

Humanbiologie I

Grundlagen der Zellbiologie

WS 2018/19

Bachelor-Studiengänge

Medizintechnik

Medizininformatik

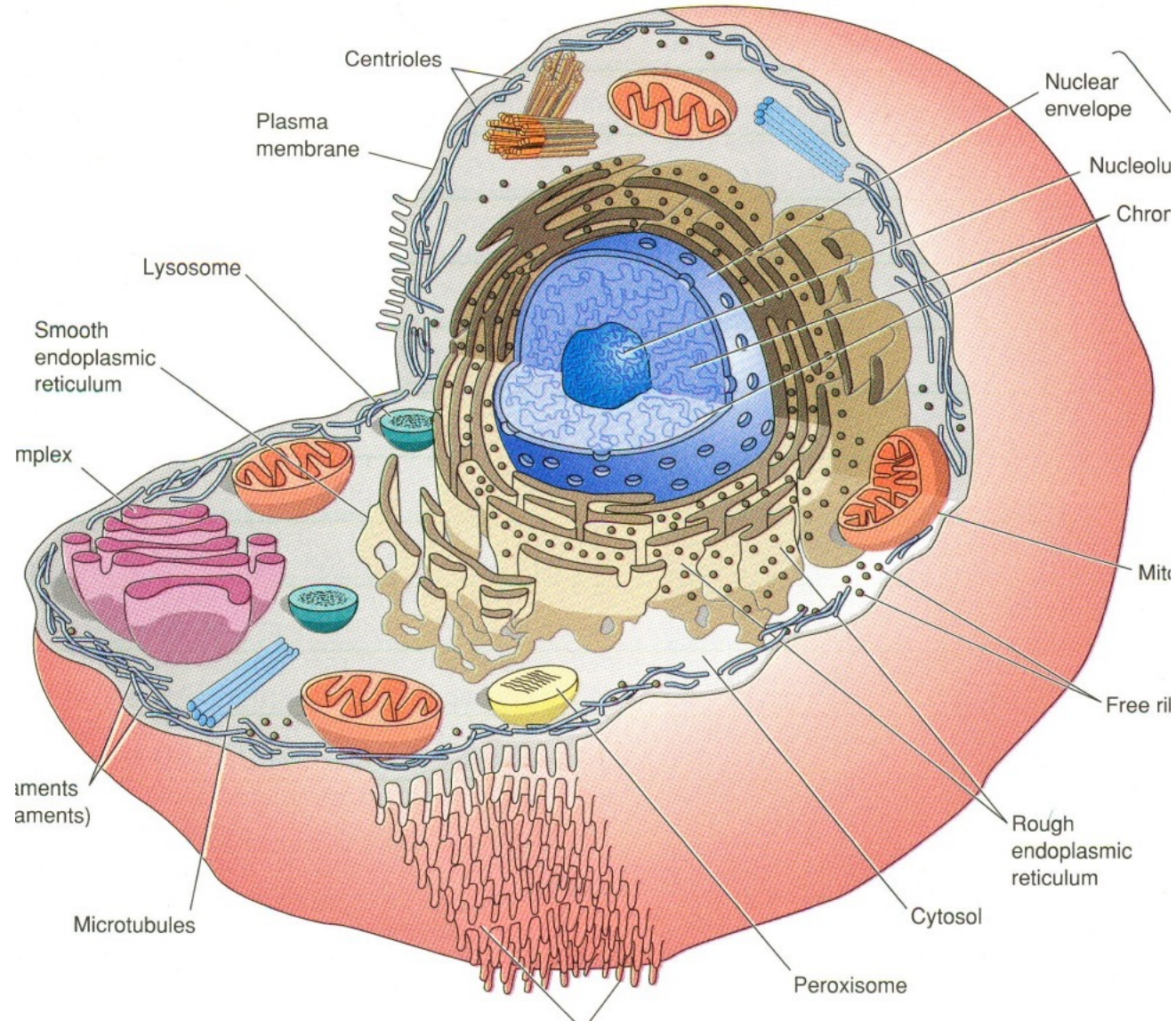
Kilian Wistuba-Hamprecht

Kilian.Wistuba-Hamprecht@uni-tuebingen.de

André Koch

Andre.Koch@med.uni-tuebingen.de

Zellstrukturen



Humanbiologie I

Bausteine der Zelle

- Kohlenhydrate
- Lipide
- Proteine
- Nukleinsäuren

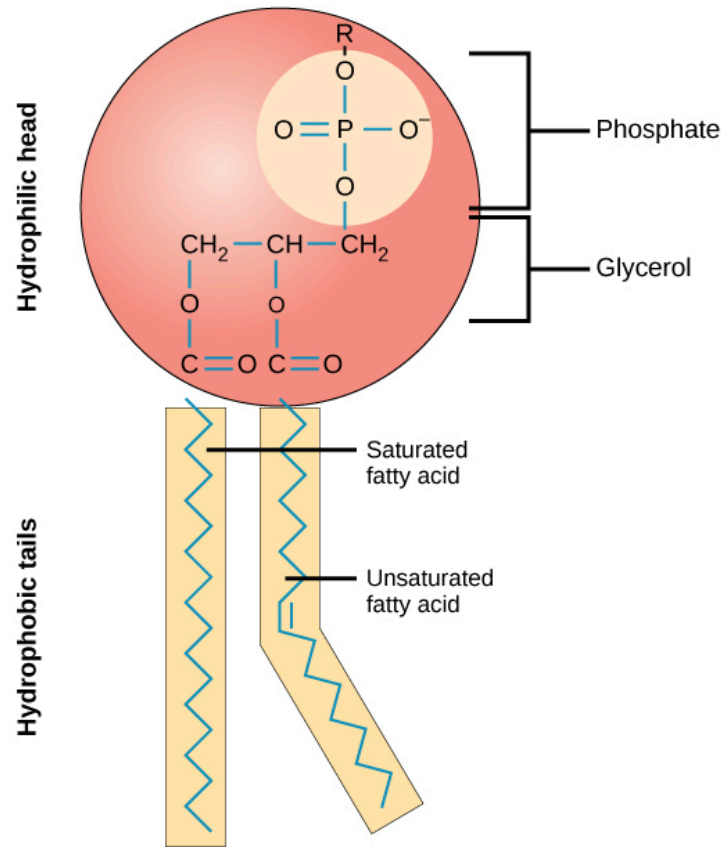
Kohlenhydrate

- **Glucose** ist für viele Zellen bzw. Organe eine unverzichtbare Nahrungsquelle für Energie- und Synthesestoffwechsel
- insbesondere das Gehirn und Erythrozyten können andere Energiequellen (z.B. Fett) nicht oder nur unvollkommen nutzen! „**GLUCOSE is the only fuel for the brain!**“

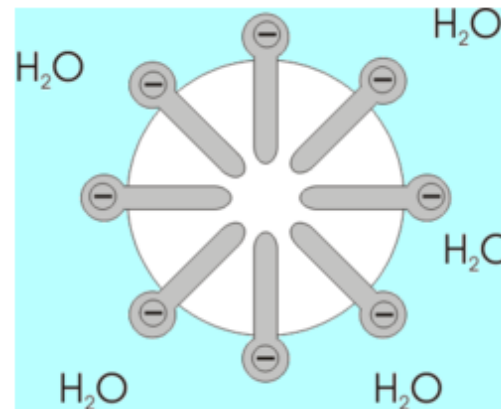
Ausnahme: bei lang andauerndem Hungerzustand ist das Gehirn in der Lage auf einen „Reservetreibstoff“, Ketonkörper (Produkte aus dem Fettsäurestoffwechsel), umzustellen und so bis zu ~ 75% seines Energiebedarfs zu decken.

- im Blut muss zur Versorgung der Organe und des Gehirns ständig eine konstante Konzentration von Glucose aufrechterhalten werden. Dies geschieht, wenn nicht genügend Glucose über die Nahrung aufgenommen wird, durch Spaltung des gespeicherten Glycogens in Leber und/oder Muskulatur. Die entstandenen Glucosemoleküle werden dann ins Blut abgegeben.
- bei länger andauerndem Kohlenhydratmangel kann Glucose auch in der Leber aus Aminosäuren synthetisiert werden.

Zellstrukturen: Phospholipid → Zellmembran

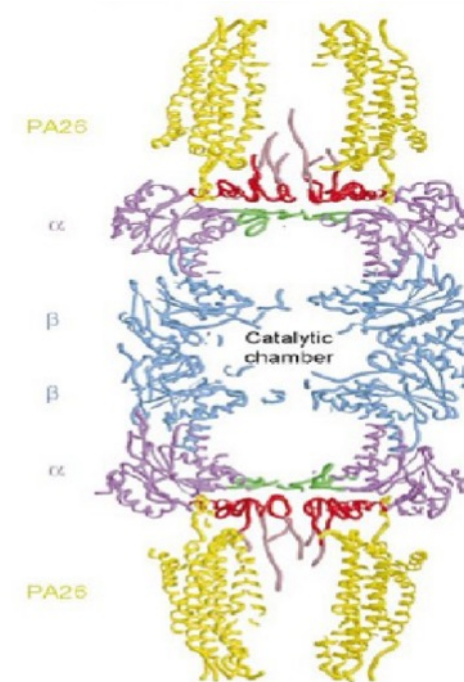
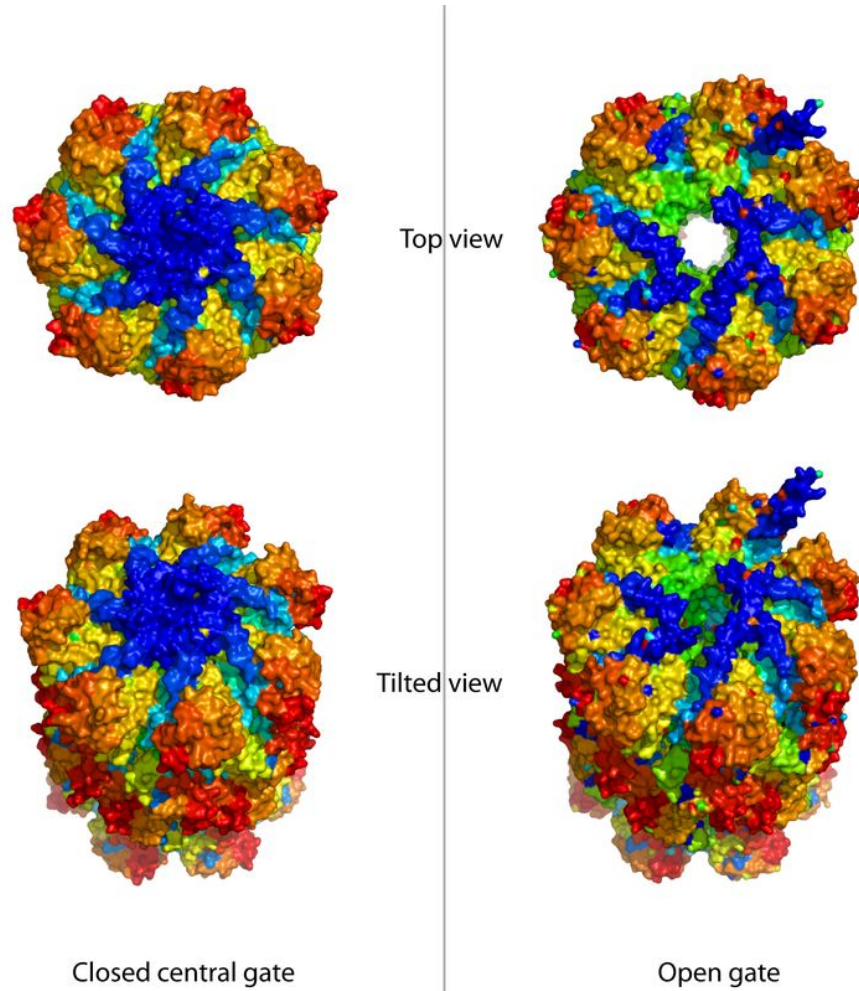


Mizelle



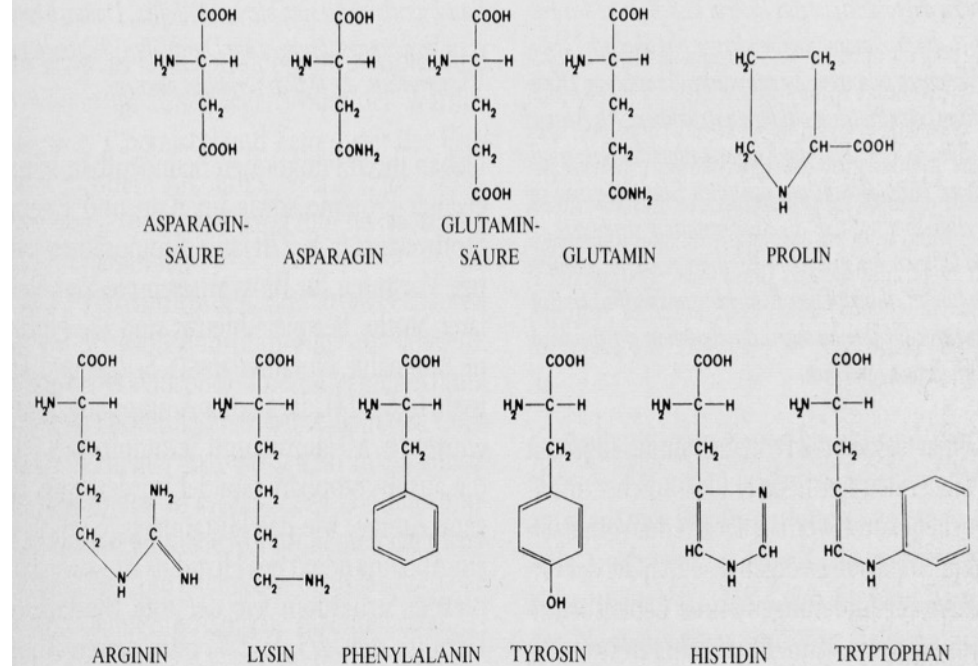
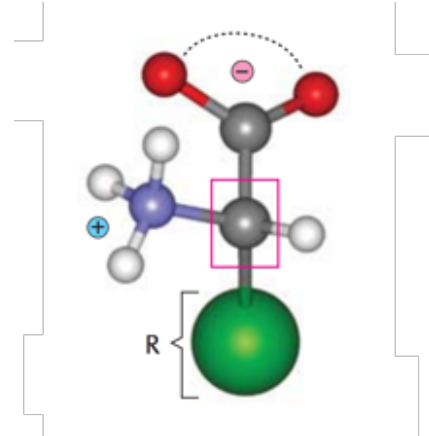
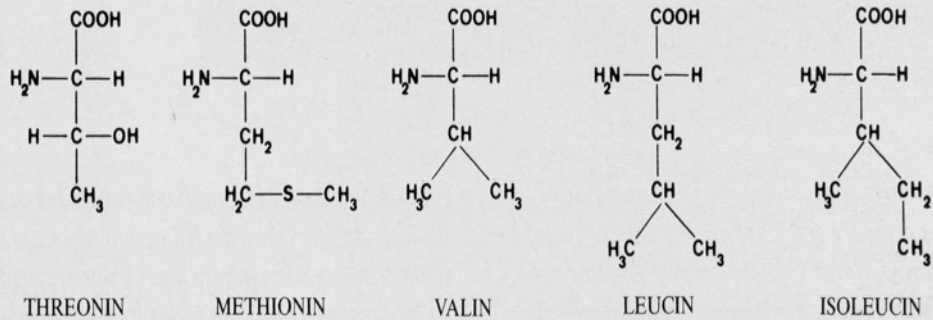
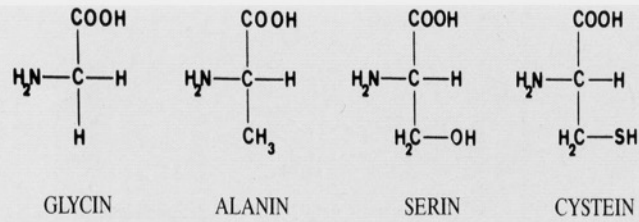
Phospholipid-Moleküle sind **amphipathisch** !

Proteine

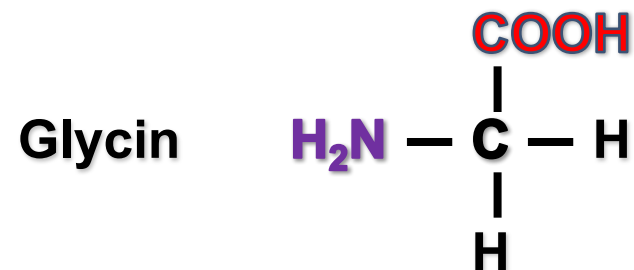


Quelle: Whitby et al. 2000

Proteine

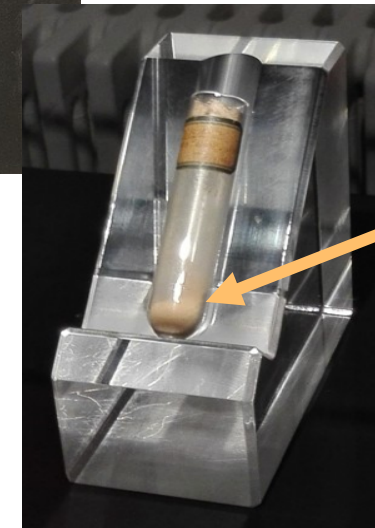
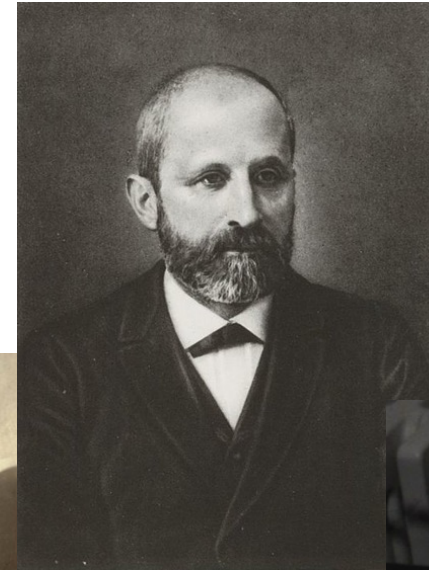


- alle **Aminosäuren** enthalten als Strukturelement eine Carboxylgruppe (-COOH) und eine Aminogruppe (-NH₂) an dem der Carboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatome



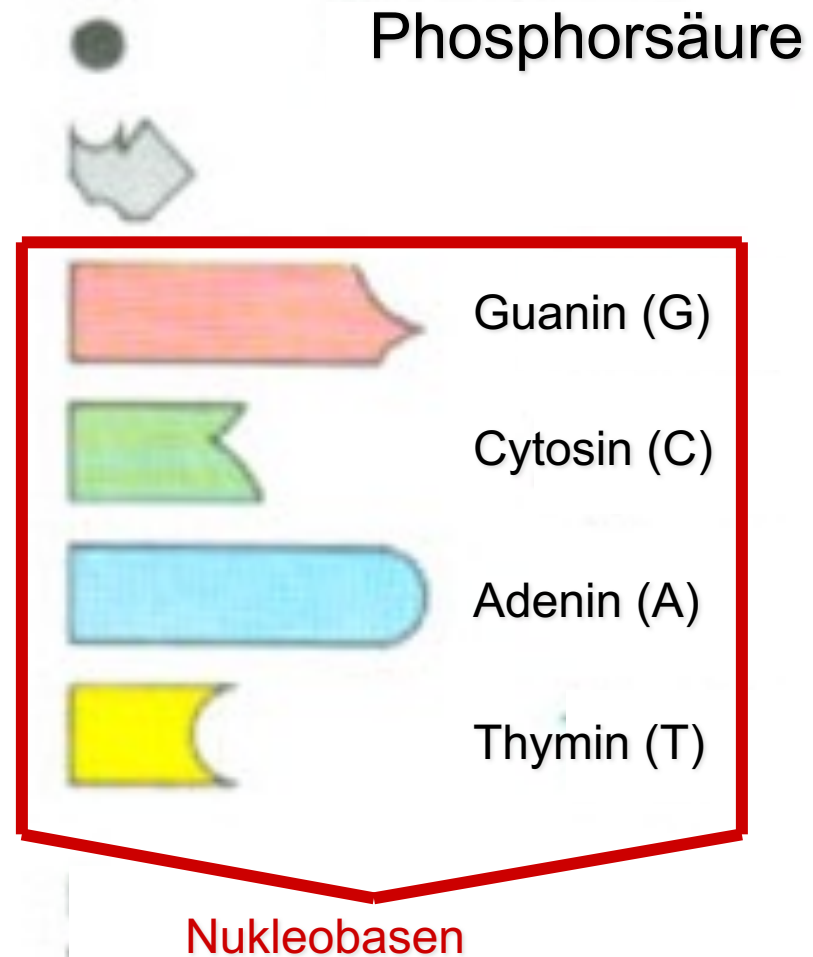
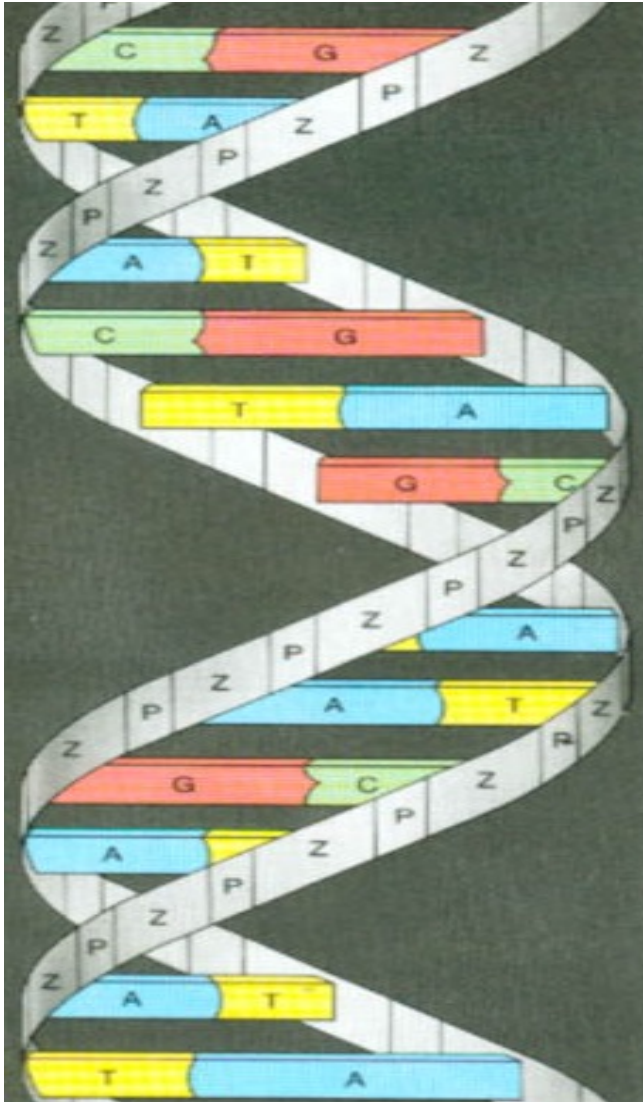
Desoxyribonukleinsäure (DNA)

- entdeckt von Friedrich Miescher 1869 in



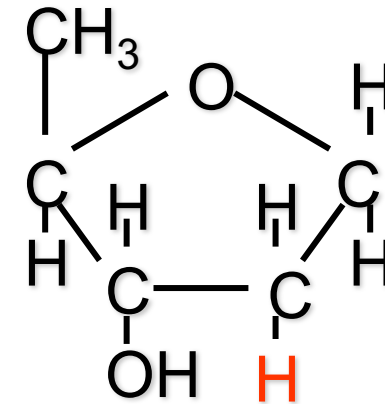
Nuklein
aus
Eiterzellen

Elemente der Desoxyribonukleinsäure (DNA)



Struktureinheiten der DNA

Das Zuckermolekül besteht aus Desoxyribose



Die Nukleobasen sind:

Purinbasen



Adenin

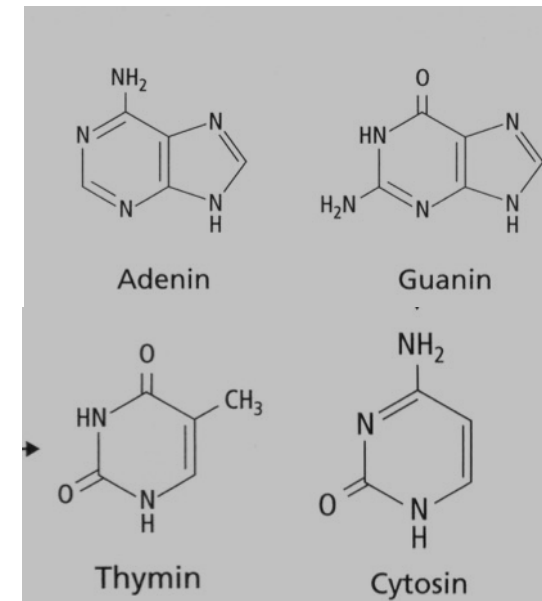
Guanin

Pyrimidinbasen

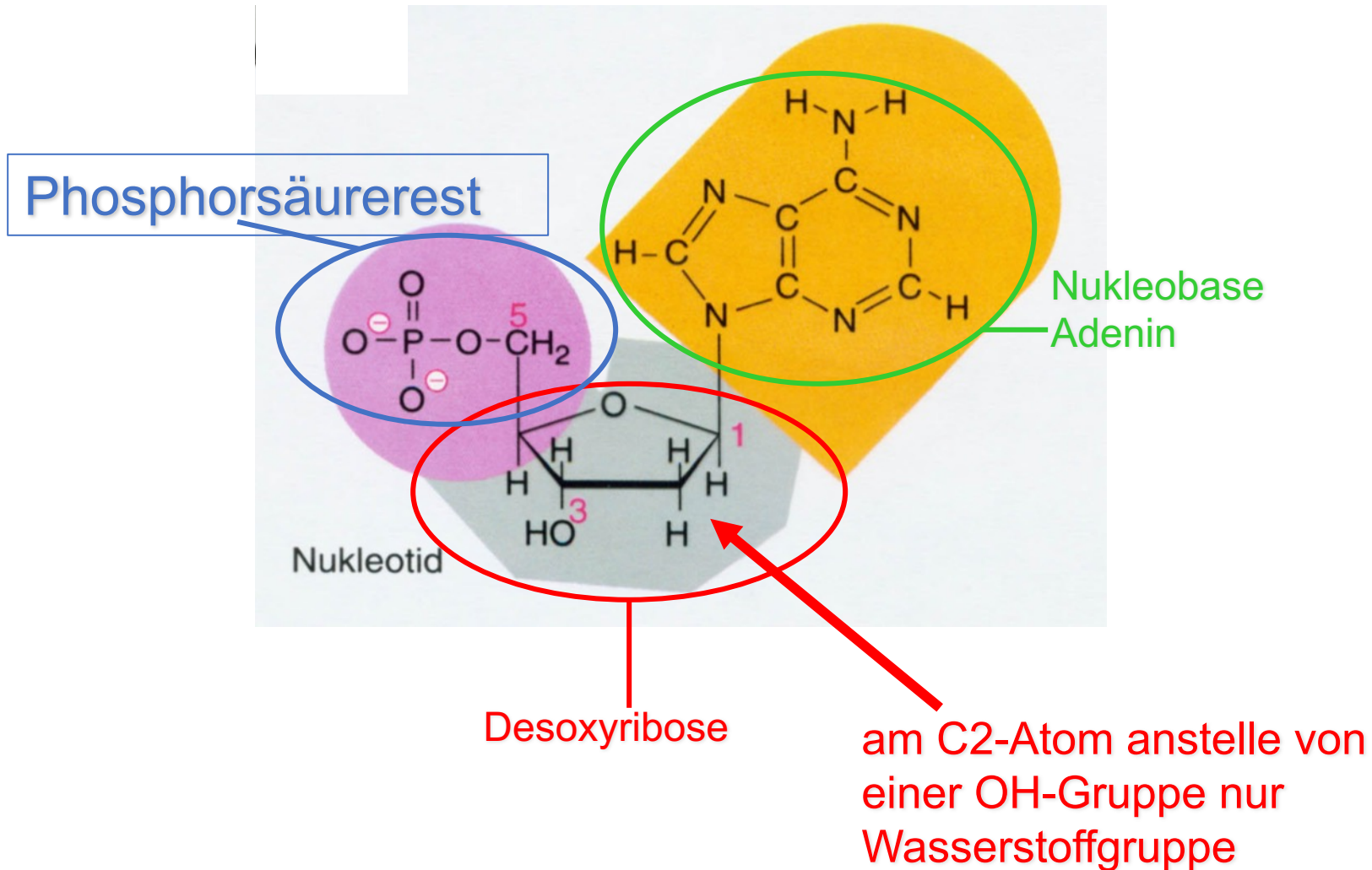


Thymin

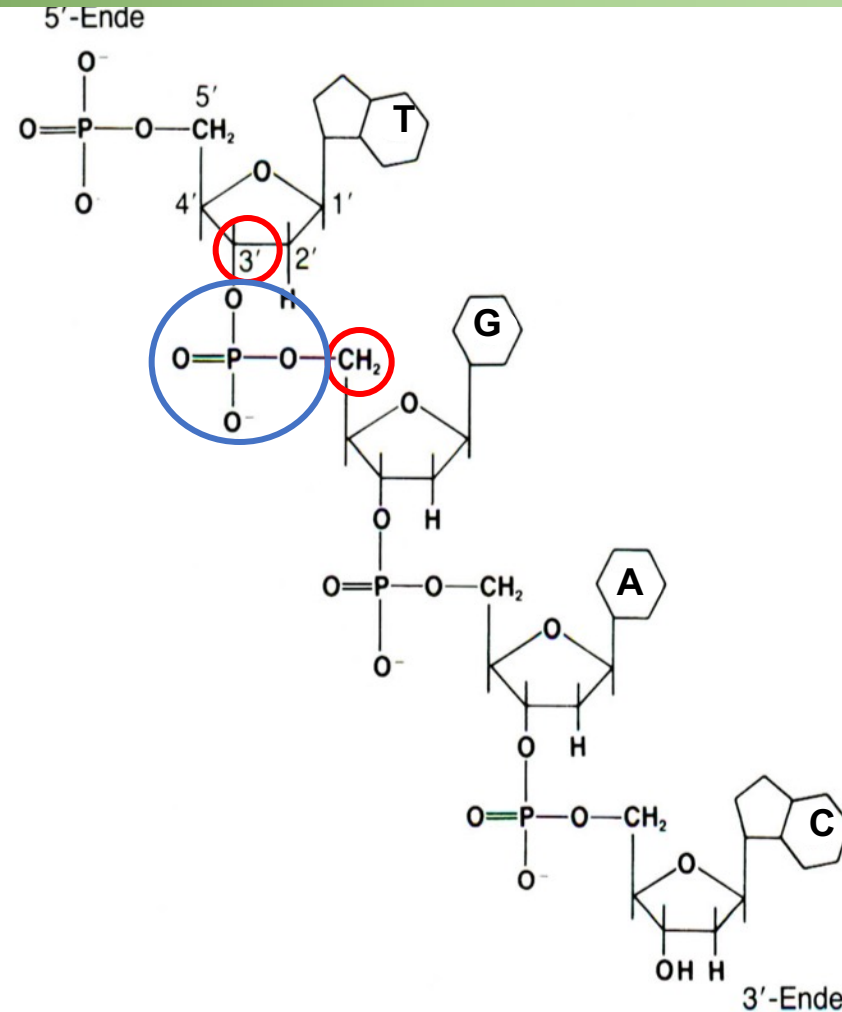
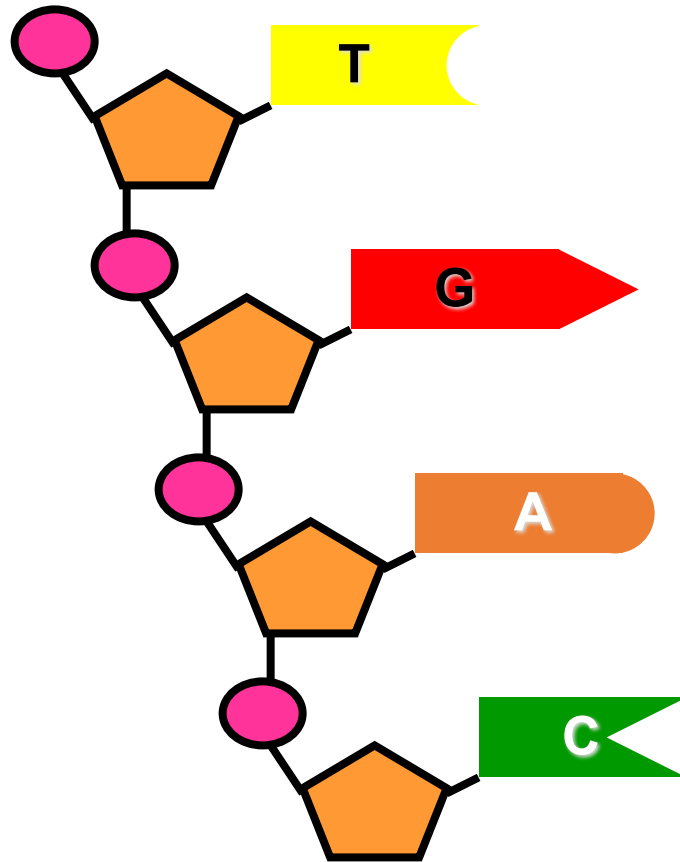
Cytosin



Das Desoxyribonukleotid



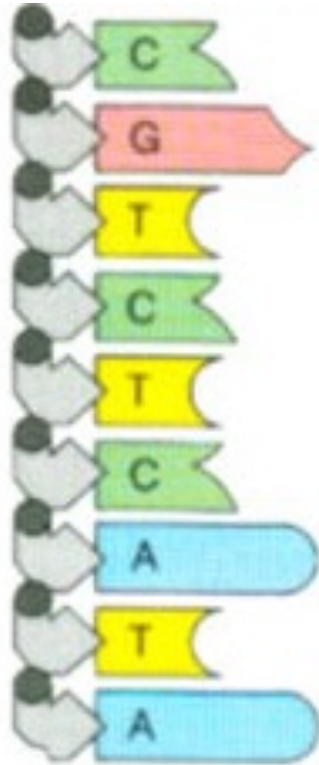
Verknüpfung der Nukleotide zum DNA-Einzelstrang



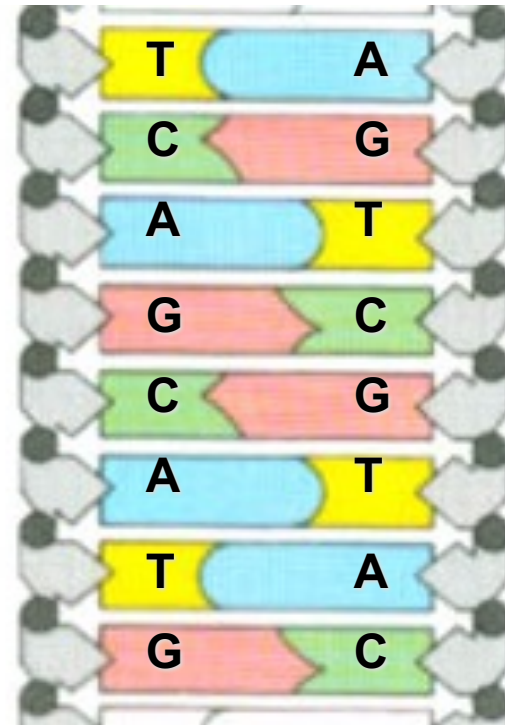
Die Nukleotide eines DNA-Stranges werden mittels des am C-5' Atom der Desoxyribose befindlichen Phosphorsäurerestes durch eine 3'-5'-Bindung miteinander verbunden !

Das DNA-Molekül

DNA-Einzelstrang



DNA-Doppelstrang



Paarungsmöglichkeiten der Nukleobasen

jede Nukleobase hat nur eine Möglichkeit, sich mit einer anderen zu paaren

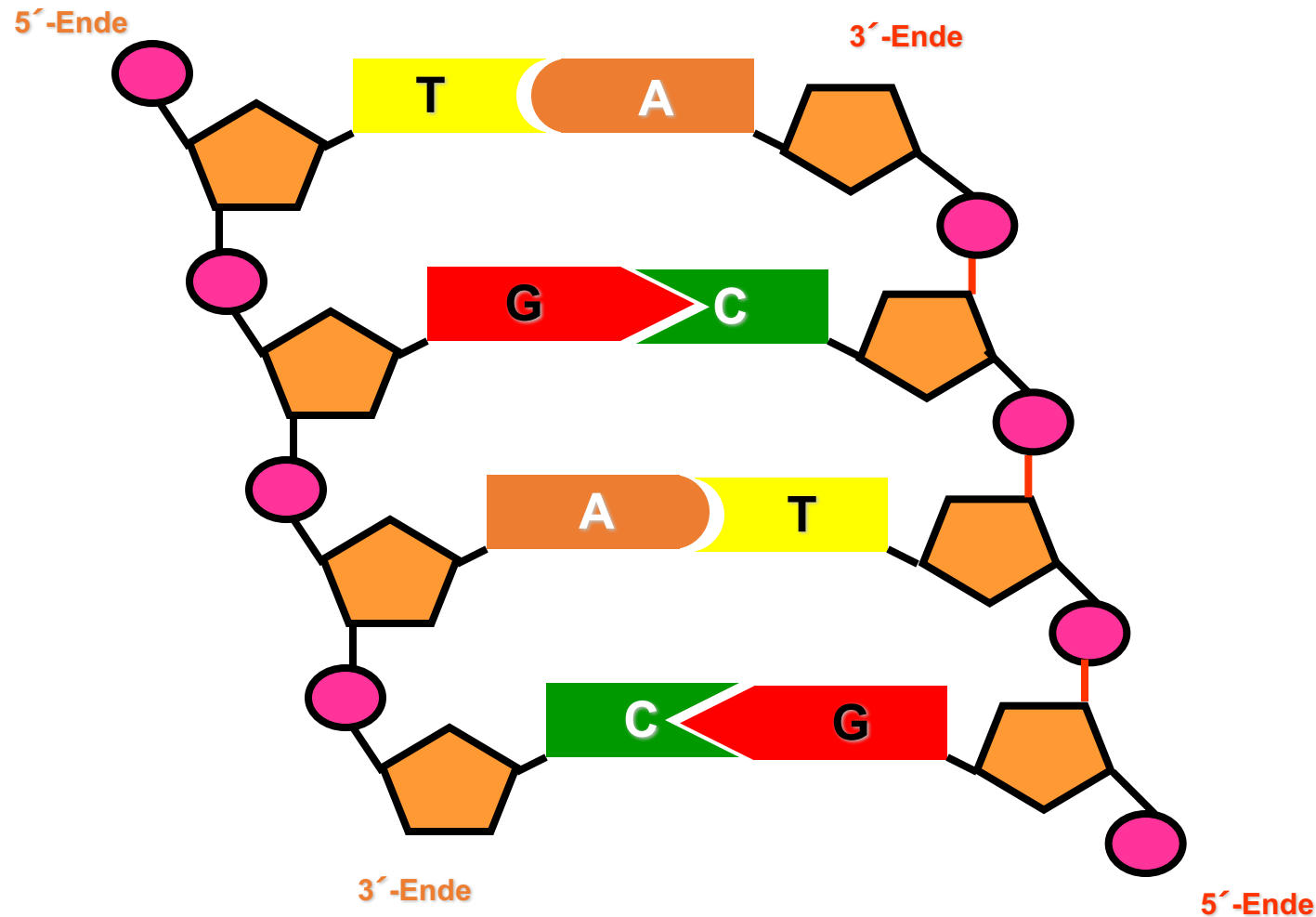
eine Purinbase kann sich nur mit einer Pyrimidinbase paaren und umgekehrt

Adenin mit Thymin

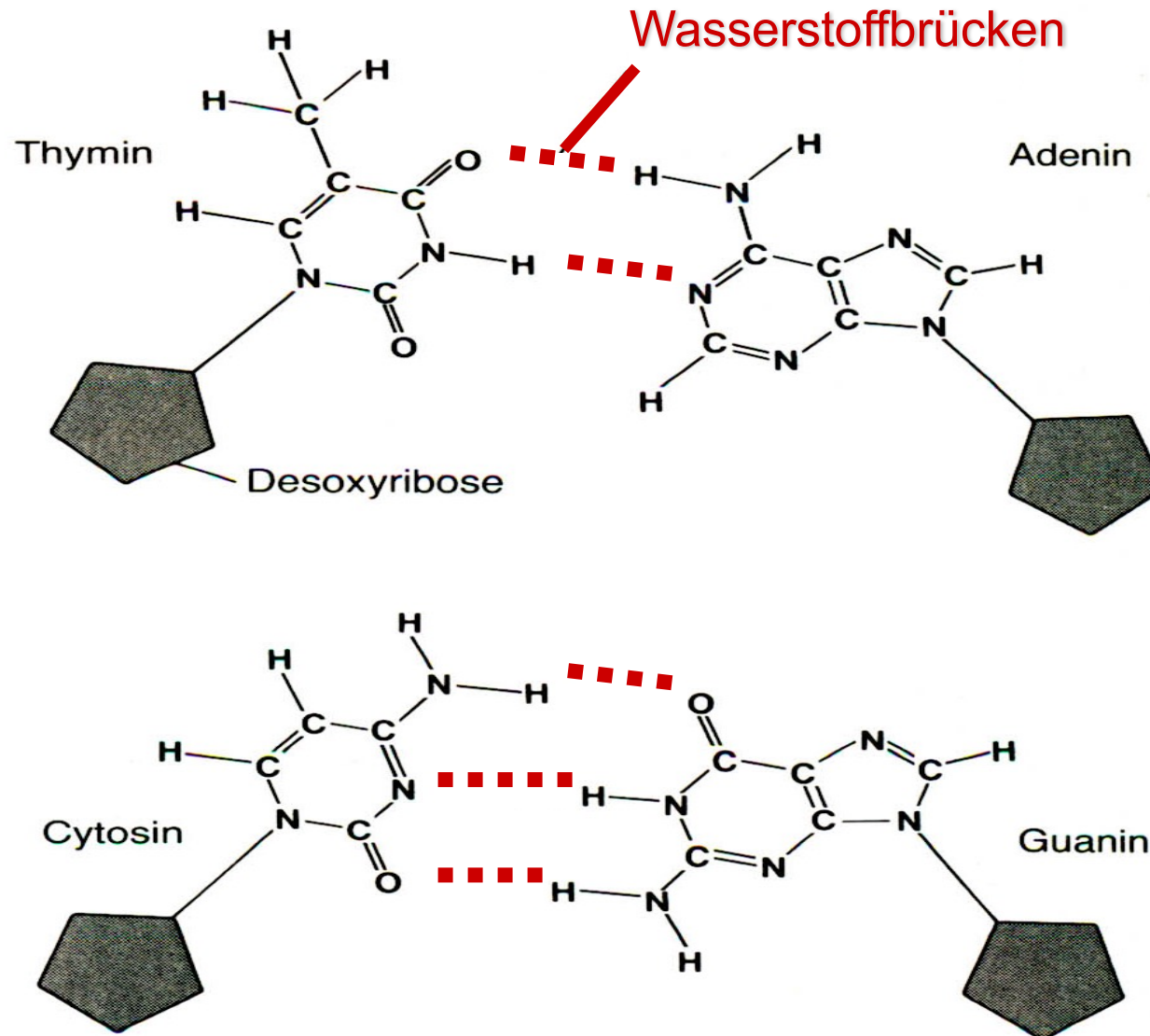
Guanin mit Cytosin

Bildung des DNA-Doppelstranges

... durch komplementäre Aneinanderreihung von Nukleobasen

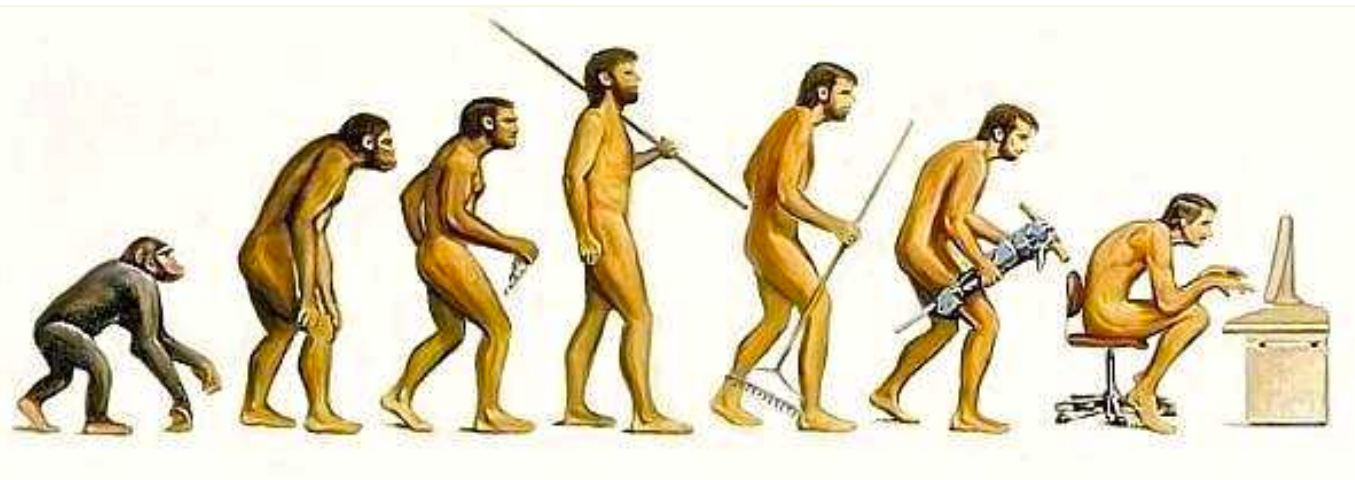


Bildung des DNA-Doppelstranges

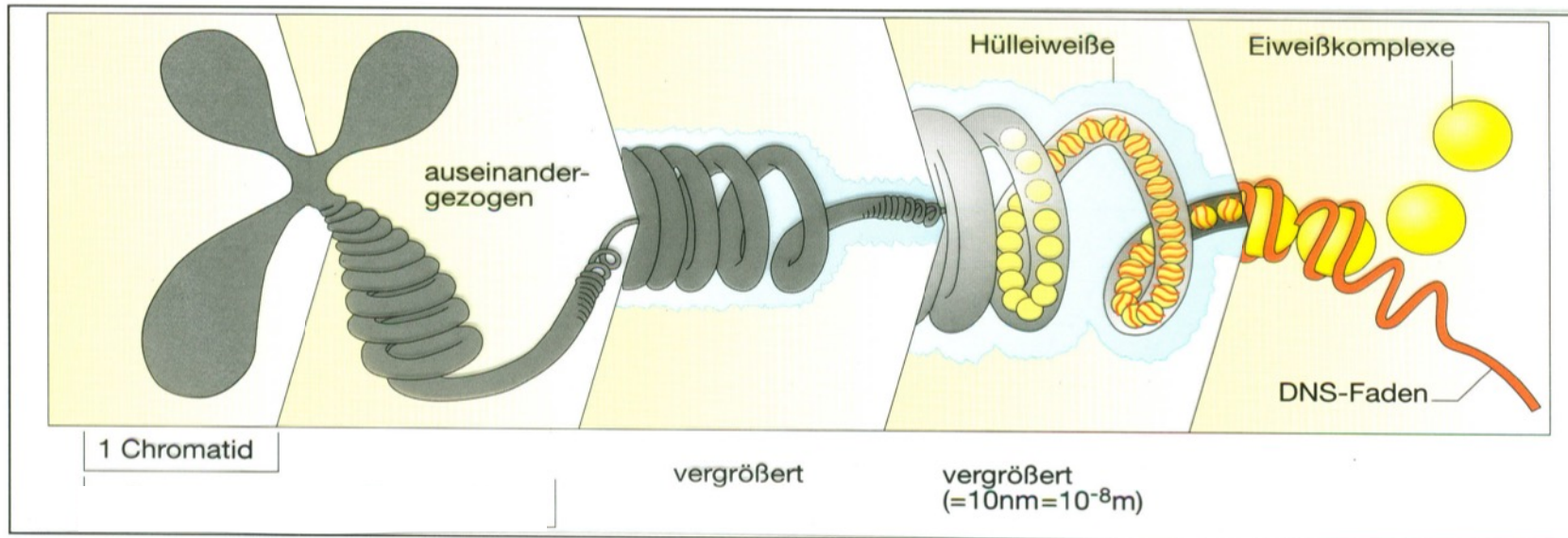
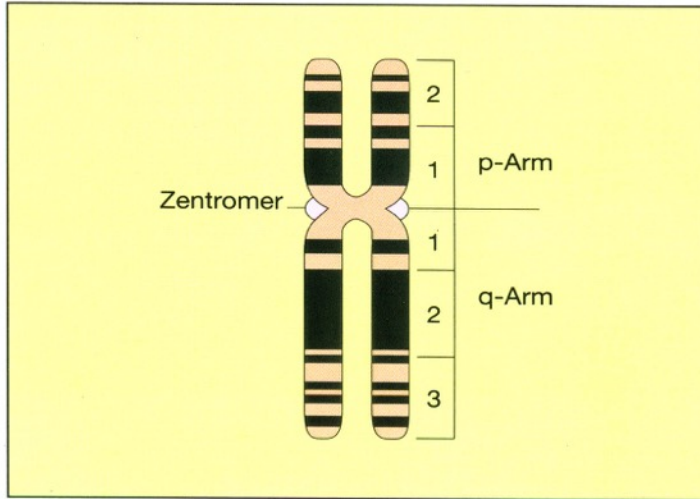


DNA-Menge und Anzahl von Chromosomen unterschiedlicher Lebewesen

Art	Anzahl Basenpaare	Anzahl Chromosomen
Hefe	13.4×10^6	16 / 32
Fadenwurm	80×10^6	4 / 8
Taufliege	165×10^6	4 / 8
Maus	3000×10^6	20 / 40

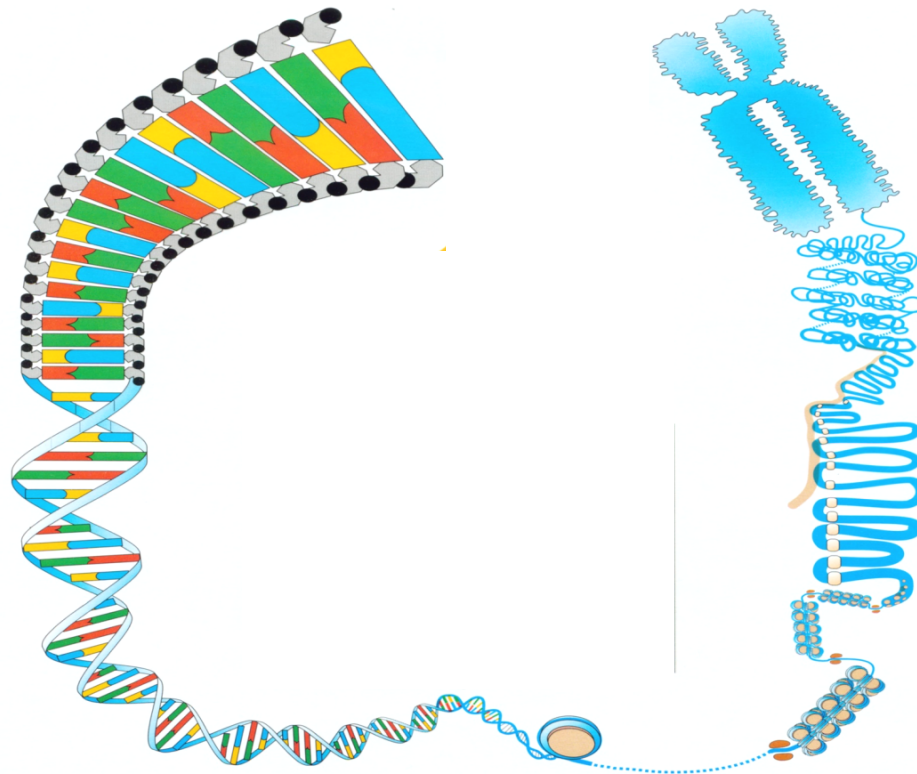


Chromosom – Chromatid - DNA

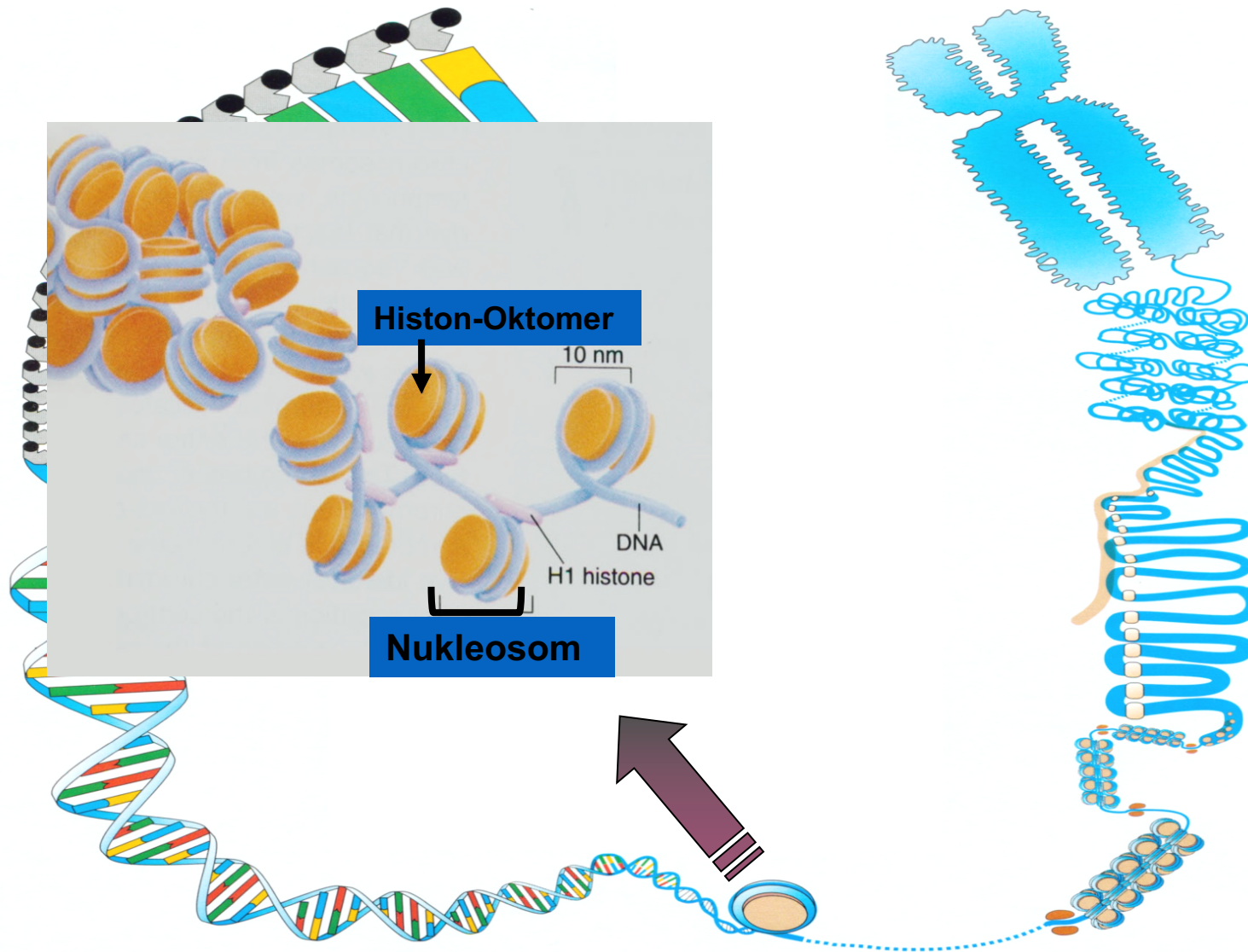


Strukturierte Verpackung der DNA

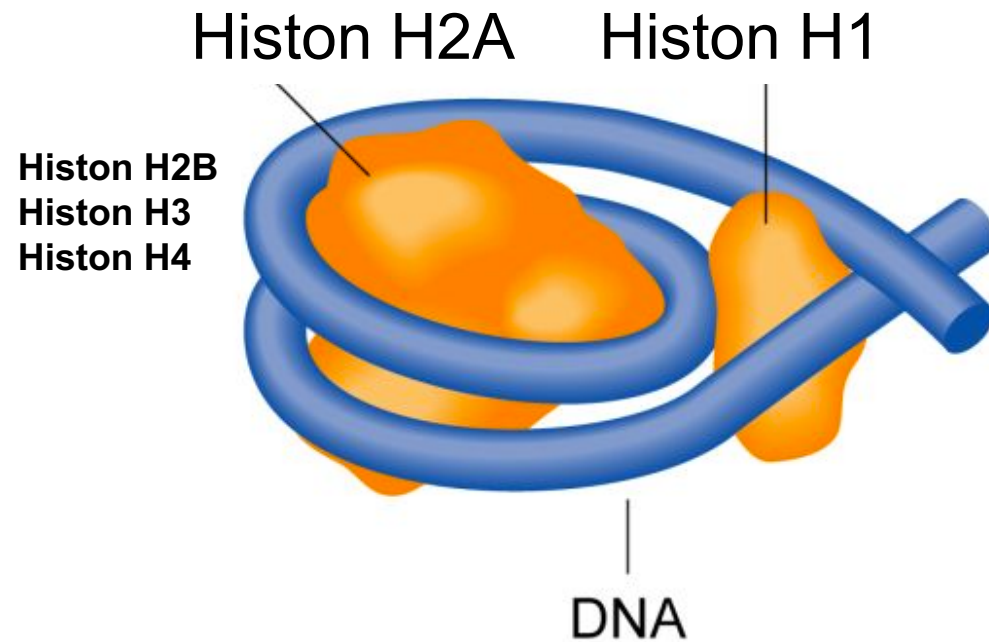
Die Gesamtlänge der DNA in einer menschlichen Zelle mit 46 Chromosomen beträgt ca. 2 Meter und ist in einem Zellkern mit einem maximalen Durchmesser von 10-15 μm zu verpacken.



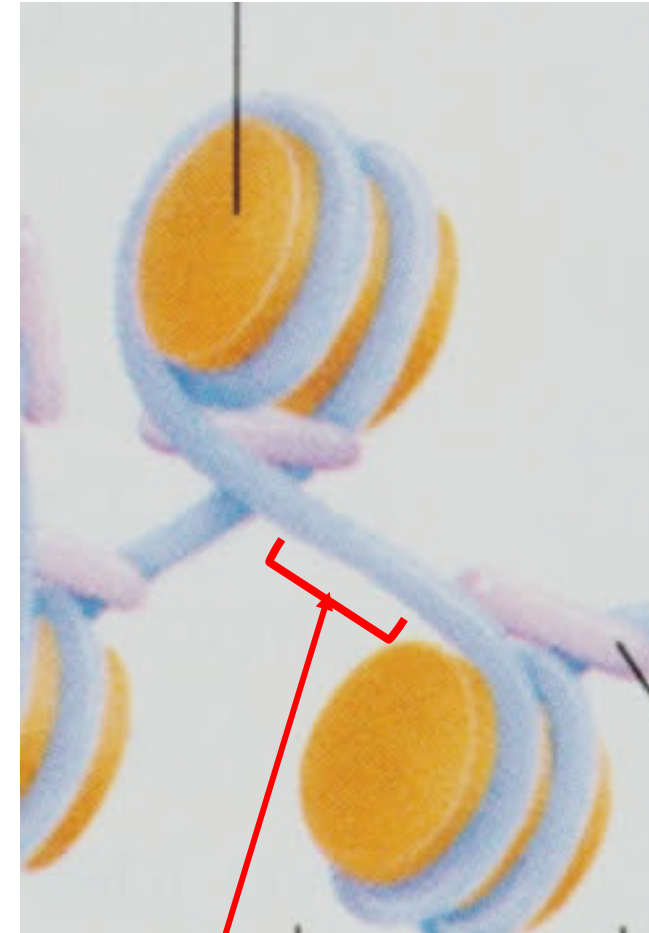
Solenoidstruktur & Histonproteine



Nukleosomenstruktur

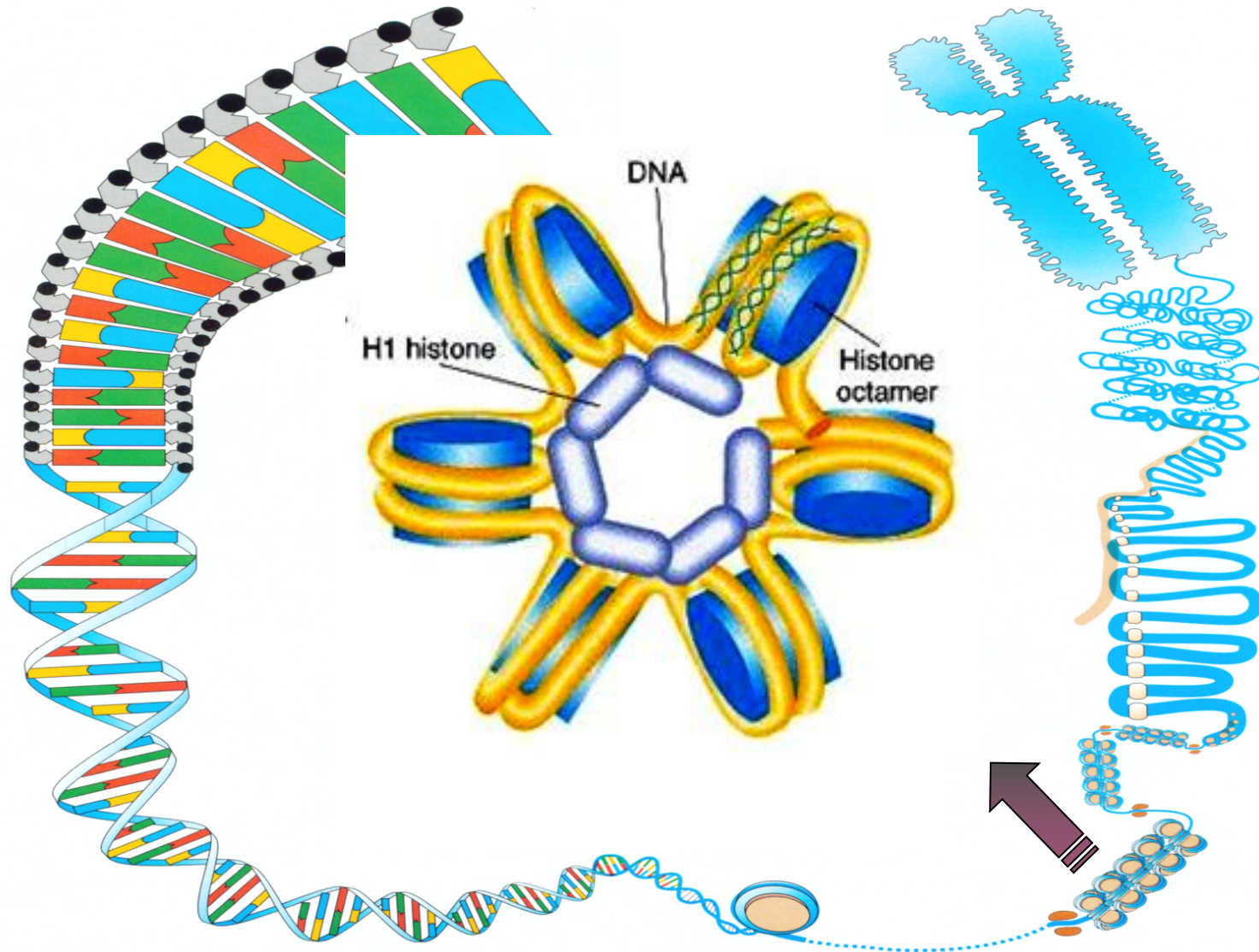


Die DNA ist **1,65-mal** um das Histonoktamer gewickelt. Dies entspricht einer DNA-Länge von **146** Basenpaaren.

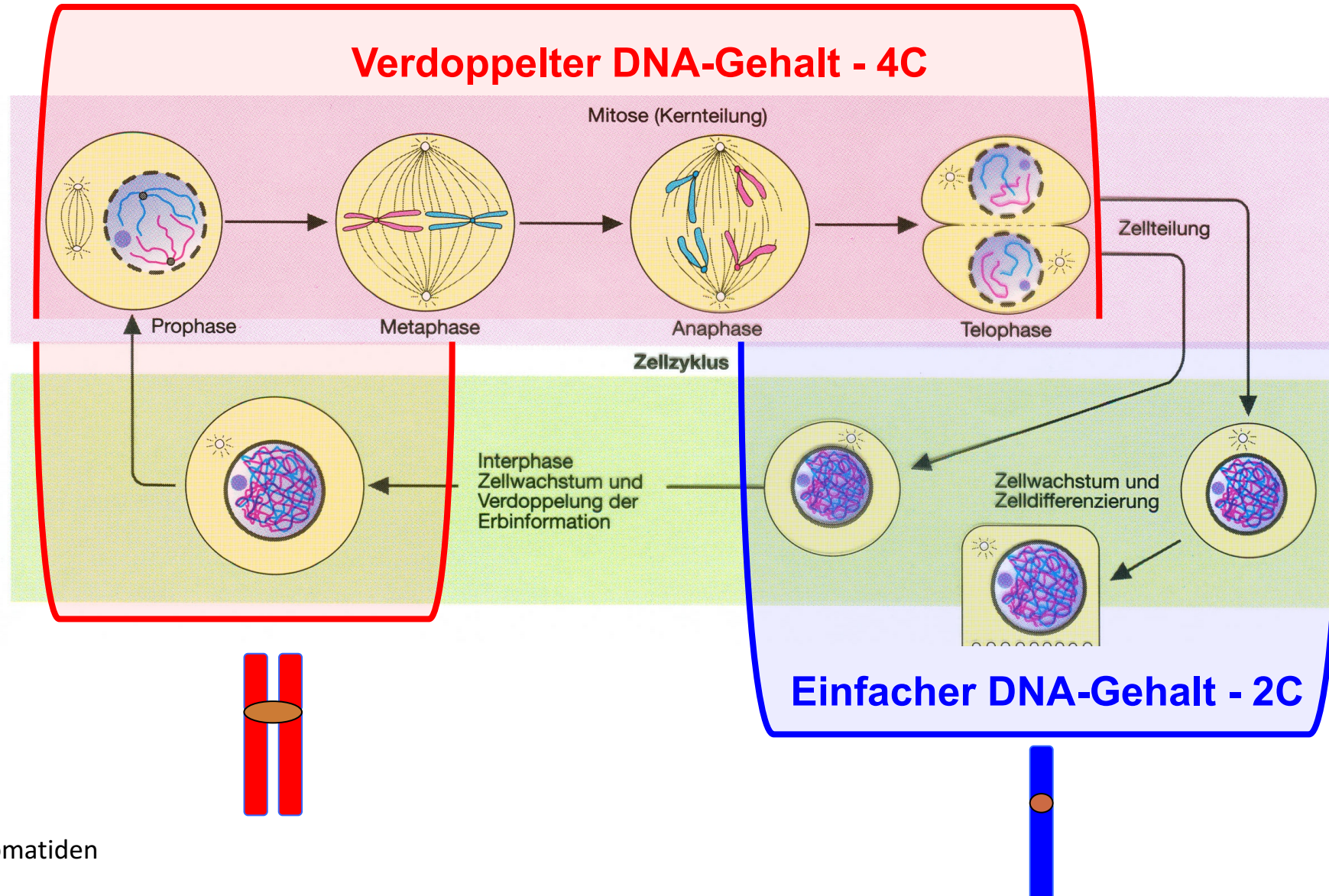


Der nicht um das Histonoktamer gewickelte DNA-Bereich zwischen benachbarten Nukleosomen wird als **Linker-DNA** bezeichnet.

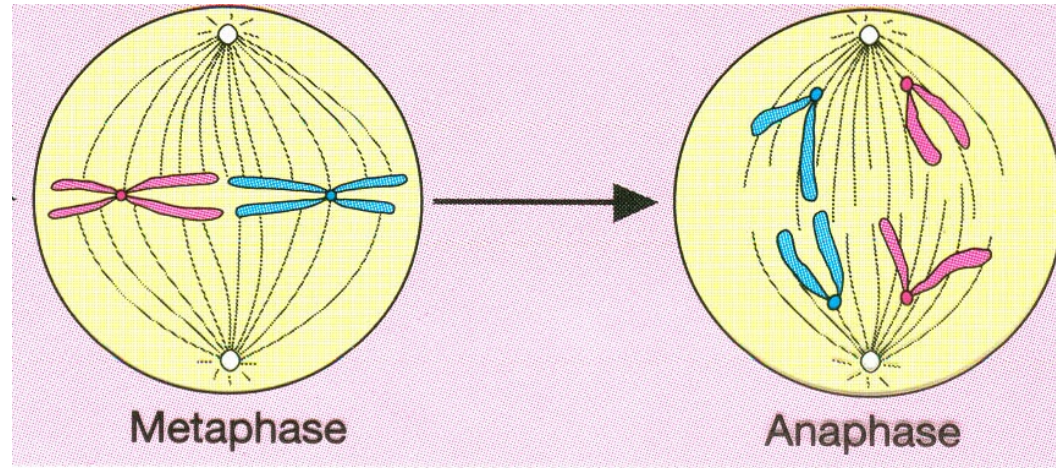
Solenoidstruktur



Zellzyklus & Verdoppelung der DNA



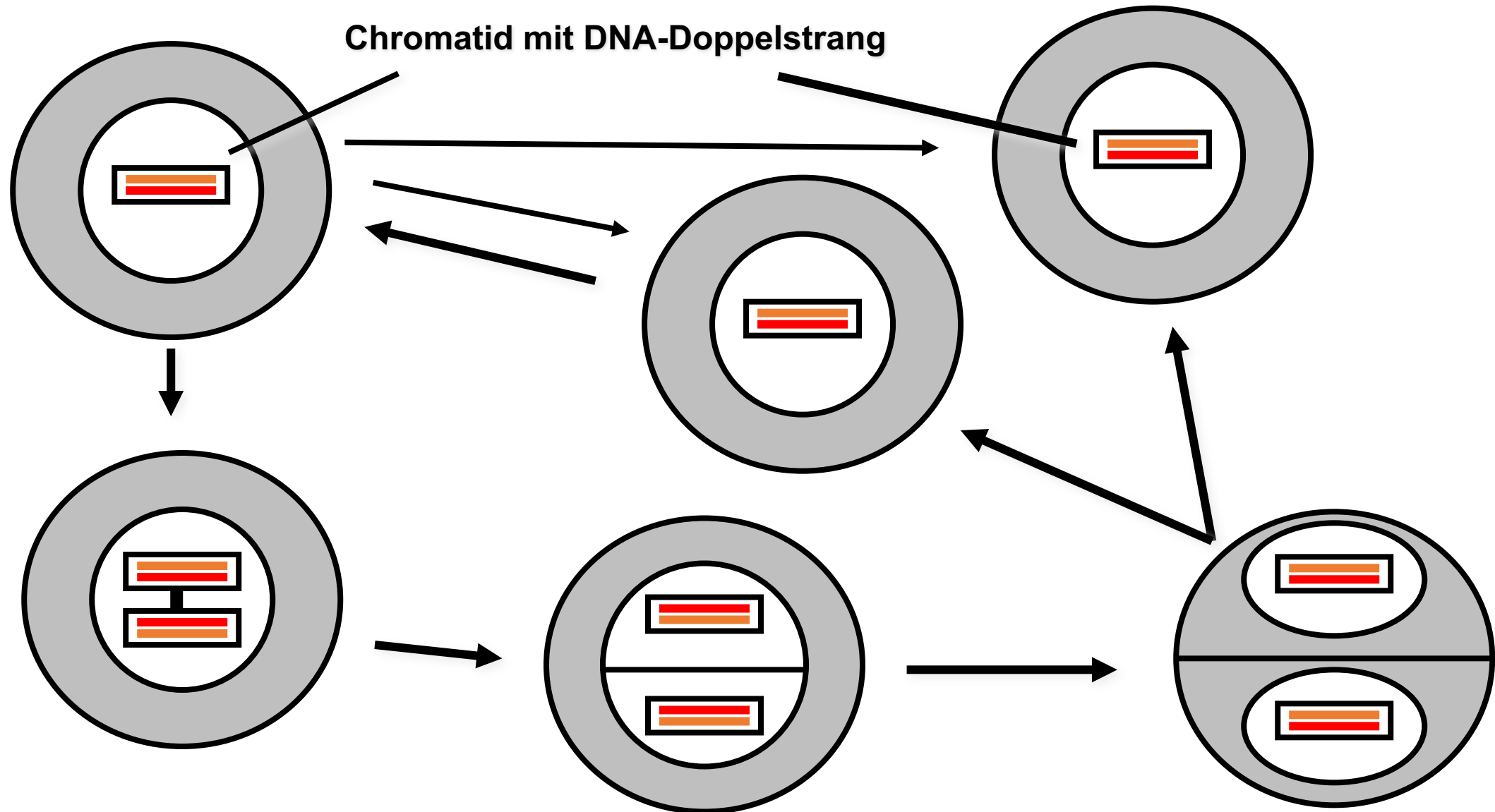
Zellteilung erfordert eine Verdoppelung der DNA



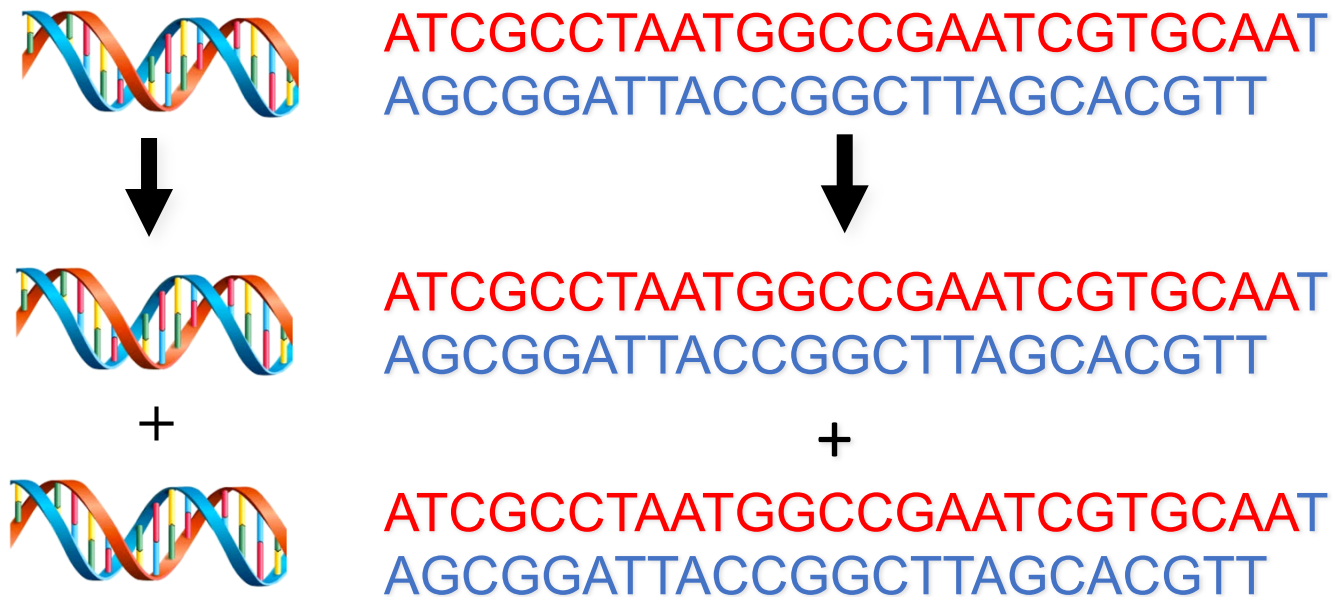
Eine Zelle, die in Teilung geht,
benötigt pro Chromosom zwei
Chromatiden !

Eine Zelle nach der Teilung hat
pro Chromosom eine Chromatide !

Zellteilung erfordert eine Verdoppelung der DNA



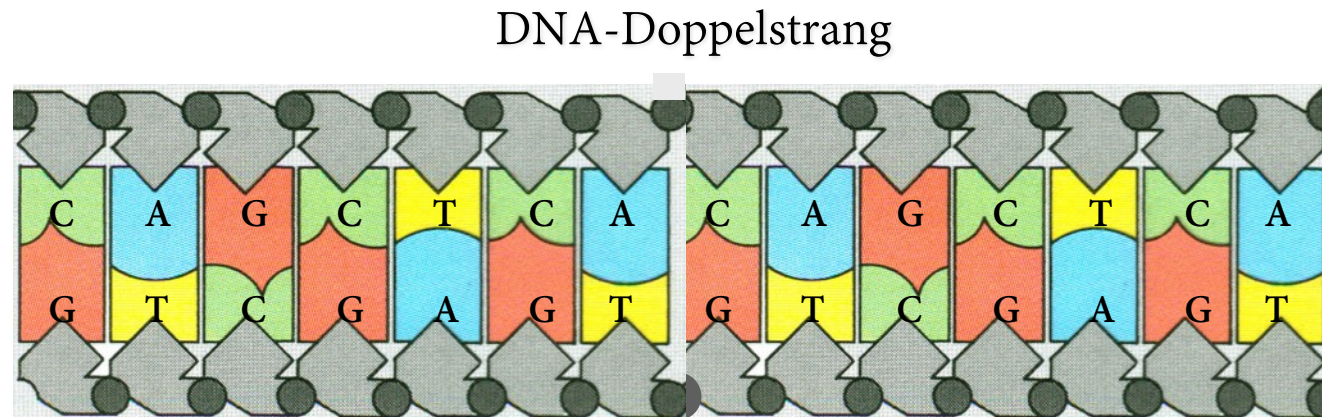
Verdoppelung / Replikation der DNA



Die Verdoppelung oder Replikation der DNA muss hochakkurat ablaufen, damit die Informationsfolge der DNA-Basenpaarungen erhalten bleibt !!

Eine intakte DNA-Sequenz ist absolut essenziell für die Zellfunktion

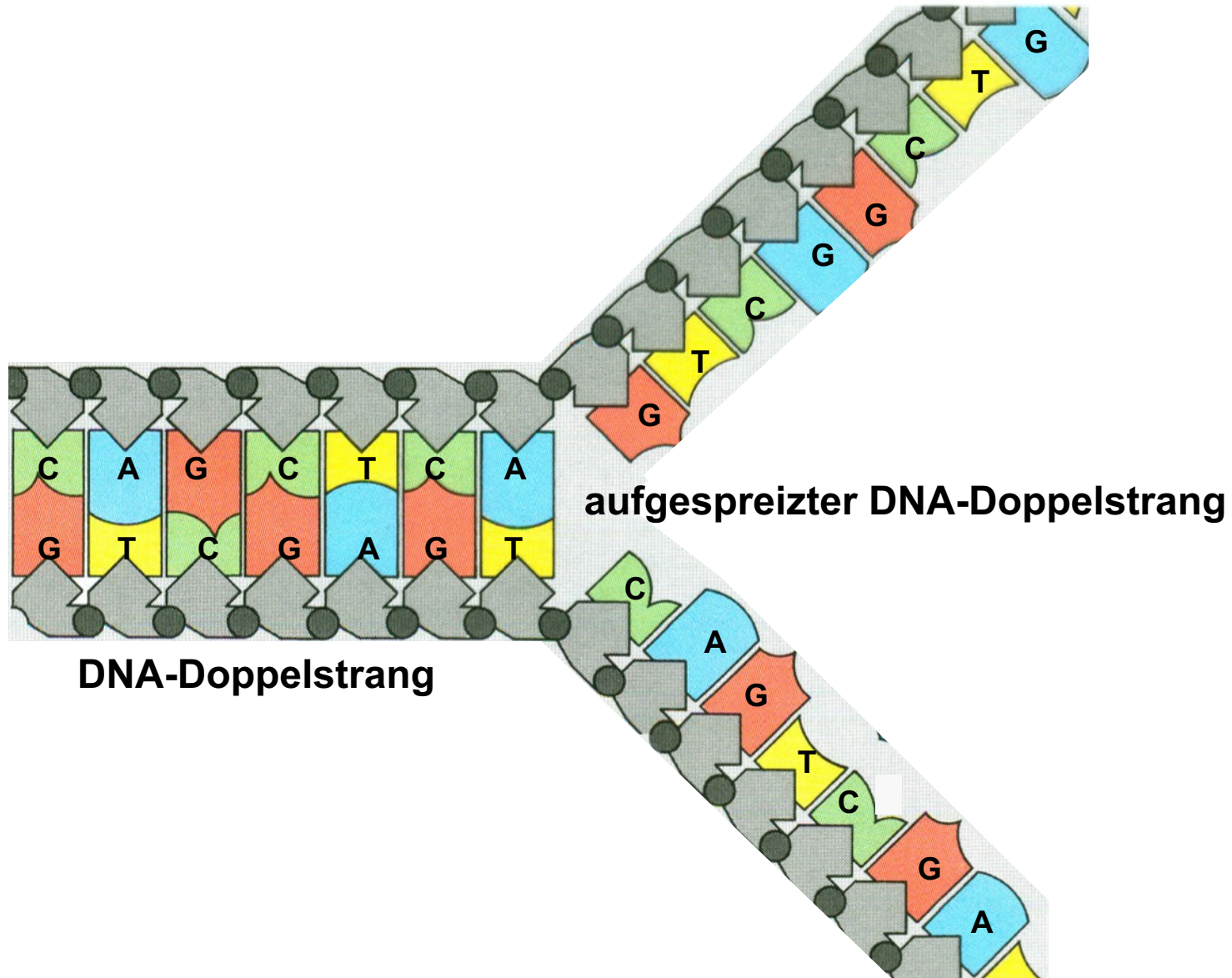
DIE DNA TRÄGT IN FORM DER ABFOLGE DER NUKLEOBASEN ADENIN, THYMIN, GUANIN UND CYTOSIN DIE GESAMTE GENETISCHE INFORMATION EINER ZELLE UND EINES ORGANISMUS



DNA-Sequenz muss korrekt erhalten bleiben

DER RNA TRUG MIT FIRM DAS ANFOLGA DER NAKLEOBÖSEN ADUNAN, THYMAN, GUANUN UND CATYSON DIE GESTUMME GEISCHE INFUMORTION UINR ZALLU UND EINER URGONISMUS

Voraussetzungen für die DNA-Replikation



Voraussetzungen für die DNA-Replikation

aufgespreizter DNA-Doppelstrang

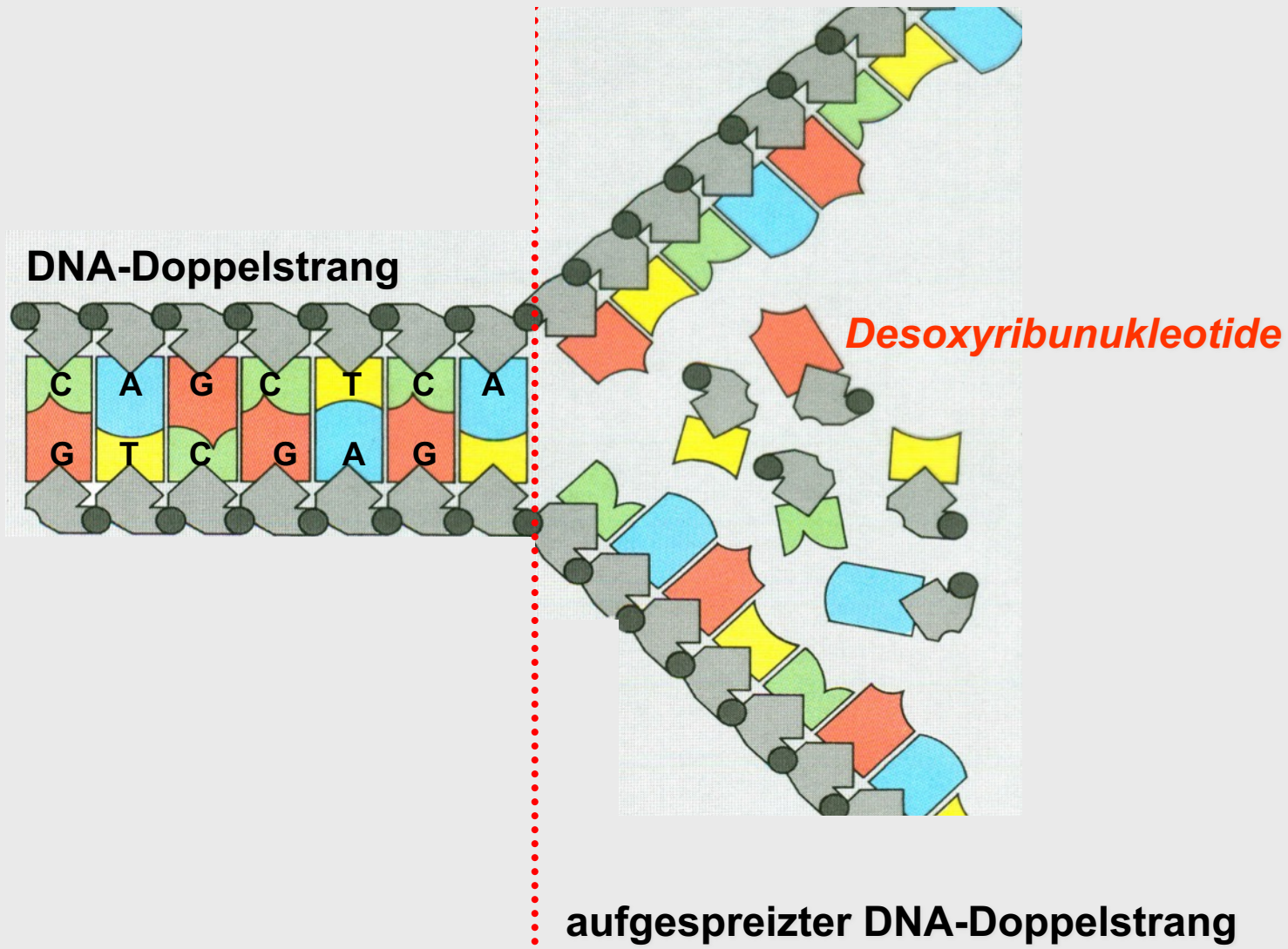
freie, ungebundene Desoxyribonukleotide

d.h. gleiche Anzahl

an Adenin- und Thymin-Nukleotiden

bzw. Cytosin- und Guanin-Nukleotiden

Voraussetzungen für die DNA-Replikation

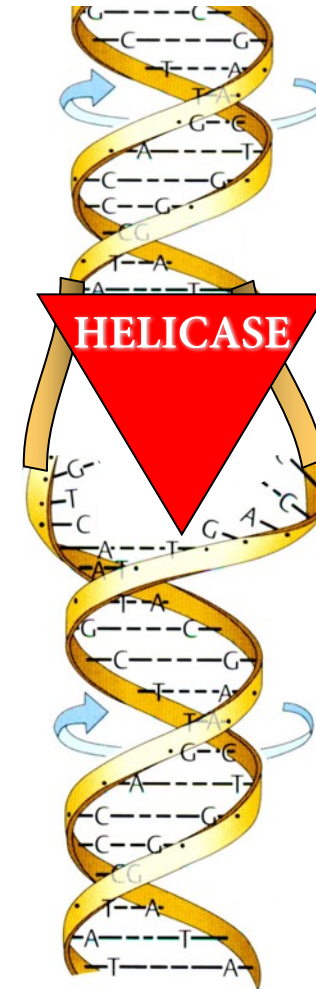
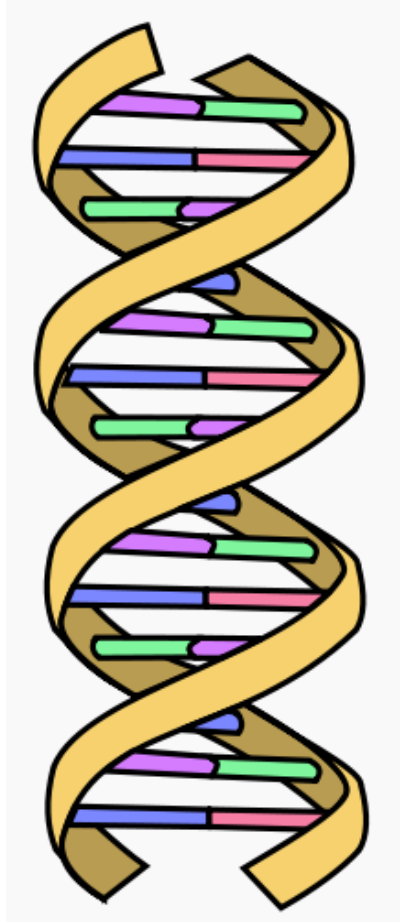


Voraussetzungen für die DNA-Replikation

- aufgespreizter DNA-Doppelstrang, d.h. der jeweilige DNA-Einzelstrang dient als Vorlage oder Matrize zur Anlagerung und Aneinanderreihung der komplementären Desoxyribonukleotide
- die Aufspreizung des DNA-Doppelstranges geht nicht von selbst, sondern benötigt die Funktion des Enzymes **Helicase**
- die Anlagerung und Aneinanderreihung der Desoxyribonukleotide benötigt ebenfalls die Funktion eines Enzymes, **die DNA-Polymerase**

Helicase

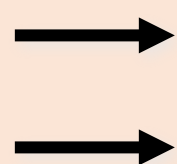
Die **HELICASE** ist ein Enzym, das unter Energieverbrauch den Doppelstrang der DNA öffnet !



Aktivität der Helicase

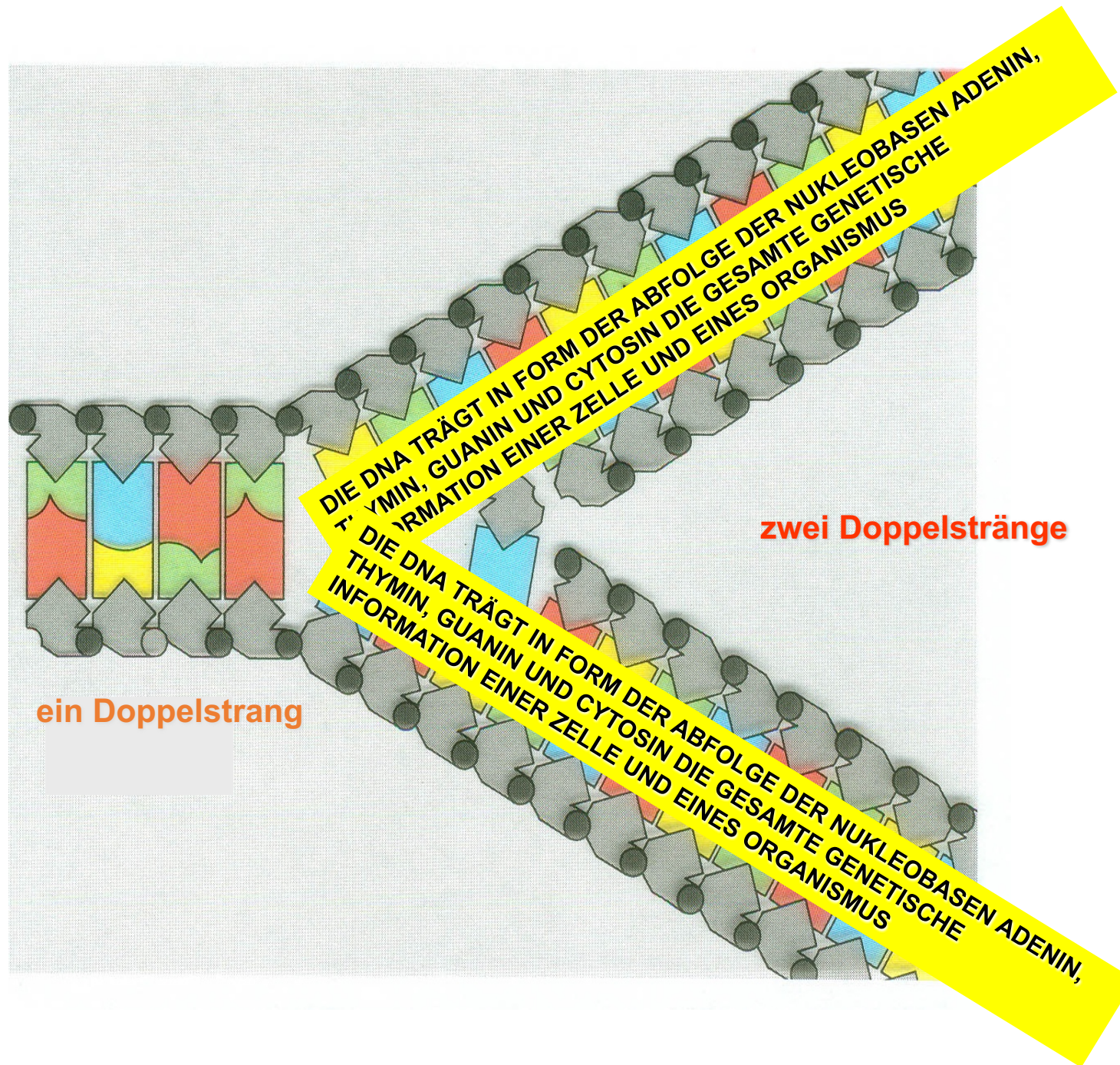


Adenosin**tr**iphosphat
ATP



Adenosin**d**iphosphat
ADP

+ P_i
+ P_i

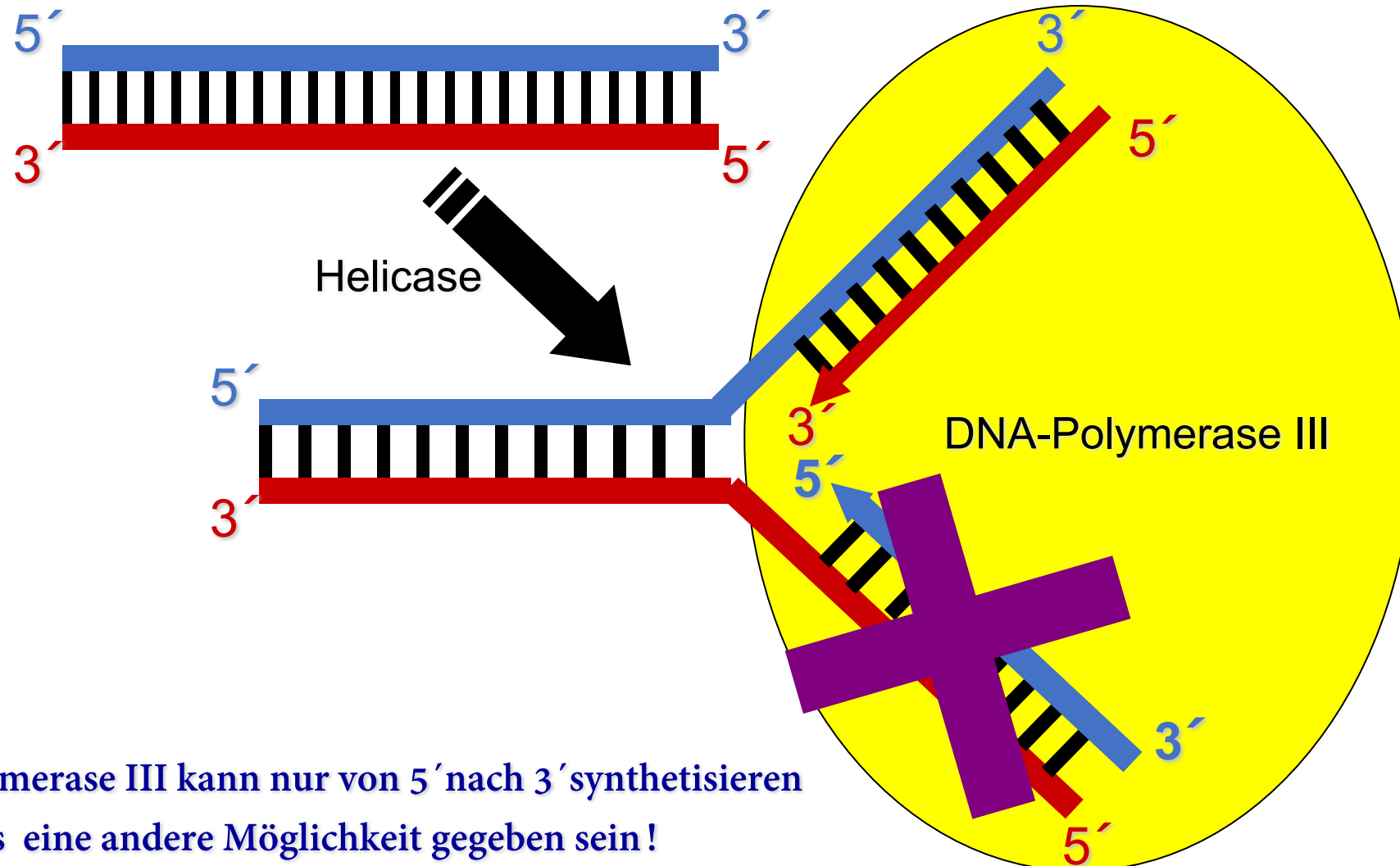


DNA-Polymerase synthetisiert den Doppelstrang

- synthetisiert entsprechend der Matrizenvorgabe (Sequenzfolge des vorliegenden DNA-Einzelstranges) den neuen DNA-Strang
- heftet dabei die anzuhängende Desoxyribonukleobase an das freie 3'-OH-Ende der bereits vorhandenen Desoxyribonukleobase

d.h. die Syntheserichtung der DNA-Polymerase III ist 5'  3'

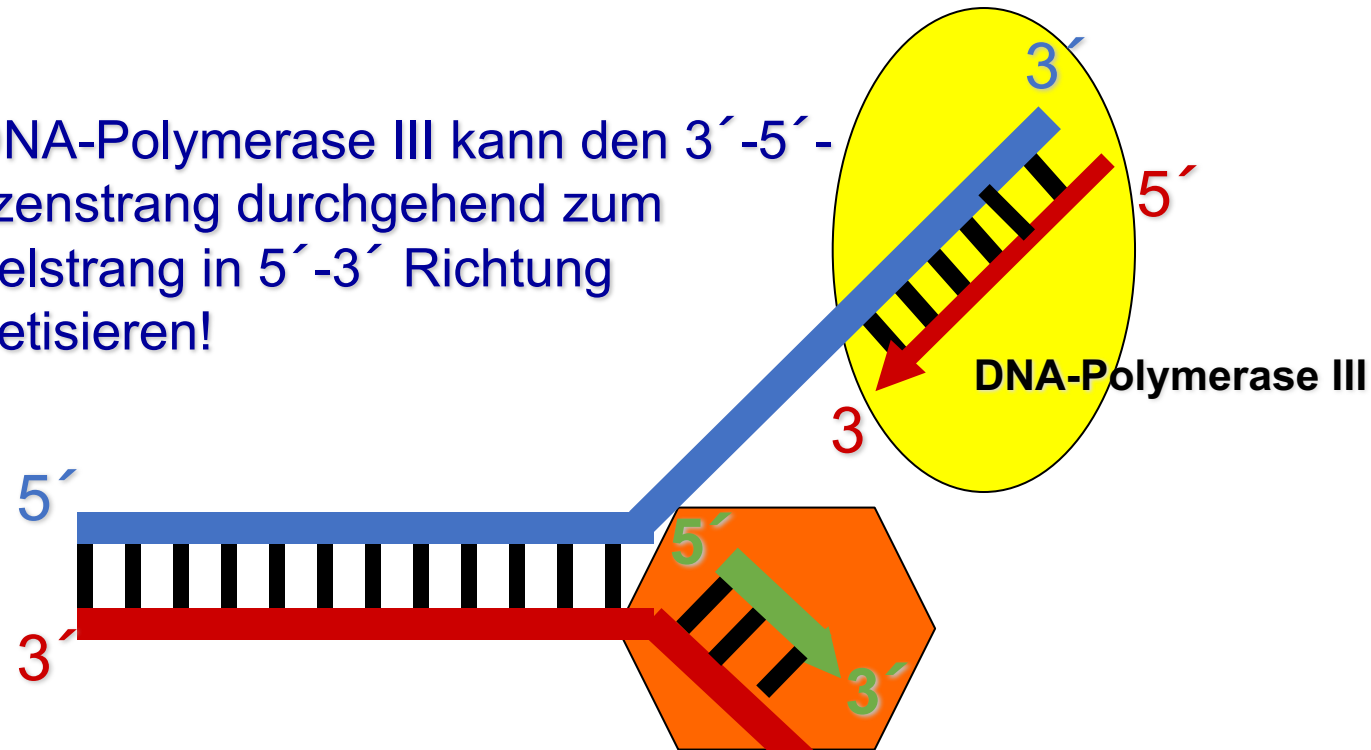
DNA-Polymerase III synthetisiert an dem DNA-Einzelstrang den DNA-Doppelstrang



DNA-Polymerase III kann nur von 5' nach 3' synthetisieren
- also muss eine andere Möglichkeit gegeben sein!

Gestückelte DNA-Doppelstrangsynthese auf dem gegenüberliegenden Einzelstrang

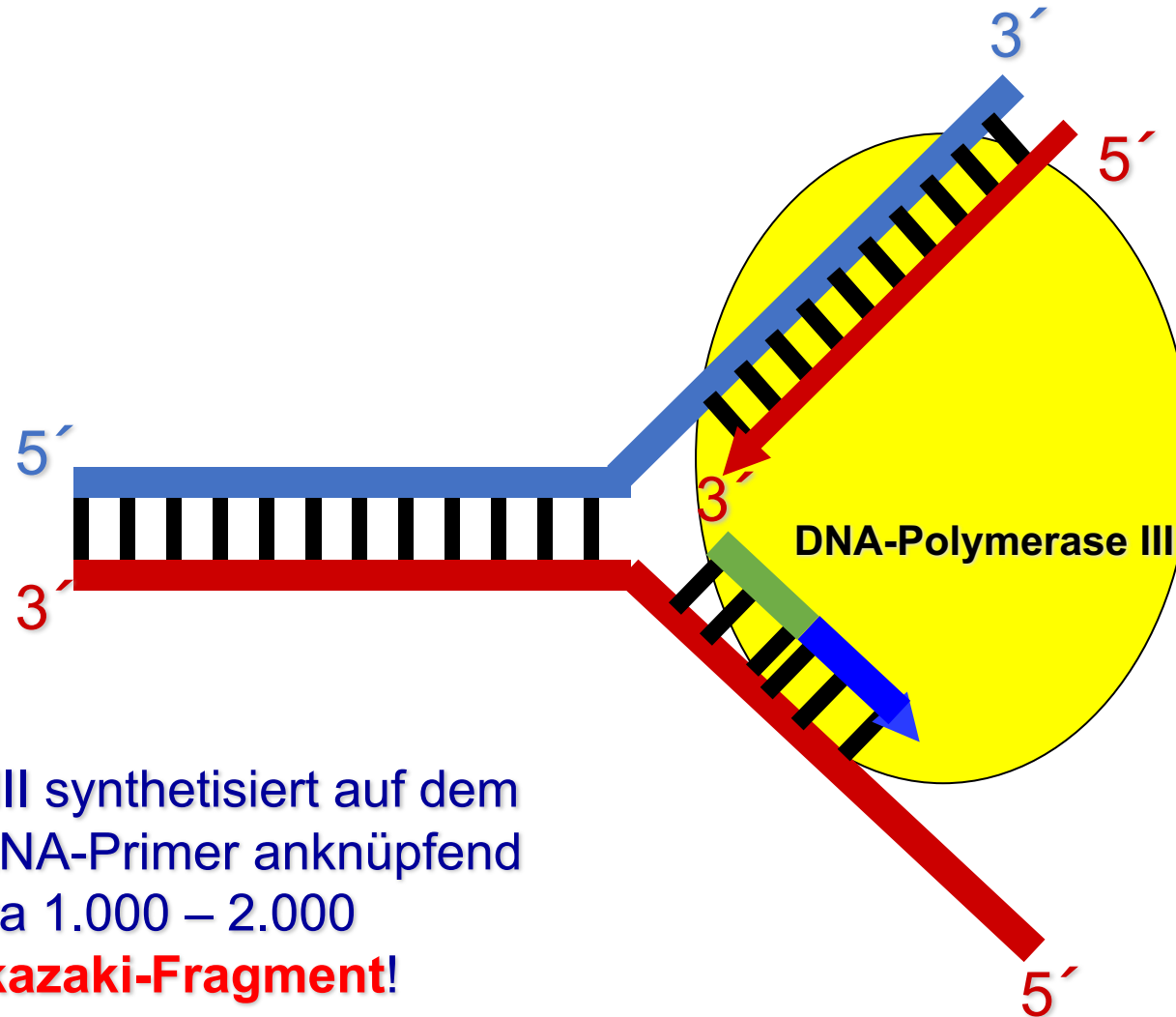
Die DNA-Polymerase III kann den 3'-5'-Matrizenstrang durchgehend zum Doppelstrang in 5'-3' Richtung synthetisieren!



Die **Primase** synthetisiert auf dem 5'-3' Strang ein kurzes **RNA-Primer**-Stück mit 3-5 Nukleobasen !

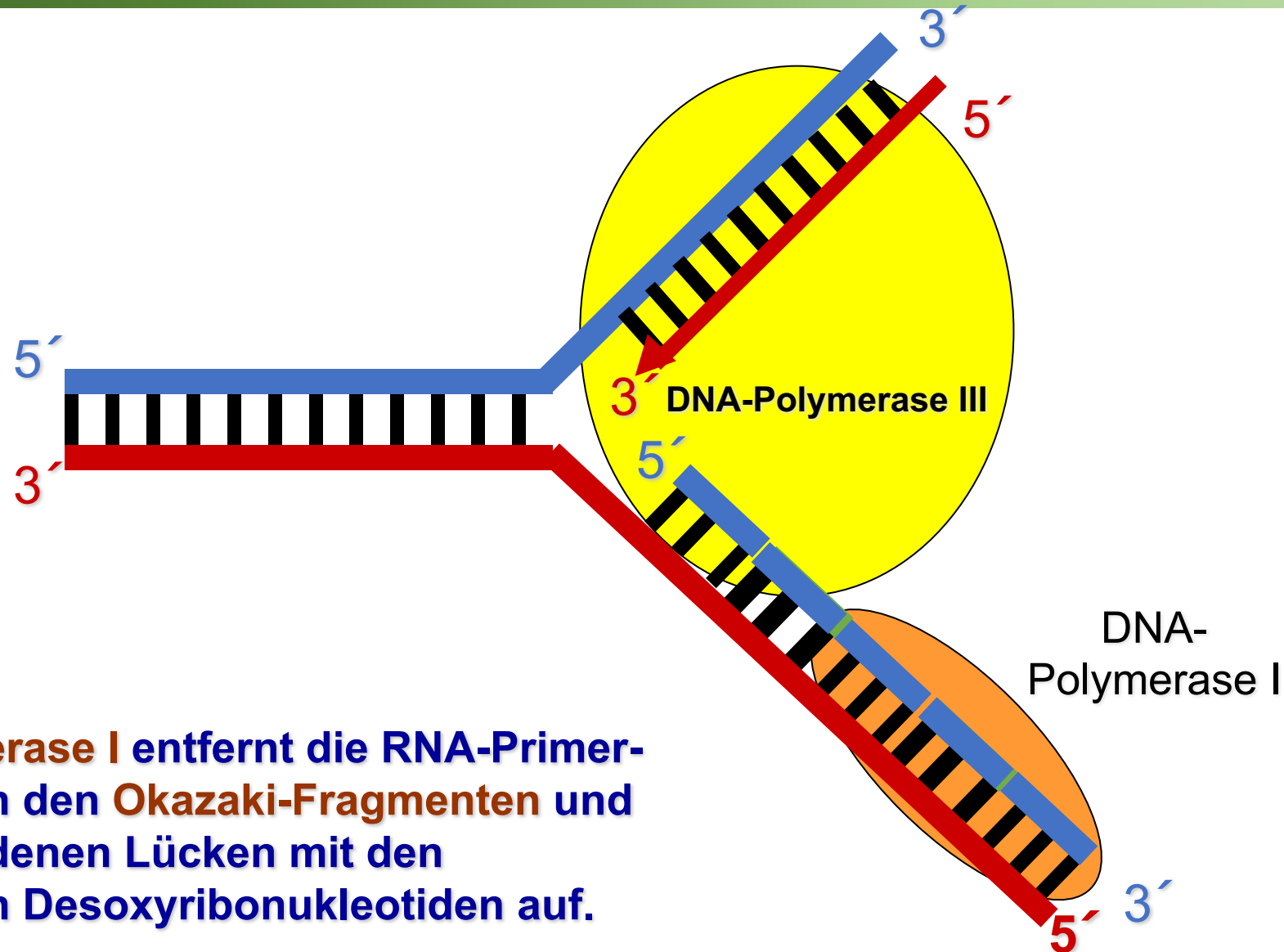
Wie wird der Rest der 5'-3' Strang synthetisiert ?

Gestückelte DNA-Doppelstrangsynthese auf dem gegenüberliegenden Einzelstrang



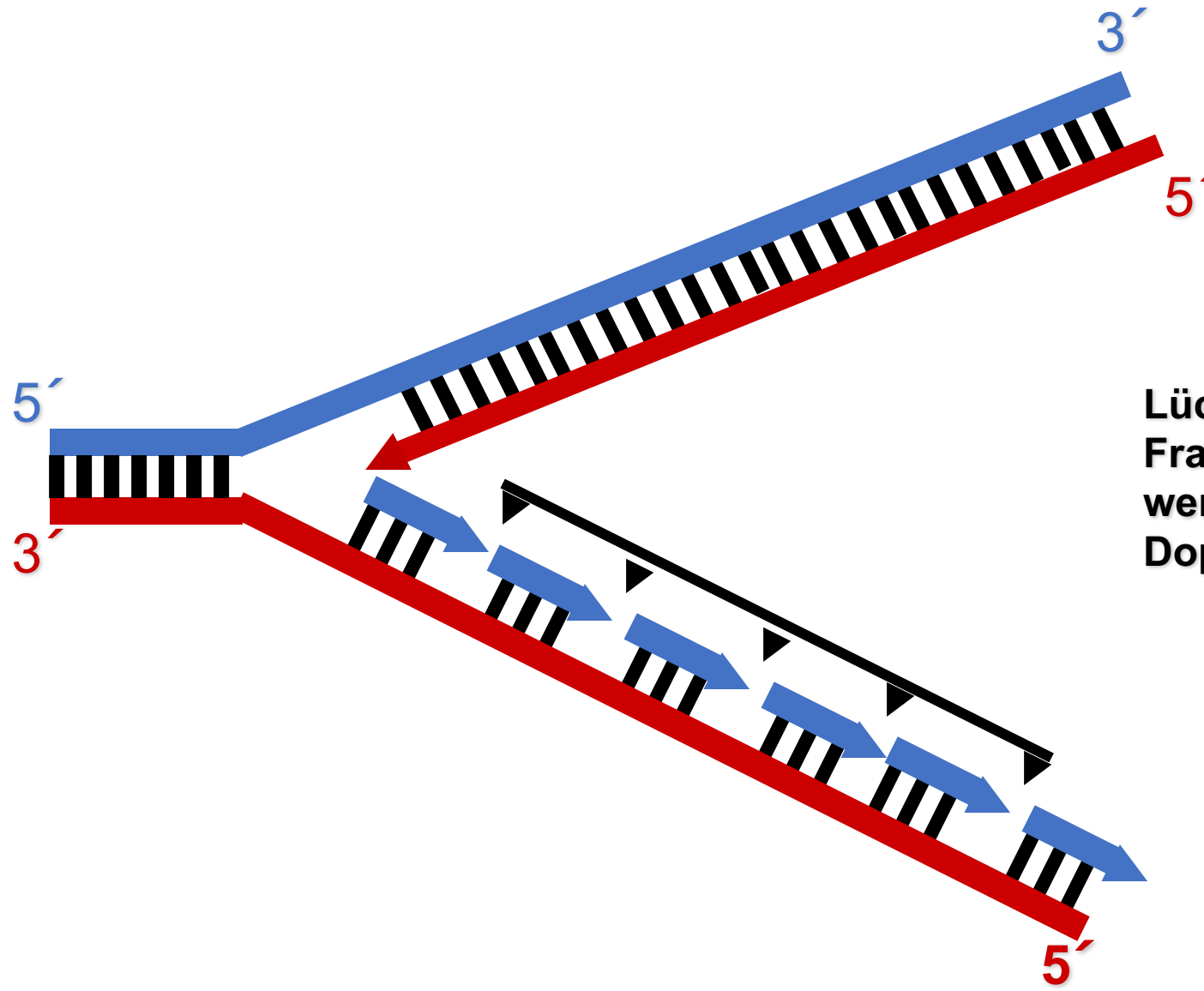
Die DNA-Polymerase III synthetisiert auf dem 5' - 3' Strang an den RNA-Primer anknüpfend ein DNA-Stück mit etwa 1.000 – 2.000 Nukleobasen – das **Okazaki-Fragment!**

Gestückelte DNA-Doppelstrangsynthese auf dem gegenüberliegenden Einzelstrang



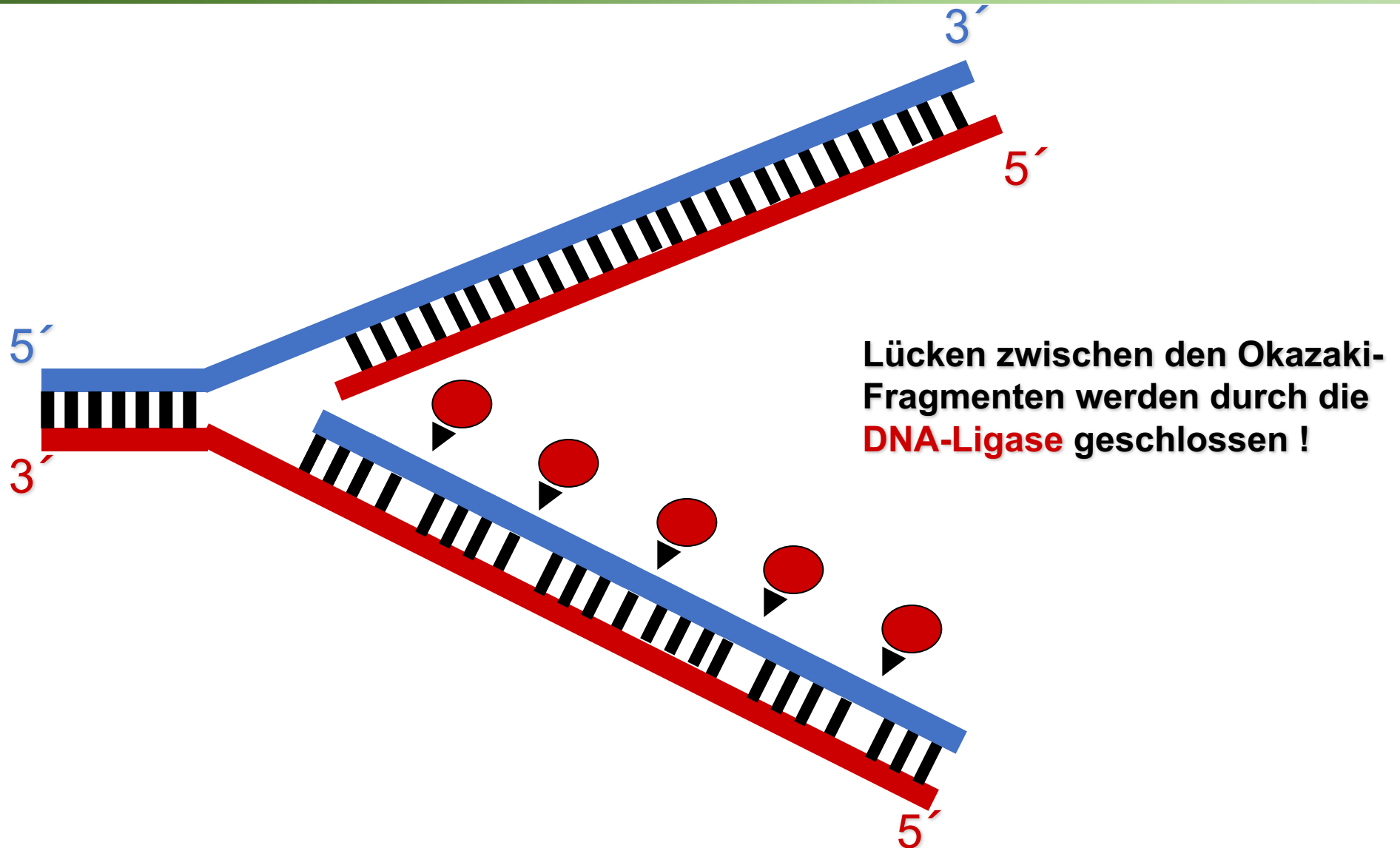
Die **DNA-Polymerase I** entfernt die **RNA-Primer-Stücke** zwischen den **Okazaki-Fragmenten** und füllt die entstandenen Lücken mit den komplementären Desoxyribonukleotiden auf.

DNA-Synthese am 5' – 3' Strang

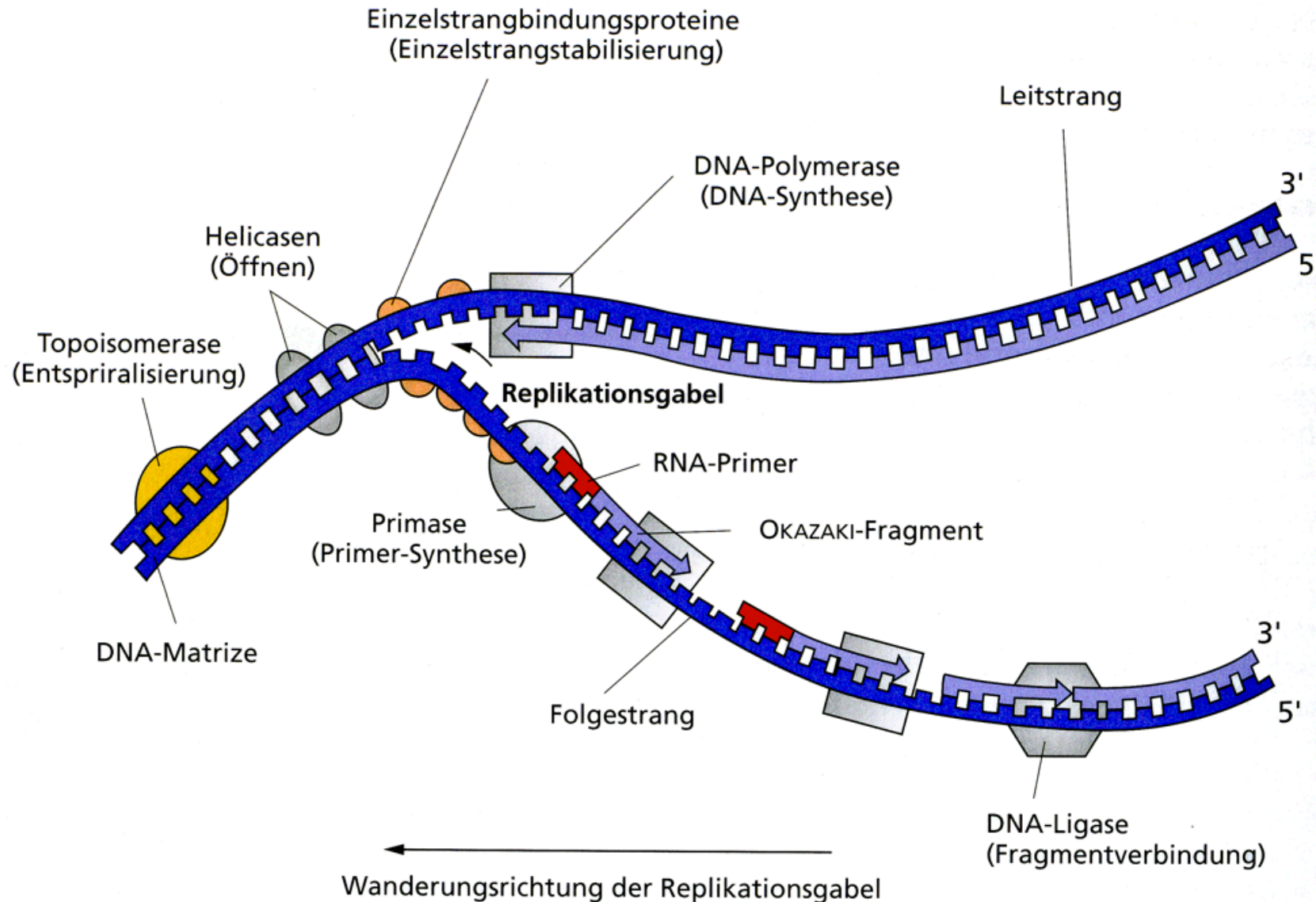


Lücken zwischen den Okazaki-Fragmenten müssen geschlossen werden, um einen durchgehenden Doppelstrang zu erhalten ! **WIE ?**

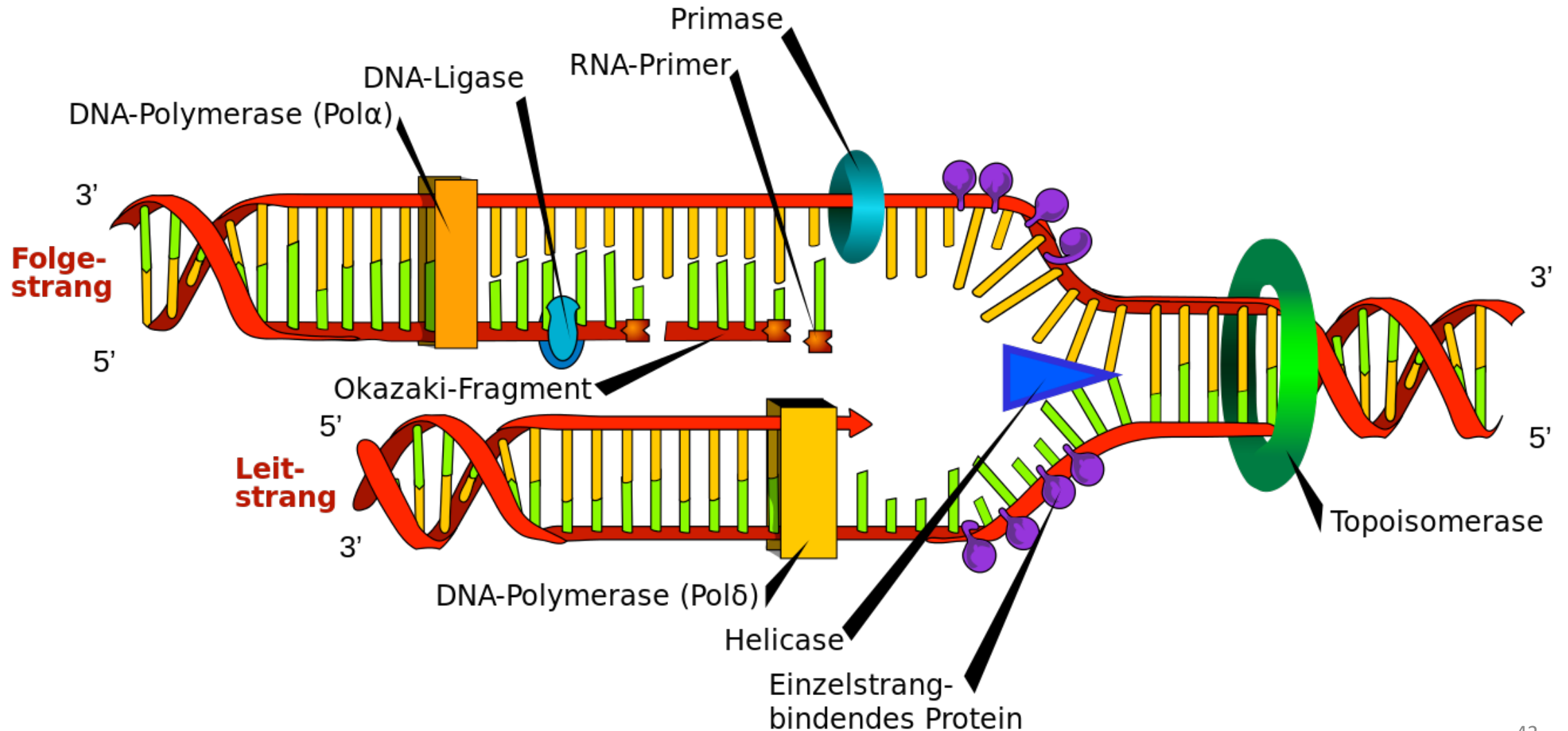
Funktion der Ligase



DNA-Replikationsgabel auf einen Blick



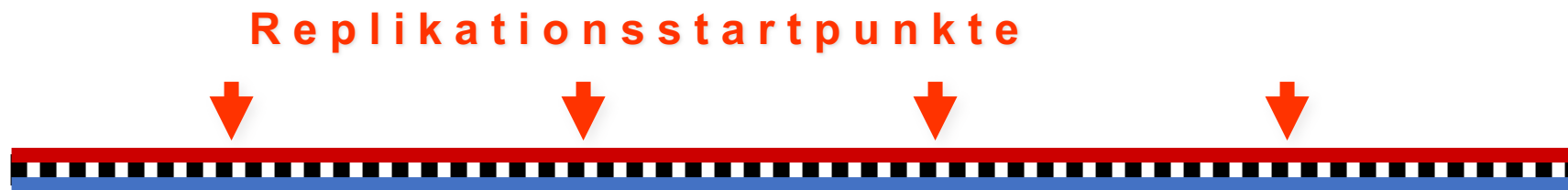
DNA-Replikationsgabel auf einen Blick



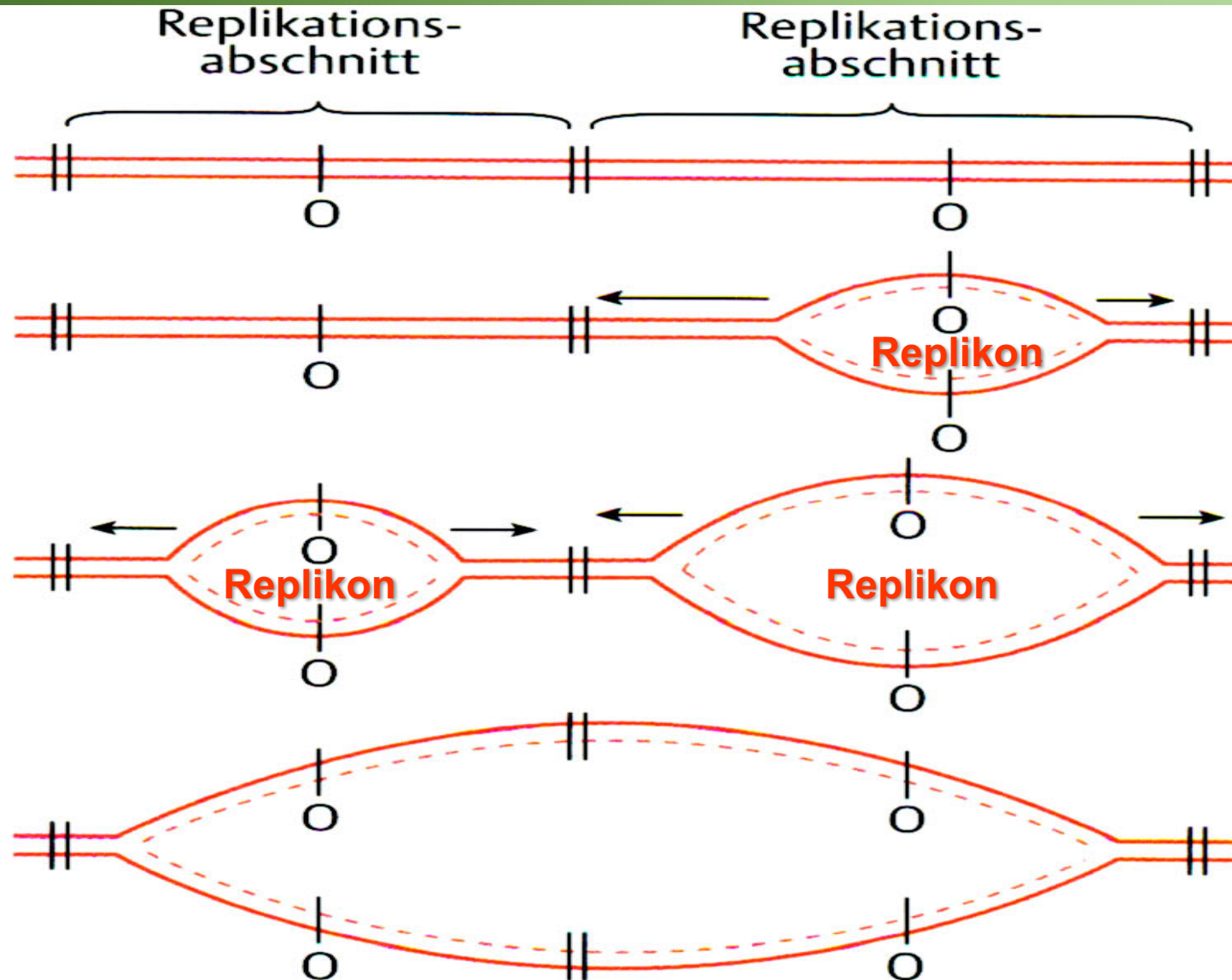
DNA-Replikationsstartpunkt



Schnelle Replikation der gesamten chromosomalen DNA nur möglich, wenn mehrere Replikationsstartpunkte genutzt werden !



Das Replikon



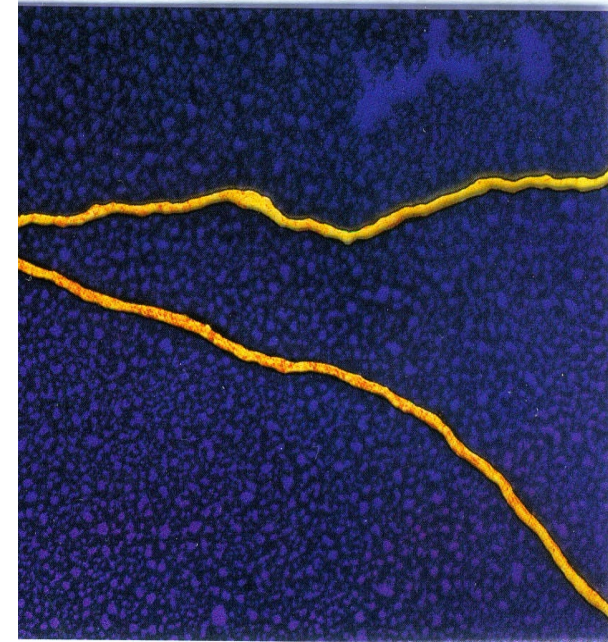
Wie viele Replikons sind notwendig für die Replikation der DNA einer Zelle?

- vermutlich mehrere tausend Replikons !
- dies ist zu erwarten, da die Geschwindigkeit der DNA-Synthese die Aneinanderknüpfung von ca. 3000 Nukleotiden pro Minute erlaubt !
- bei nur einem Replikon würde dies bei einer Gesamtzahl von ca. 3.000.000.000 Nukleotiden/Basenpaaren in der menschlichen DNA eine Gesamtreplicationszeit von ca. 16.000 Std. bzw. ca 666 Tagen bedingen !
- die DNA-Replikation dauert aber nur zwischen 3 und 6 Stunden ! D.h. ca. 5.000-10.000 Replikons !

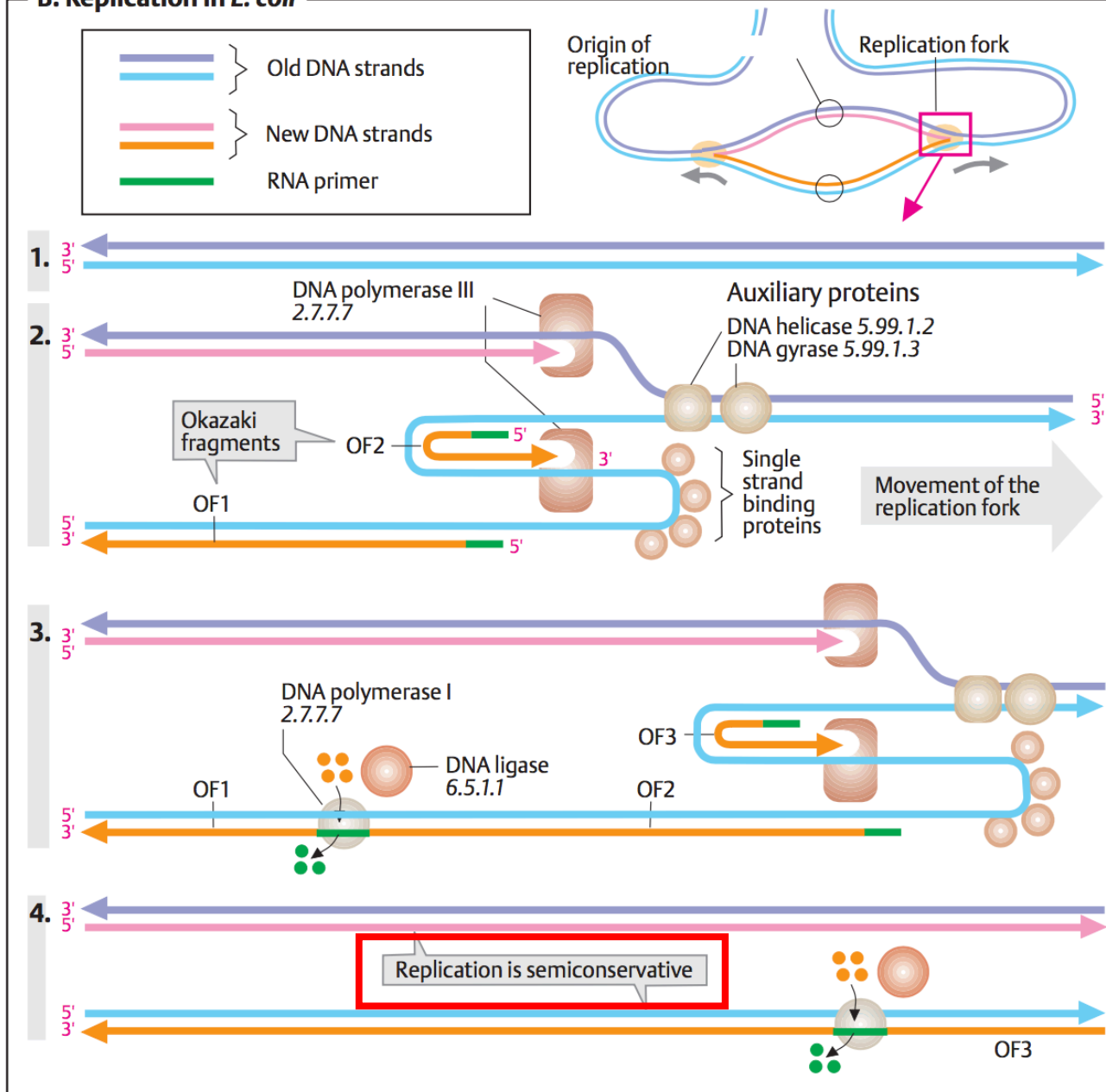
DNA-Replikation führt zu zwei identischen Kopien eines vorliegenden DANN-Doppelstranges



Aus einem DNA-Doppelstrang
sind zwei DNA-Doppelstränge
entstanden !



B. Replication in *E. coli*

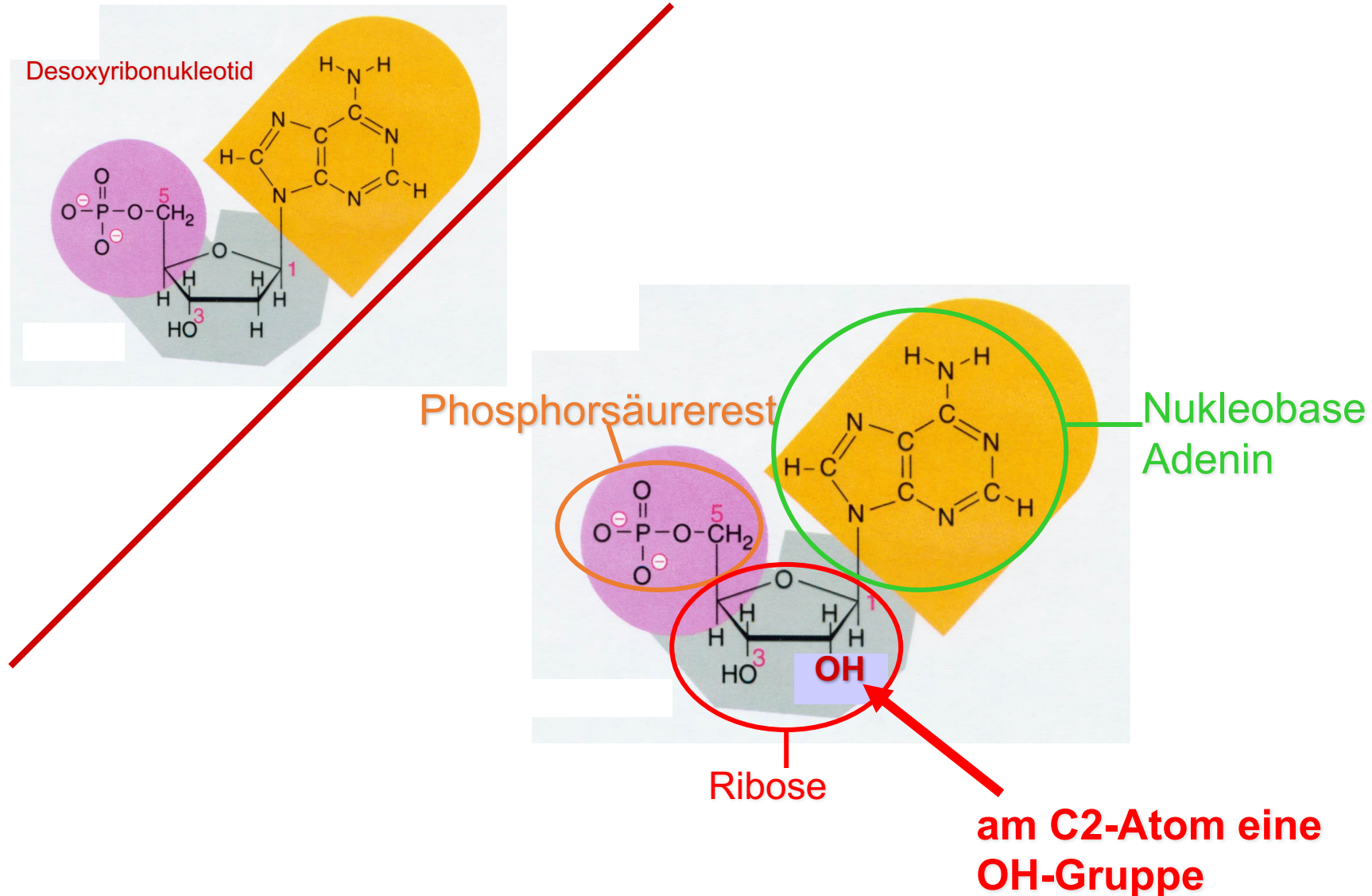


Ribonukleinsäuren -RNA

DNA - beinhaltet die komplette genetische Information, d.h. den gesamten Bauplan des Lebens

RNA wird benötigt, um diese genetische Information in einzelne Proteinmoleküle zu übersetzen

Das Ribonukleotid → Struktur der RNA



Nukleobasen der RNA

Adenin

Guanin

Cytosin

Uracil anstelle von Thymin!!

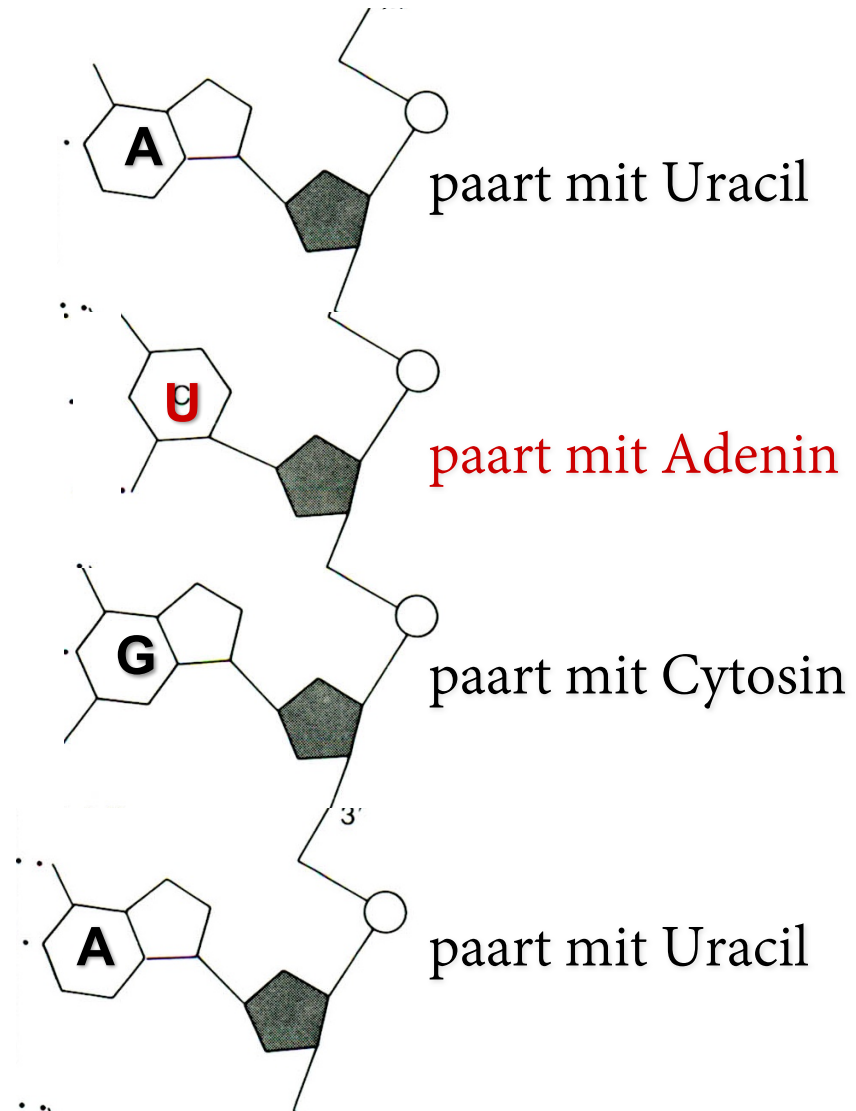
Vorkommen der RNA

Ribonukleinsäure liegt in menschlichen Zellen als Einzelstrang vor

Ribonukleinsäure kann in Viren auch als Doppelstrang vorliegen

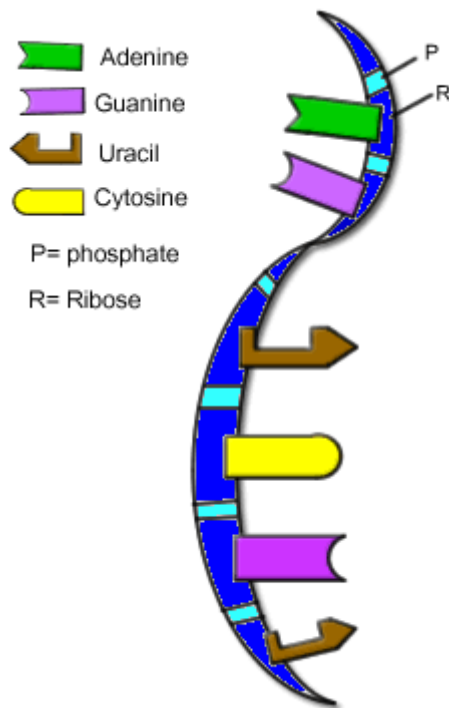
Ribonukleinsäure wird als Boten-Nukleinsäure für die Synthese von Proteinmolekülen entsprechend des genetischen Codes der DNA benötigt

RNA – eine Kette von Ribonucleotiden

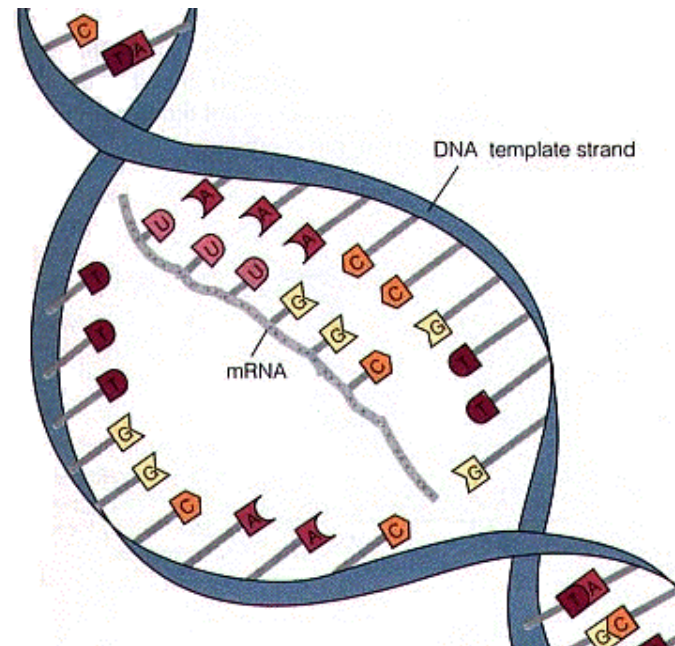


RNA-Klassen

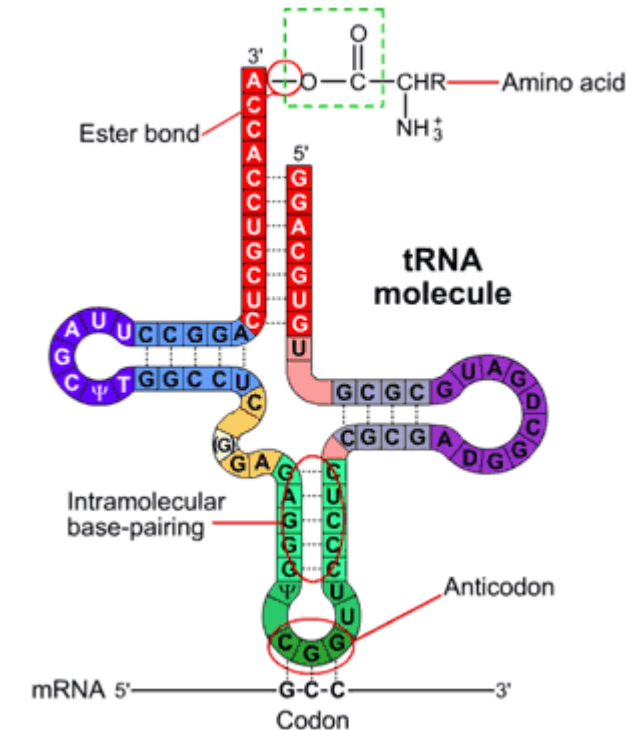
Klassen von RNAs



mRNA
messenger-RNA
Boten-RNA

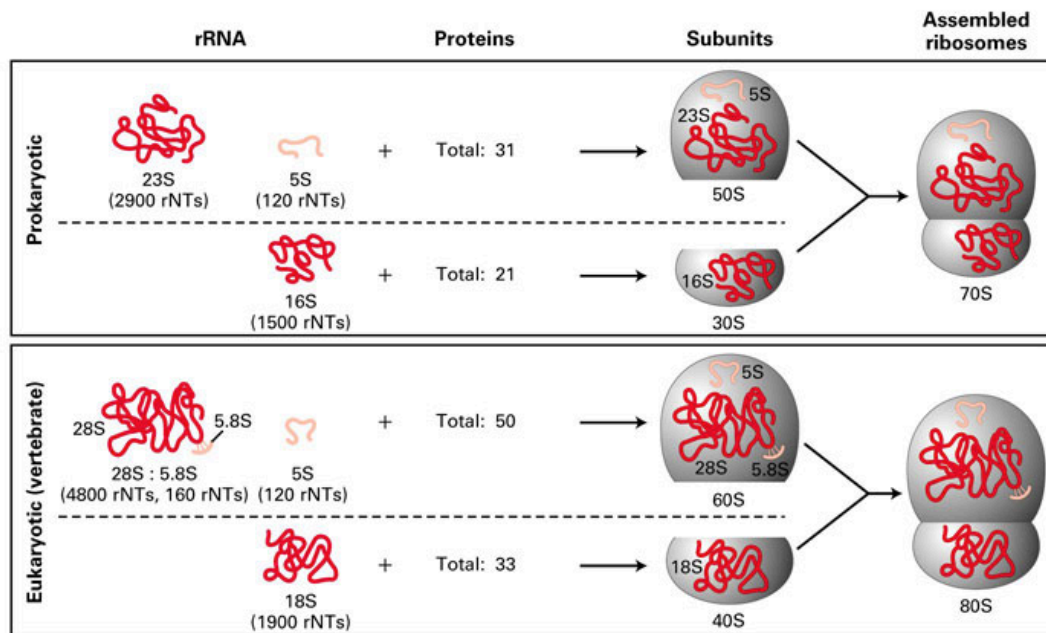


tRNA
Transfer-RNA
Transport-RNA



RNA-Klassen

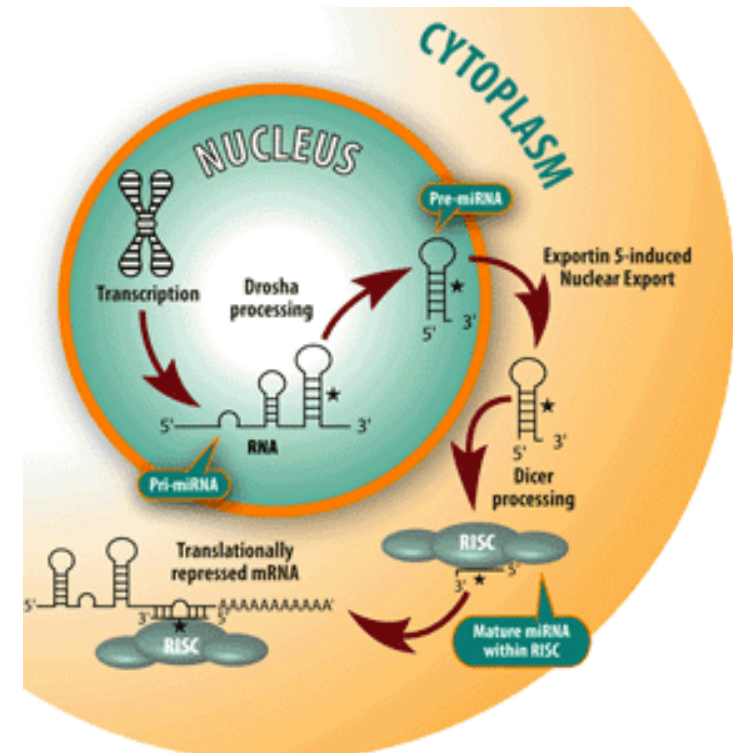
Klassen von RNAs rRNA (ribosomale RNA)



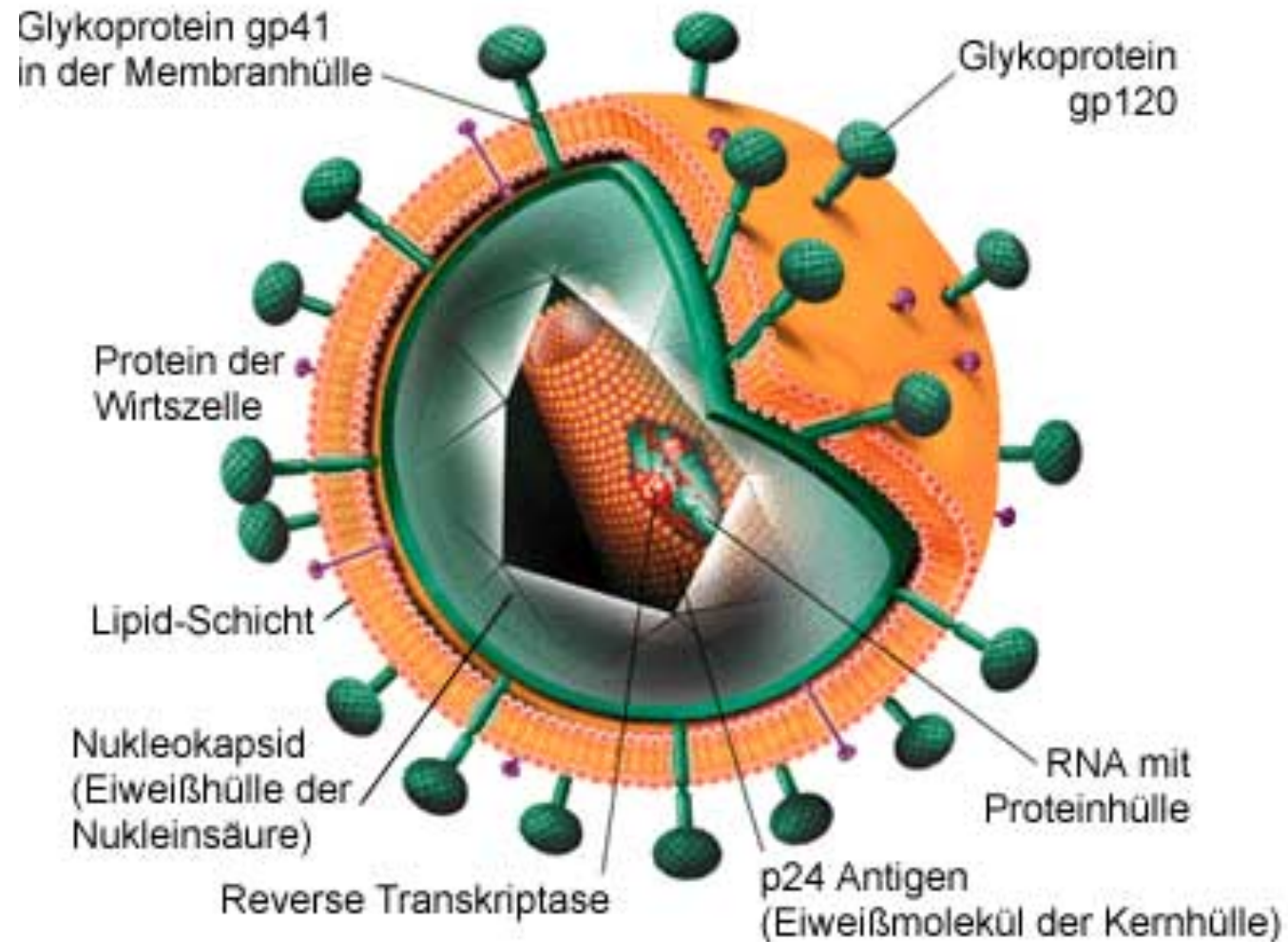
rRNA wird im Nucleolus an spezifischen DNA-Sequenzen produziert, aus dem Kern transportiert und mit Proteinen zu Ribosomen zusammengebaut!

micro-RNA

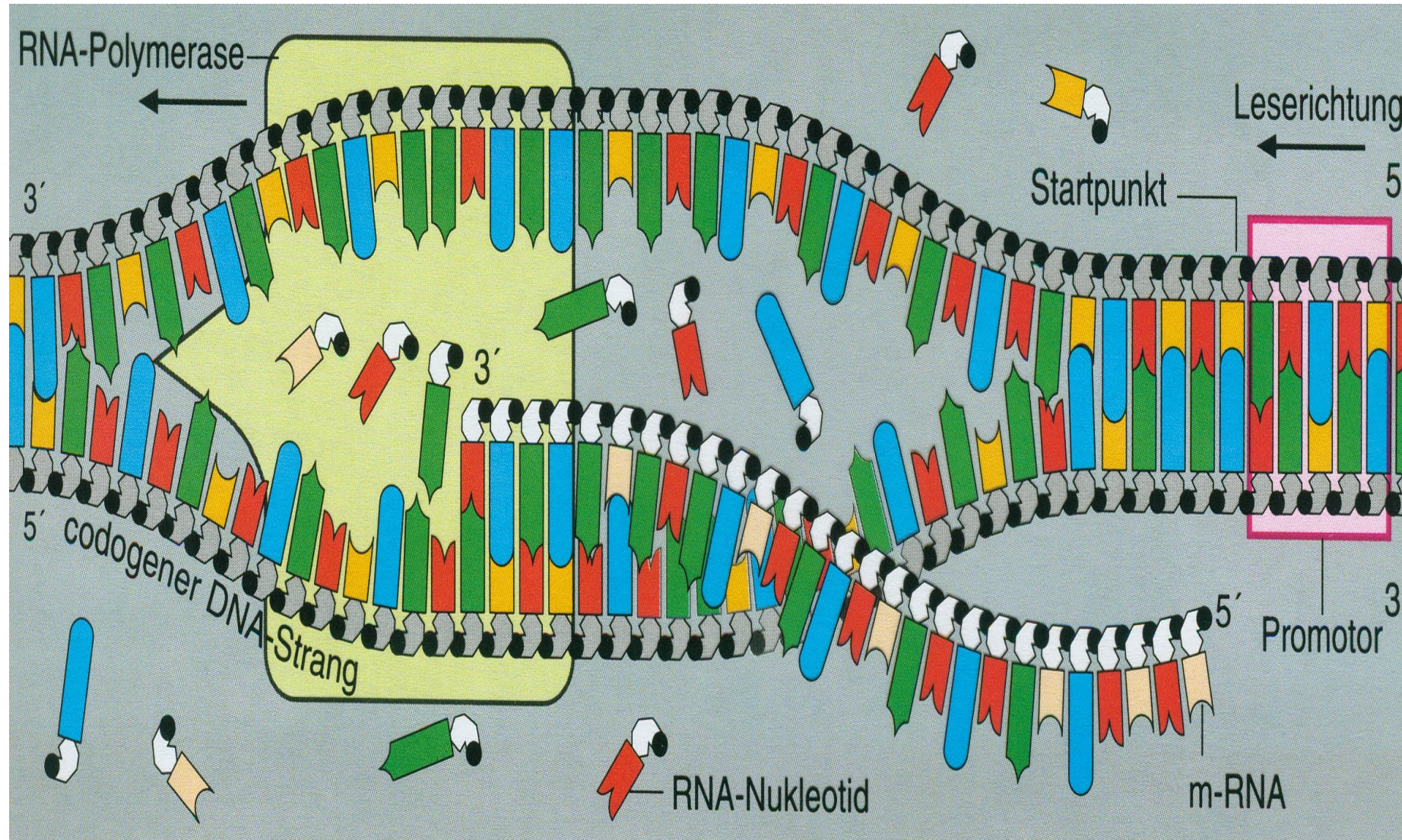
kurze RNA-Stränge, die wichtig sind für die Regulation der Genexpression, z.B. durch sequenzspezifische Bindung an mRNAs und Blockade dieser mRNAs



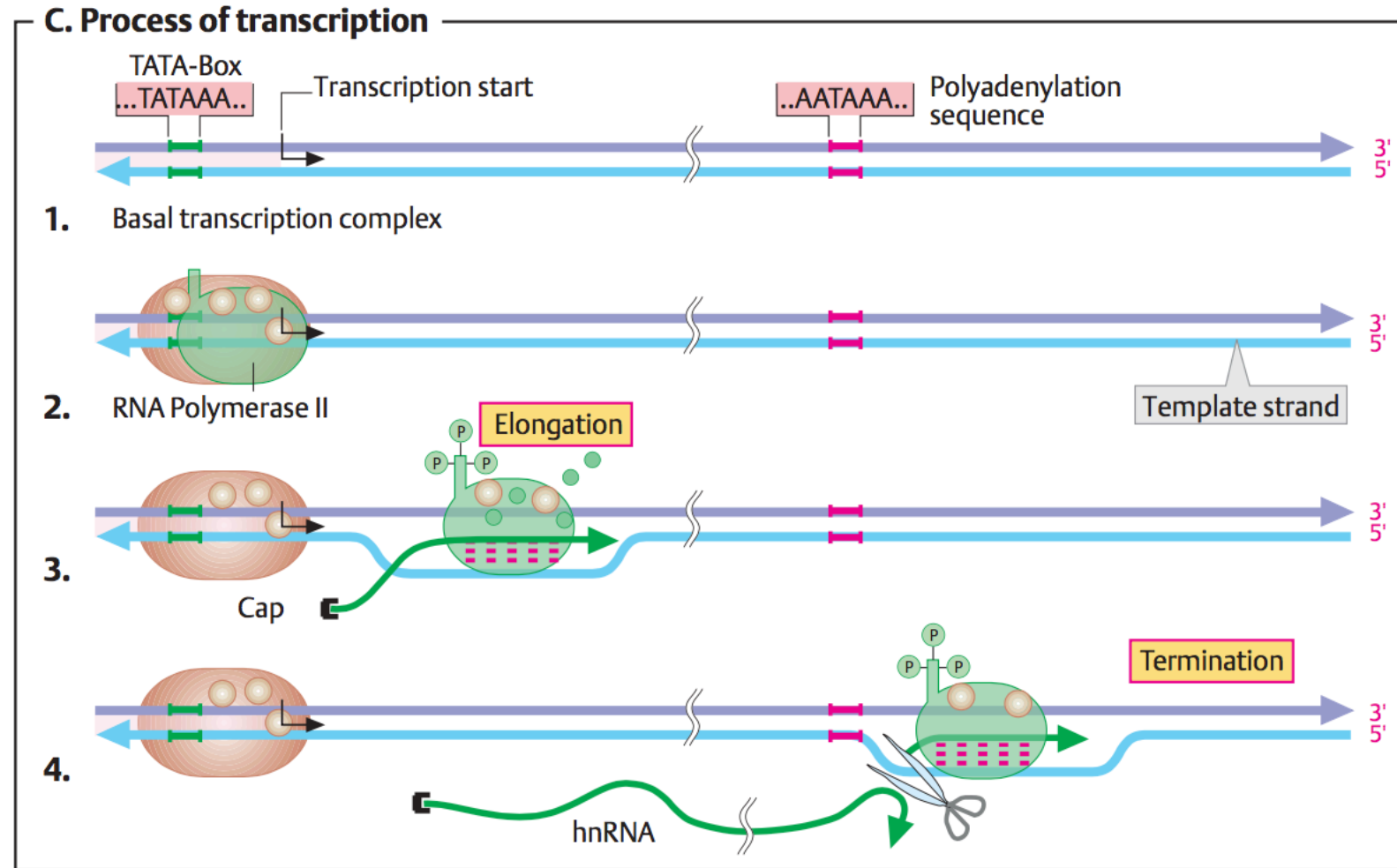
RNA als genetisches Material bei Viren



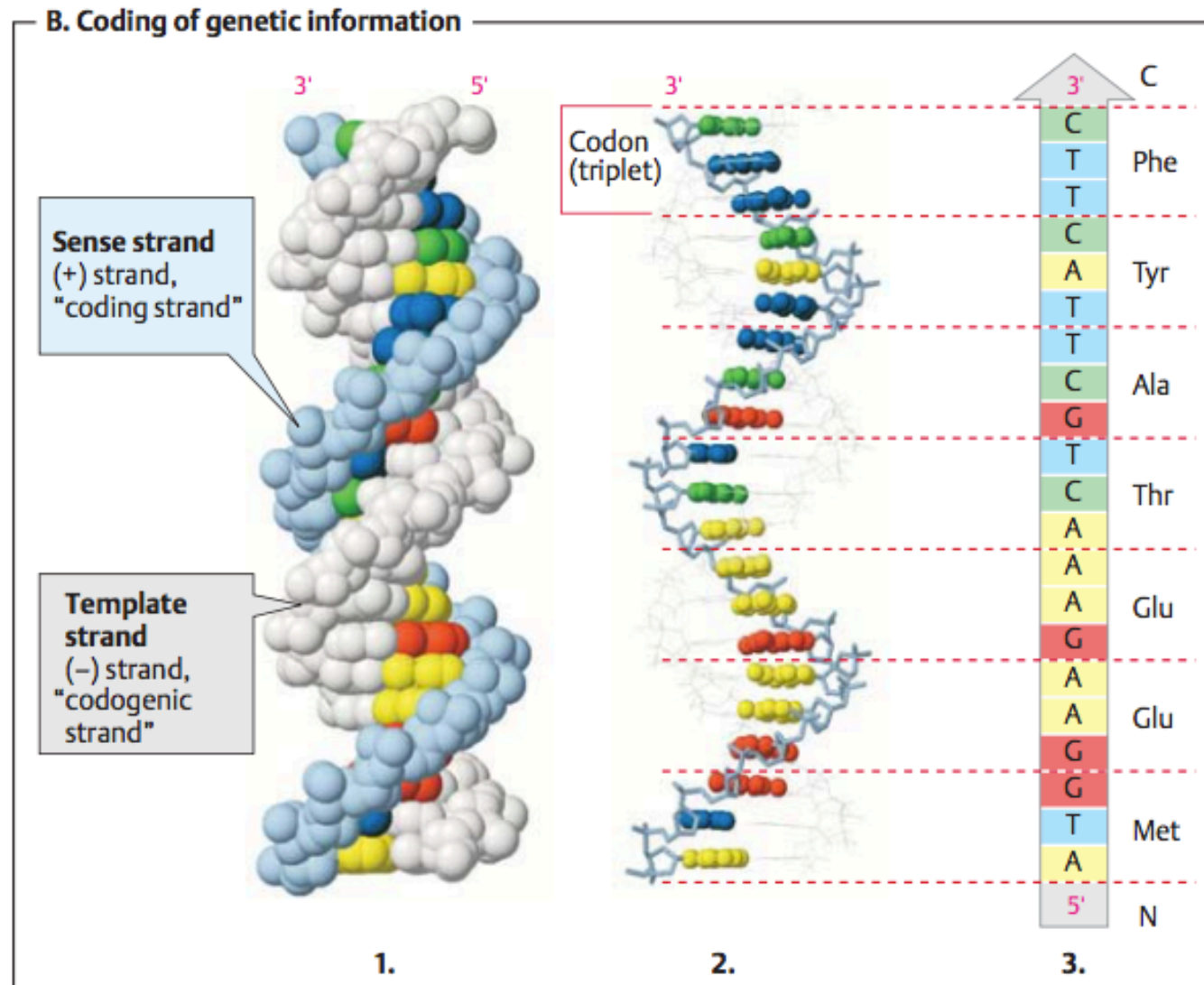
Hauptform der RNA – Boten-RNA / messenger RNA / mRNA



Übersicht - Transkription



Übersicht - Transkription



Zusammenfassung Nukleinsäuren

- zwei Klassen von Nukleinsäuren: DNA und RNA
- Grundbausteine der DNA sind die Desoxyribose, Phosphorsäure und die Nukleobasen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin
- die DNA ist eine Doppelhelix aus zwei antiparallelen DNA Strängen mit je einem Zuckerphosphat-Rückgrat, an das die Nukleobasen gebunden sind
- Grundbausteine der RNA sind die Ribose, Phosphorsäure und die Nukleobasen Adenin, Guanin, Uracil und Cytosin
- die RNA besteht aus einem Einzelstrang, bei dem an das Zuckerphosphat-Rückgrat die Nukleobasen Adenin, Guanin, Uracil und Cytosin gebunden sind



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit
und die Evaluation...

...und ALLES GUTE für die weitere
Vorlesung, die Klausur und die weiteren Prüfungen im WS, sowie für das
gesamte Studium!