# Ein Mensch ist kein Wurm, und doch...

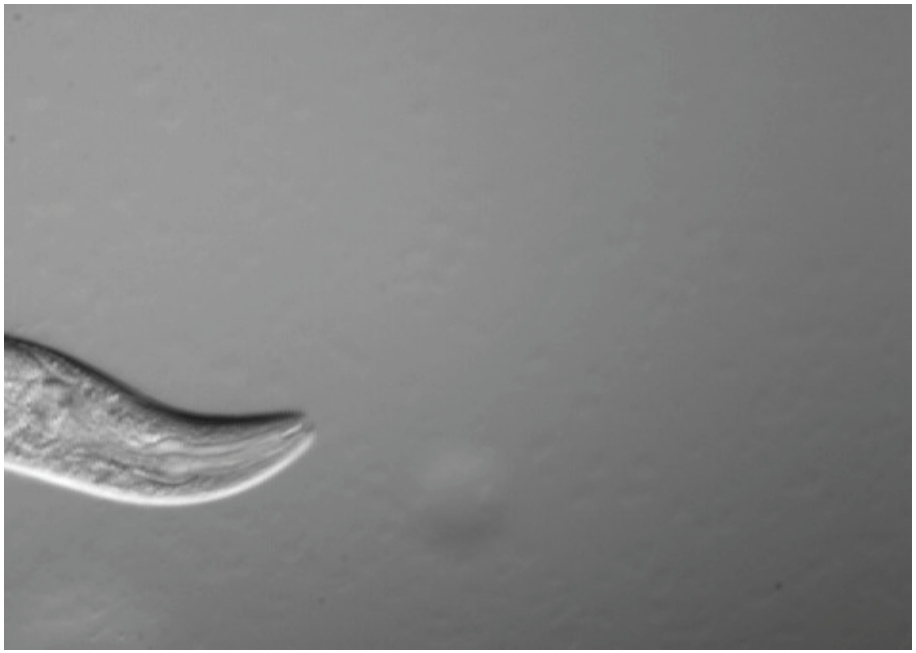
Michael Hengartner

Institut für Molekulare Biologie

Universität Zürich

Naturwissenschaftliche Gesellschaft Winterthur

4. Dezember 2016



# Vater, Mutter und Kind

Foto: Frank Brüderli

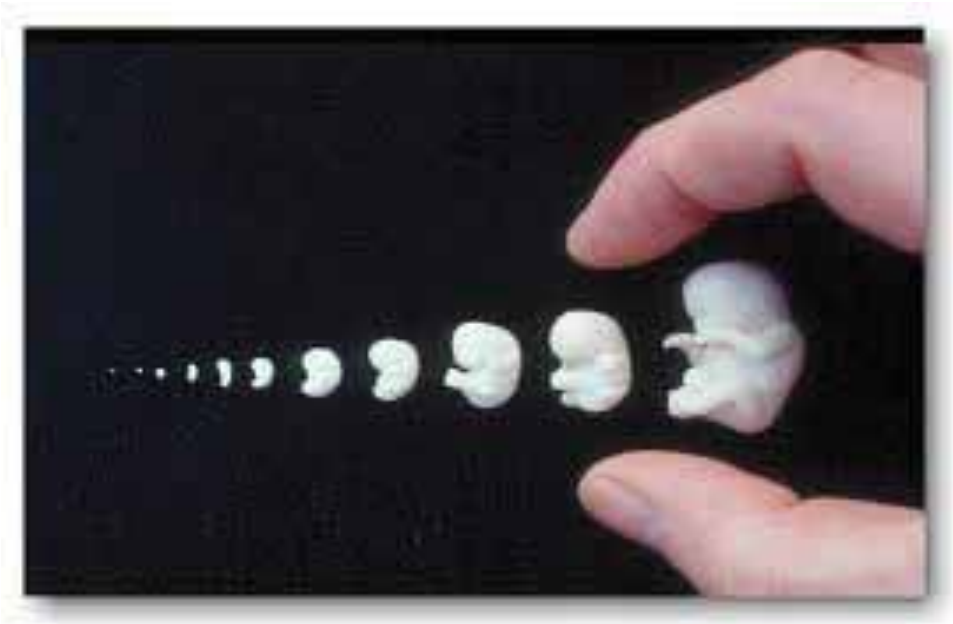
# Wie entwickelt sich ein Menschenkind?

Wie entwickeln sich Hand, Herz, Hirn?

Universität Zürich[UZH]

Institut für Molekulare Biologie

# Die Entwicklung eines Menschen-Babys



Universität Zürich[UZH]

Institut für Molekulare Biologie

# Die Entwicklung eines Menschen-Babys

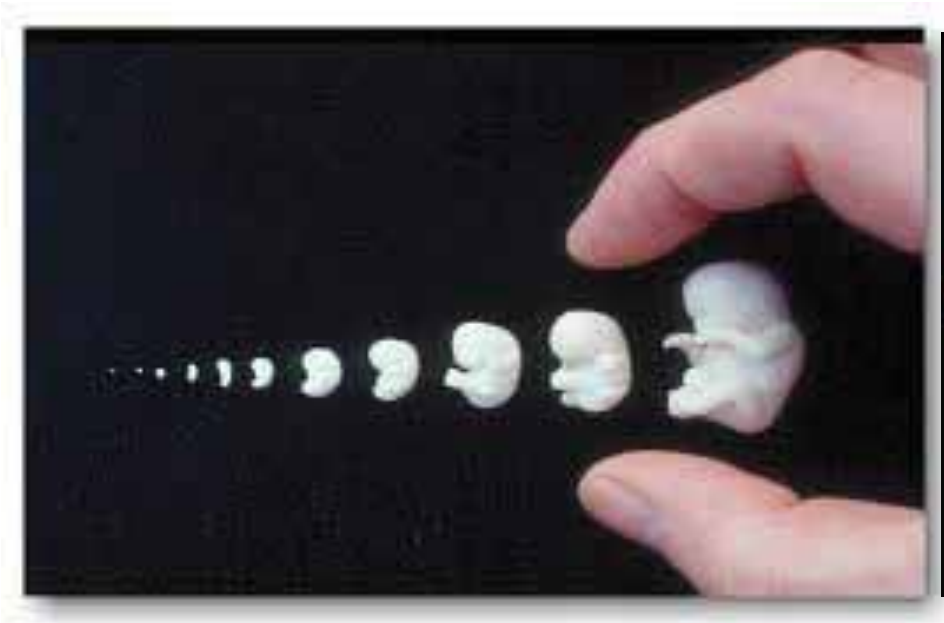


Foto: Health Canada

# Polydactylie: zu viele Fingern oder Zehen

Frage: Warum haben die meisten Menschen fünf Finger?
Warum haben wenige Menschen mehr als fünf?

# Verstehen, wie ein Menschenbaby sich entwickelt, oder wie eine menschliche Krankheit entsteht, ist nicht einfach.

# Verstehen, wie ein Menschenbaby sich entwickelt, oder wie eine menschliche Krankheit entsteht, ist nicht einfach.

- Menschen sind sehr raffinierte, aber auch komplizierte Wesen.

# Verstehen, wie ein Menschenbaby sich entwickelt, oder wie eine menschliche Krankheit entsteht, ist nicht einfach.

- Menschen sind sehr raffinierte, aber auch komplizierte Wesen.
- Mit Menschen darf man nicht einfach “Experimente durchführen”.

NICHT erlaubt!!! →

Dr. Frankensteins Monster

# Lösungsansatz: Anstatt des Menschen untersucht man sogenannte Modellorganismen

# Was ist ein “Modellorganismus“?

# Was ist ein “Modellorganismus”?

Xenia Tchoumitcheva

Brad Pitt

# Was ist ein “Modellorganismus”?

Das Original

Das Modell

# Modell vs. Original

Ein Modell teilt viele Eigenschaften mit dem Original, ist aber einfacher aufgebaut.

# Modell vs. Original

Ein Modell teilt viele Eigenschaften mit dem Original, ist aber einfacher aufgebaut.

„Original“

# Modell vs. Original

Ein Modell teilt viele Eigenschaften mit dem Original, ist aber einfacher aufgebaut.

„Original“

„Modell“

# Was ist ein Modellorganismus?

In der biomedizinischen Forschung ist ein Modellorganismus eine Tierart, die viele Eigenschaften mit dem Menschen teilt, aber einfacher aufgebaut ist und die sich einfach züchten und studieren lässt.

Die Taufliege *Drosophila melanogaster*

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*

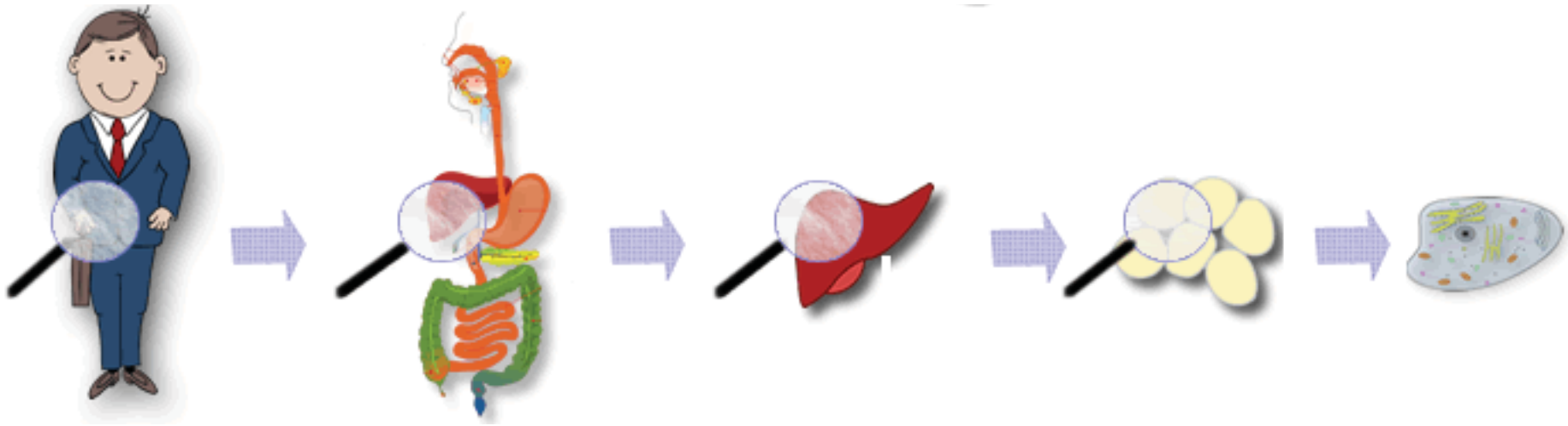
# Ein Modellorganismus teilt viele Eingenschaften mit dem Menschen

Taufliegen und Fadenwürmer sehen äusserlich gar nicht wie wir aus!

Die Taufliege *Drosophila melanogaster*

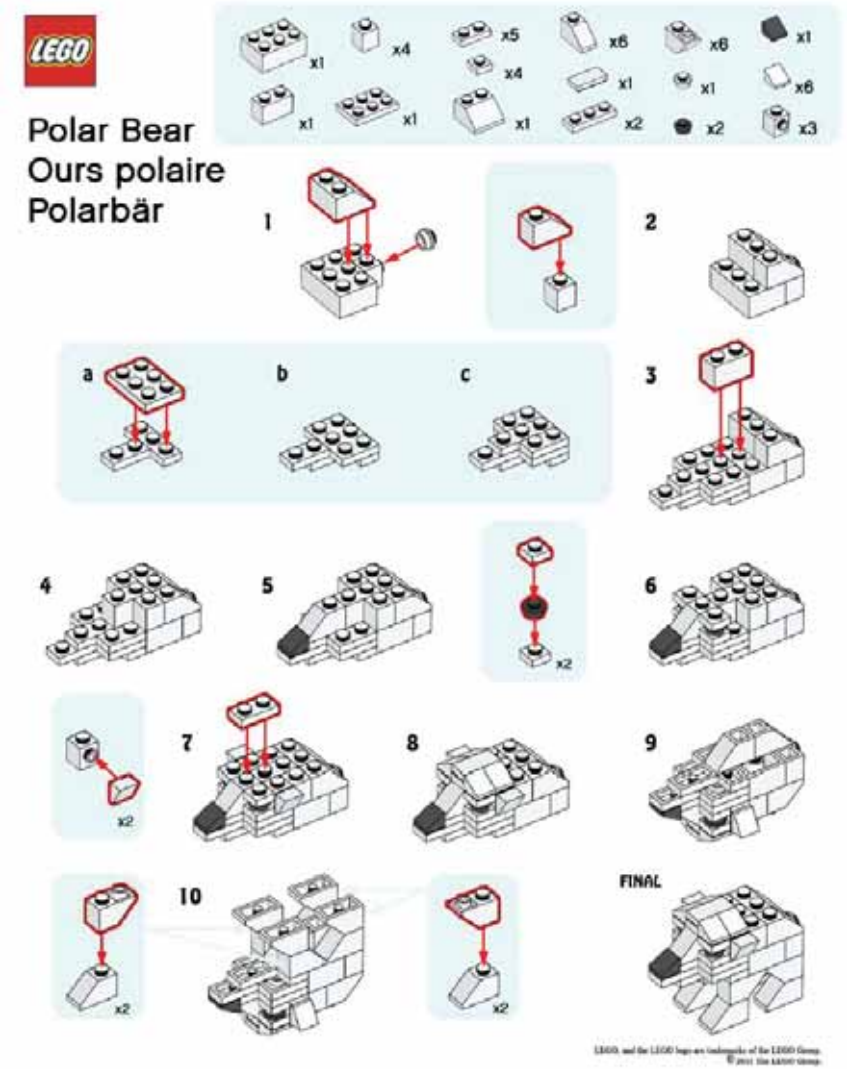
Der Mensch *Homo sapiens*

# Organisationsstufen des menschlichen Körpers



Organismus Organsystem Organ Gewebe Zelle

# Organisationsstufen des Körpers eines Lego-Eisbärs




Zellen

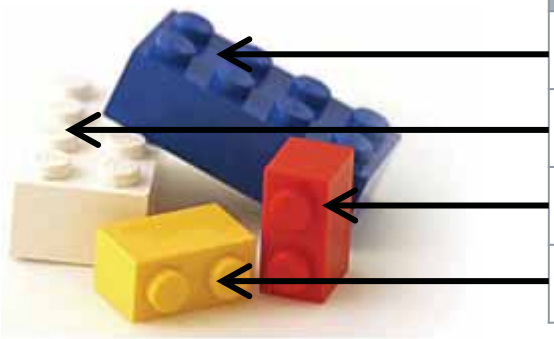
Organe

Organismus

# Ein Modellorganismus teilt viele Eigenschaften mit dem Menschen

Taufliegen und Fadenwürmer sehen äusserlich gar nicht wie Menschen aus!

Sie bestehen aber aus ähnlichen Zellarten:

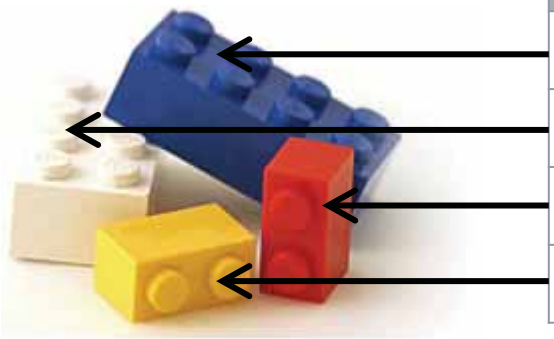


| Zellart | Mensch | Taufliege | Fadenwurm |
|---|---|---|---|
| Hautzelle | √ | | |
| Darmzelle | √ | | |
| Hirnzelle | √ | | |
| Muskelzelle | √ | | |

# Ein Modellorganismus teilt viele Eigenschaften mit dem Menschen

Taufliegen und Fadenwürmer sehen äusserlich gar nicht wie Menschen aus!

Sie bestehen aber aus ähnlichen Zellarten:



| Zellart | Mensch | Taufliege | Fadenwurm |
|---|---|---|---|
| Hautzelle | √ | √ | √ |
| Darmzelle | √ | √ | √ |
| Hirnzelle | √ | √ | √ |
| Muskelzelle | √ | √ | √ |

# Ein Modellorganismus ist viel einfacher als ein Mensch

Anzahl Zellen:

- Mensch: $10^{14}$ = 100’000’000’000’000 Zellen

# Ein Modellorganismus ist viel einfacher als ein Mensch

Anzahl Zellen:

- Mensch: $10^{14}$ = 100’000’000’000’000 Zellen
- Taufliege: $10^{6}$ = 1’000’000 Zellen

# Ein Modellorganismus ist viel einfacher als ein Mensch

Anzahl Zellen:

- Mensch: $10^{14}$ = 100’000’000’000’000 Zellen
- Taufliege: $10^{6}$ = 1’000’000 Zellen
- Fadenwurm: $10^{3}$ = 1’000 Zellen

# Ein Modellorganismus ist viel einfacher als ein Mensch

Anzahl Zellen:

- Mensch: $10^{14}$ = 100’000’000’000’000 Zellen
- Taufliege: $10^{6}$ = 1’000’000 Zellen
- Fadenwurm: $10^{3}$ = 1’000 Zellen

“Mensch”

“Taufliege”

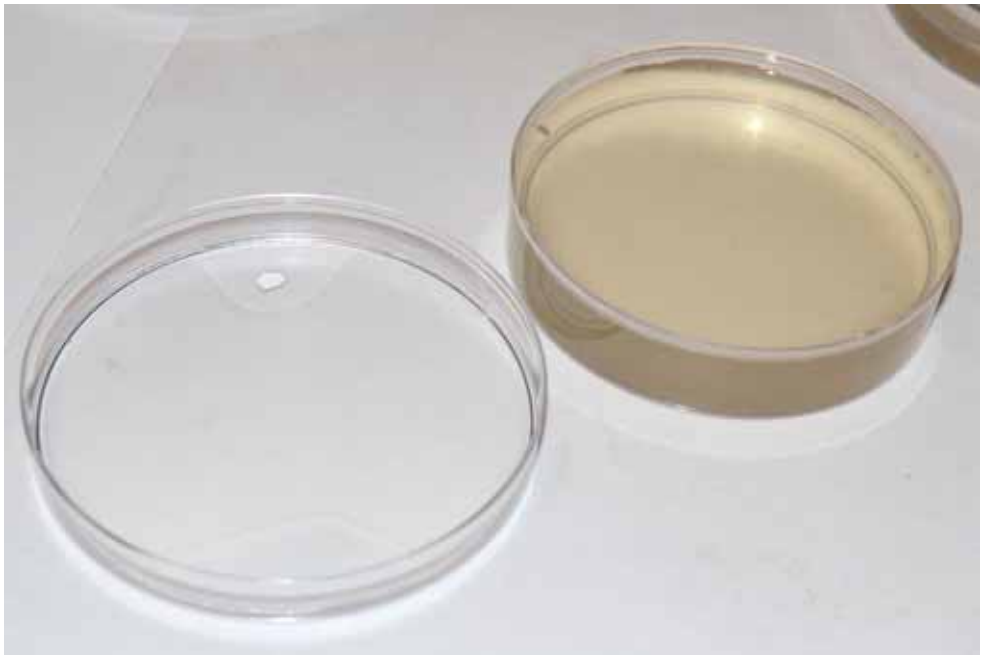
“Fadenwurm”

# Ein Modellorganismus lässt sich einfach züchten und studieren

Die Taufliege *Drosophila* und der Fadenwurm *C. elegans*:

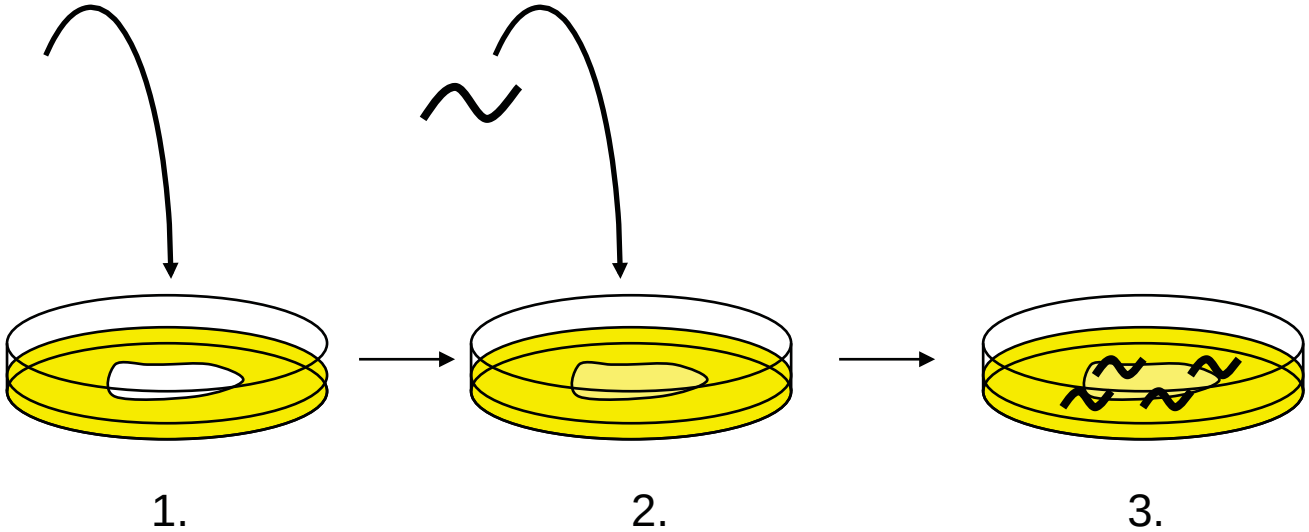
- Sind sehr klein (Taufliege: 3 mm, Fadenwurm: 1 mm)

- Brauchen wenig Platz → können in kleinen Behältern gezüchtet werden



# *C. elegans* züchten

1. Bakterien auf Petrischalen wachsen lassen
2. Würmer zufügen
3. Würmer fressen Bakterien und vermehren sich
4. Nach 3 bis 8 Tagen Schritte 1-3 wiederholen



# Ein Modellorganismus lässt sich einfach züchten und studieren

Die Taufliege *Drosophila* und der Fadenwurm *C. elegans*:

- Sind sehr klein (Taufliege: 3 mm, Fadenwurm: 1 mm)

- Brauchen wenig Platz → können in kleinen Behältern gezüchtet werden

- Wachsen sehr schnell:
  - Geburt bis Erwachsenenalter:

    → Mensch: 18 Jahre

    → Taufliege: 10 Tage

    → Fadenwurm: 3 Tage

# Oft verwendete Modellorganismen

## Wirbeltiere

- Maus (*Mus musculus*)
- Ratte (*Rattus norvegicus*)
- Huhn (*Gallus gallus*)
- Zebrafisch (*Danio rerio*)
- Frosch (*Xenopus leavis*)

## Invertebrate animals

- Taufliege (*Drosophila melanogaster*)
- Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*)

## Pflanzen

- Acker-Schmalwand (*Arabidopsis thaliana*)
- Mais (*Zea mays*)

## Einzellige Eukaryonten

- Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*)
- Spalthefe (*Schizosaccharomyces pombe*)

## Prokaryonten

- *Escherichia coli*
- *Bacillus subtilis*
- Verschiedene Krankheitserreger

## Viren

- Viele!

# Welcher Modellorganismus für welchen Zweck?

Grundsätze:

- Je näher verwandt, desto ähnlicher sind zwei Spezies.
- Je einfacher eine Spezies, desto einfacher ist sie untersuchbar.

Schlussfolgerungen:

- Grundlegende (hochkonservierte) Prozesse lassen sich auch in einfachen / weit verwandten Organismen untersuchen.
- Komplexe Prozesse müssen in nahe verwandten Spezies untersucht werden.

**Das Credo der Reduktionisten:**

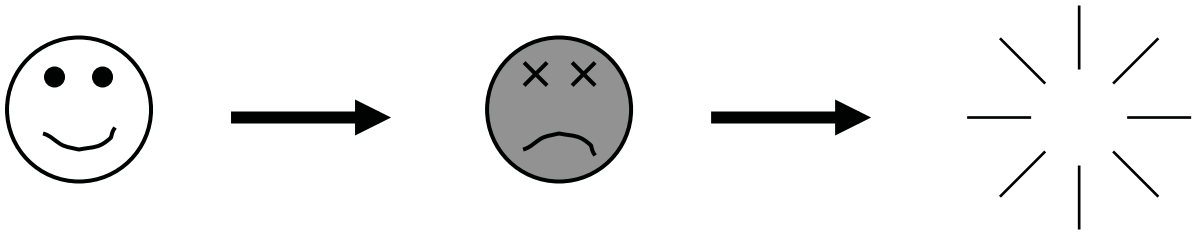
**So einfach wie möglich, so komplex wie nötig.**

# Was genau kann man mit Modellorganismen untersuchen?

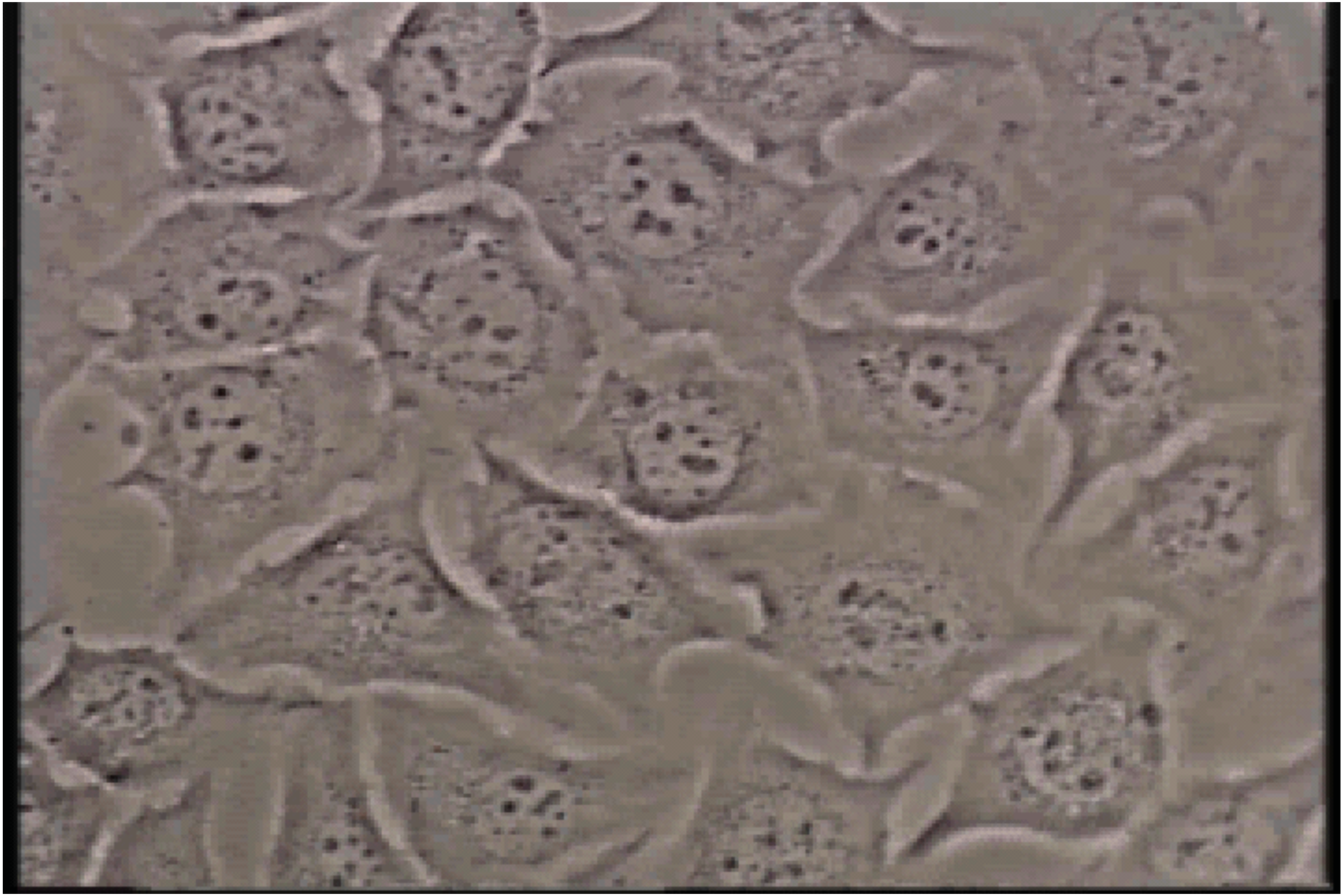
*apoptosis*
*[ā-pop-tō'sis]*

# Was versteht man unter Apoptose?

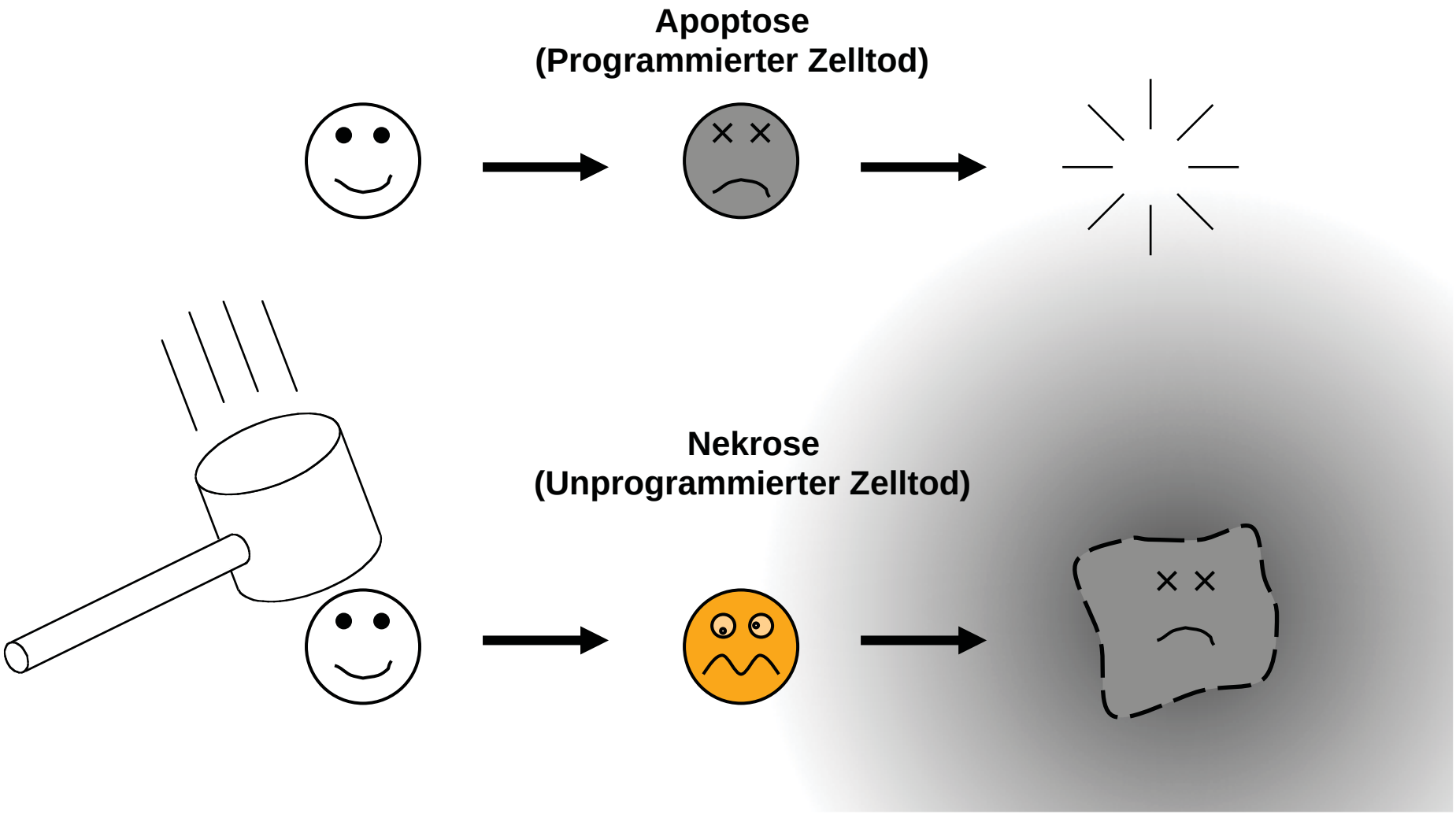
Denjenigen Zelltod, bei dem eine Tierzelle, in Antwort auf spezifische Signale, einen regulierten und sauberen “Selbstmord” durchführt.



# Apoptose “Live”

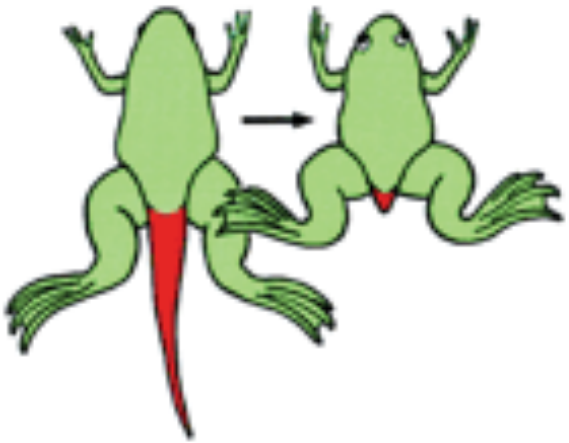


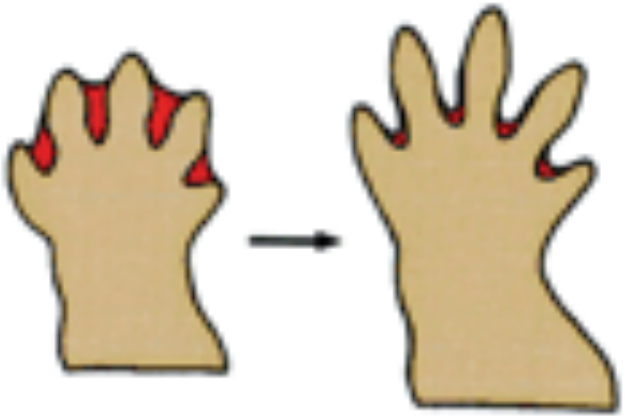
# Warum braucht es ein Selbstmord-Programm?



# Wozu dient Apoptose?

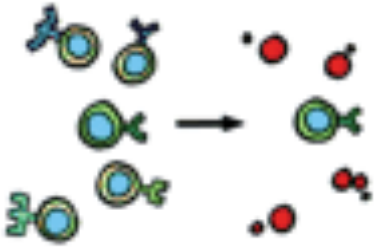
- der Elimination von überflüssigen Zellen



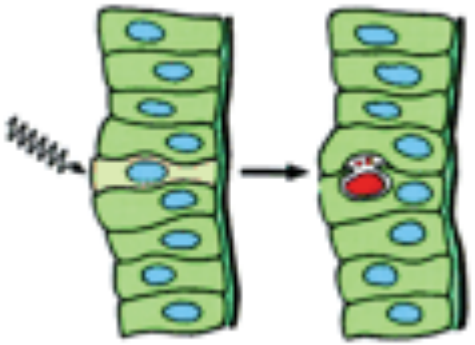


# Wozu dient Apoptose?

- der Elimination von gefährlichen Zellen
  - Entwicklung des Immunsystems

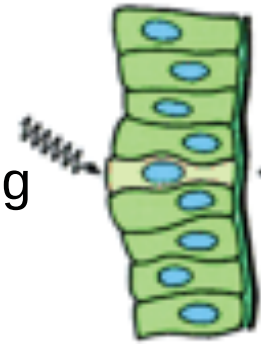


  - Virus Infektionen
  - Zellen mit beschädigtem Erbmaterial



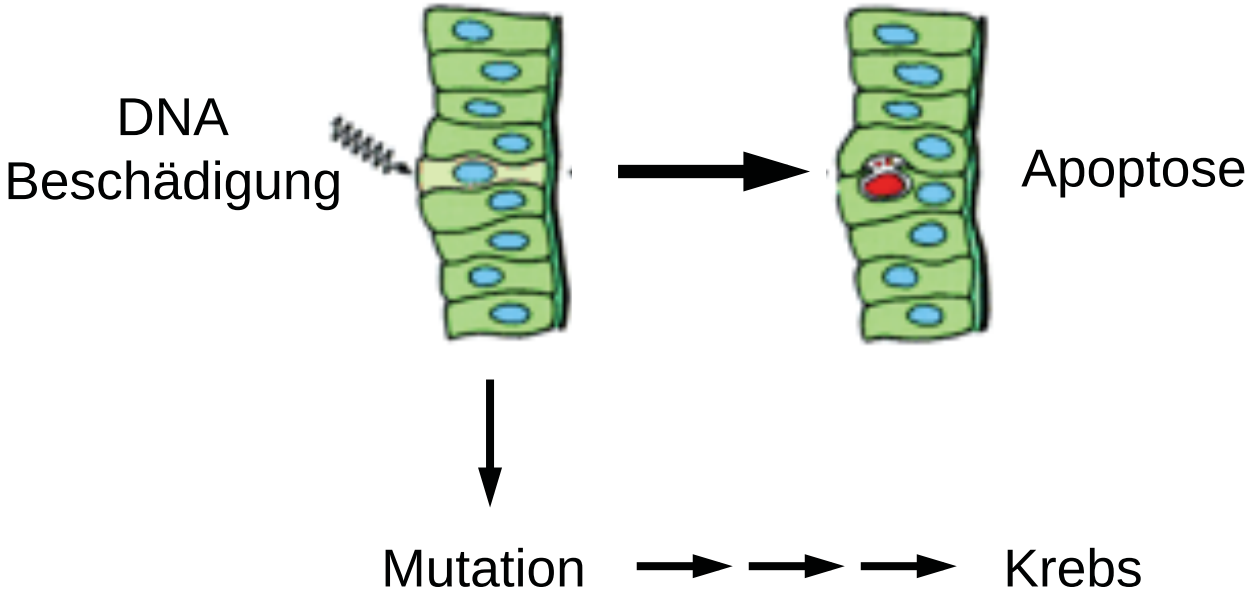
# Wozu dient Apoptose?

DNA Beschädigung

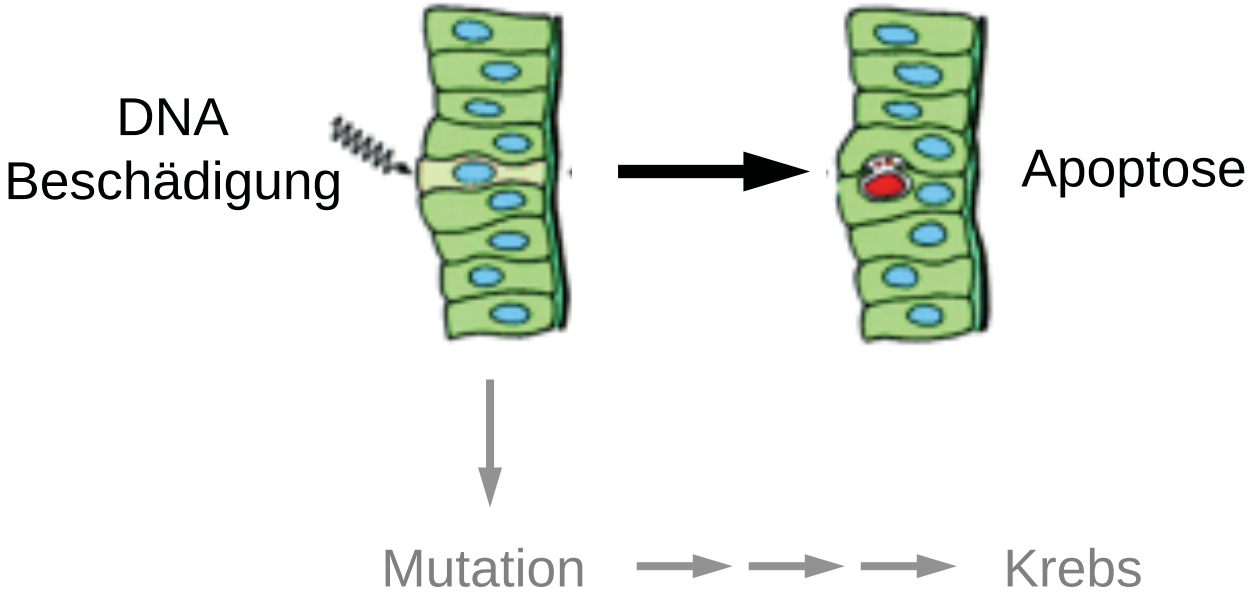


Mutation → → → Krebs

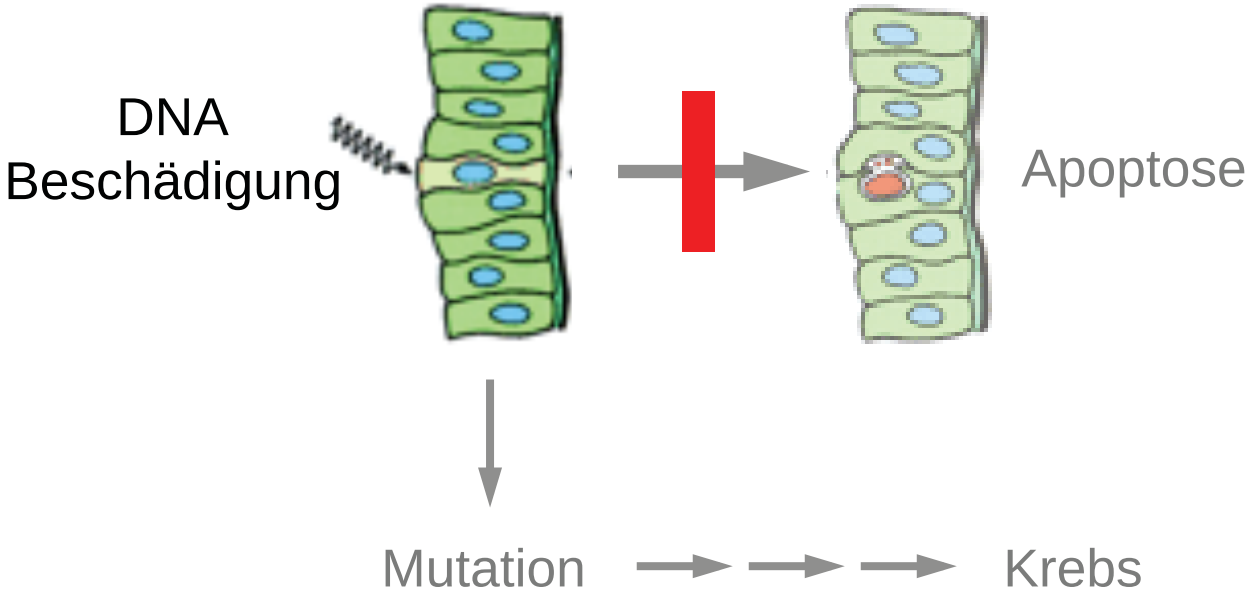
# Wozu dient Apoptose?



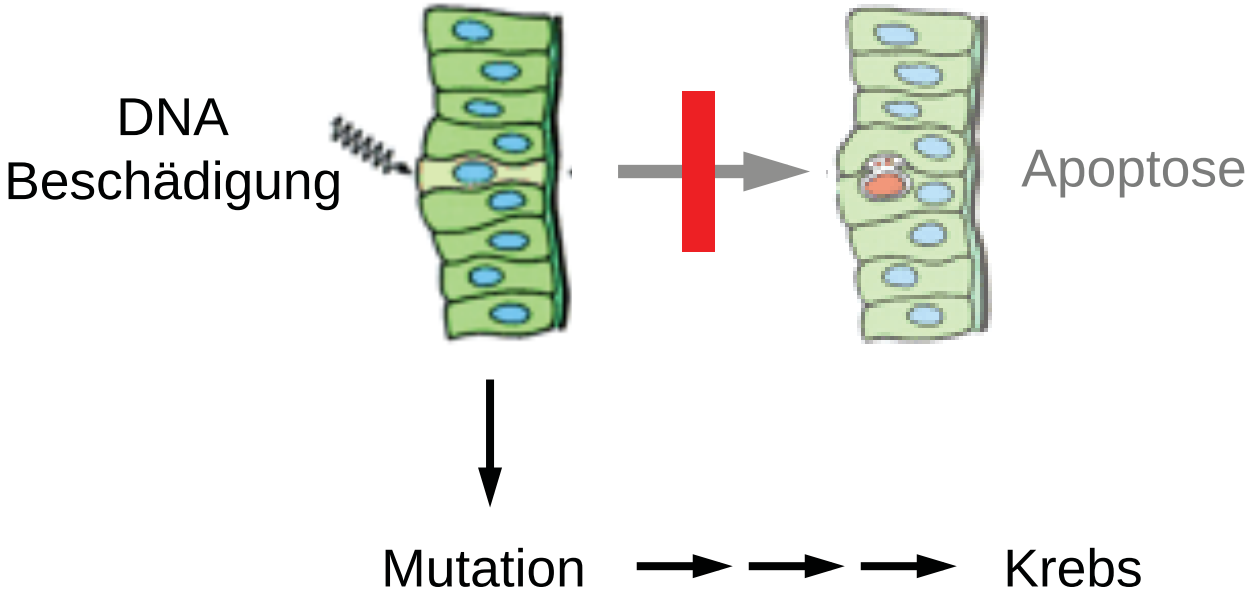
# Wozu dient Apoptose?



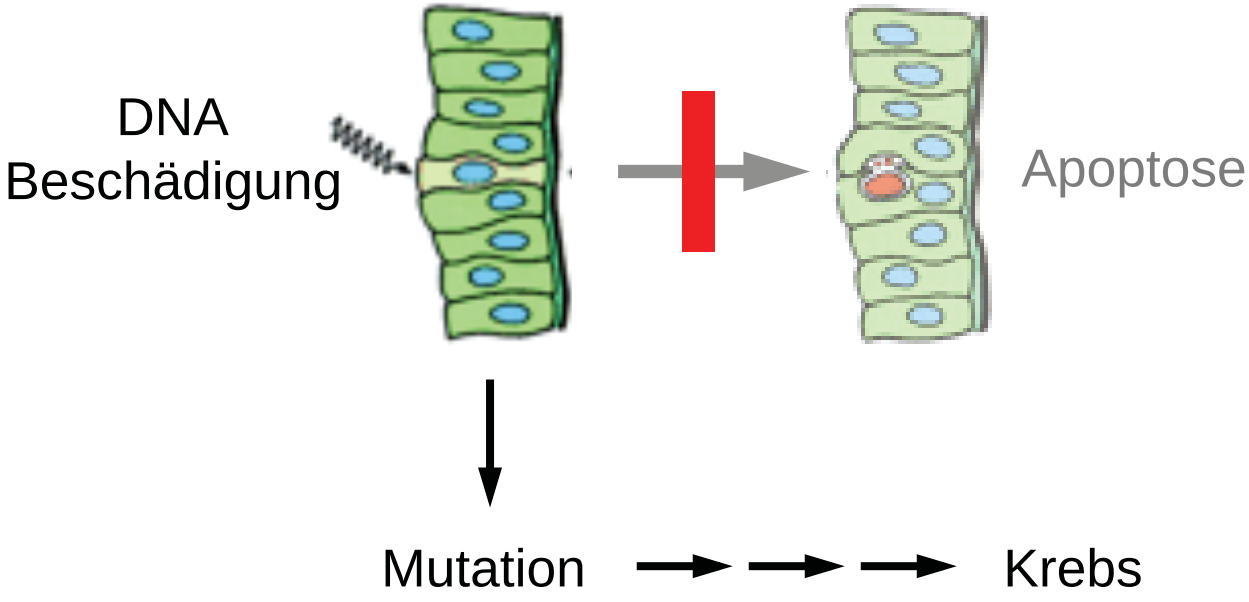
# Wozu dient Apoptose?



# Wozu dient Apoptose?



# Fehlerhafter Ablauf bei der Apoptose ist krebsfördernd



# Bei vielen Krankheiten ist die Apoptose gestört

Zu wenig Apoptose:

- Krebs
- Autoimmun-Krankheiten

Zuviel Apoptose:

- Neurodegenerative Krankheiten z.B. Alzheimer's, Huntington's
- Hirnschlag
- Herzinfarkt
- Chronische Leberkrankheiten

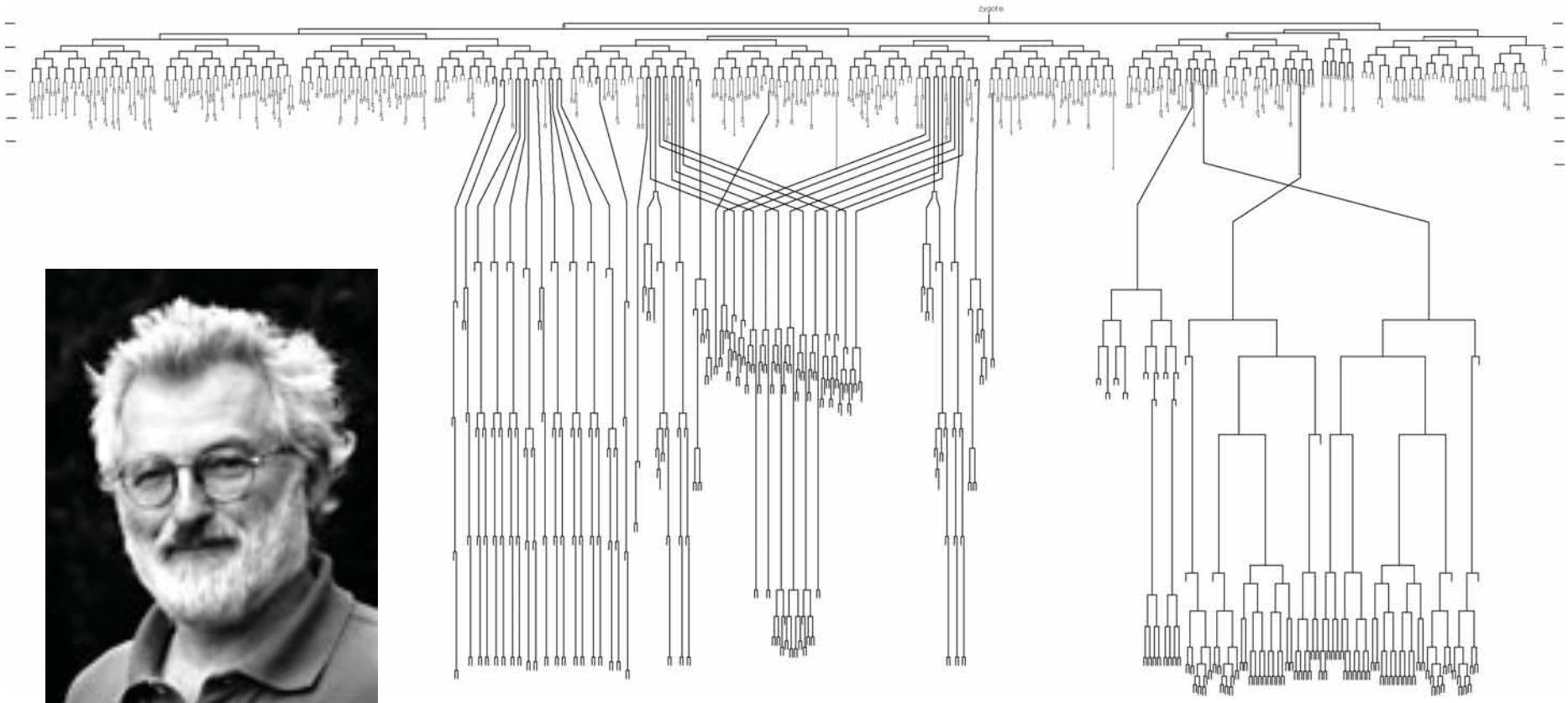
# Was ist die molekulare Basis der Apoptose?

# Das Credo der Reduktionisten:
# so einfach wie möglich, so komplex wie nötig.

# Ein Tag im Leben des Fadenwurms *C. elegans*

0.5 mm

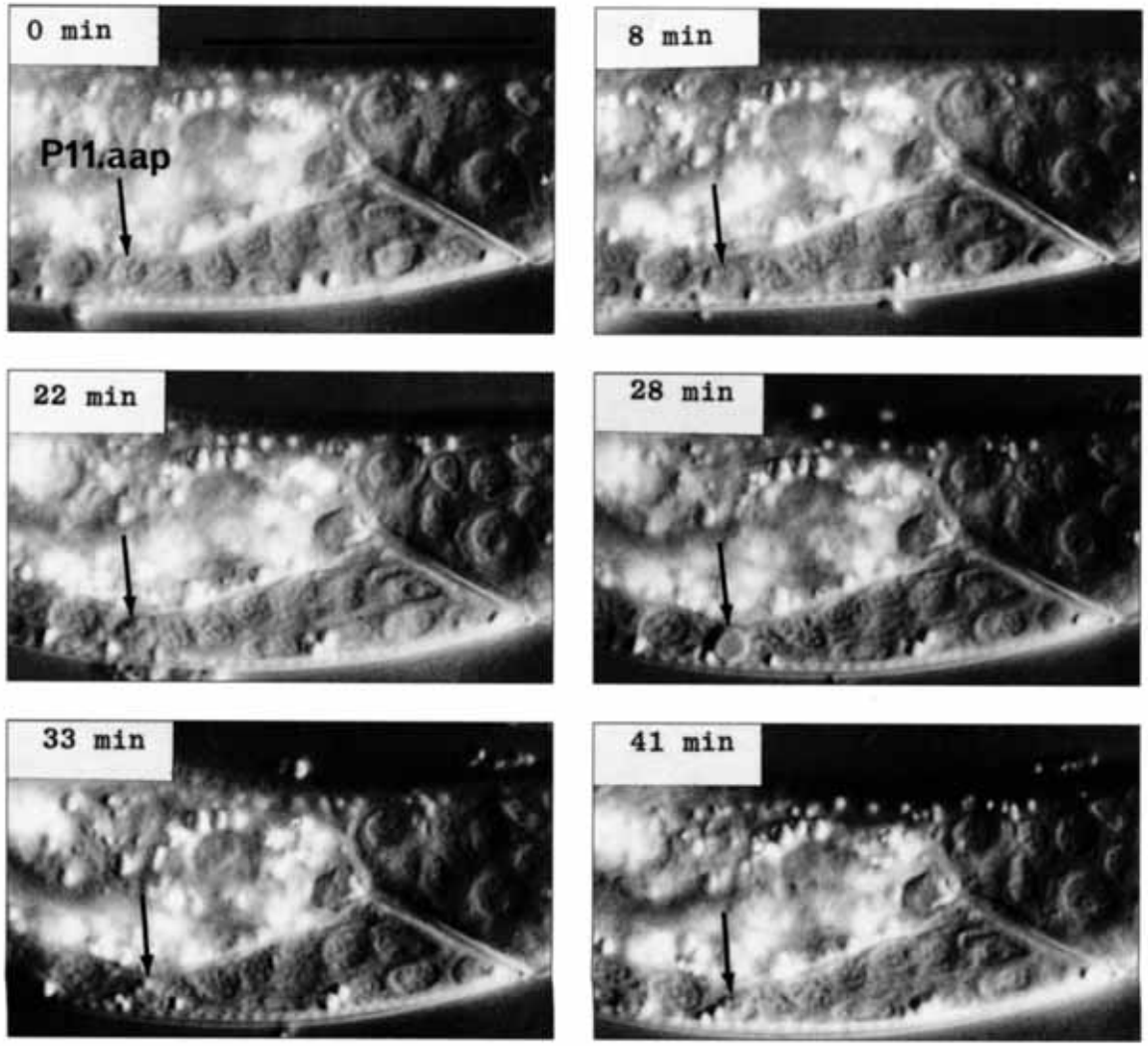
# Vollständiger Zell-Stammbaum des *C. elegans*





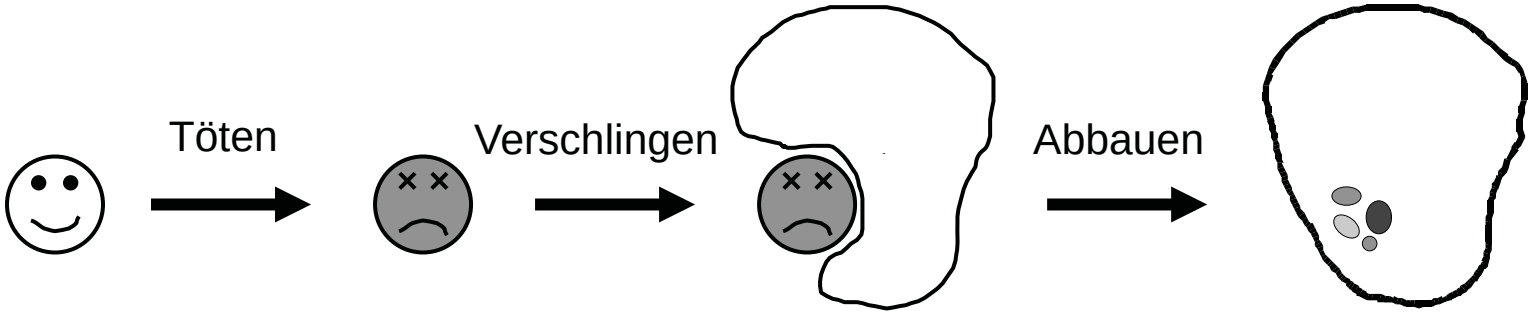

John Sulston

# Apoptose der Zelle P11.aap (Lichtmikroskopie)



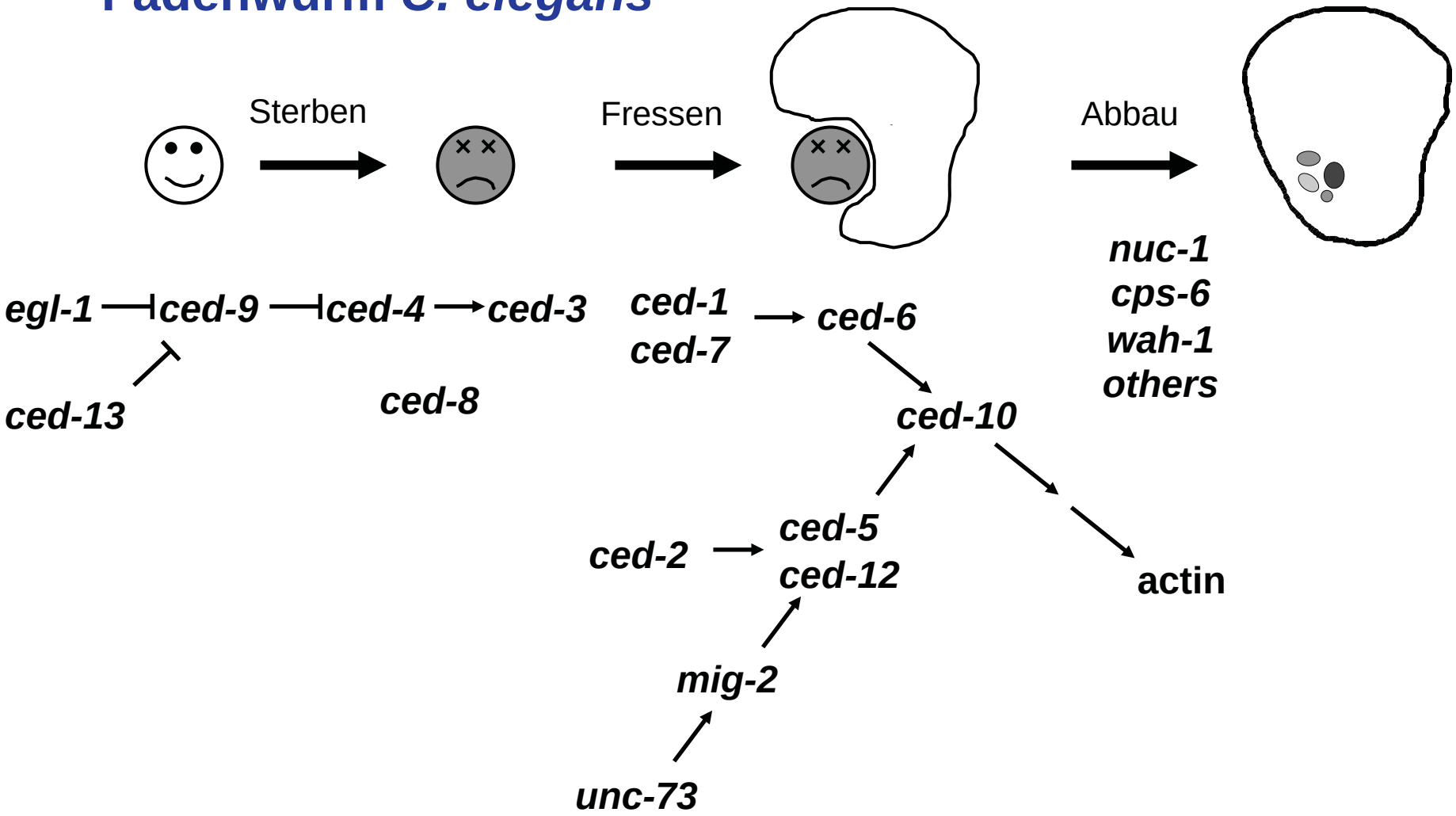

Sulston and Horvitz, *Dev Biol* 1977, **56**:110-156.

# Apoptose im Fadenwurm *C. elegans*

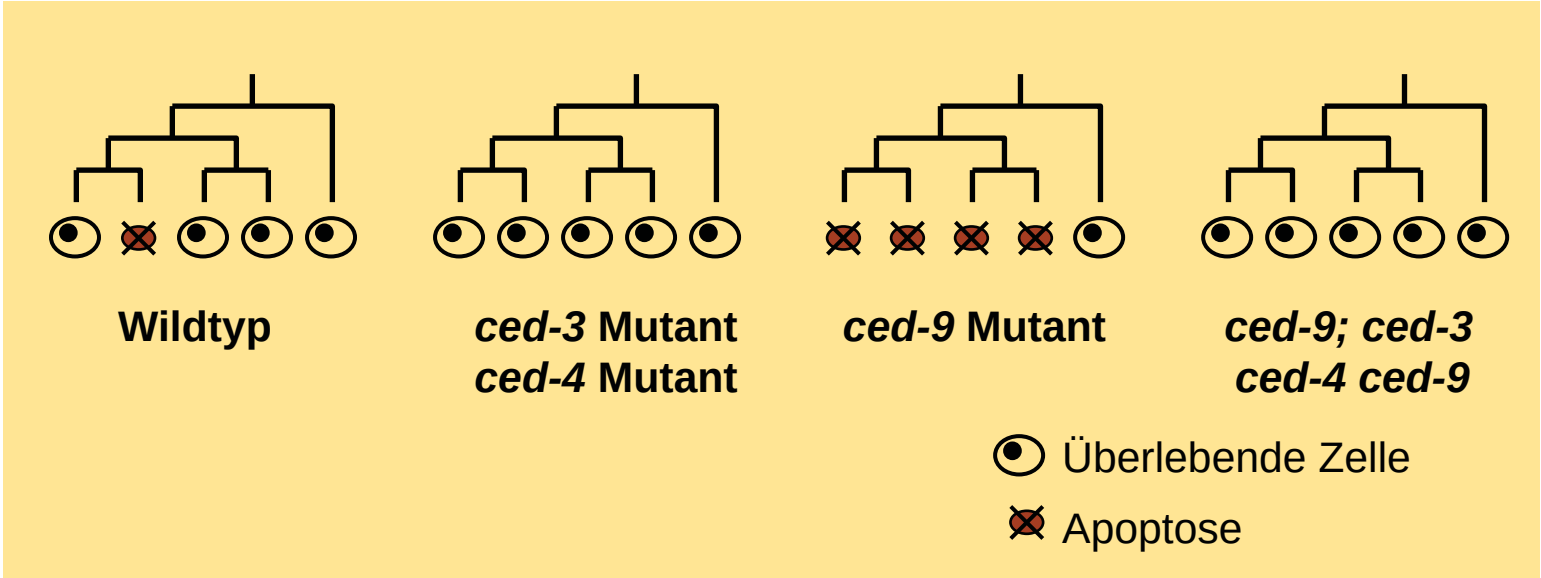


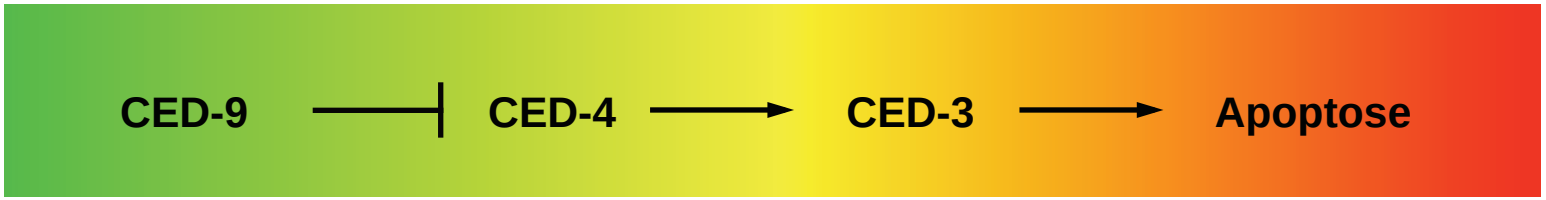
H. Robert Horvitz

# Die genetischen Komponenten der Apoptose im Fadenwurm *C. elegans*



# *ced-3* und *ced-4* führen zu Zelltod
# *ced-9* fördert das Überleben der Zellen

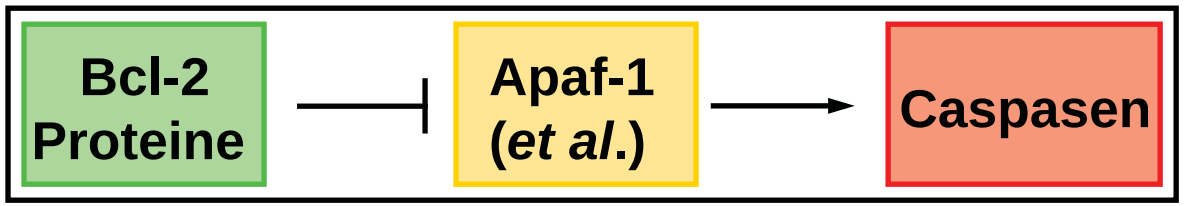


# *C. elegans* und Menschen brauchen verwandte Gene und Signalwege, um Zellen to eliminieren.

## *C. elegans*

## Mensch



# Der Nobelpreis 2002 in Medizin geht an drei Wurmforscher

„für ihre Entdeckungen zur genetischen Kontrolle von Organentwicklung und programmiertem Zelltod“

**Sydney Brenner** **H. Robert Horvitz** **John E. Sulston**

# Schlussbotschaft

Weil vieles in der Biologie konserviert ist, kann die Arbeit an Modellorganismen uns helfen zu verstehen, wie der Mensch sich entwickelt und wie Krankheiten beim Menschen entstehen.

# Schlussbotschaft

Weil vieles in der Biologie konserviert ist, kann die Arbeit an Modellorganismen uns helfen zu verstehen, wie der Mensch sich entwickelt und wie Krankheiten beim Menschen entstehen.

**Ihr habt den Weg vom Wurme zum Menschen gemacht, und vieles ist in euch noch Wurm.**

“Also Sprach Zarathustra”
Friedrich Nietzsche (Schriftsteller und Philosoph, 1844-1900)

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!