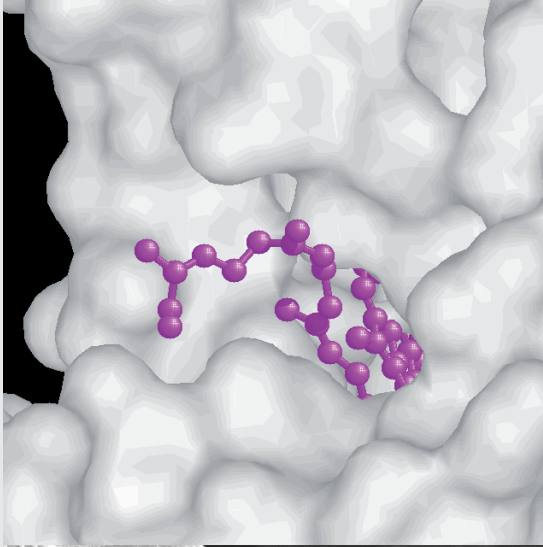
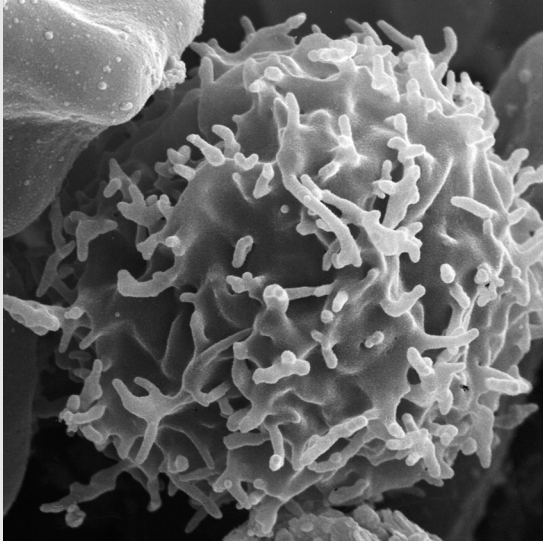


SIEGFRIED SCHWARZ
 OTHMAR FÖRSTER
 MEINRAD PETERLIK
 KONRAD SCHAUENSTEIN
 GEORG WICK



MOLEKULARE
 ZELLULÄRE
 SYSTEMISCHE
 GRUNDLAGEN
 VON
 KRANKHEITEN



maudrich

P A T H O P H Y S I O L O G I E

ca cca aggt gga agt gtt cca ggt ta aga tgc cag ggc cct ggt
 ca ct ggc at g aga aggt ggt cag ac cag tg tga gct g t gga ag ga
 cc ac a ag ct tc aggt ggg gca tt tcc tga aggt gc gga t t gga
 gg ct g tgg g tgg gct c t gaaa ggc aggt g t c cgg g tgg tgg t
 ct ct ggg tct tt gt ggg tgg t g ta cca cgc ggg a tgg a ag ggc
 cgggt ga agc ag t g tcc tt g tcc ag ggg gct gct g t g t g t g t
 at cca ag ggc cgc t c tgg cca cgg t g cgg ccc at caa t g cca
 cc cgt g t g ca tca cgc ca ca cca cca cca cca cca cca cca cca
 cgg ggc aggt gc t g cca cct cca ggg gc ag acc ca cag ag gc agc
 t ggt cag ggg ct g c gga at ggg g t g t ggg ag ggc ag gaa ca g ag
 cct g t ggg ggc ag c t ggg g ag c t ag c t g ag g c g t ggc cc ag
 gg ct cc ag a cc cgc g t g tgc ag ggg g t cct g c cgg cc ct g c t
 t g c g c t t c g a g t c ca t c g g c t c c t g g c t g c c c g c g c g t g
 t c t c a g t g t ca at g t g a c t t g c c g c c g c a g c a c c a c t g a c t
 a c t g t g a t g a c c c c g c t t c c a g g a c t c t c t t c c t c a a a g g c
 c c g a c t c c c g g g c c c t c g g a c a c c c g a t c c t c c a c a a t a a
 t t c t t c t g t g g g c t c a g g g c a a c c a c a c a c a c a g g a t g g g
 a g t c a c a g t a t g a g a a c t t g g t a g a a a c a g t t g t g g g t c g g g
 t t g g g a a g a a a c a g a c t t a a a a t t t c a g c t g t a t g g c c a g
 a g a c t t t g a g a g c c a a g a c a g g c g a a t c a c t g a g g t t a g g a
 t g a a a c c g t c t c t a c t a a a a t t a c a t a a a g a a a t a g t g g g
 g c t a c t t g g a g g t g a g c c a g g a g a a t c g c t g a a c c c g g g a g
 t g c a t t g o a c t c a g c t g g g c a a a a g a g g g a a a g t c g t c t
 t a g t g g g a c a t g a g t t g a c t a a c t g c c g c t c c c c t g g t
 g a g c c t t g a g t a g g g t c a g c a a a t c c a c a g a a g g g c c c a g
 t t g g g a t t g t g g c c t g g c t g c a g a a g g c a g c c t c a g g t t c c t
 a g a t a a t g a g g g t t g a g g a g g c a g a g g c c t a g a c c a a a g c t a t
 t t g c t c t g t c c c t a g g c t g g a g t g c a g t g g c a t g a t c t a g c
 c a a g t g a t t c t c c t g c c t t a g t t g g a t t a c a g g t g t g c g c c a c
 c g a t a g a c a g g g t t t g c c a t g t t g g c c a g g c t g g t t c a a a
 c t c t g c c t c t c a a g t g c t g g g a t t a c a g g a g t g a g t c a t c g t g
 g a g a a t g a c a g g g a a g c a g g g a c a g a c c a c a g g a g t c a c
 t a c c a t c t c c t a c a t g t g t g c c a a c a c a g a c a t a g a c
 t t g t g t g g c c g g g t c c c t c c c t t a g c t t a g c t t a g c t t a g c t

g g a t t a g t g t c c a g g t t a c c c c a g c a t c c t a t c a c c t c c t g g t g
 t a t a g c c a g a t a c a c g a g g c a g g g a t g c a c c a a g g a t g g a g
 c t g g g c a c c t t c c a c c t c c t t c c a g g c a t c a c t g g c a t g a g a a
 g a g g c c t c t t t c t g g a g g g c a t g a c c c c a g t a a g c t c a g g
 t g a a t g t t g g g c a t c t c a g g t c c t c t g g g c t g t g g g t g g g c
 g g c c t g a a t a g g a g a t g c c g g g a a g g g t c t c t g g g t c t t g t g
 g c c a g g a c t c g g g c t g c g g t c t a g a c c t g g g t g a a g a g t g t
 c t g c t g a g c a t g g g c g g g c a t g g g c a t c a g g g a g c g c t
 c c a t c c t g g c t g t o g a g a g g a g g g c t g c c c a g t g t g c a t c a c c
 g c a g c c a g g a g g g t g a g c g a t a c t t c a c c g c g a g t c a t c a g
 c a g t g t c t g g g t g a c a g a c c c t t g g a c t g c t g t g g a c t t g g g t
 g t g c t g c a g c t g t c g g c a g t t c c t c c g c c a g c a c t t c t t g t
 a g g a a g g t g g c c g g g g t a g g t g g a g g g g c t g c c g c c g g g t
 a g t g c a a g g c c a a g c a g t c c t a t g t g c g g g c a t t g a c g c t g a t
 g a t t c a a a c t g g c a c a g c t g t g t c t g c a c a c t c c t c a g c g g g a
 g g a c t g g t c a g g c a g a a a a g a a c a g a g c t g g a t g c t g a g a g a
 g g a c g g a c c c a g t t g g g g a a c t a t c a a a t c a t c a c a a a t c a
 c t g a g g a t g g g t g c c a c c a c a t g t g g t t t t g a a g g t t g a a t a g
 a a t c a t g a t g a t g a t g a t g a t g a t a a t a a a t a g c c a c t a
 c c c a a t a c a t a a c t c c t c g g a t a a c t c t c a t g g a t t t g a t c a
 c t g c t c a g t c a c a g a g g a c c a c c t t g c t c a t c t g g g a g
 t g g g g a g g a g g g a a a c t g g a a c a t g c a a g c a g a t g g c c a g g g
 c c t t a a g t a c t g g g a g c t g g g g t c a a a t g a g a a t c t c t a c t
 a g a a t a t t c t g t t t g a g a t a a a g a g c t a c c g a t c a c a c g g g a
 a t c a g g a t g c t g g a g a t t c a g c c t c g g g c g g g a g c t c a a g t c
 a a c c t a t a c c t a c a t t g g g a a a g a a c a g a c c t t a a a a t t g t c
 a t a a g t c a g a t a a t g t c t c c g a g c t t o g g c c c a t g g g c a
 a t a a t c a g t t a a a t c a c c t g a a g c a c a c g c a t t t c g g g g a c a g
 g t g g g c g g a g g t c c c t a a g g g a g a g t g g g g c t c g g g c t g a a t
 t g g c t c c c t g g c a g c a c a g t c a c g g g a g g c c c t c t c a t t g
 c c c t c c t g g g a g t t g g a c t g t g t g c a g g a a a g c c t c a a g t a g
 c c t t c t c g g g t c a c g g c c t c c t c t g g c t c c c a g g a c c c a c c
 c c t a c t c c c t g t g c c t c a g c c t o g a c t a g t c c c t a g c a c t c g a
 c c t a a t c t c g g c t c a c c c t t a a g c t a a g c a a t g a a a g a g a

SIEGFRIED SCHWARZ – OTHMAR FÖRSTER – MEINRAD PETERLIK
– KONRAD SCHAUENSTEIN – GEORG WICK

PATHOPHYSIOLOGIE
MOLEKULARE, ZELLULÄRE, SYSTEMISCHE
GRUNDLAGEN VON KRANKHEITEN

In diesem Lehrbuch werden in allen Kapiteln Links (URLs) zu für dieses Fach relevanten Internet-Seiten angeführt. Diese Seiten wurden primär von den Herausgebern ausgesucht, überprüft und eingefügt, mit Billigung der Autoren. Es steht nicht in der Macht von Autoren, Herausgeber und dem Verlag darauf zu achten, dass alle diese Links aktuell und in Funktion bleiben. Die Inhalte dieser Links wie auch des gesamten Lehrbuchs dienen der Vertiefung des pathophysiologischen und medizinischen Verständnisses, stellen aber keine Grundlage für die aktuelle Diagnostik, Therapie und Prognose von Erkrankungen dar. Da Autoren, Herausgeber und Verlag auch keinen Einfluss auf die jetzige und zukünftige Gestaltung der hier angeführten Internet-Links haben, können sie auch keinerlei Verantwortung übernehmen und erklären daher vorsorglich an dieser Stelle, dass sie sich ausdrücklich von den Inhalten aller dieser Links distanzieren. Dies gilt auch für alle sekundären und alle weiteren Links, zu denen man über die hier angeführten primären Links geführt werden kann.

Wegen stilistischer Klarheit und leichterer Lesbarkeit wurde im Text auf die sprachliche Verwendung weiblicher Formen verzichtet. Ausdrücklich sei hier festgehalten, dass die Verwendung alleine der männlichen Form inhaltlich natürlich für Frauen und Männer gilt und keinesfalls einen sexistischen Sprachgebrauch darstellt. Die Autoren folgen damit den linguistischen Empfehlungen zur sprachlichen Gleichbehandlung von Frau und Mann des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. (Vgl. WODAK R., FEISTRITZER G., MOOSMÜLLER S., DOLESCHAL U. (1987): Sprachliche Gleichbehandlung von Frau und Mann, Schriftenreihe zur sozialen und beruflichen Stellung der Frau, 16, Bundesministerium für Arbeit und Soziales.)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright © 2007
Wilhelm Maudrich Nfg. GmbH & Co KG,
Verlag für medizinische Wissenschaften,
Lazarettgasse 1
1096 Wien
Österreich

Die rasterelektronischen Bilder, die als Kapitel-Vignetten verwendet werden, wurden freundlicherweise von Prof. KRISTIAN PFALLER, Sektion für Histologie und Embryologie, Medizinische Universität Innsbruck, zur Verfügung gestellt. © Kristian Pfaller

Die 3D-Molekül-Bilder, die als Kapitel-Vignetten und Abbildungen in den Kapitel verwendet werden, wurden dem Buch von SIEGFRIED SCHWARZ „*Molecules of Life & Mutations – Understanding Diseases by Understanding Proteins*“ Karger-Verlag, Basel 2002 entlehnt; © Karger, Basel

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Verbreitung sowie der Übersetzung sind vorbehalten
Satz: Quark XPress, Siegfried Schwarz
Umschlagentwurf und Gesamtdesign: Siegfried Schwarz
Druck: CPI Moravia Books
Printed in Austria
ISBN 978-3-85175-860-3 print
ISBN 978-3-99111-521-2 epdf

VORWORT

Warum ein neues, zusätzliches Lehrbuch der Pathophysiologie?

Weil wir Editoren erstens ein solches*) schon 1987 und 1989 herausgebracht hatten, welches tausenden Studierenden der Medizin (insbesondere in Österreich) eine gründliche Lernunterlage in die Hand gegeben hatte. Zweitens, weil wir aus der Herausgabe jenes Werks selbst viel *feedback* bekommen und Erfahrungen gesammelt haben, die uns befähigen sollten, jetzt nach 20 Jahren kontinuierlicher Tätigkeit in Lehre und Forschung in diesem zentralen Fachgebiet der Medizin ein weiteres Buch zu diesem Thema herauszubringen, mit zum Teil den gleichen und zum Teil neuen Autoren, mit noch höheren Ansprüchen an die didaktisch klügste Einteilung, an Inhalt, an Bildgestaltung und insbesondere Anspruch an molekularem Tiefgang.

Die gewaltigen Fortschritte der Molekularbiologie, kulminierend im Abschluss des Human Genome Projects (HGP) mit der Identifizierung des gesamten menschlichen Genoms, kamen uns da zupass. Die explosive Wissenszunahme über die Funktion der im Genom codierten Proteine und RNAs im Gefolge des HGP's beflügelten unseren Ehrgeiz, möglichst vieles davon den heutigen Studierenden und Ärzten weiterzugeben und in dieses neue Lehrbuch und Nachschlagewerk einfließen zu lassen.

Die gesetzlich geforderte Neustrukturierung des Medizinstudiums in Österreich und einigen Nachbarländern (Neues Curriculum Medizin, NCM, 2002 in Österreich an allen drei Medizinischen Fakultäten, jetzt Universitäten, implementiert) beeinflusste uns in unserer Arbeit und stellte die schon davor begonnenen Planungen *in puncto* Einteilung und Gesamtdesign auf eine harte Probe. Dies nicht zuletzt deshalb, weil wir selbst auch in die Gestaltung des NCM in den jeweiligen Curricularkommissionen aktiv involviert waren.

Neuartig und „revolutionär“ am NCM ist insbesondere der 2. Studienabschnitt (3.-7. Semester), der nun ausdrücklich darauf abhebt, einen integrativen Unterricht zu bieten und ein ebensolches Lernen den Studierenden abzuverlangen. „Integrativ“ heißt in der akademischen Praxis, die klassischen Fächer nicht mehr einzeln und hintereinander „sprechen zu lassen“, sondern sie in sog. Organmodule zusammenzuführen und neben- und miteinander in eine synoptische Darstellungsweise einzubinden. Entsprechend sind auch die Prüfungen nicht mehr Fachrigorosen, sondern sog. SIPs (summative integrative Prüfungen) über mehrere Module (SIP2 am Ende des 4. Semesters und SIP3 am Ende des 7. Semesters).

*) G. Wick, S. Schwarz, O. Förster, M. Peterlik, **Funktionelle Pathologie**, molekulare, zelluläre, systemische Grundlagen, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, 1987 (1. Auflage), 1989 (2., verbesserte Auflage)

Die von uns ausgewählten Autoren spiegeln denn auch das Spektrum der im 2. Studienabschnitt involvierten Fachvertreter wieder: Pädiater, Internisten verschiedener Spezialgebiete, Neurologen, Psychiater einseits, und Genetiker, Biochemiker, Molekularbiologen, Physiologen, Pathophysiologen und Pharmakologen andererseits, kurz „Ärzte und Theoretiker“. Ihnen allen sei gedankt für ihre Arbeit, ihre Mitarbeit und Einsicht in immer wieder von uns gewünschte Änderungen, Ergänzungen und Verbesserungen, sowie ihre Geduld, die es brauchte, mit dem Erscheinen des Buchs zuzuwarten, bis das Gesamtwerk so gestaltet war, wie wir es uns vorgestellt und vorgenommen hatten.

Eine weitere Neuerung der letzten Jahre, die auf die Medizin abstrahlte und folglich auf das Studium, ist das Internet, über welches der explosionsartige Wissenszuwachs, in Form von medizinischen Datenbanken, allen voran jenen des NCBI (*National Center for Biological Information*, hervorgegangen aus der berühmten *Library of Medicine* in Bethesda, Maryland), nun praktisch zugänglich und daher im besten Sinne des Wortes „real“ geworden ist. Die von uns getroffene Wahl fiel auf die OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), eine Datenbank, in der tausende Einträge gesammelt und von Experten kuratiert werden, nicht nur über mono- und polygenische Erkrankungen, sondern auch über die wichtigsten Gene und deren Produkte schlechthin, auch wenn in diesen noch keine SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) oder Mutationen dokumentiert sind. Jeder der Einträge hat eine 6-stellige *accession number* („OMIM-#“) und enthält eine reviewartige Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zu dem jeweiligen Gen, der Funktion und zellspezifischen Expression seines Produkts, evtl. Mutationen (*allelic variants*) und den daraus resultierenden Erkrankungen.

Indem wir Herausgeber uns bemühten, in alle Kapitel, soweit es ging, zu den jeweiligen Erkrankungen (auch nicht-genetischer Art!) und Proteinen deren OMIM-# herauszusuchen und in Klammer in den Text und in die Tabellen einzufügen (insgesamt 2.100), glauben wir, in das Werk auch einen inneren Aktualisierungsmechanismus eingebaut zu haben. Das Wissen kann nicht stehen bleiben, ein gedrucktes Buch würde in vielen Details bald wieder veraltet sein, nicht aber, wenn der Leser Gebrauch von den „immerwährenden“ OMIM-#'s macht und nachliest, was es Neues zu einem bestimmten Thema gibt, um sich von da aus weiter in die Tiefe der zu *PubMed* verlinkten Einzelpublikationen tragen zu lassen. Die OMIM ist also das zentrale Wissensportal wie auch *self-updating*-Instrument sowie integrales „*chaperone*“ dieses Buches. Es soll auch angemerkt sein, dass dzt. in der OMIM 11.200 Gene mit bekannter Funktion annotiert sind. Immerhin gut ein Fünftel davon (2.100) finden in diesem Lehrbuch Erwähnung!

Die OMIM ist aber noch mehr: Sie ist ein autoritativer Thesaurus, in welchem nachgeschlagen werden kann und soll, wann immer man sich über einen Namen eines Gens/Proteins, auch einer Erkrankung im Unklaren ist, sind doch die meisten – historisch bedingt – mit mehreren Synonyma behaftet, was für viel Verwirrung sorgt. Man denke nur an ein recht bekanntes Beispiel: CD95 = Apo-1 = APT1 = ALPS1A = Fas (eigentlich und logischer: = Fas-Rezeptor!) =

FAIM2 = FASTM = LFG = NMP35 = Fas-Ligand-Rezeptor = *Apoptosis-mediating surface antigen FAS*, alles Bezeichnungen, die nun, spätestens seit dem HGP, durch die international akkordierte Bezeichnung TNFRS6 (*Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6*) ersetzt worden sind. Und dies geschah mit gutem Grund: „TNFRS6“ ist ungleich illustrativer als etwa die enigmatische Zahl 95 (in CD95) und „TNFRS6“ lässt einen gewahr werden, dass dieses Protein nicht ein singuläres „Exemplar“ darstellt, sondern ein Transmembranprotein ist, welches strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit einer Reihe anderer Proteine dieser Superfamilie aufweist, die man auf diese Weise ebenfalls lernt und versteht. Eine somit den Horizont erweiternde, das jeweilige Einzelbeispiel (z.B. Apoptose: „Apo1“) auf viele weitere pathophysiologischen Kontexte automatisch ausdehnende Sichtweise ist damit erreicht, wieder dem Anspruch des NCM an vertikale Integration Genüge leistend, nun in einem höheren Sinne, nämlich Anspruch an horizontale Integration auch.

Wieso muss man in einem Pathophysiologie-Buch genetische Erkrankungen erwähnen? Weil Pathophysiologie, so wie wir sie mit zunehmender Deutlichkeit zu sehen gelernt haben, den Anspruch erhebt, Erkrankungen bis auf die initialen molekularen Ursachen zurückzuführen und zu verfolgen, um dort anzugelangen, was man im angelsächsischen Sprachraum längst schon als *Molecular Medicine* zu verstehen gewöhnt ist. Erkrankungen sind demnach Manifestationen auf zellulärer, organbezogener sowie letztlich organischer Ebene einer initialen Molekül-Abnormität. Dieses *culprit molecule* ist in aller Regel ein Protein, für dessen Abnormität vier Möglichkeiten in Betracht kommen: *loss of function*, *loss of number*, *gain of function*, *gain of number*, also strukturell-funktionelle-qualitative oder rein numerisch-quantitative Abweichungen von der Normalität. Alle diese Möglichkeiten, insbesondere die qualitativen, können auf zweierlei Gründen basieren: auf einer nichtgenetischen Ursache (Umwelt) und auf einer genetischen, wobei die pathogenetischen Konsequenzen (ab der Stufe des involvierten Proteins) und das Resultat eigentlich gleich sind. Genetische Ursachen sind nur meist sehr viel eindeutiger, deutlicher, „unzweifelhafter“, sodass sie auch als „Fenster zum Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie“ bezeichnet werden, ganz genau das, was man mit *knock out*- und *knock in*-Mäusen wissenschaftlich imitiert.

Ein illustratives Beispiel wäre die Myasthenie (Schwäche bzw. Lähmung eines quergestreiften Muskels), verursacht durch einen Defekt (*deficiency*, *loss of function*) des nicotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR). Die in diesem Buch fokussierte Nosologie auf das *culprit protein* integriert dabei die Möglichkeit einer Mutation im Gen für den nAChR mit zwei anderen, nämlich einem spezifisch am nAChR angreifenden Toxin (d.i. Bungarotoxin) wie auch spezifisch gegen den nAChR gerichteten Autoantikörpern: in allen drei Fällen resultiert ein dysfunktionelles, defektes nAChR-Protein. Und man versteht recht leicht, dass der nAChR das eigentliche pathophysiologisch kausative Prinzip hinter dem Symptom Myasthenie repräsentiert, die es molekular zu verstehen gilt.

In diesem Sinne ist Pathophysiologie eine fächerübergreifende und fächerintegrierende Disziplin, die einem überdies meist noch unmittelbar den Weg zur Pharmakotherapie weist, indem sich das identifizierte *culprit protein* in der

Regel auch als das logische *candidate protein* anbietet, als *target* für ein in Betracht zu ziehendes Medikament zu fungieren: nAChR-Agonisten (wie auch Acetylcholinesterase-Hemmer) sind geeignet, den *loss of function* im nAChR zumindest teilweise zu kompensieren und den Muskeltonus wieder zu erhöhen, gleich welche Ursache den nAChR in den Zustand einer verminderten Funktionstüchtigkeit gebracht haben mag.

In dieser Auffassung werden in diesem Buch also in jedem Kapitel nichtgenetische wie genetische Ursachen „juxtapositioniert“ erklärt und quasi nur in einem Nebensatz darauf hingewiesen, dass die genetische Ursache meist schon frühzeitig zu manifester Erkrankung führt und die nichtgenetischen erst später. Die proximale Ebene, d.i. die molekularen Gründe für die Mutation selbst, bleibt dabei mit Absicht meist ausgespart, da sie die ureigenste Domäne der Genetik im eigentlichen Sinne ist, die in anderen Lehrbüchern abgehandelt wird und soll.

Das Buch ist in fünf Abschnitte gegliedert:

ein fächerübergreifender, allgemeiner Teil

- 1 DIAGNOSTIK
- 2 HUMANGENETIK
- 3A GENTHERAPIE UND
- 3B MOLEKULARBIOLOGISCHE METHODEN
- 4 ZELLPHYSIOLOGIE-ZELLPATHOLOGIE
- 5 EXTRAZELLULÄRE MATRIX-BINDEGEWEBE
- 6 SIGNALING

ein organübergreifender Teil

- 7 HORMONSYSTEM
- 8 NERVENSYSTEM
- 9 TEMPERATURREGELUNG
- 10A INFEKTIONEN
- 10B NATÜRLICHE ABWEHR UND ENTZÜNDUNG
- 11 IMMUNSYSTEM
- 12 WUNDHEILUNG
- 13 MALIGNNE NEOPLASMIEN

ein dem Stoffwechsel gewidmeter Teil

- 14 KOHLENHYDRAT-STOFFWECHSEL
- 15 AMINOSÄUREN-STOFFWECHSEL
- 16 NUCLEINSÄUREN-STOFFWECHSEL
- 17 NIERE - WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT
- 18 LIPID-STOFFWECHSEL
- 19 KNOCHEN- UND MINERALSTOFFWECHSEL

ein organspezifischer Teil

- 20 GASTROENTEROLOGIE
- 21 LEBERERKRANKUNGEN
- 22 HÄMATOLOGIE
- 23 HERZ UND KREISLAUF
- 24 LUNGE UND ATMUNG
- 25 HAUT
- 26 RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

ein gewissermaßen über die „Körperlichkeit“ des Faches hinausweisender Teil

- 27 STRESS
- 28 PSYCHOSOMATIK
- 29 ALTERN

30 APPENDIX ist ein Kapitel, in welchem dem besonders interessierten Leser eine geführte Tour durch die wichtigsten Datenbanken des NCBI angeboten wird. Weiters lis-

tet dieses Kapitel in alphabetischer Reihenfolge einige tausend Suchbegriffe auf, die in diversen, über das Internet zugänglichen, medizinischen Datenbanken nachgeschlagen werden können:

1. diagnostische Algorithmen für 230 häufige Krankheitsbilder/Syndrome,
 2. diagnostische Algorithmen für 800 klinische Probleme,
 3. Reviews und *links* zu 1.500 Syndromen,
 4. Referenzwerte und Erklärungen zu 1.000/1.150/1.650 Analyten/Labortests,
 5. Erklärungen zu 2.427 englischen, medizinisch-biologischen Begriffen,
 6. Erklärungen zu >4.000 Symptomen/Krankheiten,
 7. Erklärungen zu >5.500 sog. seltenen Erkrankungen,
 8. Liste von >1.000 englischen, medizinischen Abkürzungen.
- Ein REGISTER mit 10.000 Stichworten samt Seitenangaben schließt dieses Buch ab; das Register mit über 2.000 OMIM-#'s und 2.000 Abkürzungen mit Kapitelangabe findet sich am Buchanfang.

Kapitel „0“ ist das EINFÜHRUNGSKAPITEL, in welchem die Legenden zu den Kapitelvignetten (jeweils ein Molekülbild von Siegfried Schwarz und ein rasterelektronenoptisches Bild von Kristian Pfaller) zu finden sind, das Autorenverzeichnis und die gesammelten Inhaltsangaben aller 30 Kapitel. Dort findet sich auch am Ende der Symbolspiegel, der die wichtigsten Elemente zusammenfasst, die in allen den von S. Schwarz erstellten, ca. 1.500 Bildern verwendet worden sind. Eine konsistente Bildsprache in diesem Lehrbuch zu verwirklichen, war uns besonderes Anliegen.

Schon „erwachen“ neue nosologische Einteilungsschemata für Erkrankungen, die auf die gemeinsamen molekularen bzw. zellbiologischen Ursachen abheben (analog den schon früher bekannten Kollagenerkrankungen, Bindegeweberkrankungen), wie:

- (Protein) Trafficking/Sorting* oder *Misfolding Diseases*
- Chaperonopathies*
- Protein Aggregation Diseases*
 - Synucleinopathien
 - Prion-Erkrankungen
 - Amyloid-Erkrankungen
 - Protein Disaggregation Diseases*
- Protein-Glycosylierungserkrankungen
- Channelopathies*
- Laminopathien
- Intermediärfilament-Erkrankungen
- Trinucleotid repeat*-Erkrankungen
- DNA-repair diseases*
- Cell cycle control diseases*
- Mitochondriopathien u.a.

Solche Ursachen können Erkrankungen in vielen verschiedenen Zelltypen und Organen zugrunde liegen, weshalb wieder ein höheres Maß an Integration im Lehren und Lernen erreicht wird. Auch kann vom Studium und Verständnis eines Beispiels, das als paradigmatische Erkrankung angesehen wird (z.B. das Long-QT-Syndrom für eine *channelopathy*) auf die anderen „Vertreter“ dieses Typus in anderen Organen geschlossen und die dafür jeweils spezifischen „Sonder“-Ausprägungen antizipiert werden. Wir glauben, dass dieses Buch, in welchem jetzt schon auf diese Formen kurz eingegangen worden ist, eine Vorbereitung auf zukünftige, höher-integrierte Lehrbücher der molekularen Medizin = Pathophysiologie sein wird.

Bei den über 700 Literaturangaben haben wir in der Hauptsache Übersichtsartikel und Artikel aus *New England Journal of Medicine* ausgewählt, einer Zeitschrift, die als wohl eine der besten und autoritativsten in der Medizin gilt.

Es wird das Bemühen der Autoren sein, Kritik und Anregungen von Seiten der Leser entsprechend zu würdigen und in die folgenden Auflagen des Buches einzuarbeiten. Auch soll das Stichworteverzeichnis noch ständig erweitert werden. Interimistische Versionen von Korrekturen und Ergänzungen sollen dem Leser über das Internet zugänglich gemacht werden.

Dank sagen möchten die Herausgeber allen Autoren, die mit ihrer Fachkompetenz die jeweiligen Kapitel verfasst haben und dabei auch auf unsere besonderen didaktischen Wünsche eingegangen sind. Auch dafür, dass sie, wo editorielle Anpassungen und Harmonisierungen notwendig waren, diese freundlicher Weise immer akzeptierten.

Herzlichen Dank gilt auch Frau Ilona Lengenfelder für die Mithilfe bei der Erstellung von Bildern in einigen Kapiteln, Frau Irene Gaggl und Frau Claudia Ram für Hilfe bei Anlegen des Stichwortregisters und den beiden Studentinnen Gonca Suna und Sonja Stumberger beim finalen Editieren desselben.

Für ihre mühevollen Arbeit soll auch den beiden Lektorinnen des Maudrich-Verlags gedankt werden, Frau Gertraud Hoxel und Frau Dr. Angelika Binder. Bei den ehem. Direktoren, Herrn Gerhard Grois und Herrn Dr. Heinz Pinker, sowie bei der jetzigen Verlagsleiterin, Frau Dr. Sigrid Neulinger, und dem Geschäftsführer, Herrn Mag. Thomas Stauffer, des Maudrich-Verlags möchten wir uns für die Unterstützung in der Verwirklichung dieses Projekts bedanken. Für oftmalige Hilfe bei Schwierigkeiten mit Soft- und Hardware möchten wir den Herren Gerald Achleitner, Dr. Eugen Preuss und vorallem Jochen Krenn herzlich danken.

Danken möchten wir auch Herrn Professor Kristian Pfaller, Innsbruck, für die Bereitstellung der rasterelektronischen Bilder, wie auch dem Karger-Verlag, Basel, für die Gestattung der Reproduktion der Molekül-Vignetten aus dem Buch *Molecules of Life & Mutations*, welche beide dem Buch eine unverwechselbare Note geben.

Ganz besonderer Dank gilt aber unseren Frauen, die uns in diesem langwierigen und schwierigen Projekt niemals im Stiche gelassen, sondern ständig ermutigt hatten.

Mit tiefer Trauer müssen wir hier noch erwähnen, dass unser Freund und Mitherausgeber Konrad Schauenstein das Erscheinen des Buches nicht mehr hat miterleben können.

Möge dieses Buch vielen Studierenden, aber auch schon ausgebildeten und arbeitenden Ärztinnen und Ärzten und anderen an Gesundheit/Krankheit Interessierten ein Lese-stoff sein, der „erhell“, Verständnis schafft, Motivation auch für weiteres, „spiralg in die Tiefe“ gehendes Lesen induziert, zum Nutzen der Patienten!

**SIEGFRIED SCHWARZ – OTHMAR FÖRSTER – MEINRAD PETERLIK
KONRAD SCHAUENSTEIN† – GEORG WICK**

Innsbruck, Wien und Graz im Herbst 2007

Univ.Prof. Dr. Peter M. Abuja
 Institut für Biochemie
 Universität Graz
 Schubertstr. 1
 A 8010 Graz
 +43 316 380.5486
 Peter.Abuja@kfunigraz.ac.at

Univ.Prof. Dr. Peter Berger
 Institut für Biomedizinische Altersforschung der
 Österreichischen Akademie der Wissenschaften
 Rennweg 10
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 583919.24
 peter.berger@oeaw.ac.at

Univ.Prof. Dr. Clark Blatteis
 Department of Physiology
 College of Medicine
 Univ. of Health Sci Ctr.
 894 Union Ave.
 Memphis, TN 38163
 USA
 001 901 448.5845
 blatteis@physio1.utmem.edu

Univ.Prof. Dr. Katrin Bürk
 Klinik für Neurologie
 Philipps-Universität Marburg
 Rudolf-Bultmann-Straße 8
 D 35033 Marburg
 +49 6421 286.5200
 buerk@ngi.de

Univ.Prof. Dr. Heide S. Cross
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 A 1090 Wien
 +43 1 40400.5123
 heide.cross@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Hans-Christoph Duba
 Landes-Frauen- & Kinderklinik Linz
 Krankenhausstr. 26-30
 A 4020 Linz
 +43 50 55463.29600
 hans-christoph.duba@gespag.at

Univ.Prof. Dr. Wolf-Th. Endres
 Ehem. Vorstand der Kinderklinik
 Medizinische Universität Innsbruck
 Privat:
 Harthausenstr. 96
 D 81545 München
 +49 89 645051
 wolf@vieuxloupdemer.de

Univ.Prof. Dr. Dr.h.c. Peter Fritsch
 Vorstand Universitätsklinik für Dermatologie & Venerologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.24801
 Peter.Fritsch@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Othmar Förster
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 A 1090 Wien
 othmar.foerster@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Steffen Gay
 Univ.Prof. Dr. Renate E. Gay
 UniversitätsSpital Zürich
 Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin
 Gloriast. 25
 CH 8091 Zürich
 +41 1 255.5737
 steffen.gay@usz.ch

Univ.Prof. Dr. Rainer Greger
 Institut für Physiologie II
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.
 Hermann-Herder-Str. 7
 D 79104 Freiburg

Univ.Prof. Dr. Beatrix Grubeck-Loebenstein
 Institut für Biomedizinische Altersforschung der
 Österreichischen Akademie der Wissenschaften
 Rennweg 10
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 583919.13
 beatrix.grubeck@oeaw.ac.at

Univ.Prof. Dr. Peter Heinz-Erian
 Universitätskinderklinik Innsbruck
 Anichstraße 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.23563
 peter.heinz-erian@uki.at

Dr. Christoph Gabl
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.0

Univ.Prof. Dr. Günter Gastl
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.24003
 Guenther.Gastl@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Eberhard Gunsilius
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.24003
 eberhard.gunsilius@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Arno Helmberg
 Sektion für Molekulare Pathophysiologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Fritz-Pregl-Str. 3
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 9003.70360
 arno.helmberg@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Florian Hintringer
 Klinische Abteilung für Kardiologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.23268
 florian.hintringer@uklibk.ac.at

Univ.Prof. Dr. Monica Hirsch-Kaufmann
 Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
 Fabeck-Str. 63
 D 14195 Berlin
 +49 30 84131492
 schweigm@molgen.mpg.de

Univ.Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld
Group Leader Neuroimmunology
Max Planck-Institut für Neurobiologie
Am Klopferspitz 18
D 821521 Martinsried
+49 89 8578.3585
hohlfeld@neuro.mpg.de

Univ.-Prof. Dr. Donscho Kerjaschki
Vorstand des Klinisches Instituts für Pathologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A 1090 Wien,
+43 1 40400.5175
donscho.kerjaschki@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Thomas Krieg
Dermatologische Klinik
Universität Köln
Joseph Stelzmann-Strasse 6b
D 50937 Köln
+49 221 478.4500
thomas.krieg@uni-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. Reinhard Kofler
Sektion für Molekulare Pathophysiologie
Medizinischen Universität Innsbruck
Fritz-Pregl-Str. 3
A 6020 Innsbruck
+43 512 9003.70360
Reinhard.Kofler@i-med.ac.at

Univ.-Prof. Mag. Dr. Hans-Georg Kraft
Sektion für Humangenetik
Medizinischen Universität Innsbruck
Schöpfstr. 41
6020 Innsbruck
+43 512 9003.70512
Hans-Georg.Kraft@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Friedrich Kummer
Wilhelminenspital der Stadt Wien
2. Medizinische Abteilung
Montleartstr. 37
A 1171 Wien
+43 1 49150.2208
fkummer@aon.at

Univ.Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner
Leiter der Abteilung für Rheumatologie
Kerckhoff-Klinik GmbH
Benekestr. 2-8
D 61231 Bad Nauheim
+49 6032 996.2102
u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

Univ.Prof. Dr. Sigurd Lenzen
Institut für Klinische Biochemie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D 30625 Hannover
+ 49 511 532.6525
Lenzen.Sigurd@MH-Hannover.de

Univ.Prof. Dr. Peter M. Liebmann
Institut für Pathophysiologie
Medizinische Universität Graz
Heinrichstr. 13A
A 8010 Graz
+43 316 380.7676
peter.liebmann@meduni-graz.at

Univ.Prof. Dr. Andreas Nerlich
Institut für Pathologie am
Klinikum München-Bogenhausen
Englschaltergerstr. 77
D 81925 München
+49 89 9270.2311
andreas.nerlich@extern.lrz-muenchen.de

Univ.Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel
Klinik für Neurologie
Philipps-Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
D 35033 Marburg
+49 6421 286.6279
oertelw@med.uni-marburg.de

Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger
Vorstand Klinische Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35
A 6020 Innsbruck
+43 512 504.0
O.Pachinger@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Josef Patsch
Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstrasse 35
A 6020 Innsbruck
+43 512 504.23251
Josef.Patsch@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Margit Pavelka
Zentrum für Anatomie und Zellbiologie
Medizinische Universität Wien
Schwarzspanierstr. 17
A 1090 Wien
+43 1 4277.61361
margit.pavelka@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. DDr. Meinrad Peterlik
Ehem. Vorstand Institut für Pathophysiologie
Medizinische Universität Wien
Privat:
Berggasse 25
A 1090 Wien
+43 699 12557874
m.peterlik@chello.at

Univ.Prof. Dr. Kristian Pfaller
Sektion für Histologie und Embryologie
Medizinische Universität Innsbruck
Müllerstr. 59
A 6020 Innsbruck
+43 512 9003.71173
Kristian.Pfaller@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Pathophysiologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A 1090 Wien
+43 1 40400.5122
peter.pietschmann@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Mathias Plauth
Abteilung für Innere Medizin
Städtisches Klinikum Dessau
Auenweg 38
D 06847 Dessau
+49 340 501.1275
mathias.plauth@klinikum-dessau.de

Prim. Univ.Doz. Dr. Wolfgang Pohl
 Leiter der Abtlg. für Pulmonologie am
 Landesklinikum Thermenregion Hohegg
 Hoheggerstr. 88
 2840 Hohegg
 +43 2644 6300.210
 wolfgang.pohl@hohegg.lknoe.at

DDr. Ingo Rinner (verstorben)
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Graz
 Heinrichstr. 13A
 A 8010 Graz

Univ.Prof. Mag. Dr. Andreas Ritsch
 Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A-6020 Innsbruck
 +43 512 504.0
 Andreas.Ritsch@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Nikolaus Romani
 Universitätsklinik für Dermatologie & Venerologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.28559
 Nikolaus.Romani@i-med.ac.at

PD Dr. Jörn Oliver Sass
 Leiter des Labors für Klin. Biochemie u. Stoffwechsel
 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Strasse 49
 D-79095 Freiburg
 +49 7 61 270.3 71
 joern.oliver.sass@uniklinik-freiburg.de

Univ.Prof. Dr. Konrad Schauenstein (verstorben)
 Vorstand Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Graz
 Heinrichstr. 13A
 A 8010 Graz

Univ.Prof. Dr. Siegfried Schwarz
 Sektion für Experimentelle Pathophysiologie
 und Immunologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Fritz-Pregl-Str. 3
 6020 Innsbruck
 +43 512 9004.70975
 siegfried.schwarz@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Severin Schwarzacher
 Klinische Abteilung für Kardiologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 1 879 73 03
 schwarzacher-kardio@aon.at

Univ.Prof. DDr. Manfred Schweiger
 Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
 Fabeck-Str. 63
 D 14195 Berlin
 +49 30 84131492
 schweigm@molgen.mpg.de

Univ.Prof. Dr. Josef S. Smolen
 Klinische Abteilung für Rheumatologie
 Univ.-Klinik f. Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 Währinger-Gürtel 18-20
 A 1090 Wien
 +43 1 40400.4300/4301
 josef.smolen@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Gerhard Schüßler
 Vorstand Universitätsklinik für Medizinische Psychologie
 und Psychotherapie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstr. 35
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 504.27707
 Gerhard.Schuessler@i-med.ac.at

Dr. Björn Tackenberg
 Klinik für Neurologie
 Philipps-Universität Marburg
 Rudolf-Bultmann-Straße 8
 D 35033 Marburg
 +49 6421 286.5200
 tackenbb@med.uni-marburg.de

Univ.Prof. Dr. Andreas Thiel
 Leiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Diakoniekrankenhaus
 Elise Averdick-Str. 17
 D 27356 Rotenburg (Wümme)
 +49 4261 77.6701
 thiel@diako-online.de

Univ.Do. Mag. Dr. Andreas Villunger
 Sektion für Entwicklungsimmunologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Fritz-Pregl-Str. 3
 A 6020 Innsbruck
 Tel.: +43 512 9003.70380
 Andreas.Villunger@i-med.ac.at

Univ.Prof. Dr. Raymond Voltz
 Direktor d. Klinik & Poliklinik f. Palliativmedizin
 Klinikum Universität zu Köln
 Kerpener-Str. 62
 D 50924 Köln
 +49 221 478.3361
 raymond.voltz@uk-koeln.de

Univ.Prof. Dr. Ernst Wagner
 Vorstand Pharmazeut. Biologie-Biotechnologie
 Center of Drug Research, Dept. Pharmazie
 LMU München
 Butenandtstr. 5-13, Bldg. D
 D 81377 München
 +49 89-2180.77841
 Ernst.Wagner@cup.uni-muenchen.de

Univ.Prof. Dr. Werner Waldhäusl
 Ehem. Vorstand Universitätsklinik für Innere Med. III
 Medizinische universität Wien
 Währinger-Gürtel 18-20
 A 1090 Wien
 +43 1 3687101
 werner.waldhaeusl@meduniwien.ac.at

Univ.Prof. Dr. Georg Wick
 Vorstand Sektion für Experimentelle Pathophysiologie
 und Immunologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Fritz-Pregl-Str. 3
 A 6020 Innsbruck
 +43 512 9004.70975
 georg.wick@i-med.ac.at

tcc cag cct cct ttt ccc t g t c t c c a t g t g t c t g a g a g a t g c t c t g a g a g a t g c t c
c c c c c c c c c c c c c a t t t t c c c c c c c a g t g t c a a t g g a g t o c t a a c c
t g t c g c c t t t c c c c c c a g a g t g g g a c c t t c t t t c c c c c c a g t g g t c c t g t c t a
c g g g c c c c c t c t g g t c t c c t g g t g g a g a c t g g a g c c t t c g g g a g t c a g c a g g c c
a g c a g g a g g g t g a g c g a t a c t t c a c c g g c g a g t c a t c a g g g t g a g c t g g c c g t g
g t c t g g t g a c a g a c c c c t g g a c t g t g g a c t t g g t g t g t c g a g g t g g g g
g c o t g e a g t c t g c c a g t t o c t c o g c a g c a c t e t t t t g t g c c a a t t o g a g c
g a a g g t g c c o g g g t a g g t g g a g g g g c t g c c g c c g g g t g t g a c c g g g g c a
t g c a a g c c a a g c a g t c c t a t g t g c g g g a t t g a c c g c t g a t g c c a a g g c c t g t g
t t o a a c t g c c a c a c c t g t g t o t g c a c a c t o c t c a c c o g a c t g c c c g g c o t g a g
a a c t g t c a g c a g a a a a a a a c a g a c t g a t g t g a g a c c o t a a g g t t g g c c
a c g a c c c a g t t g g g a a c t a c a a a t a t a c a a a a t c a c a a c t c t c t g a a t t
g c a g g a t g g t g c c a c c a c a t g t g g t t t g a a g g t g a a t a g g a g c t c c c a g g
t c a t g a t g a t g a t g a t g a t a a t a a t a a t a g c c a c t a t t a c t g a g t g t t a
c t a a t a c a t a a c t c c g g a t a a c t c o a t g g a t t g a t o a t t g t g a c c t t g t g
c t g t c a g t c a c a g a g g a c c a c c c t g c t c a c t c t g g g a g t g g a g g c a c a t t
g g g a g g a g g a a a c t g a a c a t g c a a g c a g a t g c c a g g g a c c t g a g a c a t g g
t t t a a g t a t c t g g a c t g g g g t c a a a t g a a a t c t t a c t g t g t g a g a g a g c a
a a t a t c t g t t t g a g a t a a a g a g c t a c c g a t c a c a c g g g a g t a t a a g c a a g t t c
c a g a t g c t g g a g a g t t c a g c c t g g g c g g a g c t c a a g t c a g t t c t a g c c t c
c c t a t a c c c t a c a t t g g g a a g a a a c a g a c c t a a a a t t g c o a g t g a t g g c a t c
t a a g t c a a g t a a t c a c t g a a g c a c a g c a t t c c g g g a c a g c t c c g g g a t c t g g
t g g c g g a g t c c t a a g g a g a g g t g g g c t c g g c t g a a t c c c t g t g g c g g a
g c t c c c t g g c a g c a g c a g t c a c g g g a g g c c t t c t c a t t g g c a g a a a c t a a g t c
c t c t c c t g g g a g t g g a c t g t g g t g c a g a a a c c o t a a g t a g a g g g t t a g g c t
t t c t c c g t c a c g g c t c c t g t g g e t e c c a g g a c c c a c a t a g g c a g a g g c a g g
t a c t c c t g t g c t c a g c t c g a c t a g t c c t a g c a c t o g a g a c t g a g c t c t y a
t g g t c t o a e t c a c t c t c g g e t g g g o c a g t g a g a g a g a g g c t g g g c c t g a
t g g c c c c c t g c c t t g t a c c t c t g c c c c c a g g g t t a g t c t a g g t c c g c c t c
c a c c t c c t g t g c c t t g c c c c c c a a c c c a g g t a t a a a g c a g t a c a o g
c c a a g a t g a a t g t t c c a g g t a a g a c t g c a g g c c c t g g c a c c t c c a c t c c
c t g c a t g a g a a g g t c a g a c c a g t g t a g c t g t g g a a g g a g c c t t t o t g g a g
a g t a a g c t o a g t g g g o a t t c c t g a a g t g c g g a t c t g a a a t g t g g g t a t c t
c t g t g g g t g g g c t g a a a g c a g t g t c c g g t g g t g g t c c t g a a t a g g a g t g
c t g g t t t g t g g t g t g t a c c a c g c g g a t g g g a a g c c a g g a c t c g g c t g g
g g t g a a g c a g t c c t t g t c c a g g g c t g c t g t t g t c t g c t g a c a t g g c
c c a a g a g c c g t t c g c c a c g g t c c g c c c a a t c a a t g c c a c c c t g g t g t g g a
c g t g t g o a t a c c g t c a a c c c a c c a t c t g t g c c g c t a c t g c c c a c a t g t g a g
g g g c a g g t g t g c a c c c a g g g c a g a c c a c a g a g g c a g c g g g a g a a g g t g g t
g t c a g g g g t g c g g a t g g g t g t g g a g g c a g a a a c a g a g g c t c c t g g a c c c
t g t g g g g c a g t g g g a g c t a g c t g a g g c t g c c c c a g c a c a t g c c a t t c c
c t t c a g a c c c g c t g c t a g g g g t c c t c g c g c c c t g c c a g g t g t g t g a a
c g t c g a t c a a t c c g g t c c c t g g c t g c c c g c g c g t g a a c c c g t g g t c c c
t c a g t g t c a a t g t g a c t c t g c c g c g a g c a c a c t g a c t g c g g g g t c c a a g g
c t g t a t g a c c c c g c t c c a g g a c t c t c t c t c a a a g g c c c c c c a g c c t
c g a c c c g g g c c t g g a c a c c c g a t c c t c c a c a a t a a a g g c t c t o a a t c c g
t c t t c t g t g g g e t a g g g a a c c a c a c a c a c a g g a t g g t c a g t t o c a a a c c
t c a a g t a t g a g a a c t t g t a g a a a c a g t g t g g g t g g g g a t g a c a t c g a a c
g g a a a g a a a c a g a c t t a a a a t t t c a g c t g a t g g c a g g t g a a t g g e t a g
c a c t t g a g a g c c a g a c a g g c a a t c a c t c a g g t a g a g t t a a g a c c a g c t
a a a c c c g t c t a c t a a a t a c a t a a a g a a t t a g c t g g c g t a g a g g g t g
t a c t t g a g g g t a g g c a g g a g a a c g e t g a a c c g g g g g g a g g t g a g t c a g
c c a t t g a c t c c a g c t g g c a a a a g a g g a a a g t c c g t c t c a a a a a a a a a a a
a g t g g a c a t g a g t t c t g a c t a a c t c g c t c c c c c t g c t a g g a t c a g g g g t a
g c c t t g a g t a g g t c a g a a a t c c a c a g a a g g g c c c a g a a g a t g a t c a g g
g g g a t t g t g g c c t g c t g c a a a g c a g c c t c a g g t t c c t t g t c t g a a a t g g
a t a a t g a g g t t a g a g a g g c a g g c t a g a c a a a a g c t a t t t t t t t t t t t t t t
t g c t g t c c c t a g c t g g a g t g c a g t g g c a t g a t c a g c t a c t g c c a c c t c a
a g t g a t c t c c t g c t t a g t t g g a t t a c a g g t g t g c c c a c a t g c c t g g c t a c t
a t a g a g a c a g g t t t t g c c a t g t t g c c a g g c t g g t t c a a a c t c t a a c t c a a g t
c t g c c t c a a a g t g c t g g a t t a c a g g a t g a g t c a t c t g c c c g t g a c a a a a g
a g a a t g a a a g g a a g c a g g g a c a g a c c a c a g g a g t t c a c a g t a g c c t c a c c t
c c c a t c t c c t a c t g t t g c c a a c a c a g a c a t a c a g a c a c a c a c a c t a c t
t c t g t c c a c a g g a c t t c a a a t a g c c t t c a c c t a t a c c a t c t c c c a c a t g t g
g a c a g a c a c a c a c a c a c a c a c a c t c t g t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c
c c a g a g a c t t c a a t a g c c t t t a c c t a t t a c c a t o t c c a c a t t g t g c a
g a c a c a c a c a c a c t c t c t c t c a c t t t c t c c c c c t c t c t c t c t c t c a g t
a a g a c a t a g g c a c c c c t c a c c a a t c t g t a c a g a c a g g c c c t c g g c a g g a g
c c g t t c t a c a t c t c c t g t t a c a c t c t g a t t t g t c t t t t g c c g c t t c t
t c o g g t g g c t a g c c t c t g g g t a g t a c t a a t a g c t c g t t c a a g c g t g t c t g
t c t c t c c t c t c t g t a t t t c t t c t a c t c a t c a a a g c c a t g t t t t c c a t
g t c t c t g g g t g c c c c c t t c c a c a c c c c c t a c a c a g a g t g a a c t t t c a a g
c g g a g a c a g c a a t g a g t g c t g a t t a c t c a g a c t g c a t g a g g g a g g t a g
t t g t g t g a g t a g t a g c a g c c t g t a g a g g t a g a a g g a a g a g g a g g c c a
c c t g g a a a a g g g g t g t t c t c a t g g a t g c o c t a g t t g t a g t c a g o a g
t c t g t c t g a t c t c t g a c a c c c a g t c o c t g t c c c t t t t t g g g t t c t c t c t
t c t g a a a t a o t g a a c t c t c c t t c c c t t t o a c c c t c t a t c t t g a g t c o a
t g t t c t t g t a c c c t c t g g g t c c t g t c t c t g g g t c t t t c t a t t c a t c c
c a g c c c t g a t g a c t a g g t t c t g g t g g g c g g g t c t g t a c c t g g c a a c
c t c t g c t g g c t a c g g a g t g g g g t g g a a c c a t g g c a g t g c a c c c t g c t c o g
t g c a a c g a g t a c c t g g a t c c a g g c c a a c t g c a t c t c a c c a g a c t a c t t t c
c c a c c a t a c c t t a c c c g c c a c g t g c a g g t a g c g g a c c t a c g c t g c a g c
a g a c c a g a a g a t a g g g c t a a a a a g c g g a t t g g g a c t t g g a c t c t c t g a
t g g a g t t c t g g t c t g a g a g a g a g c a c c a g g a a g c t g a a t g c c a g g a c t g c a g
g g c g a c t g g a a g g t c a g a g t t t g g g t g g g g g t a t a g g a c t c t g a g t c t
g c g g c g c t c t c t c a g t c a c g g t c g g g a c c c t c a c c a a g t g c a a a g c a g
g g g c t t c g a c a g g t c c t a g c a g a t g g g a g a c a a c c t c t g c t c g g c t a c g t c
c g g g c c t g c g c c a g c c c a g a c c c a g a g c t g c a g a c c c a c g c g a c t g t g g
g g a g a a a g t a a a g t t t g g g a g t g c g g a g t c c g a g g g a c a g g g g a c t
c t g t c c t c a c g t g a t c t c t g g t c g c t t c c g c a g c t c a g a c c g g g c t g g
c c a a a a g t a a g a g c a g c g a c a g a g g g c a g a c a c t g c t c t c c a g c g g g
g g a a t a c t c g g g c c a g c c c c a c a a c t c g c a g a c c a c c a c c g g g g g t c t t c
t g g a a g c c g c g c g g a g a c g g g g c g g a g c t c c g g a g c t g g g g g g g c c a g
t t g g g g g t g g c t a a a g g g t c t g g g c g g g a t c g c a g g t a g a g a g c g g g g a g
g g c c a g c a g a g g a c a g g a c a g g a c t a a a c t c a c t c a c t a a g g c c c a a g c t g
c g g c g t g t g g t g g g a g a g a g a t a t t c t g a a a g g g t a g g t g g a g t g
c a c c t c t g g c c c a g a t c a g c t c a g c t a g c a c c a a c c a c c a g t t a a g
g g a g g t g t t t g t g t g g t g g c t g g g c t t g a g t c c t t g a a c g a a a g
g g a g t a g g c t g g a a g g t t g g g t a t g a a a g g a a g c t g a a g t c c t g g g t
g g t t a a c c t g g g c g g g t g t a g g g c g t g c c g t c a t g g c t g a g g c c a
t g a c t g g a c c a c a g g g c t g g g a t g g g t a t g a a a t a t g t c t t g g g a t g c c t
t g c t a g g c t a a t t g c o t g g a c g a a g a a c c c a g a g c t g t c g g c c g c t t c a c
g g c g t c t g g a c c g c g c a g c t c a t c t a c a c a c c t g c g c g g a c t t t c g g t c
c c g g c t c t g c t g c t g c a c c g c c t c t g c a c a g c c c c c c g t g g c c g t g c a g c
g g c t c c a t c c c t g a g c o g g t g g t c t a g c c c g a c t t c t g t a g a c a g a a a c a
a g c c c t c c c t t t t t t t a a g c a c c a g a g a g t c c t a g t g t a c c t t o a g g a a c
g g a a g c t g a c a g c g g c t g a g g g a t t c c g a t c t g a g g c a g g c c t c c t c g
a g a t a c t c t c c a a g g a a g c g a a a g t c c c t t t a c t t c c c t a g g a t g c a a a g c
c g t t a a g t a c t c g a g g a c c a g g a c g a g g a a c a c g c g t g c c g g t c g c g t c t c
g c c t g a a a t g a g g a g t t g a a t g t g c a g a c t c c t a g a t c c g a g g t c t g a a a c t
c c a g c t g a t c c t c a c a c c c c c c c t g o t c c a c a g g a c g g a g t g t c g g a t a c c
c c t g a c c t a c t g a g o t t o g a a g a g a c g o c c a g g t c t g a g c c a c g g c c g a g c
c g c t c t c c g g c c c c g a c c a c c g g g t c g c g t g c g c g c t c a c c c g g t g
c g c a c g g g a g c c t g t c t c t g g c t a g g a g t c t a c a g c c c t g t g c a c c c g
c c g t c t c g c c g c t g g a g g c c c t g g g c g c c c g c a c t g a g a g c c c t c g g g g
c c g a a a g c t a c a g t a c c g a g a a c t c c a g c t a g g c a g c t t g a a g c c g g c t g g t
c c a g c c c a c c c a g a c c c g c c c a g g c c g c g t g c c a g g a g c t c g g a c c t c g g g a c t
a g g t t c o g a c c a g c c a g c t g a t c g a c t a t a g t c t a t t g g a a c t g g g g g
c a c c c t c c c t g g c c c a c g a g a g a g a t a t t c a g a g g g a c t a a g t c a g a t a g t g t g a
g g c a a g a c a c a c c c t g c g c t a t t a a t a a t a a t g a t t a a t a c c t g a a c a
g g a c c t c o g g e a c t c t g c t g a g g t a g g t g g g g a g g t c c c t a a g g a g a g
t t a t c c c t c t t g g g g a c t t g g g t c a a g t g g c t c c c t g g c a g c a g t c a c g
c a c t g g c a g a a g c t a a g t c o a a g a g c a g c c c c c t g t a g t t g a c t g a c t g g t g
a g t g a g g t t g a g g t c a g t c a c a c a c t t c t c g g c a t g g c c t c t c t g a c t
c a a t t g c a g a g c a g c c t c t a c a c c a c t a c c t g t g c t c o a g g c t g a c t a
g a c a a c t g g t c t c t g a g t c a c t t a c c g t g t c t c t c t c a c c t g g c g t a g
g a g g c t g g g c c t c t g o t g a c c a c t c t g c g c c t c c t g c c a t g t g a c c t c t
a t t a g t t c a g t t a c c c a g a c t c t a c c t c c t g t g c c t t c c a c c o c c a
t a t a g c a g a t a c a g a c a g g g a t g a c c a a g a t g g a g t g c c a a g
g g g c a c c t c a c c t c t c c a g g c a c t a c t g g c a t g a a a g g g c a g c c g t g
a g g c c t c t c g a g g g c a t g a c c c a g t a a g c t t c a g g t g g g c a c c t c g a
a a a t g t t g g g c a t c a g t c t c t g g c t g t g g g t g g c t g a a a g g a g g t
t c t g a a t a g g a t c c g g g a a g g t c t g g g t t t g t g g t g g t t a c a g g t

O

SIEGFRIED SCHWARZ & KRISTIAN PFALLER
**EINE EINFÜHRUNG
MIT BILDERN**

Die Buchstabenfolge links ist die Basensequenz eines Teils eines Chromosoms (und zwar Chr. 19). Verfolgt man lesend die Sequenz, kann man eines oder mehrere Gene ausmachen, und in diesem auch unterschiedliche Motive, z.B. die TATA-Box in der regulierenden Region, und den Beginn der codierenden Region. Dieses Bild ist jedem Kapitel vorangestellt und soll den Leser daran erinnern, dass ein einziger falscher „Buchstabe“ zu einer schweren Erkrankung führen kann; dass andererseits die Basis, das „Geheimnis“ noch vieler „idiopathischer“ Erkrankungen in einem solchen „kleinen Fehler“ liegt, den es zu entdecken gilt. Dieses Buch soll u.a. auch *candidate proteins* für solche dzt. noch nicht erklärbare Erkrankungen vorstellen.

T3 im Komplex mit Transthyretin (PDB 1THA)
Kein Molekül ist für sich alleine genommen notwendigerweise von biologischer Relevanz. Erst durch Bindung an ein Protein oder ein anderes Partnermolekül (DNA, RNA) wird ein Molekül von Bedeutung, im Allgemeinen als allosterischer Aktivator, der das inaktive Protein durch Bindung aktiviert, kompetent macht, eine bestimmte Funktion zu erfüllen. Dies gilt für kleine wie auch große Moleküle. Als ein Beispiel für einen small molecule ligand (SML) ist hier das Schilddrüsenhormon **T3** im Komplex mit dem Serum-Transportprotein **Transthyretin** gezeigt (PDB 1THA). Moleküle als Analyte werden meist auch in der Weise erfasst, „gemessen“, in dem sie von einem großen Molekül, sehr oft ein analytischer Antikörper (Immunoassay), gebunden werden.

Drosophila-Auge
Ausschnitt aus der Oberfläche des Auges einer *Drosophila*. Es zeigt, dass ein Auge aus vielen einzelnen Facettenaugen zusammengesetzt ist (für Insekten typisch). Von jedem dieser einzelnen Facettenaugen geht mindestens ein Neuron in das ZNS, wo aus der Summe der einzelnen Inputs ein Bild generiert wird. Dieses Bild soll auch eine Metapher für ärztliche Diagnostik sein und sagen: „Für die Diagnostik sind Augen und andere Sinnesorgane genauso wie eine Vielzahl von technischen Instrumenten erforderlich“.

Nucleosom-Komplex (PDB 1AOI)
Doppelhelicale DNA (magenta) existiert im Kern nicht als freier dsDNA-„Faden“, sondern als ein mit diversen Proteinen (grau) komplex verwundenes Ensemble. Konstitutiv und dauernd attached ist dsDNA an sog. Histon-Proteine, und zwar in bestimmten, regelmäßig wiederkehrenden Abschnitten. Einen solchen dsDNA-Histonkomplex nennt man auch Nucleosom. Darüber hinaus greifen fakultativ und zeitlich limitiert bestimmte Proteine an der dsDNA an, z.B. modifizierende, abbauende und synthetisierende Enzyme, sowie Transcriptionsfaktoren u.a. Aus dem obigen Bild sieht man klar, dass für die Interaktion mit letzteren Proteinen sich die dsDNA lokal und vorübergehend von ihrer Histon-Bindung befreien muss. Chromatin ist also ein dynamisches Ensemble von wechselnden dsDNA-Protein-Interaktionen.

Drosophila
Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* gehört zu den wichtigsten Versuchstierspezies in der Genetik. Der Mensch hat sehr viele Gene mit *Drosophila* gemeinsam, und zwar die elementarsten, wichtigsten. Es sind gerade diese Gene, die in der Evolution seit Anbeginn bis zu den rezentesten Spezies konserviert worden sind. Das Genom des Menschen ist um einiges größer als das von *Drosophila*. Die höhere Zahl von Genen beruht aber zu einem großen Teil auf Duplikationen und Amplifikationen von Genen, die auch schon bei *Drosophila* existieren, also nicht wirklich „neu“ sind.

Endonuclease (PDB 2RVE)
Restriktionsendonucleasen (wie z.B. die hier abgebildete sog. EcoRV-Endonuclease) gehören zu den wichtigsten Werkzeugen molekularbiologischen Arbeitens. Unter anderem benötigt man solche Enzyme, um ein intaktes Gen in einen Vektor einzubauen, mit welchem man eine Zelle transfizieren kann, um so ein dort evtl. befindliches defektes Gen zu reparieren (eigentlich zu substituieren) und die Zelle zu heilen.

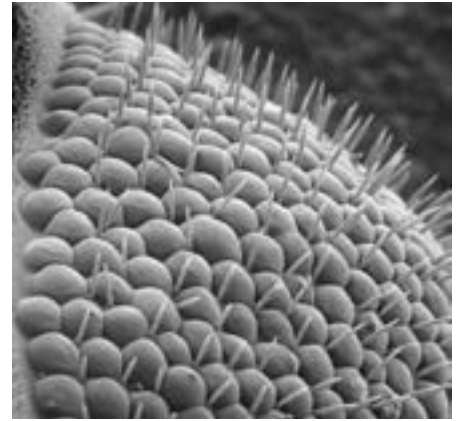
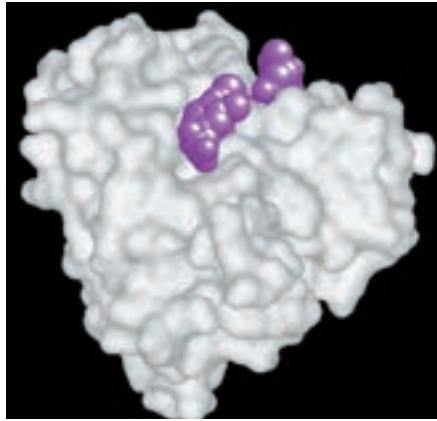
Epithelzellen in der Trachea
Ein respiratorisches Epithel besteht aus Becherzellen sowie Epithelzellen, die Flimmerhärchen (Kinzilien) besitzen. Erstere Art von Zellen produzieren und sezernieren Schleim, der u.a. das Epithel vor der Austrocknung bewahrt, aber auch Fremd- und Schadstoffe bindet. Die Kinzilien andererseits, die einen metachronen Schlagrhythmus aufweisen, befördern den Schleim rachenwärts, also nach außen. Die Mucoviscidose gehört zu den häufigsten genetischen Krankheiten. Sie betrifft alle Schleimhäute, so auch die des Respirationstrakts. Gentherapie wäre also gerade bei dieser Erkrankung sehr erwünscht.

Taq-DNA Polymerase (PDB 1CMW)
Dieses Enzym hat die Molekularbiologie revolutioniert. Es ist hitzestabil, d.h. es hält auch die DNA-Denaturierungstemperatur von >90°C aus und kann DNA polymerisieren. Diese Eigenschaft war die Grundlage für die Erfindung der PCR. Der dem Betrachter zugewandte Spalt ist die Substrat (= DNA + Primer)-Bindungshöhle des Enzyms.

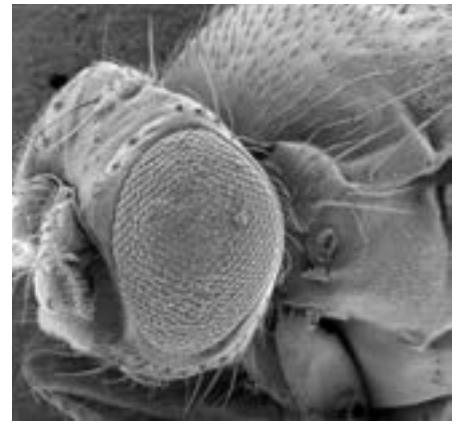
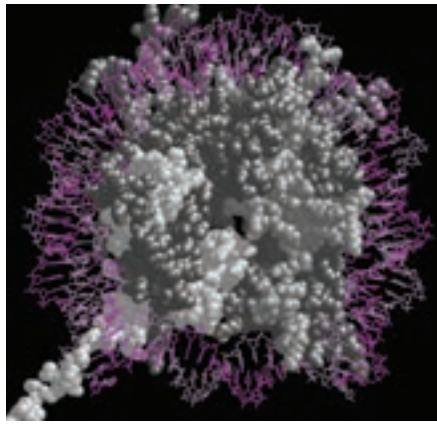
Lambda-Bakteriophage
Diese Viren sind ein wertvolles Werkzeug in vielen molekularbiologischen Methoden. Diese Viren können nach Infektion von Bakterien einen sog. lysogenen Weg einschlagen. Dabei wird ihr Genom, welches in das Bakteriengenom inkorporiert worden ist, mit jeder Bakterierteilung dupliziert, ohne das Leben des Bakteriums zu schädigen. Da man in das Lambda-Genom auch ein kloniertes Gen (-Stück) inserieren kann, wird auch dieses vermehrt. Auf diese Weise kann man ein bestimmtes Gen von Interesse extrem amplifizieren, um es danach zu sequenzieren, in Protein zu exprimieren, zu mutieren, oder sonstwie zu manipulieren.

Das Bild wurde entnommen aus <http://www.biochem.wisc.edu/inman/empics/0022b.jpg>

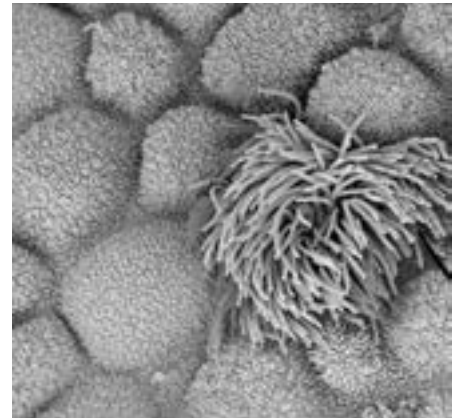
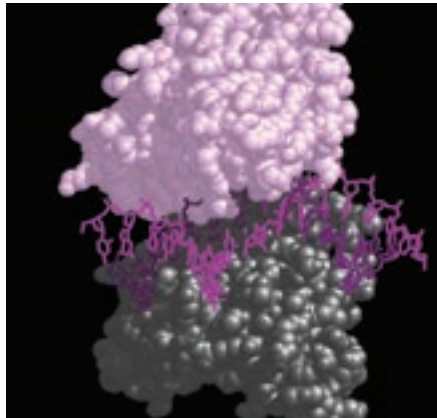
1 SIEGFRIED SCHWARZ
DIAGNOSTIK



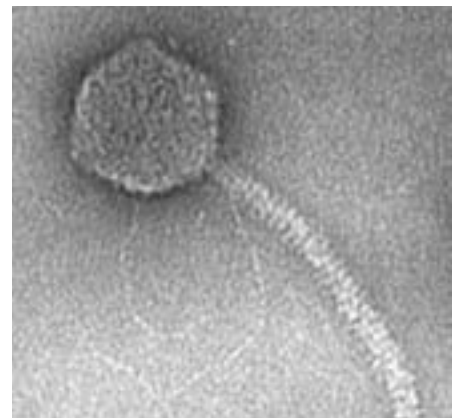
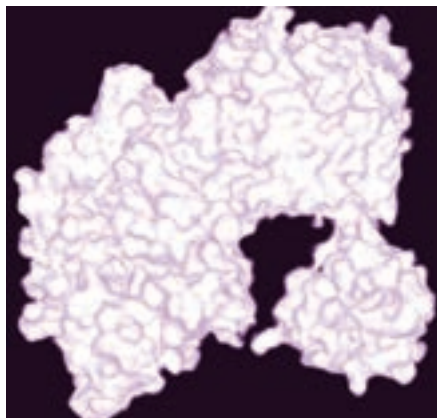
2 HANS-GEORG KRAFT
CHRISTOPH DUBA
HUMANGENETIK



3A ERNST WAGNER
**GENTHERAPIE UND
MOLEKULARBIO-
LOGISCHE
METHODEN**



3B REINHARD KOFLER
ANDREAS VILLUNGER
SIEGFRIED SCHWARZ
**GENTHERAPIE UND
MOLEKULARBIO-
LOGISCHE
METHODEN**



β2-Crystallin

(PDB 1BLB)

Crystalline sind Proteine der Augenlinse. Sie aggregieren zu Polymeren, z.B. Tetrameren (wie hier gezeigt). Anders als die meisten anderen Proteine weisen Crystalline eine außerordentliche Transparenz auf, Voraussetzung für den Aufbau eines optischen Organs. Zellen des Auges weisen ein Höchstmaß an Organisation und Spezialisierung auf. Dies sieht der Betrachter eines Auges genauso wie es dem „Träger“ eines Auges bewusst wird.

Alveolarepithelzellen Typ II

(in Gewebekultur). Das Bild zeigt einen kleinen Ausschnitt von der Oberfläche einer solchen Zelle, wo gerade die Exozytose von *surfactant* stattfindet. Die hellen, blasenartigen Gebilde sind Protrusionen von *surfactant*, kurz vor der eigentlichen Abgabe. Die zwei dunklen „Löcher“ sind die soeben entleerten Exozytose-Poren, von denen sich die *surfactant*-Tröpfchen bereits entfernt haben. Exozytose kommt in mehreren Varianten und Zwecken vor und stellt einen fundamentalen Prozess der Zellphysiologie dar.

Kollagen

(PDB 1BBC)

Kollagene sind tripelhelicale extrazelluläre Proteine von großer Länge. Sie zeichnen sich durch besondere biomechanische Eigenschaften aus: Elastizität, Reißfestigkeit u.a. Kollagene finden sich in der extrazellulären Matrix fast aller Organe.

Fibroblast + Kollagenfibrillen,

die von diesem sezerniert worden sind und sich außerhalb dieses organisiert haben. Das Bild zeigt eine andere als die vorangegangene Form der Exozytose, nämlich die Freisetzung von Proteinen (z.U. von Lipiden wie *surfactant*), welche sich nach der Exozytose im Extrazellulärraum zu größeren Gebilden aneinander lagern und so filamentäre und fibrilläre Struktur bekommen, die unlöslich ist. Die Fasern durchwirken sich netzartig in komplexer Weise und geben den diversen Geweben eine gewisse Festigkeit. Zwischen den einzelnen Fasern muss man sich die amorphe, sog. Grundsubstanz mit ihren einzelnen Komponenten, u.a. Wasser, vorstellen.

Progesteron-Rezeptor

(PDB 1A28)

Wie in einem „Käfig“ ist das Steroidhormon (Progesteron) im Inneren des Rezeptors „gefangen“. Dieses *pocket* ist von lipophilen Aminosäuren ausgekleidet, geeignet, um lipophile Wechselwirkungen mit dem Hormon einzugehen. Bei korrekter Bindung löst dies eine Gestaltänderung (*conformational change*) in der DNA-Bindungsdomäne des Rezeptors aus und macht diesen dadurch transkriptionsregulationskompetent.

Signaling

Kommunikation zwischen Zellen ist unabdingbar für normales Leben, für das Funktionieren eines Organismus. Zellen strecken oft eine Vielzahl – mitunter auch eine Einzahl – von Cytoplasmafortsätzen (selbstverständlich mit Plasmamembran und darin eingebetteten Proteinen überzogen) aus, um mit anderen Zellen zu kommunizieren. Lösliche Signale gelangen von einer Zelle zur anderen, über mehr oder weniger weite Strecken, aber auch unlösliche, membranverhaftete Moleküle stellen Kontakte zwischen benachbarten Zellen her.

Sry-Protein

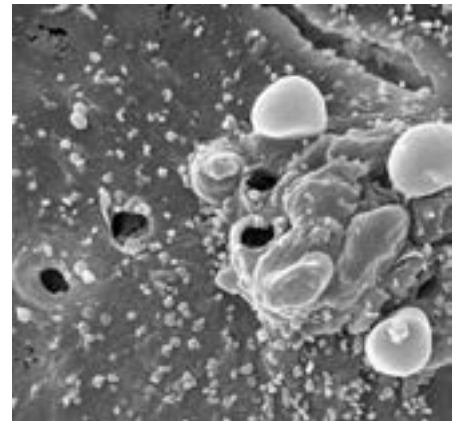
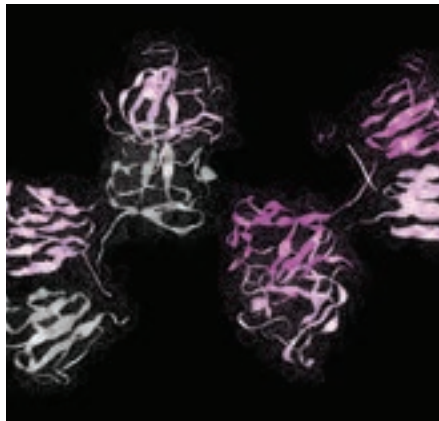
(PDB 1HRY)

Das Sry-Protein gehört zur Gruppe der HMG (*high mobility group*)-Proteine und ist in der Lage, dsDNA (hier in Atomdarstellung, magenta zu sehen) zu verbiegen (*bending*). Dadurch begünstigt es die Transkription eines oder mehrerer *downstream* der Biegestelle gelegener Gene. Das Sry-Protein wird am Y-Chromosom codiert. Es koordiniert die Expression einer Reihe von Genen, die der indifferenten Gonaden-Anlage das Aussehen und die Funktion einer männlichen Keimdrüse verleihen. Alle diese Gene sind aber nicht am Y-Chromosom lokalisiert.

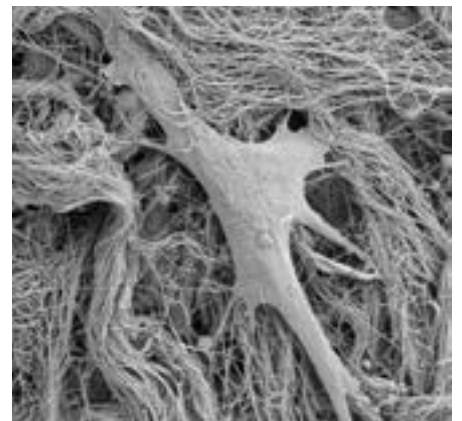
Nebennierenzelle

Zona fasciculata-Zellen produzieren Cortisol. Cortisol wird molekularweise sezerniert und kann nicht retiniert werden. Hingegen wird die Ausgangssubstanz, Cholesterol, als *lipid droplet* (weiße Pfeile) in großer Dichte intrazellulär gespeichert und bei Bedarf mobilisiert. Im Zentrum des Bildes liegt eine Kapillare, welcher die einzelnen Epithelzellen direkt an- oder aufgelagert sind. Diese Kapillare befördert das in sie hineindiffundierte (= „sezernierte“) Cortisol in den systemischen Kreislauf.

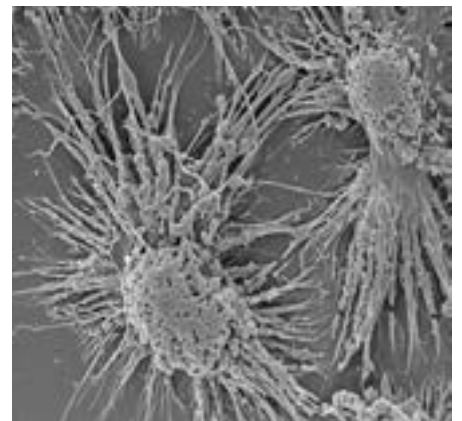
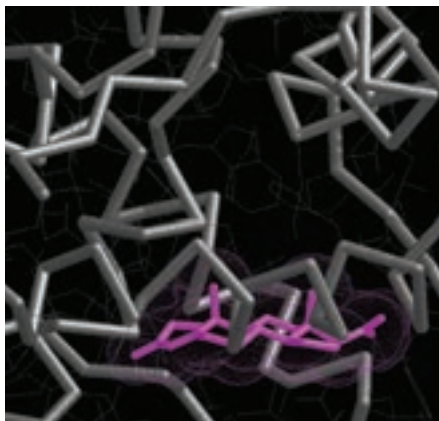
4 HEIDE S. CROSS
DONTSCHO KERJASCHKI
MARGIT PAVELKA
**ZELLPHYSIOLOGIE
ZELLPATHOLOGIE**



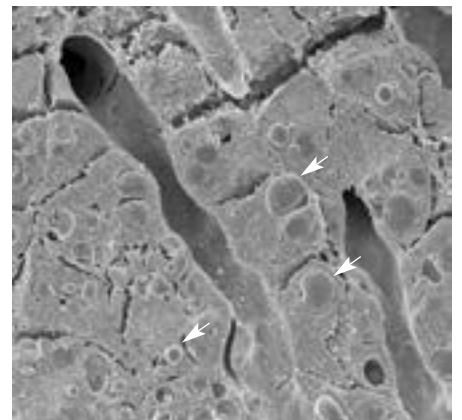
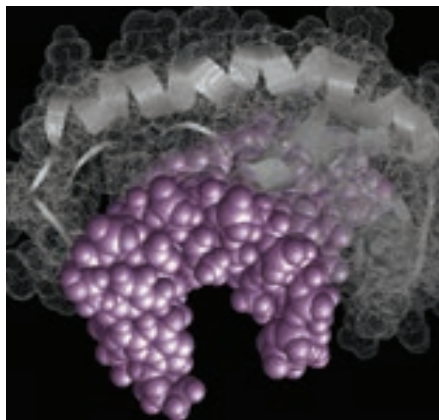
5 ANDREAS NERLICH
THOMAS KRIEG
**EXTRAZELLULÄRE
MATRIX-
BINDEGEWEBE**



6 SIEGFRIED SCHWARZ
SIGNALING



7 SIEGFRIED SCHWARZ
HORMONSYSTEM



Bungarotoxin

(PDB 1ABT)

Kennzeichnend für Nervenzellen ist der Besitz von Ionenkanälen in der Zellmembran, mit Hilfe welcher es zu einer Depolarisation kommt und somit zu einer Zellantwort, die an Schnelligkeit von sonst keiner Zellart erreicht werden kann. Gifte von Tieren (aber auch Pflanzen) zielen gerade auf jene Kanäle und Membranproteine in Nervenzellen ab. Solche Nervengifte können ein Opfer binnen kurzem lähmen und somit fressbar machen. Viele tierische Nervengifte sind kleine, durch zahlreiche Disulfidbrücken kompakt strukturierte Peptide (wohingegen Gifte von Pflanzen meist Alkaloide darstellen). Das hier oben gezeigte Gift stammt aus der Schlange *Bungarus multicinctus* und bindet mit hoher Affinität an die Ligandbindungsstelle in der extrazellulären Domäne des nicotinischen Acetylcholinrezeptor-Kationenkanals auf quergestreiften (Skelett-)Muskeln und führt so zur Lähmung. Neurotoxine sind andererseits auch wertvolle Reagenzien in der Forschung, mit deren Hilfe Membranproteine spezifisch erkannt und nachgewiesen werden können. Bungarotoxin wird weiters in der Diagnostik eingesetzt, z.B. zum Nachweis einer *Myasthenia gravis*.

Axon + SCHWANNsche Scheide

Das Bild zeigt einen Teil einer Nervenfasers des PNS. Links oben ist die Myelinscheide erkennbar, gebildet von einer SCHWANN-Zelle. Das einzelne Axon ist hier ohne die Plasmamembran-Umhüllung (Axolemm) zu sehen, ein Artefakt, das die Sichtbarmachung des axonalen Cytoskeletts erlaubt: Neurofilamente und Mikrotubuli. Außerhalb des Axons ist (rechts oben) ein Retikulinfasernetz zu erkennen (produziert von Reticulumzellen). Retikulinfasern verkitten die einzelnen Axone (samt deren Scheiden) zu einem Bündel, das wir „Nerv“ nennen.

Interleukin1 β (IL1 β)

(PDB 2MIB)

Interleukine wie Interleukin1 β (IL1 β) sind Signalstoffe mit Peptidnatur, die von weißen Blutkörperchen und vielen anderen Zellarten abgegeben werden. IL1 β gehört zu denjenigen, die eine außergewöhnlich hohe Pleiotropie aufweisen. U.a. induziert IL1 β indirekt über Prostaglandine die Erhöhung der Körpertemperatur (= Fieber). [Man beachte, dass die Struktur des IL1 β ganz ähnlich der des *basic fibroblast growth factor* ist: s. Kap. WUNDHEILUNG]

Staphylococcus aureus

Bakterien können Menschen befallen. Makrophagen und andere Fresszellen, die als erster Schutzmechanismus diese Eindringlinge fressen können, produzieren Interleukin 1 (IL1) und andere proinflammatorische Cytokine (PICs). Je mehr Bakterien infizieren, desto mehr IL1 wird gebildet. IL1 ist ein wichtiges Fieber induzierendes Cytokin. – Einzelne Bakterien in dem Bild sind gerade in Teilung begriffen. Damit wird die Erstinfektion propagiert.

Maul- und Klauenseuche-Virus-Hüllprotein

(PDB 1BBT)

Ein Protein-Multimer höchster Komplexität stellt ein virales Hüllprotein dar, z.B. jenes des Maul- und Klauenseuche-Virus (Viren haben – im Gegensatz zu Zellen und Bakterien – meist eine Proteinhülle und nicht eine Phospholipid-Doppelmembran). Dieser Proteinkomplex ist ein Heterotetramer (hier in unterschiedlichen Farbtönen gehalten), der insgesamt ein flach-gewölbtes Gebilde von ungefähr dreieckiger-trapezoider Gestalt ergibt. Solche Trapezoide können sich Seite an Seite aneinander lagern und so eine komplexe, dreidimensional-gewölbte Hülle für das ganze Virus bilden, vergleichbar den Facetten eines Kristalls. Einzelne Domänen ragen aus dieser „Oberfläche“ ein wenig hervor und sind „Ligand“-Strukturen für das Andocken des Virus an spezifische Rezeptoren der „zu befallenden Wirtszellen“. Wieder andere sind von besonderer Antigeneität und noch kleinere Subdomänen können Epitope (Kreis) für eventuell neutralisierende Antikörper gegen dieses Virus darstellen.

Staphylococcus epidermidis

Bakterien und andere Mikroorganismen sind zum Teil symbiontisch oder saprophytisch verbunden mit dem menschlichen Organismus und unschädlich. *Staphylococcus epidermidis* besiedelt die menschliche Haut und diverse Schleimhäute und verhindert dort antagonistisch die Ansiedelung anderer Keime. Durch ihre sauren Gärungsprodukte tragen diese Bakterien auch zum Säureschutzmantel der Haut bei. Bei Verletzung der Haut/Schleimhaut kann allerdings dieser Keim in die Blutbahn eindringen und pathogen wirken. Menschen, die Katheter, künstliche Gelenke, Herzschrittmacher oder andere Fremdkörper in sich tragen, aber auch Kleinkinder und Greise mit verminderter Immunkompetenz, sind besonders suszeptibel für solche opportunistische Infektionserreger. Bei Kontakt mit Fremdkörpern bilden diese Bakterien eine Art Zucker-Schleim (Glycocalyx) um sich herum, was sie befähigt, an diese Oberflächen zu haften, aber auch resistent gegen Phagozytose sowie gegen bestimmte Antibiotica macht.

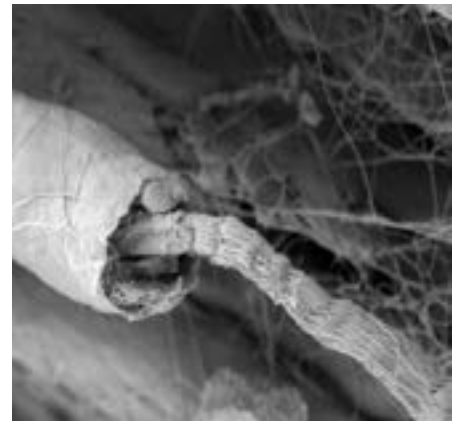
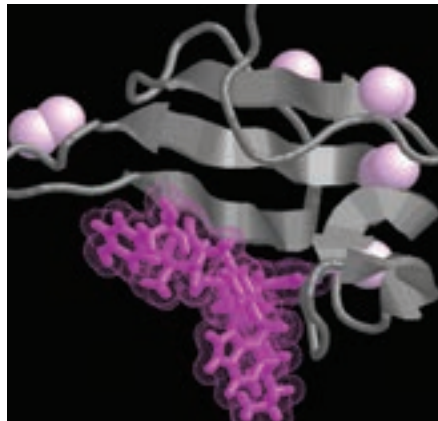
Tumor necrosis factor alpha (TNF α) + TNF α -Rezeptor (PDB 1TNR)

Entzündungsprozesse werden durch Signalstoffe und andere chemische Faktoren hervorgerufen. TNF α gehört zu den wichtigsten proinflammatorischen Cytokinen. Durch TNF α kommt es zu post-entzündlichen Gewebsdegenerationsprozessen. TNF α induziert in vielen daran beteiligten Zellen den programmierten Zelltod (Apoptose). Wie bei jedem anderen Signal ist für die Wirkung von TNF α seine Bindung an einen Membranrezeptor essentiell. Mit Antikörpern gegen TNF α kann man Entzündungsprozesse, z.B. die rheumatoide Arthritis, verhindern oder zumindest verlangsamen.

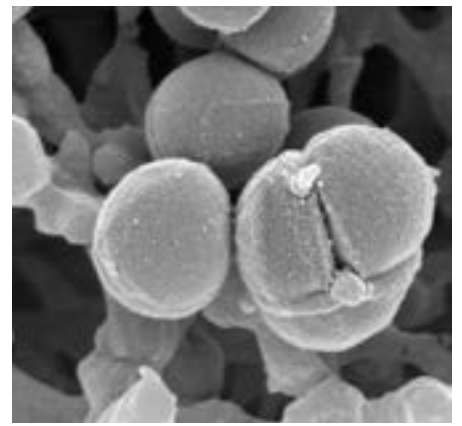
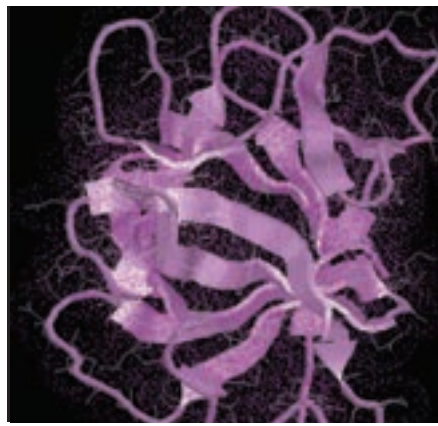
Alveolarmakrophage

Dieses Bild zeigt einen Alveolarmakrophagen, am Boden einer Alveole liegend. Eine solche, völlig frei liegende Einzelzelle ist spezialisiert, als erste Barriere des Organismus gegen Luft-transportierte Bakterien, u.a. Mikroorganismen und Fremdstoffe, zu fungieren. Es ist die gefaltene Oberfläche, die viel Platz für die Anlagerung dieser Fremdstoffe schafft, welche daraufhin phagozytiert, abgebaut und damit unschädlich gemacht werden können. Diese Form der Abwehr nennt man unspezifische, natürliche oder *innate immunity*. Links unten (Pfeil) sieht man einen Lymphocyt in einer angeschnittenen/aufgebrochenen Kapillare. Solche Zellen werden dem adaptiven, spezifischen Abwehrsystem zugerechnet.

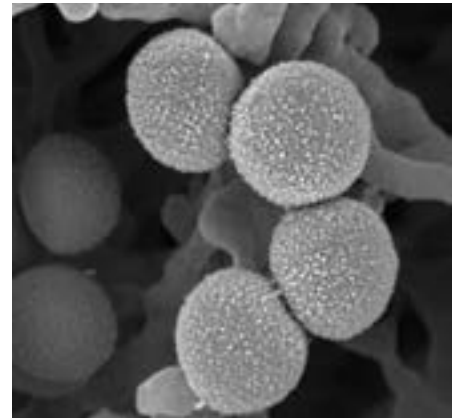
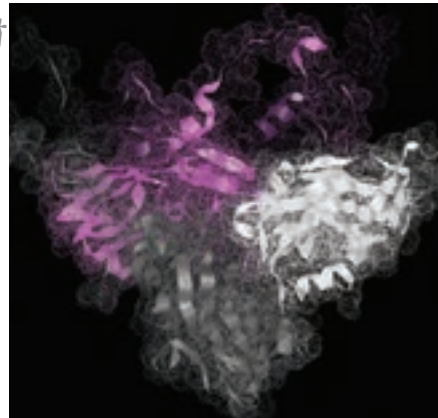
8 BJÖRN TACKENBERG
 REINHARD HOHLFELD
 KATRIN BÜRK
 RAYMOND VOLTZ
 WOLFGANG OERTEL
NERVENSYSTEM



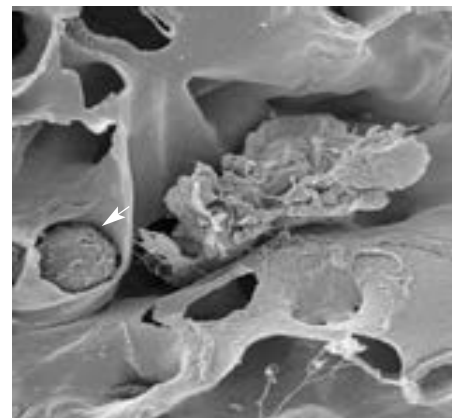
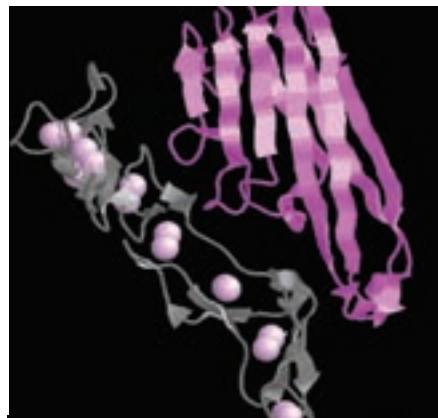
9 CLARK M. BLATTEIS
**TEMPERATUR-
 REGELUNG**
 (übersetzt v. O. FÖRSTER)



10A KONRAD SCHAUENSTEIN †
**INFEKTIONEN,
 NATÜRLICHE
 ABWEHR UND
 ENTZÜNDUNG**



10B OTHMAR FÖRSTER
**INFEKTIONEN,
 NATÜRLICHE
 ABWEHR UND
 ENTZÜNDUNG**



T-Zell-Rezeptor + Peptid + HLA-DR (PDB 1AO7)
 T-Lymphocyten erkennen über den sog. T-Zell-Rezeptor (TCR) (links) ein ganz bestimmtes Antigen in Form eines linearen Peptids von ca. 10 Aminosäuren. Letzteres wird nicht in freiem Zustand, sondern an ein sog. Histokompatibilitätsmolekül (MHC-Protein) (rechts) gebunden dem TCR präsentiert. So entsteht ein ternärer Komplex, Grundlage für die sog. MHC-Restriktion.

LANGERHANS-Zelle

Dieses Bild zeigt eine LANGERHANS-Zelle (LHZ) in einem Lymphgefäß (schräg diagonal verlaufend). LHZ residieren in der Epidermis. Nachdem eine LHZ dort in einem bestimmten Areal in Kontakt mit einem Fremdstoff („Antigen“) gekommen ist, verlässt sie (z.U. von dem oben gezeigten Alveolarmakrophagen) die Stelle und begibt sich – via Lymphgefäße – auf die Reise zum nächst-zugeordneten Lymphknoten. Dort wird die LHZ das Antigen den Zellen des adaptativen, spezifischen Immunsystems präsentieren.

Dieses Bild wurde 2003 von der Zeitschrift *Nature Cell Biology* zum *picture of the month* gewählt und veröffentlicht (vol. 5, p. 867).

Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) (PDB 1BFG)
 bFGF, dem Interleukin-1 (IL1) strukturell verwandt, regt fibroblastoide und andere mesenchymale Zellen zur Proliferation sowie ausgereifte Fibroblasten zur Sekretion von Matrixproteinen an. Die physiologische Tätigkeit dieser Zellen ist unabdingbar für eine geordnete Wundheilung und Regeneration. Übermäßige Aktivität führt zu Fibrose und Cirrhose, ja auch zur Entstehung von Fibromen und Fibrosarkomen [vergleiche IL1 β Kap. TEMPERATURREGULUNG].

Thrombocyten

Thrombocyten (Blutplättchen) kommt bei der Wundheilung eine entscheidende Rolle zu. Erstens müssen sie die Blutung aus dem verletzten Gefäß stillen. Das tun sie, indem sie sich zusammen mit Gerinnungsproteinen zu einem Aggregat verklumpen und so die Öffnung des Gefäßes verstopfen. In der Folge sezernieren sie eine Reihe von Signalstoffen, die Fibroblasten u.a. Zellen der Gewebereparatur ablocken und diese aktivieren. – Thrombocyten sind Cytoplasmaabschnürungen der Megakaryocyten, daher nicht mehr teilungsfähig und sehr klein, kleiner als Erythrocyten.

Mitomycin in dsDNA (PDB 199D)
 Flache lipophile Moleküle sind es meistens, die sich zwischen die beiden Stränge der DNA hineinlegen bzw. -zwängen können und so diese durch Reaktion mit den Basen kovalent oder pseudokovalent (pseudoirreversibel) intercalieren. Damit verhindern sie die Dissoziation der doppelhelikalen DNA und somit die elementarsten Prozesse wie Transkription, DNA-Replikation sowie letztlich die Zellteilung. Solche Substanzen sind daher wichtige Mittel bei der Bekämpfung von Tumoren. Andererseits sind so gebaute Substanzen auch mutagen und cancerogen.

Krebszellen

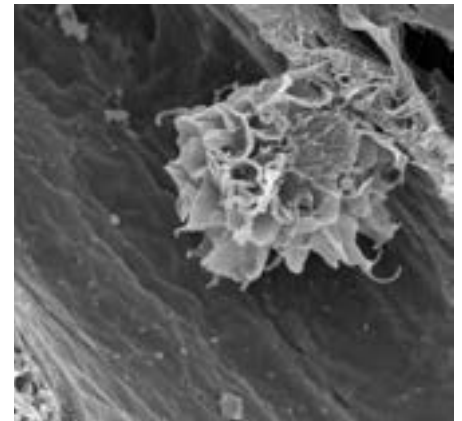
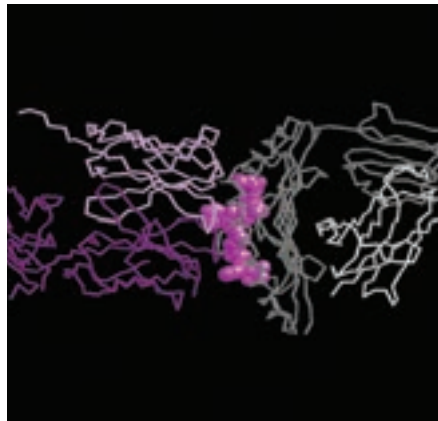
Diese Zellen, als sog. HeLa-Zellen bekannt geworden, wurden 1951 dem Cervixcarcinom einer Patientin **Henriette Lacks** in Baltimore, MD, USA entnommen und werden seither in ununterbrochener Folge in zahllosen Labors der Welt in Kultur gehalten. HeLa-Zellen sind immortal, weil sie mit dem humanen Papillomavirus 18 (HPV18) befallen sind. Sie wachsen in Kultur, wie man sieht, nicht nur als Monolayer sondern können mehrschichtige Zelllagen bilden. Sie repräsentieren ein enorm wichtiges Werkzeug der Tumorforschung, an denen Mechanismen der Tumorgenese wie auch der Tumorheilung studiert werden können.

Tyrosinkinase-Domäne des Insulinrezeptors (PDB 1IRK)
 Insulin ist der wichtigste humorale Regulator der Glucosehomöostase. Insulin wirkt über den Insulinrezeptor in der Membran von Zielzellen. Der Insulinrezeptor besitzt auf seiner intrazellulären Seite eine Domäne mit Protein-Tyrosinkinase-Aktivität, welche das *insulin receptor substrate* (IRS) heterophosphoryliert. Es kommt aber auch zur Autophosphorylierung des Insulinrezeptors selbst, und zwar jener Tyrosine an der intrazellulären Domäne, die akzessibel lokalisiert sind (graue Rahmen!).

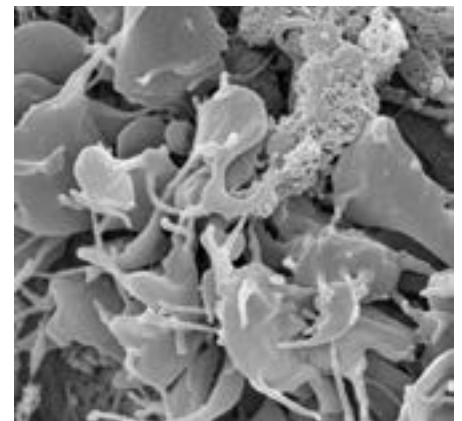
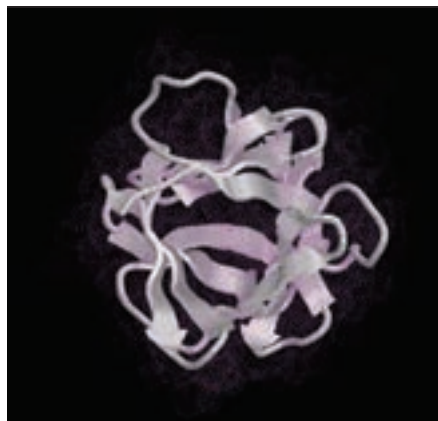
Darmmicrovilli

Das Bild zeigt den Mikrovilli-Saum einer Darmepithelzelle (Enterocyt). Mikrovilli sind Cytoplasma-Ausstülpungen der luminalen Membran. Dadurch erfährt die Zelle eine enorme Oberflächenvergrößerung, was den Einbau einer enormen Zahl von Glucosetransportern und anderen *solute carrier* in die Membran erlaubt, die molekulare Grundlage für die Resorption von Zucker und anderen Nährstoffen. Da die aufgenommenen Stoffe auch wieder basal abgegeben werden müssen, findet sich dort die Entsprechung in Form des sog. basalen Labyrinths, einer dichten Aneinanderreihung von Plasmamembran-Einfaltungen.

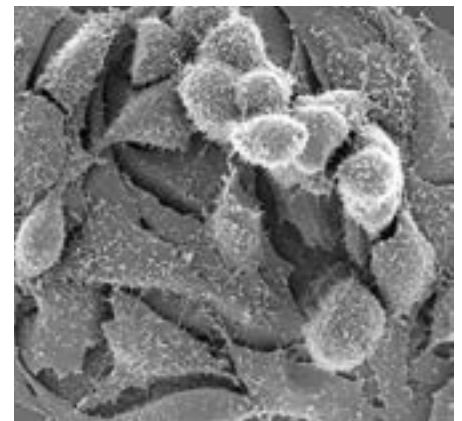
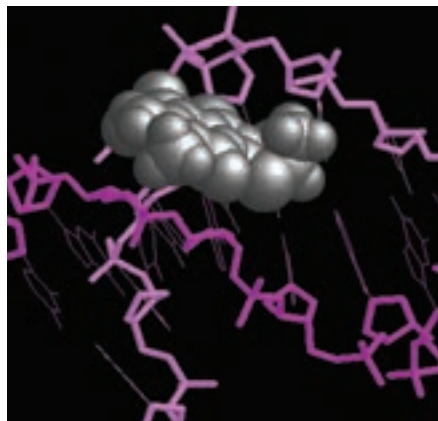
11 GEORG WICK
IMMUNSYSTEM



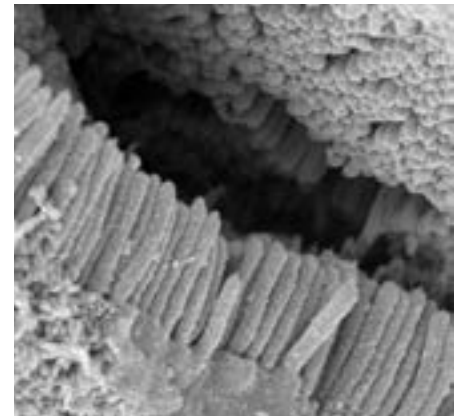
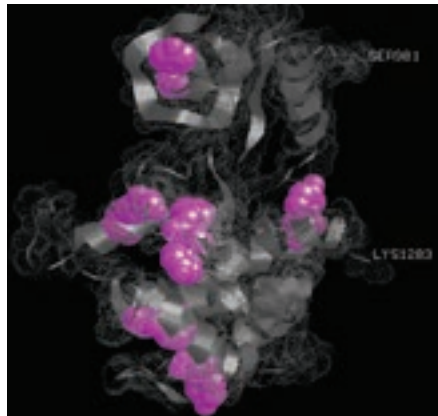
12 ULF MÜLLER-LADNER
RENATE E. GAY
STEFFEN GAY
WUNDHEILUNG



13 ARNO HELMBERG
**MALIGNE
NEOPLASMIEN**



14 WERNER WALDHÄUSL
SIGURD LENZEN
**KOHLLENHYDRAT-
STOFFWECHSEL**



Asparaginsäure - Leucin - Glycin

Aminosäuren sind von unterschiedlicher molekularer Länge, Struktur, Hydropathizität (lipophil vs. hydrophil) sowie Ladung. Die Seitenkette von Asparaginsäure (links oben) besitzt z.B. zwei γ -Carboxylsauerstoffe (hell-magenta) und ist negativ geladen, die Seitenkette von Leucin (in der Mitte) besteht hingegen nur aus Kohlenstoff- und Wasserstoff-Atomen und ist daher lipophil, Glycin (rechts unten) besitzt keine Seitenkette und geht daher vollkommen in der Peptidbindung eines Proteins auf. Dieses „Gemisch“ unterschiedlicher Längen und Eigenschaften der Aminosäuren-Seitenketten (Aminosäure-„Reste“) verleiht einem Protein den unverwechselbaren Charakter.

Podocyt

Das Bild zeigt einen Podocyt mit seinen zahlreichen Cytoplasmafortsätzen, welche sich zu einem dichten dichotomen Netzwerk aufzweigen. Ein Podocyt sitzt den Kapillaren der Nieren-Glomeruli außen auf. Podocyten sind einerseits am Harnfilter beteiligt, andererseits mit der speziellen Aufgabe betraut, Basalmembran nachzuproduzieren und aufzubauen. Nicht mehr durchlässige Basalmembran wird von Mesangiumzellen abgebaut.

Doppelsträngige DNA

(PDB 1NCG)

Desoxyribonucleinsäure (DNA) ist die materielle und molekulare Basis der Gene, d.i. der Erbsubstanz. Sie besteht aus einer Doppelhelix (dsDNA) von linear in einer bestimmten Sequenz verknüpften Desoxyribonucleotiden. Desoxyribonucleotide enthalten Pyrimidin- und Purinbasen. Verschiedene Stoffwechselwege führen zur Synthese und andere zum Abbau derselben. Davon handelt das folgende Kapitel. Die in obigem Bild zu sehenden Einbuchtungen (*major* und *minor grooves*) in der dsDNA sind meist der „Ort“ für die Bindung von Transcriptionfaktoren.

Nierenkapillaren

Dieses Bild zeigt einen kleinen Ausschnitt von der Innenseite einer Nierenkapillaren-Endothelzelle. Auffallend sind die zahlreichen Poren (d.i. mit Plasmamembran ausgekleidete, transzelluläre Löcher). Diese Poren sind die erste Filterschicht in einem Glomerulus. Ihr aufgelagert, feinmaschiger und enger, ist die Basalmembran und dieser wiederum die Podocyten.

Aquaporin

(PDB 1FQY)

Diese Proteine sind in der Zellmembran (grauer Rahmen) lokalisiert und sind in der Lage, Wassermoleküle passieren zu lassen. Aquaporine sind mittels lipophiler (graue Atome) bzw. amphipathischer α -Helices in der Membran verankert. Hydrophile Aminosäuren bilden die extra- und intrazellulären Verbindungsschleifen (*loops*). Um zu funktionieren, muss ein Aquaporin als Homotetramer vorliegen. Besonders reich an Aquaporinen sind Tubulusepithelzellen der Niere sowie Erythrocyten. Aquaporine lassen auch andere Solute permeieren, wie z.B. Glycerin. Sie sind nicht spannungsabhängig, also permanent offen. Unterschiedliche Wasserpermeabilitäten einer Zelle werden durch genomische Wirkung reguliert, d.h. durch die Anzahl der vorhandenen Aquaporine, sowie nichtgenomisch durch Rekrutierung.

Nierenkörperchen

Dieses Bild zeigt ein angeschnittenes Nierenkörperchen. Außen die BOWMAN-Kapsel, innen die Kapillarschlingen. Rechts angeschnitten der Gefäßpol mit den zu-/abführenden Arteriolen. Der Primärharn wird in den Raum zwischen BOWMAN-Kapsel und Kapillar-Außenseite filtriert. Von dort gelangt der Harn direkt in das ableitende Tubuli-System, wo durch spezielle Kanäle und *solute carrier* dem Harn wieder wichtige Solute und Wasser entzogen werden.

Apolipoprotein A-I

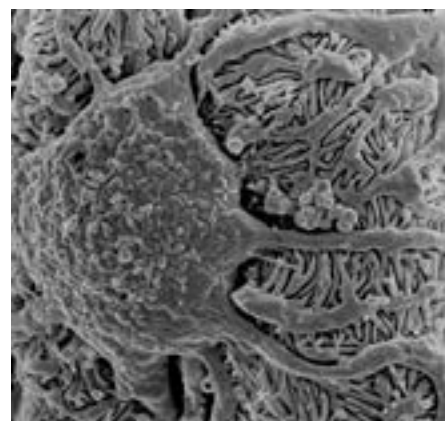
(PDB 1AV1)

Apolipoproteine orientieren hydrophile Aminosäurereste nach außen und lipophile nach innen. Sie umhüllen so Lipidagglomerate und erlauben deren Transport in wässrige Medien, z.B. Blut. Apolipoproteine sind auch Liganden für Membranrezeptoren, über die sie selbst zusammen mit den eingehüllten Lipiden endocytotisch in die Zellen aufgenommen werden. Mutationen in Apolipoproteinen führen zu ernstesten Erkrankungen des Lipidstoffwechsels, im Wesentlichen zu Akkumulation von Lipiden im Gefäßraum, damit zur Deposition in den Gefäßwänden und zu den daraus resultierenden Folgeerscheinungen wie Atherosklerose.

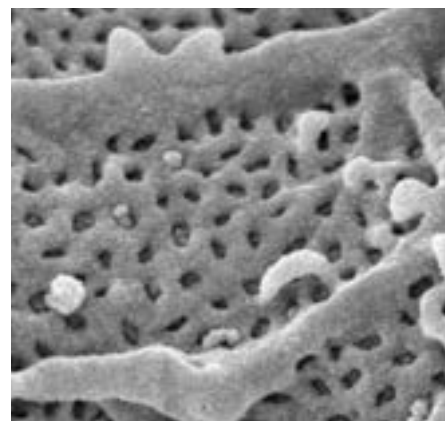
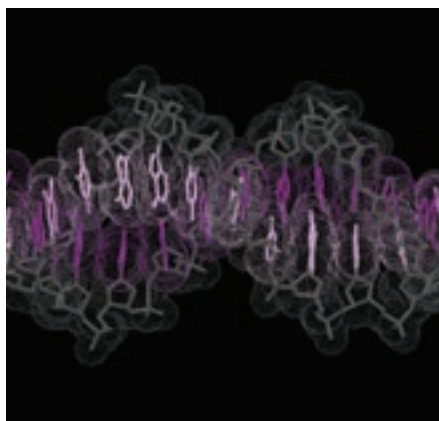
Adipocyten

Dieses Bild ist ein Ausschnitt aus dem Fettgewebe. Es zeigt einige Adipocyten (Fettzellen), die von einem sehr dichten Reticulinfaser-netz umspinnen sind. Dies verdeutlicht einerseits, dass Adipocyten aus dem sog. reticulären Bindegewebe entstammen, andererseits zeigt es ein Funktionsprinzip an, nämlich den Zusammenhalt einzelner Zellen nicht so sehr über Zelladhäsionsproteine sondern über ein äußeres Netz. Die hier gezeigten Adipocyten sind univakuoläre, in welchen die einzelnen, endocytierten Fetttröpfchen zu einer Vakuole konfluiert sind, typisch für sog. weißes Fett, z.U. von braunem, multivakuolären (fetal). Adipocyten sind spezialisiert, Lipide aufzunehmen, zu speichern, auch wieder abzugeben, sowie sie, u.a. auch zum Zwecke der Thermogenese, zu metabolisieren.

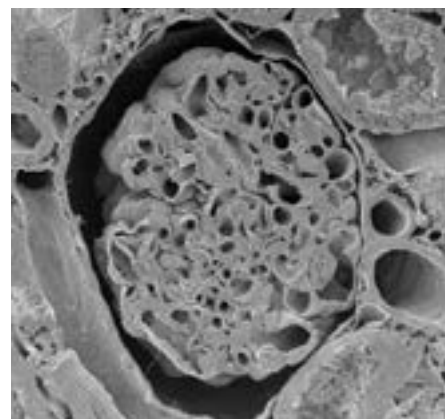
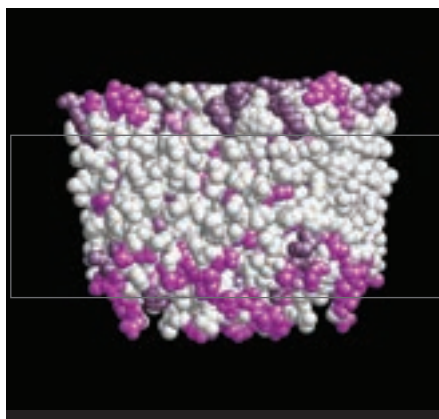
- 15 WOLF ENDRES
PETER HEINZ-ERIAN
JÖRN OLIVER SASS
**AMINOSÄUREN-
STOFFWECHSEL**



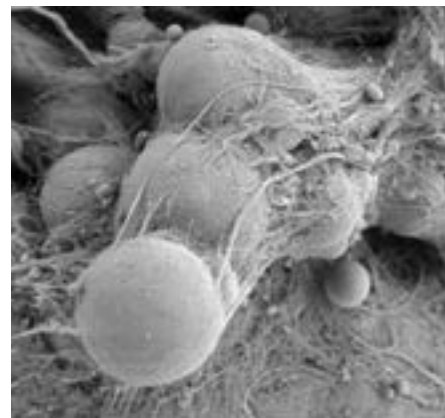
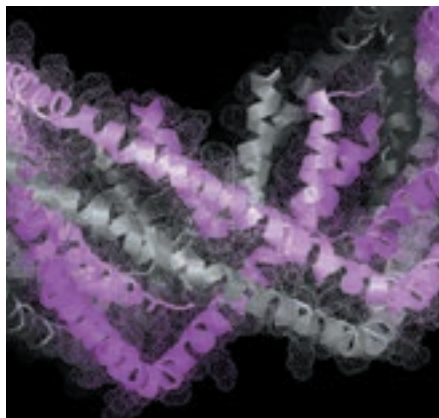
- 16 MANFRED SCHWEIGER
MONICA HIRSCH-
KAUFMANN
**NUCLEINSÄUREN-
STOFFWECHSEL**



- 17 RAINER GREGER
DONTSCHO KERJASCHKI
OTHMAR FÖRSTER
SIEGFRIED SCHWARZ
**NIERE -
WASSER- UND
ELEKTROLYT-
HAUSHALT**



- 18 JOSEF PATSCH
ANDREAS RITSCH
**LIPID-
STOFFWECHSEL**



Vitamin D-Rezeptor (PDB 1DB1)

Vitamin D und seine Metaboliten sind einige der Faktoren, die den Knochen vor Osteoporose schützen und so auch therapeutisch einsetzbar sind. Sie wirken über den Vitamin D-Rezeptor, von dem hier die *ligand binding domain* abgebildet ist. Man sieht das Vitamin D (magenta) spezifisch im Inneren des Proteins gebunden (ganz ähnlich wie Progesteron im Progesteron-Rezeptor, s. Kap. SIGNALING). Leichte Mutationen im Vitamin-D-Rezeptor können Ursache für Osteoporose sein, schwere für Knochenverformungen bei einer Pseudorachitis (= Pseudo-Vitamin-D-Mangel).

Chondrocyt

Der Chondrocyt ist hier in „seiner sog. Knorpelhöhle“ liegend zu sehen. Auffällig an dieser Zelle sind die zahlreichen Cytoplasmofortsätze (Oberflächenvergrößerung!), welche es dem Chondrocyt möglich machen, eine sehr große Menge an Knorpelmatrixproteinen (Kollagen 2, 9, 11) zu exocytieren. Die in diesem Bild eher amorphe Substanz rund um den Chondrocyt ist die sog. interterritoriale Substanz = Knorpelmatrix. Tatsächlich ist diese Matrix ein komplexes dreidimensionales Netzwerk von Kollagenfibrillen. In diese Matrix von „alten“ Fibrillen (d.i. außerhalb der Knorpelhöhle) werden die neue Kollagen-Proteine sezerniert, wo sie sich zu insolublen Fibrillen multimerisieren und in das Gefüge der alten „einweben“. Der hier zu sehende Spaltraum rund um den Chondrocyt ist ein Artefakt (schrumpfungsbedingt).

Sekretorische Phospholipase A2-Hexamer PDB 1KVO

Dieses Enzym ist ein hochkomplexes Hexamer. Jedes Monomer ist mit 4 Ca²⁺-Ionen besetzt sowie – in diesem Beispiel – auch mit einem Enzyminhibitor, 4-(S)-[(1-Oxo-7-phenylheptyl)amino]-5-[4-(phenylmethyl)phenylthio]pentansäure, komplexiert. Solche Ca²⁺-abhängigen, sekretorischen Phospholipasen agieren extrazellulär (z.U. von den nichtsekretorischen, welche für die Prostaglandinsynthese notwendig sind) und sind essentielle Inhaltsstoffe z.B. des Pankreassekrets, mit welchem Nahrungsfette aufgeschlossen werden, oder auch von Entzündungszellen, womit Zelldestruktion bewerkstelligt wird. Phospholipasen können auch schädlich sein und dies ließe sich durch geeignete Enzyminhibitoren verhindern und damit ein Symptom oder eine Krankheit bessern. Dazu muss man die Struktur des Enzyms kennen und verstehen.

Magenhauptzelle

In der Bildmitte ist ein längs getroffener und aufgeschnittener Drüsenschlauch in der Magenmucosa zu sehen. Zu beiden Seiten des Lumens sind im Cytoplasma der anliegenden Zellen sekretorische Vesikel (gefüllt mit Pepsinogen) zu sehen. Im Lumen selbst kann man ein Vesikel erkennen (Pfeil), bei welchem die Zellmembran bereits geöffnet ist und welches somit im Begriff ist, sich zu entleeren. Das Vesikel darunter ist noch intakt, aber imponiert schon als eine in das Lumen ragende Protuberanz.

P450 Side chain cleavage enzyme (PDB 1SCC)

Hepatocyten besitzen wie wenige andere Zellen ein endoplasmatisches Reticulum, das besonders reich an Enzymen ist. Diese verstoffwechseln mehr oder weniger alle kleinmolekularen Substanzen, Nahrungsstoffe wie auch Xenobiotica. Hierzu werden oxidative und reduktive sowie konjugative Schritte an diesen Substraten gesetzt, die die Produkte mehr hydrophil und damit renal ausscheidbar machen. Für erstere Funktion stehen die sog. gemischten Oxidasen/Reductasen zur Verfügung, von denen die meisten der P450-Superfamilie angehören, charakterisiert durch eine Häm-Gruppe im aktiven Zentrum, die als Sauerstoffdonator bzw. -akzeptor fungiert. Als Beispiel ist hier P450 *side chain cleavage enzyme* abgebildet (auch wenn dieses in der Leber eigentlich nicht vorkommt, sondern in Steroidhormon-produzierenden Zellen).

Zentralvenenleberläppchen

Die Balken von Leberzellen (Hepatocyten) laufen radiär auf die *Vena centralis* zu. Zwischen den Balken sind als schmale, dunkle Hohlräume die Lebersinus zu erkennen. Lebersinus stellen ein extrem erweitertes Kapillarbett dar, in welchem die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (Mischblut aus *A. hepatica propria* und *V. portae*) extrem herabgesetzt ist. Dies bildet die physikalische Voraussetzung, dass an den Hepatocyten molekulare Austauschprozesse ablaufen können, d.i. Moleküle aus dem Blut in die Hepatocyten aufgenommen und – umgekehrt – von diesen an das Blut abgegeben werden. Die dunklen Stellen (Pfeile) in der *Vena centralis* sind Einmündungsöffnungen der Sinus.

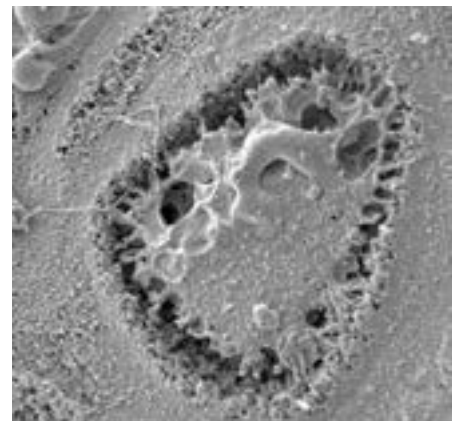
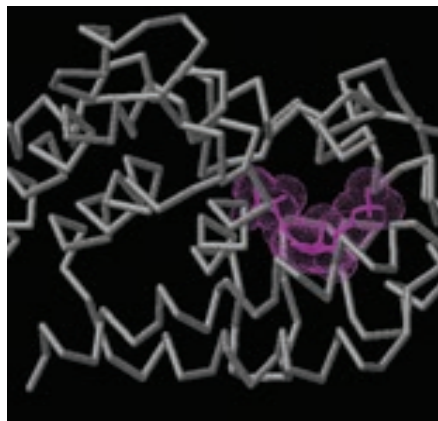
Hämoglobin-Dimer (PDB 2HBC)

Hämoglobin ist ein ausschließlich aus α -Helices aufgebautes tetrameres Protein (wovon hier nur ein Dimer gezeigt ist). In seinem Molekülzentrum befindet sich – als Dauerligand gebunden – in jedem Hämoglobin-Monomer ein Porphyrin mit einem zentralen Eisenatom (weiß dargestellt). Diese sog. Häm-Gruppe fungiert als O₂- bzw. CO₂-Akzeptor. Die O₂-Bindung im Hämoglobin-Tetramer gehorcht positiver Kooperativität. Hämoglobinopathien beruhen auf verschiedenartigen Deformationen der Molekülstruktur eines der mehreren Iso-Hämoglobine (OMIM 141900 u.a.).

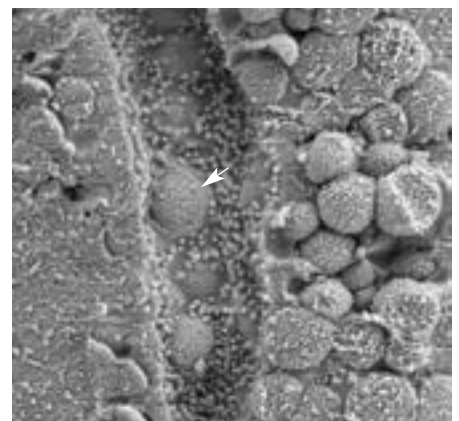
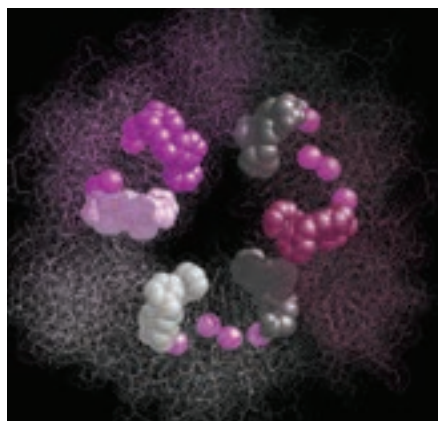
Milzsinus

Das Bild zeigt mehrere Erythrocyten, die gerade durch die Interzellularspalten eines Milzsinus-Endothels hindurchtreten. Das nämliche gilt auch für den links zu sehenden Lymphocyten. Dort ist der Interzellularspalt (Pfeil) zwischen zwei Endothelzellen besonders gut zu sehen.

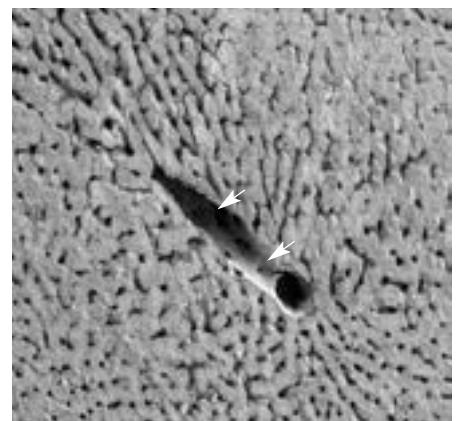
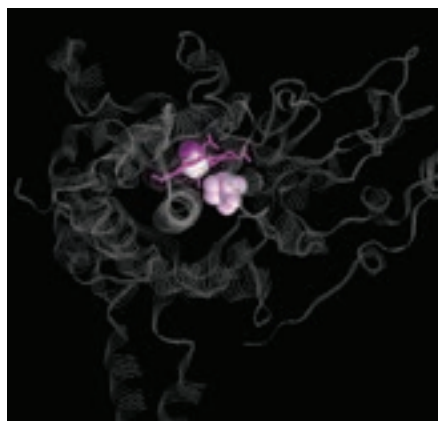
19 MEINRAD PETERLIK
**KNOCHEN- UND
 MINERAL-
 STOFFWECHSEL**



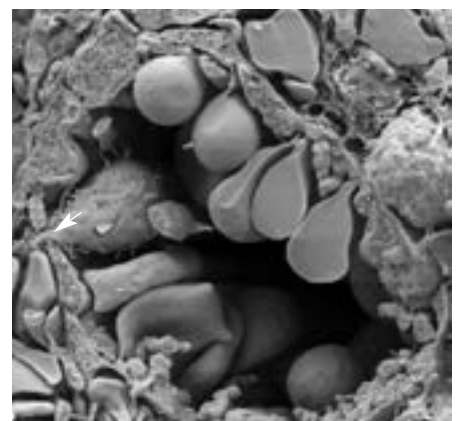
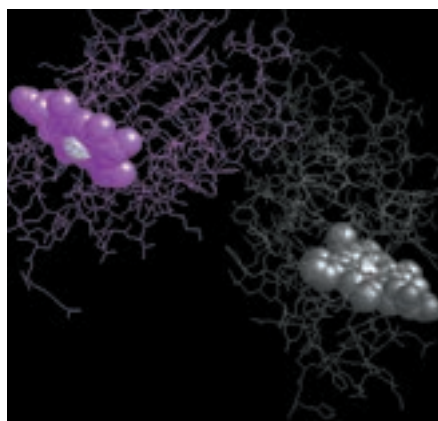
20 OTHMAR FÖRSTER
**GASTRO-
 ENTEROLOGIE**



21 MATHIAS PLAUTH
 KRISTIAN PFALLER
**LEBER-
 ERKRANKUNGEN**



22 EBERHARD GUNSILIUS
 CHRISTOPH GABL
 GÜNTHER GASTL
HÄMATOLOGIE



Adrenalin im Adrenozeptor

(PDB 1BRD)

Die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind die wichtigsten Transmitterstoffe des Sympathikus. Sie werden neuronal an die glatten Muskelzellen der Gefäße sowie an die Myofibrillen des Herzens herangebracht, wo sie über spezifische Rezeptoren („Adrenozeptoren“) gefäßverengend sowie Herzarbeit steigernd wirken, und damit den systemischen Blutdruck erhöhen. Adrenozeptoren gehören zur Superfamilie der 7-Transmembran-Helix-Rezeptoren. Gabe von Catecholamin-Agonisten im Schock wirkt lebensrettend. Gabe von Catecholamin-Antagonisten wirkt blutdrucksenkend. Hypertonie ist die wichtigste Ursache für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Arterie

Dieses Bild zeigt eine kleine Arterie. An der leichten Wellung des Endothels ist auszumachen, dass diese Arterie gerade etwas kontrahiert ist. In der unteren Hälfte des Bildes kann man gut die spindelförmige Gestalt der Endothelzellen erkennen, deren Längsachse in Strömungsrichtung liegt. Diese Anordnung bereitet den im Gefäß schwimmenden Blutzellen ein Minimum an Behinderung und Strömungswiderstand. Bei dauerndem Bluthochdruck kann sich die Fältelung des Endothels weiter erhöhen und dadurch der Widerstand auch.

Fibronectin + RGD (Arg-Gly-Asp)-Motiv

(PDB 1FNF)

Fibronectin ist ein Vertreter der sog. extrazellulären Matrixproteine. Wenn Fibronectin – alleine oder zusammen mit anderen solcher Proteine – pathologisch vermehrt exprimiert und sezerniert wird, kommt es zur Fibrose von parenchymatösen Organen. Fibrose der Lunge führt zur Einschränkung der Atemtätigkeit und letztlich zum Tod.

Alveolen

Man erkennt in diesem Bild zwei übereinander liegende, aufgeschnittene Alveolen. Zwischen diesen befindet sich das sog. Interalveolareseptum und darin wieder die Kapillaren (im Bild hier ebenfalls angeschnitten), die das sauerstoffarme Arterienblut heranbringen und das sauerstoffreiche Venenblut wieder zurück zum Herzen bringen. In der unteren Alveole sieht man links oben (Pfeil) einen Alveolar-Makrophagen (größer dargestellt weiter vorne im Kapitel 10B). In der oberen Alveole erkennt man die offenen Verbindungen zwischen zwei Alveolen, die das Interalveolareseptum quasi durchbohren und einen *shunt* darstellen. Hierdurch geht Luft wie auch *surfactant*.

Cadherin

(PDB 1NCG)

Adhäsionsproteine sind multimodular aufgebaut. Ein solches sog. Cadherin-Modul ist hier zu sehen. Adhäsionsproteine verbinden nebeneinander liegende Zellen miteinander und garantieren so ihren Zusammenhalt. Die Integrität der Epidermis basiert auf zahlreichen solcher Zell-Zell-Kontakte. Desintegration solcher Kontakte – durch Mutation oder durch Antikörper ausgelöst – führt zu Hautkrankheiten.

Epidermiszellen

Das Bild zeigt die Unterseite der Epidermis. Die Basalmembran ist in diesem Präparat entfernt worden, sodass die Zellen der untersten Schicht zu sehen sind. Das nach unten weisende Gebilde stellt ein Haar dar, von welchem die außen liegende sog. Wurzelscheide entfernt worden ist. Epithelzellen der Haut liegen dicht an dicht und sind untereinander durch zahlreiche direkte Kontakte verbunden (in diesem Bild nicht zu sehen). Zellkontakte zwischen Hautepithelzellen sind unerlässlich für die Gesamtreiß- und Druckfestigkeit der Haut. Sind diese Kontakte aufgehoben oder gestört, resultieren Blasen. Rechts oben (Pfeil) sieht man eine LANGERHANS-Zelle, wie sie sich gerade zwischen zwei Epithelzellen hindurchzwängt, um ein Lymphgefäß zu erreichen (s. Bild weiter vorne in Kapitel IMMUNSYSTEM)

Antikörper-Fab-Fragment + Trinucleotid TTT

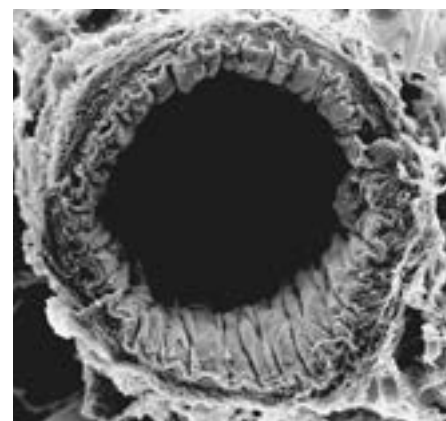
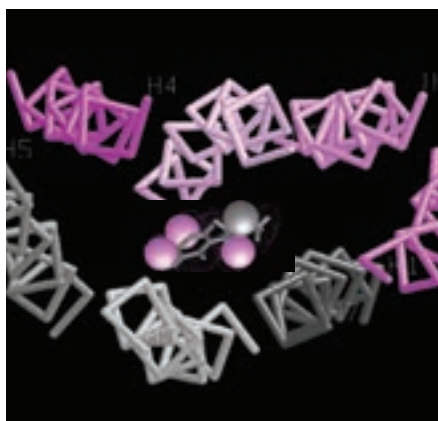
(PDB 1CBV)

Antikörper (AK) werden von Plasmazellen produziert und sezerniert. AK besitzen eine Y-förmige Architektur und bestehen aus je zwei schweren (magenta) und zwei leichten Ketten (grau). Beide Ketten bestehen aus hintereinander gereihten sog. Immunglobulin-*like* Modulen mit β -Faltblattstruktur. Jeweils zwei solcher Module aus beiden Ketten bilden zusammen einen Fab-Zylinder (hier im Bild), in dessen N-terminaler Vertiefung (rechts im Bild) ein Antigen bzw. ein Teil davon (= Epitop) geeigneter Größe und Form Platz hat und gebunden wird. Es gibt unendlich viele verschiedene Antikörper, die prinzipiell gegen jedes beliebige Molekül dieses Universums gerichtet sein können, so auch gegen DNA. Anti-DNA- und Anti-nukleäre AK sind pathognomonisch für Kollagenosen.

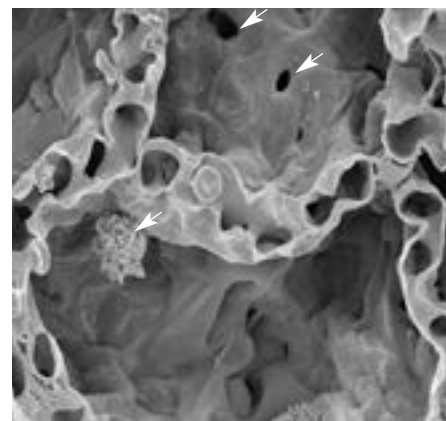
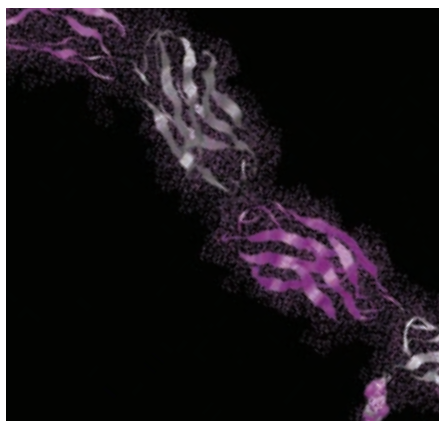
Kollagenfaser

Kollagenfasern sind Proteine und werden bei rheumatischen Erkrankungen durch von Entzündungszellen freigesetzte spezielle Proteasen, d.i. Kollagenasen, „systematisch“ zerstört. Damit werden Gelenkscapseln, Knorpel u.a. Bestandteile der Gelenke in ihrer Struktur pathologisch verändert, was Funktionseinschränkungen und Schmerzen mit sich bringt. Das Insert zeigt, dass eine Kollagenfaser aus vielen einzelnen Kollagenfibrillen besteht, welche wiederum aus Tropokollageneinheiten aufgebaut sind. Jede Tropokollageneinheit ist ein Homo- oder Heterotrimer aus einzelnen Kollagenproteinen, die sich über einen Großteil tripelhelikal miteinander verdrillen. Tropokollageneinheiten sind in Längsrichtung versetzt aneinander gefügt, sodass im elektronenoptischen Bild und bei der gewählten Färbung ein Muster mit einer deutlich erkennbaren Periodizität sichtbar wird.

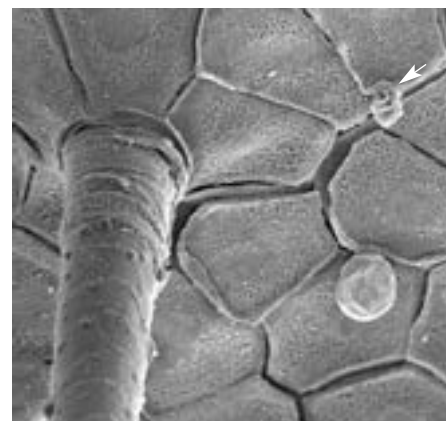
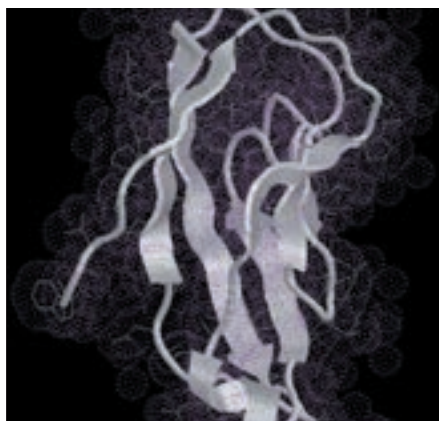
23 SEVERIN SCHWARZACHER
 FLORIAN HINTRINGER
 OTHMAR PACHINGER
**HERZ UND
 KREISLAUF**



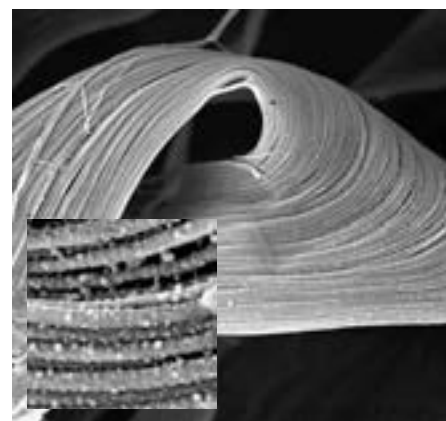
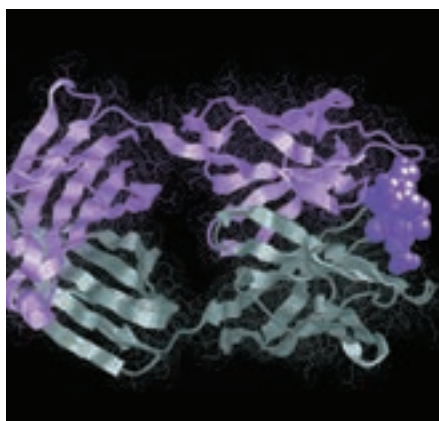
24 FRIEDRICH KUMMER
 WOLFGANG ROLF POHL
**LUNGE UND
 ATMUNG**



25 PETER FRITSCH
 NIKOLAUS ROMANI
HAUT



26 PETER PIETSCHMANN
 JOSEF S. SMOLEN
**RHEUMATISCHE
 ERKRANKUNGEN**



Charybdotoxin (PDB 1BAH)

Charybdotoxin (kleines Bild) (im Gift des Skorpions *Leiurus quinquestriatus* enthalten) blockiert spannungsabhängige Kaliumkanäle in Nerven- und Muskelzellen und kann so – durch Verhinderung der Repolarisation – zu Dauerkontraktion des Herzens und damit zum Tod führen. Viele sog. Stressproteine werden auch unter Hitzeeinwirkung auf eine Zelle von dieser exprimiert (daher *heat shock proteins*, HSP) und wirken als *chaperones* für die korrekte Faltung von Proteinen, z.B. das hier gezeigte GroEl (= HSP60), indem sie diese in ihrem Zentrum einschließen. „Stress“ hat eine physikalisch-chemische und auch psychische Facette. Der Angriff eines Skorpions oder sonst eines giftigen und gefährlichen Tieres kann im eigentlichen wie im übertragenen Sinne als *der* archetypische Stressor schlechthin angesehen werden.

GroEl (PDB 1OEL)**Nebenniere**

Das Nebennierenmark schüttet in Stresssituationen Adrenalin aus und die Nebennierenrinde Cortisol. Beide Hormone sind essentiell für das Überleben eines gestressten Organismus. Eine solche Sekretion, die über das normale Ausschüttungsmaß hinausgeht, kann zu psychosomatischen Krankheiten führen (siehe nächstes Kapitel). Dieses Bild zeigt genau die Grenze (weiße Linie) zwischen Rinde (rechts oben) und Mark (links unten) an. Typisch für die Rinde sind die zahlreichen Kapillaren, an denen die Epithelzellen anliegen und in welche diese ihre Steroidhormone abgeben (s. Bild weiter vorne, Kap. HORMONSYSTEM). Im Mark wiederum sind es größere, weitlumige Venen, die das Adrenalin der chromaffinen Nebennierenmarkszellen „sammeln“ und hocheffizient abtransportieren.

Morphin

Dieses Molekül gehört zu den ältesten der Menschheit bekannten psychoaktiven Substanzen. Es ist ein rigide gebautes, sesselförmiges Alkaloid, das aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) gewonnen wird. Morphine interagieren mit Opiat-Rezeptoren in verschiedenen Arealen des ZNS. Opiat-Rezeptoren sind meist präsynaptisch lokalisiert und wirken dämpfend. Morphine repräsentieren die wichtigsten schmerzhemmenden Medikamente. Heroin, ein Morphin-Derivat, ist ungeeignet, psychische Probleme zu lösen.

Nervenzell-Netzwerk

In diesem Bild sieht man in Kultur befindliche Nervenzellen. Die runden Gebilde sind die Somata (= Perikarya) einzelner Nervenzellen. Von jeder dieser gehen strahlenförmig Fortsätze ab, welche miteinander synapsenartig kommunizieren. Bei der hier (schon unter Gewebekulturbedingungen) sichtbaren Vielfältigkeit und Komplexität an Verbindungen (*networking, degree of wiring*) ist es vorstellbar, dass hierbei Fehler vorkommen können, die Grundlage für psychische und psychosomatische Erkrankungen sein können.

Telomer-Binding Protein**(PDB 1OTC)**

Telomere sind repetitive TTTTAGGGG-Sequenzen an den Enden der Chromosomen. Sie schützen diese vor Exonucleasen-Angriff wie auch vor spontaner Aneinanderlagerung. Ein solches *repeat* dient als *primer* für die DNA-Replikation vor einer Zellteilung und wird danach deletiert. Mit jeder Mitose verkürzt sich somit die Gesamtlänge der Telomere, bis sich eine Zelle nicht mehr teilen kann: „innere Uhr“ der zellulären Seneszenz. Das hier abgebildete Enzym Telomerase, eine Desoxyribonucleotidyltransferase bzw. reverse Transcriptase, kann diesen „Defekt“ wieder nachsynthetisieren. Dieses Enzym wird aber nur in embryonalen Stamm-, in Keim- sowie in Tumorzellen exprimiert. In Letzteren vermitteln sie Langlebigkeit. Telomerase-Inhibitoren können zur Tumorthherapie eingesetzt werden.

Apoptose

Im Alter gehen mehr und mehr Zellen in Apoptose. Apoptose ist eine der 4 fundamentalen, „besonderen“ Leistungen einer Zelle. Hier ist eine Tumorzelle zu sehen, die sich in Apoptose befindet. Die Ränder der Zelle zeigen sog. *apoptotic bodies*, Abschnürungen der Zellmembran, die desintegrierte innere Zellbestandteile enthalten. Auffällig ist, dass die hier gewählte Tumorzelle (HeLa-Zelle, s. weiter vorne, Kap. MALIGNNE NEOPLASMIEN) zahllose Fortsätze besitzt, zwischen denen sich einzelne, kleine Membranareale (*blebs*) quasi Luftballon-artig vorstülpen (*blebbing*) und dadurch zu *apoptotic bodies* abschnüren.

Cytochrom b**(PDB 1BCC)**

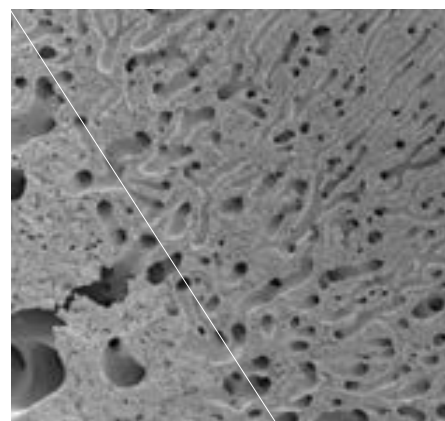
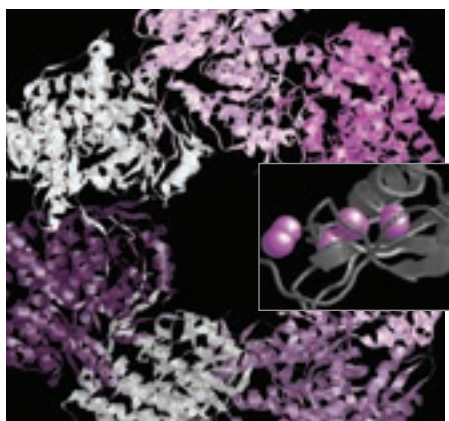
Cytochrom b (mitochondrial encodiert) ist eines der Atmungskettenkomplex III-Enzyme. Es „beherbergt“ in seinen im Inneren gelegenen *pockets* 2 Häm-Gruppen (dunkelmagenta), die für den Elektronentransfer essentiell sind. Zusätzlich muss der Kofaktor Ubiquinon (hellmagenta) gebunden werden, dessen Bindungsgrube jedoch oberflächlicher und in Nachbarschaft zu dem einen Häm-Bindungspocket gelegen ist. Ubiquinon wird über ein vom Schleimpilz bis zum Mensch hochkonserviertes Ser36 („Q1-site“) an das Cytochrom b gebunden. Eine Mutation dieses Ser36 ist eine der Ursachen für eine Mitochondriopathie. Antimycin A ist ein Pilzgift, das genau an dieser Q1-site auch (zufällig) bindet und so die Positionierung des Ubiquinons darin stört.

Fossile Kieselalge

Dieses Bild zeigt das anorganische („steinerne“) Gerüst eines vor Jahrmillionen gelebthabenden Organismus (Fundort Tiroler Kalkalpen). Kieselalgen gehören zum Phytoplankton. Man sieht in dem kugeligen Gehäuse zahlreiche Öffnungen, darin weitere, räumlich versetzte, innere Gehäuse, wieder mit Öffnungen ausgestattet. Dadurch, dass diese anorganischen Gehäuse für die sie fressenden Meeresbewohner unverdaulich waren und sind, mussten diese Kieselalgen im Meer akkumulieren und tun es weiter noch. Auf diese Weise tragen sie – so winzig klein sie auch sein mögen – „in Summe“ aber – zum Aufbau der Gebirge bei.

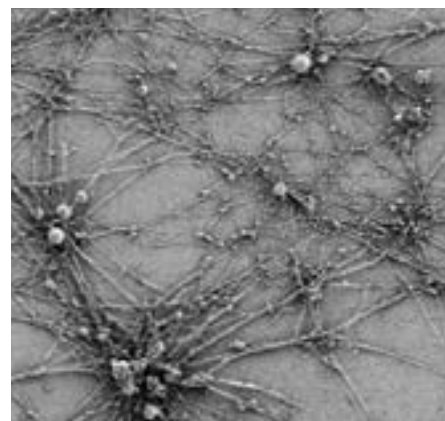
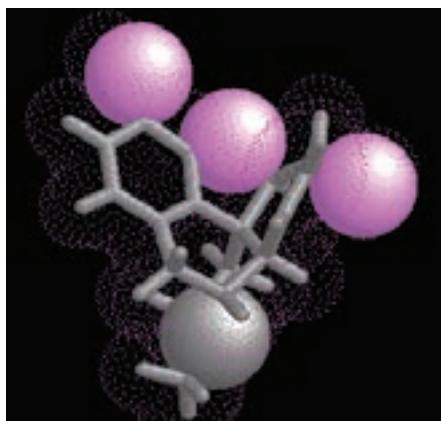
27 PETER M. LIEBMANN
INGO RINNER†
PETER M. ABUJA
KONRAD SCHAUENSTEIN†

STRESS



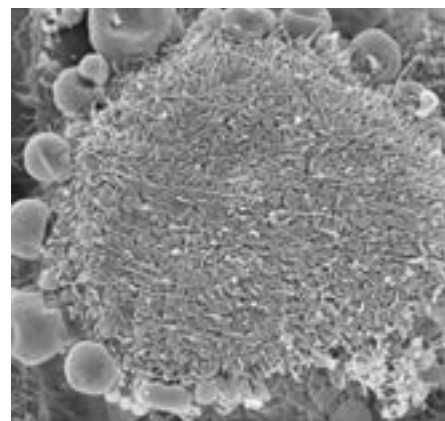
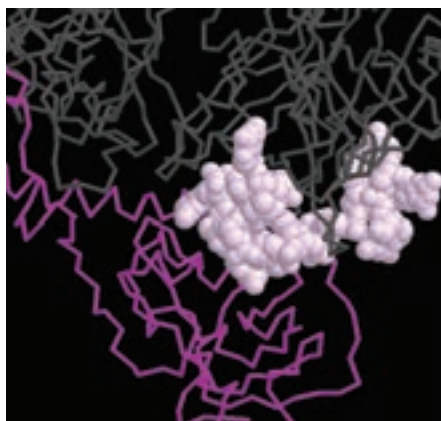
28 GERHARD SCHÜSSLER
ANDREAS THIEL

PSYCHOSOMATIK

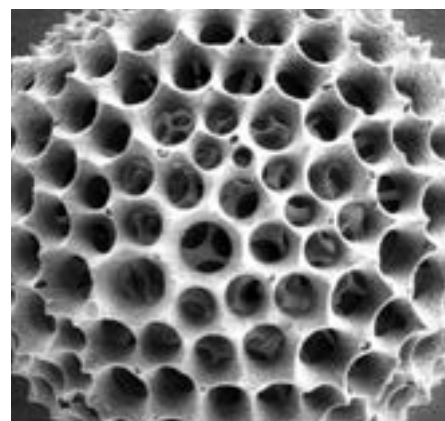
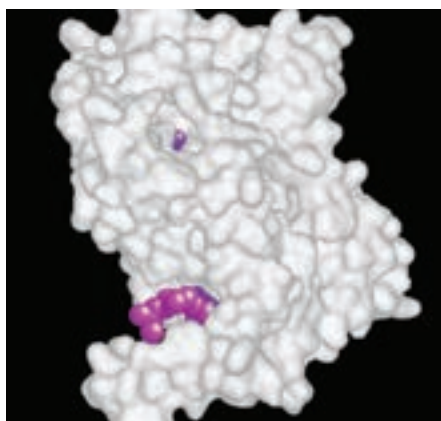


29 GEORG WICK
PETER BERGER
BEATRIX GRUBECK-
LOEBENSTEIN

ALTERN



30 SIEGFRIED SCHWARZ
APPENDIX



1

SIEGFRIED SCHWARZ DIAGNOSTIK

1	Prinzipien der Diagnostik
1.1	In vivo-Diagnostik: Anamnese, Einfache körperlich-klinische Untersuchungen, Verdachtsdiagnose, Invasivität, Indikation – <i>informed consent</i> – <i>compliance</i> , Dokumentationspflicht – Archivierung – Arztgeheimnis – Datenschutz, Differentialdiagnostik, Diagnostische Algorithmen, Diagnostische Sensitivität und Spezifität
1.2	<i>In vitro</i> -Diagnostik, Analytische Verlässlichkeit (<i>reliability</i>), Praktikabilität (<i>practicability</i>), Qualitätskontrolle – Akkreditierung, Präanalytik – Analytik – Postanalytik
2	Techniken der Diagnostik
A	Abklärung eines Phaeochromocytom-Verdachts
2.1	Bildgebende Verfahren, Sonographie (Ultraschall, <i>ultrasound</i> , US), Röntgen (XR), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRI), Positron-Emissionstomographie (PET), Scintigraphie – SPECT, Herstellung (<i>labeling</i>) eines <i>tracers</i> , Kombinationsverfahren
2.2	Molekulare Diagnostik/Analytik/Therapie, Das molekulare Paradigma der Diagnostik, <i>Molecular medicine</i> , Radiotherapie, <i>Molecular Imaging</i> , Datenmanagement, Genetische Ursachen, Nichtgenetische Ursachen, Analytabnormitäten – Zusammenfassung
B	Abklärung einer Galactorrhoe
2.3	Klassifikationen endokrinologischer Erkrankungen, Endokrinologische Achsen, Endokrinologische Kompartimente
2.4	Provokationstests (<i>Dynamic testing</i>), Endokrinologische Stimulationstests, Endokrinologische Suppressionstests, Endokrinologische Kombinationstests
2.5	Endokrinologische Zeitprofile, Pulsatile Sekretion, Diurnale Rhythmik, Mensale Rhythmik, Schwangerschafts-Monitoring, Tumor-Monitoring, <i>Drug Monitoring</i> , Altersabhängigkeit, Alters-Monitoring, Andere „träge“ Parameter
C	Abklärung eines Hereditären Angioödems
3	Labordiagnostik
3.1	Immunoassays vs. Funktionelle Assays
3.2	Immunoassays für lösliche Analyte, Kompetitive Immunoassays – der RIA, Nichtkompetitive Immunoassays – der IRMA <i>Point of Care Testing</i>
3.3	Immunologische Tests für Analyte an/in Zellen und Geweben, Immunfluoreszenz (IF)-Tests, Immunhistochemie, FACS-Analysen und - <i>sorting</i> CD-Proteine: Diagnostische vs. biologische Bedeutung Blutgruppen-Antigene: Diagnostische vs. biolog. Bedeutung Nichtimmunologische Fluoreszenzmikroskopie, Statische Analysen, Dynamische Analysen, <i>Green fluorescent protein</i> (GFP), <i>Fluorescence Resonance Energy Transfer</i> (FRET)
3.4	
D	Mamma-/Prostata-Carcinom, Rezeptor-Status
3.5	Steroidrezeptor-Assays, Immunhistologie, Autoradiographie, Radioligandassays (RLA), Gel- <i>shift</i> -Assay, Transaktivierungs-Assay, ER-Assays – Zusammenfassung, Prostata-Carcinom – Androgen-Rezeptor (AR)
3.6	Weitere funktionelle Assays
E	Sekundärer Hypogonadismus
	Chromosomen- oder Cytogenetische Untersuchungen, Sequenzanalyse, Rezeptor-Assay, Bioassays, <i>In vitro</i> -Bioassay, <i>In vivo</i> -Bioassay
F	Lazy Leucocyte Syndrome
3.6.5	Bioassays zur Medikamenten-Testung Leitlinien für gute Diagnostik Kritische Anmerkungen zur Diagnostik Pränatal-/Präimplantationsdiagnostik

2

HANS-GEORG KRAFT, HANS-CHRISTOPH DUBA HUMANGENETIK

1	Einleitung
2	Genetische Begriffe
3	Chromosomale Erkrankungen – Cytogenetik
3.1	Grundlagen der Cytogenetik
3.1.1	Der menschliche Chromosomensatz
3.1.2	Darstellung und Charakterisierung menschlicher Chromosomen
3.1.2.1	Kulturverfahren
3.1.2.2	Bandierungstechniken
3.1.2.3	Fluoreszenz- <i>In Situ</i> -Hybridisierung – FISH
3.1.3	Nomenklatur
3.1.4	Chromosomenaberrationen
3.2	Chromosomenaberrationen in der Pränataldiagnostik
3.2.1	Häufige chromosomale Anomalien
3.2.1.1	Triploidie
3.2.1.2	Trisomie 13 (PÄTAU-Syndrom)
3.2.1.3	Trisomie 18 (EDWARDS-Syndrom)
3.2.1.4	Trisomie 21 (DOWN-Syndrom)
3.2.1.5	TURNER-Syndrom
3.3	Chromosomenaberrationen in der Postnataldiagnostik
3.3.1	Mikrodeletionssyndrome
3.3.2	Balancierte Chromosomentranslokationen
3.3.3	Geschlechtschromosomale Aberrationen
3.3.3.1	Triple X-Syndrom
3.3.3.2	KLINEFELTER-Syndrom
3.3.3.3	XXY-Syndrom
3.3.3.4	<i>Fragile X</i> -Syndrom (MARTIN BELL-Syndrom)
3.4	Tumorcytogenetik
4	Monogene Erbkrankheiten
4.1	Autosomal dominante Erbkrankheiten
4.1.1	<i>Trinucleotid-repeat</i> (TNR)-Expansionserkrankungen
4.2	Autosomal rezessive Erbkrankheiten
4.3	X-chromosomale Erbkrankheiten
5	Multifaktorielle Erbkrankheiten
5.1	Multifaktorielle Erkrankungen mit Schwellenwerteffekt
5.2	Genetik der coronaren Herzerkrankungen
5.3	Genetik von Krebserkrankungen
5.3.1	Chromosomeninstabilität und Krebs
5.3.2	Definierte chromosomale Aberrationen als Ursache für Neoplasien
5.3.3	p53
6	Mitochondriale Erbkrankheiten
7	Genetische Beratung

3A

ERNST WAGNER

GENTHERAPIE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE METHODEN

- 1 **Einleitung**
- 2 **Gentransfermethoden**
 - 2.1 Nichtvirale, synthetische Gentransfermethoden
 - 2.2 Physikalische Methoden
 - 2.3 Virale Gentransfermethoden
 - 2.4 Synthetische Gentransferkomplexe
- 3 **Wirkungsmechanismen**
 - 3.1 Direkte Mechanismen
 - 3.2 Indirekte Mechanismen
- 4 **Gentherapie: Indikationen und klinische Studien**
 - 4.1 Gentherapie monogener Erkrankungen
 - 4.2 Gentherapie bei Infektionskrankheiten
 - 4.3 Gentherapie bei Krebs
- 5 **Ausblick**

3B

REINHARD KOFLER, ANDREAS VILLUNGER, SIEGFRIED SCHWARZ

GENTHERAPIE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE METHODEN

- 1 **Einleitung**
- 2 **Grundvoraussetzungen für die Gentechnologie** (KOFLER)
 - 2.1 Enzyme in der Gentechnologie
 - 2.1.1 Restriktionsendonucleasen
 - 2.1.2 DNA-Polymerasen
 - 2.1.3 Weitere Enzyme
 - 2.2 Vektoren
 - 2.2.1 Plasmide
 - 2.2.2 Bakteriophagen
 - 2.2.3 Weitere Vektorsysteme
 - 2.3 Standardverfahren in der Gentechnologie
 - 2.3.1 Isolierung von Nucleinsäuren
 - 2.3.2 Synthese von Nucleinsäuren
 - 2.3.3 Markierung von Nucleinsäuren
 - 2.3.4 Nucleinsäureaufreinigung n. Größe (Gelelektrophorese)
 - 2.3.5 Nucleinsäurehybridisierung, Sonden
 - 2.3.6 *Polymerase Chain Reaction* (PCR)
 - 3 **Spezielle molekularbiologische Methoden**
 - 3.1 Genklonierung
 - 3.1.1 Genomische Klonierung
 - 3.1.2 cDNA-Klonierung
 - 3.1.3 *Screening*-Verfahren
 - 3.2 Nucleinsäuresequenzanalyse
 - 3.3 *In situ*-Hybridisierung
 - 3.4 *Southern-Blot*-Analyse
 - 3.5 *Northern-Blot*-Analyse
 - 3.6 *Western-Blot*-Analyse
- 4 **Gentherapie und gentechnologisch hergestellte Pharmaka**
- 5 **Transgene und *Knock out*-Tiere** (VILLUNGER)
- 6 **Gentechnologie-basierte Systemansätze** (SCHWARZ)
 - 6.1 *Micro-Array*-Techniken
 - 6.1.1 *Expression-Profiling*
 - 6.1.2 *Bioinformatics*
 - 6.1.3 Genotyping
 - 6.2 Andere Methoden zur Mutationsanalyse
 - 6.3 Andere Methoden zur Genexpressionsanalyse
 - 6.4 RNA-Interferenz (RNAi)-Technik
 - 6.5 *Proteomics*
 - 6.6 Stammzellen
 - 6.7 *Functional genomics*
 - 6.8 *Pharmacogenetics, Pharmacogenomics*
 - 6.9 *Drug discovery* – alte Medikamente neu gesehen
 - 6.10 *Metabonomics*

4

HEIDE S. CROSS, DONTSCHO KERJASCHKI, MARGIT PAVELKA
ZELLPHYSIOLOGIE, ZELLPATHOLOGIE

- 1 **Einleitung**
- 2 **Die Plasmamembran**
 - 2.1 Struktur
 - 2.2 Aufbau
 - 2.2.1 Membranlipide
 - 2.2.2 Membranproteine
 - 2.3 Funktion
 - 2.3.1 Membranfluidität
 - 2.3.2 Membrantransport
 - 2.3.3 Plasmamembranrezeptoren
 - 2.3.4 Zellkontakte – Interzellularverbindungen
- 3 **Der Zellkern**
 - 3.1 Aufbau des Zellkerns
 - 3.1.1 Die Kernmembran
 - 3.1.2 Der Nucleolus
 - 3.1.3 Das Chromatin
- 4 **Das Cytoplasma**
 - 4.1 Das biosynthetische System der Zelle
 - 4.1.1 Endoplasmatisches Reticulum
 - 4.1.2 ER-GOLGI-Intermediäres Kompartiment (ERGIC)
 - 4.1.3 GOLGI-Apparat und *Trans*-GOLGI-Netzwerk
 - 4.1.4 Sekretion
 - 4.2 Das Endocytosesystem der Zelle
 - 4.2.1 Phagozytose
 - 4.2.2 Pinocytose
 - 4.2.3 Rezeptor-gesteuerte Endocytose
 - 4.2.4 Potocytose
 - 4.3 Lysosomen – Lysosomales System
 - 4.4 Mitochondrien
 - 4.5 Peroxisomen
 - 4.6 Das Cytoskelett
 - 4.6.1 Das Actinfilament-System
 - 4.6.2 Intermediärfilamente
 - 4.6.3 Mikrotubuli
 - 4.6.4 Motorproteine und CLIP
- 5 **Zellteilung**
- 6 **Apoptose**