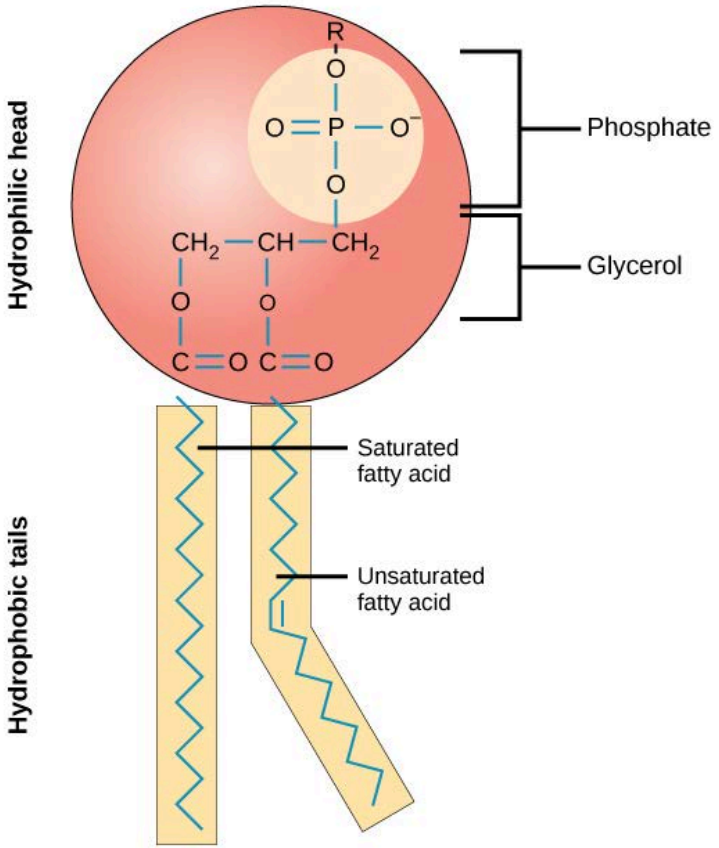
R = Zucker oder Oligosaccharid,
hydrophil = wasserverträglich

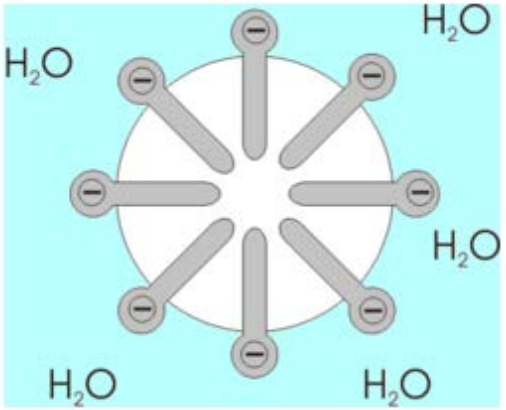
Fettsäurereste

hydrophob = wasserabstoßend

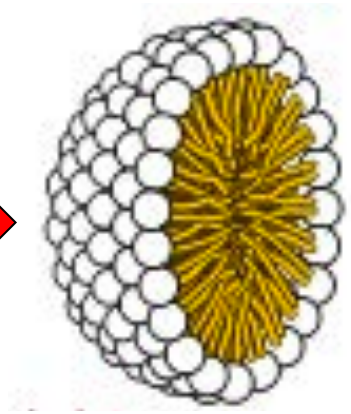
Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellstrukturen: Phospholipid → Zellmembran



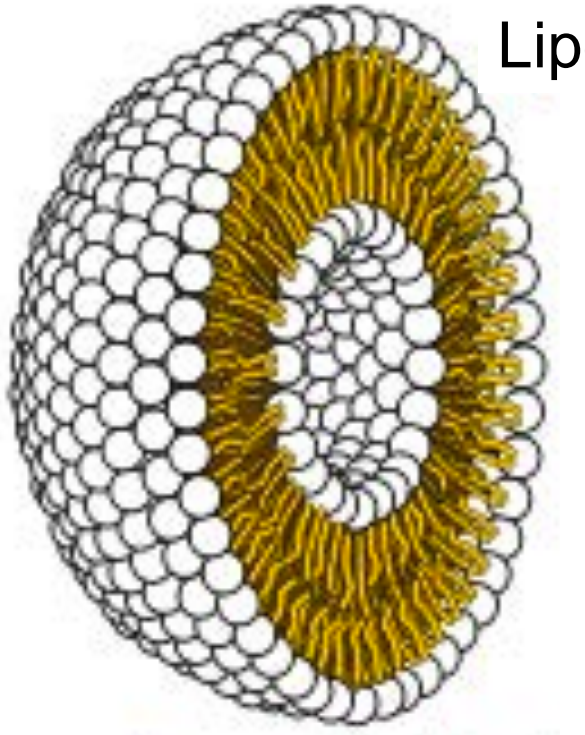


Mizelle



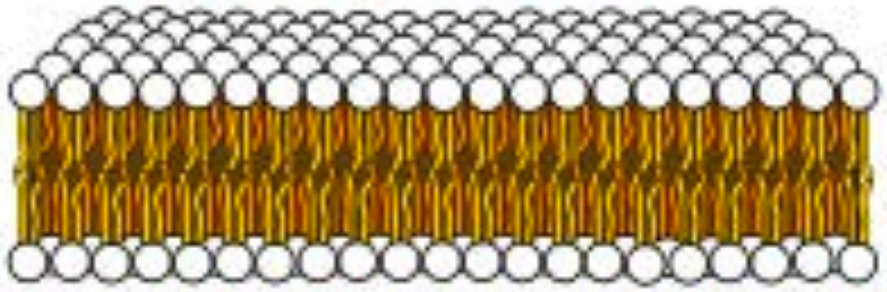
Phospholipid-Moleküle sind amphipathisch !

Zellstrukturen: Phospholipid → Zellmembran

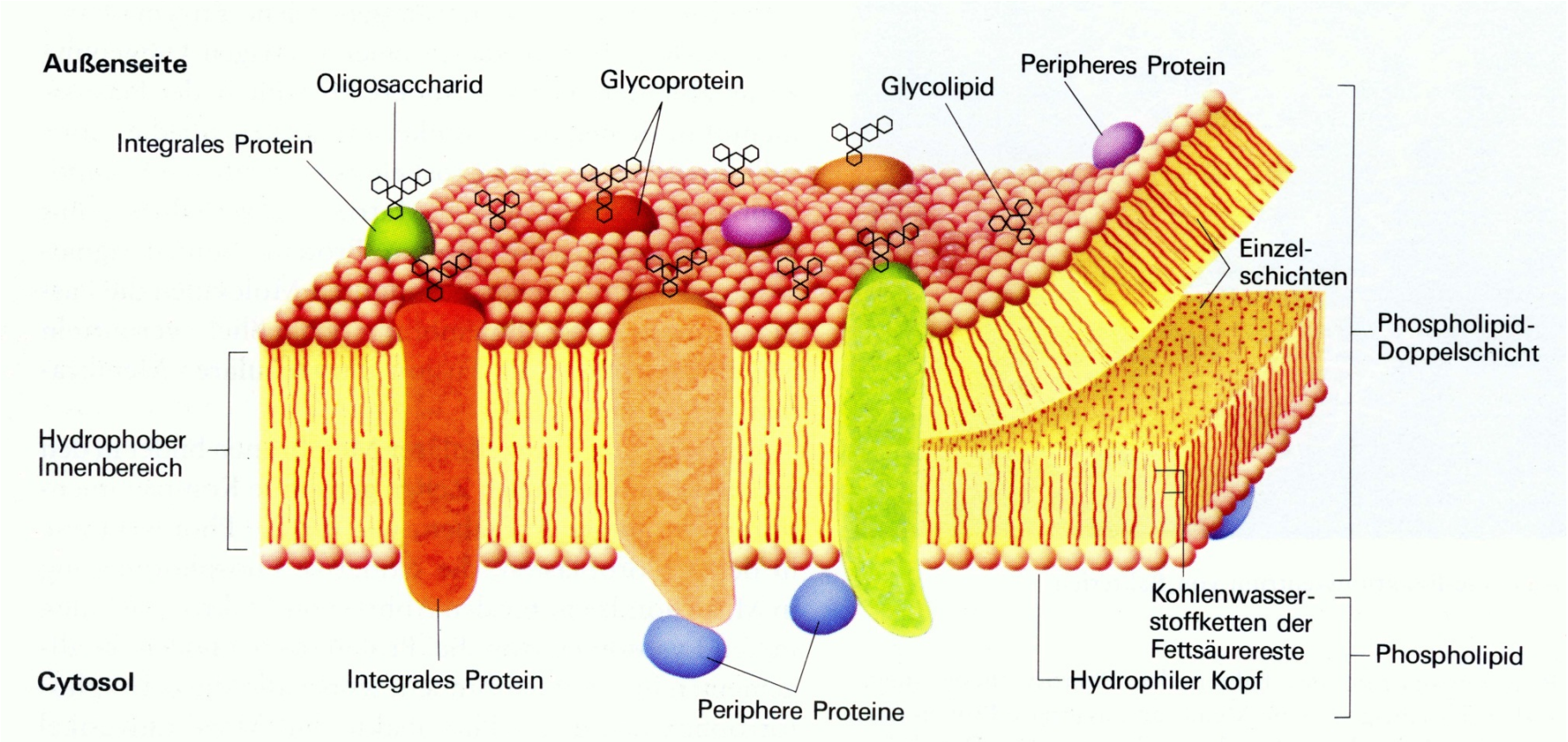


Liposom

Phospholipid-Doppelschicht



Zellmembran: die Architektur



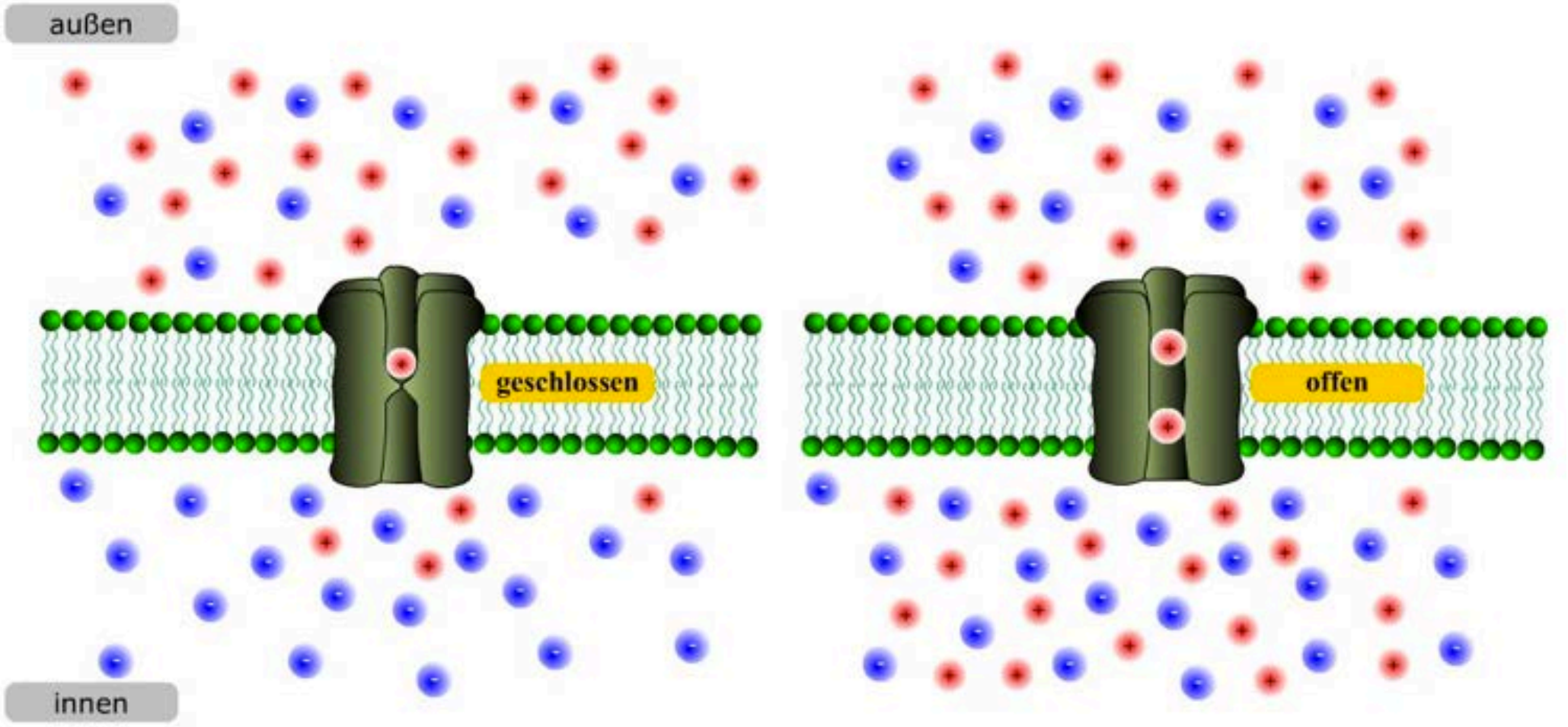
R = Zucker oder Oligosaccharid,
hydrophil = wasserverträglich

Fettsäurereste

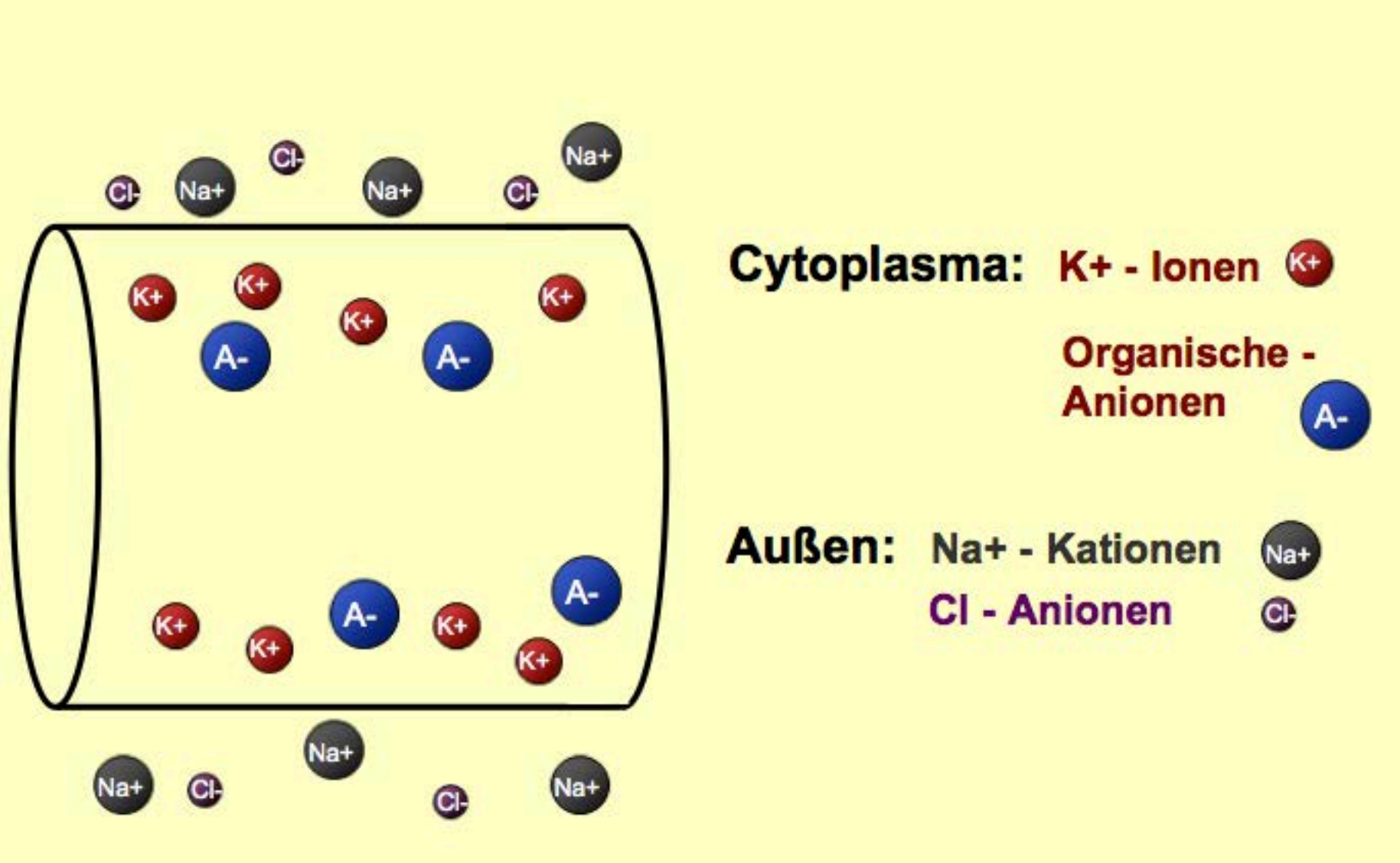
hydrophob = wasserabstoßend

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Zellmembran: Ionenkanäle / Ionentransporter



Ionenverteilung: innerhalb vs. außerhalb der Zelle



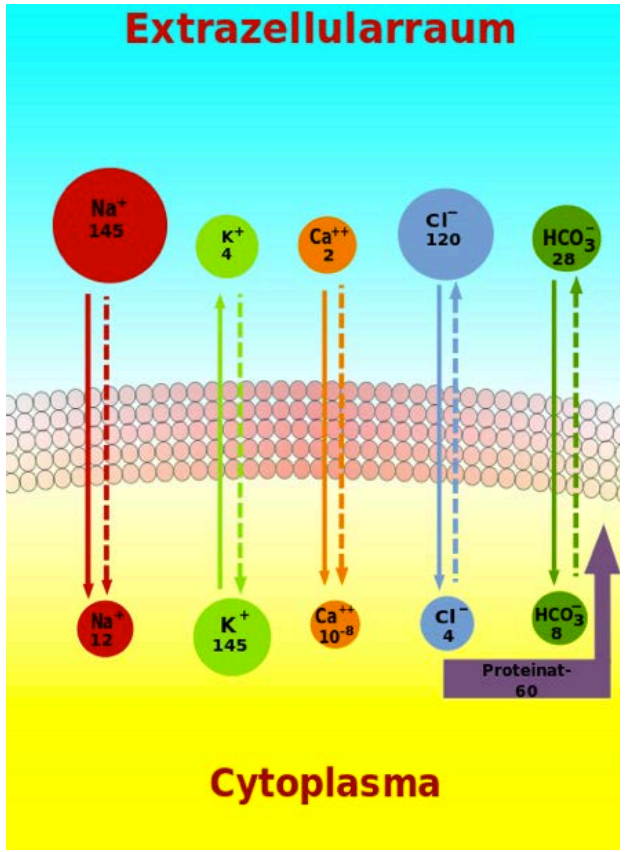
Membranpotential

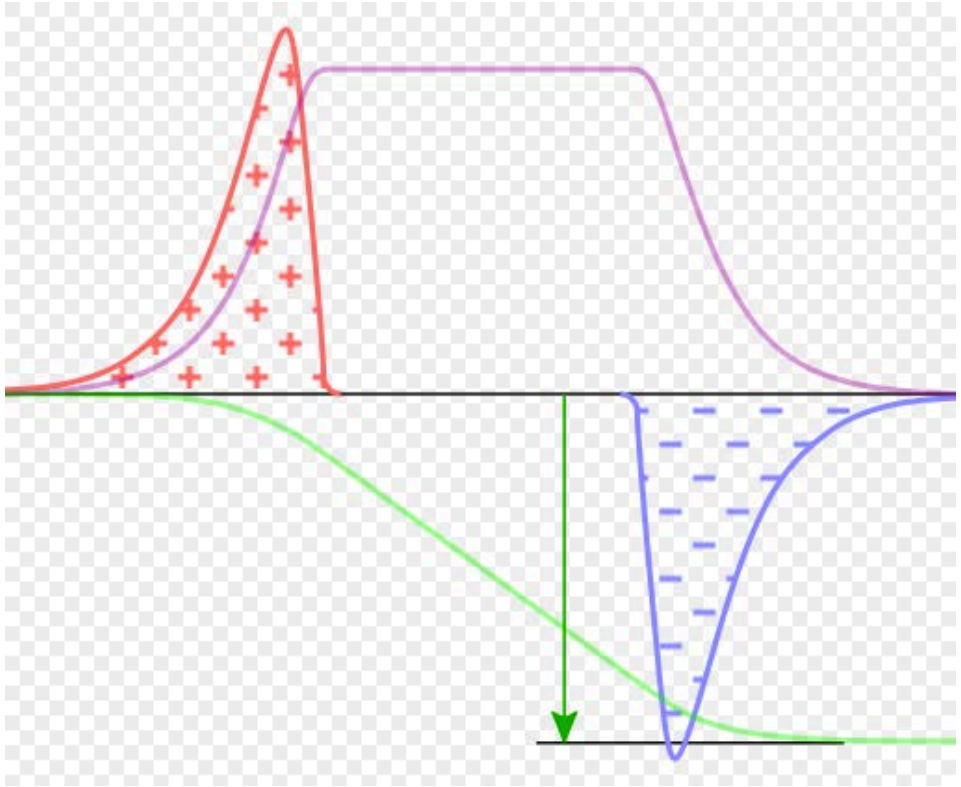
Physiologisch relevante intra- und extrazelluläre Ionen-Konzentrationen beim Menschen

Ion	Konz. intrazellulär (mmol/L)	Konz. extrazellulär (mmol/L)	Verhältnis
Na^+	7-11	122	1:12
K^+	120-155	4-5	30:1
Ca^{2+}	10^{-5}-10^{-4}	2	
Cl^-	4-7	120	1:20
HCO^{3-}	8-10	26-28	1:3
H^+	10-4 (pH 7,0)	$4x10^{-5}$ (pH7,4)	1:2,5

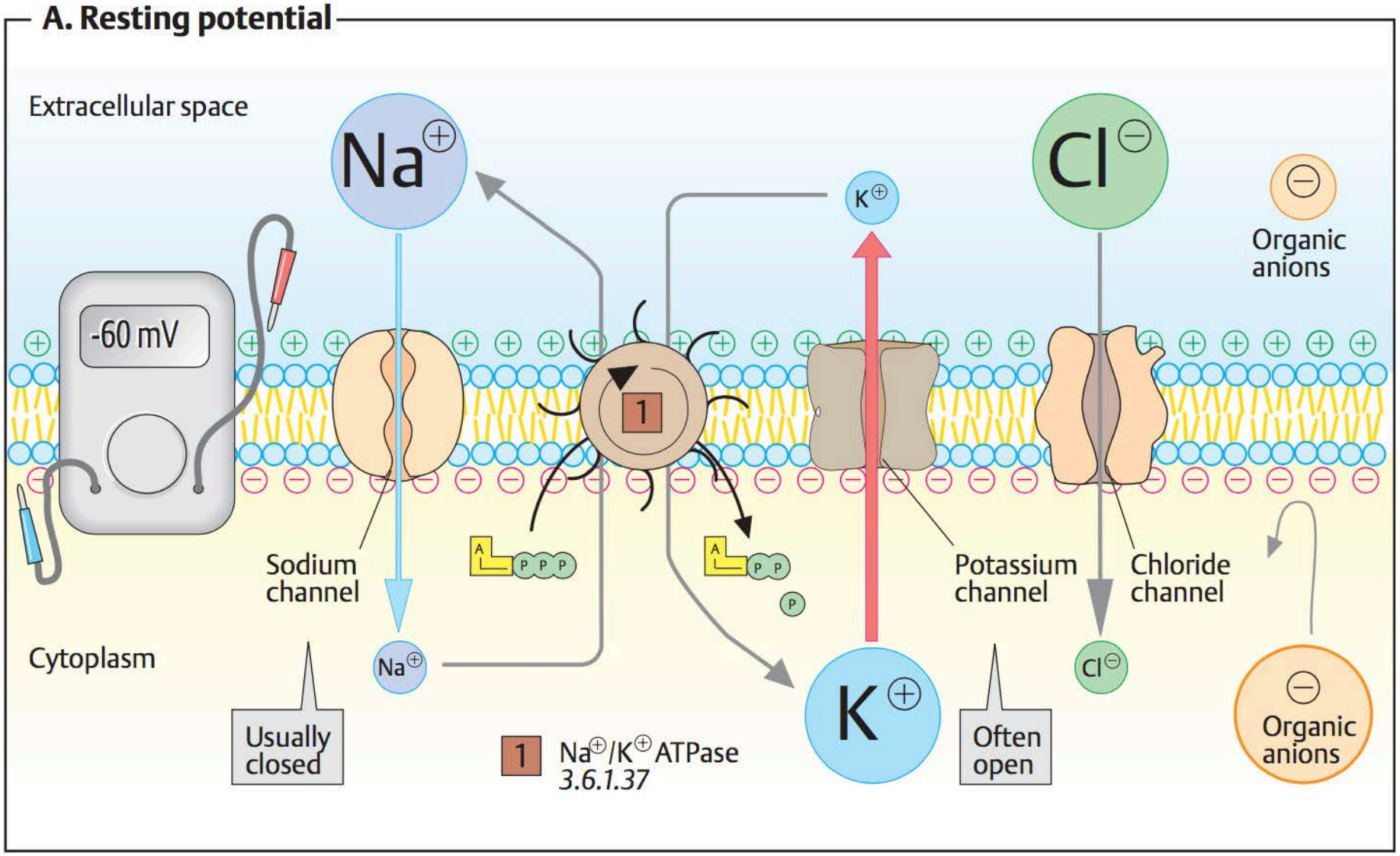
Membranpotential

Die Zellmembran trennt die positiven und negativen Ionen des Zellinneren (Intrazellularraum) vom Zelläußeren (Extrazellularraum). Dadurch wird zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren eine elektrische Spannung aufgebaut : diese nennt man **Membran-Potenzial**





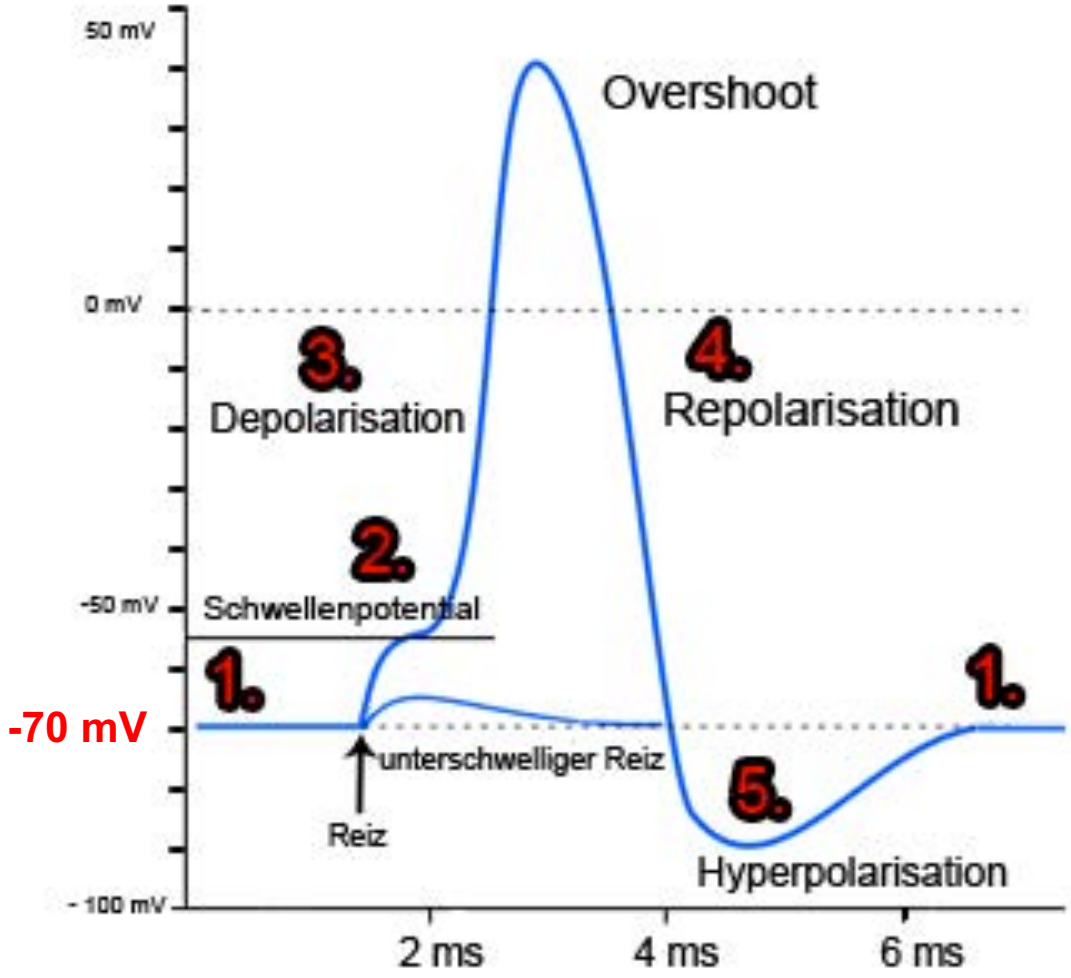
Membranpotential



Quelle: Atlas der Biochemie, Koolmann & Röhm

Ruhe- und Aktionspotenzial

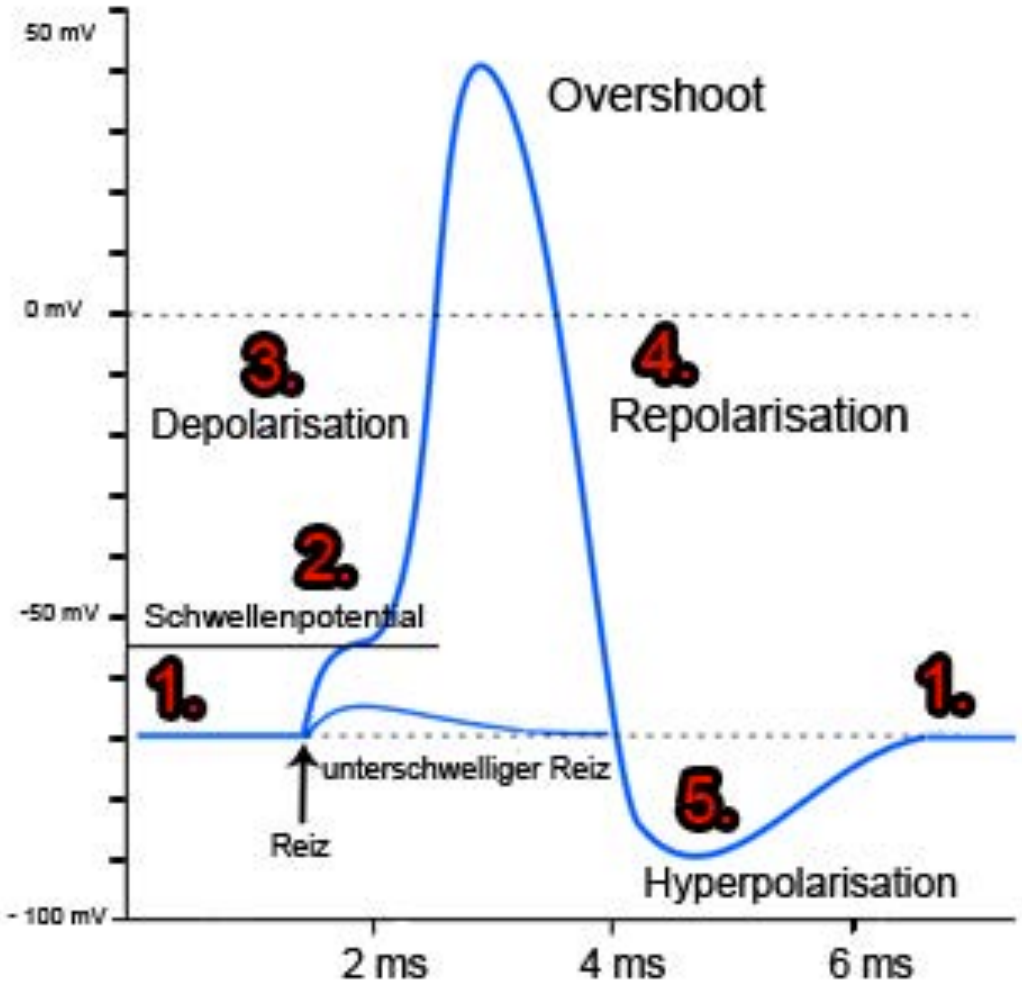
Reizweiterleitung in einer Nervenzelle



Das Ruhepotenzial einer Zelle beträgt zwischen -60 und -90 mV.

Durch einen externen Reiz geht das Ruhepotenzial in das Aktionspotenzial über!

Phasen des Aktionspotenzials



1. Ruhepotenzial

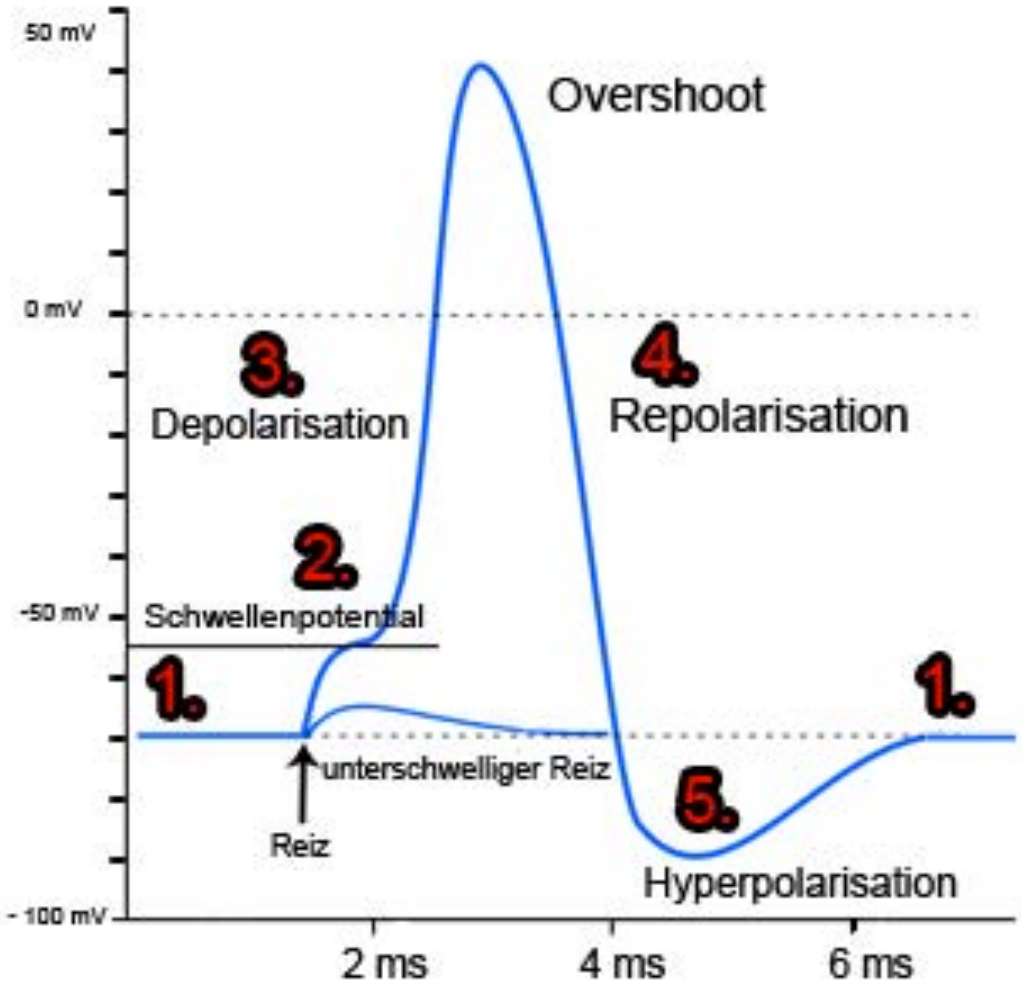
2. Schwellenpotenzial (ca. -50 mV) durch den Reiz muss das Schwellenpotenzial überschritten werden!

3. Depolarisation:

Wird der Schwellenwert über-schritten läuft das Aktionspotenzial ab und Na^+-Kanäle öffnen sich, d.h. von außen strömen schlagartig Na+Ionen in das Zellinnere. Es kommt zur Umpolarisierung, dem sogenannten „Overshoot“.

Der intrazelluläre Raum ist jetzt positiv geladen.

Phasen des Aktionspotenzials

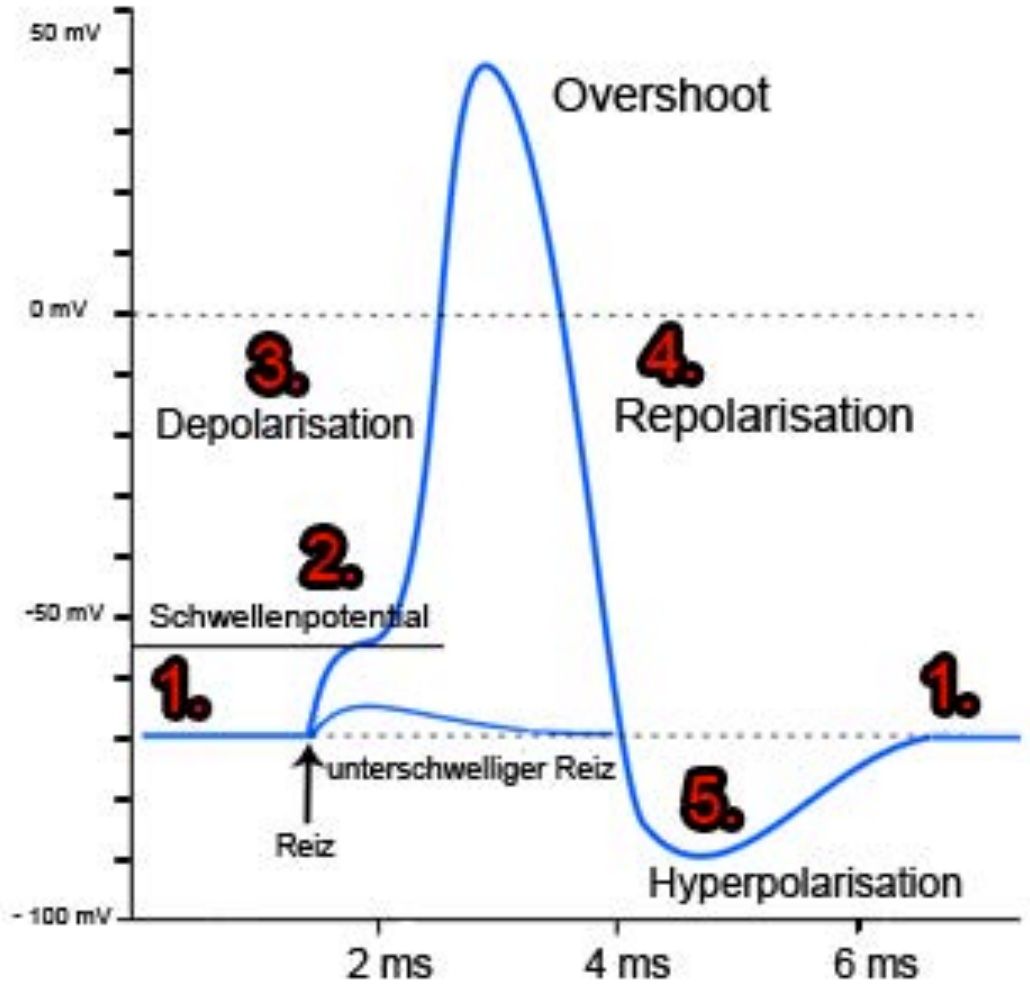


4. Repolarisation:

Die Na+-Kanäle schließen sich wieder. K^+-Kanäle öffnen sich und sorgen dafür, dass Kalium-Ionen aus dem positiv geladenen Zell-innerem nach außen diffundieren können. Dies läuft wegen dem Spannungsunterschied auch relativ schnell ab, denn das Zelläußere ist im Vergleich negativ geladen.

Folge: Die elektrische Spannung im Zellinneren sinkt wieder.

Phasen des Aktionspotenzials

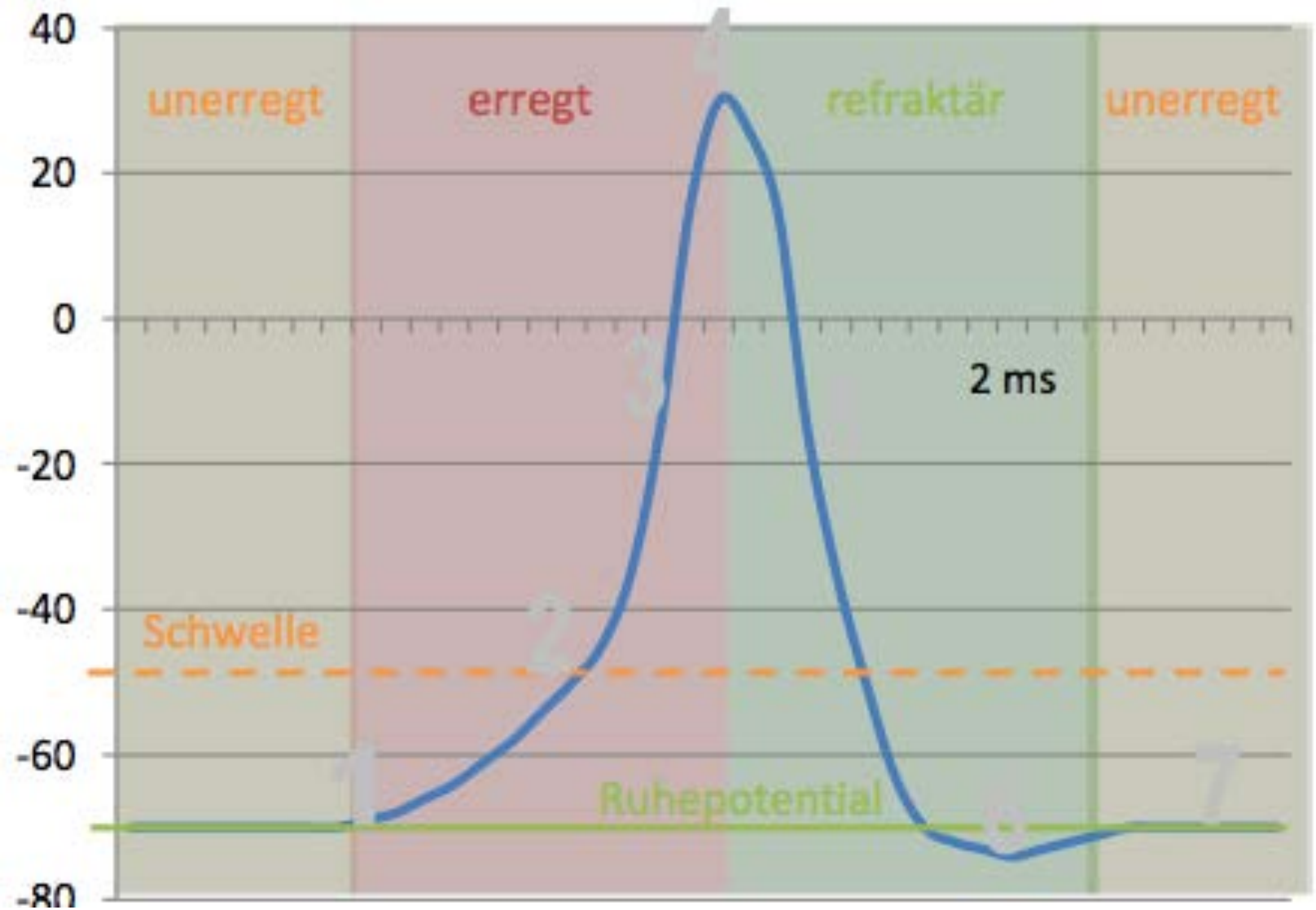


5. Hyperpolarisation:

Die K^+-Kanäle schließen sich. Im Vergleich zu Na^+-Kanälen sind die K^+-Kanäle jedoch deutlich langsamer und es dauert rund 1-2 ms bis diese komplett geschlossen sind. In der Zeit sind weitere K^+-Ionen nach außen hin diffundiert und die Spannung sinkt unter das eigentliche Ruhepotenzial (Hyperpolarisation).

Nachdem die Na^+-Kanäle sich im Laufe der Repolarisation wieder geschlossen haben, ist ein erneutes Aktionspotenzial unmittelbar darauf nicht möglich. Diese Zeitspanne nennt man auch **Refraktärzeit** und dauert ungefähr 2 ms.

Phasen des Aktionspotenzials



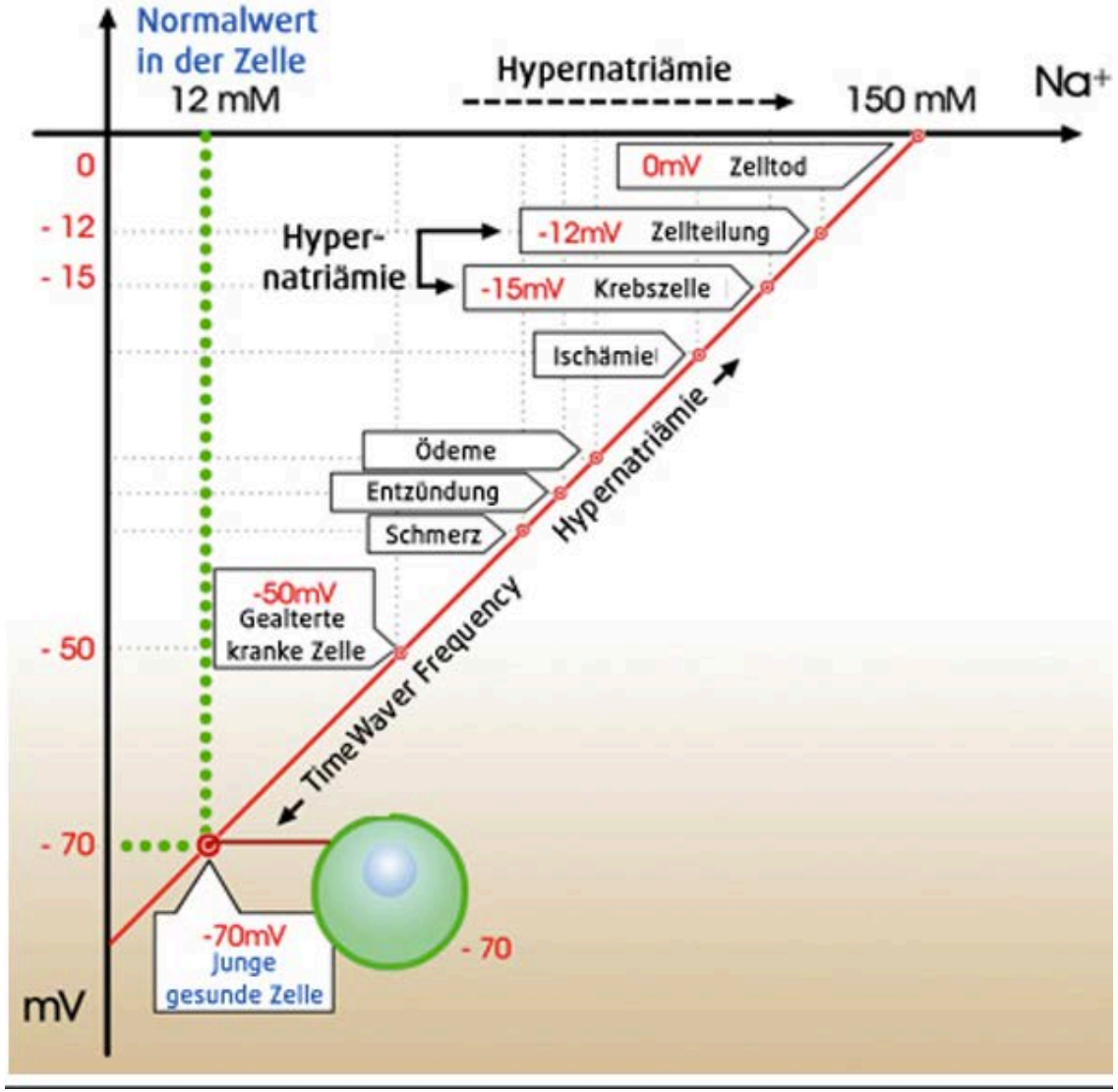
Phasen des Aktionspotenzials

Durch Veränderung des Membranpotenzials kommt es beim Aktionspotenzial zur Weiterleitung einer elektrischen Erregung und damit Zellaktivität!

Der Ablauf des Aktionspotenzials lässt sich in fünf Phasen gliedern:

1. Ruhepotenzial
2. Überschreitung des Schwellenpotenzials
3. Depolarisation
4. Repolarisation
5. Hyperpolarisation

Membranpotenzial



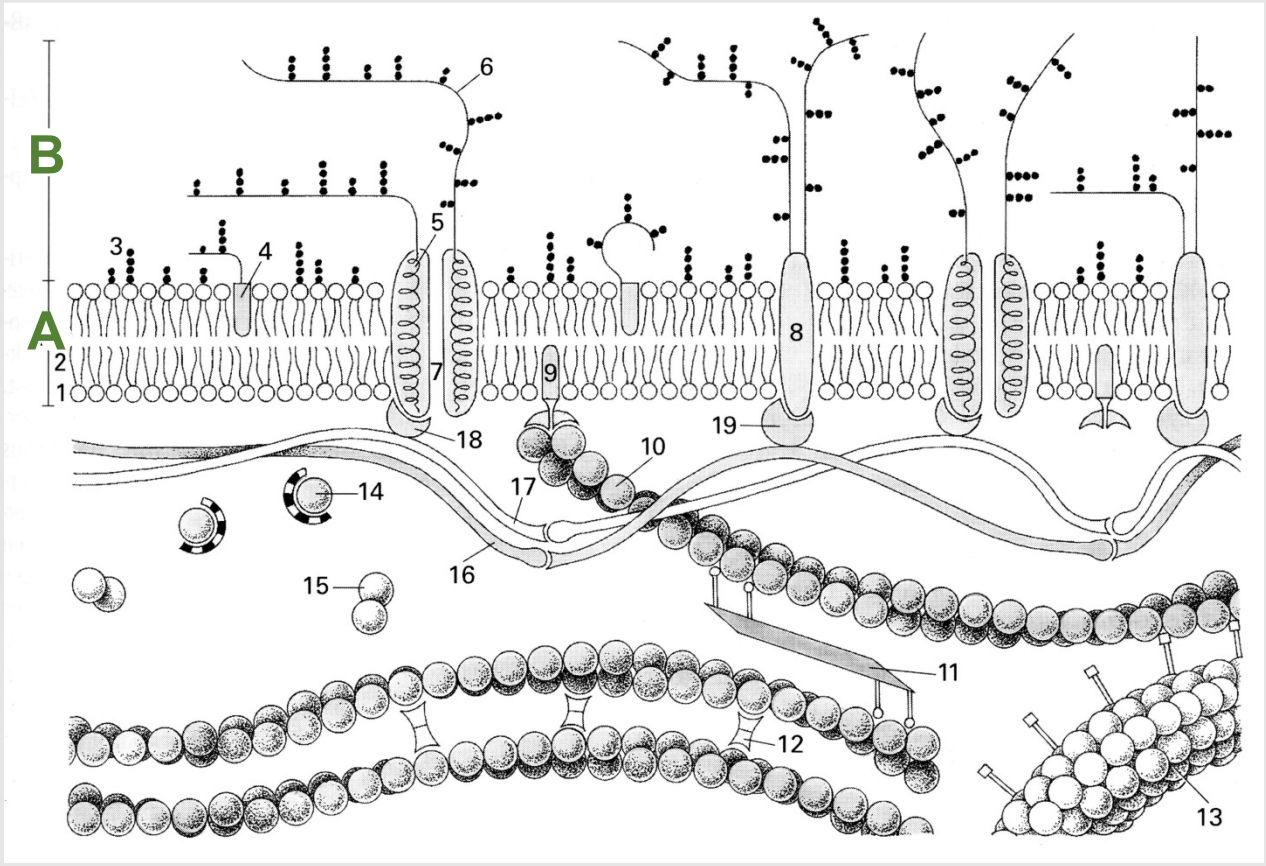
Zellmembran und assoziierte Komponenten

4 Glykoprotein *5,6,7 Membrankanalprotein* *8 Glykoprotein*

3 Glykolipide

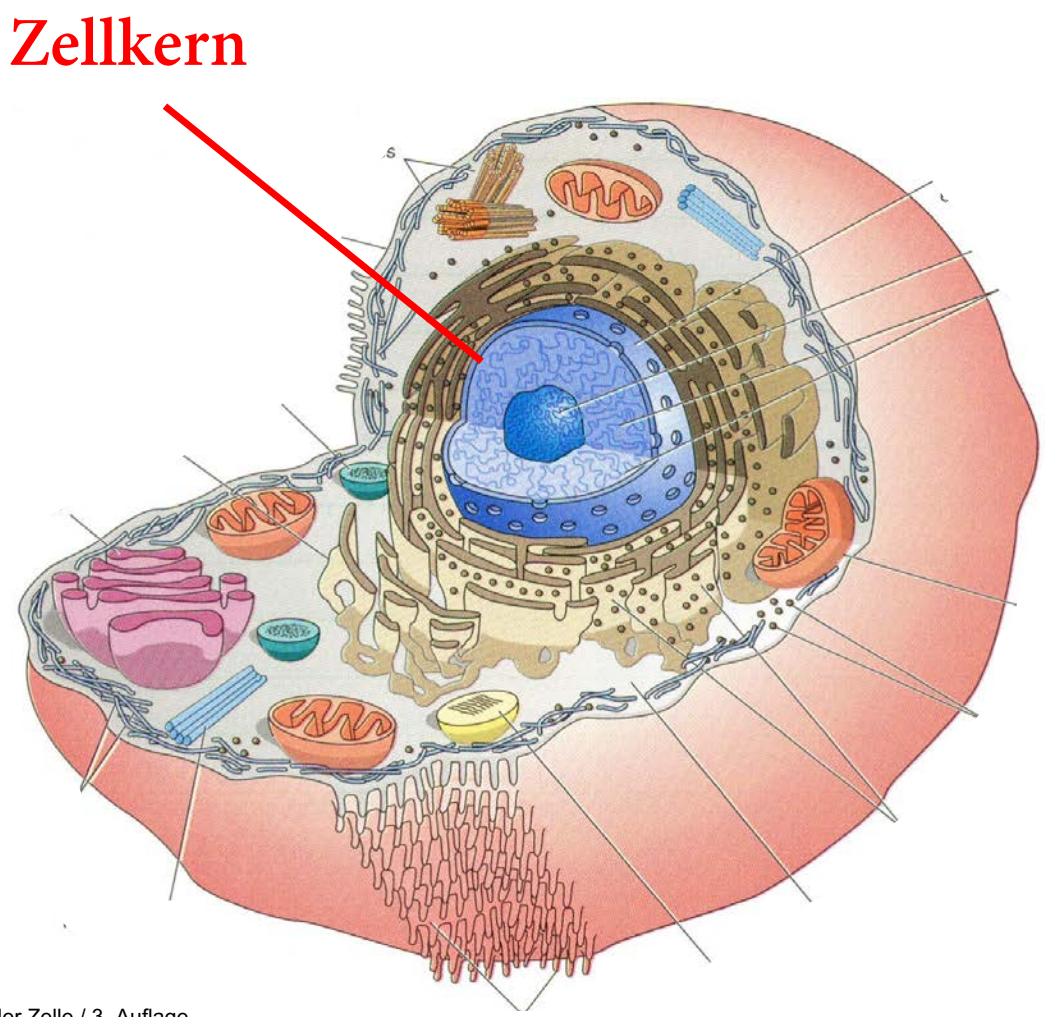
B Glykokalyx

A Phospho-lipidbilayer



14-19 Membranskelettelemente *10,11,12 Aktinfilamente* *13 Mikrotubulus*

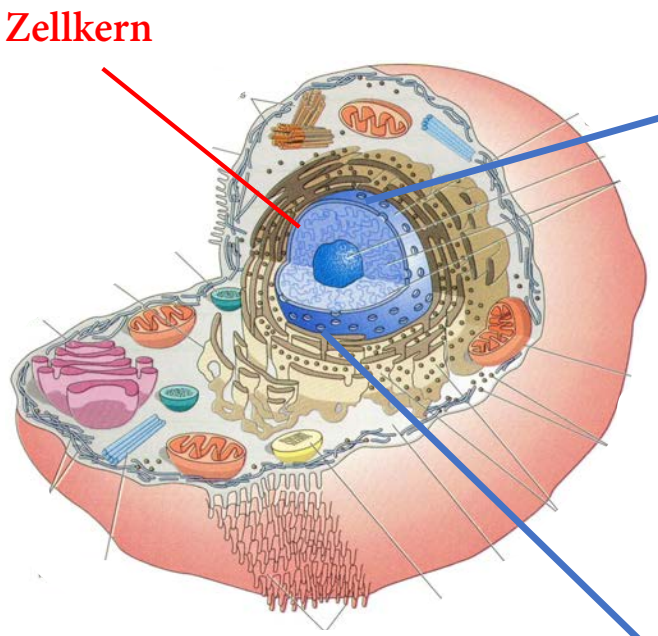
Der Zellkern

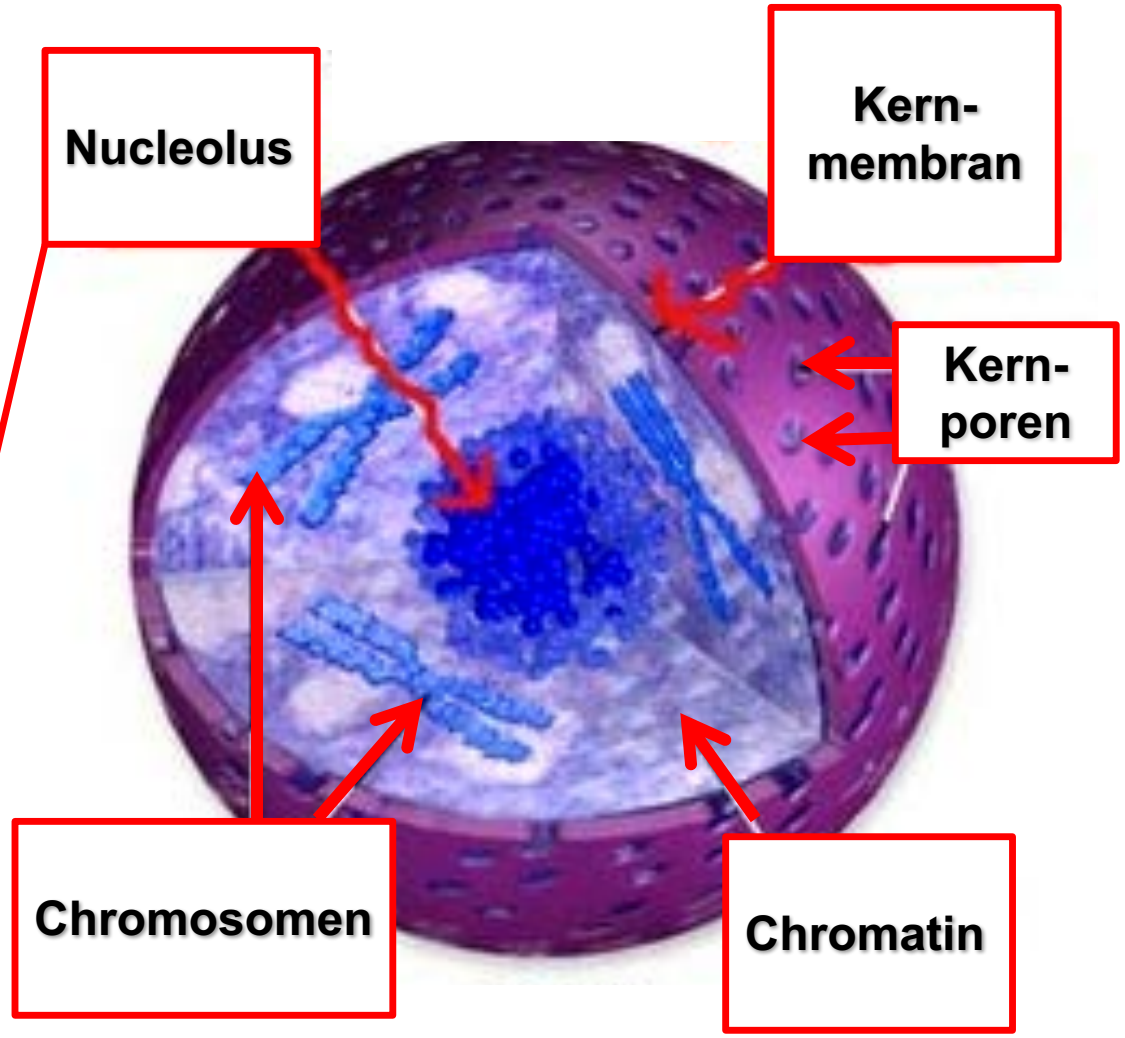


- mit Ausnahme der Erythrozyten haben alle eukaryotischen Zellen einen Zellkern
- Zytoplasma und Kern ergänzen sich zur Funktionseinheit Zelle
- der Zellkern beinhaltet nahezu das gesamte genetische Material einer Zelle
- ist damit die Steuerungs-zentrale der allgemeinen Zellfunktionen

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

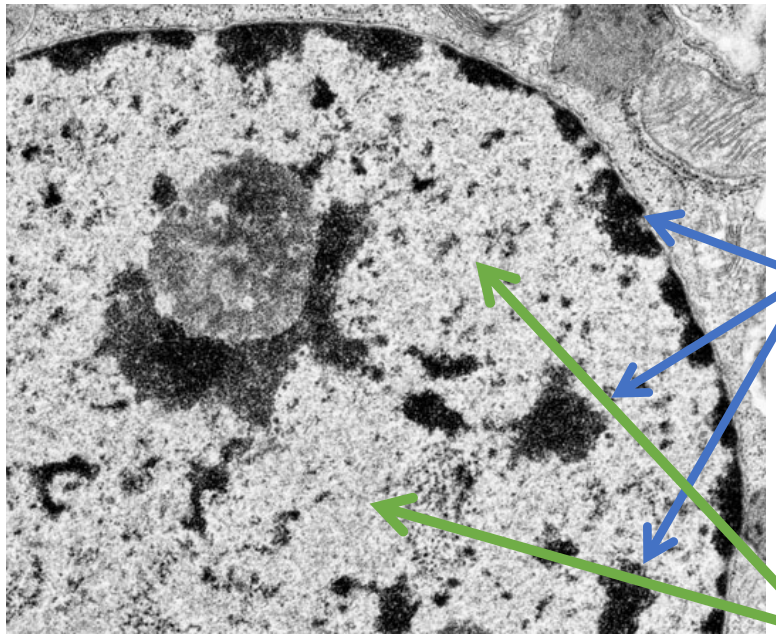
Struktur innerhalb des Zellkerns





Als **Nucleolus** (lat. *nucleolus* „Kernchen“) oder **Kernkörperchen** wird eine Struktur im Zellkern bezeichnet, die hauptsächlich aus Ribonukleinsäure (RNA) und Proteinen besteht. Der Nucleolus ist an der Produktion von Ribosomen beteiligt.

Struktur innerhalb des Zellkerns: Chromatin



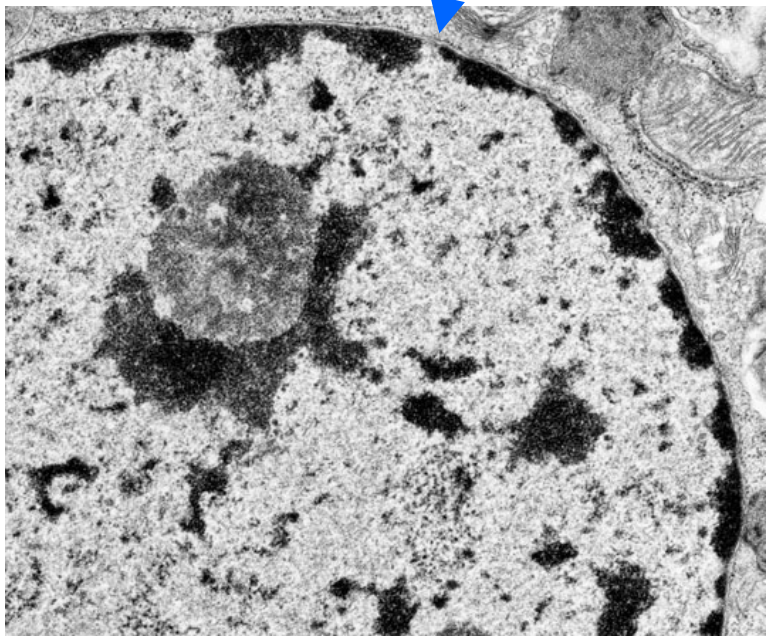
Das genetische Material, d.h. die Desoxyribonukleinsäure (DNS / DNA) liegt im Zellkern je nach Organisationsform im Komplex mit Proteinen (Chromatin) entweder als ***Heterochromatin*** oder als ***Euchromatin*** vor.

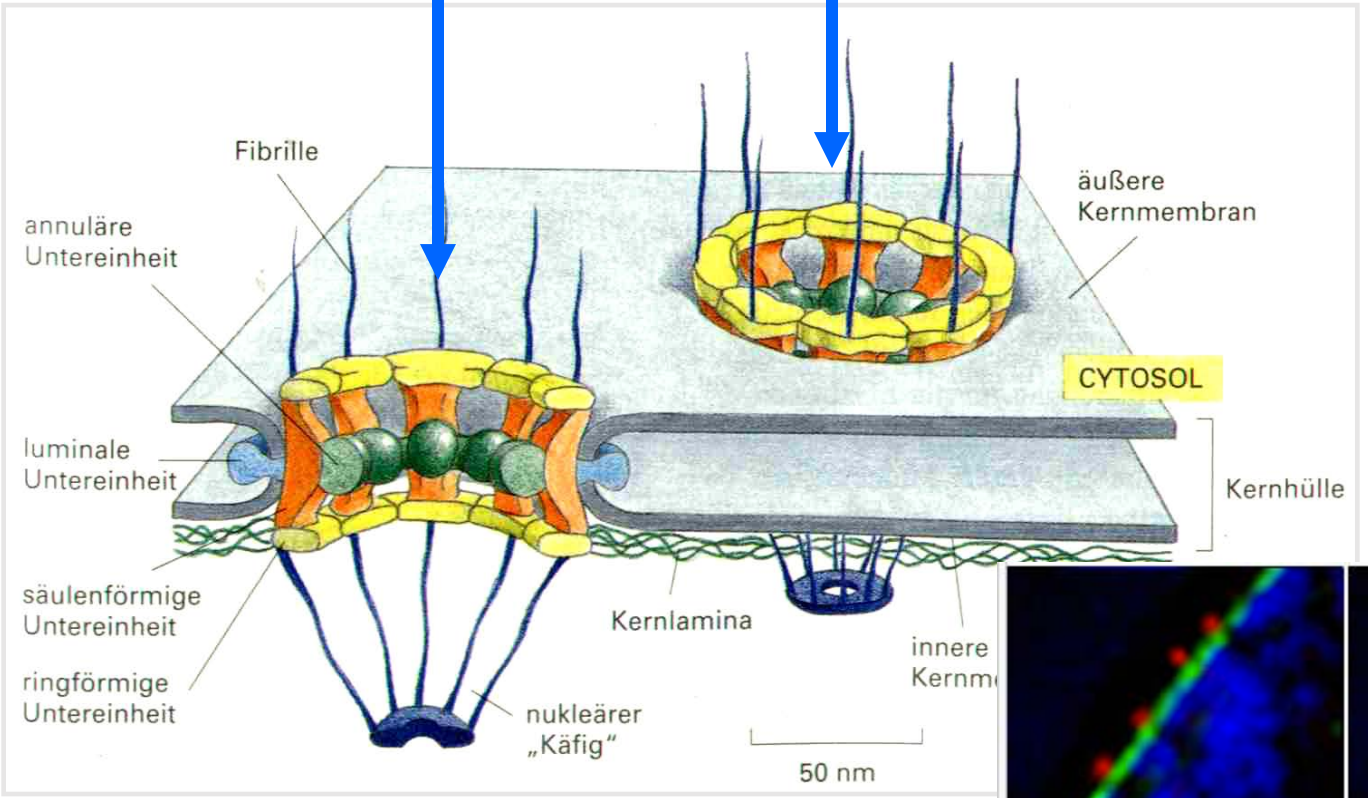
Heterochromatin: ist stark verdichtetes und gut färbbares (dunkles) Chromatin. Die DNA ist hierbei stark an Histon- und Nicht-histon-Proteine gebunden.

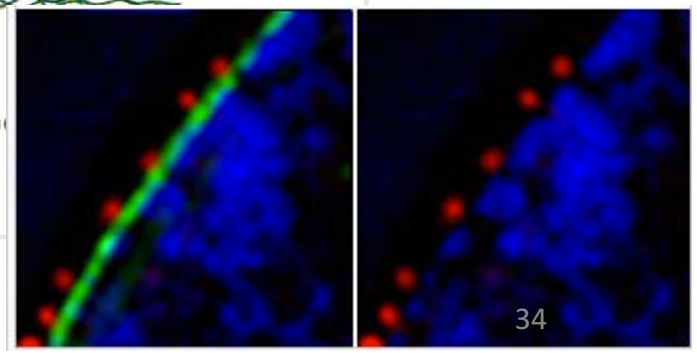
Euchromatin: ist aufgelockertes und geringer anfärbbares (helles) Chromatin. Im Euchromatin befinden sich die meisten, in Form von Genen zur Expression kommenden DNA-Abschnitte.

Zellkern: Struktur der Kernporen

Kernpore







Hutchinson-Gilford-Syndrom

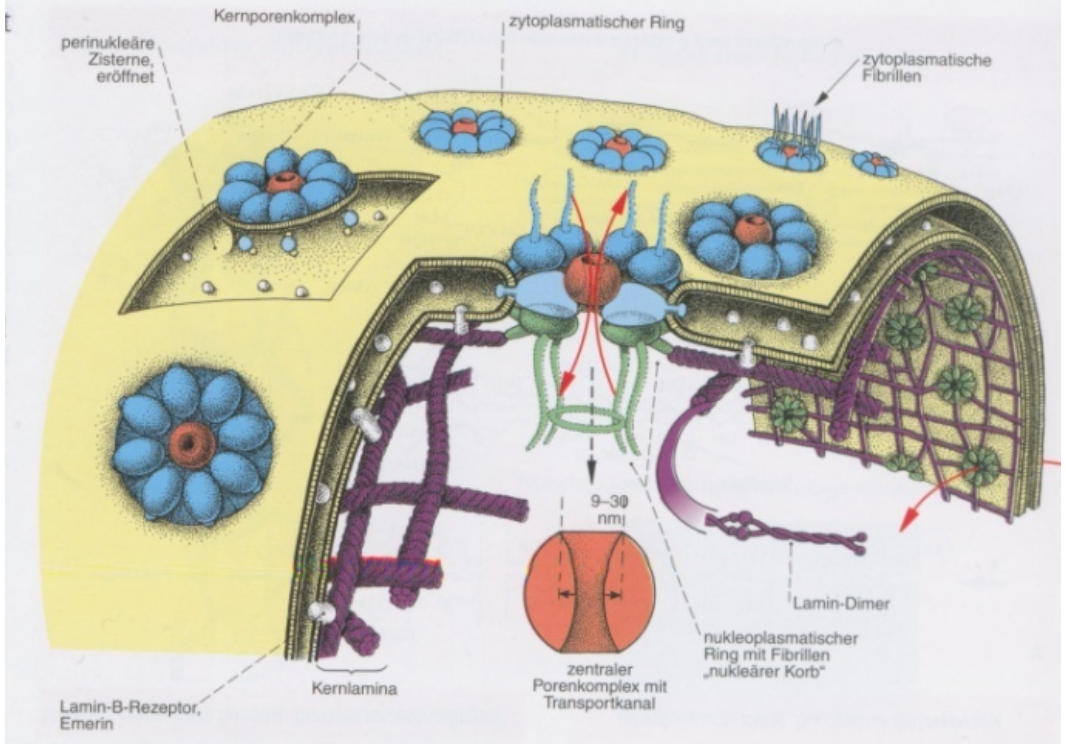
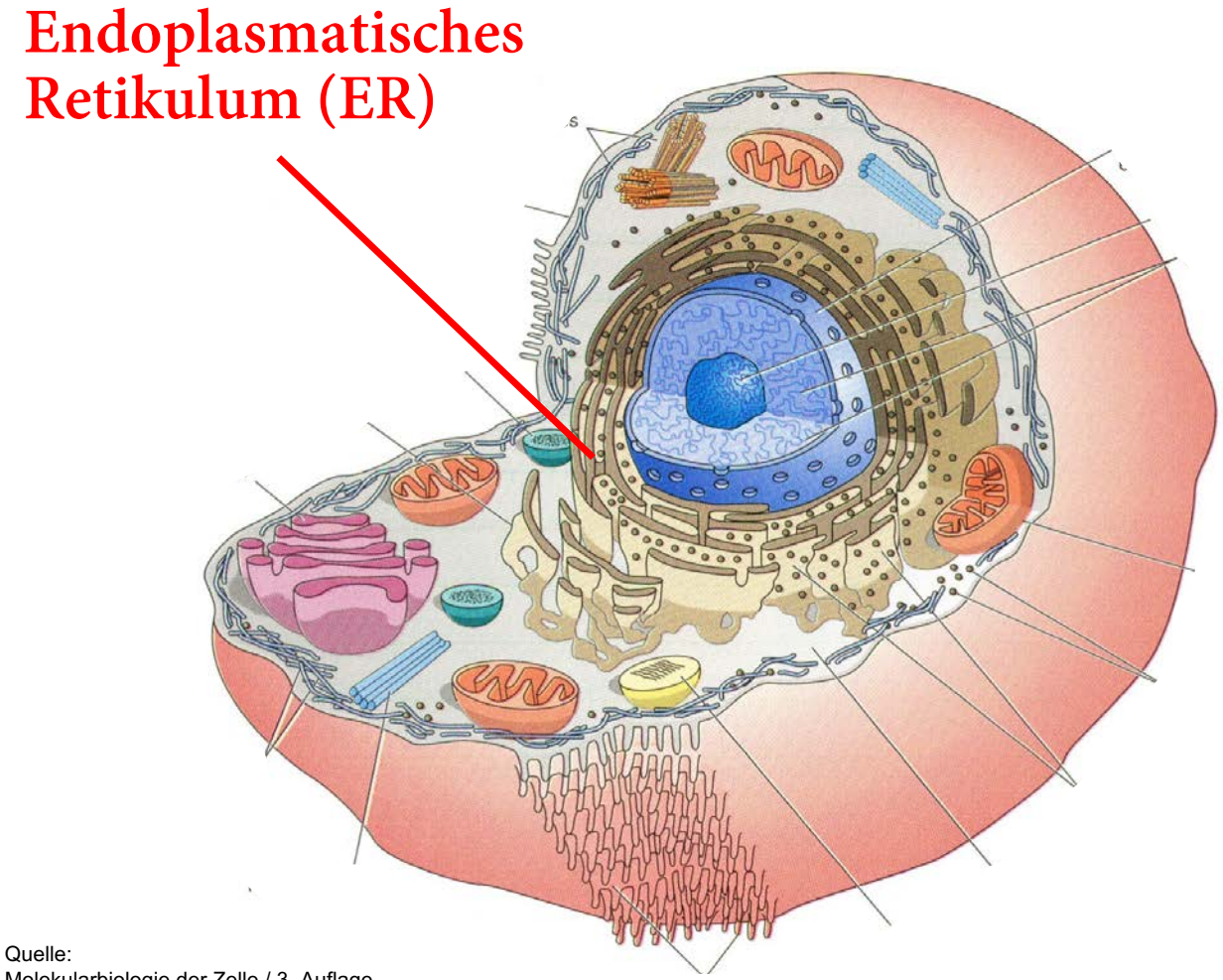


Abb. 2: Fünfjährige Patientin mit Progerie. Mit freundlicher Genehmigung der Progeria Research Foundation. [23]

Durch einen Defekt in dem LMNA-Gen kommt es zu Störungen in der Kernlamina; diese bedingen die Krankheit Progeria infantum oder Hutchinson-Gilford-Syndrom – ein frühzeitiges Alterungssyndrom.

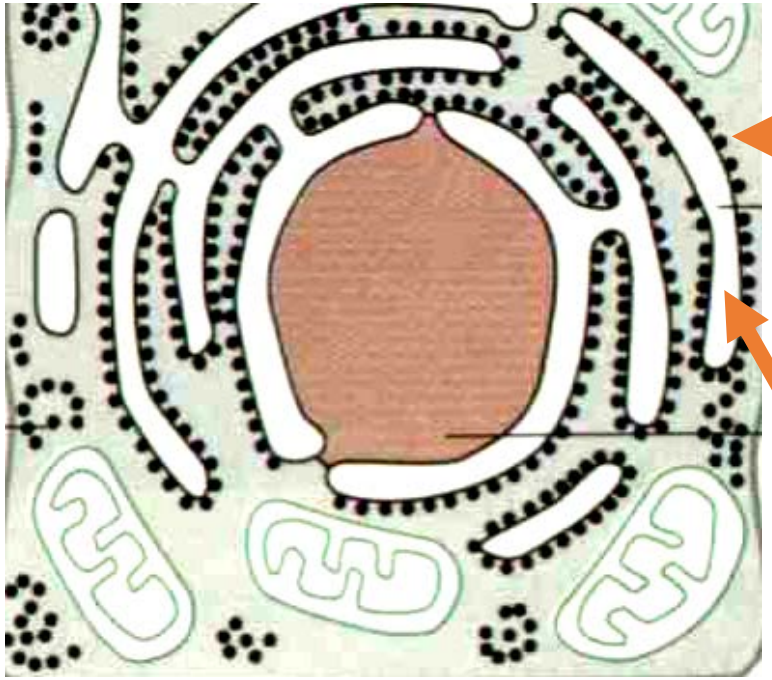
Das Endoplasmatisches Reticulum



- ausgehend von der Kernhülle bildet das ER ein Membransystem im Zytoplasma
- besetzt mit Ribosomen ist das ER ein Transportsystem für neu gebildete Proteine

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

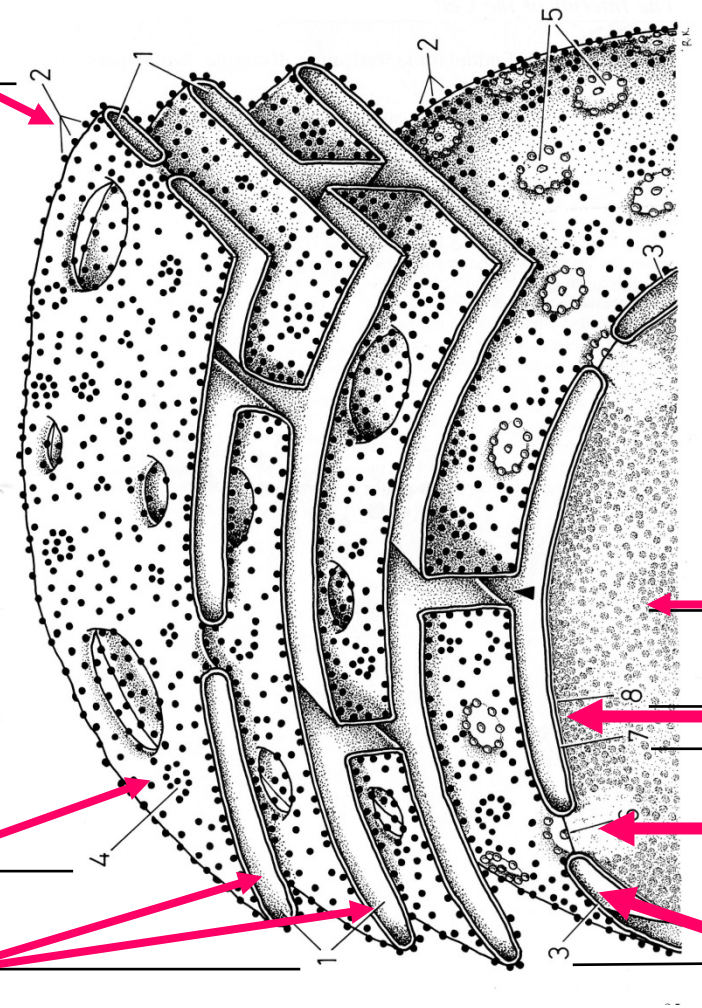
Das Endoplasmatisches Reticulum



Endoplasmatisches Reticulum besetzt mit Ribosomen

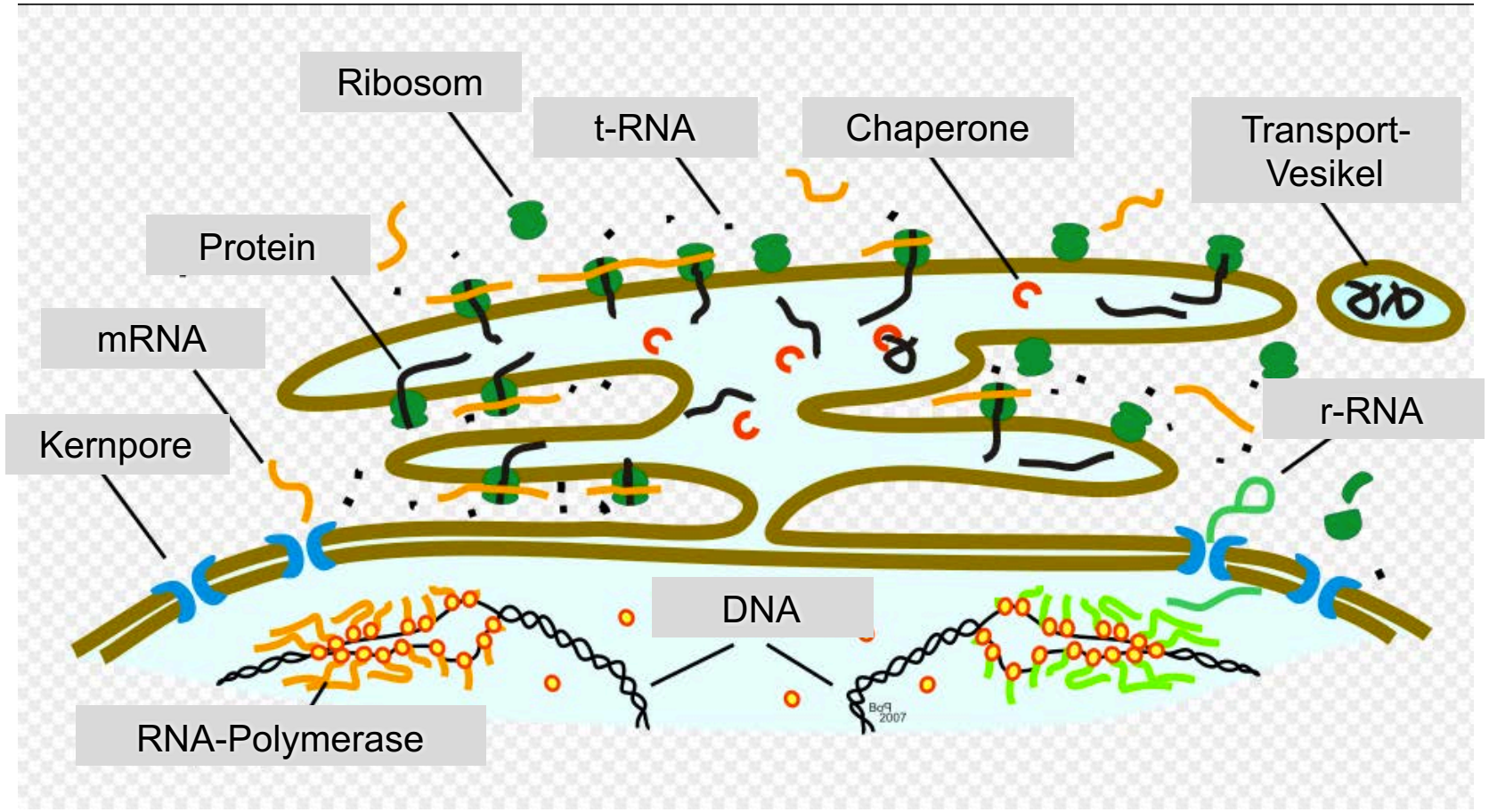
Zwei gegenüberliegende Membranen bilden einen Spaltraum (ca. 30-50 nm breit), der mit dem Reticoloplasma ausgefüllt ist.

Endoplasmatisches Reticulum und Kernhülle



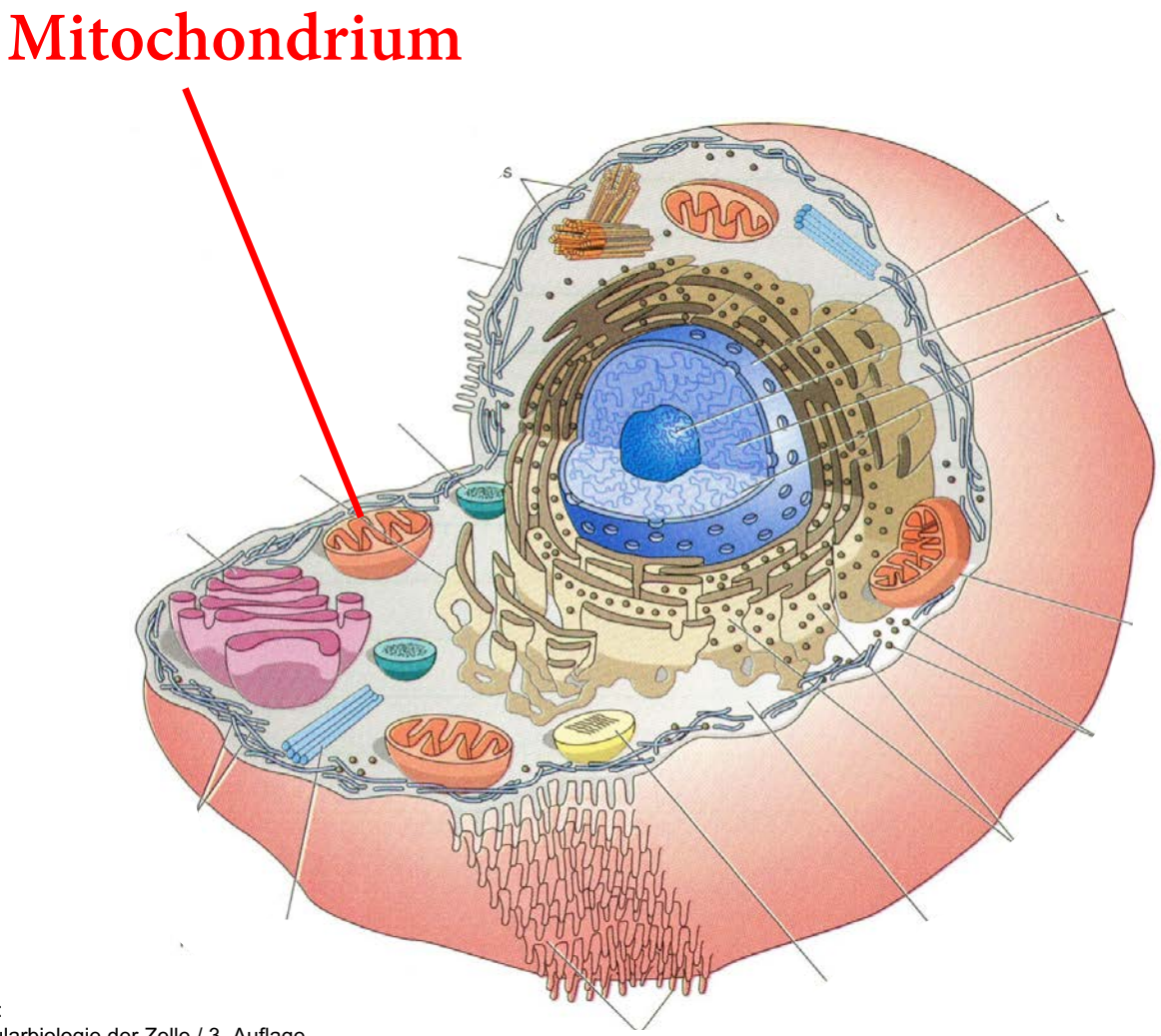
Zisternen des ER dienen dem Transport von Proteinen (Eiweißmolekülen) innerhalb der Zelle und dem Export nach außerhalb!

Endoplasmatisches Reticulum und Kernhülle



Zisternen des ER dienen dem Transport von Proteinen (Eiweißmolekülen) innerhalb der Zelle und dem Export nach außerhalb !

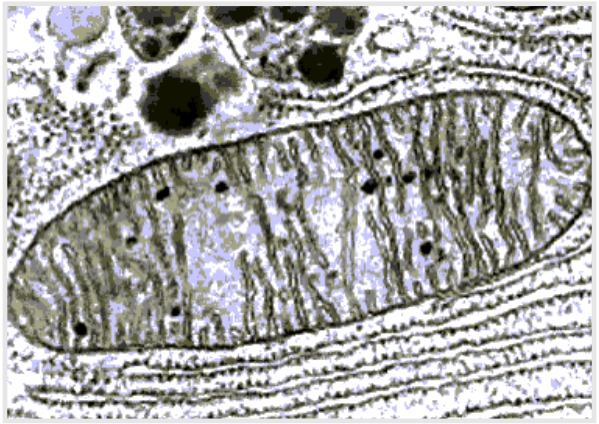
Das Mitochondrium

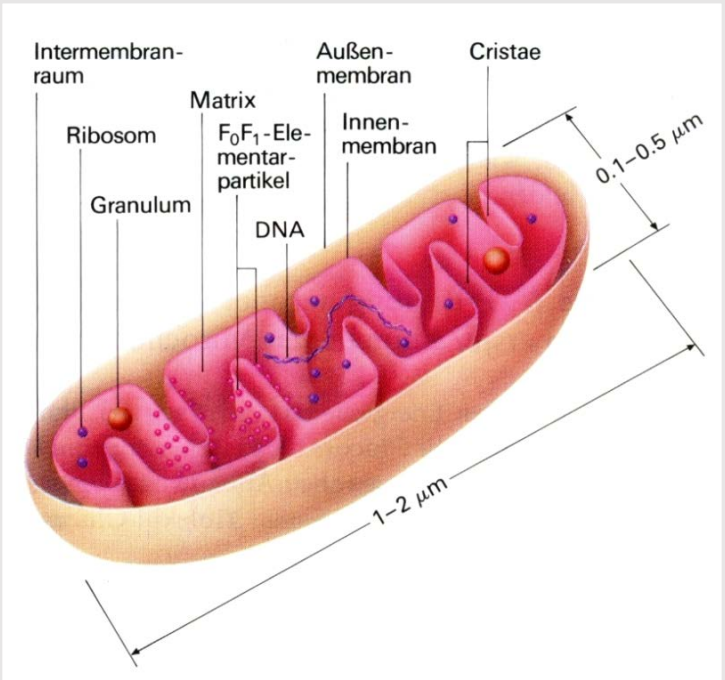


- Organelle in der Größenordnung eines Bakteriums
- können bis zu 25% eines Zellvolumens ausmachen
- „biochemisches Kraftwerke der Zelle“

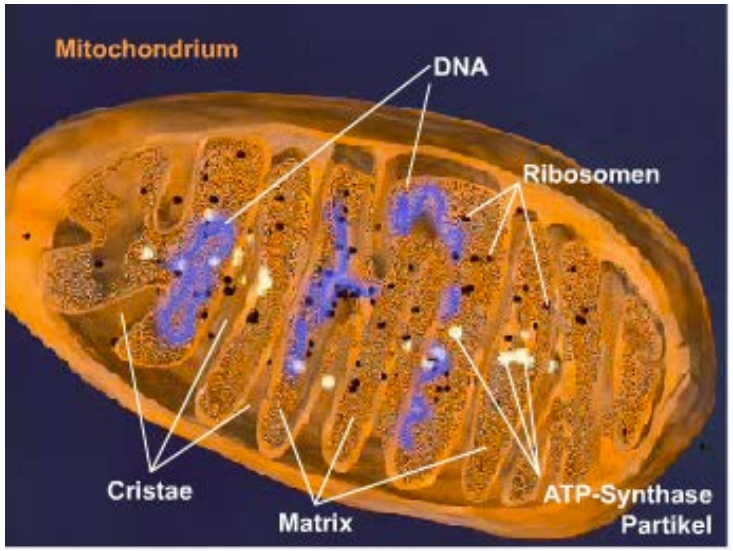
Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Das Mitochondrium

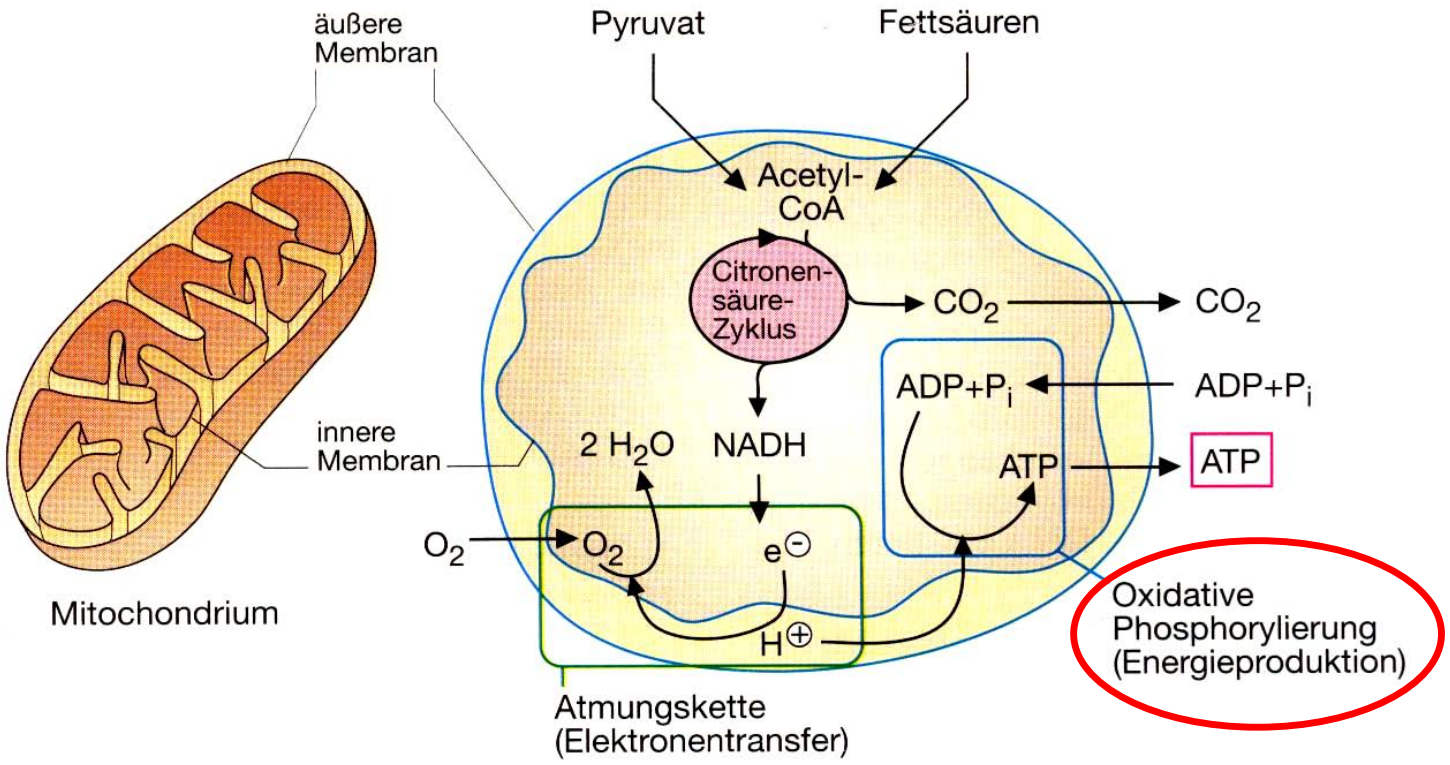




- Mitochondrien kommen in allen Zellen vor; in hoher Zahl speziell in Zellen mit hoher Stoffwechselaktivität
- Mitochondrien sind die Kraftwerke einer Zelle, d.h. sie dienen der Energiegewinnung
- beinhalten dafür spezielle Enzyme des Energiestoffwechsels
- Mitochondrien haben eigene DNA und Ribosomen



Mitochondrium – Kraftwerk der Zelle



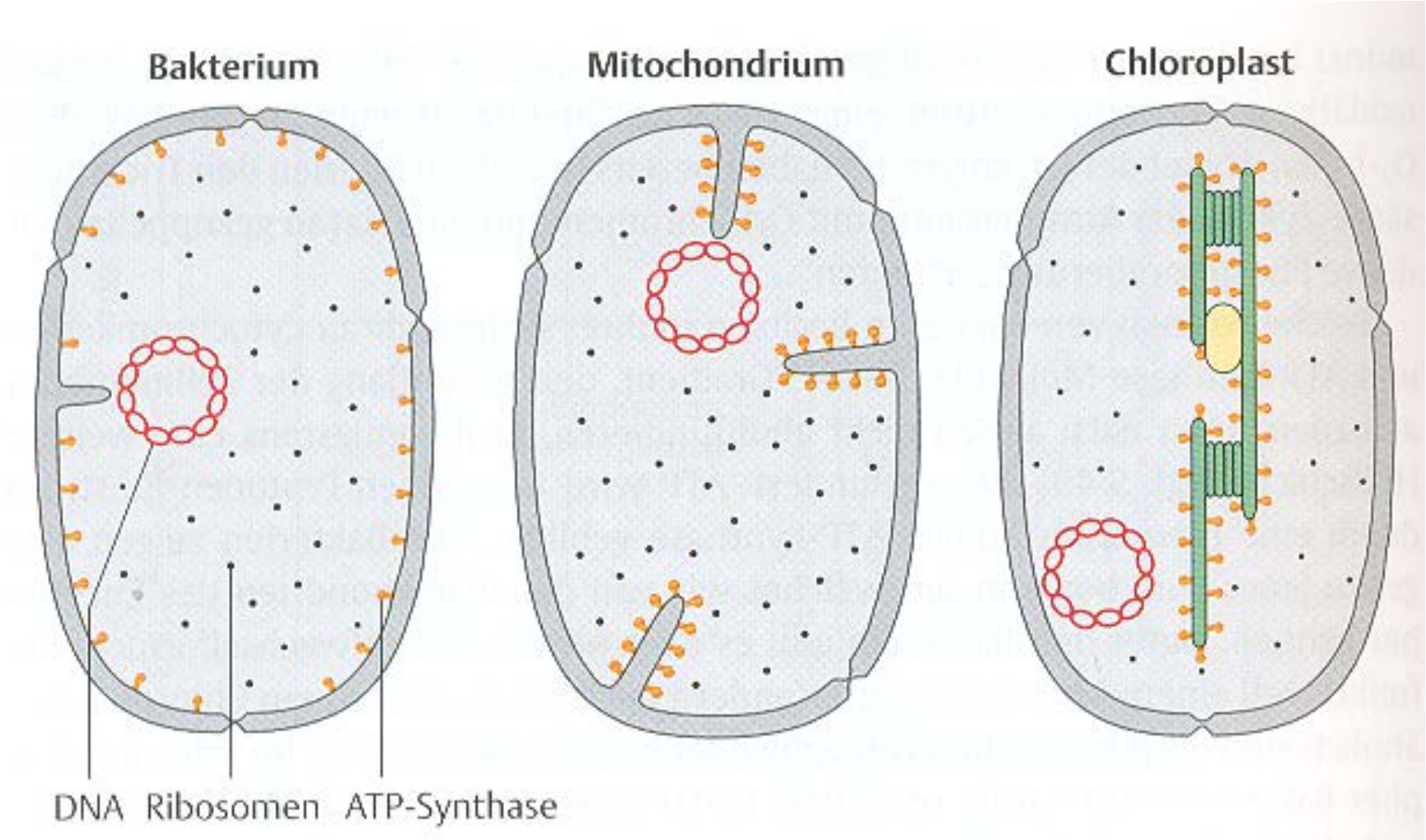
A. Prinzipielle Vorgänge im Mitochondrium

ATP = Adenosintriphosphat, universeller „Treibstoff“ der Zelle

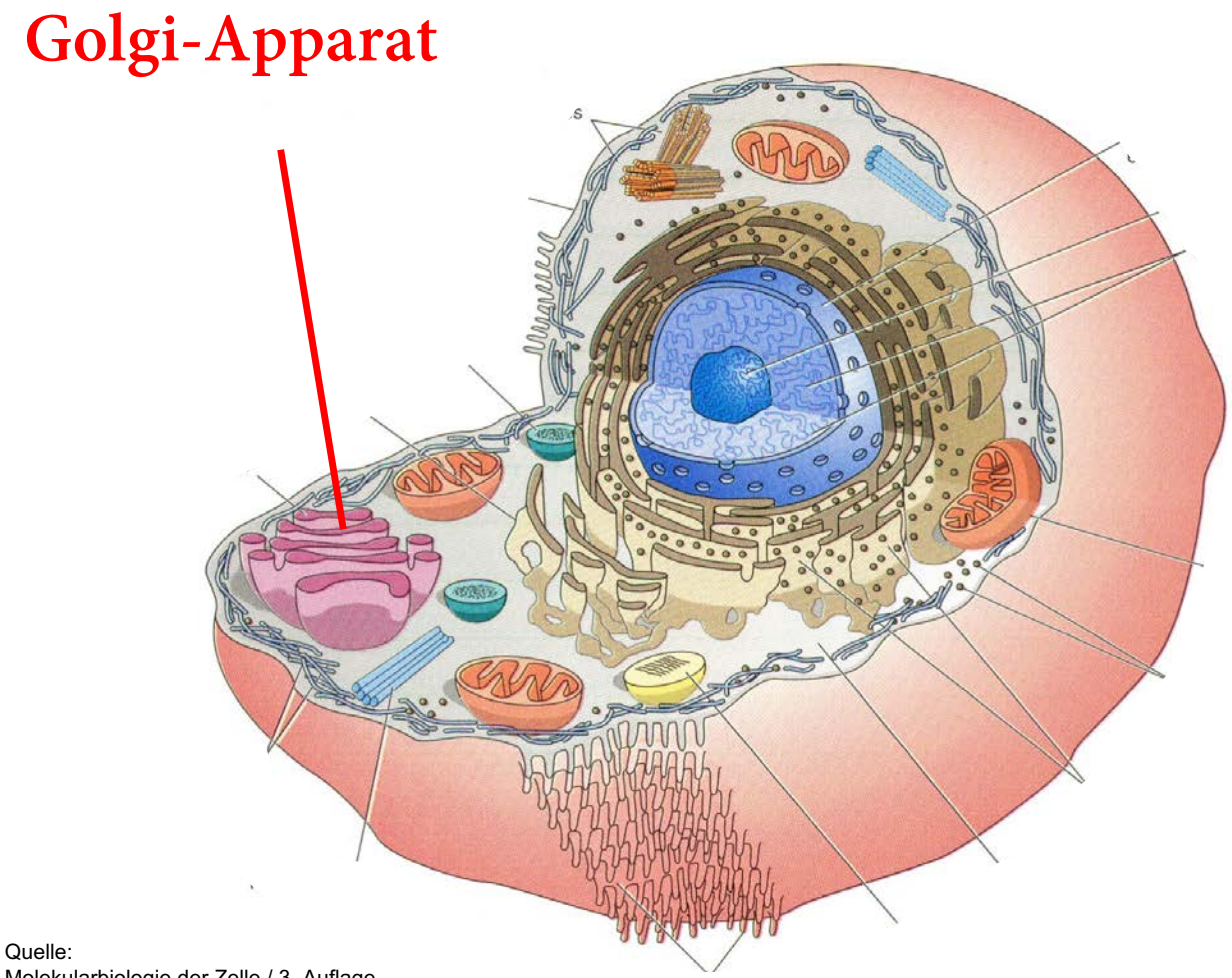
benötigt für z.B: Zellteilung / Muskelarbeit / Gehirnleistung

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Mitochondrium – Endosymbiose-Theorie



Der Golgi-Apparat

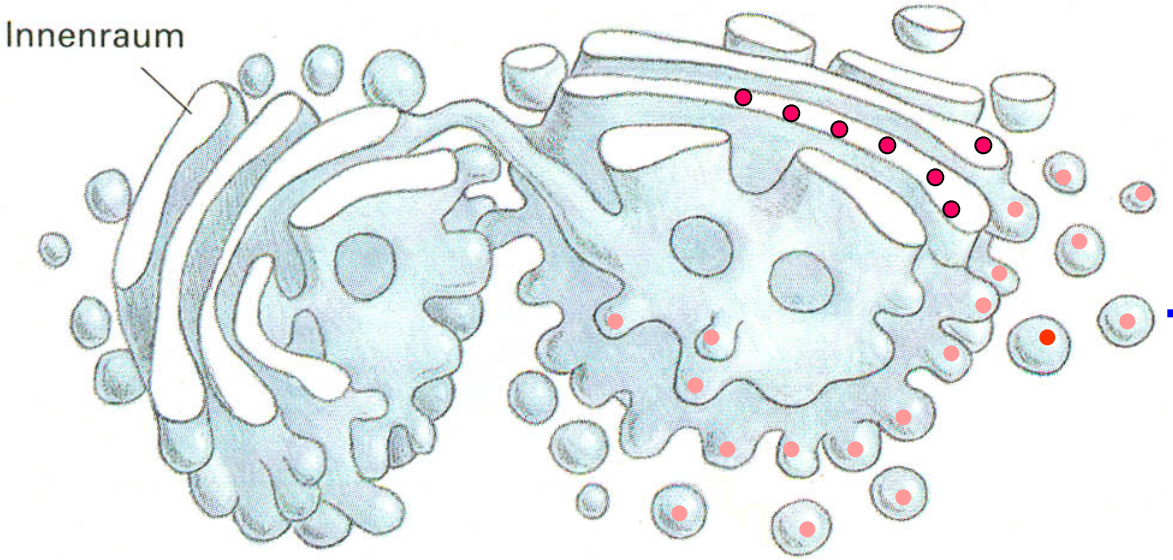


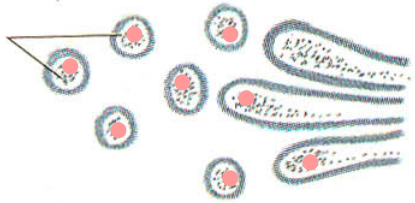
- der Golgi-Apparat ist ein System membranbegrenzter, gestapelter Säckchen

- hat die Aufgabe Makromoleküle für die Sekretion oder den Transport zu anderen Organellen umzuwandeln, zu sortieren und zu verpacken

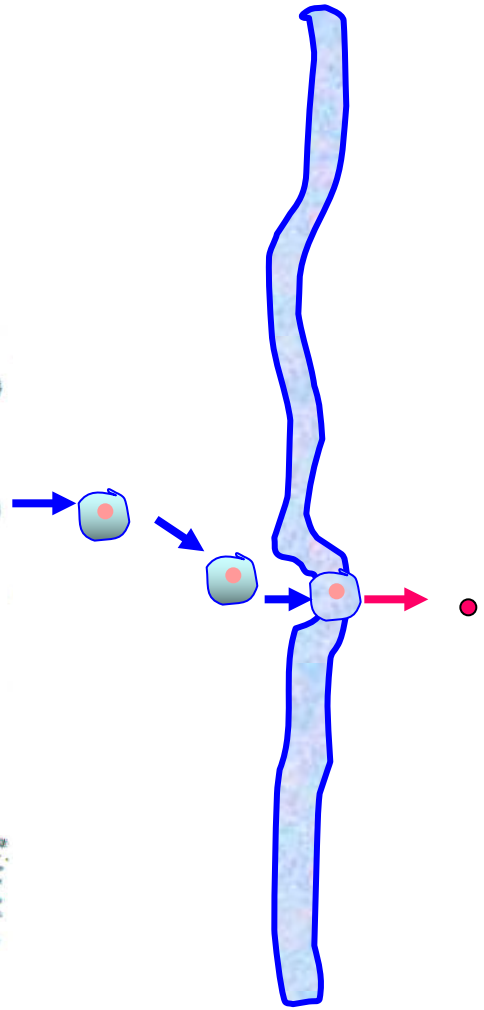
Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Der Golgi-Apparat: intrazelluläres Transportsystem



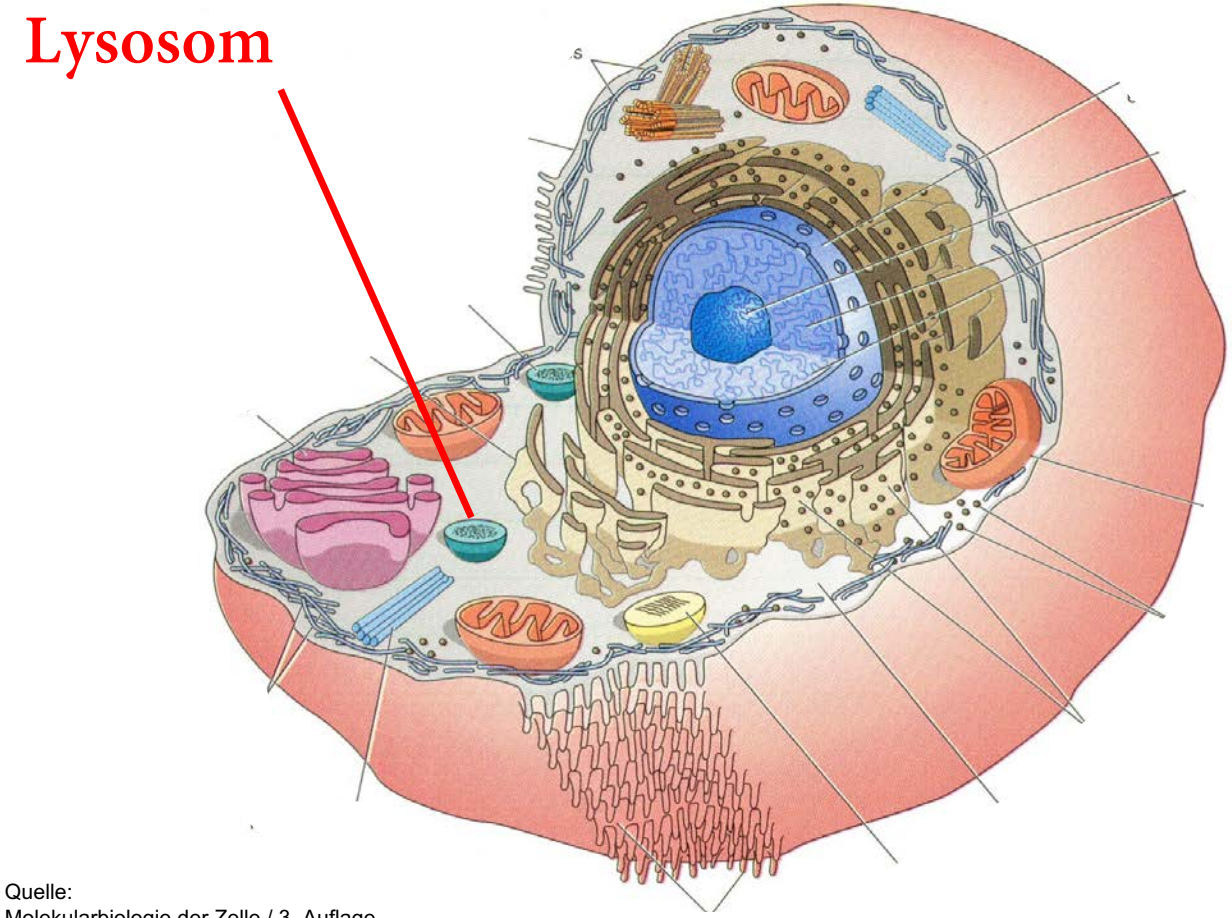


Um den Golgi-Apparat herum liegen zahlreiche kleine membranbegrenzte Vesikel (50 nm und größer). Sie befördern wohl Zellinhaltsstoffe zwischen Golgi-Apparat und verschiedenen anderen Zellkompartimenten.

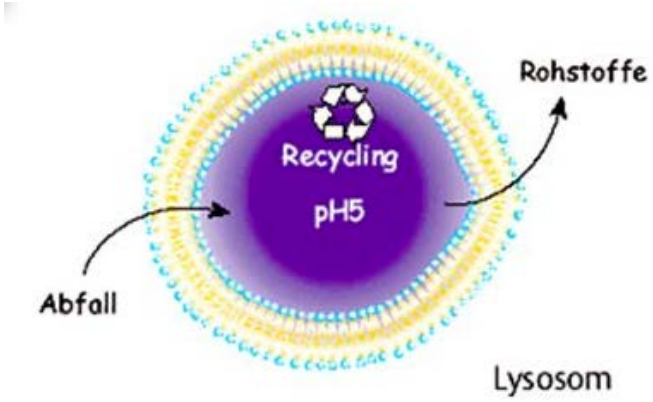


Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Das Lysosom



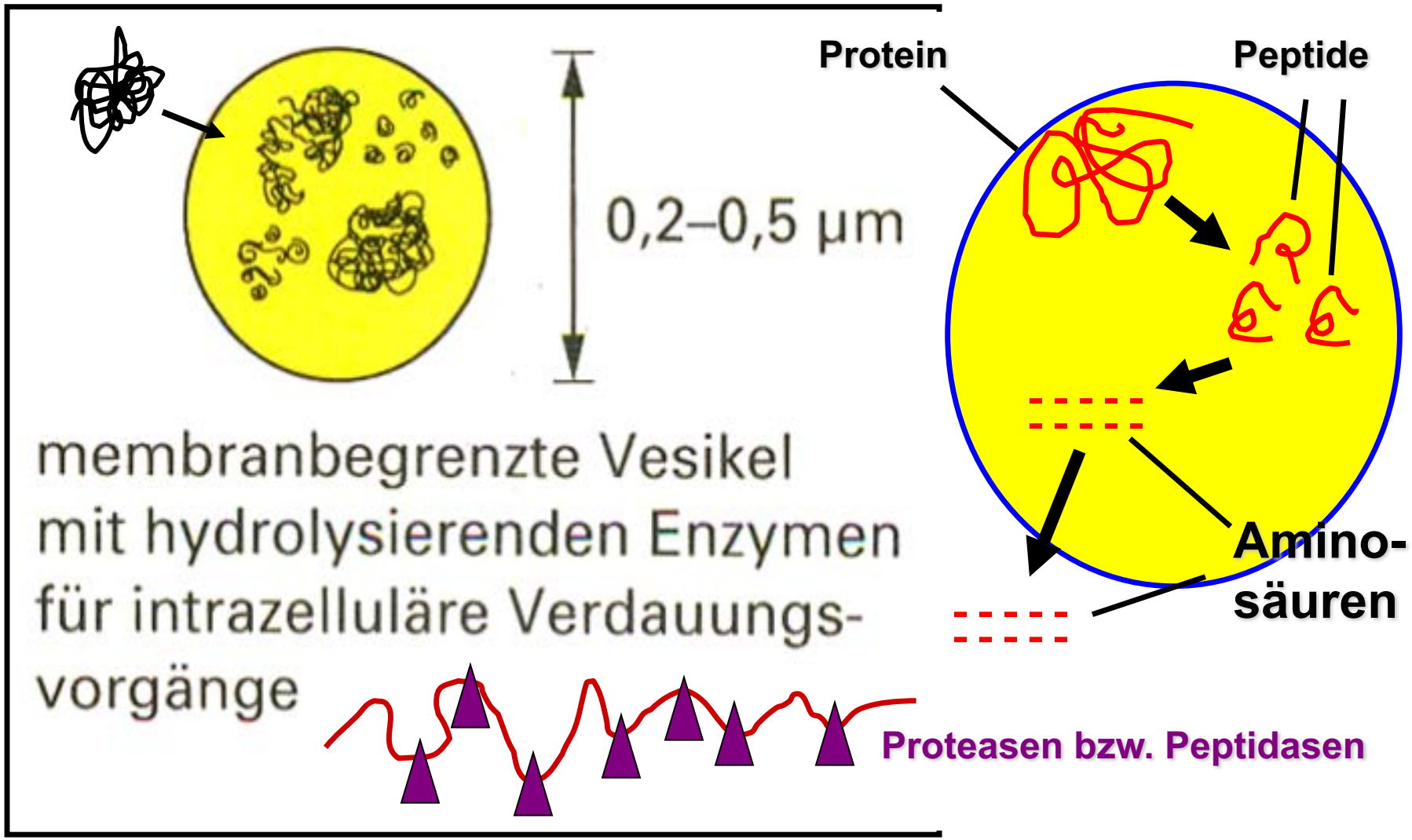
- kugelförmige, membran-umgebene Organelle (D: 25 nm- 2 µm)
- dienen dem Abbau „gealterter“, falscher oder geschädigter Makromoleküle



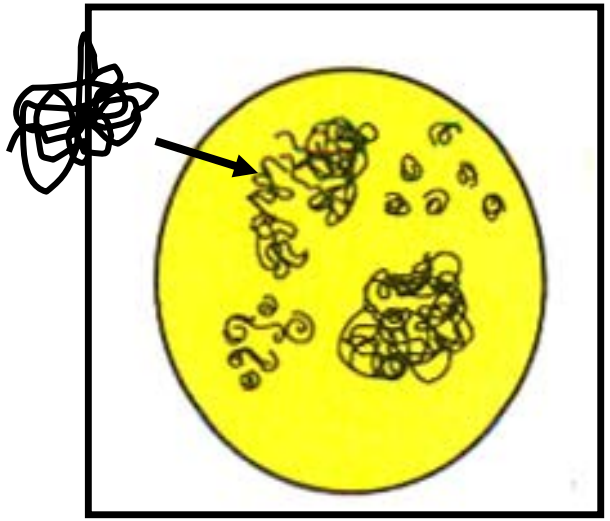
- wichtige Funktion bei Nahrungsmangel-Situationen

Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Das Lysosom – zelluläre „Müllverbrennungsanlage“



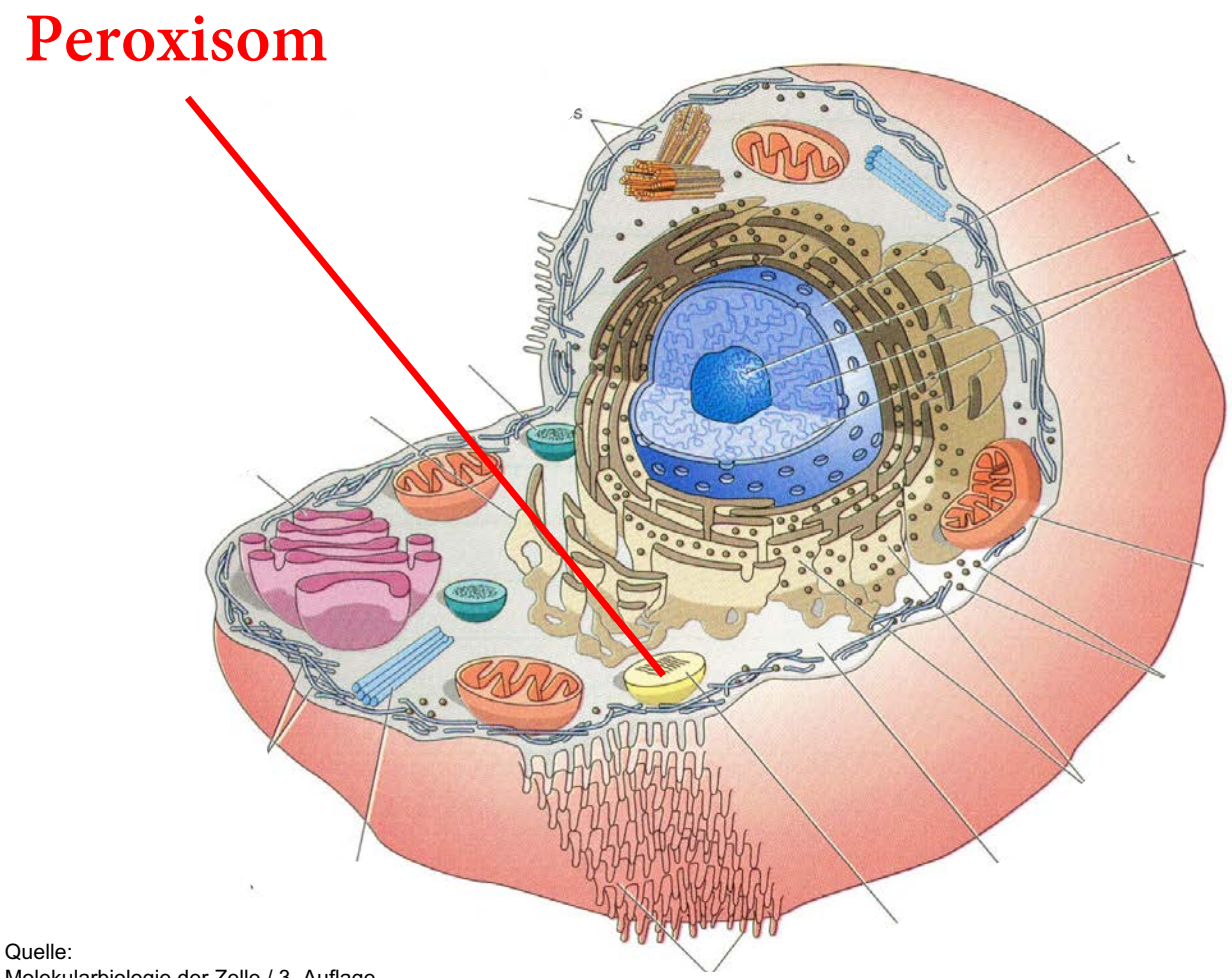
Lysosomale Speicherkrankheiten



- erblich bedingte Störungen in der Ausstattung mit abbauenden Enzymen führen zu sogenannten lysosomalen Stoffwechsel-speicherkrankheiten, z.B. das **Sanfilippo-Syndrom** (gehört zu den Mucopoly-saccharidose-Erkrankungen mit Störungen des Abbaus von langkettigen Zucker-Molekülen / Glukosaminoglykanen).

- Krankheitsverlauf: unauffällig bei Geburt, ab dem 3./4. LJ verzögerte geistige Entwicklung, verbunden mit aggressivem, unruhigem Verhalten; ab dem 2. Lebensjahrzehnt tritt die Verhaltensstörung in den Hintergrund, aber es kommt zu massiven spastischen Lähmungen.

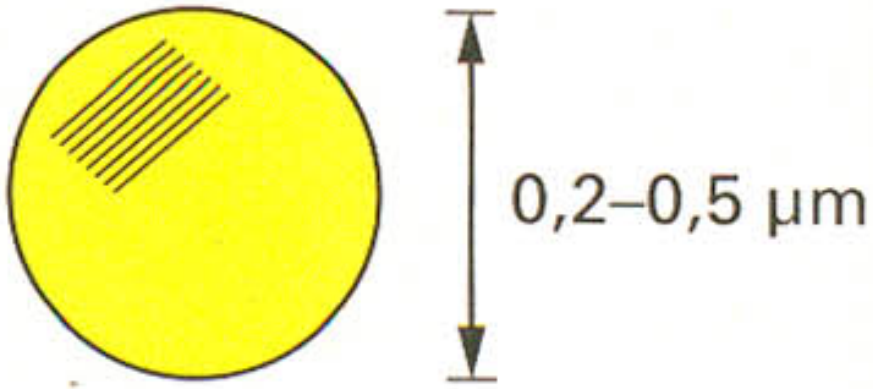
Das Peroxisom



- Peroxisomen sind den Lysosomen ähnliche runde bis ovale Körperchen (Microbodies) mit einem Durchmesser von ca. 0.2-0.5 µm

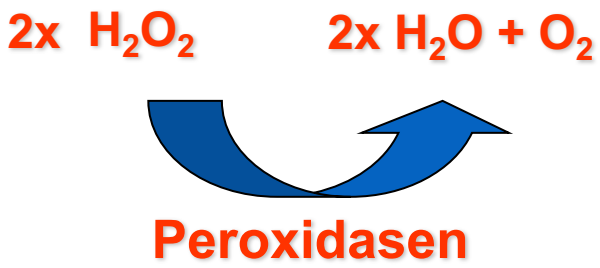
Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Das Peroxisom – zelluläre „Entgiftungsanlage“

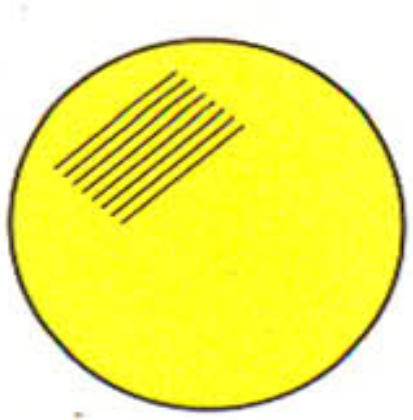


Peroxisomen enthalten oxidative Enzyme (Oxidasen, Peroxidasen) und Katalasen, die Wasserstoff-peroxid (H_2O_2) bilden und andererseits dieses in Wasser spalten.

- H_2O_2 bildet sich bei vielen physiologischen Prozessen (Oxidation von Aminosäuren)
- H_2O_2 ist chemisch sehr aggressiv
- H_2O_2 muss deshalb entgiftet werden
- dafür zuständig sind Peroxidasen



Das Peroxisomen-bedingt Krankheiten

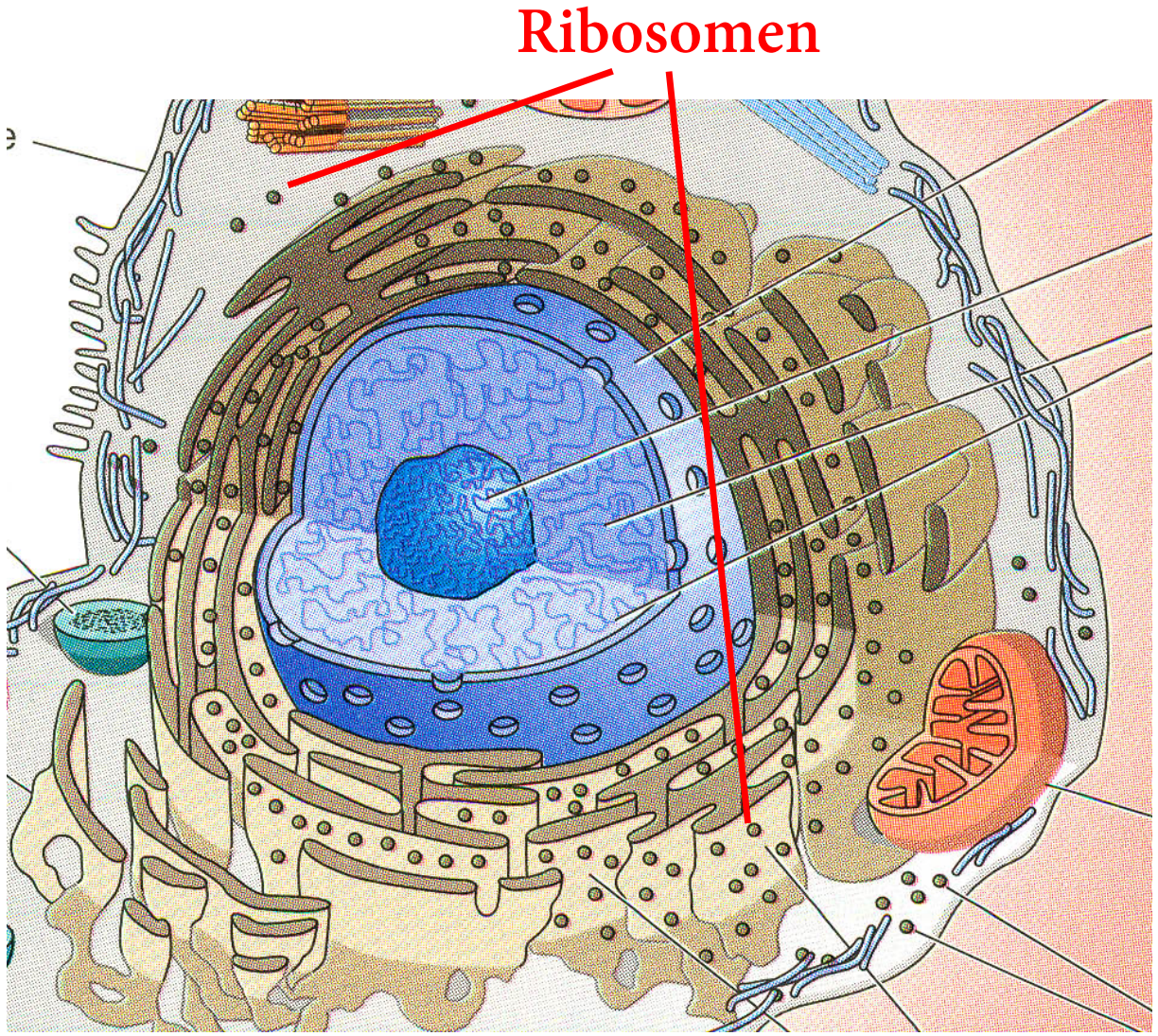


- aufgrund ihres Gehaltes an Oxidasen sind Peroxisomen auch am Fettstoffwechsel beteiligt und tragen zur ***ß-Oxidation***, d.h. dem Abbau von Fettsäuren, bei.

- Störung oder Fehlfunktion von Peroxisomen können zu schwerwiegenden Erkrankungen, z.B. das Zellweger Syndrom – Fehlbildung an Schädel, Gehirn, Gesicht und den Gallengängen gepaart mit ausgeprägter Muskelschwäche, führen.

Zellweger-Syndrom Patienten versterben meist schon im Säuglingsalter.

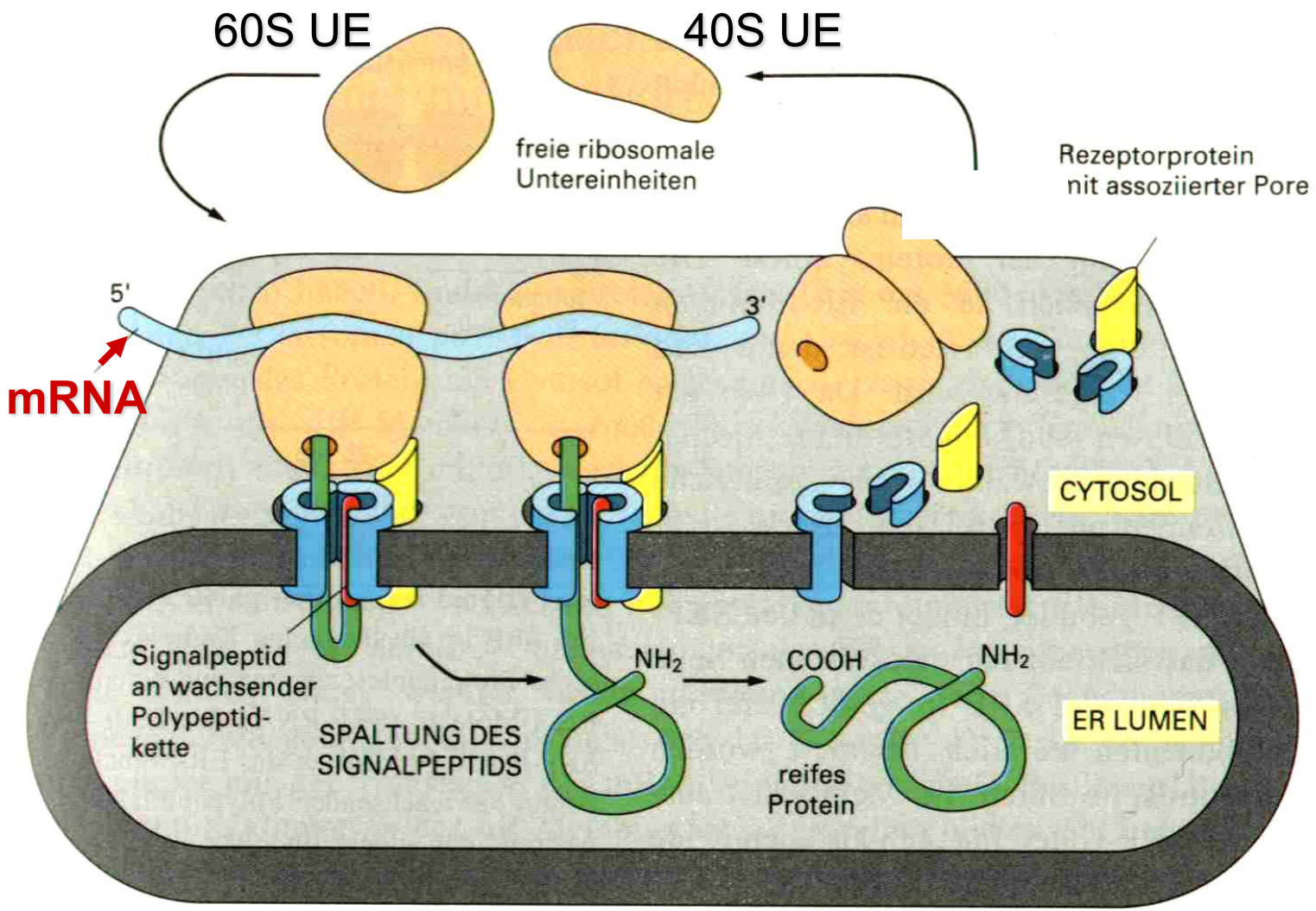
Ribosomen



Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

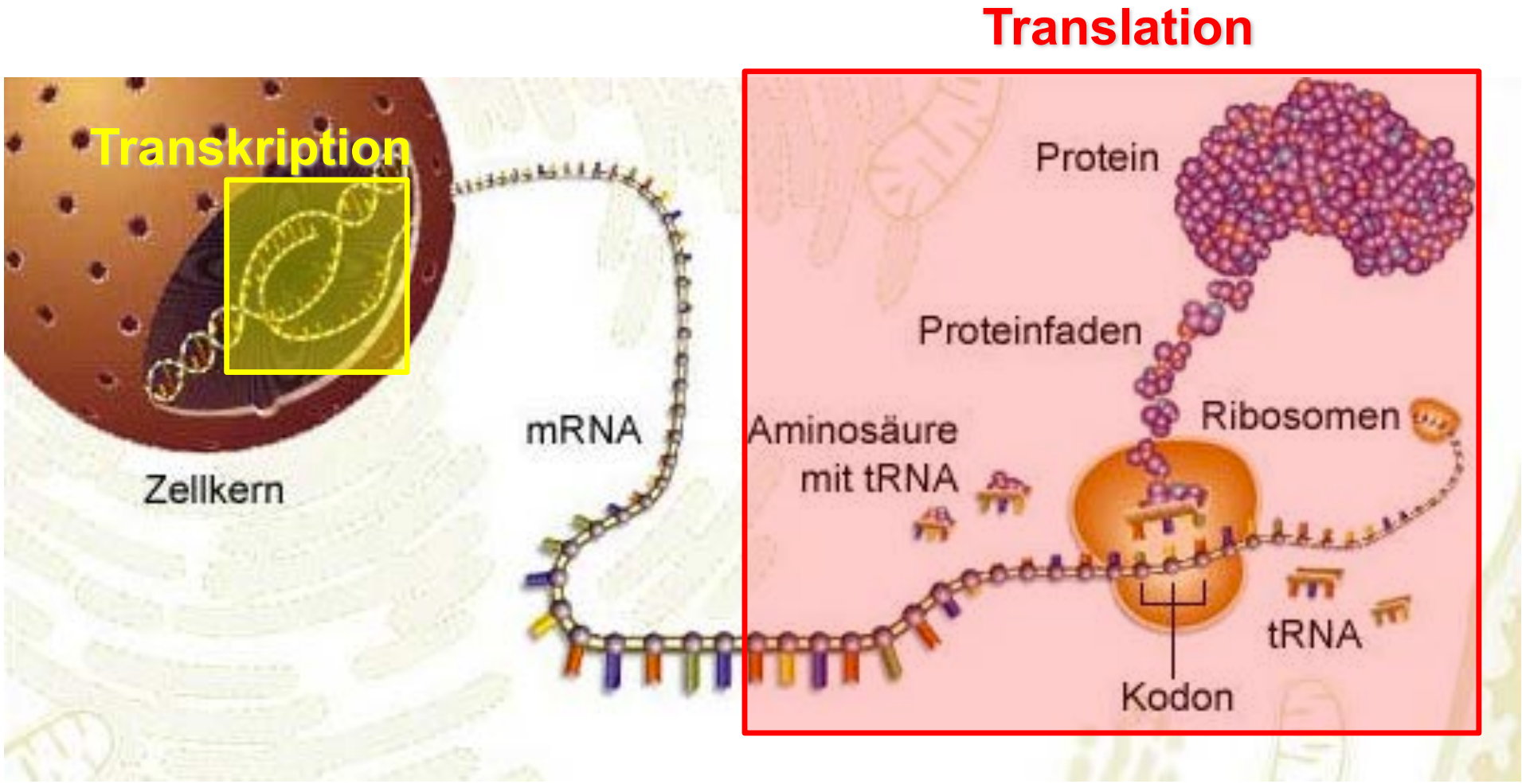
- Ribosomen hängen weitestgehend morphologisch und funktionell mit dem ER zusammen, können aber auch im Zytoplasma vorkommen
- Ribosomen haben einen Durchmesser von 15-20 nm; liegen sie einzeln vor, sind sie inaktiv, lagern sie sich zu Polyribosomen zusammen, sind sie aktiv und fungieren dann als „Proteinfabriken“
- Ribosomen bestehen zu 40% aus rRNA (ribosomale RNA) und zu 60% aus Proteinen

Polyribosomen: Fließbänder der Proteinbiosynthese



Quelle:
Molekularbiologie der Zelle / 3. Auflage

Schema der Proteinbiosynthese



Das Mikrotrabekelgitter - Zytoskelett

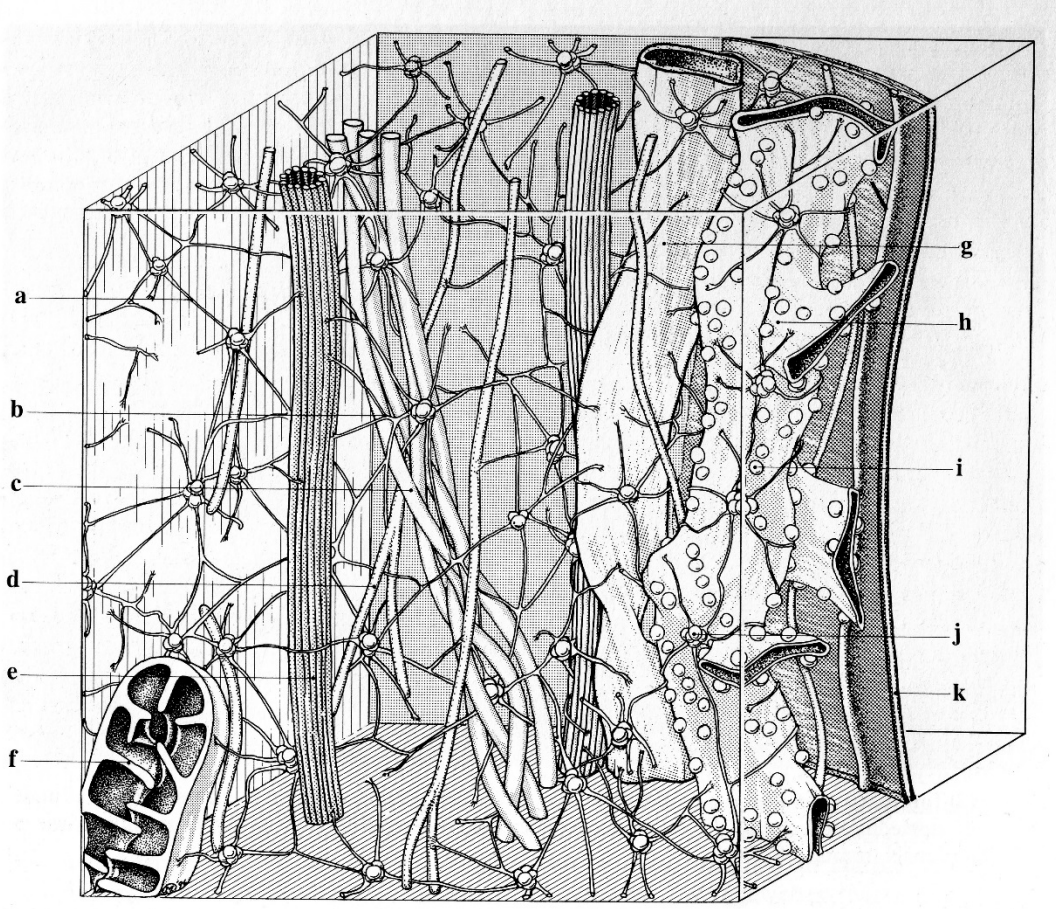
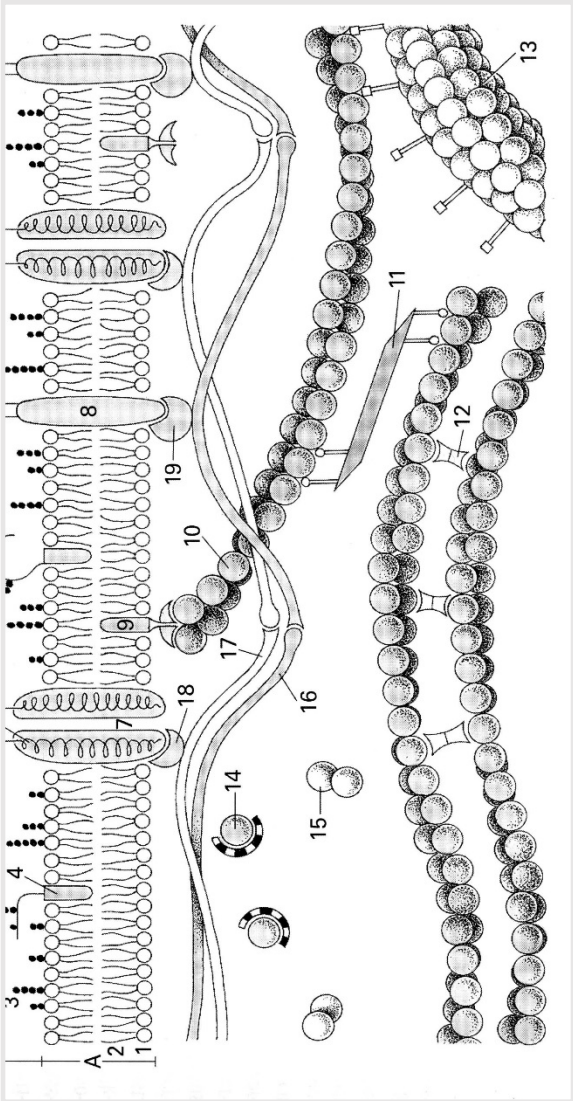


Abb. 1/14: **Mikrotrabekelgitter,** im Matrix-Bereich zwischen den Zellorganellen gelegen und mit diesen stabilisierend verhaftet. Schematische, dreidimensionale Darstellung.
a – Mikrotrabekel, **b** – Haftpunkte, **c** – Intermediärfilament bzw. -Bündel, **d** – Mikrofilament, **e** – Mikrotubulus, **f** – Mitochondrium, **g** – glattes endoplasmatisches Reticulum (ER), **h** – rauhes ER, **i** – Ribosom, **j** – Polysom, **k** – Plasmalemm.

- das Mikrotrabekelgitter durchzieht das ganze Zytoplasma und bildet die Aufhängestruktur für die verschiedenen intrazellulären Organellen und ist stabilisierend mit diesen verbunden

- besteht aus bis zu 15 nm dicken, kabelartigen Strukturen, die unregelmäßig verzweigt sind und aus verschiedenen Proteinen, **insbesondere aus Actin, Myosin und Tubulin**, aufgebaut sind

Das Zytoskelett



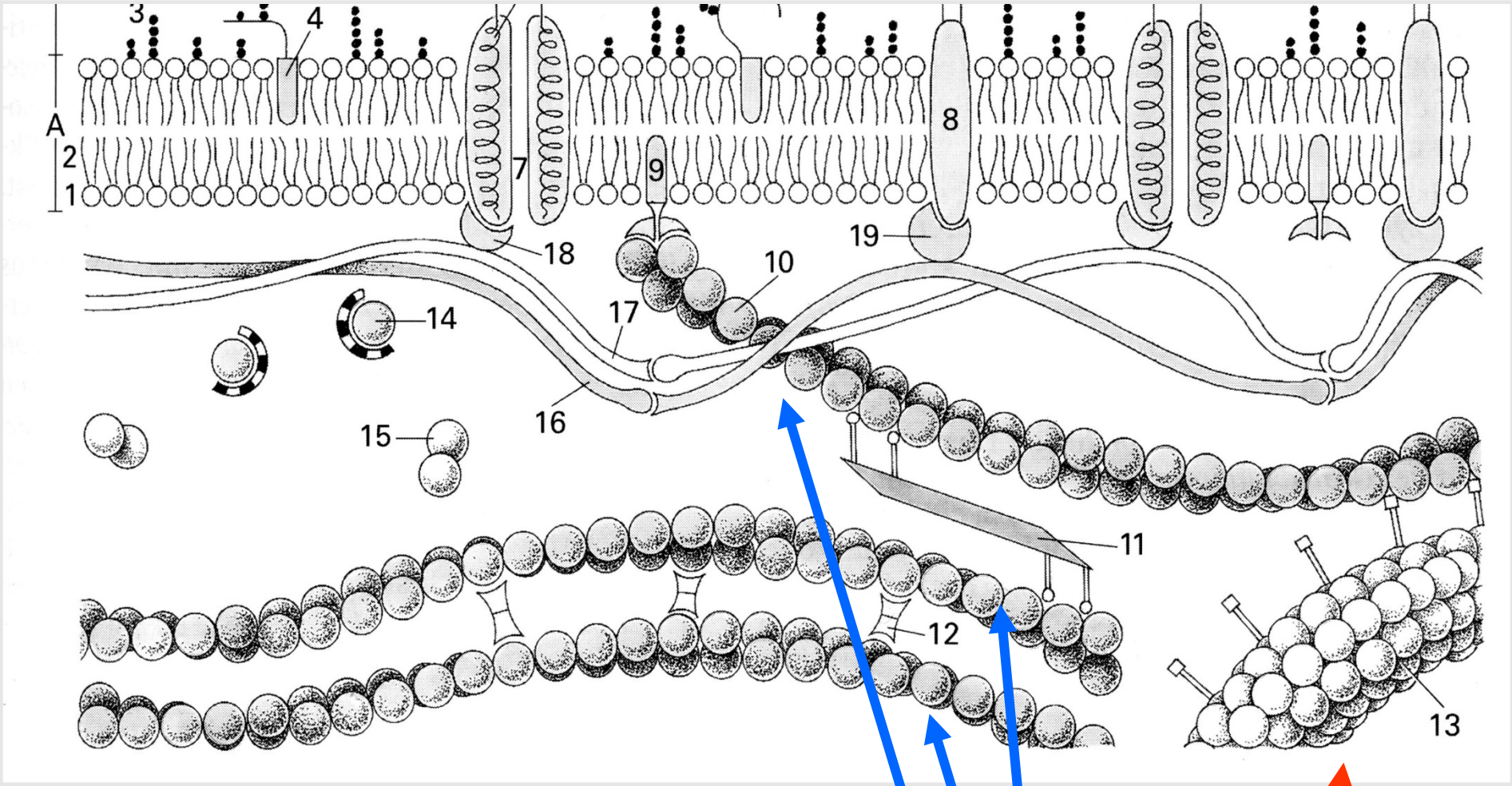
- alle Säugerzellen besitzen ein inneres Gerüstwerk, das Zytoskelett
- besteht aus fadenförmigen (filamentären) Strukturen, die das Zytoplasma durchziehen
- es gibt drei verschiedene Filament-Typen, die von speziellen Proteinen aufgebaut werden, zelltypspezifisch organisiert sind und unterschiedliche Funktionen erfüllen

  - **Microfilamente (z.B. Actin)**
  - **Microtubuli (z.B.Tubulin)**
  - **Intermediärfilamente (z.B. Lamin)**

Zytoskelett-Filament-Proteine

Actin	Mikrofilamente	- stabilisieren die Zelle - binden Membranproteine - essentiell bei der Muskelkontraktion
Tubulin	Mikrotubuli	- „Schienensystem“ f. intrazelluläre Transporte - Beteiligung an der Mitose-Spindel
Cytokeratin Vimentin Desmin Lamin Neurofilamentproteine	Intermediärfilamente	- mechanische Stabilisierung der Zelle

Schema des Zytoskeletts

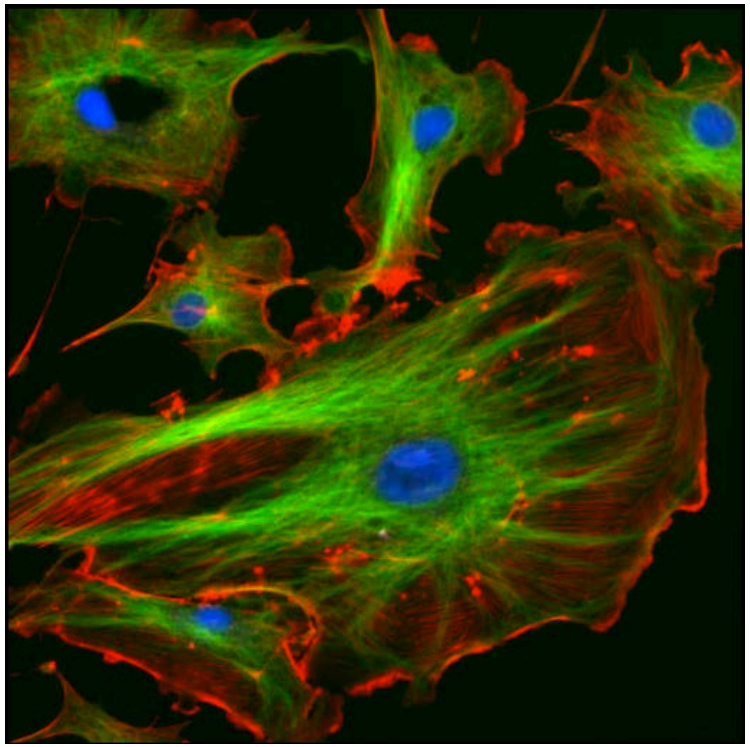


Aktinfilamente

Mikrotubulus

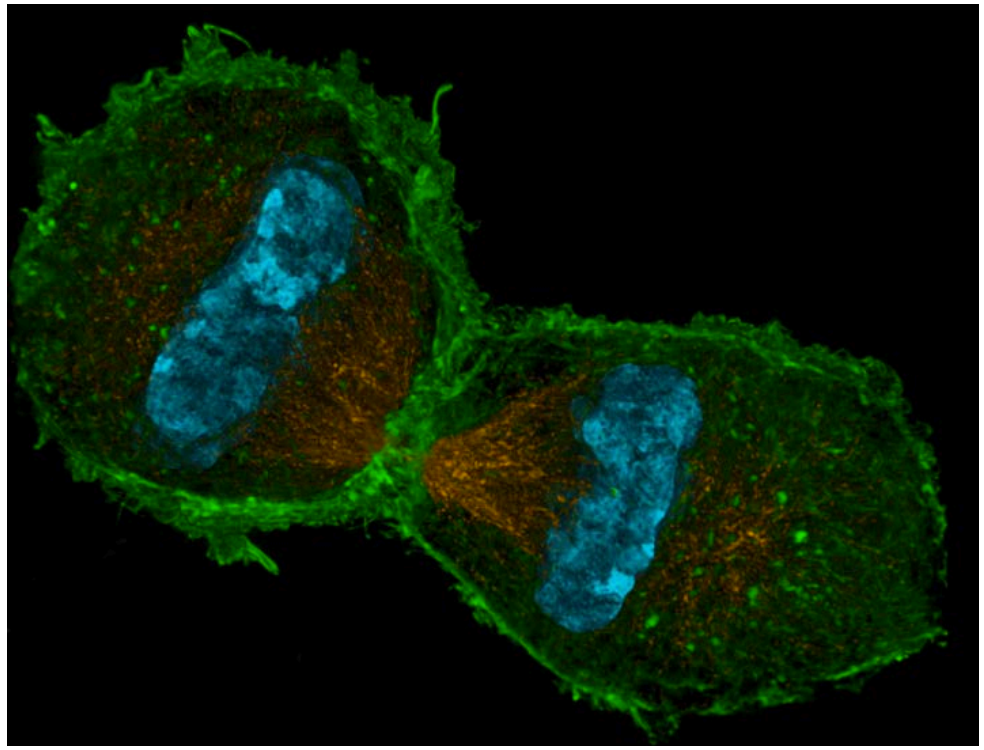
Zellzyklus-spezifische Zytoskelettstruktur

Zelle in G1-Phase/Ruhephase



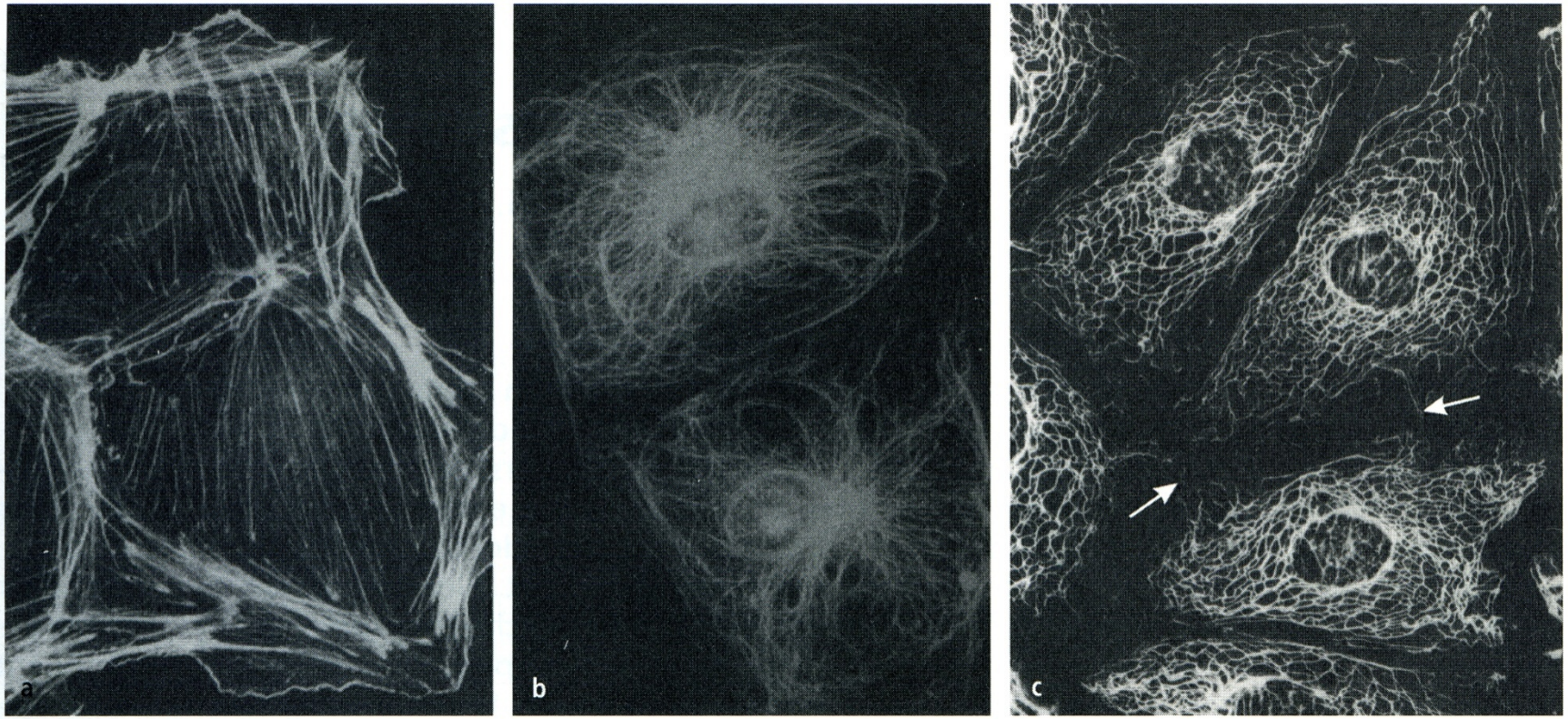
Mikrotubuli ; Aktinfilamente

Zelle in der Mitose (Anaphase)



Aktinfilamente ; Mikrotubuli

Zytoskelett-Filament-Proteine

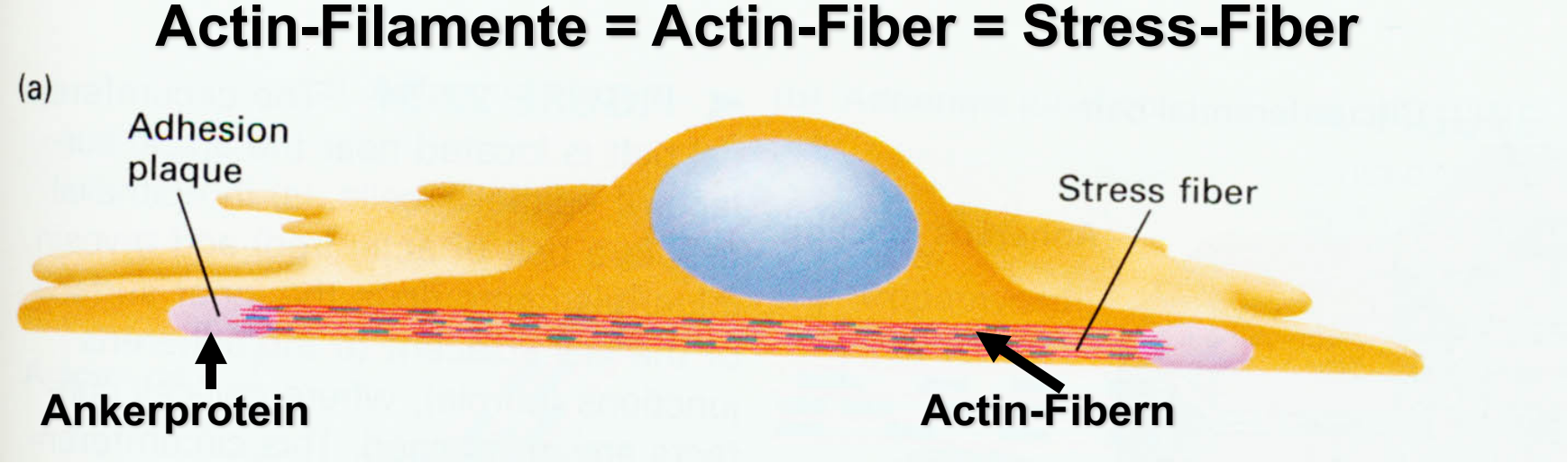


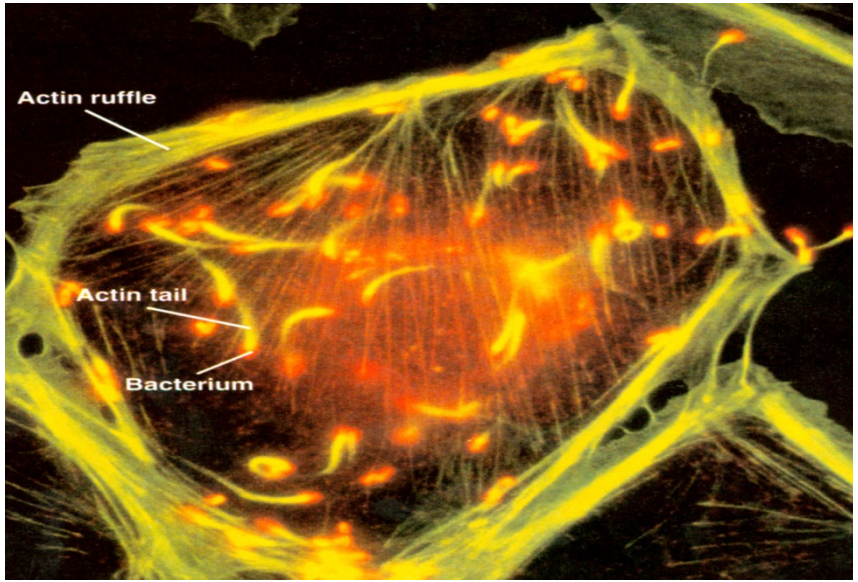
Mikrofilamente (Actin)

Microtubuli (Tubulin)

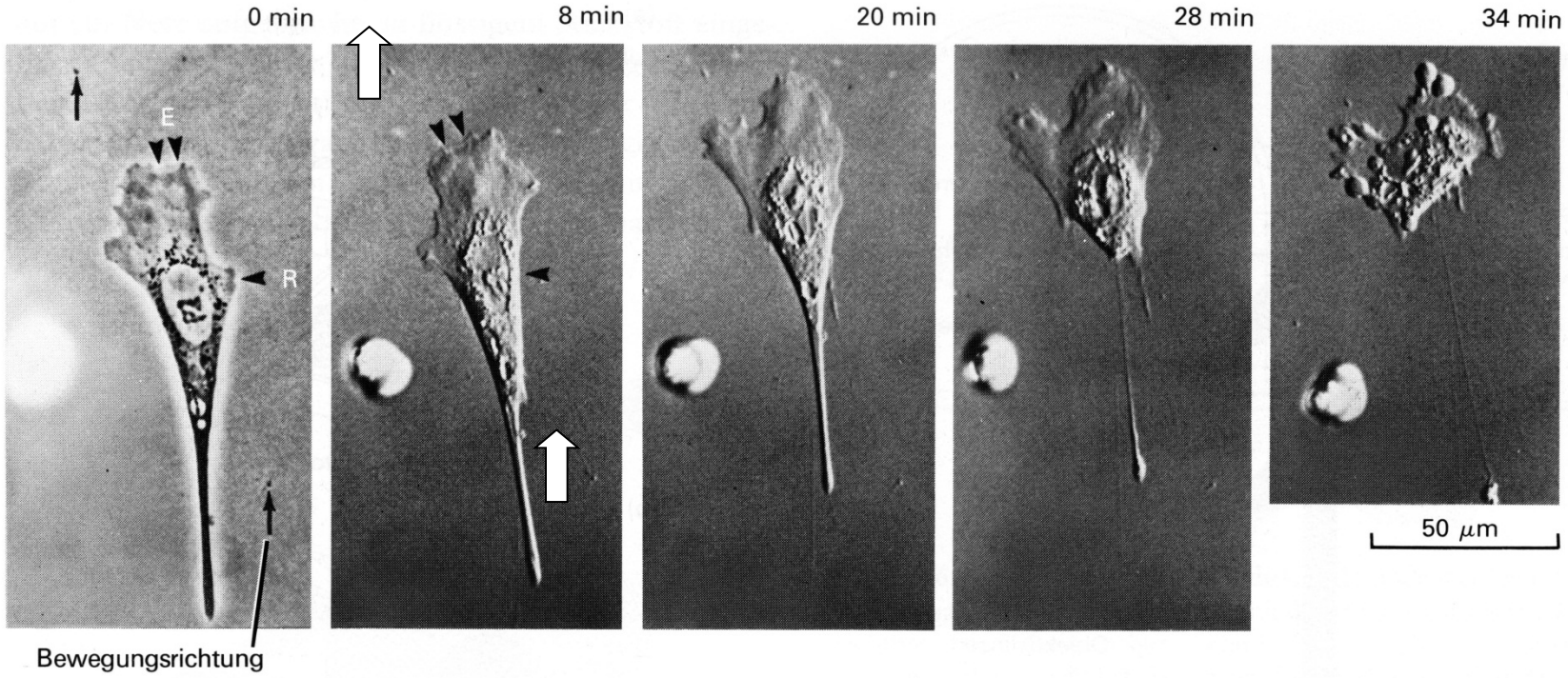
Intermediärfilamente (z.B. Desmin, Vimentin etc.)

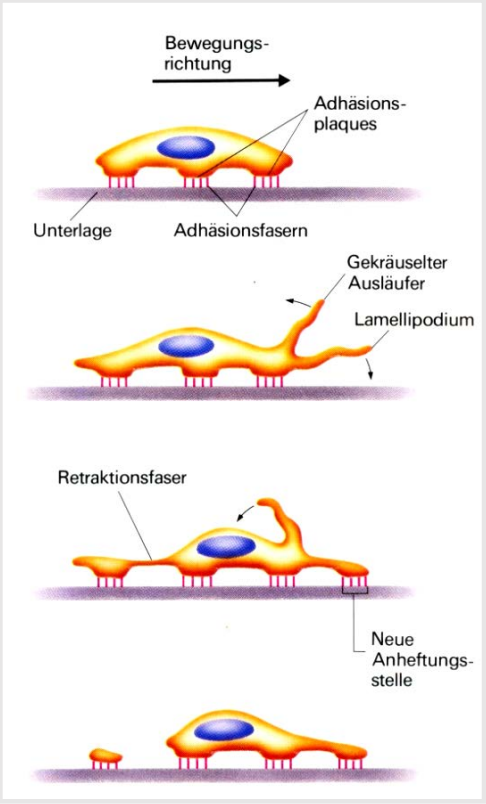
Actin-Filamente





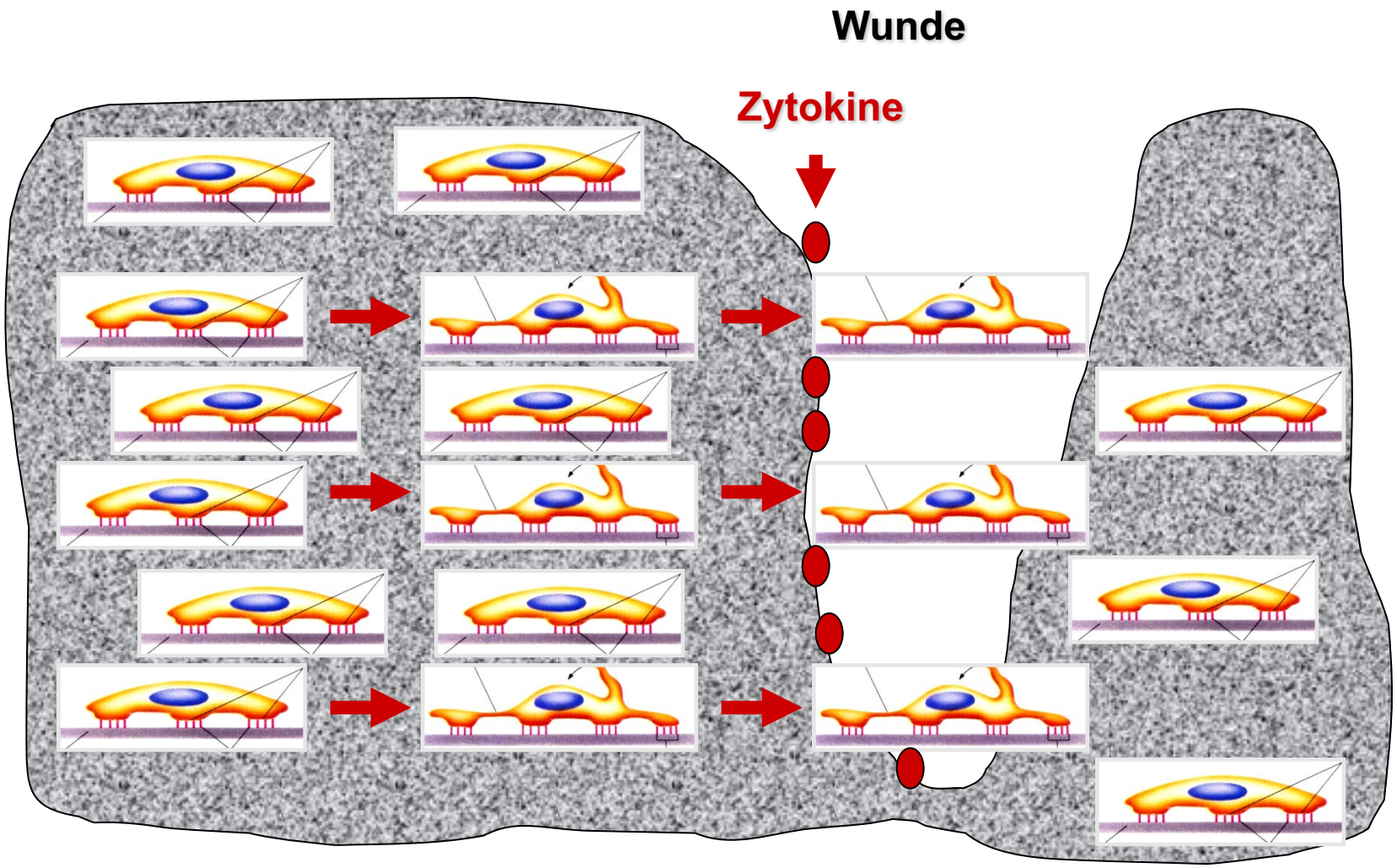
Zelluläre Fortbewegung über Actin-Filamente



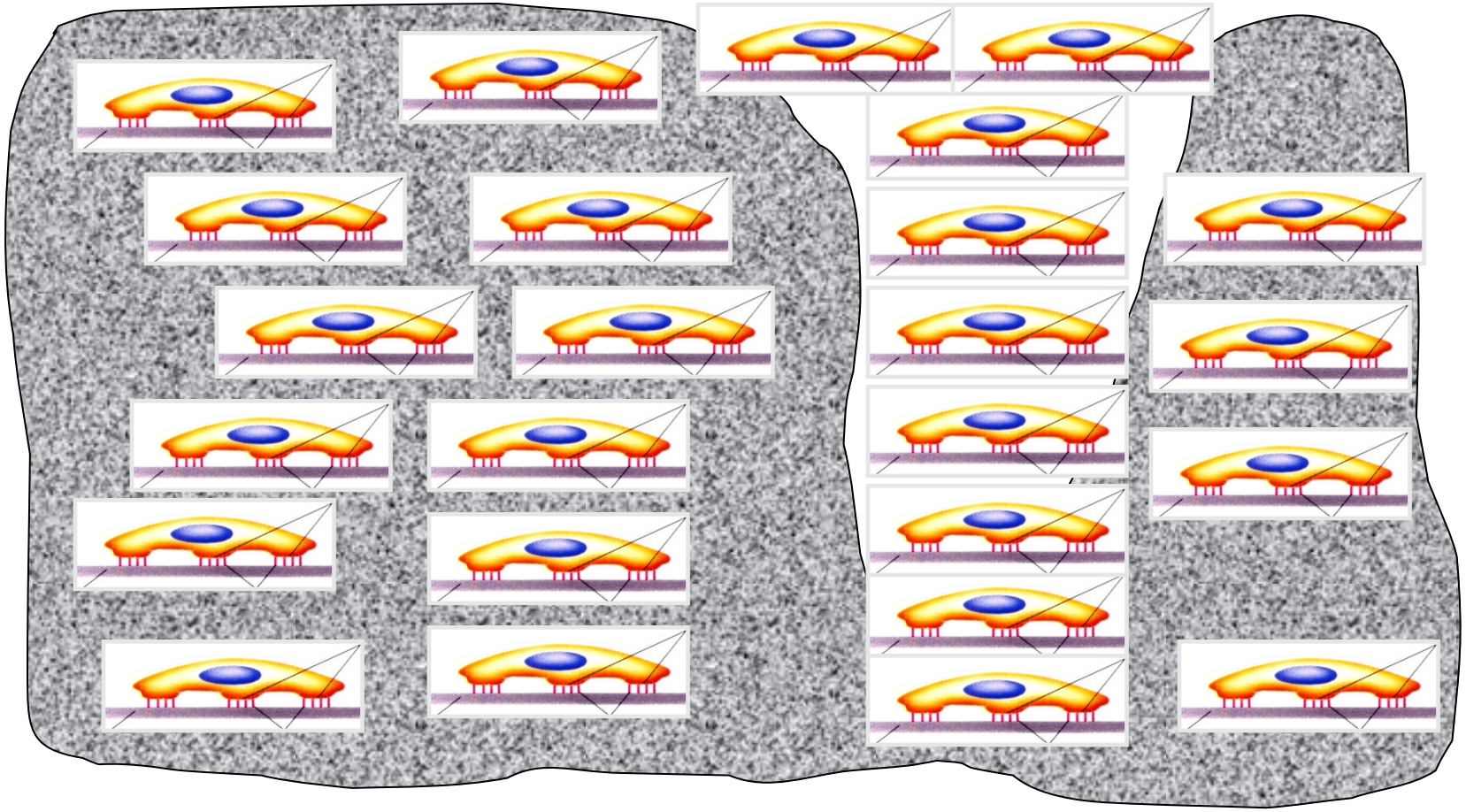


Bewegungsfähigkeit wichtig, z. B. bei Wundverschluss

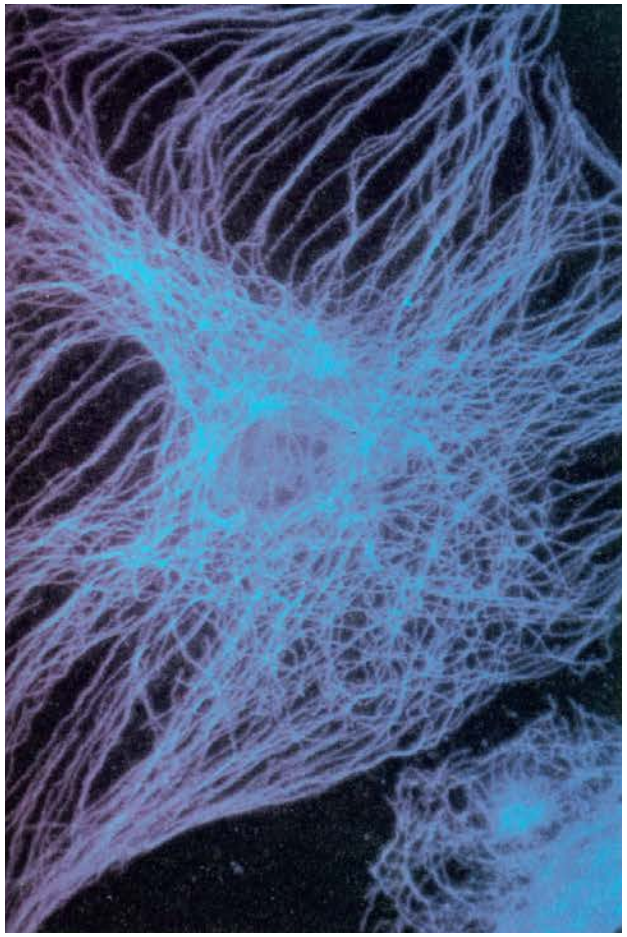
Zelluläre Reaktionen beim Wundverschluss

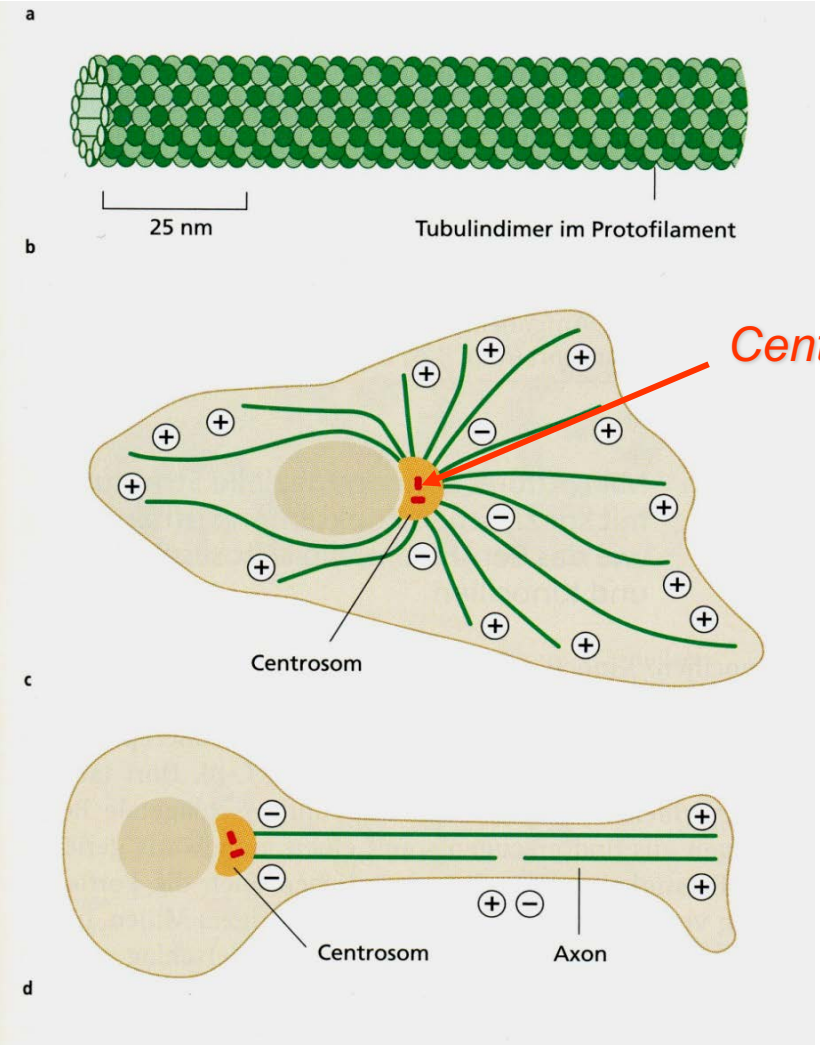


Zelluläre Reaktionen beim Wundverschluss

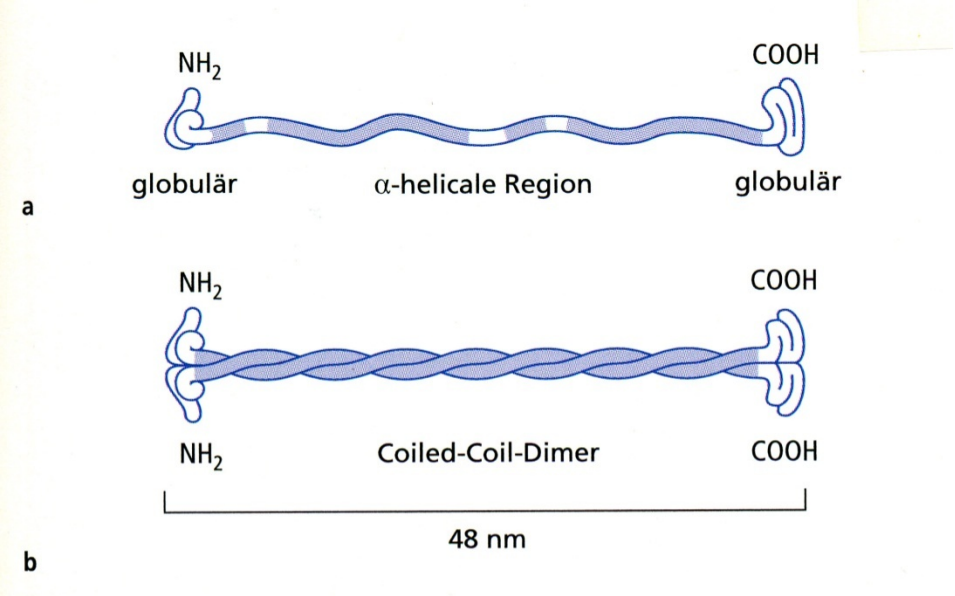


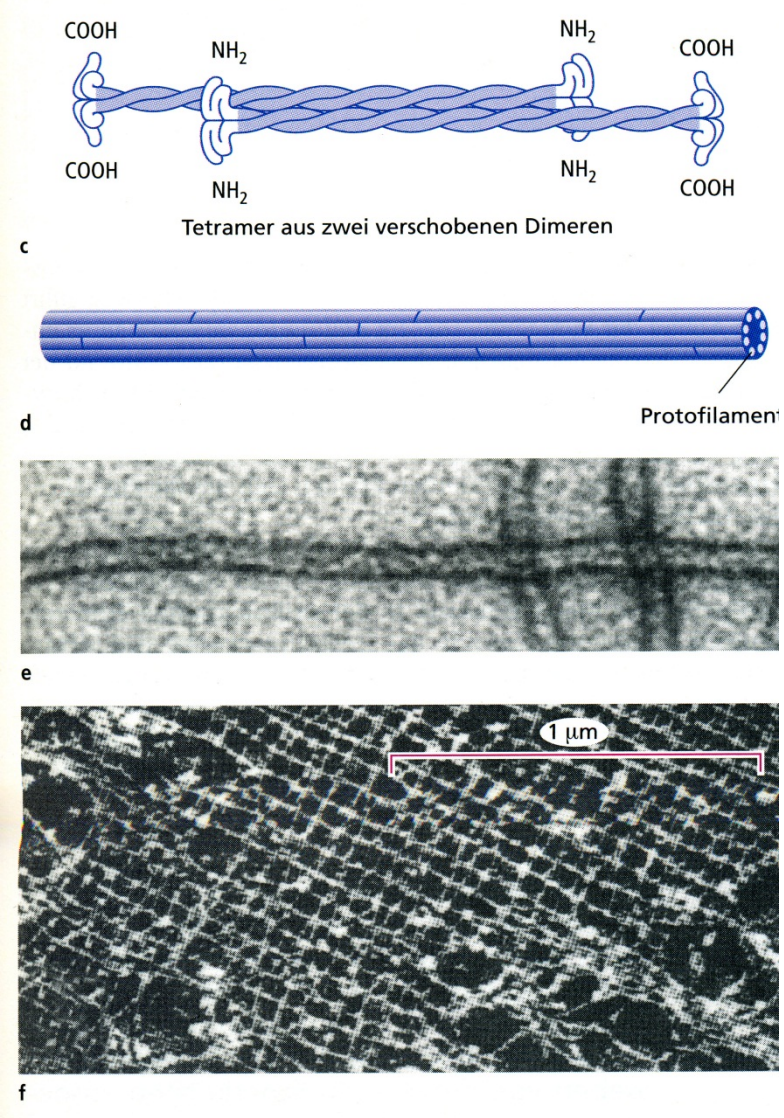
Microtubuli – Tubulin-alpha / Tubulin-beta



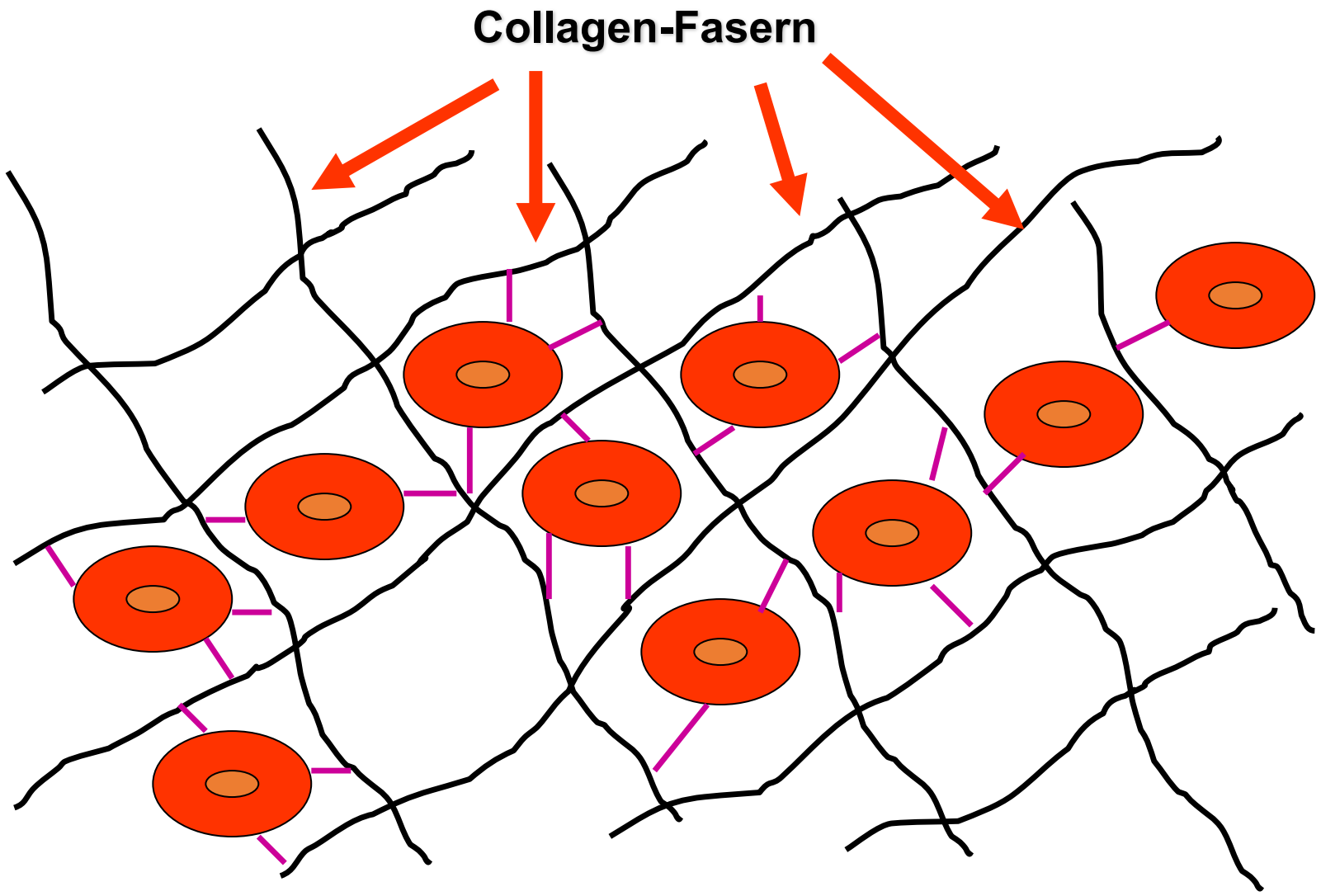


Intermediärfilamente - Laminin

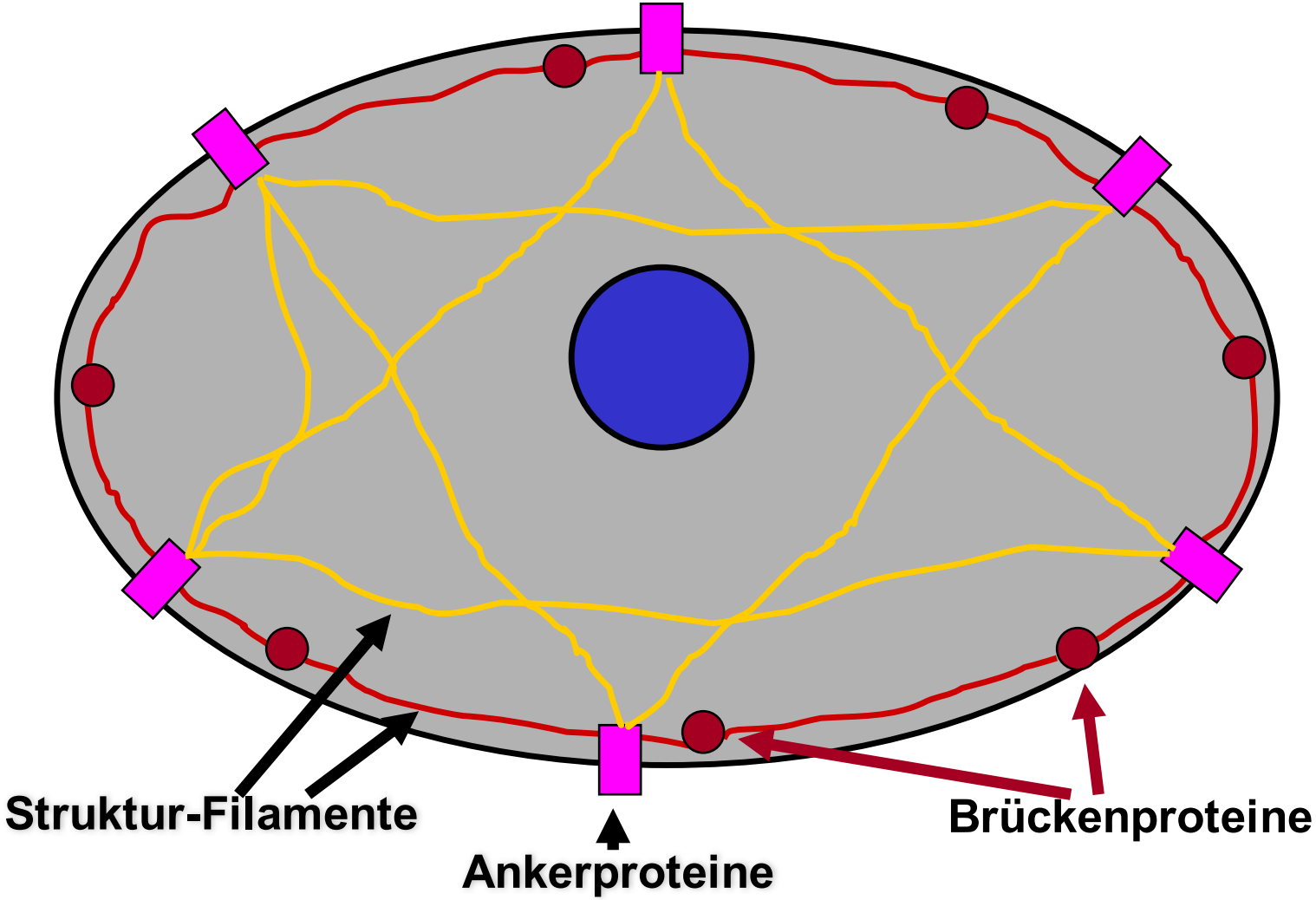




Zytoskelett und Kontakt zur Extrazellulärmatrix



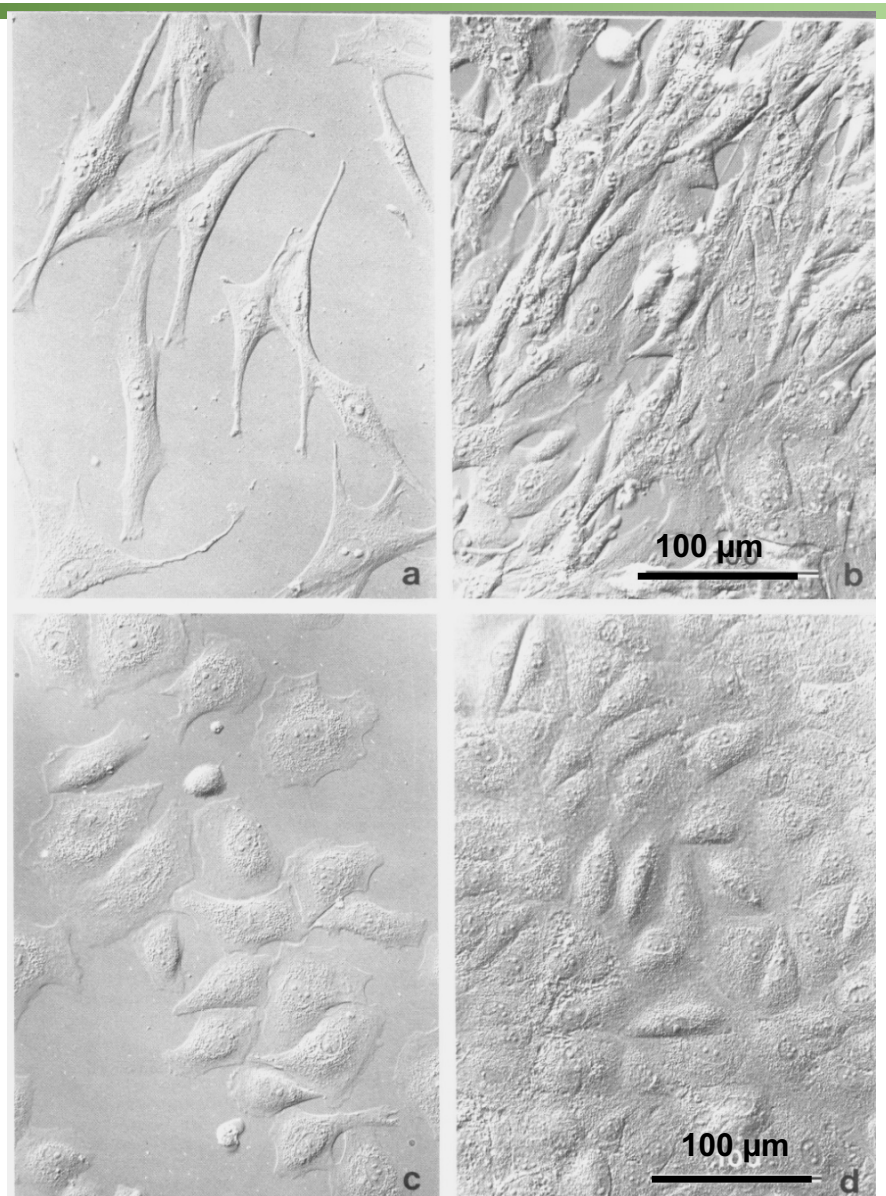
Zytoskelett und Kontakt zur Extrazellulärmatrix



Zellmorphologie *in vitro*

Fibroblasten des Bindegewebes

Rattenleberzellen



Zellmorphologie im Gewebe (*in vivo*)

Blutkapillare mit Endothelzellen

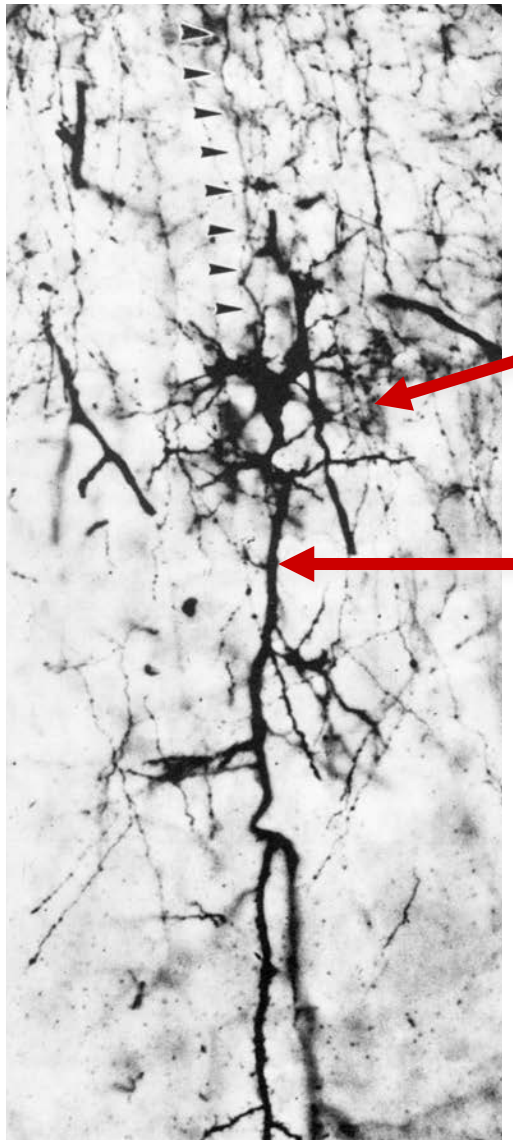
Kapillare

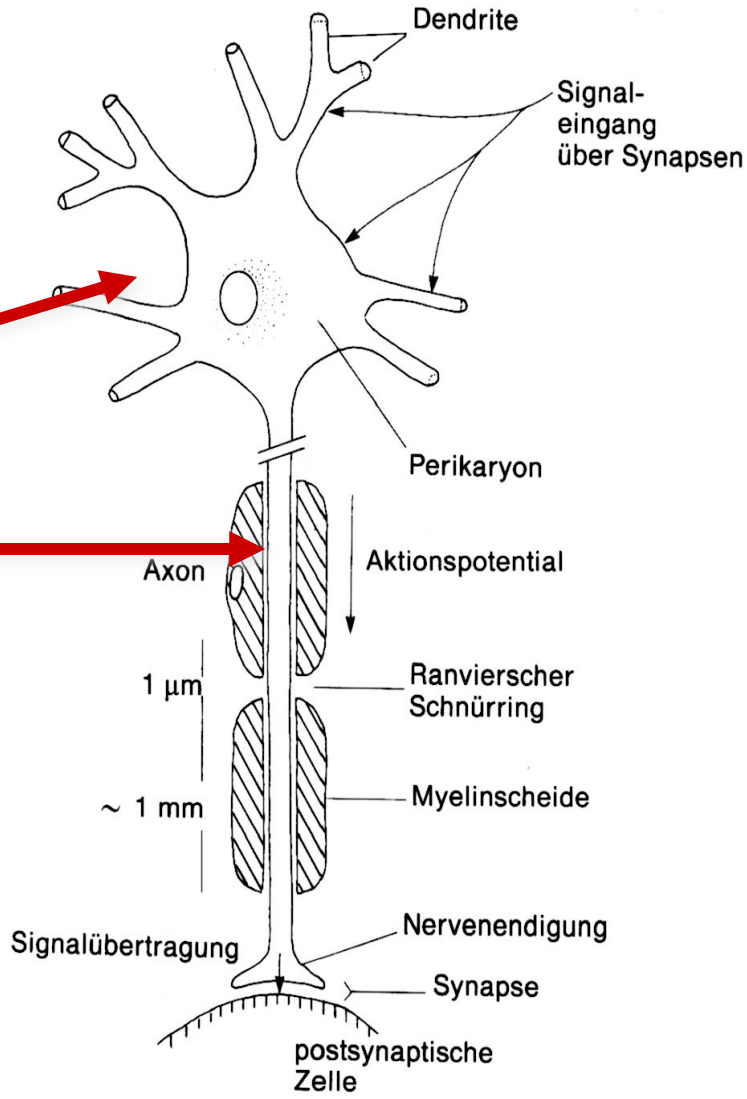
Erythrozyten

Endothelzelle

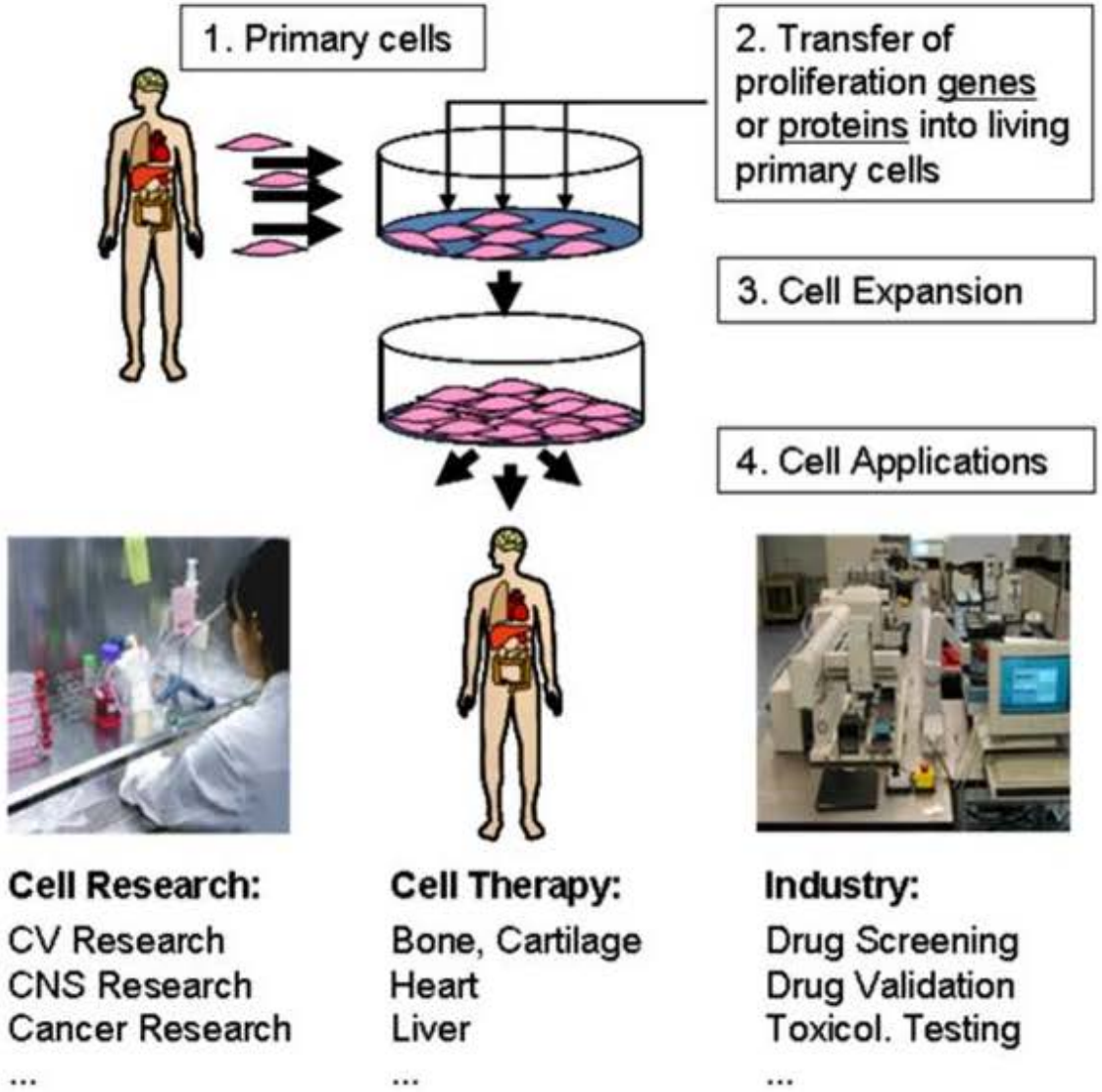
Zellmorphologie im Gewebe (*in vivo*)

Nervenzelle

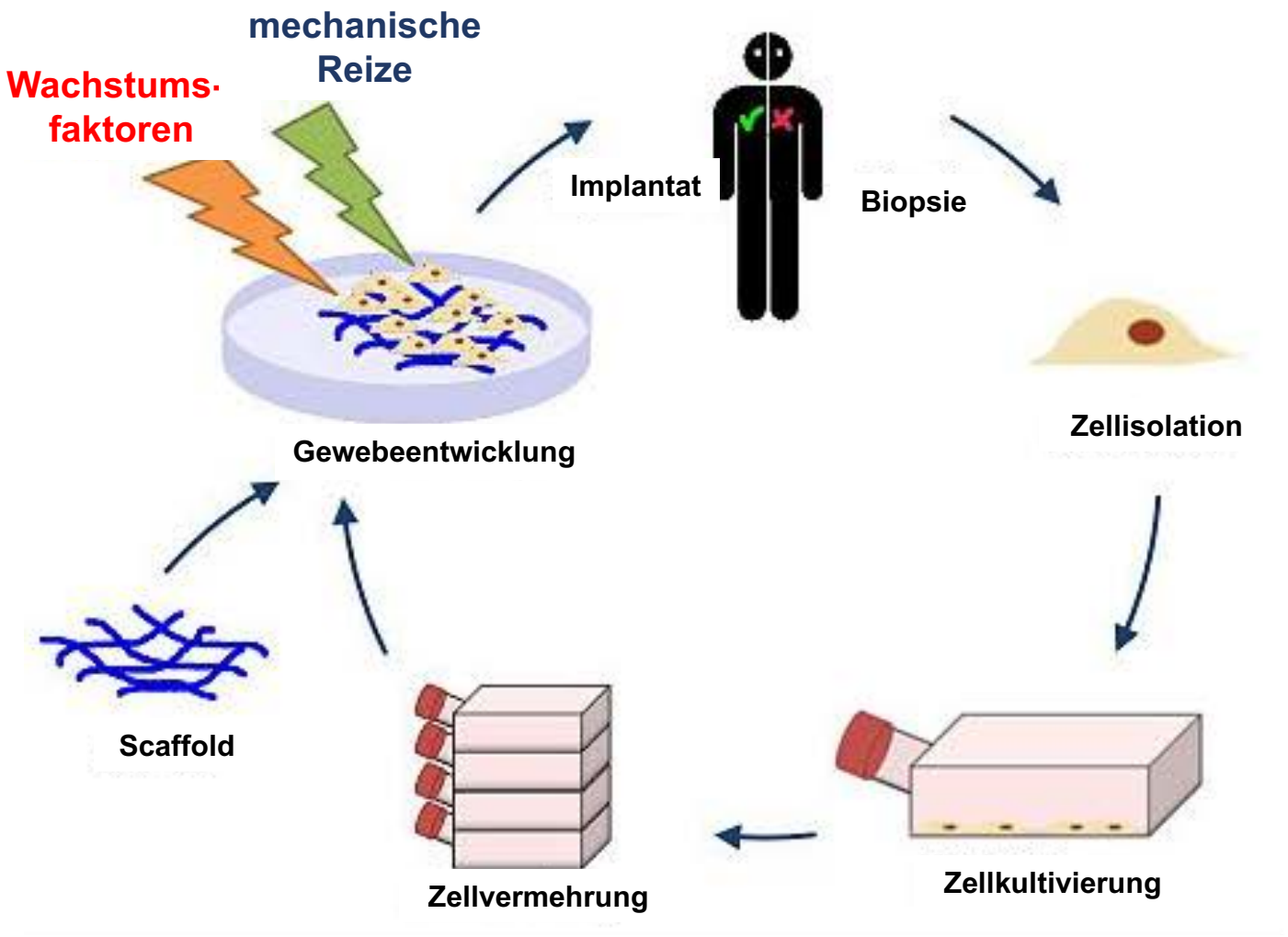




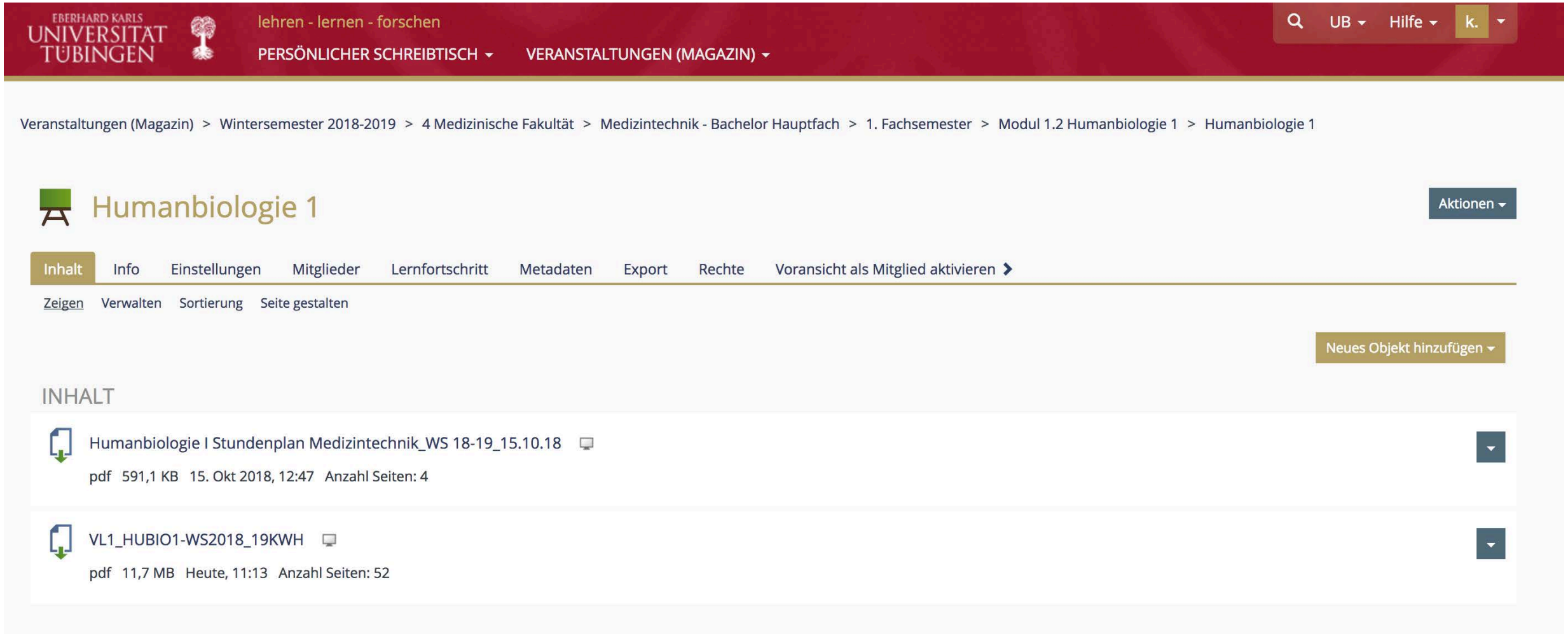
Kultivierung von Zellen



Kultivierung von Zellen: Bsp. “Tissue Engeneering”



Humanbiologie I – online Infos zur Veranstaltung



Die Inhalte sind OHNE Passwort zugänglich !