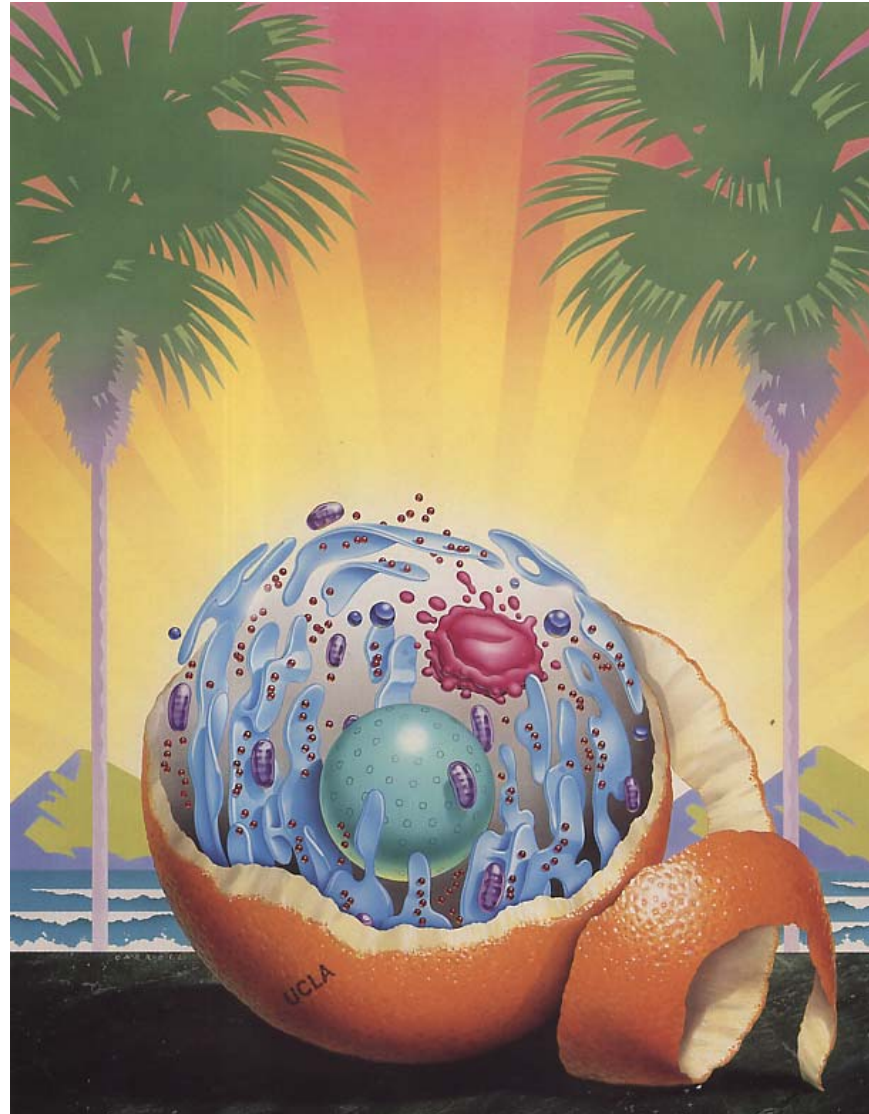


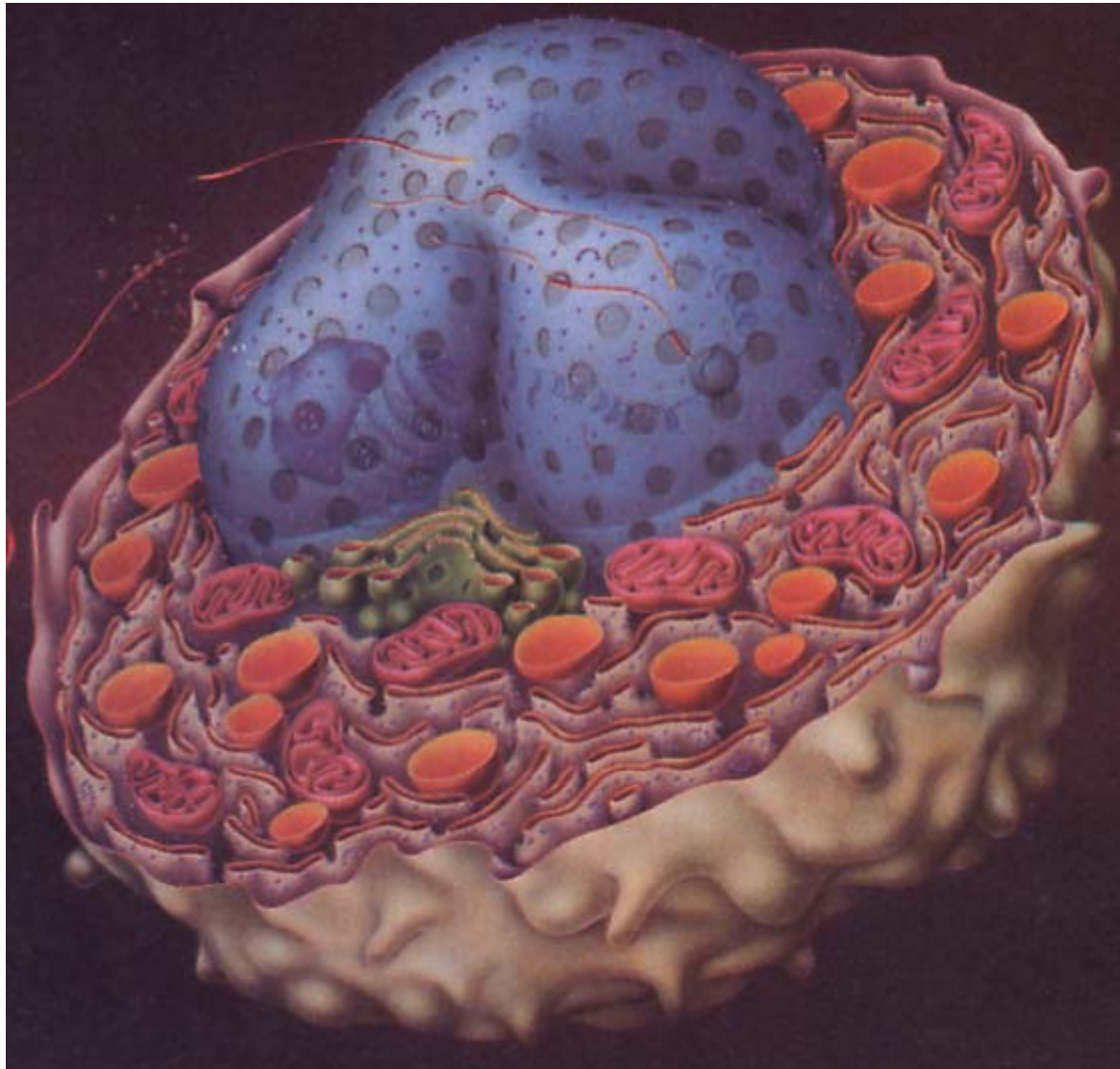
Vorlesung Biologie für Mediziner WS 2007/08

Teil 1 Zellbiologie (Prof. R. Lill)

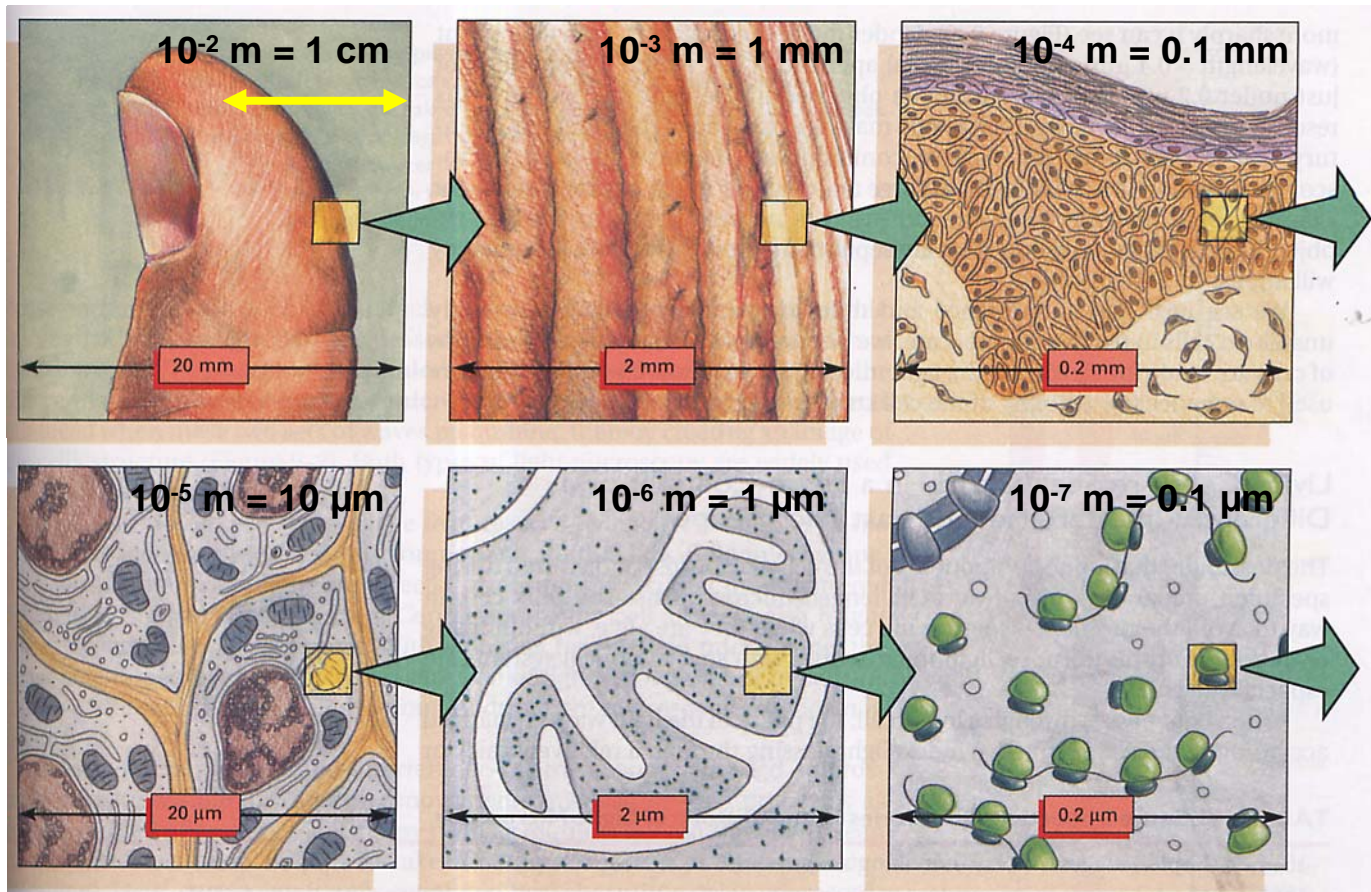
Themengebiet: Biologische Membranen



Die Zelle im Blick des Künstlers

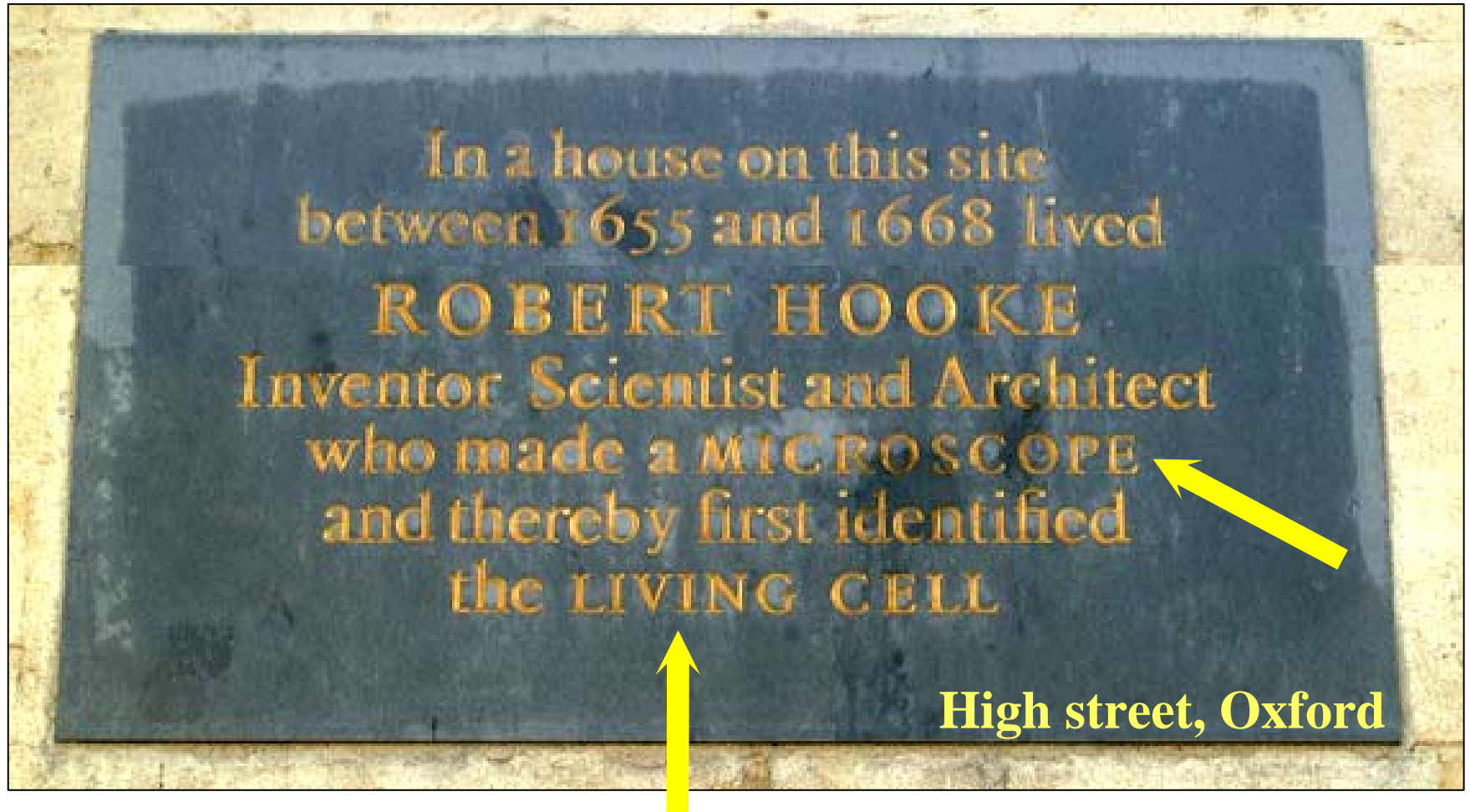


Zahn^{hoch} - Gang in molekulare Dimensionen

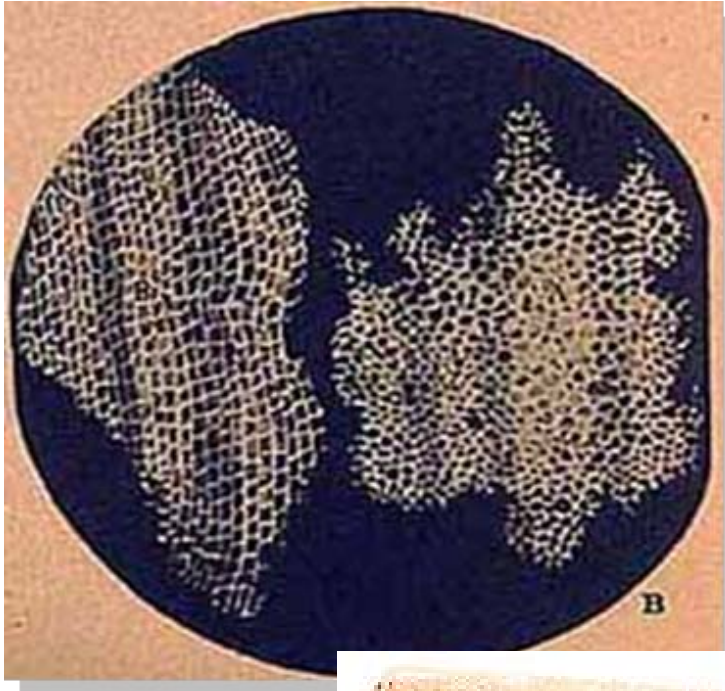


Pioniere der modernen Zellbiologie

- **1665** Begriff Zelle (R. Hooke)



The first cells ever observed were dead plant cells ...

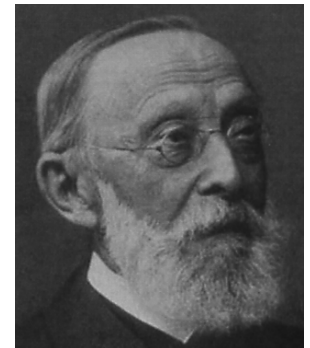


... I could exceedingly plainly perceive it to be all perforated and porous, much like a Honey-comb, but that the pores of it were not regular. . . . these pores, **or cells**, . . . were indeed the first *microscopical* pores I ever saw, and perhaps, that were ever seen ...

"Observation XVIII" of the *Micrographia*,
Robert Hooke, 1665

Pioniere der modernen Zellbiologie

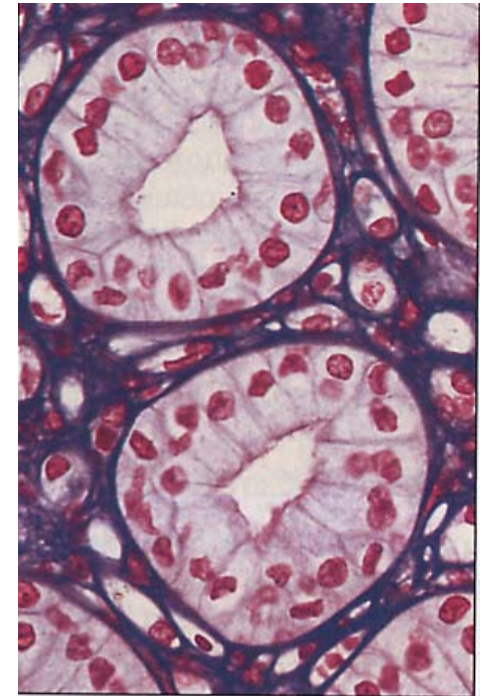
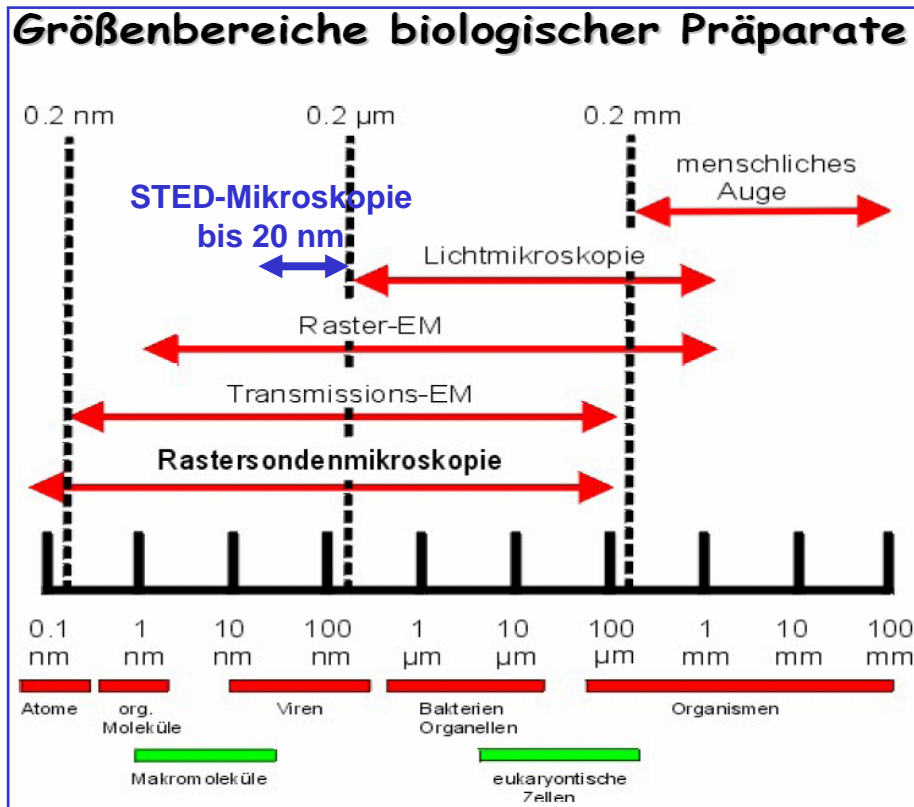
- **1665** Begriff Zelle (R. Hooke)
- **1825** Zellkern (J.E. van Purkinje)
- **1838** Zelle als Baueinheit (Schleiden/Schwann)
- **1852** Handbuch der Gewebelehre (R. Kölliker)
⇒ Grundlage der Histologie
- **1852** “Omnis cellula ex cellula” (R. Virchow)
⇒ Grundlage der Zellpathologie
(gesund/krank)
- **1898** Nervensystem (C. Golgi, S.R. y Cajal)
Nobelpreis 1906



R. Virchow, Berlin
1821-1902

Grundlagen der Lichtmikroskopie

- **Vorteil: auch lebende Zellen untersuchbar**
- **Wellenlänge 400-800 nm**
- **max. Vergrößerung 500-1000-fach**
- **Auflösungsgrenze d_{\min} bei $0.2 \mu\text{m}$**



50 μm

Uringänge der Niere

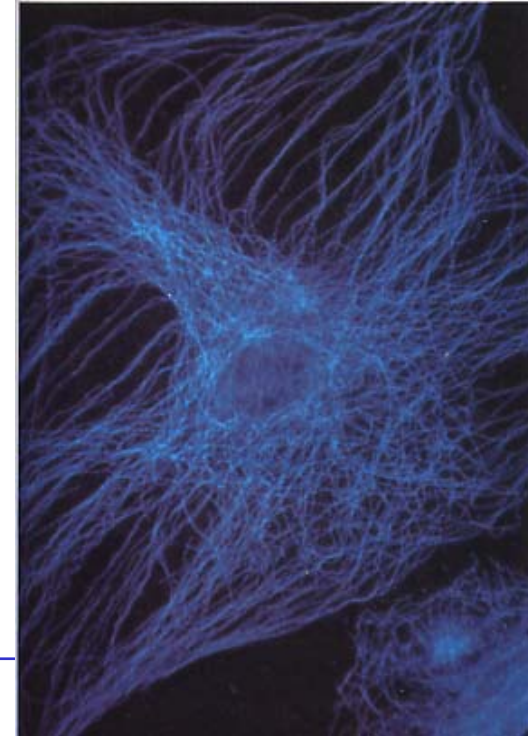
Anfärbung nötig

STED: Stimulated Emission Depletion
S. Hell, MPI Göttingen

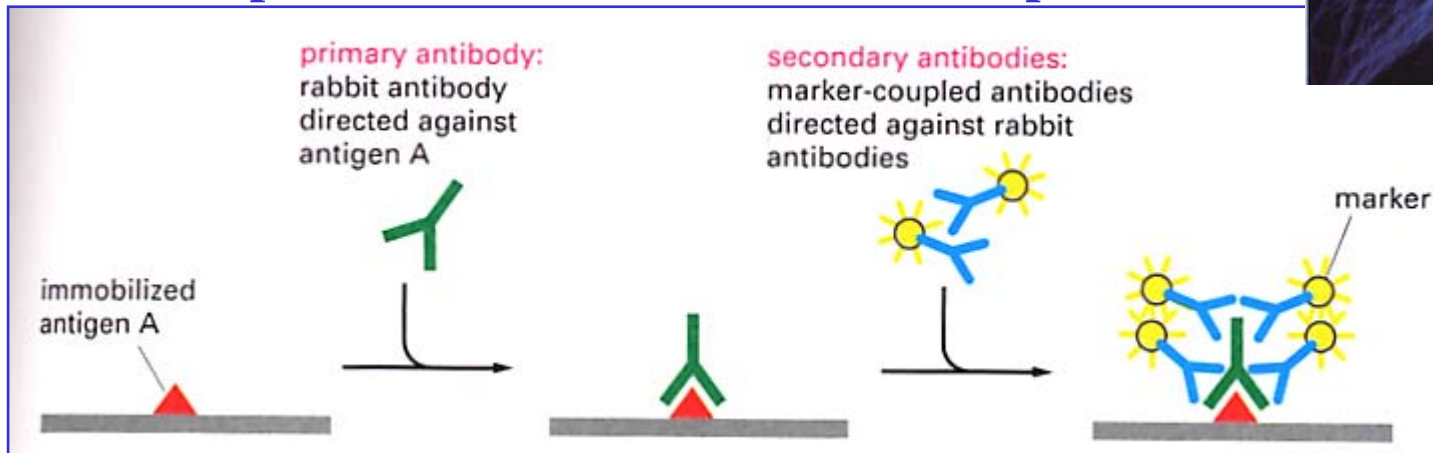
Grundlagen der Lichtmikroskopie

- **Varianten**
 - Fluoreszenzmikroskopie
 - Immunfluoreszenzmikroskopie

(b) Microtubules (tubulin)



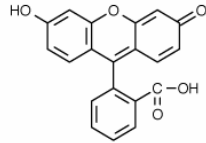
Prinzip der Immunfluoreszenzmikroskopie



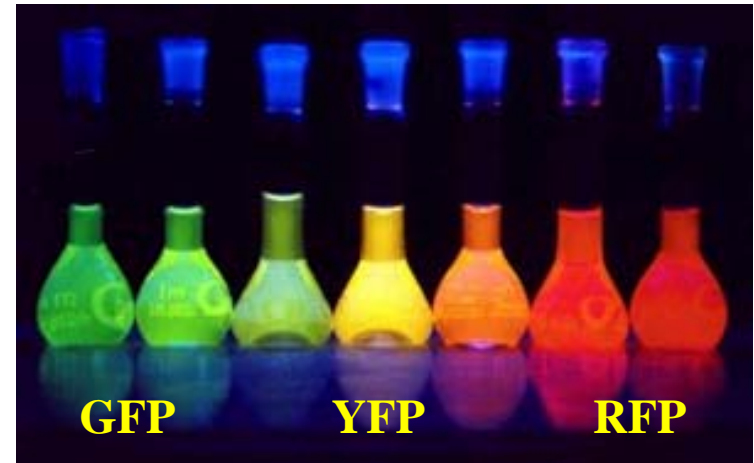
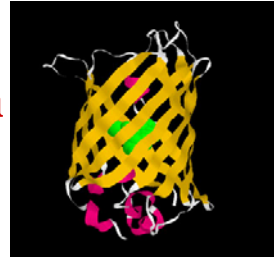
Grundlagen der Fluoreszenz

- Fluorophore**

- **Fluorescein**



- **Green fluorescent protein (GFP)**

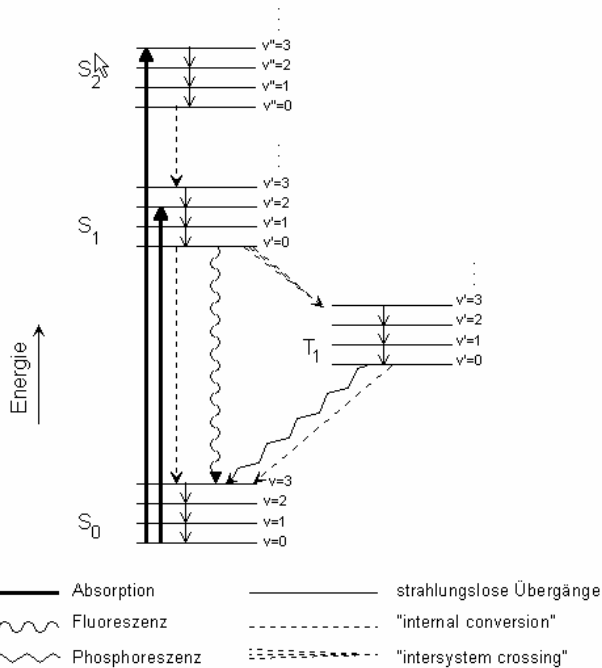


GFP

YFP

RFP

Prinzip der Fluoreszenz

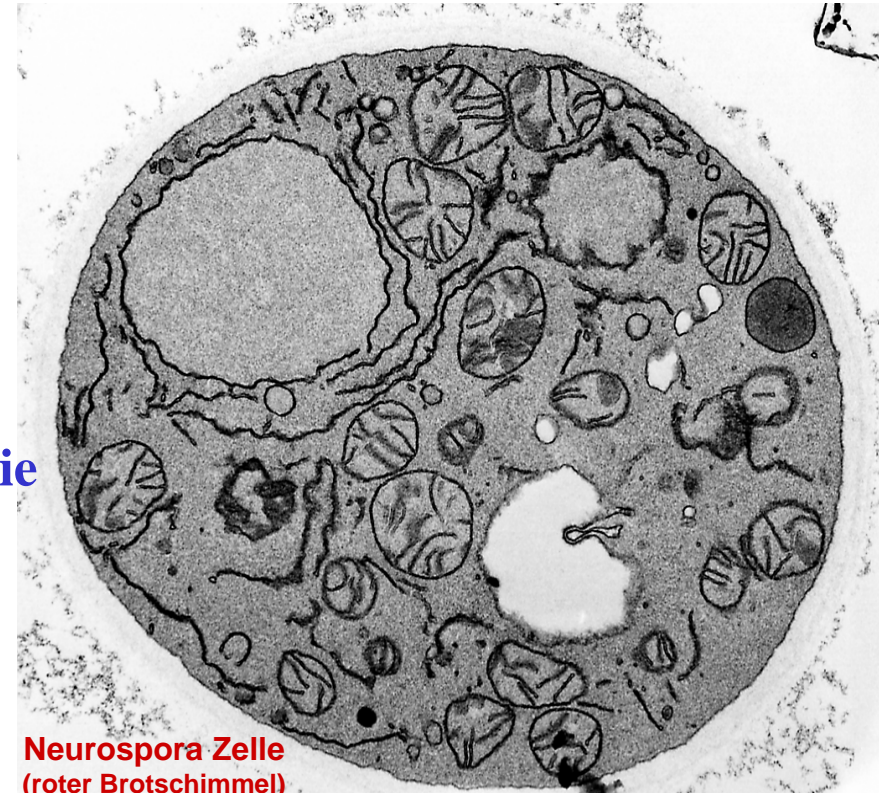


Modernes Fluoreszenzmikroskop



Grundlagen der Elektronenmikroskopie

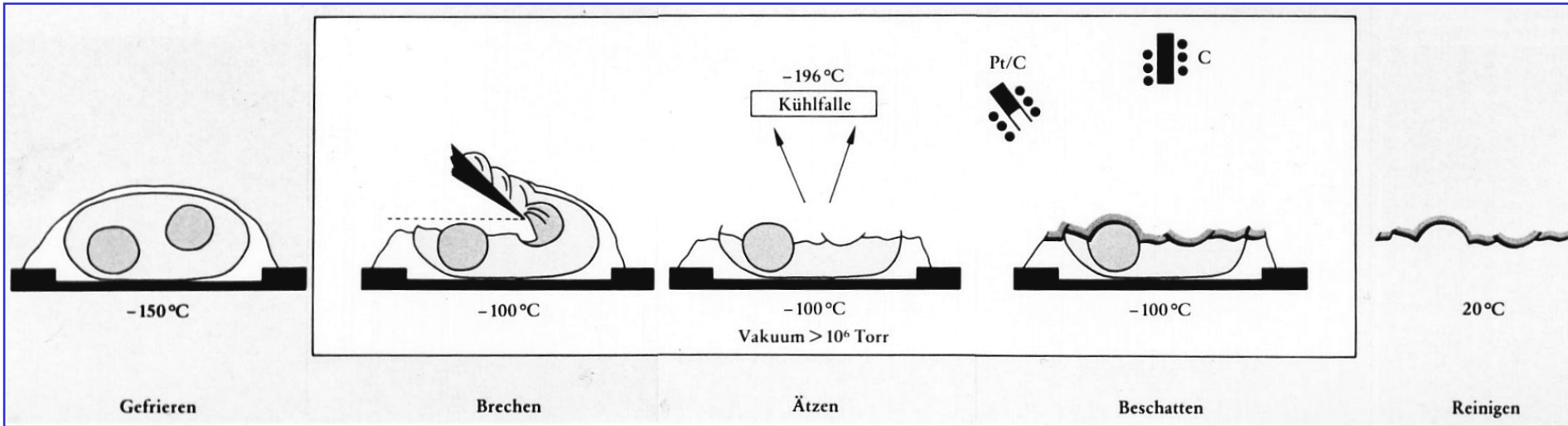
- Elektronen beschleunigt mit 80 kV = 4.3 pm Wellenlänge (10^5 x kleiner als Blaulicht)
- Auflösungsgrenze d_{\min} bei 0.1 nm (biol. Präparate 1 nm)
- max. Vergrößerung 500.000-fach
- **Nachteil: nur tote Zellen untersuchbar (Fixierung, Kontrastierung)**
- **Varianten:**
 - Transmissions-Elektronenmikroskopie
 - Gefrierbruchmethode
 - Immun-Elektronenmikroskopie



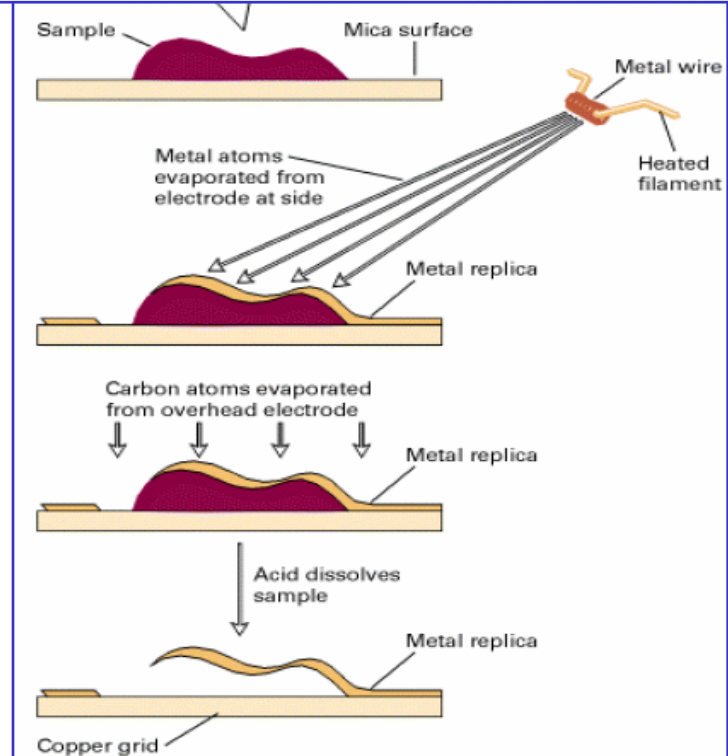
Neurospora Zelle
(roter Brotschimmel)

Gefrierbruchmethode bei der Elektronenmikroskopie

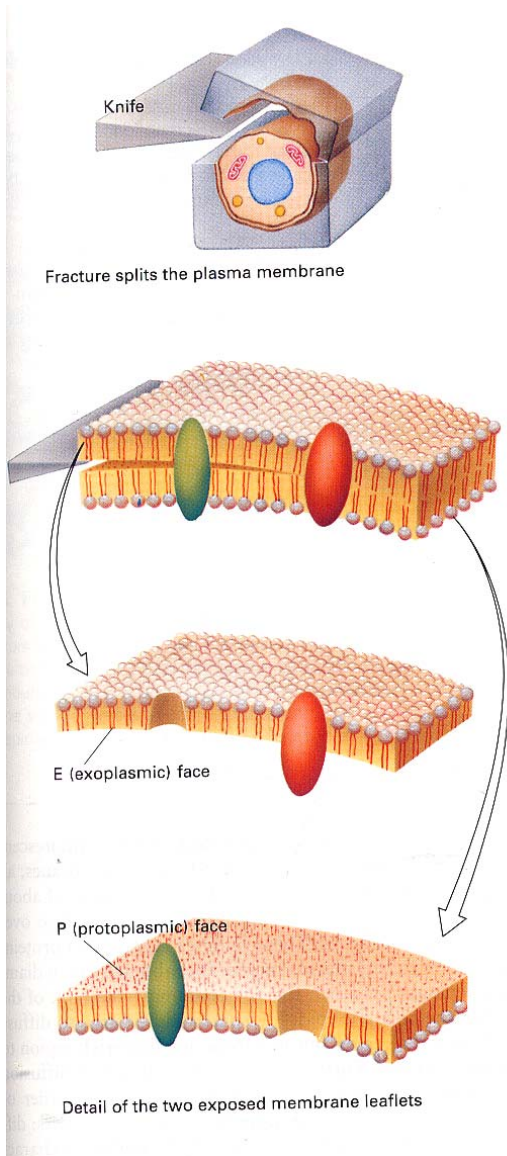
(sog. Freeze-fracture Methode)



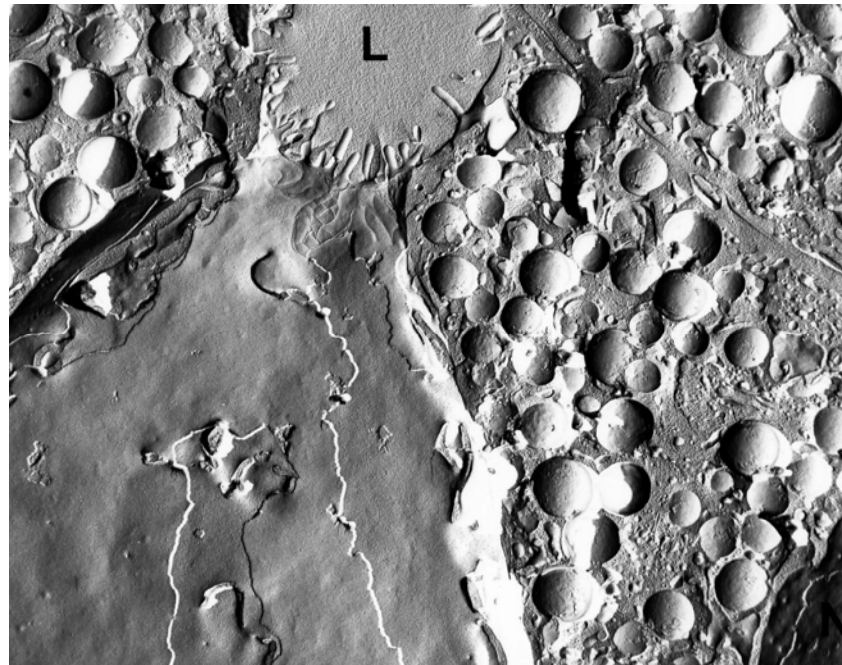
45° Bedampfung mit Pt erzeugt 3D Eindruck



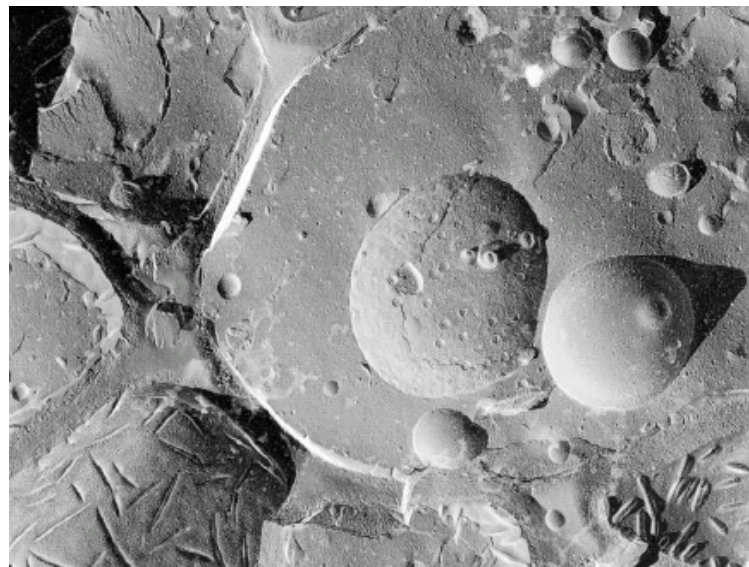
Gefrierbruchmethode bei der Elektronenmikroskopie



Bevorzugter Bruch entlang von Membranen

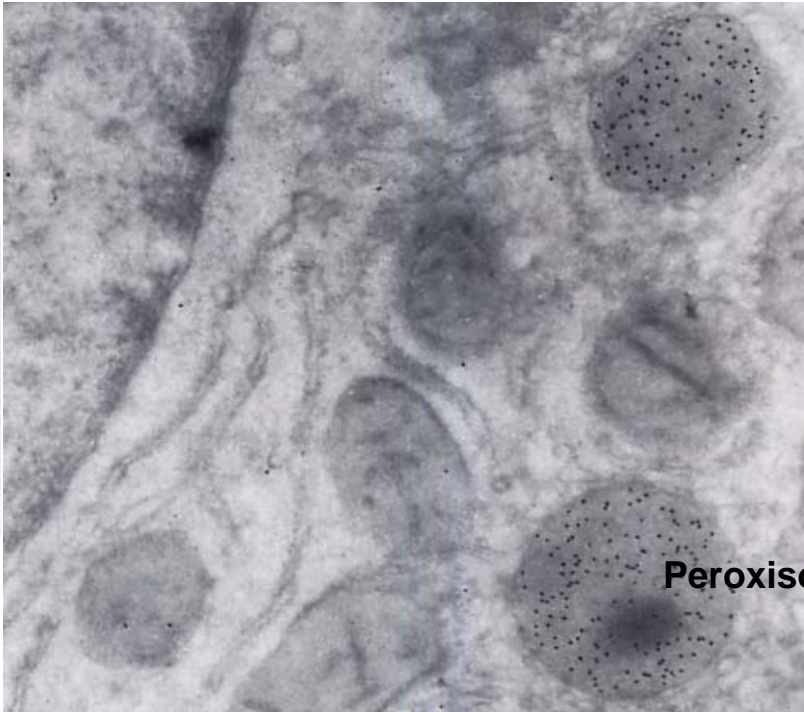
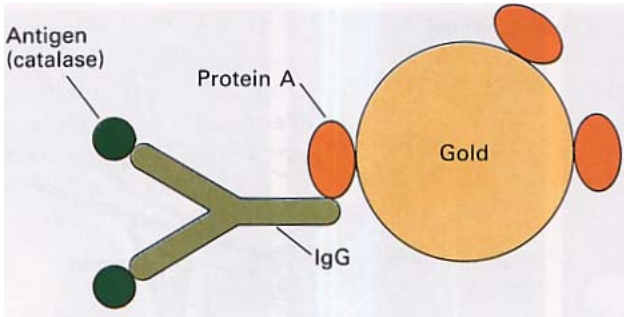
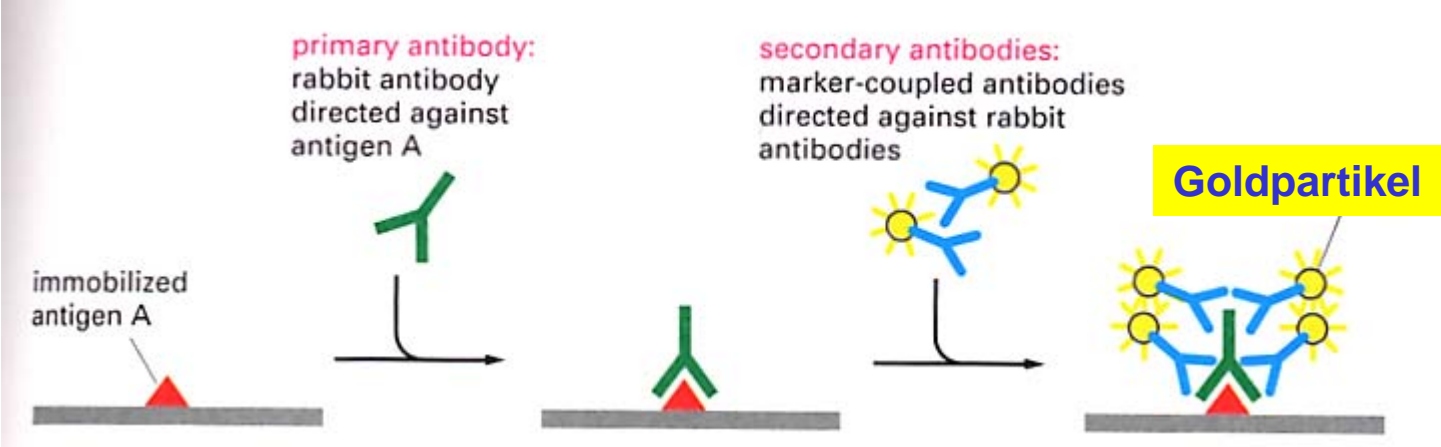


Azinuszellen des Pankreas



Zellkern und Vakuole einer Hefezelle

Immun-Elektronenmikroskopie

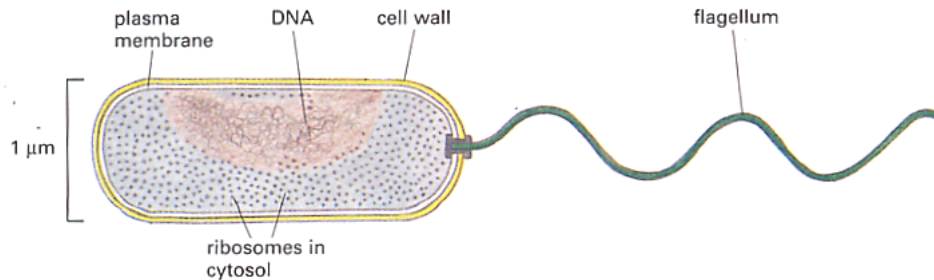


Peroxisom

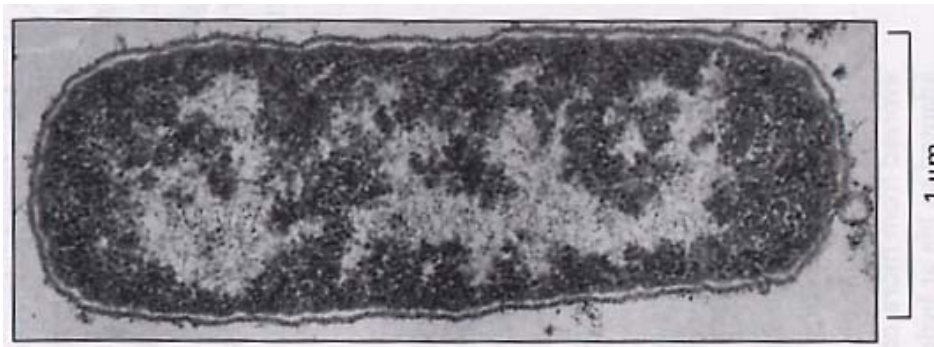
Was interessiert uns in dieser Vorlesung ?

- **Wie ist eine Zelle aufgebaut ?**
 - **Biologische Membranen**
 - **Zytoskelett**
 - **Organellen**
 - **Zellkern**
- **Wie funktioniert eine Zelle ?**
 - Was ist die funktionelle Bedeutung**
 - **biologischer Membranen**
 - **von Zellkontakten (Gewebe)**
 - **des Zytoskeletts**
 - **der Organellen**
 - **des Zellkerns**
- **Wie entstehen die einzelnen Zellkompartimente?**
- **Was passiert in einer Zelle bei Krankheiten ?**

Die kleinsten Zellen - Bakterien



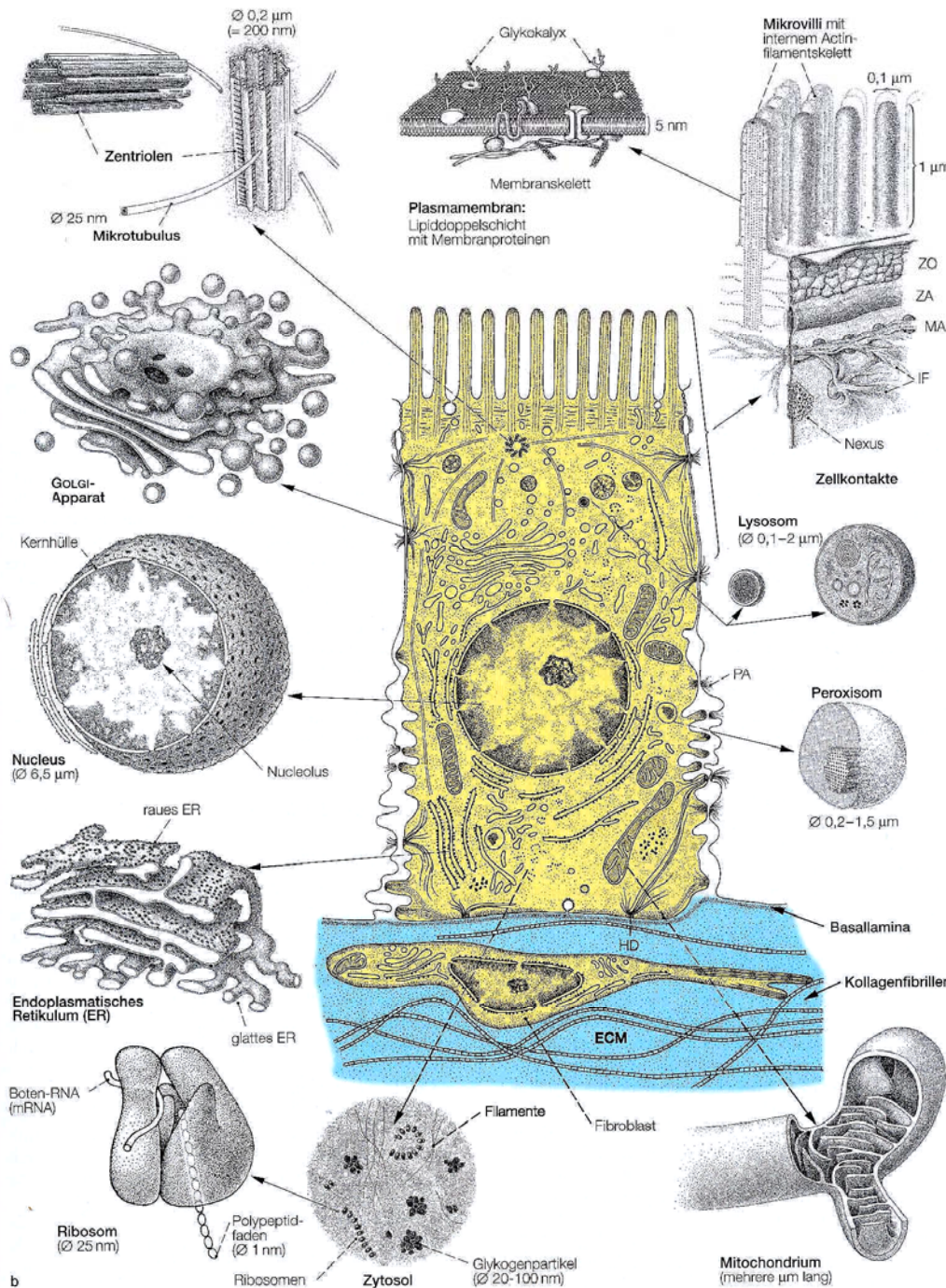
Vibrio cholerae
(Zeichnung)



Escherichia coli
(Elektronen-
mikroskopische
Aufnahme)

- **Zellmembran** (Lipide, \approx Seifenblase) - **Zellwand**
- **Keine stabile innere räumliche Unterteilung**
(Kompartimentierung)
- **Kein Zellkern** \Rightarrow **Prokaryoten** (Vor Zellkernstadium)

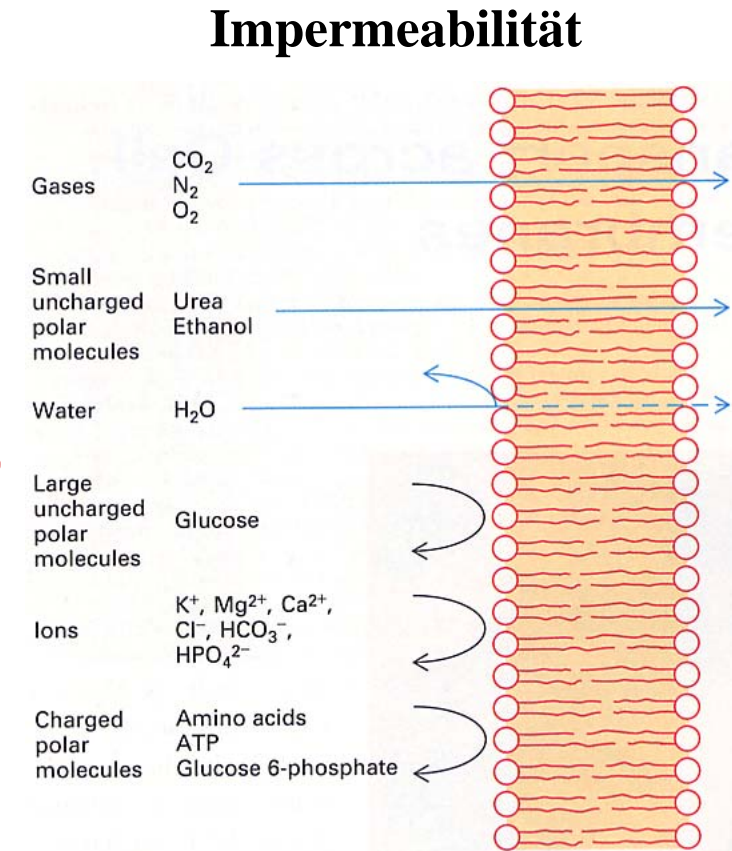
Kompartimentierung einer eukaryotischen Zelle



- **Biol. Membranen**
 - Membranspezialisierung
- **Organeln (=Spezialisierte Reaktionsräume)**
- **Zytoskelett**
 - Stabilität der Zelle
 - Kontakte zu Nachbarzellen (Gewebe)
 - Bewegung der Zelle
 - Bewegung in der Zelle

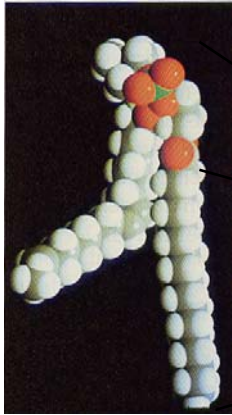
Biologische Membranen - Grundlagen

- **Bestandteile: Lipide, Membranproteine, Zucker**
- **Eigenschaften**
 - Membranen schließen sich spontan
 - **Verformbarkeit**
 - Undurchlässigkeit
- **Funktionen**
 - **Zellabgrenzung**
 - **Organellenabgrenzung**
 - **Energiespeicherung (elektr. Potential)**
 - **Transport**
 - **Signalübermittlung**
 - **Kontakte mit Nachbarzellen**

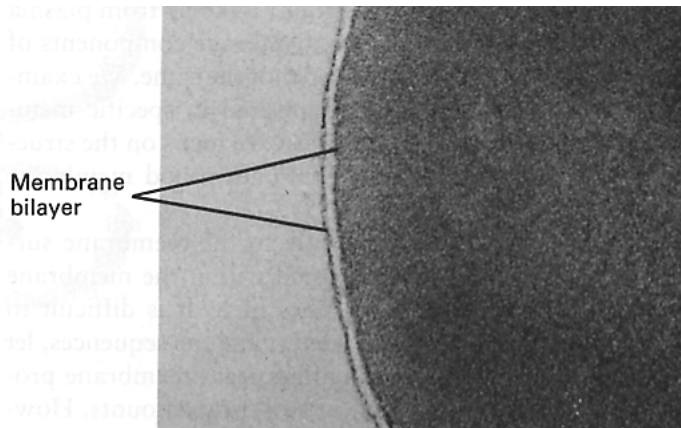
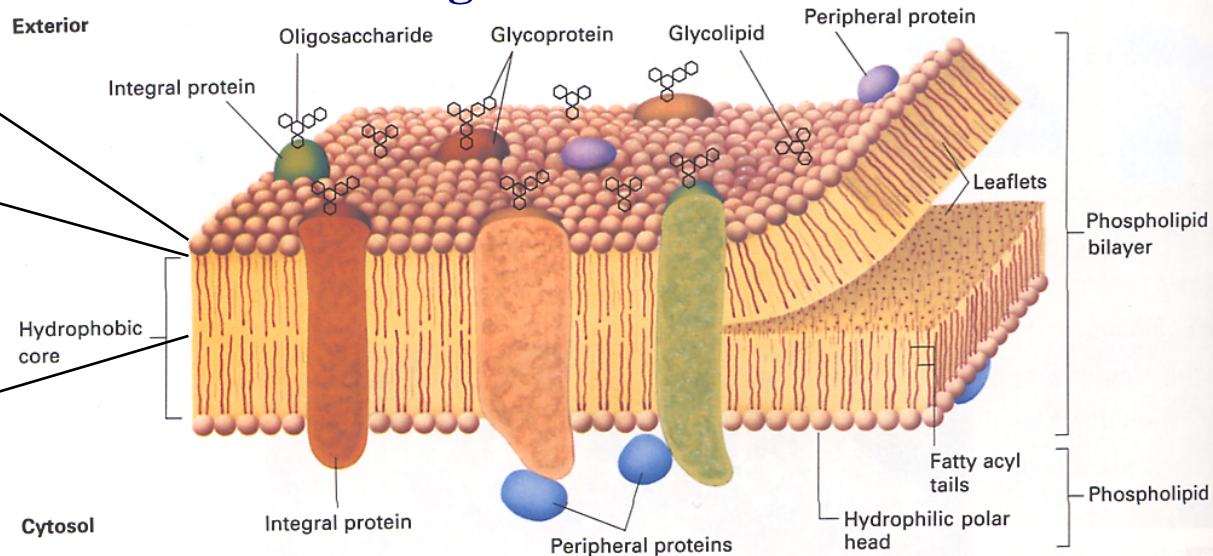


Biologische Membranen

Phospholipid



Das landläufige Modell einer Membran

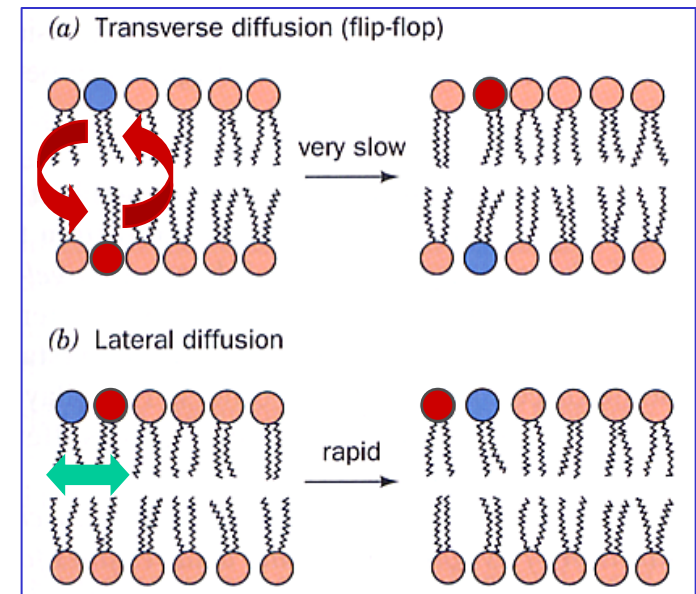
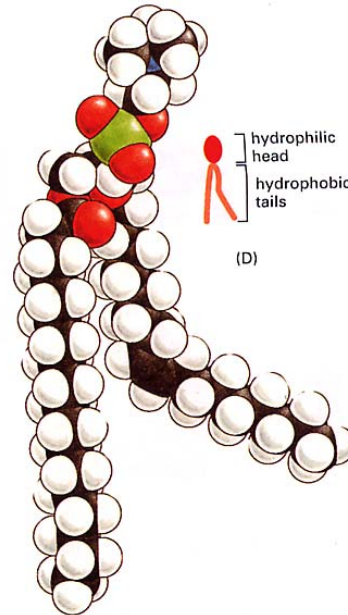
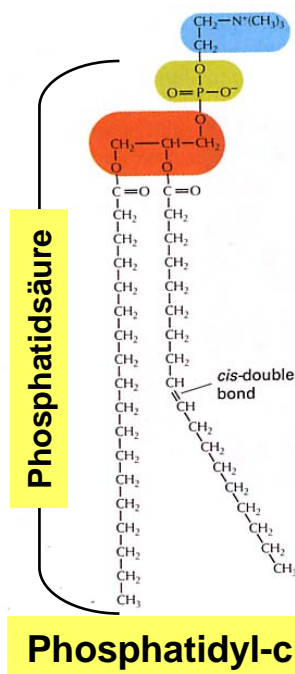
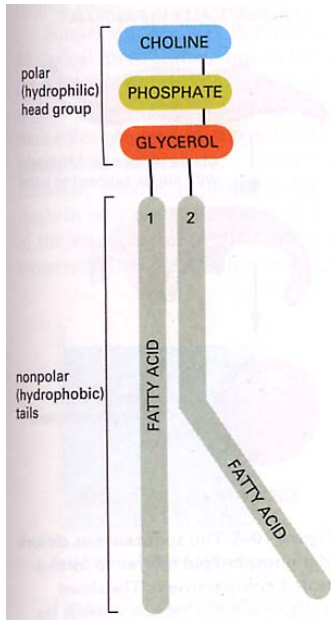


Zellgröße \cong 1-10 μm

**Membrandicke \cong 5-7 nm
(hydrophober Teil) \cong 3 nm**

Lipide - Grundlagen

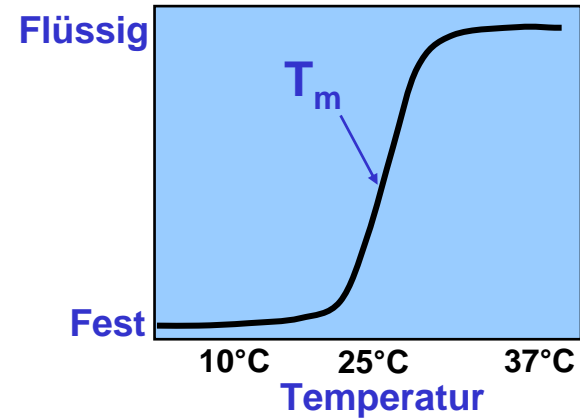
- **Lipide** (Phospholipide, Glykolipide, Cholesterol)
 - Aufbau eines Phospholipids (4 Bausteine)
(Alkohol = Ethanolamin (→ Kephalin),
Cholin (→ Lecithin), Serin, Glycerin, Inositol)
 - Amphipathischer Charakter
 - Laterale Diffusion, aber kein Flip-Flop



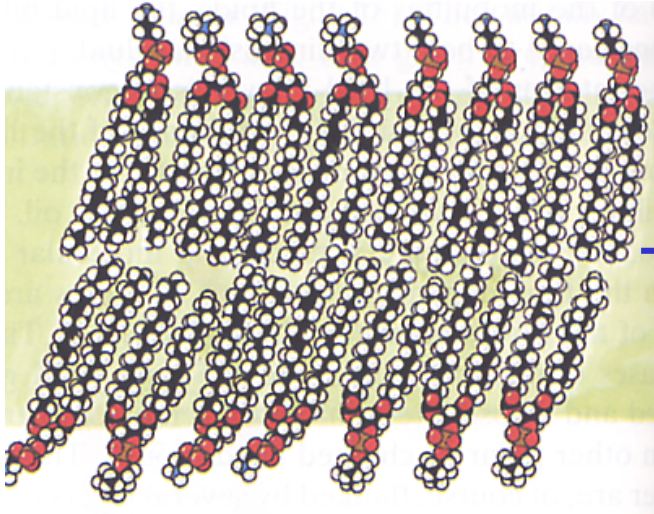
Lipide - Grundlagen

- Lipide bestimmen Fluidität (fluid mosaic model; 2-dim. Flüssigkeit)

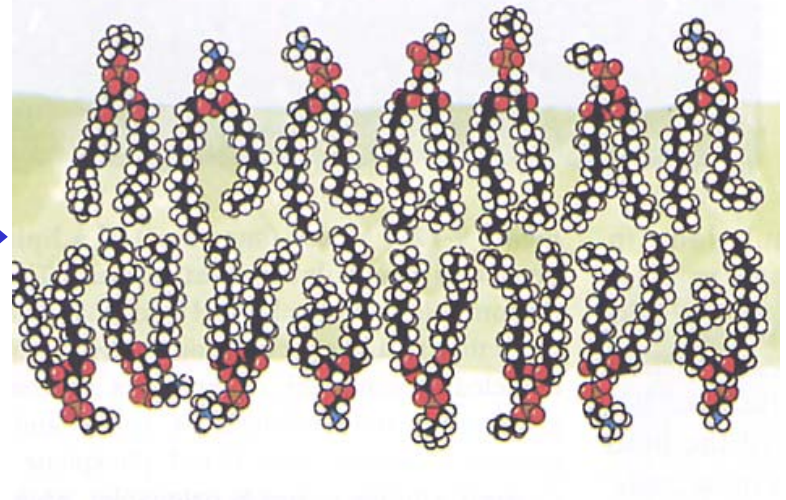
- Temperatur
- Länge der Fettsäurereste
- Sättigungsgrad der Fettsäurereste
- Cholesterol (Plastizität der Membran)



Unterhalb T_m (Schmelztemperatur)

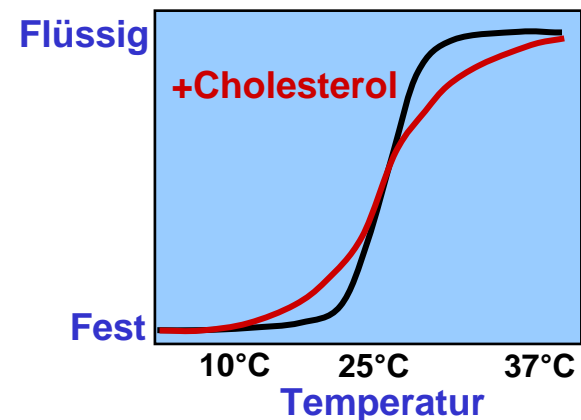
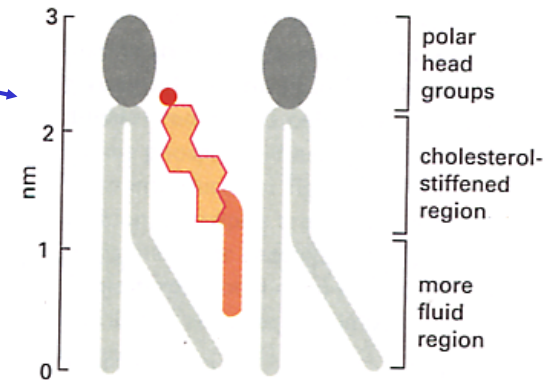
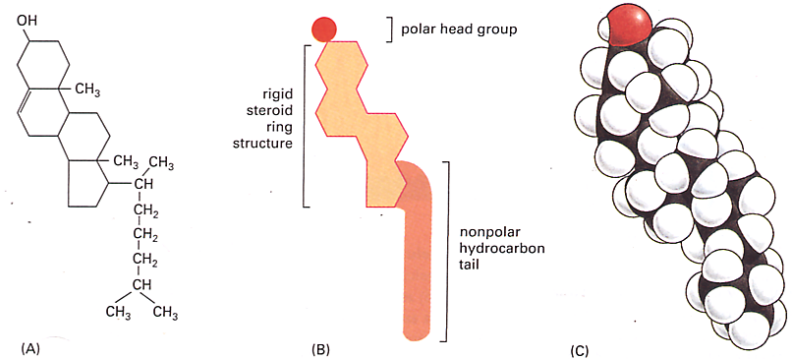


) Oberhalb T_m (Schmelztemperatur)

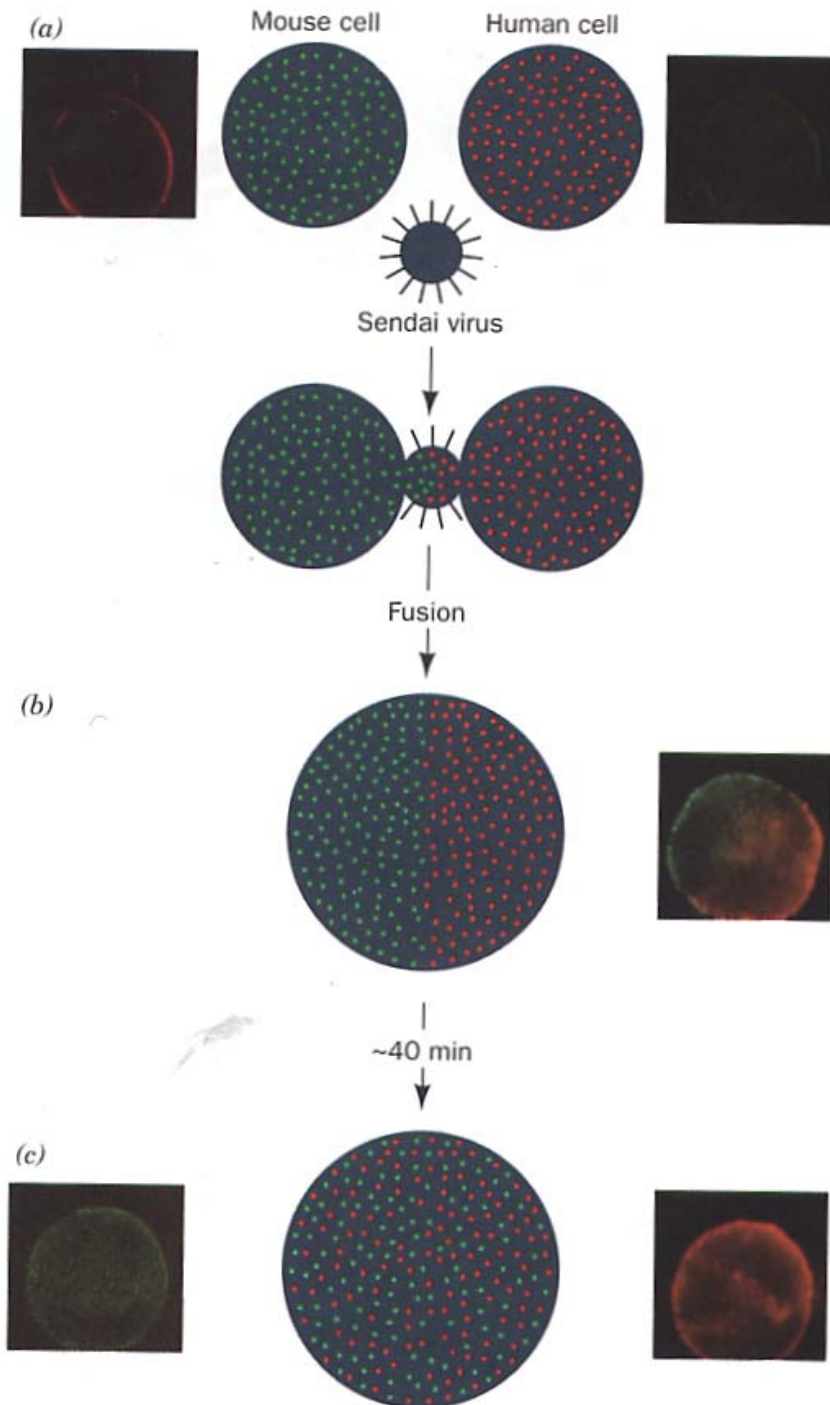


Das Lipid Cholesterol

- **Amphipatisch (-OH)**
- **Bis zu 20% des Lipidgehalts**
- **Position in der Membran**
- **Plastizität der Membran**
 - Erniedrigung der Fluidität (Versteifung der Membran) bei hoher Temperatur (**Lückenbüßer**)
 - Erhöhung der Fluidität bei tiefer Temperatur (d.h. keine perfekte Ausrichtung der Phospholipide möglich, keine Kristallisation)



Nachweis der Membranfluidität



1. Fluoreszenzmikroskopie mit unterschiedlichen Farbstoffen

Fusion zweier Membranen

2. Film: Membranfluidität

Membranfluidität - Laser tweezers

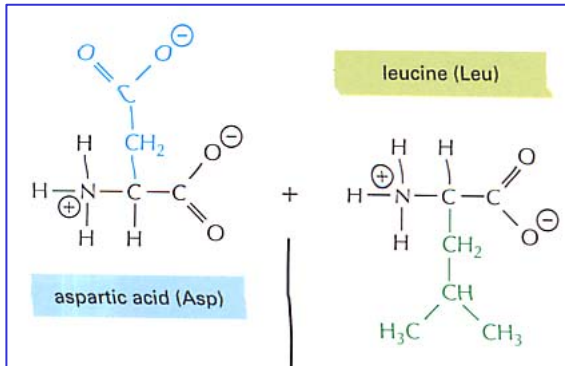


Neuronale Zelle

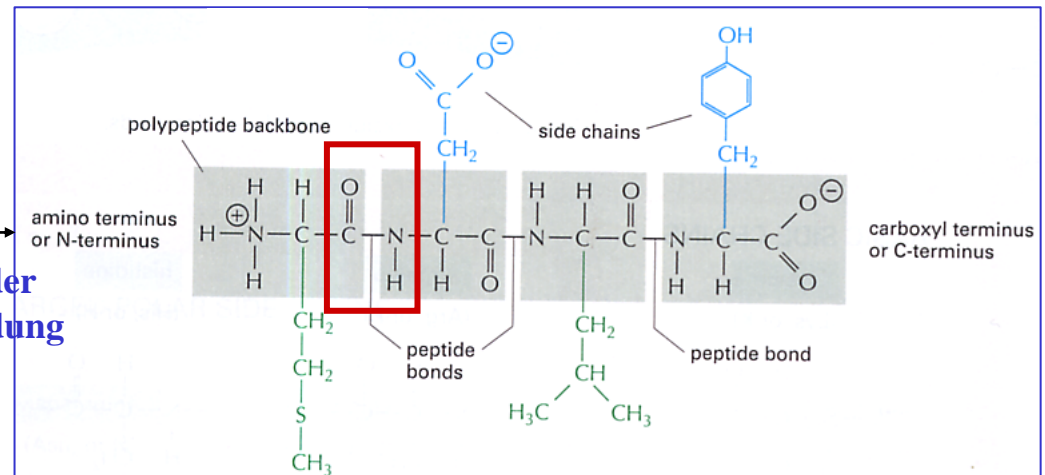
(Membran)proteine - Einführung

Die 20 Aminosäuren des Lebens

POLAR AMINO ACIDS				NONPOLAR AMINO ACIDS			
AMINO ACID		SIDE CHAIN		AMINO ACID		SIDE CHAIN	
Aspartic acid	Asp	D	negative	Alanine	Ala	A	nonpolar
Glutamic acid	Glu	E	negative	Glycine	Gly	G	nonpolar
Arginine	Arg	R	positive	Valine	Val	V	nonpolar
Lysine	Lys	K	positive	Leucine	Leu	L	nonpolar
Histidine	His	H	positive	Isoleucine	Ile	I	nonpolar
Asparagine	Asn	N	uncharged polar	Proline	Pro	P	nonpolar
Glutamine	Gln	Q	uncharged polar	Phenylalanine	Phe	F	nonpolar
Serine	Ser	S	uncharged polar	Methionine	Met	M	nonpolar
Threonine	Thr	T	uncharged polar	Tryptophan	Trp	W	nonpolar
Tyrosine	Tyr	Y	uncharged polar	Cysteine	Cys	C	nonpolar

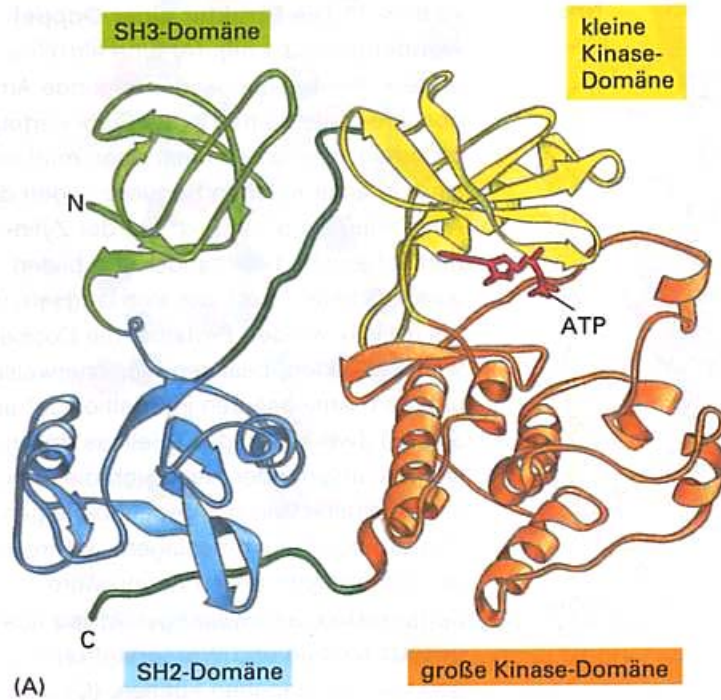


-H₂O
Bildung der Peptidbindung

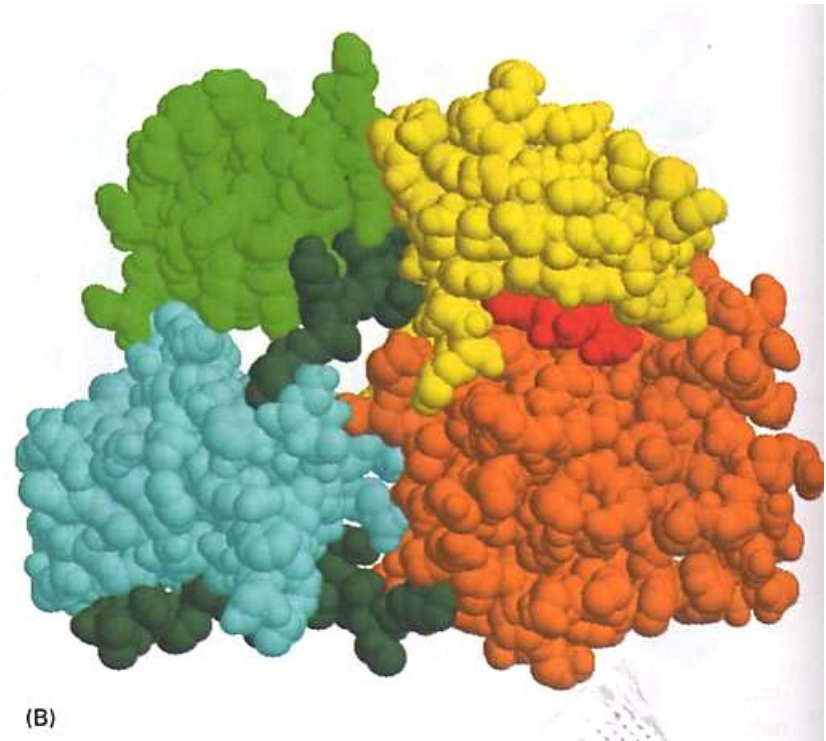


(Membran)proteine - Einführung

Unterschiedliche 3D Darstellungen von Proteinen



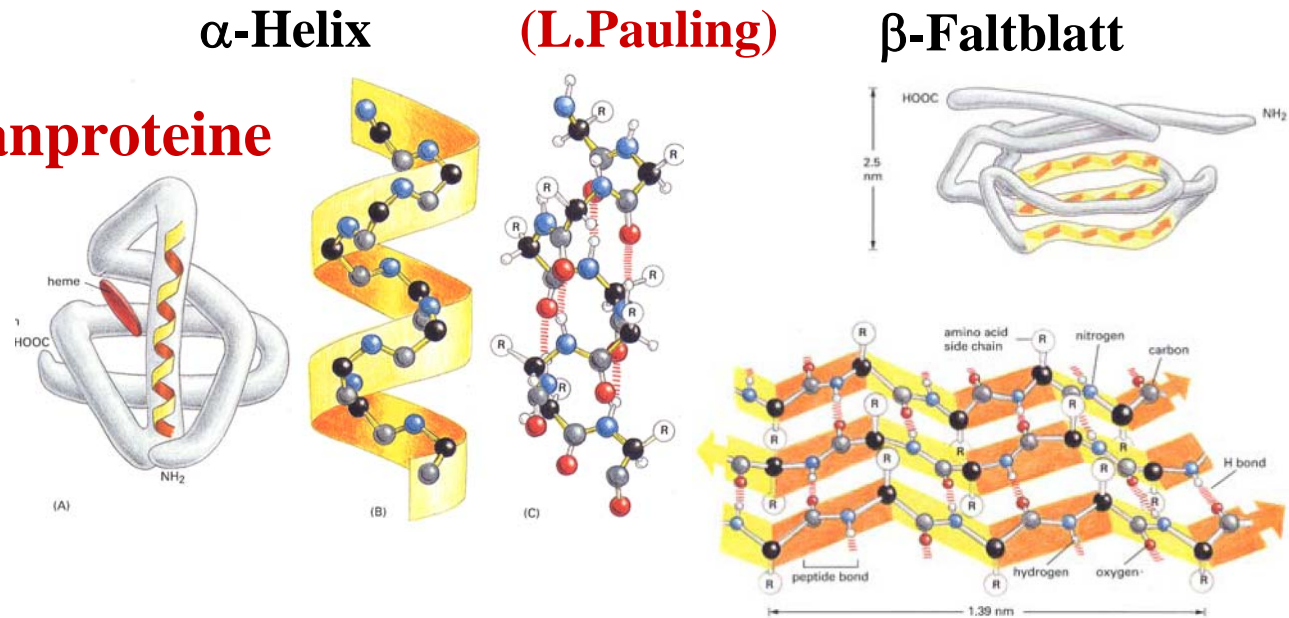
Ribbon



Space-filling

(Membran)proteine - Generelles

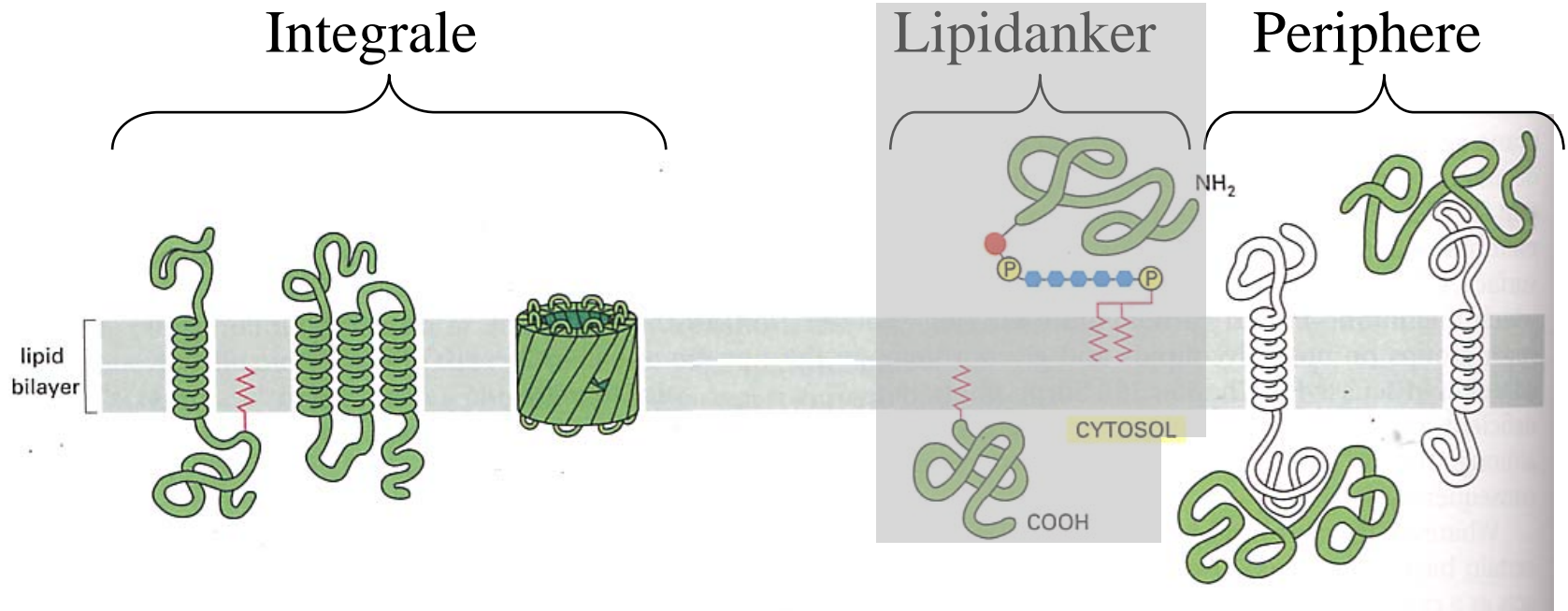
- **Membranproteine**
- **Allgem. Proteinstruktur-elemente**



- **Definition: Primär-, Sekundär-, Tertiär-, Quartärstruktur**

Membranproteine

- **Verschiedene Anordnungen von Membranproteinen**

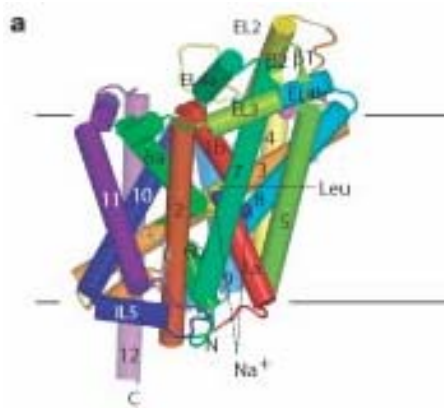


- **Asymmetrie der Membran (Lipide, Proteine, Zucker)**

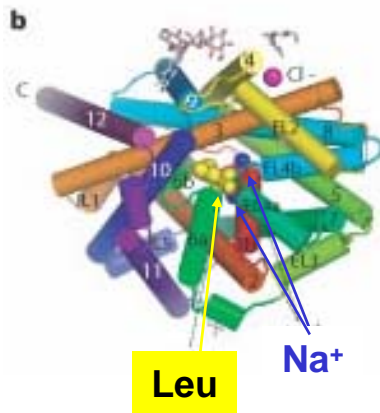
Membranproteine - Ionentransporter

- **Bakterieller Aminosäuren-Ionentransporter als Modell für Transporter von Neurotransmittern**
 - z.B. von biogenen Aminen (GABA, dopamin, serotonin, ...)
 - Bindung von Antidepressiva an Ionenkanäle

Seitenansicht

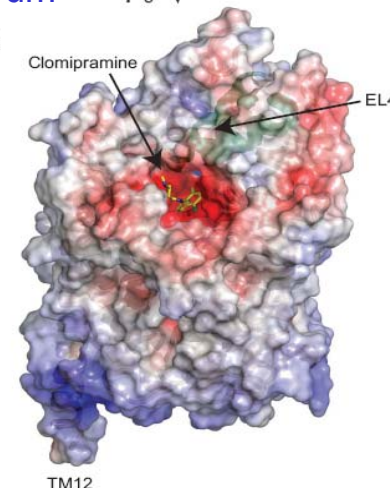
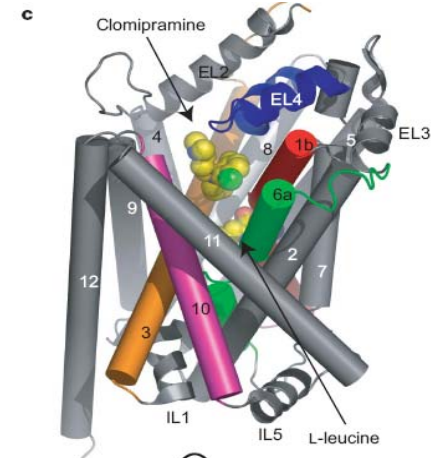


Ansicht von oben



Tricyclisches Antidepressivum (TCA) Clomipramine

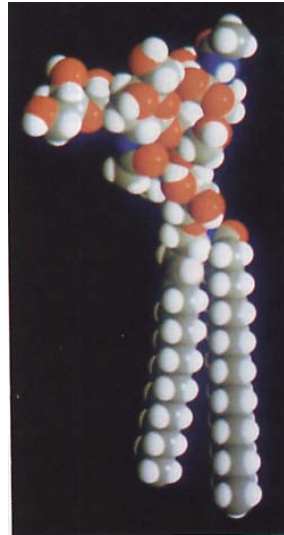
Bindet non-kompetitiv an Ionenkanal



Zucker in Membranen

- **Glykolipide**

Gangliosid



Zum Vergleich:
Phosphatidyl-
Cholin



- **Glykoproteine**

- **Generell: Zucker nur an einer Seite der Membran (außen an Plasmamembran) ⇒ Glykokalix**

