

Zusammenfassung Humanbiologie I

Inhalt

1.	Allgemeines zur Humanbiologie.....	5
	Warum?	5
2.	Zellbiologie	6
	Geschichtliches und Technisches	6
	Zellaufbau	7
	• Zytoplasma	8
	• Zellmembran	8
	• Zellkern	10
	• Endoplasmatisches Reticulum (ER)	11
	• Mitochondrium	11
	• Golgi-Apparat	12
	• Lysosom	12
	• Peroxisom	13
	• Ribosomen	13
	• Zytoskelett	13
	• Kultivierung von Zellen	16
	Molekulare Bausteine von Zellen	16
	• Proteine	17
	• Lipide / Fettsäuren	18
	• Polysaccharide	19
	• Kohlenhydrate	19
	• Glucose	20
	Genetische Informationen.....	21
	• Desoxyribonukleinsäure - DNA.....	21
	• Ribonukleinsäure - RNA.....	24
	Zellzyklus.....	25
	• Mitose.....	25
	• Meiose	30
	• Zellalterung und Zelltod	30
	• Stammzellen	33

	Zellkontakte	38
	• Zellverankerung in der Extrazellulärmatrix (ECM)	38
	• Zelladhäsion.....	39
	Wachstums und Differenzierungsfaktoren	41
	Genexpression	42
	• Transkription	43
	• Translation.....	43
	Signaltransduktion.....	44
	• Signalweitergabe	45
	• Sensormoleküle in der Zellmembran	46
	• Second Messenger	47
	• Signalübertragung im Nervensystem	47
3.	Zellphysiologie	48
	• Biologische Membranen.....	48
	• Plasmamembran-Transport	50
	Elektrische Kommunikation.....	53
	• Elektrische Membraneigenschaften.....	53
	• Elektrophysiologie	53
	• Elektrosignaling	54
	Biochemisches Signaling.....	55
	• Rezeptoren	55
	• Second Messenger	56
	• Ca ²⁺ Signaling	57
	• Synaptische Übertragung	58
	Bewegung	58
	• Molekulare Motoren	58
	• Zellmotilität	62
4.	Histologie.....	64
	Epithelgewebe	64
	• Einteilung.....	64
	• Oberflächen- oder Drüsenepithel	65
	• Drüsenepithel	66
	• Krankheit: Mukoviszidose	68
	• Resorptions- und Transportepithel	68

• Neuro- und Sinnesepithel.....	69
Binde- und Stützgewebe.....	69
• Funktion.....	69
• Aufbau	69
• Knochen.....	70
Muskelgewebe.....	74
• Herzmuskelgewebe	75
• Skelettmuskulatur	75
• glatte Muskulatur	79
• Herzmuskulatur	79
Nervengewebe	81
• Funktion des Nervengewebes	81
• Unterteilung	81
• Definition	81
• Haupttypen von Nerven	82
• Neuron.....	82
• Neuroglia/Gliazellen.....	83
• Astrozyten	84
• Erregungsleitung	84
Regeneration im PNS.....	84
• Synapsen.....	85
• Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfasern	85
• Elektrische Isolation	86
• Organisation von Nervengewebe.....	86
• Gehirnentwicklung	87
• Liquor.....	89
• Peripheres Nervensystem (PNS).....	89
• Krankheiten	89
• Pharmaka und Toxine.....	90
5. Humangenetik	91
• Häufigkeit angeborener Entwicklungsstörungen	91
• Beschreibung von Genen - Nomenklatur	91
• Chromosomenpräparation.....	92
• Einteilung von Chromosomenstörungen	93

• Chromosomenstörungen	94
• Translokationen.....	94
• Triploidie.....	95
• Erkrankungen	96
Uniparentale Disomie (UPD)	97
Merkmale bei verschiedenen Erbgängen.....	99
• Erkrankungen	99

1. Allgemeines zur Humanbiologie

Warum?

- Voraussetzung für die Entwicklung medizintechnischer Hilfsmittel
- technisches Produkt kann nur funktionieren, wenn man weiß, was es im Detail können muss

Beispiele:

- visuellen System: künstliche Hornhaut (= Keratoplastik)
- audiellen System: Cochlea Implantat --> stimuliert Hammer und Amboss
- im Herz-Kreislauf-System: Herzschrittmacher, Stents, Ersatz von Blutgefäßen
- im Bewegungsapparat: Wichtig: Gelenkerhalt vor Gelenkersatz
 - Gelenkerhalt: Pridie-Bohrung, Mikrofrakturierung, Mosaikplastik, Autologe Chondrocyten-Transplantation (ACT, Tissue Engineering -> *Knorpelentnahme, Zellisolation, Zellvermehrung, Transplantation*)
 - Gelenkersatz: Prothesen

2. Zellbiologie

Geschichtliches und Technisches

1665 Robert Hooke „*Micrographia*“ Beschreibung von Zellen des Korkgewebes

1838 Matthias Schleiden: „Pflanzen bestehen aus einer Vielzahl von Zellen“ --> **Zellenlehre**

1839 Theodor Schwann: „Auch tierisches Gewebe ist aus Zellen aufgebaut“

1879: Lichtmikroskop/Lasermikroskop --> **200 nm**

1999: NanoMikroskopie (STED) --> **<200 nm**

1931: Elektronenmikroskopie (Ernst Ruska) --> **>0,1 nm**

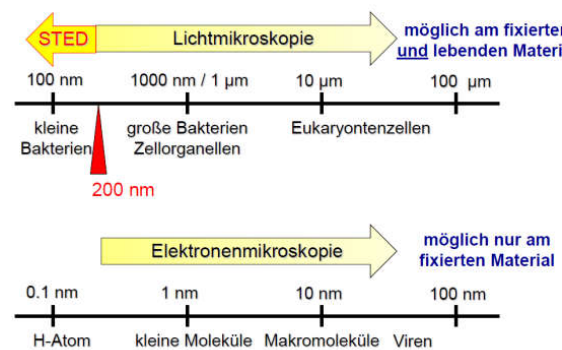
Rasterelektronenmikroskop: Oberfläche wird mechanisch abgetastet --> Strukturen im Nanobereich

Zentrifuge: Anreicherung von Substanziellen Strukturen (*Dichtegradienten*)

Polymerase-Kettenreaktion (PCR): Synthese und Vervielfachung von DNA-Molekülen

Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP): Trennung der DNA-Fragmente im elektrischen Feld mittels Gelelektrophorese (*DNA-Analytik*)

MicroArray-Technologie: Analyse des Genexpressionsprofils zur Bestimmung des individuellen Ansprechens auf eine Therapie



Größenordnungen:

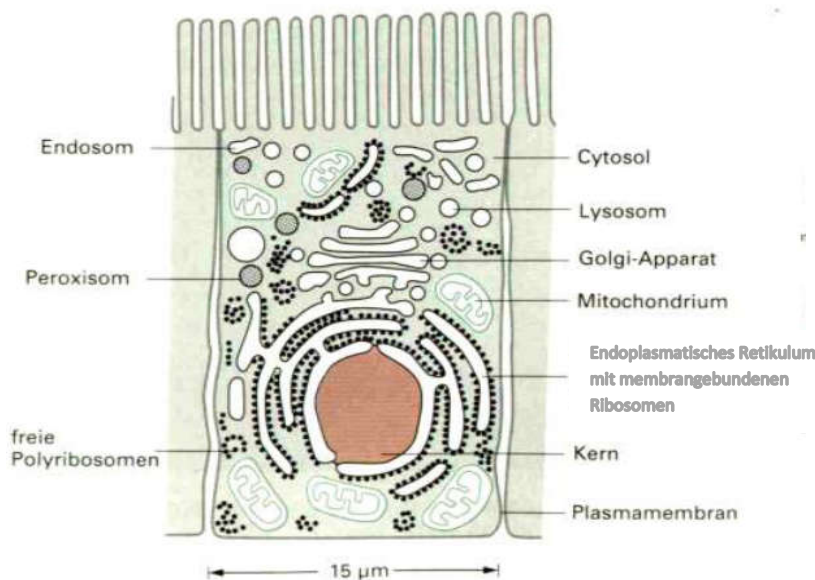
Zellbiologische Komponente	Durchmesser/Größe
Wasserstoffatom	0,1 nm
Aminosäuren	0,3 nm
Zuckermolekül	0,3 nm
Nukleotide	0,5 nm
Proteine	2 - 15 nm
DNA	Ø 2 nm
	Länge: ca. 5 cm im Chromosom
Viren	0,01 - 0,1 µm
Bakterien	0,1 - 1 µm
menschliche Zelle	10 - 50 µm
Erythrozyt	7,5 µm
Spermatozoon	6 µm
Eizelle	150 µm
Motorneurone	5 cm - 1 m
Subzelluläre Strukturen	Durchmesser/Größe
Ribosomen	23 - 25 nm
Zytoskelettelemente	6 - 25 nm
Membranhüllte Organellen	0,1 - 5 µm
Zellkern	5 µm
Chromosomen	1 - 5 µm

Zellaufbau

Kennzeichen lebender Zellen

- entstehen aus anderen Zellen
- beinhaltet den kompletten Satz an Erbanlagen
- Informationsfluss immer in Richtung DNA - Protein (*zentrales Dogma der Zell- und Molekularbiologie*)
- zur identischen Selbstvermehrung fähig (*Mitose*)
- differenzierungsfähig
- nach außen abgegrenzt durch Zellmembran
- komplexer organisiert als ihr Umgebung
- „offene Systeme“, im Fließgleichgewicht
- Energiespeicherung durch Adenosintriphosphat (ATP)
- kleinstes Bauteil eines Organismus

Eukaryotische Zelle



Gegensatz: Prokaryotische Zelle (z.B. Bakterienzelle)

hat im Vergleich nur Zellmembran, Nukleoid (nackte DNA) und Ribosomen

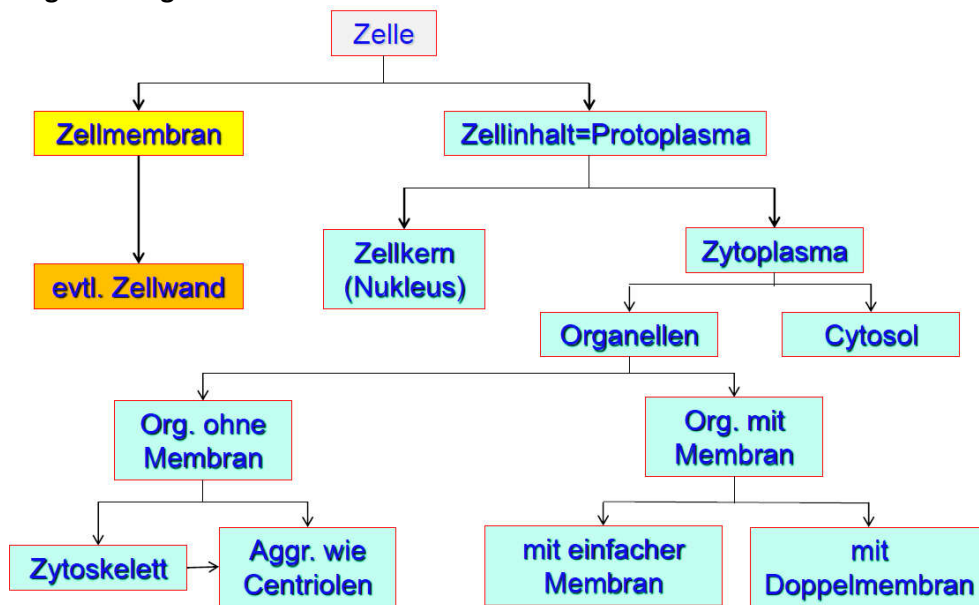
Struktur

- alle Zellen sind nach einem recht einheitlichen Bauplan angelegt
 - > kommen aus der befruchteten Eizelle hervor und spezialisieren sich durch Differenzierungsvorgänge auf ihre entsprechenden Aufgaben/Funktionen
 - > entsprechende Form und Gestalt (*kann für Diagnose herangezogen werden*)

Größe

- je nach Funktion variabel
 - Nervenzellen: 0,12 - 0,2 mm (z.T. 1 m lange Vorsätze)
 - Erythrozyten ca. 7,5 µm
 - Gliazellen 4 - 5 µm
 - Spermien 3 - 5 µm
 - > **mittlere Zellgröße 30 - 50 µm**
- Gesamtzahl der Zellen im Menschen: 10^{14}
- Besiedlung des Menschen mit 10^{15} Bakterien
- pro Sekunde sterben ca. 50 Mio. Zellen ab und es werden beinahe genauso viele Zellen gebildet
- ca. 20 Mrd. Nervenzellen im Gehirn, täglich sterben bis zu 100.000

Zellgliederung



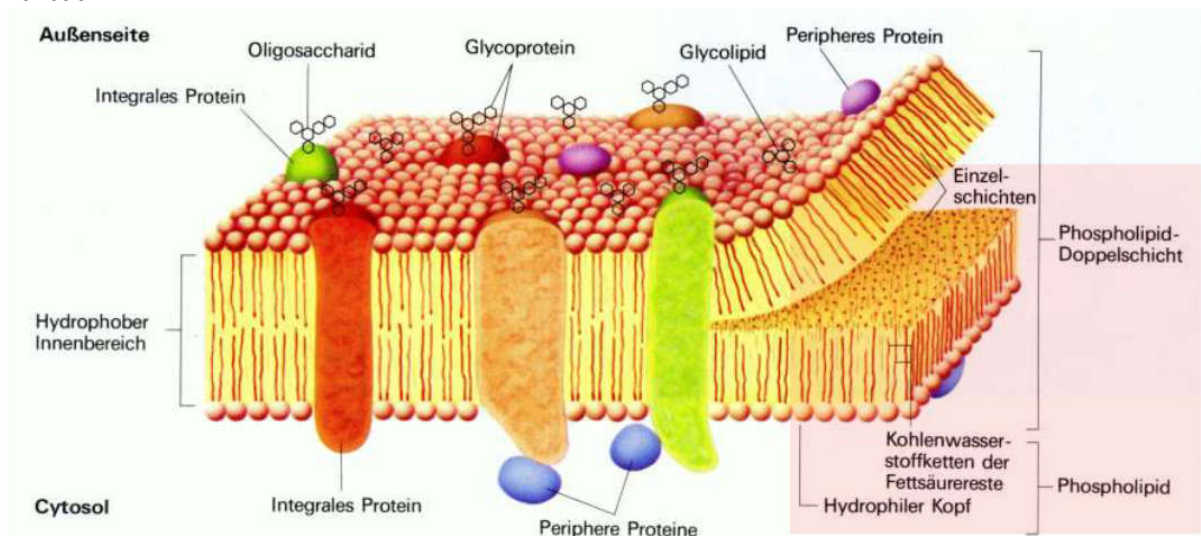
Zytoplasma

- ca. 70% Wasser, 30% Eiweiß/Protein
- ca. 10.000 Eiweiß-/Proteinarten --> ca. 10 Mrd. Moleküle

Zellmembran

- Abgrenzung nach außen
- Aufrechterhaltung des Ionen-Gleichgewichts
- notwendig für den geregelten Transport von Salzen und Nährstoffen und zur Kommunikation mit Nachbarzellen

Aufbau



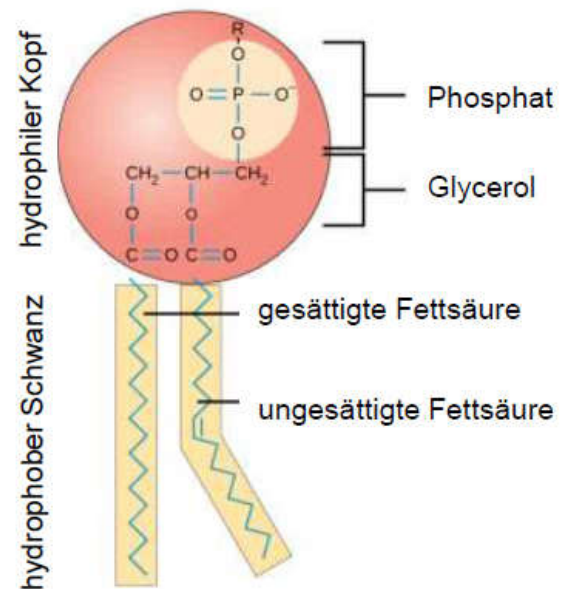
Phosphorlipid

hydrophil = wasserverträglich

lipophob = fettunlöslich

hydrophob = wasserabstoßend (*da Fett*)

lipophil = fettlöslich



Membranpotenzial

intrazelluläre und extrazelluläre Ionen-Konzentration

Ion	Konzentration intrazellulär (mmol/l)	Konzentration extrazellulär (mmol/l)	Verhältnis
Na^+	7 - 11	144	1 : 12
K^+	120 - 155	4 - 5	30 : 1
Ca^{2+}	10^{-5} - 10^{-4}	2	
Cl^-	4 - 7	120	1 : 20
HCO_3^-	8 - 10	26 - 28	1 : 3
H^+	10^{-4}	4^{-4}	1 : 2,5

durch die Trennung der Membran wird eine elektrische Spannung aufgebaut

--> **Ruhepotenzial: -70 mV**

Aufrechterhaltung (ATP-Verbrauch)

Na^+ - K^+ -ATPase: 3x Na^+ nach außen, 2x K^+ nach innen

Aktionspotenzial:

1. Ruhepotenzial -70 mV

2. Schwellenpotenzial -50 mV

muss durch einen Reiz überschritten werden

3. Depolarisation

Na^+ -Kanäle öffnen sich und Na^+ strömt schlagartig ein

-> Umpolarisation, Overshoot

-> intrazellulär positiv geladen

4. Repolarisation

Na^+ -Kanäle schließen sich, K^+ -Kanäle öffnen sich

-> Kalium strömt aus

-> Spannung sinkt

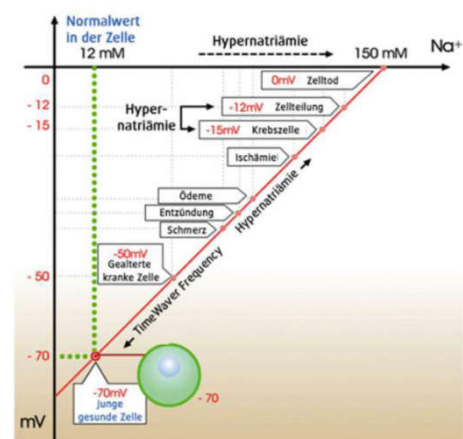
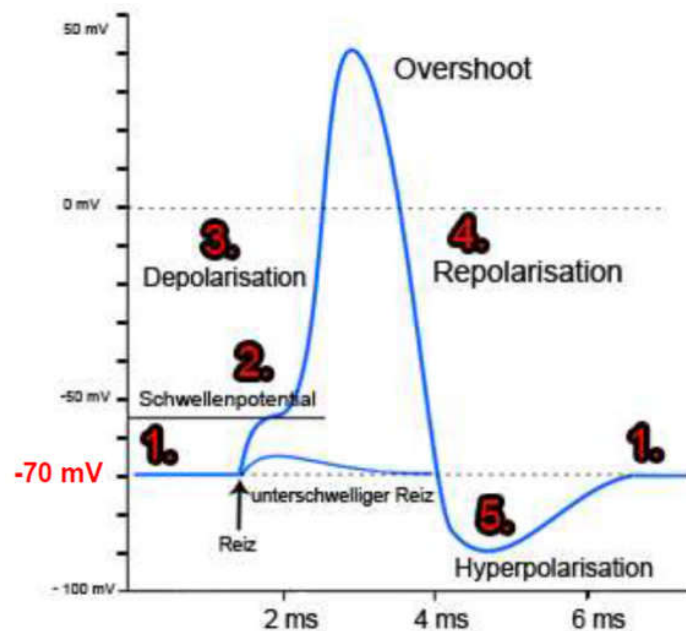
5. Hyperpolarisation

K^+ -Kanäle schließen sich, dauert ca. 1 - 2 ms

-> sinkt unter Ruhepotenzial

6. Refraktärzeit (ca. 2 ms) erneutes Aktionspotenzial ist nicht möglich

-absolut: direkt nach Repolarisation --> gar kein neues AP bildbar



- relativ: später nach Repolarisation --> AP bildbar, aber: höherer Schwellenwert, schwächer Zeitdauer je nach Zelltyp verschieden

Zellkern

- alle eukaryotischen Zellen (außer Erythrozyten (*rote Blutkörperchen*)) haben einen Zellkern
- Zytoplasma + Kern = Zelle
- beinhaltet das gesamte genetische Material einer Zelle --> „Steuerungseinheit“

Nucleolus (Kernkörperchen) ist eine Struktur im Zellkern, der aus Ribonukleinsäure (RNA) und Proteinen besteht).

--> an der Produktion von Ribosomen beteiligt (*Proteinherstellung im ER*)

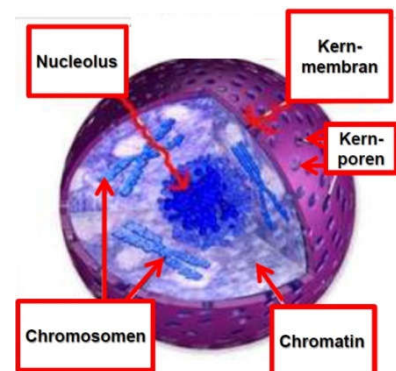
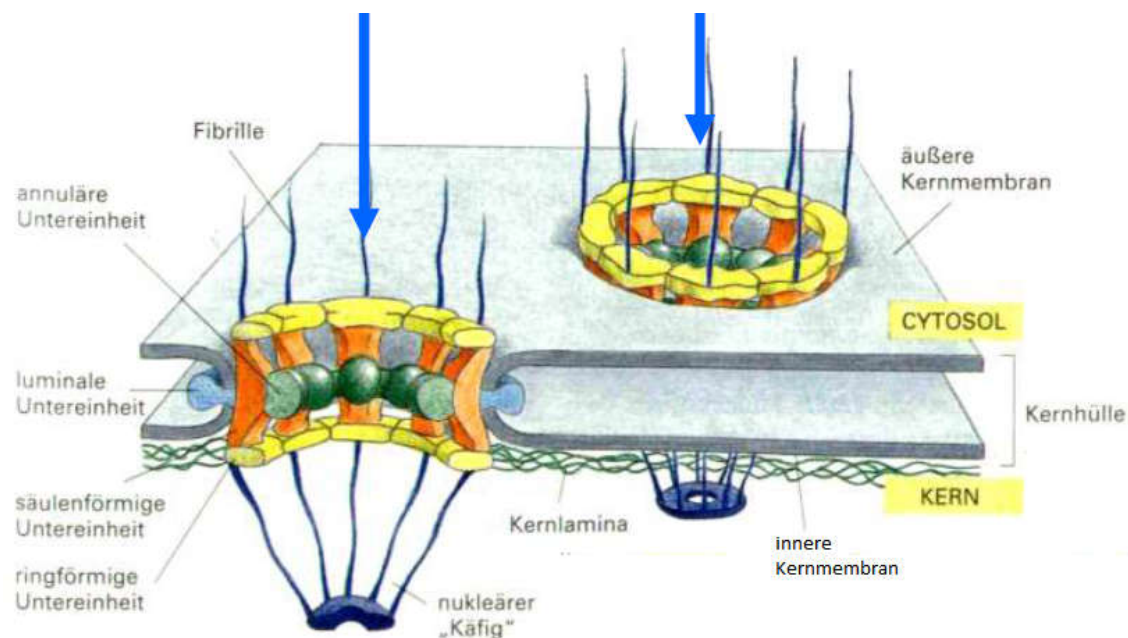
genetisches Material liegt also Heterochromatin oder Euchromatin vor

Heterochromatin: stark verdichtetes Chromatin, DNA ist gebunden an Histon- und Nichthistonproteine

Euchromatin: aufgelockertes Chromatin, meist in Form von Genen zur Expression kommenden DNA-Abschnitten

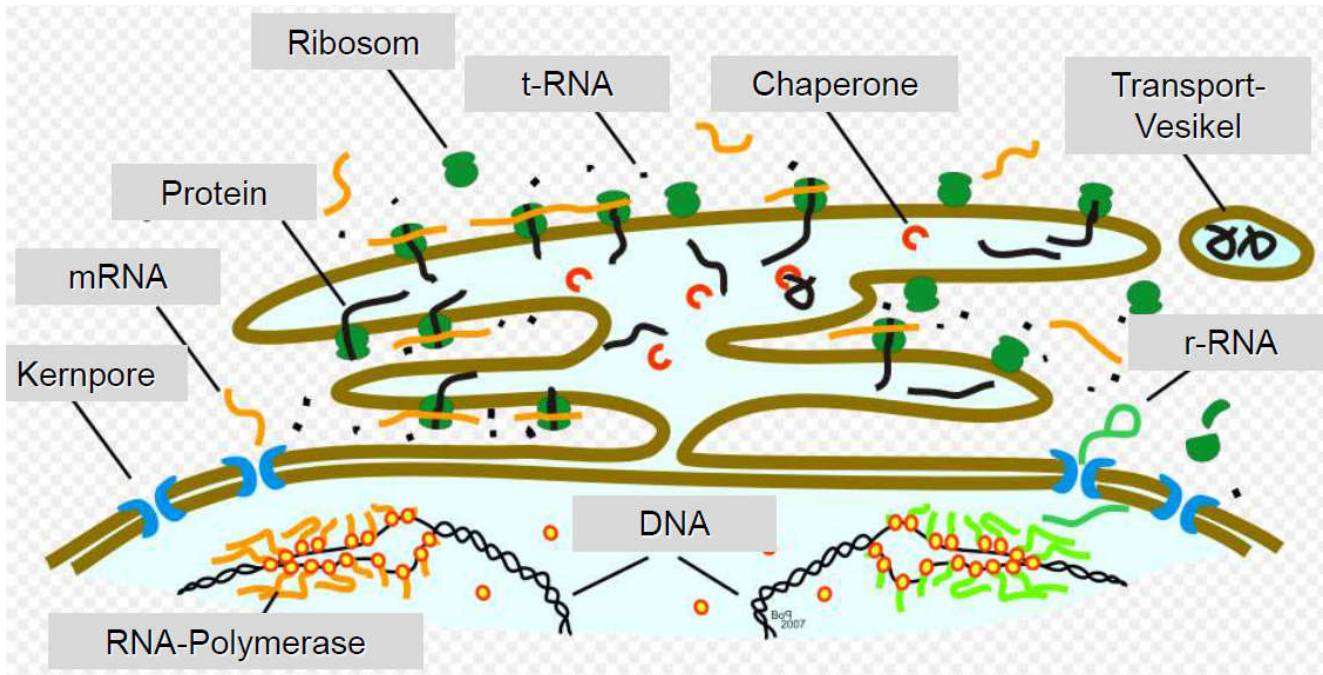
Kernlamina-Störung

- ausgelöst durch Defekt im LMNA-Gen
- > *Progeria infatum* oder *Hutchinson-Gilford-Syndrom*
- frühzeitiges Alterungssyndrom



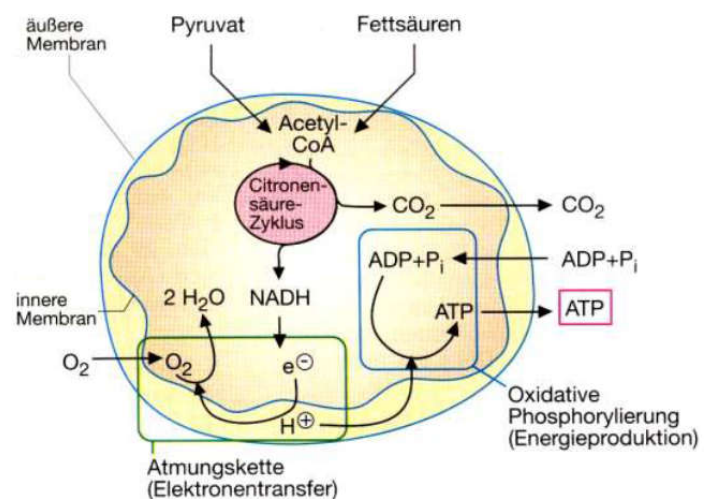
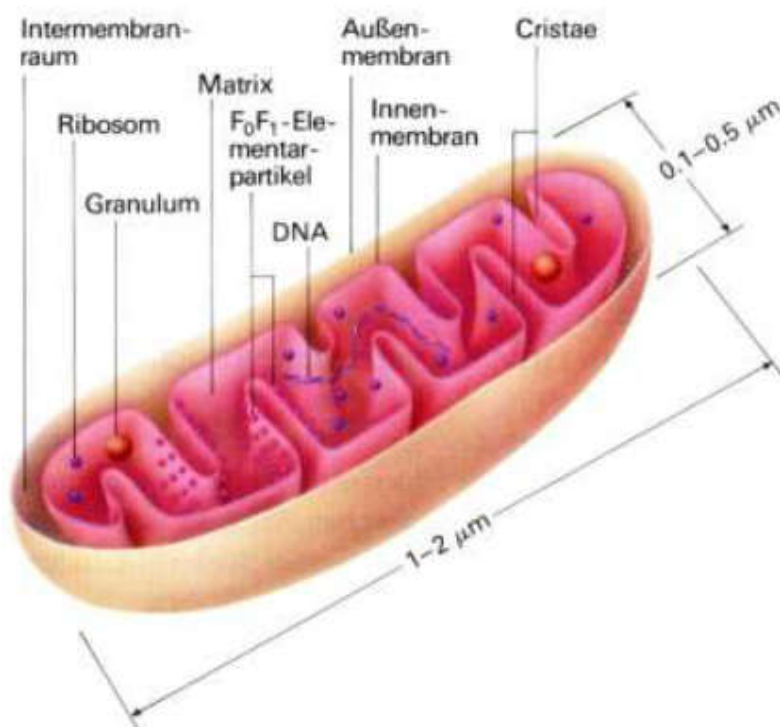
Endoplasmatisches Reticulum (ER)

- geht von der Kernhülle aus
- bildet Membransystem
- raues ER = besetzt mit Ribosomen --> Transportsystem für neu gebildete Proteine
- zwei gegenüberliegende Membranen bilden einen Spalt (ca. 30 - 50 nm breit), gefüllt mit Reticuloplasma --> dienen dem Transport von Proteinen (Eiweißmolekülen) in der Zelle und dem Export nach außen



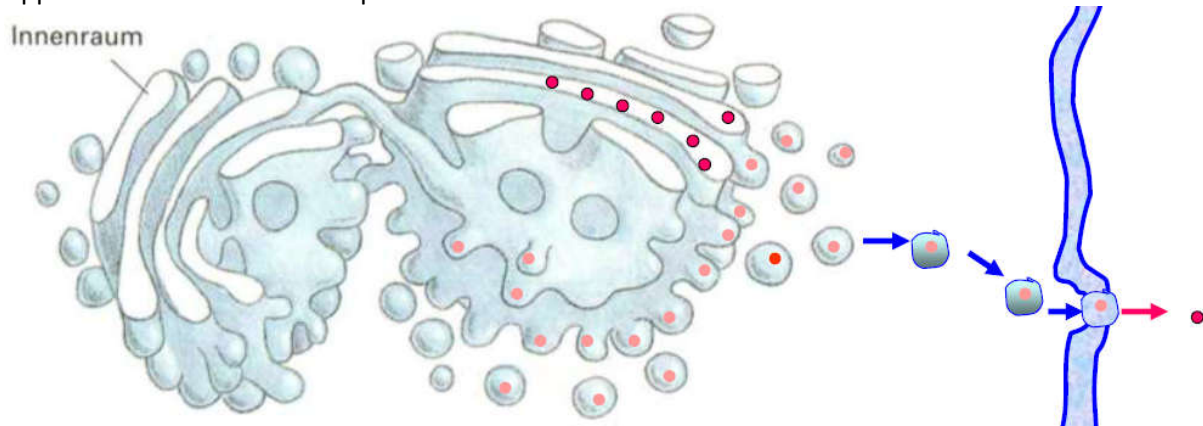
Mitochondrium

- v.a. in Zellen mit hoher Stoffwechselaktivität (z.B. Leberzelle)
- dienen der Energiegewinnung („Kraftwerk“)
- hat eigene DNA und eigene Ribosomen



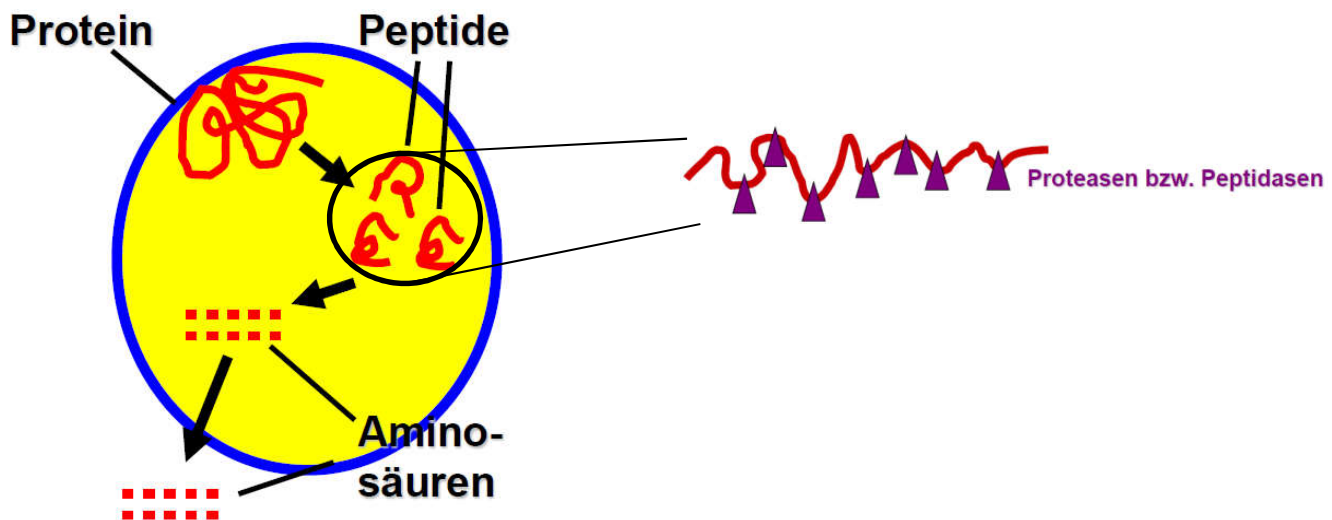
Golgi-Apparat

- System membranbegrenzter, gestapelter Säcke
- Aufgabe: Makromoleküle für Sekretion oder Transport umzuwandeln, sortieren und verpacken
- außenherum liegen membranbesetzte Vesikel (< 50 nm), die Zellinhaltsstoffe zwischen Golgi-Apparat und anderen Zellkompartimenten befördern



Lysosom

- kugelförmig, membranumgebene Organelle (Ø ca. 25 nm - 2000 nm)
- dient dem Abbau „gealterter“, falscher und geschädigter Makromoleküle („intrazelluläre Verdauungsvorgänge“)



- wichtige Funktion bei Nahrungsmittel-Situationen

Lysosomale Speicherkrankheiten (Sanfilippo-Syndrom)

- gehören zu den Mucopolysaccharidose-Erkrankungen mit Störungen des Abbaus langkettigen Zucker-Molekülen/Glukosaminoglykanen)
- Störung in der Ausstattung abbauender Enzyme
- Krankheitsverlauf:
 - unauffällig bei Geburt
 - ab 3./4. Lebensjahr: verlangsamte geistige Entwicklung, aggressives, unruhiges Verhalten
 - ab dem 2. Lebensjahrzehnt: Verhaltensstörung lässt nach, massive spastische Lähmungen

Peroxisom

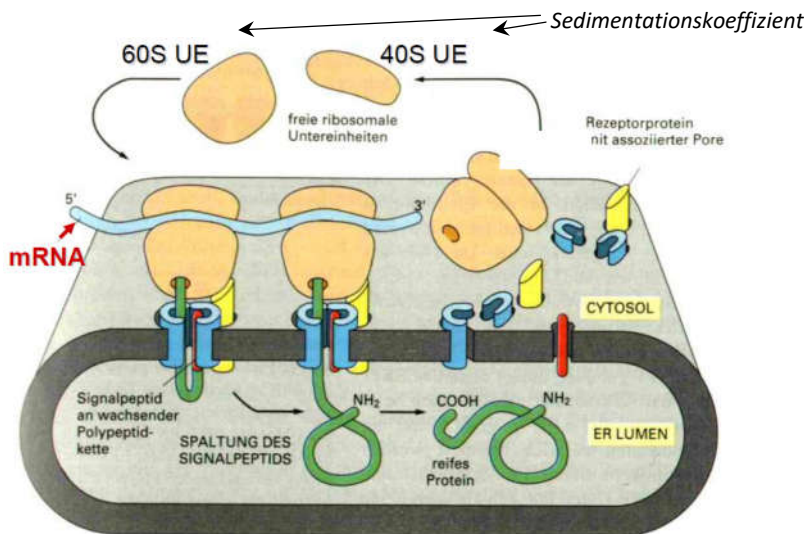
- ovale Körperchen (Micorbodies), $\emptyset$ ca. 0,2 - 0,5 μm
- enthält oxidative Enzyme (Oxidasen, Peroxidasen, und Katalasen), die H_2O_2 binden und dieses in H_2O spalten
- H_2O_2 bildet sich bei physiologischen Prozessen (Oxidation von Aminosäuren), chemisch sehr aggressiv ($\rightarrow$ Peroxidasen)
- $\rightarrow 2x \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{Peroxidasen}} 2x \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Peroxisomen-bedingte Krankheiten

- Peroxisomen sind am Fettstoffwechsel beteiligt (wegen Gehalt an Oxidasen), tragen zum Abbau von Fettsäuren bei (= β -Oxidation)
- **Zellweger Syndrom**: Fehlbildung an Schädel, Gehirn, Gesicht und Gallengängen, Muskelschwäche
 $\rightarrow$ meist Tod im Säuglingsalter

Ribosomen

- $\emptyset$ 15 - 20 nm
- Aufbau: 40% rRNA (ribosomale RNA), 60% Proteine
- Vorkommen: hängen weitestgehend morphologisch mit dem ER zusammen, können auch im Zytoplasma vorkommen
- Aufgabe: einzeln gelagert inaktiv, als Polyribosom gelagert aktiv
 $\rightarrow$ **Proteinbiosynthese** (Proteinherstellung durch Translation)

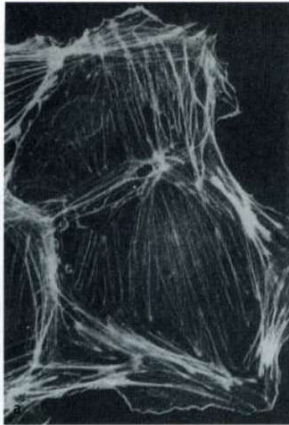


Zytoskelett

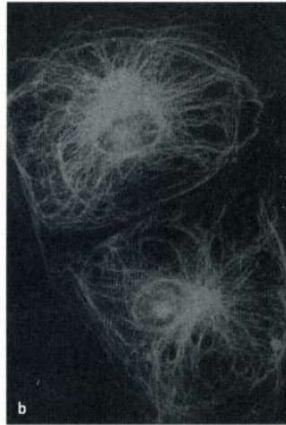
- Mikrotrabekelgitter, durchzieht das Zytoplasma, stabilisiert und bildet „Aufhängestruktur“
- Aufbau: ca. 15 nm dicke, filamentäre Strukturen, unregelmäßig verzweigt, aus verschiedenen Proteinen (insbesondere Actin, Myosin und Tubulin)

$\rightarrow$ 3 Filamenttypen:

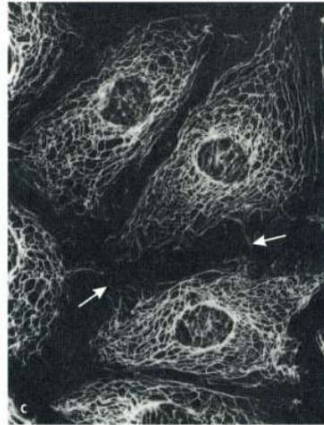
- Microfilamente (z.B. Actin)
- Microtubuli (z.B. Tubulin)
- Intermediärfilamente (z.B. Lamin)



Mikrofilamente
(Actin)



Microtubuli
(Tubulin)

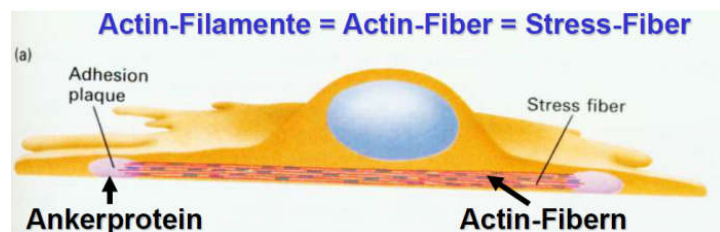
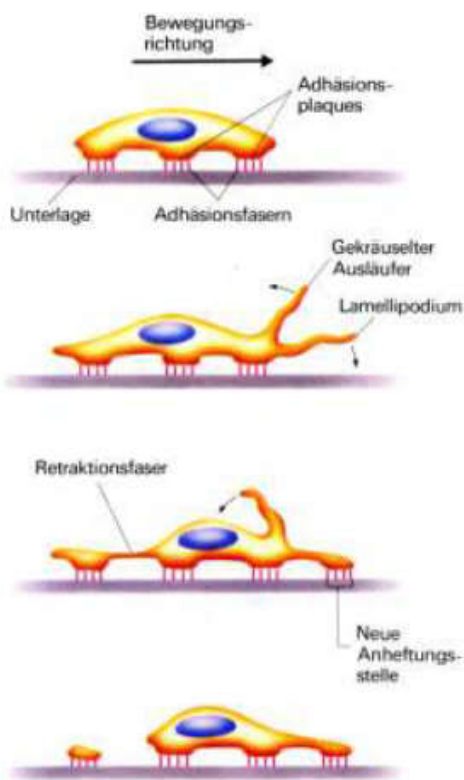


Intermediärfilamente
(z.B. Desmin,
Vimentin etc)

Zytoskelett-Filament-Proteine:

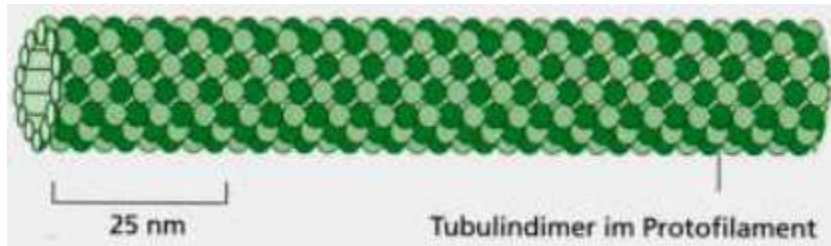
- Actin
- Cytokeratin
- Desmin
- Neurofilamentproteine
- Tubulin
- Vimentin
- Lamin

Actin-Filamente

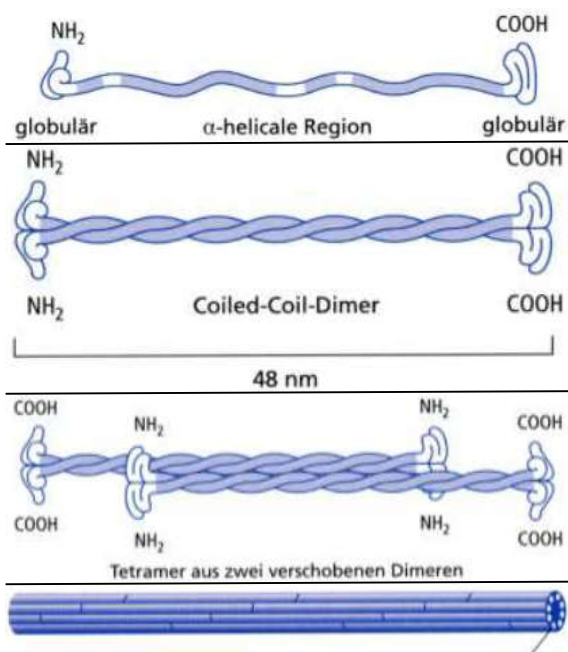


Zelluläre Fortbewegung über Actin-Filamente (z.B. bei Wundschluss)

Microtubuli (Tubulin-alpha / Tubulin-beta)

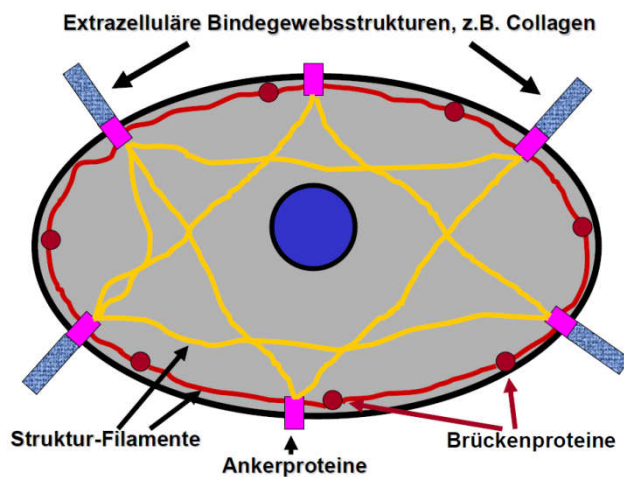


Intermediärfilamente - Lamin



Protofilamen

Kontakt zur Extrazellulärmatrix



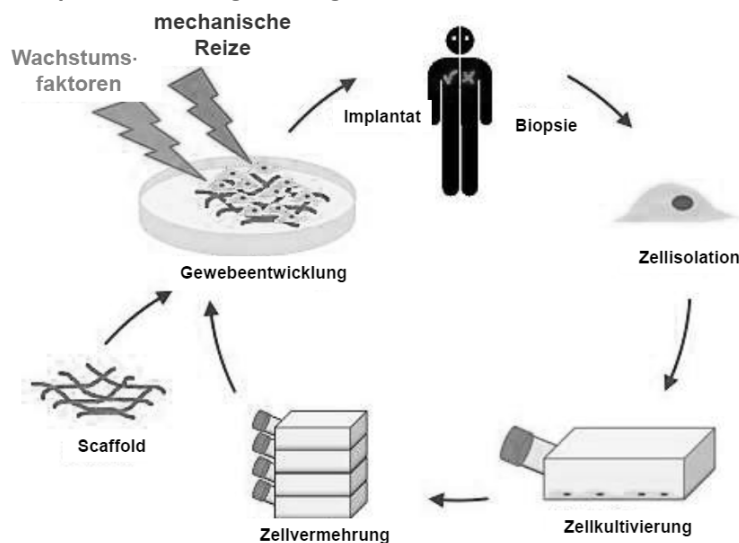
Kultivierung von Zellen

1. Isolierung von Zellen, Anlegen von Zellkulturen
2. Zellen werden zur Teilung angeregt
--> Zellexpansion / Zellvermehrung

Möglichkeiten zur Nutzung

- Forschung
 - Zelltherapie (Knorpelknochen, Herz, Leber ...)
- Industrie (Arzneimitteltestung und -bewertung, Toxikologische Tests ...)

Beispiel: Tissue Engineering



Molekulare Bausteine von Zellen

- Bauplan, Struktur, Form und Funktion von Zellen werden durch physikalische und chemische Eigenschaften bestimmt

- **der Großteil der Zell-Trockenmasse besteht aus:**

- **Proteinen**
- **Lipide (Fettstoffe)**
- **Mineralstoffe**
- **Polysaccharide (Kohlenhydrate, Zucker)**
- **Nukleinsäuren**

Zusammensetzung des menschlichen Körpers (70 kg)

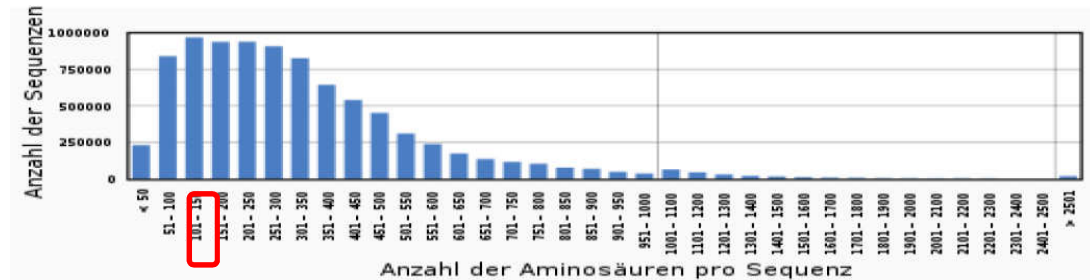
Wasser	60 %	42 kg
Protein	20 %	14 kg
Lipide	15 %	10,5 kg
Mineralstoffe	5 %	3,5 kg
Polysaccharide	1 %	0,7 kg
Nucleinsäuren	1 %	0,7 kg

- Charakteristisch: Aufbau aus relativ wenigen Grundbausteinen

Aber: Trotzdem hohe Anzahl an Einzelmolekülen mit spezifischen chemischen Eigenschaften durch geeignete Variationen

Proteine

- Gewicht: 15 - 1000 kD



Aufgaben:

- als wasserlösliche Komponenten intra- und extrazellulärer Flüssigkeiten als:

- Enzyme
- Transportproteine
- Signalmoleküle
- Antikörper

- als wasserunlösliche Komponenten im Aufbau als

- Stützproteine
- Haarfasern
- Hornfasern
- Muskelfasern

- Aufbau aus 20 Aminosäuren (unterschiedliche Mengenverhältnisse und Reihenfolgen)

--> theoretisch $2,4 \times 10^{18}$

Alanin	Ala	A	
Cystein	Cys	C	
Asparaginsäure	Asp	D	
Glutaminsäure	Glu	E	
Phenylalanin	Phe	F	Essenziell
Glycin	Gly	G	
Histidin	His	H	
Isoleucin	Ile	I	Essenziell
Lysin	Lys	K	Essenziell
Leucin	Leu	L	Essenziell
Methionin	Met	M	Essenziell
Asparagin	Asn	N	
Prolin	Pro	P	
Glutamin	Gln	Q	
Arginin	Arg	R	
Serin	Ser	S	
Threonin	Thr	T	Essenziell
Valin	Val	V	Essenziell
Tryptophan	Trp	W	Essenziell
Tyrosin	Tyr	Y	

- alle Aminosäuren enthalten als Strukturelement

- eine Carboxylgruppe (-COOH)
- eine Aminogruppe (-NH₂) am C-Atom der Carboxylgruppe

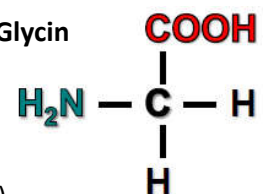
- bilden ein **Dipeptid** durch Peptidbindung (d.h. Verbindung zwischen Aminogruppe der einen und mit Carboxylgruppe der anderen)

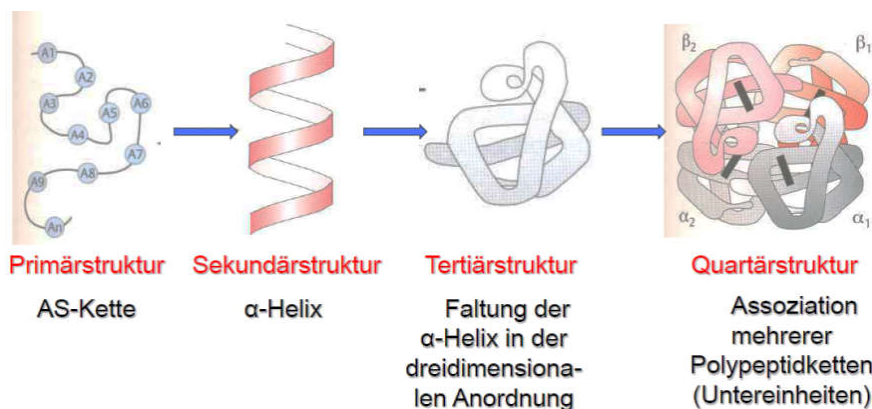
--> mehrere Peptidbindungen führen zu

- kleinkettige Oligopeptide
- großkettige Polypeptide
- Peptidbildung beschränkt die Beweglichkeit der beteiligten Atome
- > Anordnung in **Primärstruktur** (regelmäßig)

z.B.

Glycin





Lipide / Fettsäuren

- chemische Esterverbindungen verschiedener Fettsäuren mit Glycerin
- schwer löslich in Wasser --> Bausteine für Membranen
- leicht löslich organischen Lösungsmitteln (*Benzol, Äther, Chloroform, Aceton*)
- wichtigster Vertreter: Fette
 - > Funktion:
 - Reservestoff (**Depotfette**)
 - Druckpolster und „Stoßdämpfer“ für innere Organe (z.B. Fettumlagerungen der Niere)
 - Wärmeisolation

Gliederung:

- gesättigte Fettsäuren (keine C-C-Doppelbindung)
- ungesättigte Fettsäuren (C-C-Doppelbindung)
 - einfach ungesättigt: eine C-C-Doppelbindung*
 - mehrfach ungesättigt: mehrere C-C-Doppelbindungen*
- Neutralfette-Triglyceride (3 Fettsäuren, verbunden mit Glycerin)
- Phospholipide (2 Fettsäuren, über Phosphorsäure mit Glycerin verestert sind, kommen in Zellmembran vor)
- Ganglioside (enthalten langkettige Fettalkohole und verschieden Zuckerreste, kommen im Nervensystem und der Zellmembran vor)

Wichtig für:

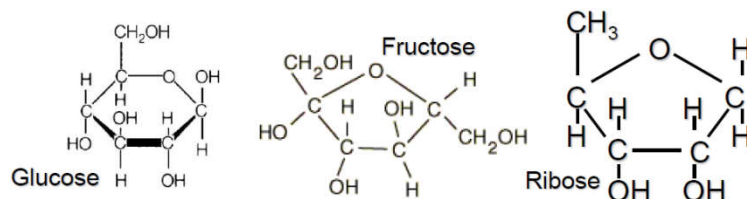
- neuronale Informationsübertragung/-speicherung
- Zytoskelettorganisation
- Membranplastizität
- Rezeptoraktivierung
- Cholesterin
 - Vorkommen: Zellmembran
 - Funktion:
 - Transport von Fettsäuren im Blut (z.B. *Low Density Lipoprotein (LDL)*, *High... (HDL)*)
 - Ausgangsstoff für Biosynthese (z.B. von Gallensäure, Steroidhormonen, Vitamin D)
 - 140g im Körper, 95% gebunden in Zellen
 - pro Tag werden 1 - 2 g vom Körper hergestellt
 - nur zu 30 - 60 % des Cholesterin in der Nahrung kann aufgenommen werden (= 0,1 - 0,5 g)
 - Krankheiten:
 - **Hypercholesterinämie:**
 - Auslöser: zu wenig LDL-Rezeptoren
 - Störung des Cholesterin-Stoffwechsels, erhöhter Cholesterin-Blutwert
 - > Gefäßerkrankung und Herzinfarkt
 - **Gallensteine:**
 - Aufnahme/Resorption von Cholesterin im Darm durch Galleflüssigkeit
 - > bei Veränderung der Gallenflüssigkeit bilden sich Gallensteine (*ca. 50 % der Gallensteine sind Cholesterinsteine*)

Polysaccharide

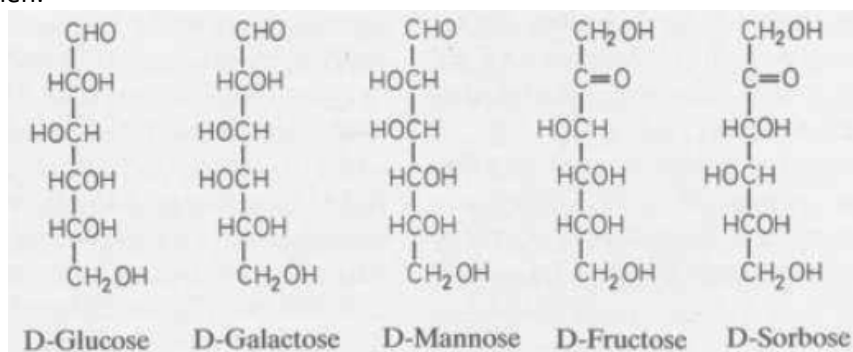
- bestehen aus 11 Monosacchariden, die zu Oligosaccharide und dann zu Kohlenhydraten zusammengesetzt werden

Kohlenhydrate

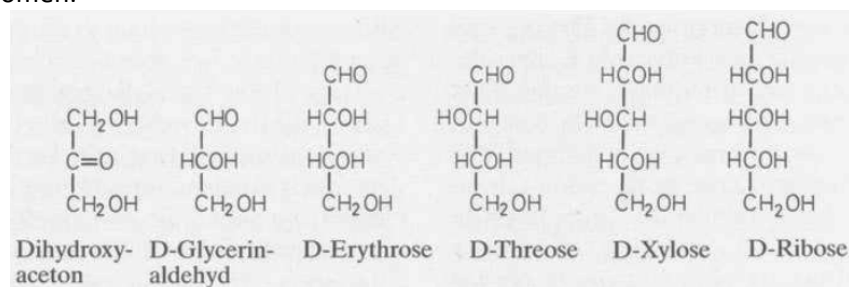
- aufgebaut nach $C_x(H_2O)_y$ ($\rightarrow$ bestehen nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff)
- Grundbausteine sind Monosaccharide (Zuckermoleküle)
- Beispiele: Glucose (Traubenzucker, in Honig), Fructose (Fruchtzucker, in Obst), Galaktose (in Milch), Ribose



- mit 6 C-Atomen:



- mit 3 - 5 C-Atomen:



- zusammengesetzt kommen Kohlenhydrate vor als:

- Disaccharide
- Oligosaccharide
- Polysaccharide

Disaccharide
(Zweifachzucker)



Oligosaccharide
(Mehrfachzucker)



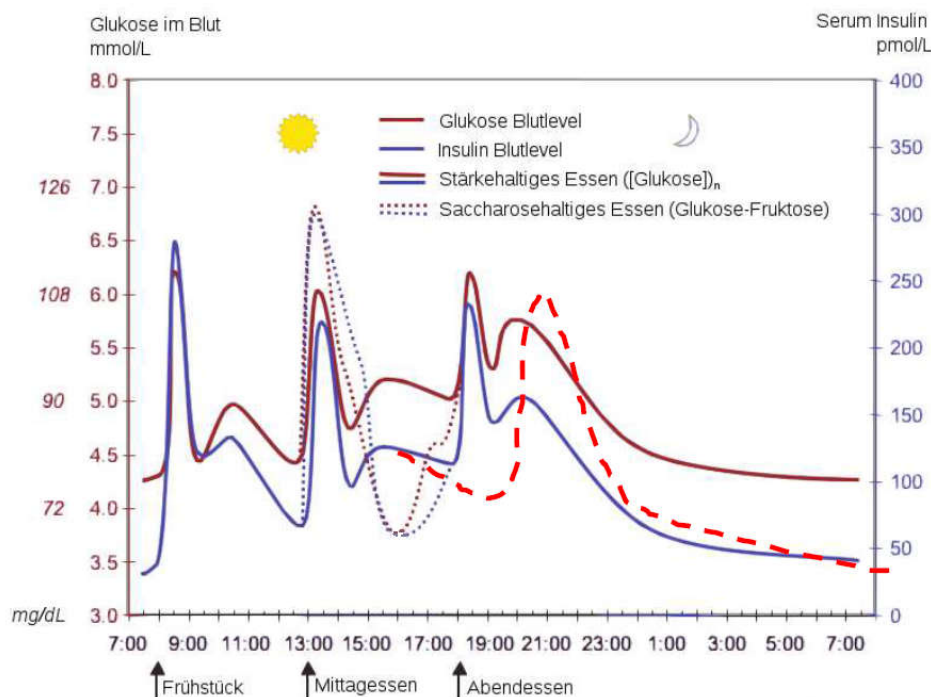
Polysaccharide
(Vielfachzucker, komplexe KH)
mehr als 10 bis
mehrere 100 000

Polysaccharide als Glucosespeicher

- Stärke:
 - lange Glucose-Molekül-Ketten
 - bei Pflanzenzellen
- Glycogen:
 - viele, oft verzweigte Glucose-Einheiten
 - v.a. in der Leber und der Muskulatur
 - bei tierischen Zellen

Glucose

- unverzichtbare Nahrungsquelle für Energie- und Synthesestoffwechsel
- v.a. das Gehirn und Erythrozyten können andere Energiequellen nicht/unvollständig nutzen
 - > Glucose als einzige Quelle
- im Blut muss ständig eine konstante Glucosekonzentration herrschen um Organe und das Gehirn zu versorgen
 - > wird erhalten durch:
 - Nahrungsaufnahme
 - Spaltung des Glycogens in Leber und Muskulatur
 - > bei langem Kohlenhydratmangel kann Glucose auch in der Leber aus Aminosäuren synthetisiert werden*
- Blutzucker
 - gesund:
 - „nüchtern“ (8 - 10 h nach dem Essen) ca. 100 mg/dl (5,6 mM)
 - direkt nach dem Essen ca. 140 mg/dl (7,8 mM)
 - mit Diabetes mellitus:
 - „nüchtern“ >125 mg/dl (7,0 mM)
 - direkt nach dem Essen 200 mg/dl (11,1 mM)



Genetische Informationen

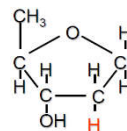
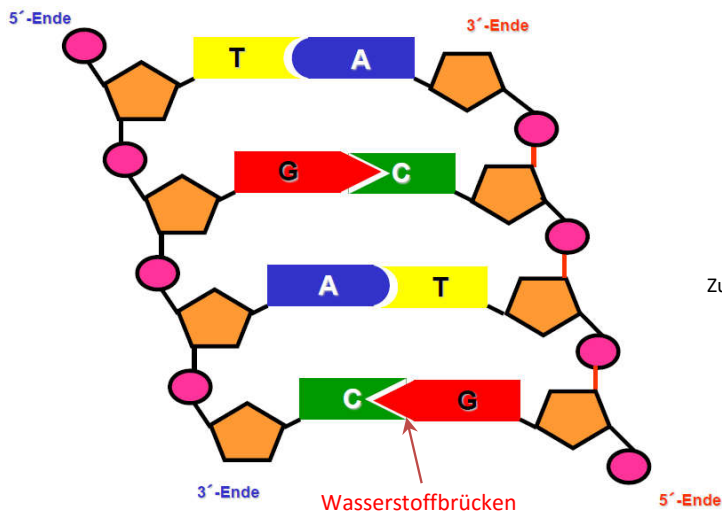
Desoxyribonukleinsäure - DNA

- 1953: James D. Watson, Francis G. Crick
- beinhaltet die kompletten genetischen Informationen
- Gesamtlänge der DNA einer menschlichen Zelle mit 46 Chromosomen beträgt ca. 2 m (Verpackt im Zellkern mit $\varnothing$ 10 - 15 μ m)

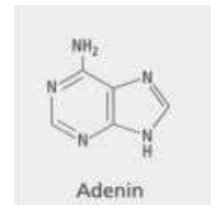
Aufbau - DNA

- Bestandteile:
 - Phosphorsäure
 - Zucker
 - Nukleobasen
 - Purinbasen
 - Adenin
 - Guanin
 - Pyrimidinbasen
 - Cytosin
 - Thymin
- > immer Purinbase mit Pyrimidinbase
(Adenin - Thymin, Guanin - Cytosin „ATGC“)

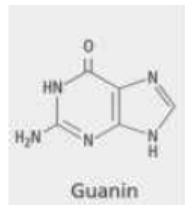
--> Die Nukleotide werden durch den Phosphorsäurerest am C-5' Atom der Desoxyribose miteinander verbunden! **3' - 5' - Bindung**



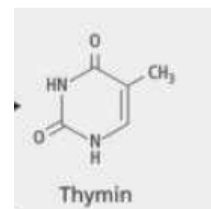
Zuckermolekül (Desoxyribose)



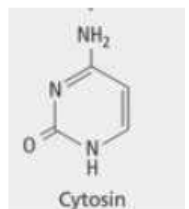
Adenin



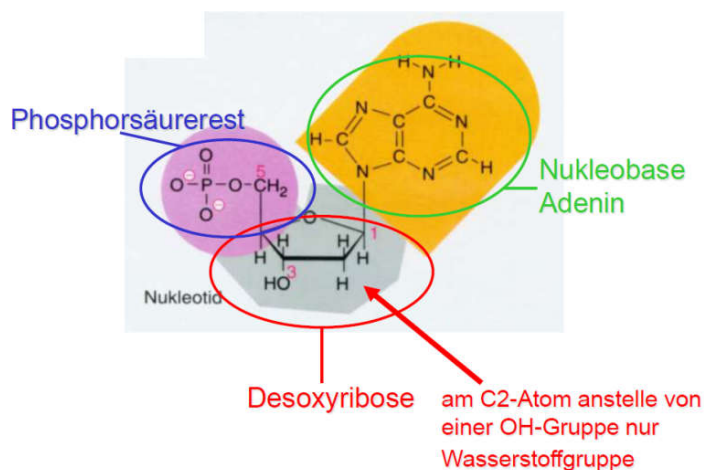
Guanin



Thymin



Cytosin

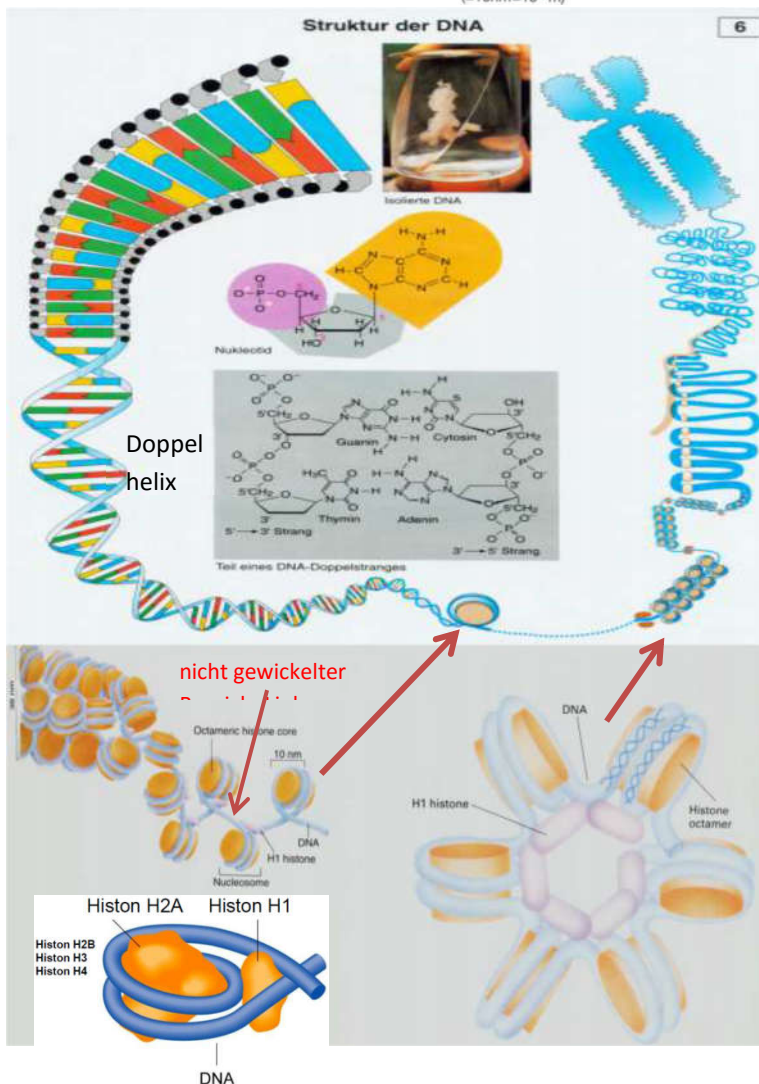
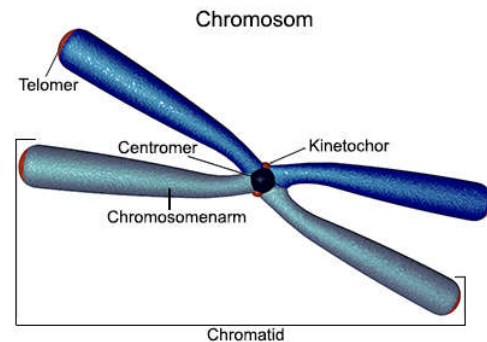
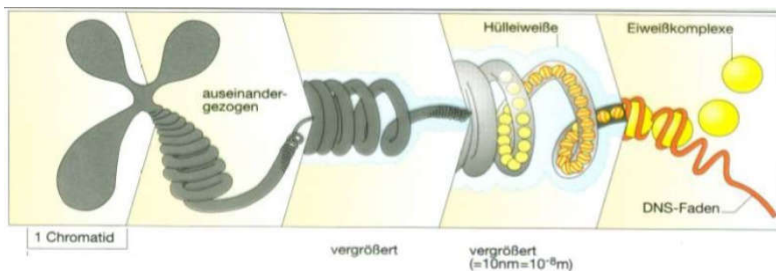


Aufbau - Chromosomen

jedes Chromosom aus 2 Chromatiden

jedes Chromatid hat 1 DNA-Doppelstrang (von Hüllenproteinen umgeben)

---> je Chromosom 2 DNA-Doppelstränge



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

Art	Anzahl Basenpaare	Anzahl Chromosomen
Hefe	$13,4 \times 10^6$	16 / 32
Fadenwurm	80×10^6	4 / 8
Taufliege	165×10^6	4 / 8
Maus	3000×10^6	20 / 40
Mensch	3000×10^6	23 / 46
Zwiebel	1500×10^6	8 / 16

DNA-Replikation

1. **Topoisomerase** entwindet die Doppelhelix
2. DNA wird durch das Enzym **Helicase** aufgespreizt (*Replikationsgabel*), d.h. die H-Brücken werden getrennt
--> ATP wird verbraucht
--> 2 Matrix- / Mütterstränge
3. An den freien Desoxyribonukleotiden lagern sich neue (passende) Nukleotide an
4. Phosphorsäure und Zucker lagern sich an
5. 2 Doppelstränge

Anlagerung neuer Nukleotiden:

1. Leitstrang (3'-5'):

Primase synthetisiert ein kurzes **RNA-Primer**-Stück mit 3-5 Nukleobasen

(„Primer-Annealing“)

--> „Startpunkt“

DNA-Polymerase III heftet Nukleotide an das frei 3' - OH -Ende der vorhandenen Nukleotiden an

--> Syntheserichtung des DNA-Polymerase III: 3' - 5'

RNase H entfernt Primer

Aber:

nur in einem DNA - Strang kann DNA-Polymerase III synthetisieren (3' - 5' - Strang, Leitstrang)

2. Folgestrang (5'-3'):

Wieder synthetisiert Primase ein kurzes RNA-Primer-Stück mit 3-5 Nukleobasen

--> nach dem RNA-Primer kann die DNA-Polymerase III ein kurzes DNA-Stück synthetisieren

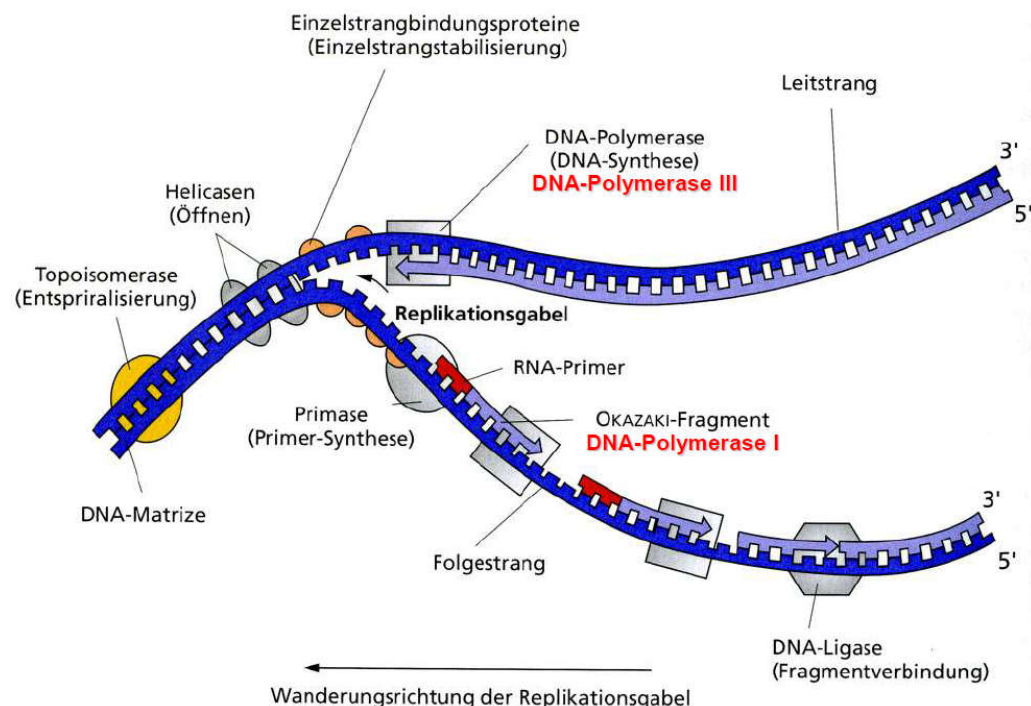
--> DNA-Polymerase III „springt“ (in Richtung Helicase) zum nächsten Primer und synthetisiert wieder, bis sie am den bereits synthetisierten Teil ankommt

--> **Okazaki-Fragmente**

--> RNase H entfernt alle Primer

--> **DNA-Polymerase I** synthetisiert die freigewordenen Lücken (5'-3'-Richtung)

--> Ligase schließt alle Lücken durch Esterverbindungen



Aber:

vorhandene Fehler der DNA werden weiter kopiert (kann zu Mutationen führen)

--> Polymerase „kontrolliert“ gleichzeitig die Replikation

- damit die DNA-Replikationen schnell genug erfolgen kann wird an mehreren (vermutlich tausenden) Stellen gleichzeitig gearbeitet --> mehrere Replikationsstartpunkte

- Vermutung: ca. 3000 Nukleotide pro Minute werden verknüpft

--> ca. 3.000.000.000 Nukleotide der menschlichen DNA

--> ca. 16.000 Stunden / 666 Tage

- gemessen: 3-6 Stunden

--> **ca. 5.000 - 10.000 Replikons**

Ribonukleinsäure - RNA

- wird benötigt, um die genetischen Informationen in Eiweißmoleküle zu übersetzen

- Purinbasen

- Adenin

- Guanin

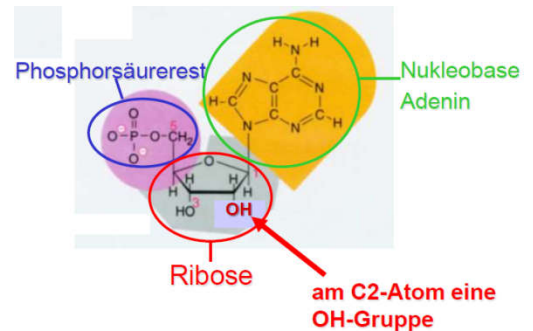
- Pyrimidinbasen

- Cytosin

- Uracil

--> immer Purinbase mit Pyrimidinbase (Adenin - Uracil, Guanin - Cytosin „AUGC“)

- liegt in der menschlichen Zelle als Einzelstrang vor (in Viren auch als Doppelstrang)

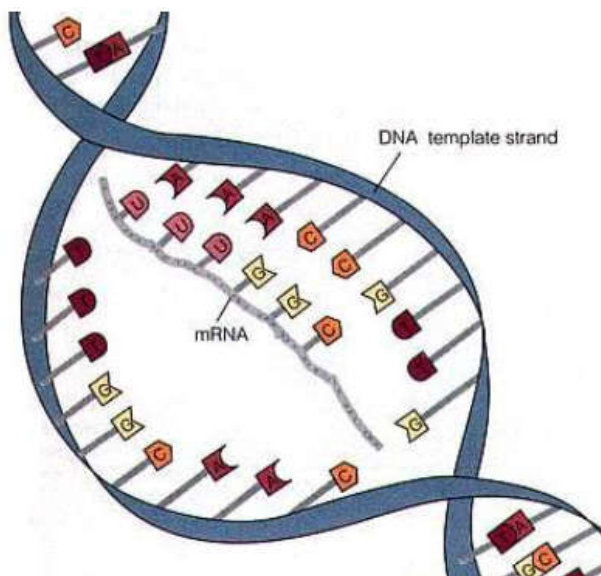


messenger-RNA (Boten-RNA) - mRNA

- Hauptform der RNA

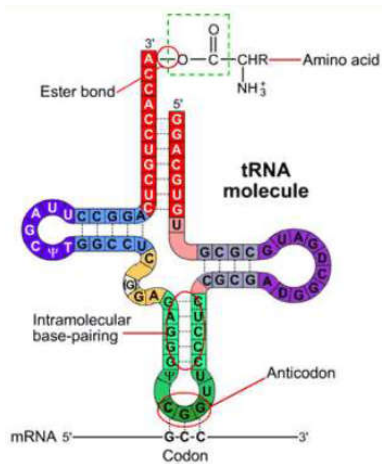
- bindet an Ribosomen

- während der Translation werden jeweils drei Nukleotide der mRNA in eine Aminosäure des synthetisierten Proteins umgeschrieben



Transfer-RNA (Transport-RNA) - tRNA

Transport von Aminosäuren zum Ribosom, wo sie die Übersetzung der mRNA in Polypeptide ermöglicht



ribosomale RNA - rRNA

- wird im Nucleolus an speziellen DNA-Sequenzen gebildet, aus dem Kern transportiert und mit Proteinen zu Ribosomen geformt
- 60% ribosomalen Strukturmoleküle --> größter Anteil

micro-RNA - miRNA

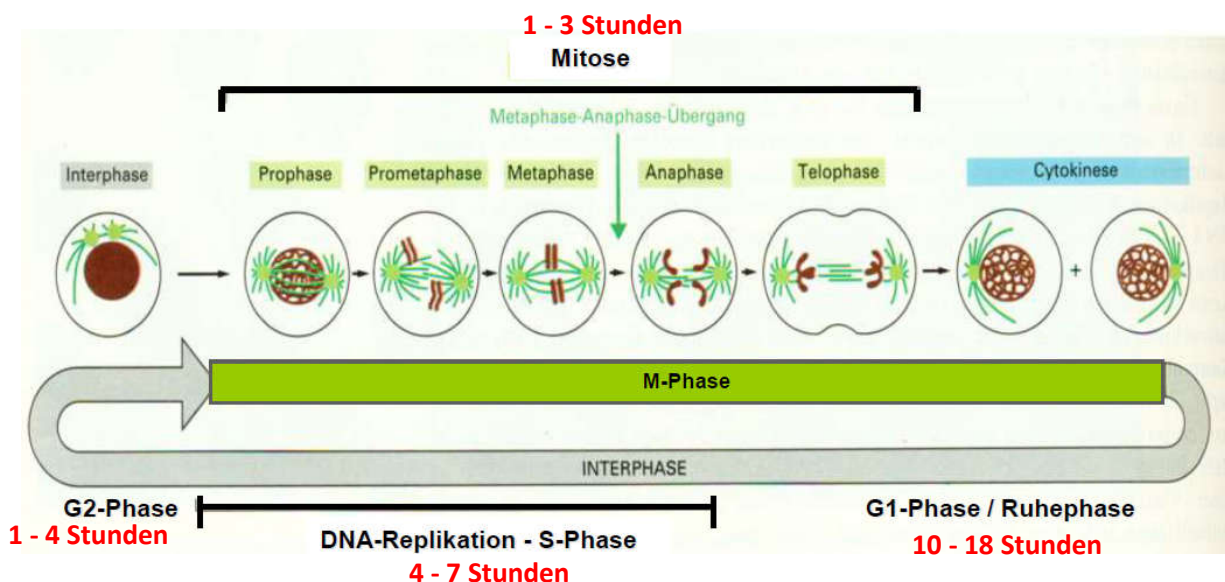
kurze RNA-Stränge, die wichtig für die Regulation der Genexpression sind (*nicht für Protein-Translation*)

--> z.B. durch Bindung und Blockade an mRNA

Zellzyklus

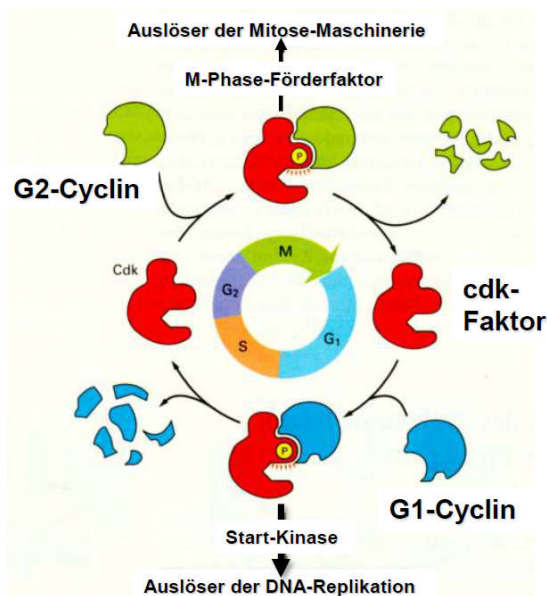
- **diploide** Zellen: **Körperzellen** (Leber-, Haut-, Drüsenzellen) --> **Mitose**
- **haploide** Zellen: **Keimzellen** (Eizelle, Spermium) --> **Meiose**

Mitose



Faktoren, die den Ablauf bestimmen

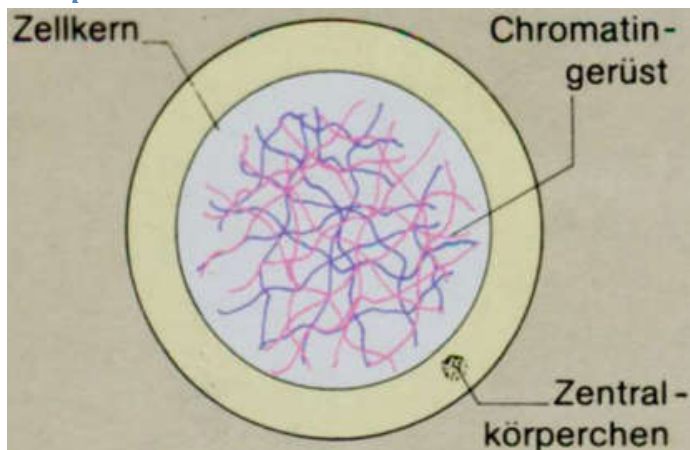
- G1- Phase:
 - Zellwachstum (groß genug?)
 - Umgebung (günstige Umgebung?)
- G2-Phase (Beginn der M-Phase)
 - Zellwachstum (groß genug?)
 - Umgebung (günstige Umgebung?)
 - DNA-Replikations-Mechanismus (gesamte DNA verdoppelt?)
- Ende der M-Phase
 - Mitose-Mechanismus (alle Chromosomen an der Spindel angeheftet?)
- Auslösung jeweils durch **Cycline** und **cyclin-abhängige Kinasen**



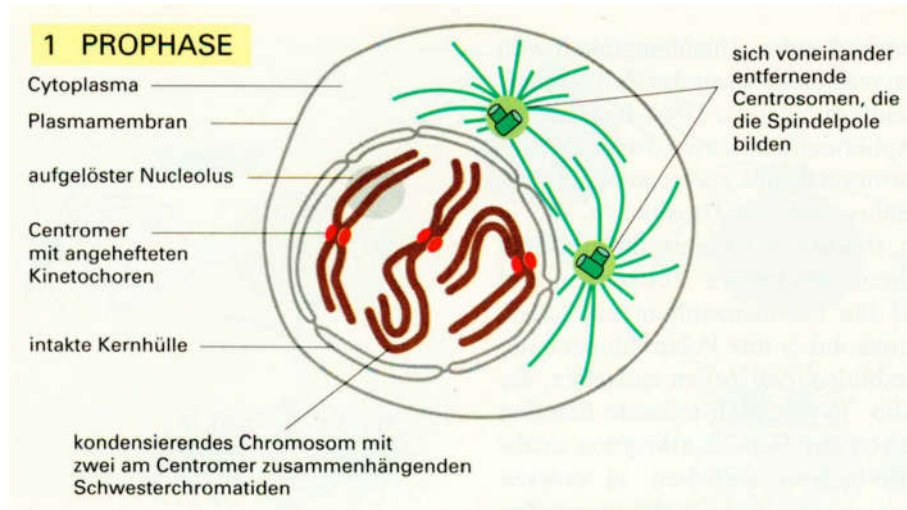
Notwendig für den Zellteilungsstart:

- Notwendigkeit für Vermehrung muss gegeben sein (z.B. Wundverschluss, Ersatz in der Darmzotte/Hautschicht etc.)
 - genügend Nährstoffe vorhanden (z.B. Wachstumsfaktoren)
- Replikation der DNA bzw. Verdopplung der Chromatiden, muss fehlerlos vollzogen sein

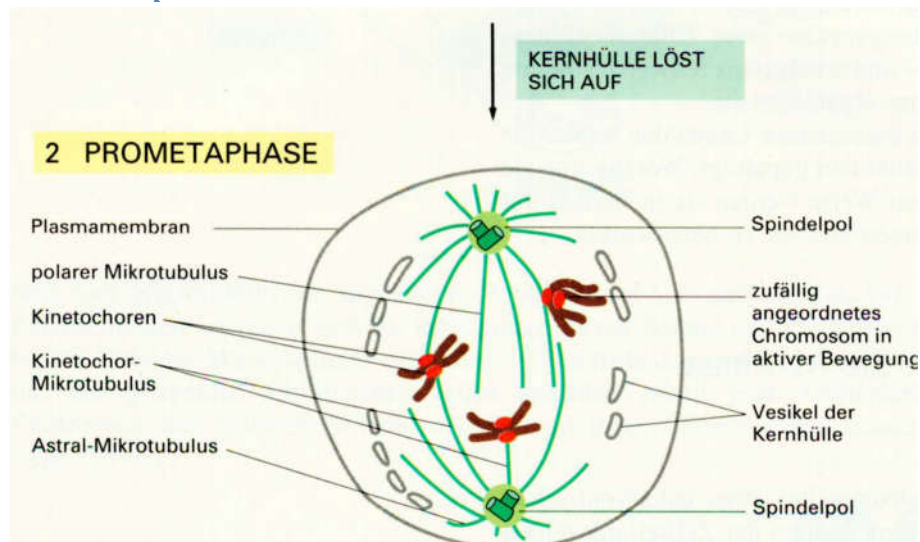
Interphase



1. Prophase

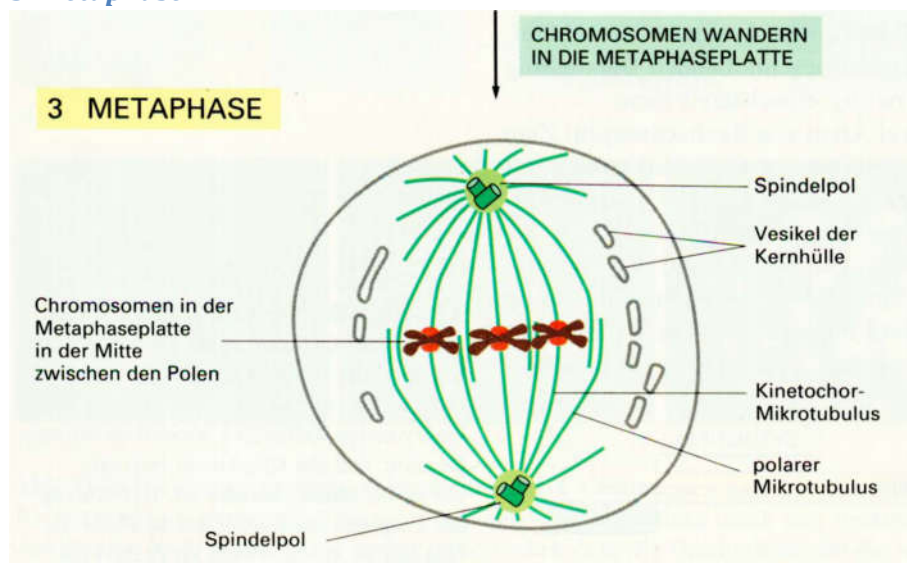


2. Prometaphase

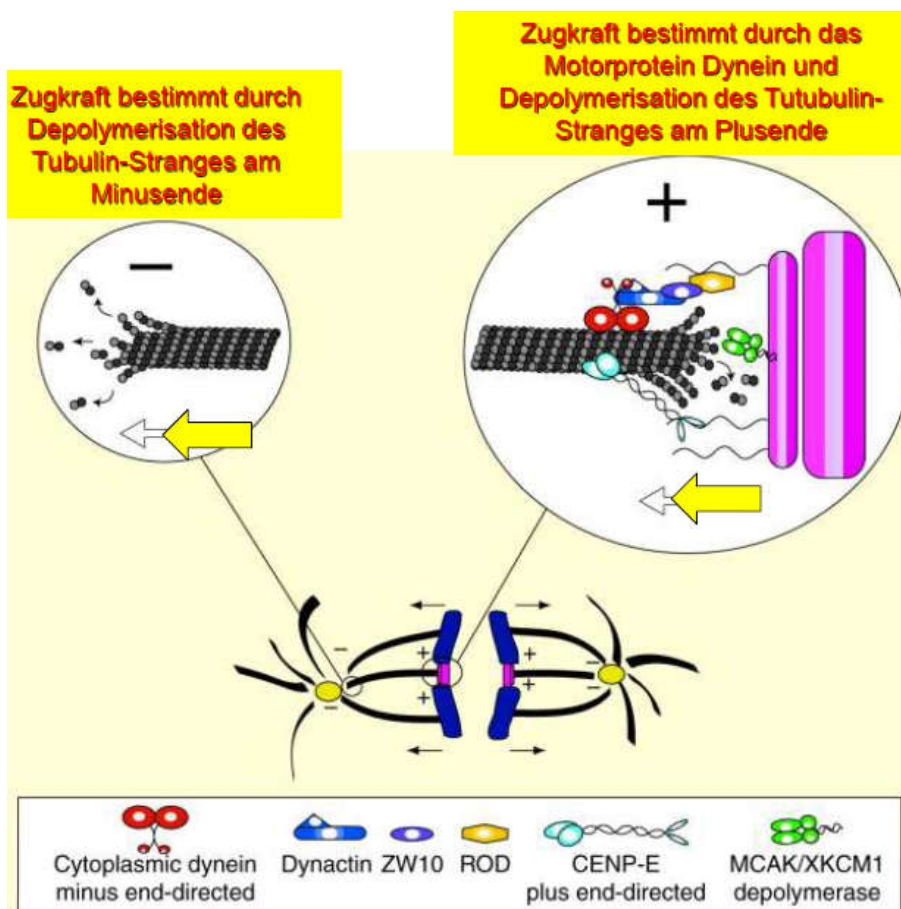
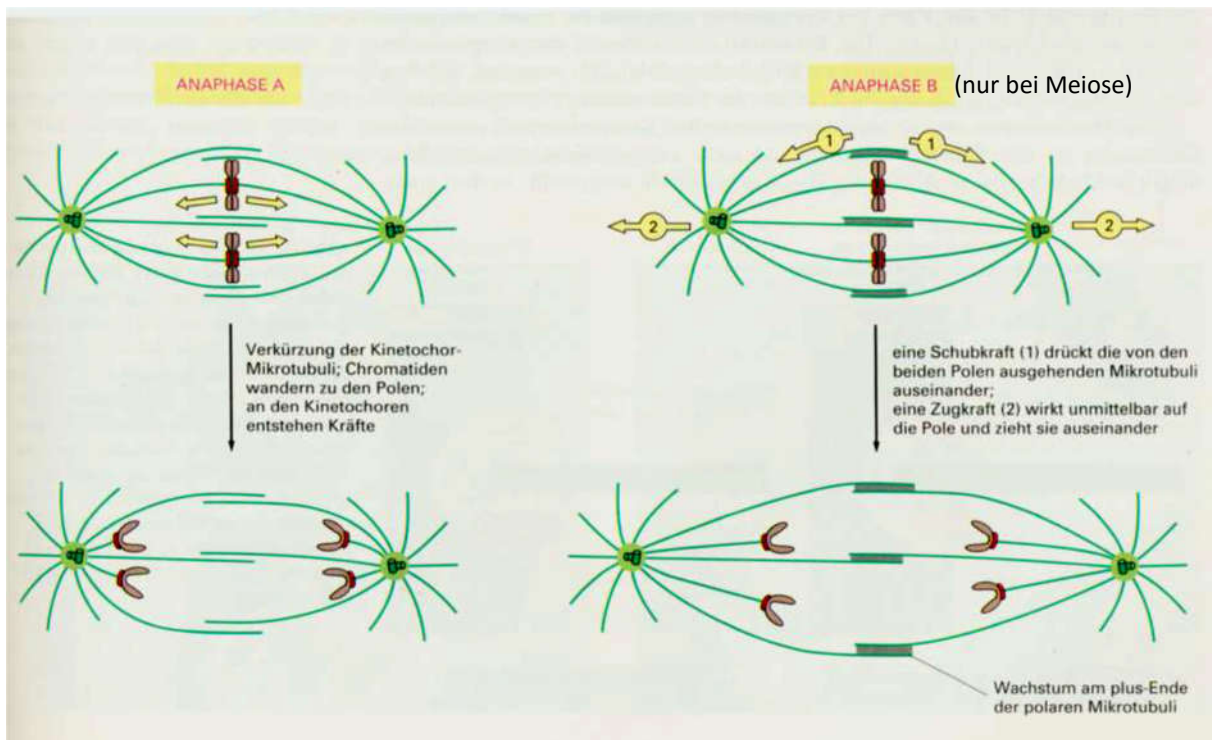


„Andocken“ des Spindelapparats durch **Kinetchor**

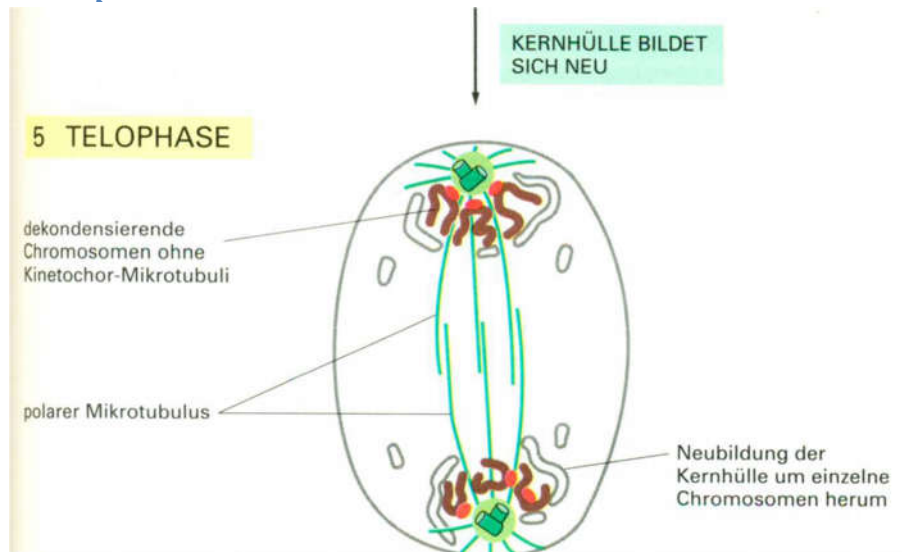
3. Metaphase



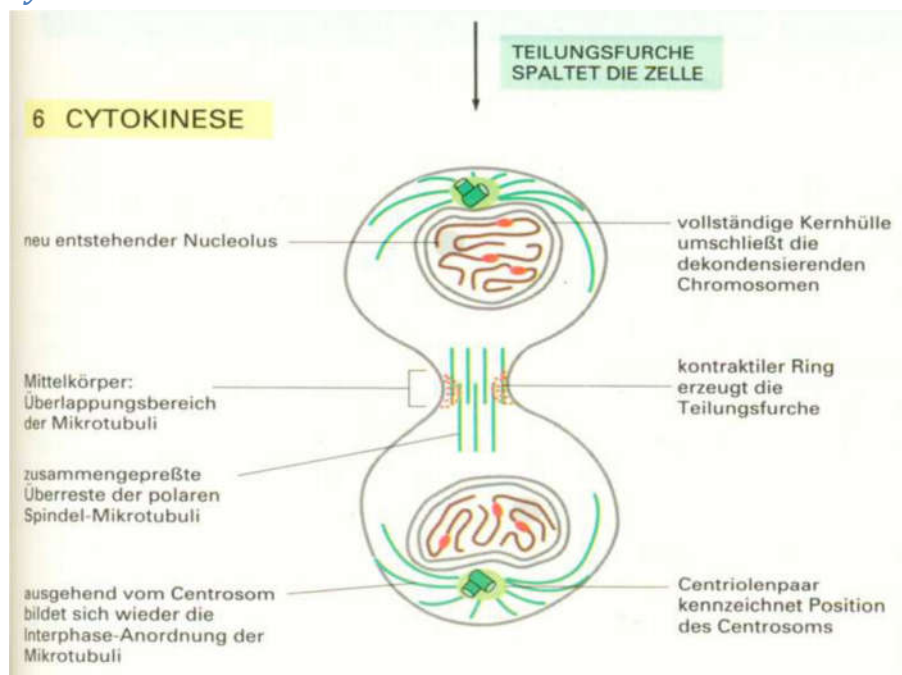
4. Anaphase



5. Telophase

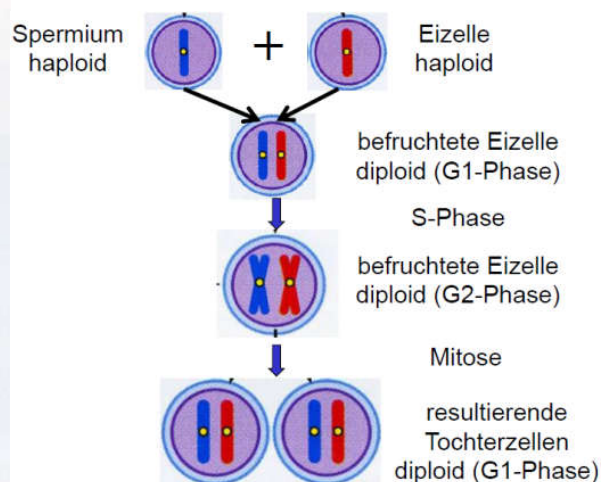
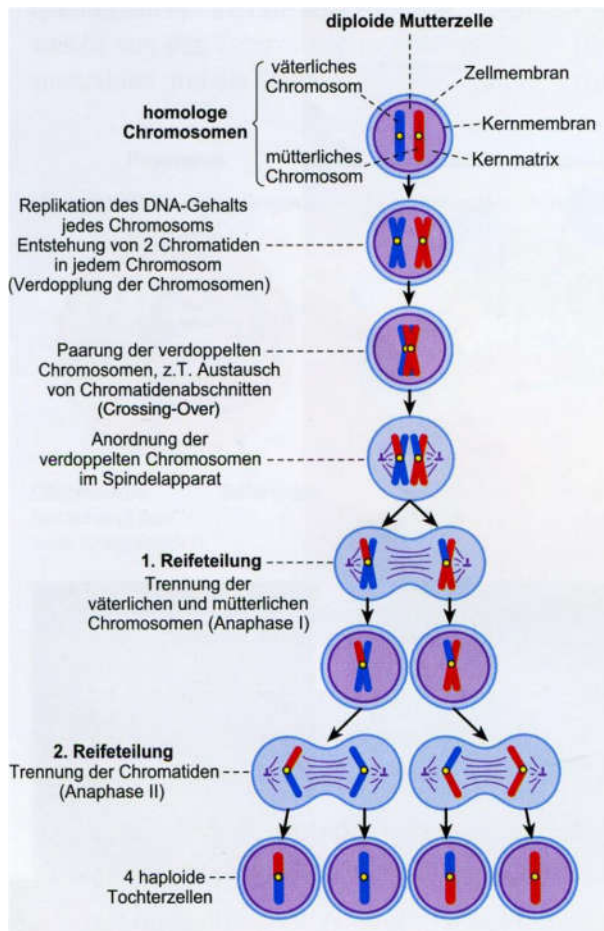


Cytokinese



1. Actin-Filamente des kontraktilen Rings ziehen sich zusammen
2. Microtubuli-Band um die Zelle wird später für die Abschnürung der beiden Tochterzellen benötigt
3. Golgi-Vesikel transportieren Proteine, die für den Aufbau der neuen Zellmembran benötigt werden
4. Phragmoplast-Mikrotubuli sorgen für Fixierung dieser Vesikel am Bauort der Zellmembran

Meiose

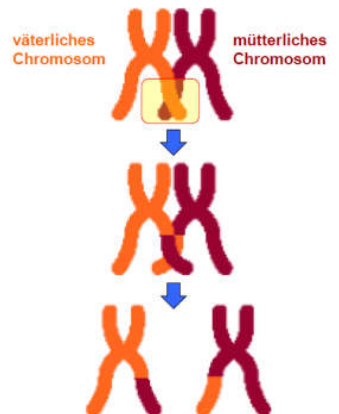


Crossing-over

chromosomale Überkreuzung während 1. Reifeteilung

--> Austausch gleicher Allele mit leicht unterschiedlichen DNA-Sequenzen

--> genetische Vielfalt



Zellalterung und Zelltod

- es existiert ein konstanter Zellpool, was durch Zellproliferation (Vermehrung) und Zelltod aufrechterhalten wird

- Zellalterung = Verlust der Flexibilität und Anpassungsfähigkeit, d.h. nicht mehr in der Lage den Stoffwechsel (Metabolismus) an die Umgebungsbedingungen anzupassen

--> es existieren **Katabole** (Abbau von Nahrungsstoffen zu Energie) und **Anabole** (Aufbau von Stoffen unter Energieverbrauch) --> Prozesse im Gleichgewicht

--> Syntheseleistung geht im Alter zurück

--> vermehrt Katabole Prozesse

Ergebnis:

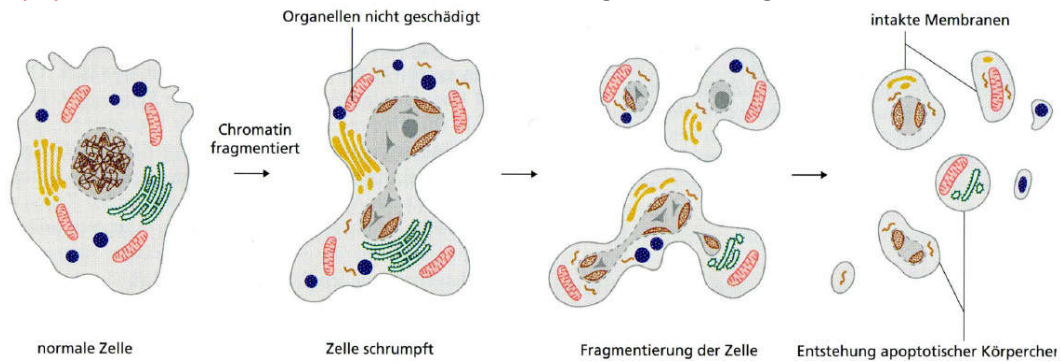
- geringere Enzymkonzentration
- geringere Energiebilanz
- geringere Aktivität bzw. genetische Stabilität

- Zellalterung ist genetisch vorbestimmt („innere Uhr“)

--> **Telomere** (Telomerregion wird bei jeder Zellteilung kleiner)

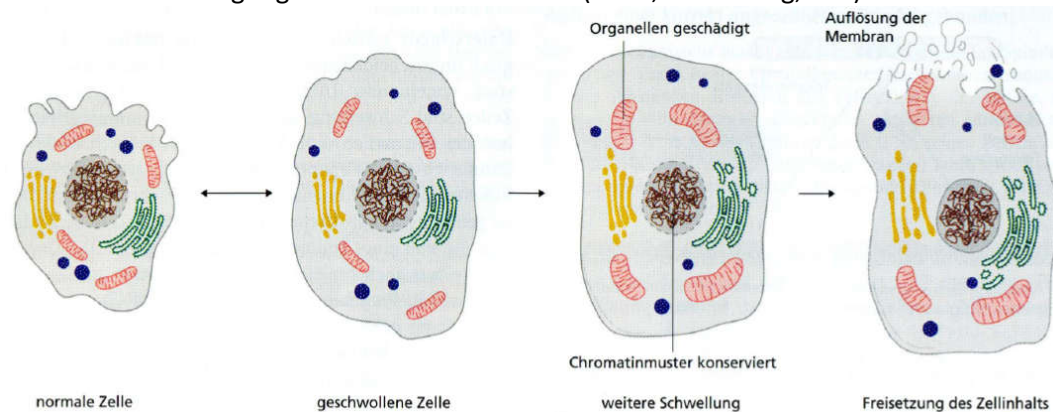
Konsequenz:

Apoptose wenn die Zelle nicht mehr funktionsfähig ist, ein energieverbrauchender Prozess



oder

Nekrose bei Schädigung durch externe Einflüsse (Hitze, Verletzung, etc.)



Teilungsaktivität

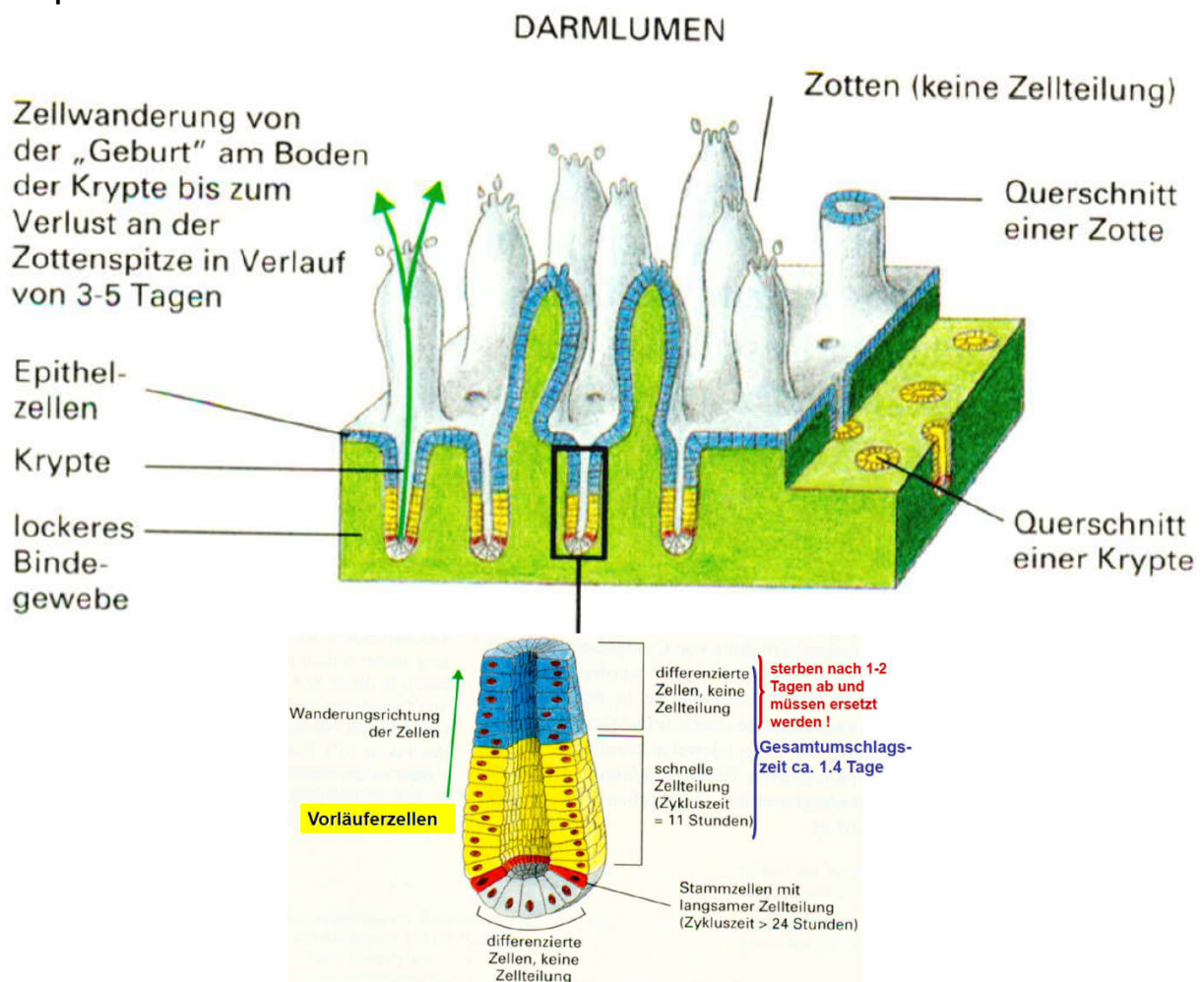
- hohe mechanische Belastung und starke Regenerationsnotwendigkeit (z.B. Darmepithel, Blutzellsystem, Keimdrüsen)
--> hohe Teilungsaktivität
- hohe konstante physiologische Belastung (z.B. Herz, Gehirn, Nerven, Leber, Lunge)
--> geringe Teilungsaktivität
- gemessen durch Zellumschlagzeit (Zeitraum, in dem jede Zelle des Gewebes einmal erneuert wird)

Gewebe	Zellumschlagzeit
Lippe	14,7 Tage
Mundhöhle	4,3 Tage
Magen	9,1 Tage
Dünndarm	1,4 Tage
Dickdarm	8,1 Tage

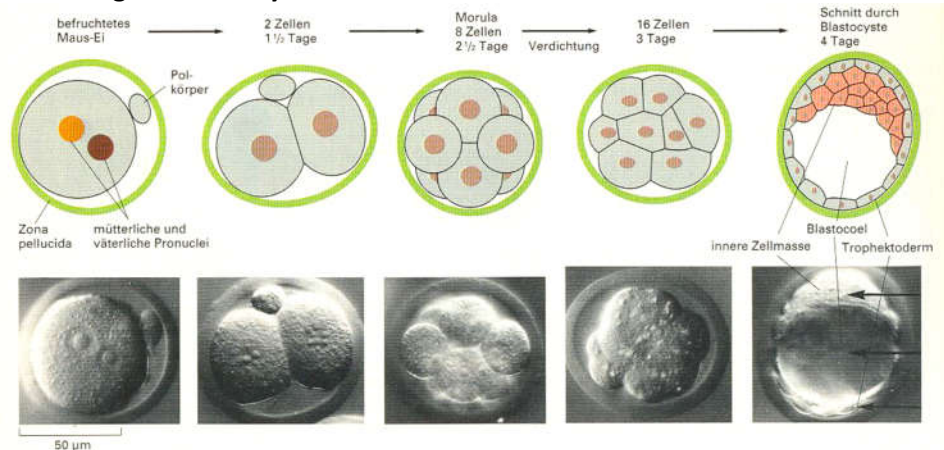
Teilungsaktivität	Gewebe
hoch	blutbildendes System Intestinalepithel (Darm) Keimdrüsen
mittel	Hautepithel Epithel der Augenlinse
niedrig	Lunge Leber Niere Bindegewebe
kaum bis gar nicht	Herz Zentrales Nervensystem (ZNS)

	gebildete Zellmasse in 70 Jahren Lebenszeit [kg]
Hautzellen	86
Magen-Darmzellen	6850
Lymphozyten (<i>Fremdstoffabwehr</i>)	275
Erythrozyten (<i>rote Blutkörperchen</i>)	460
Granulozyten (<i>weiße Blutkörperchen</i>)	5400
Thrombozyten (<i>Blutplättchen</i>)	40

Beispiel: Darmzotte

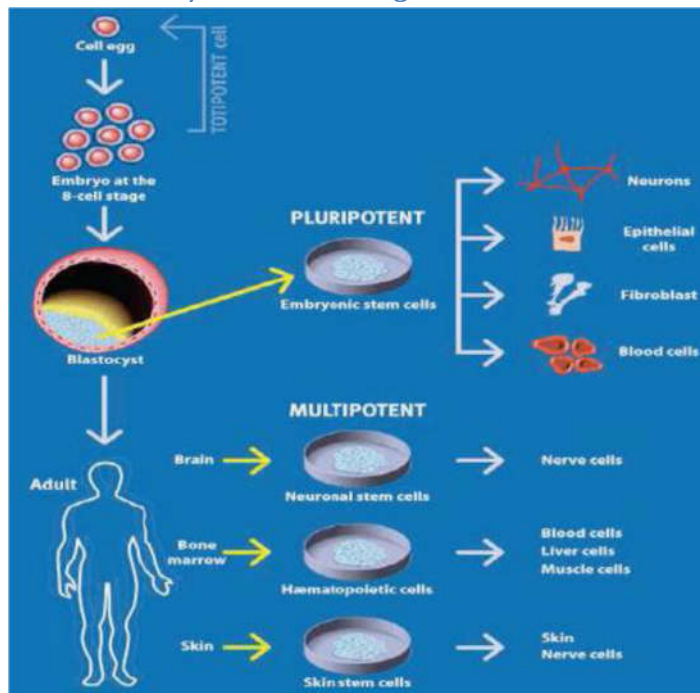


Entwicklung der Blastocyste



Stammzellen

Potenzverlust/-einschränkung



- bis zum 8.Zellstadium:

totipotent („alles könnende“) **embryonale Stammzellen (ES)**

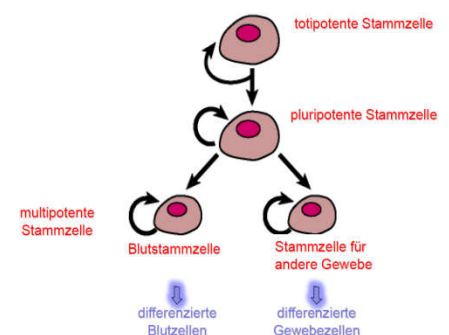
--> könnten in geeigneter Umgebung zu kompletten Organismen heranwachsen

- nach der Einnistung der Blastocyste:

pluripotent („viel könnende“) **ES**

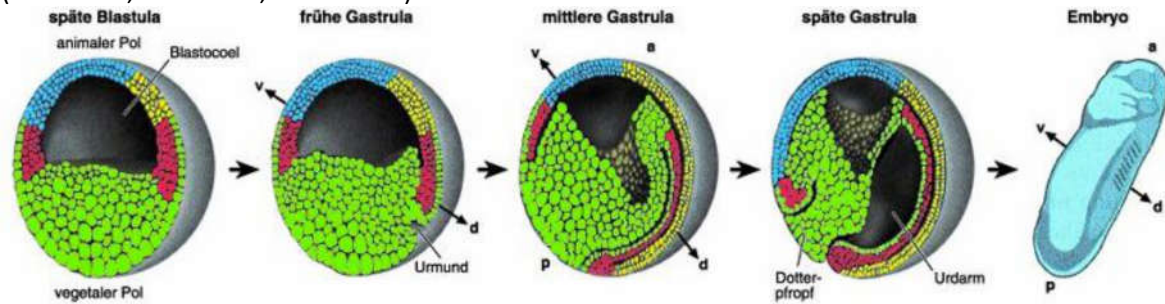
--> können noch zu Zellen der Keimblätter (Ektoderm, Entoderm, Mesoderm) und Keimbahnzellen heranwachsen

- **multipotent:** können nur noch zu den Zelltypen einer Linie werden
z.B. adulte Stammzellen: können nur noch organische Zellen bilden



Gastrulation

- Phase der Embryogenese ausgehend von der Blastocyste, in der es zur Bildung der Keimblätter (**Ektoderm**, **Entoderm**, **Mesoderm**) kommt



Ektoderm

Haut, Nervensystem, Sinnesorgane, Zähne

Entoderm

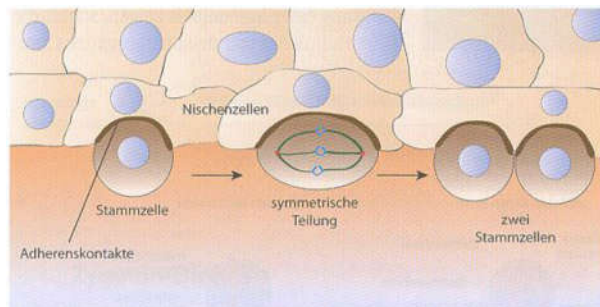
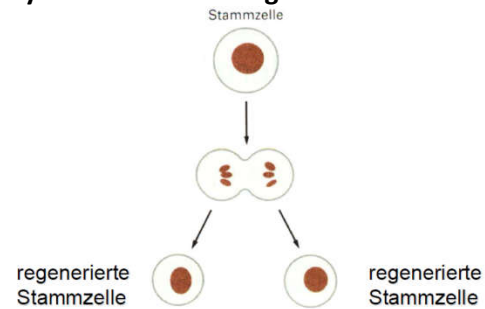
Verdauungstrakt, Leber, Pankreas, Schilddrüse, Thymus, Atmungstrakt, Harnblase, Harnröhre

Mesoderm

Kochen, Muskulatur, Bindegewebe, Herz, Blutgefäße, Milz, Lymphknoten, Lymphgefäße, Nebenniere, Nieren, Keimdrüsen, innere Geschlechtsorgane, Mikroglia

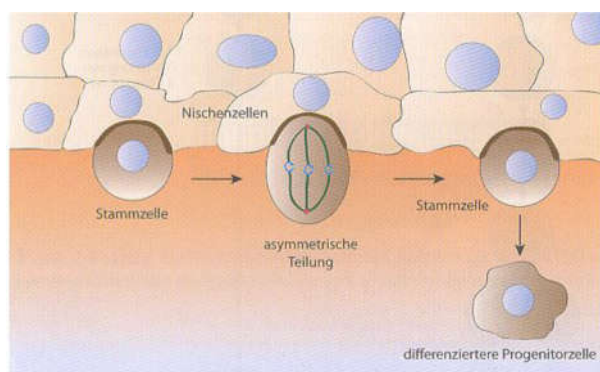
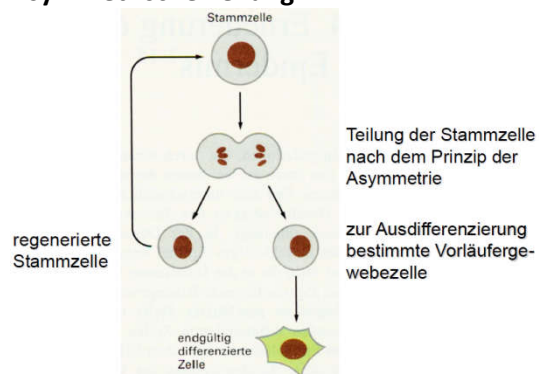
Regeneration von Stammzellen

Symmetrische Teilung



--> Teilungsfähigkeit unbegrenzt, aber langsame Teilung

Asymmetrische Teilung



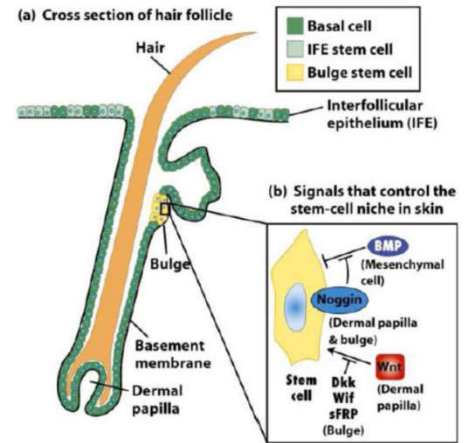
--> eine endgültige und eine teilbare Zelle

Stammzellnische - Kontrolle der Stammzelle

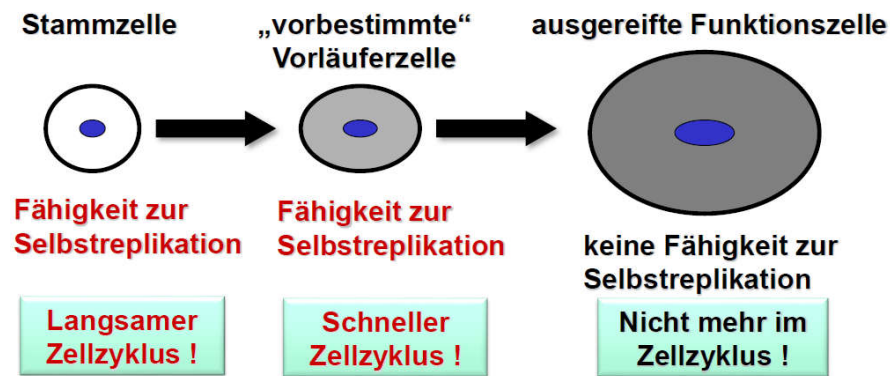
Stammzellen kommunizieren mit umliegenden Nischenzellen durch:

- Sekretierende Faktoren z.B. Transforming Growth Factor - Beta (TGF β), Wnt-Signalweg
- Zell-Zell-Interaktionen z.B. Notch/Delta
- Integrine und extrazelluläre Matrix

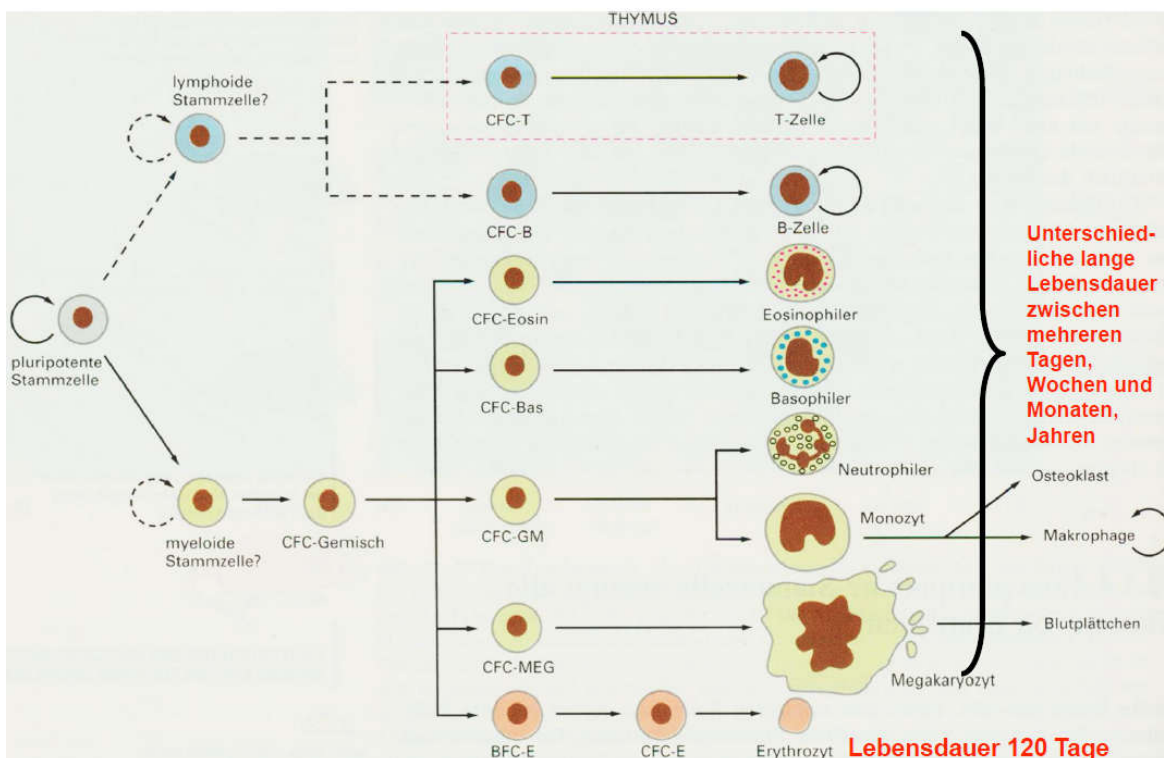
--> ermöglicht Regulierung der Teilungsrate und Blockierung von Differenzierungsprozessen



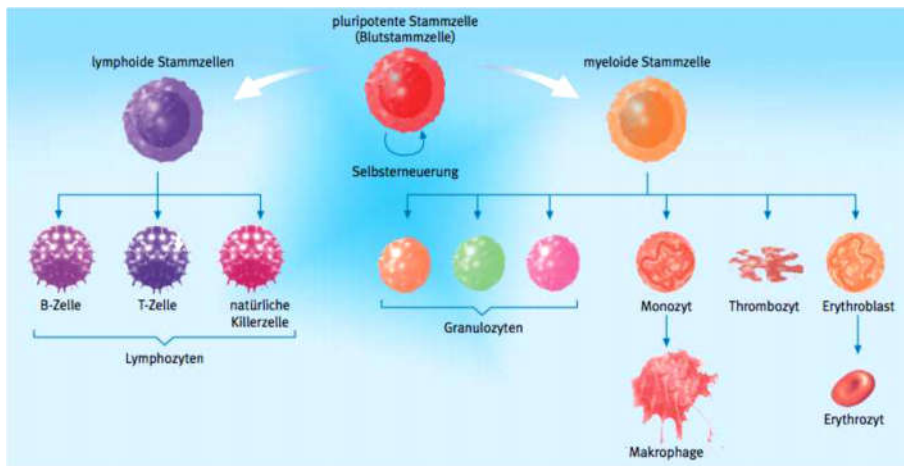
Zellzyklusgeschwindigkeit abhängig vom Stadium der Stammzelle



Beispiel: Aufbau des blutbildenden und hämatopoietischen Stammzellensystems



CFC = Stammzellen im Knochenmark



Adulte Stammzellen

Beispiel: Basalzellen des Riechepithels

- jedes olfaktorische Neuron überlebt ca. 1 Monat

--> Stammzellen im Riechepithel („*basal cells*“) ersetzen verbrauchte olfaktorische Neuronen

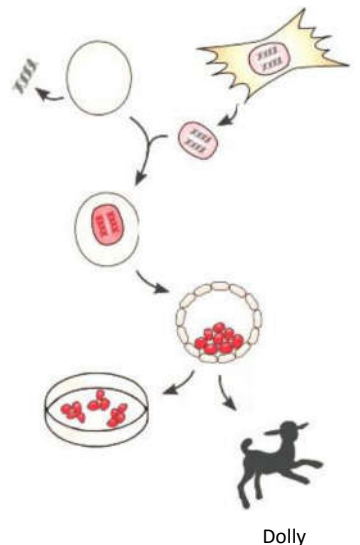
- Axone von olfaktorischen Neuronen, die denselben Riechfaktor exprimieren laufen im **Olfaktorischen Bulbus** (in sogenannten **Glomeruli**) zusammen (*Relaystation*)

Klonung durch Kerntransfer

(John Gurdon: Zellkern einer Kaulquappenkörperzelle + Frosch-Eizelle mit zerstörtem Zellkern = Kaulquappe)

Prinzip

1. Zellkern einer Eizelle wird entfernt
2. aus einer Gewebezelle wird der Zellkern entnommen
3. der Zellkern der Gewebezelle wird in die leere Eizelle gebracht
4. aus der Eizelle entwickelt sich ein Blastozyst
- 5.a Blastozyst wird in Leihmutter eingepflanzt --> geklontes Tier
- 5.b Stammzellen-Linien können im Labor aus den Embryonalstammzellen gebildet werden



Gewinnung und Kultivierung embryonaler Stammzellen

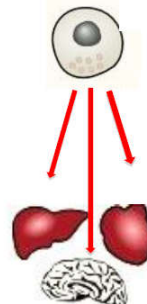
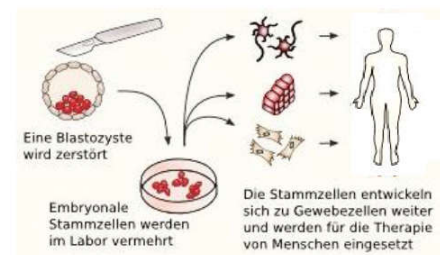
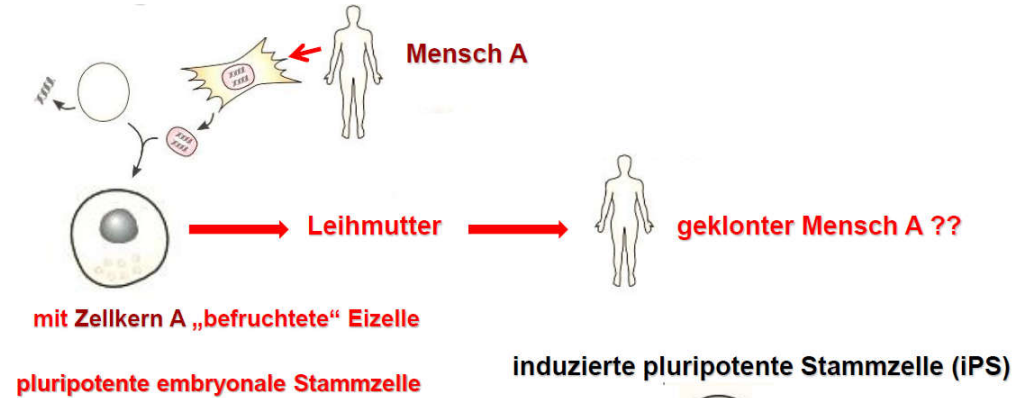
1. 5 Tage alte Embryonen im Blastozyststadium enthalten Trophoblasten und Embryoblasten
 - > Trophoblasten werden zu Teilen der Placenta
 - > Embryoblasten werden zum Embryo
2. Blastocyste wird zerstört um Embryoblasten zu gewinnen
3. im Labor werden embryonale Stammzellen gezüchtet und vermehrt

Induktion von pluripotenten Stammzellen (iPS-Technologie, Shinya Yamanaka)

- durch Reprogrammierung von embryonalen und adulten Stammzellen, mithilfe von Genen für embryonale Transkriptionsfaktoren

1. Gewebezellen aus der Haut dienen als Ausgangszellen
2. durch einen Retro-Virus werden 4 Stammzellgene in die Hautzellen eingeschleust
 - > Umprogrammierung einiger Hautzellen zu **indizierte pluripotente Stammzellen (iPS)**
3. iPS-Zellen werden im Labor vermehrt
 - > aus ihnen kann jede Art von Körperzellen entstehen

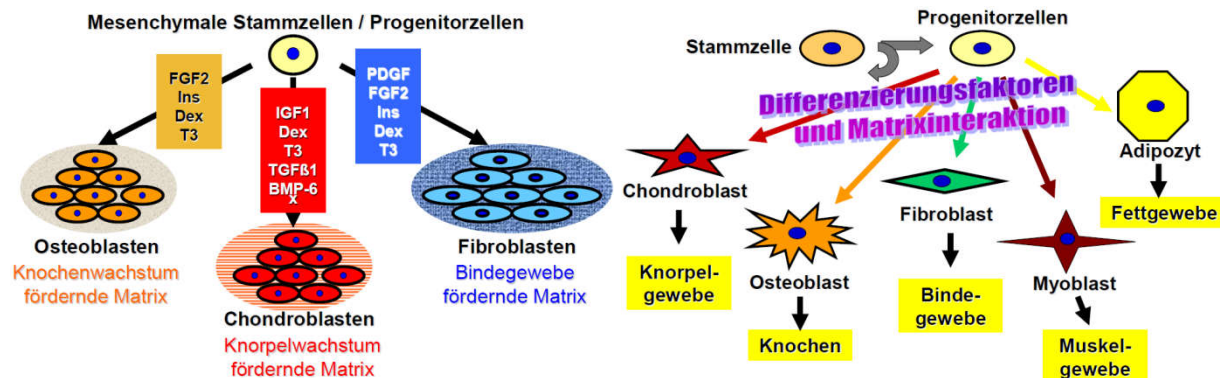
Möglichkeit der „Reproduktion“ und Regeneration



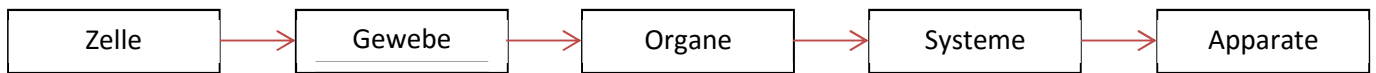
Aber:

- wünschenswert?
- ethisch vertretbar?
- Gefahren
- > Ethik in der Medizin

Beispiel: Mesenchymales Stammzellensystem



Zellkontakte



Organe, Systeme und Apparate

- Organe: bestimmte Funktion und Bauweise, abgegrenzt und mit bestimmter Lage
- Systeme: einheitlich gebaute, zusammengehörige Strukturen mit ausgedehnter Verbreitung (z.B. Nervensystem)
- Apparate: Zusammenfassung von Organen und Systemen mit unterschiedlicher Bauweise, aber einheitlicher Funktion (z.B. Bewegungsapparat)

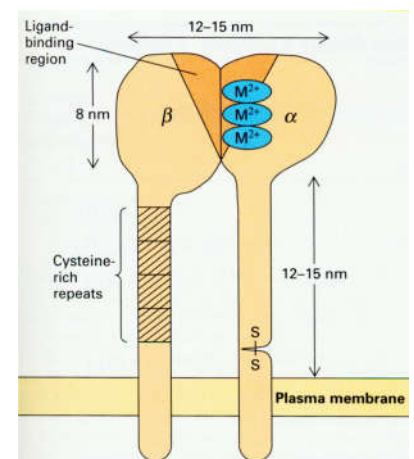
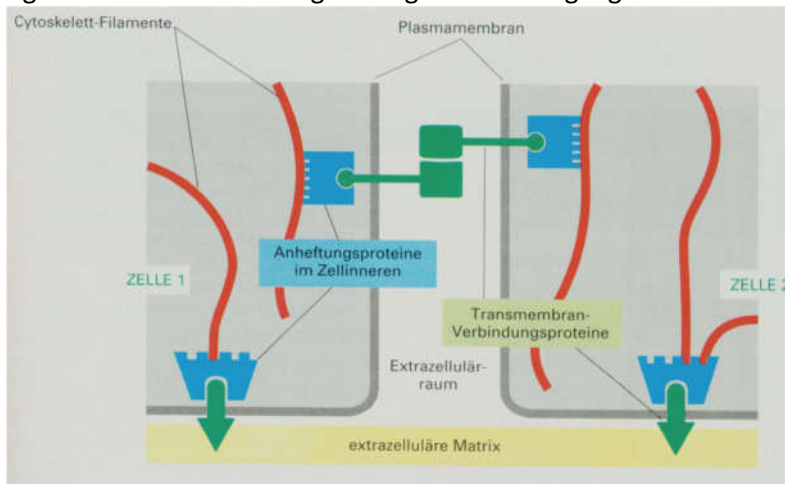
Gewebe

- Verbände gleichartig differenzierter Zellen und ihrer Abkömmlinge (Interzellulärsubstanzen)
- „Baumaterial für Organe“ --> untergeordnet
--> für jedes Organ unterschiedlich aber jeweils charakteristisch
- Einteilung v.a. morphologisch, z.T. nach Funktion

Gewebearten:

- Epithelgewebe
- Binde- und Stützgewebe
- Muskelgewebe
- Nervengewebe

- gewebliche Umwandlung ist möglich --> Übergänge zwischen den Geweben entstehen

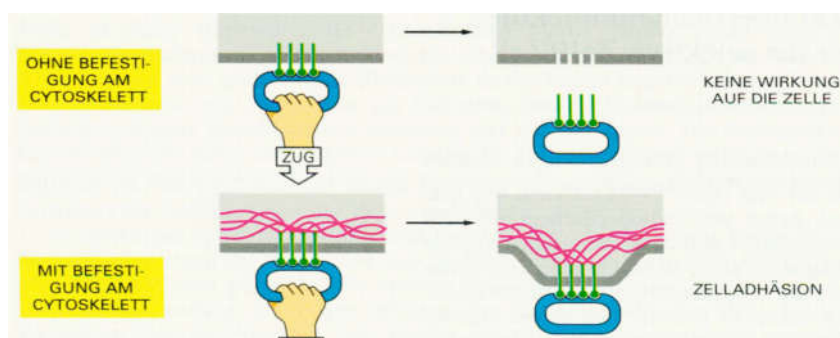


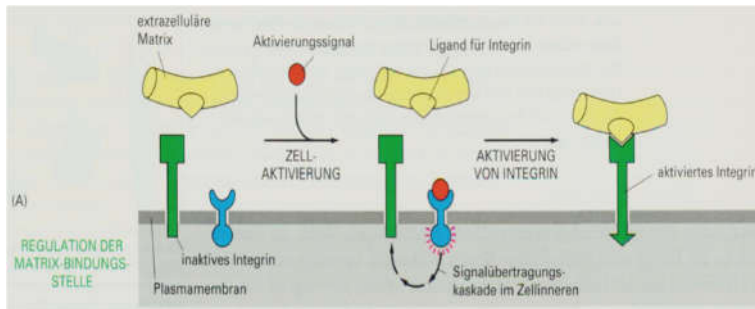
Zellverankerung in der Extrazellulärmatrix (ECM)

- ECM-Proteine:
 - Kollagene: Typ I, Typ II (Knorpel), Typ III, Typ V (Bindegewebe)
 - Proteoglykane: Aggrecan (Knorpel), Decorin (Bindegewebe)
 - Lamin, Fibronectin, Vitronectin etc.

Verankerung am Zytoskelett durch z.B. Integrin-Rezeptor

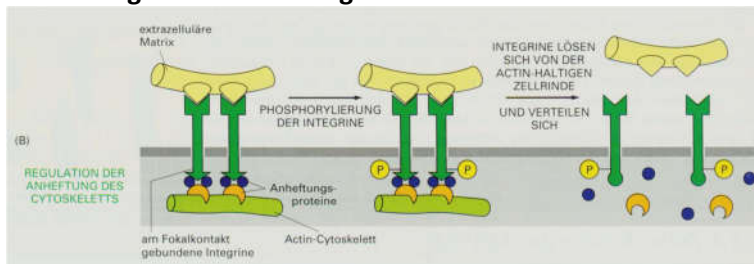
- z.B. Dimer-Protein





--> Struktur des Integrin-Moleküls wird durch Signalübertragung verändert --> ECM-Molekül passt

Aufhebung der Verankerung

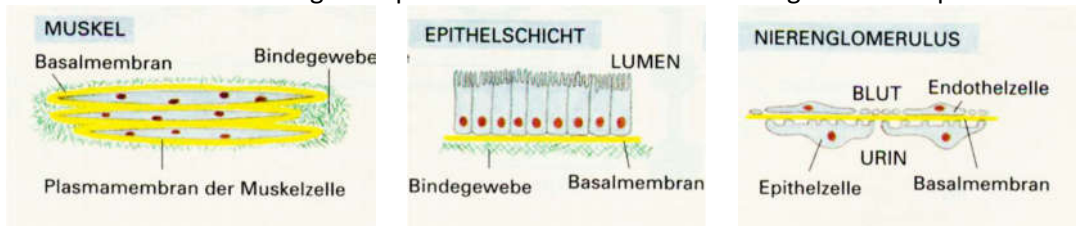


--> Anheftung von Phosphorsäureresten an den intrazellulären Teil des Integrin-Rezeptors

--> Bindung an ECM (außen) und Actin (innen) wird aufgehoben

Basalmembran

mechanische Verankerung von Epithelien und räumliche Trennung zwischen Epithel und ECM



Aufbau:

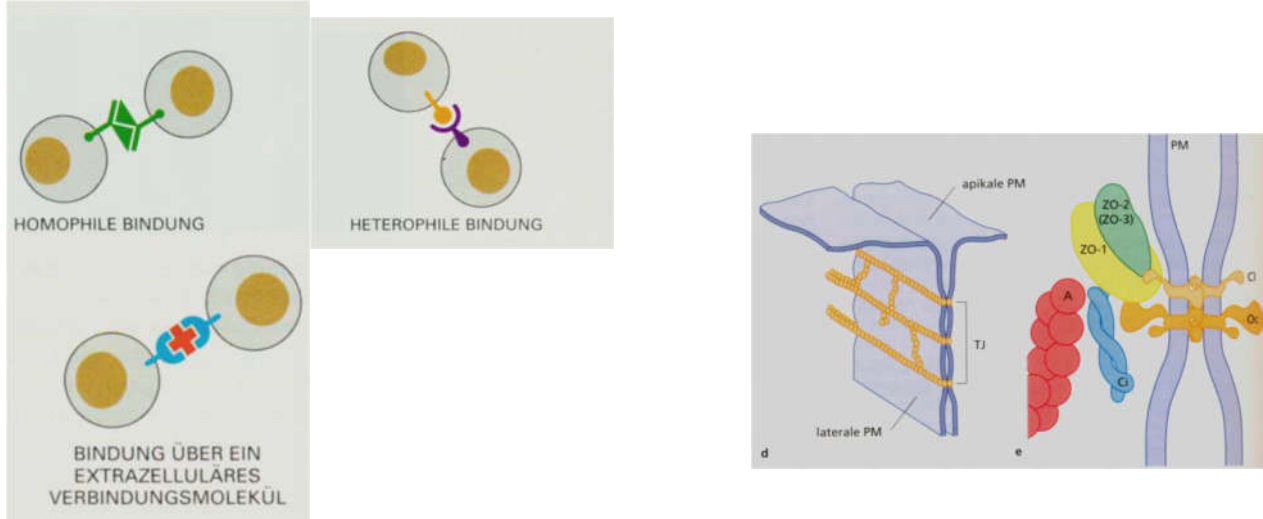
- Basallamia & Lamina fibroreticularis Kollagen (III)
- epithelialen Seite:
 - Lamina rara
 - Zellen über **Hemidesmosomen** verankert
 - Lamina densa (Kollagen (IV))

Zelladhäsion

(vermutlich als bestimmte Struktur in Membran --> nur eine Kombination)

- 5 Molekültypen der Zelladhäsionsproteine (CAMs)
 - Selectine (binden an Glycolipide, Glycoproteine, Proteoglycane)
 - Immunglobuline ähnliche Proteine:
 - Cadherine (benötigen Calcium zur Bindung)
 - Integrale Membranproteine (4 Transmembranproteine - Connexine, Claudine, Occludine)

Zellkontakte und Wechselwirkungsmoleküle



Zelladhäsionsstrukturen, die nicht-junktionale oder funktionale („verbindende“) Adhäsionen herstellen bestehen aus Aggregaten vernetzter CAMs

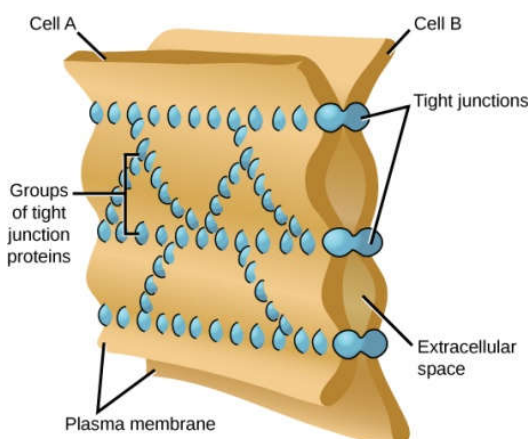
- nicht-junktionale:
 - beruhen auf Interaktion einzelner CAMs
 - dienen der Zellerkennung
 - sind an Zellwanderungsprozessen beteiligt
- funktionale:
 - schwache Adhäsionskräfte der CAMs werden durch dichtes Verpacken verstärkt (Aggregatbildung)
 - Aggregatbildung + Anlagerung zytoplasmatischer Proteine (Haftstellen) = **Desmosomen** (--> verbinden 2 Zellen miteinander)
 - Hemidesmosomen: verbinden Epithelzelle mit Plasmamembran

Arten direkter Zell-Zell-Kontakte

- Desmosom / Zonula adhaerens / Macula adhaerens
 - mechanische Verbindung & Verankerung intrazellulärer („innerhalb“) Filamentproteine
 - Spalt: ca. 30 nm
- Tight Junction / Zonula occludens
 - Barriere/Schranke --> kein Durchlassen des Interzellularraums („zw. Zellen“)
 - kein Spalt
- Gap junctions
 - direkte Kommunikation benachbarter Zellen

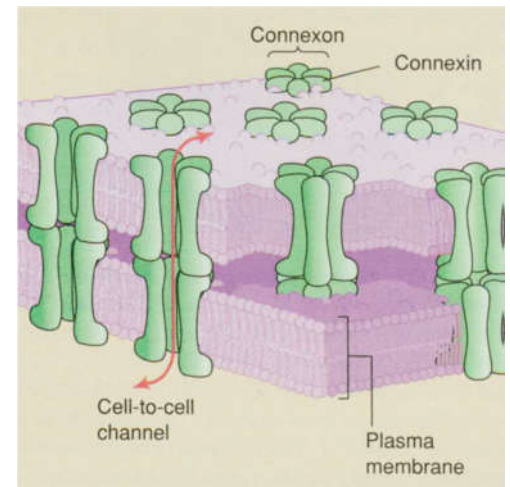
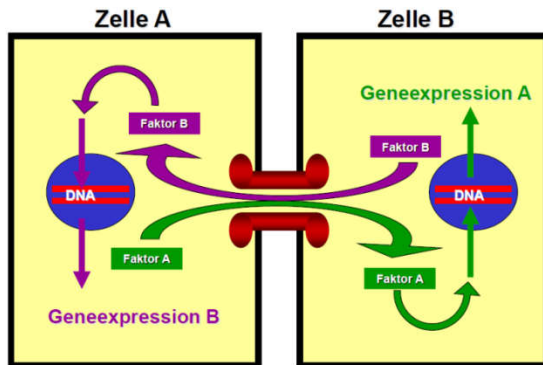
Tight junctions

- perlenartig angeordnete Transmembranproteine (Claudin und Occludin) werden an intrazelluläre Zytoskelettproteine gekoppelt



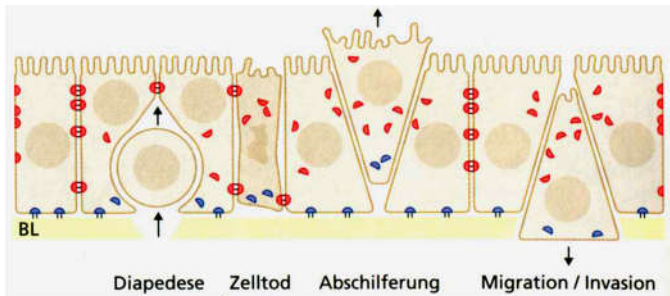
Gap junctions

- „Tunnelproteine“ in der Zellmembran, die durch direkten Kontakt den Stoffaustausch ermöglichen
- je 6 Connexin-Proteine bilden ein Connexon
- > je 2 benachbarte Connexons lagern sich zu einem Gesamtkanal zusammen
- > werden durch irisartigen Mechanismus verschlossen



Zell-Matrix- und Zell-Zell-Wechselwirkungen sind nicht nur für die Positionierung und Kommunikation der Zellen untereinander verantwortlich, sondern auch für die Reifung von Funktionszellen aus Stamm- bzw. Vorläuferzellen.

Abbau von Zellkontakten



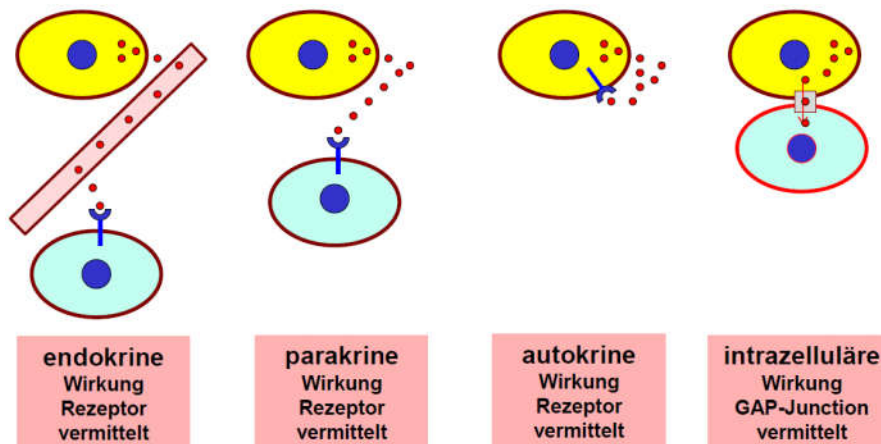
Wachstums und Differenzierungsfaktoren

Wachstumsfaktoren:

- von Zellen selbst gebildete Protein- und Peptid-Moleküle, die das Wachstum derselben (autokrin) oder anderer (parakrin) stimulieren
- über Proteinbiosynthese gebildet
 - > wird aus der Zelle in Extrazellulärraum ausgeschieden
 - > bindet an Wachstumsfaktorrezeptor und führt diesen aus der inaktiven in die aktive Form
 - > Signaltransduktion (intrazelluläre Vermittlung des Wachstumssignals an den Zellkern) wird gestartet
 - > Induktion des Zellzyklus aus der G1-Phase

Differenzierungsfaktoren:

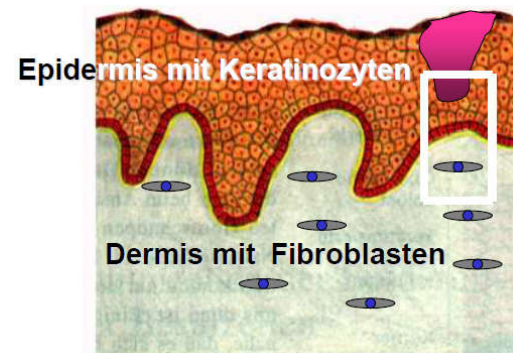
- von Zellen selbst gebildete Protein- und Peptid-Moleküle, die die Differenzierung (Reifung anderer Zellen) aktivieren
- über Proteinbiosynthese gebildet
 - > wird aus der Zelle in Extrazellulärraum ausgeschieden
 - > bindet an Rezeptor und führt diesen aus der inaktiven in die aktive Form
 - > Signaltransduktion (intrazelluläre Vermittlung des Wachstumssignals an den Zellkern) wird gestartet
 - > Induktion des Reifungsprozesses, meist irreversiblen Arretierung in der G1- bzw. G0-Phase



Beispiel: Keratinozyten-Wachstumsfaktor bei Wundheilung

Keratinozyten-Wachstumsfaktor KGF (produziert von den Fibroblasten der Dermis) regt die Keratinozyten in der Epidermis zur Teilung und damit zur Wundheilung an

Zell-Matrix- und Zell-Zell-Wechselwirkungen (direkt über Gap-junctions oder indirekt über ausgeschleuste Differenzierungsfaktoren) sind in den unterschiedlichen Geweben notwendig für die Reifung von Funktionszellen aus den Stamm- bzw. Vorläuferzellen. Diese Wechselwirkungen sorgen damit für die Aufrechterhaltung der Gewebegleichgewicht bzw. der physiologischen Funktion des Gewebes!

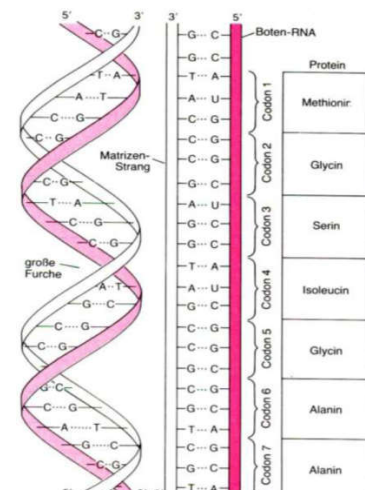
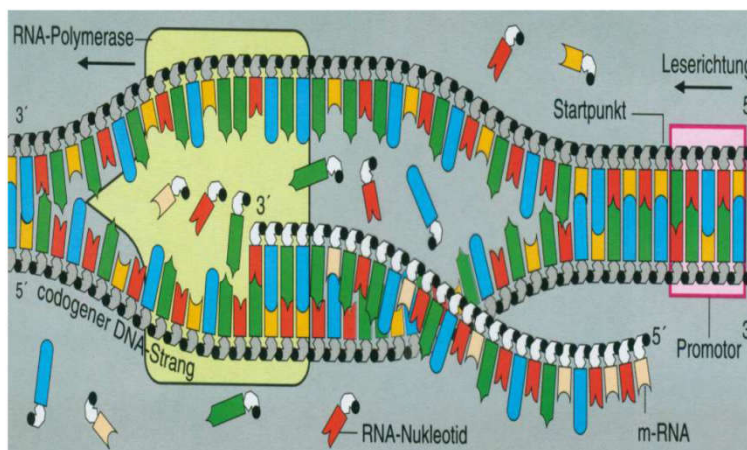


Genexpression



Transkription: Synthese von tRNA oder mRNA nach Vorgabe der DNA-Frequenz

Translation: Synthese von Proteinen nach Vorgabe der mRNA-Sequenz



Transkription

- jedes der 50.000 Gene pro Zelle wird durch Ablesen (=Transkription) zur Expression gebracht
- nur ein Strang (5'-3') der DNA ist **codogen** (wird benötigt)
- Ablauf:

1. Doppelstrang muss aufgetrennt werden (Helicase) --> ca. 10-20 Nukleotide werden frei
2. RNA-Polymerase „übersetzt“ DNA-Sequenz in RNA-Sequenz
3. Da immer nur der gerade benötigte Abschnitt transkribiert wird ist ein spezifischer Startpunkt nötig.
4. Anheften der RNA-Polymerase (& anderer Faktoren), Aufgehen des Doppelstranges am Startpunkt
--> in 3'-5'-Richtung wird transkribiert, d.h. Polymerase arbeitet in 5'-3'
5. durch Polymerase werden 3 Ribonukleobasen angeheftet ($\triangleq$ 1 Codon) --> genügend Ribonukleobasen müssen vorhanden sein
6. Polymerase rückt weiter vor und das erste Codon löst sich von der DNA
--> Am Ende fällt die neue RNA vom DNA-Strang ab
7. DNA schließt sich wieder

- mRNA wird aus dem Zellkern transportiert
- jedes Codon hat die Information für eine Aminosäure
- Geschwindigkeit: ca. 50 Nukleotide pro Sekunde
- unterschiedliche Polymerasen für unterschiedliche Transkriptionen:

Typ	Lokalisation	zelluläre Transkripte
RNA-Pol I	Nukleolus	18S, 5.8S, 28S
RNA-Pol II	Nukleoplasma	mRNA, snRNA, miRNA
RNA-Pol III	Nukleoplasma	tRNA, 5S rRNA

--> bei Bakterien existiert nur eine Polymerase

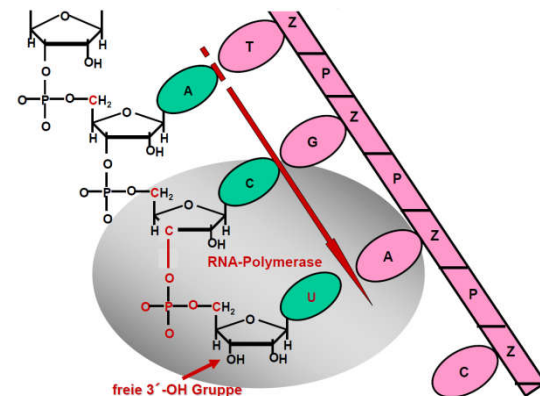
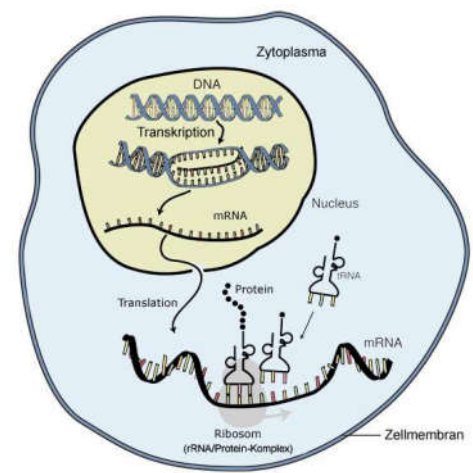
mRNA-Splicing snRNA

- jede DNA-Sequenz hat **Exon-** und **Intron-Bereiche**.
 - Exons: tragen Information für die Bildung von Proteinen
 - Introns: tragen keine Protein-relevanten Sequenzen
- > sowohl Exon- als auch Intron-Bereiche werden zu mRNA transkribiert
- > durch mRNA-Splicing werden die Intron-Bereiche aus der primären mRNA herausgeschnitten und die übrigen Exons zu einem sekundären, **reifen** mRNA-Strang zusammengefügt

Translation

- durch die entsprechende Codon-Abfolge werden die Codons in Aminosäuren übersetzt
- 20 Aminosäuren sind verfügbar
- pro Aminosäure werden 1 - 6 Codons benötigt
- notwendig: mRNA, Ribosomen, tRNA beladen mit Aminosäuren
- > alle 20 Aminosäuren sind erforderlich
- tRNA ist für den Transport der entsprechenden Aminosäure zu den Ribosomen notwendig; fungieren als Anti-Codons

	mRNA (Codon)	tRNA (Anti-Codon)	Aminosäure
Start-Codon	AUG	UAC	Methionin
Stopp-Codon	UAG	--	--

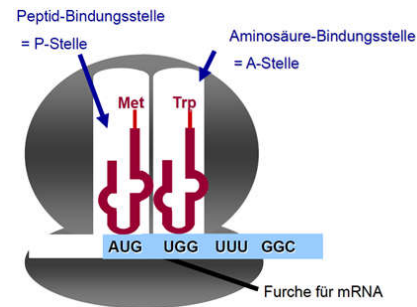


Ablauf:

Beginn immer mit dem Start-Codon AUG (--> Methionin)

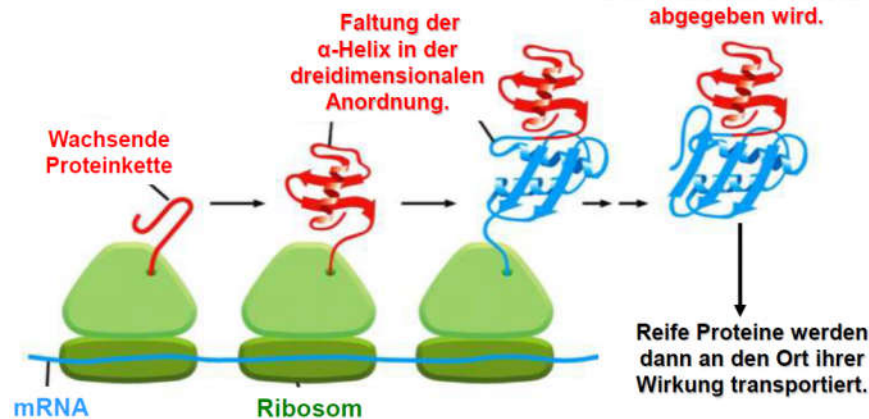
1. tRNA bindet an der P-Stelle
2. das entsprechend nächste Codon (hier UGG = Tryptophan) bindet an der A-Stelle
3. Methionin wird von ihrer tRNA abgespalten und über einen Peptidbindung mit der nächsten Aminosäure (hier Tryptophan) verknüpft. Die mRNA rückt um ein Codon und der t-RNA-Trp-Met-Komplex rückt an die P-Stelle
4. das entsprechend nächste Codon (hier UUU = Phenylalanin) bindet an der A-Stelle

Ende immer bei dem Stopp-Codon UAG



Anschließend. Reifungsprozess durch proteinspezifische Faltung

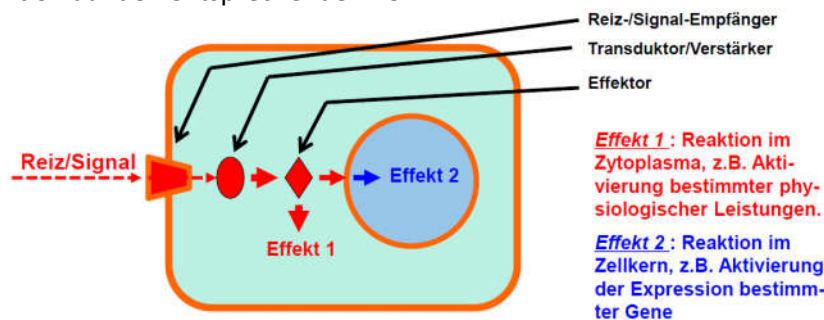
Faltung des Proteins ist fertig, wenn das Protein sich vom Ribosom löst und in das Lumen des ER abgegeben wird.



Signaltransduktion

- Biologische Prozesse, mit denen Zellen z.B. auf äußere Reize reagieren (d.h. empfangen, intrazellulär weiterleiten, verstärken)

--> zelluläre Reaktion auf den entsprechenden Reiz



Signalnatur:

- physikalischer und chemischer Natur
- Kommunikation weit entfernter Organe über chemische Botenstoffe

--> v.a. 3 Indikationssysteme:

- Nervensystem
- Hormonsystem
- Immunsystem

--> Signaltransduktion ist die Umsetzung extrazellulären/intrazellulären Signals in eine zelluläre Reaktion

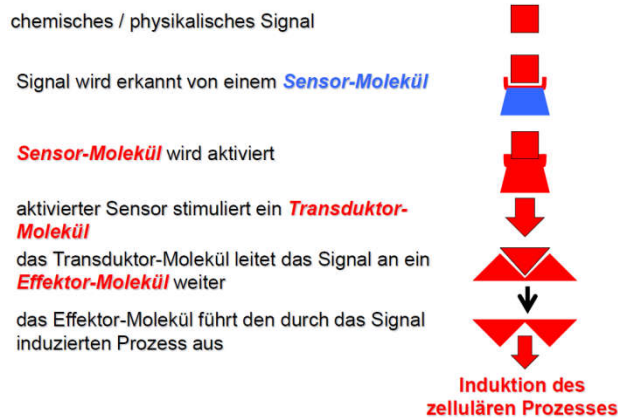
Schema:

1. **Rezeption** eines physikalischen oder chemischen Reizes
2. **Transfer** des Reizes bzw. des Signals ins Zellinnere
3. **Signalamplifikation** durch eine intrazelluläre Signalkaskade
4. **Modulation** von Effektorsystemen
5. **Adaption** über negative Feedbackschleifen

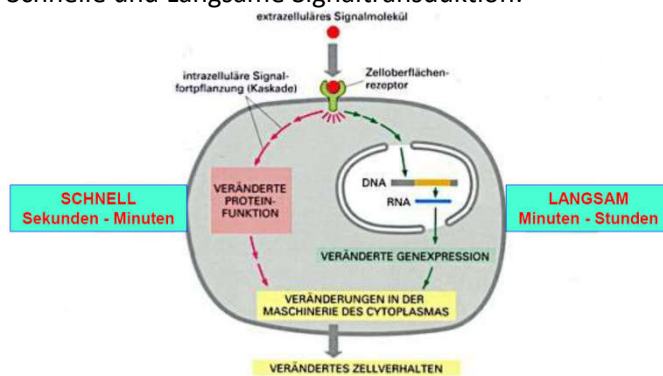
--> viele Signaltransduktionskaskaden überkreuzen sich

--> **Signalnetzwerke**

Signalweitergabe

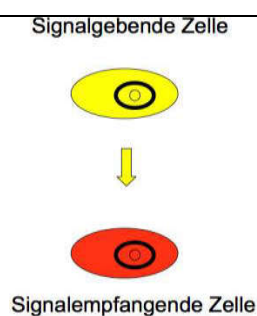


Schnelle und Langsame Signaltransduktion:

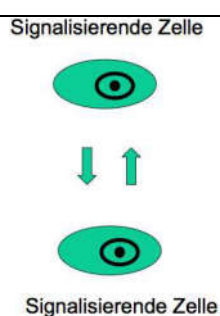


Richtung der Signaltransduktion

Unidirektional

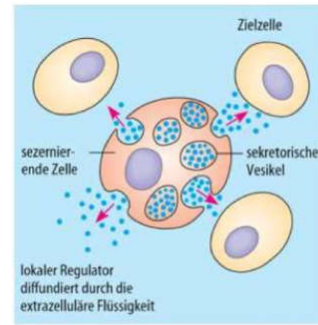


Bidirektional

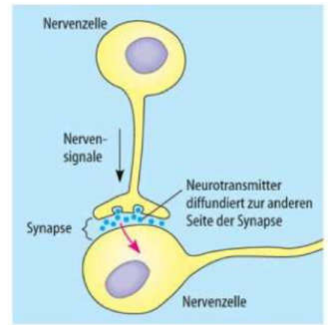


Möglichkeiten der Signaltransduktion

- über Gap junctions
- über autokrine Signale (in einem Verband identischer Zelltypen kann jede Zelle die autokrinen Signale der umgebenen Zellen empfangen und verarbeiten)
- über lokale Signale
 - > hormonelle Signalübertragung
 - > **Endokrine Signalübertragung**
- bei großen Entfernungen



Parakrine Signalübertragung

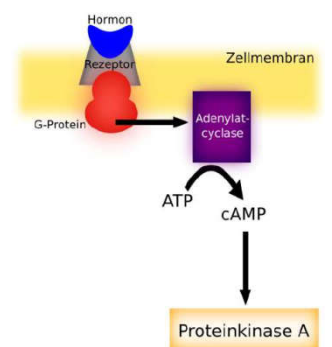


Signalübertragung an Synapsen

--> Signaltransduktionen steuern

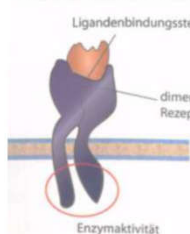
- Zellüberleben
- Zellproliferation (Zellteilung)
- Zelldifferenzierung
- Zelltod

Signaltransduktion zur intrazellulären Kommunikation zwischen verschiedenen Regulationsprozessen (regelt alle zellulären Prozesse --> stimmt somit Verhalten von Zellen das Umgebungsmilieu ab)



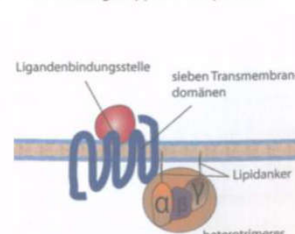
Sensormoleküle in der Zellmembran

Enzym-gekoppelte Rezeptoren



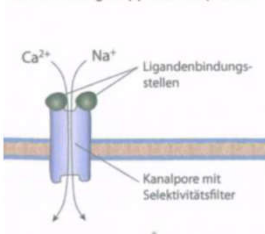
Typisch für **Wachstumsfaktorrezeptoren**: geben das Signal durch ihre Enzymaktivität (Kinase) weiter!

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

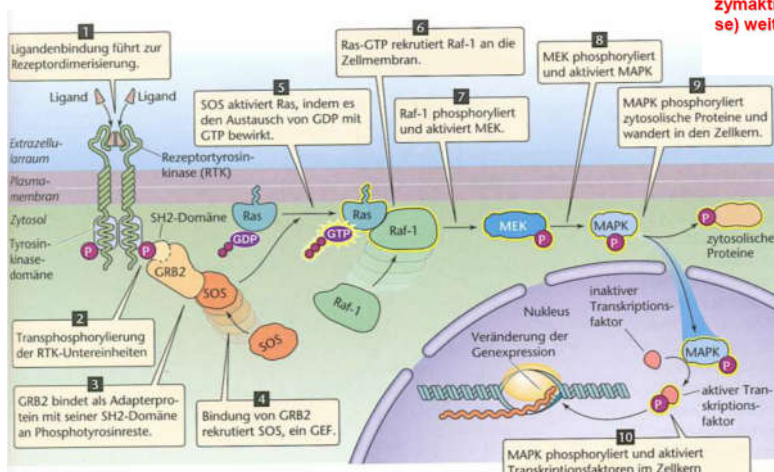


Typisch für **Rezeptoren von Neurotransmittern, Hormone und Geruchsstoffen**: geben das Signal an gekoppeltes G-Protein weiter!

Ionenkanal-gekoppelte Rezeptoren



Typisch für die **Steuerung von erregbaren Zellen** (z.B. Muskelzellen): durch Veränderung des Ionenungleichgewichts werden Zellen in ihrer Aktivität beeinflusst!



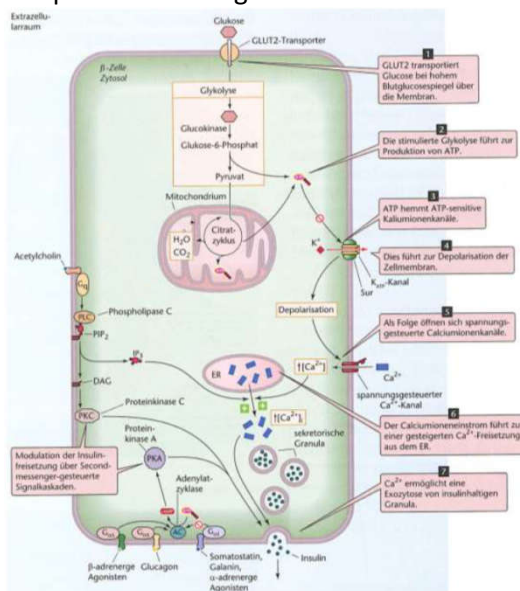
Second Messenger

1. die Signal-Moleküle/Botenstoffe dringen nicht in die Zelle ein, sondern docken an den dafür bereit stehenden Rezeptoren an, d.h. sie wirken nur indirekt
2. das Signal bzw. der „Befehl“ löst intrazellulär die Ausführung von „Folgebefehle“ aus, d.h. die Aktivierung / Freisetzung von „Zweitboten“ (second messenger)

Typische second messenger

- Zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP)
wird aus ATP gebildet und aktiviert Phosphorylierungsreaktionen durch Kinasen
- Kalzium-Ionen (Ca^{2+})
entscheidend bei der Freisetzung von Insulin (*senkt Glucosespiegel*)
- Zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP)
- IP3 – Inositol-1,4,5-Triphosphat
- NO - Stickstoffmonoxid

Beispiel: Freisetzung von Insulin



Glucose gelangt an den Glucose-Transporter in der Zellmembran

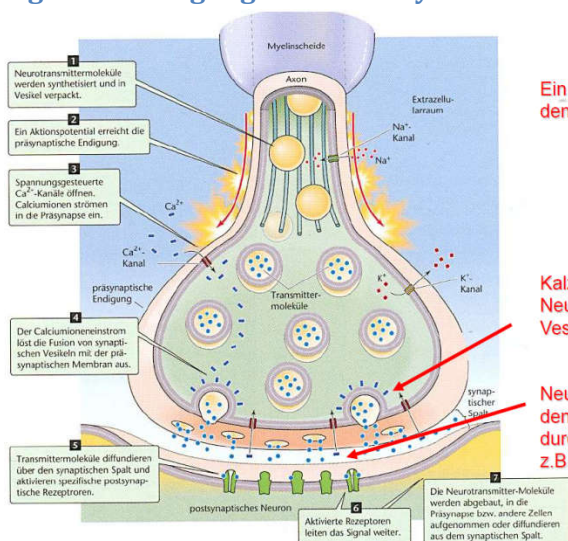
Glucose wird über die Glykolyse abgebaut, es entsteht ATP

ATP schließt ATP-sensitive Kanäle, es kommt zu Membrandepolarisation, d.h. Spannungsveränderungen in der Membran

Spannungs-abh. Kalzium-Kanäle öffnen sich, es kommt zum Kalziumeinstrom

Kalzium vermittelt im Zytoplasma die regulierte Exozytose von insulinhaltigen Vesikeln/Granula

Signalübertragung im Nervensystem



Ein elektrisches Signal induziert den Einstrom von Kalzium

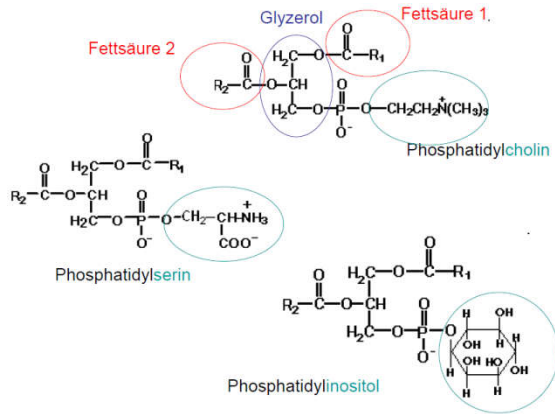
Kalzium stimuliert die Fusion von Neurotransmitter-beladenen Vesikeln mit der Zellmembran

Neurotransmitter diffundiert durch den synaptischen Spalt und regt durch Bindung an die Rezeptoren z.B. einer Muskelzelle diese an.

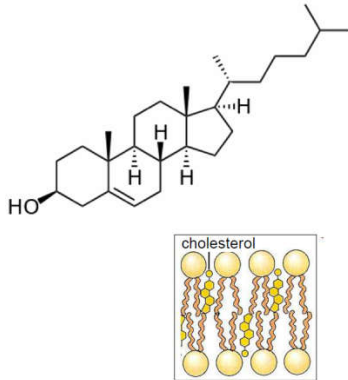
3. Zellphysiologie

Biologische Membranen

Phospholipide



Cholesterin

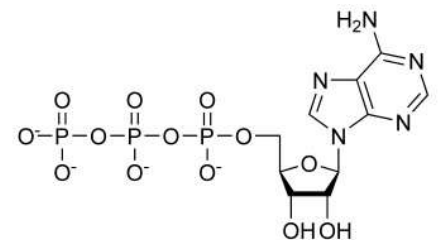
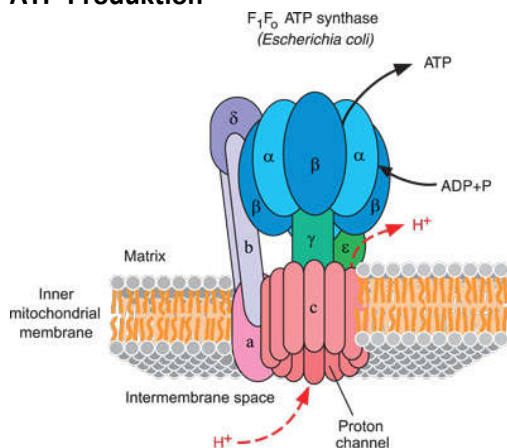


Intrazelluläre Kompartimentierung

- Unterteilung innerhalb der Zelle in Kompartimente für bestimmte biochemische Prozesse
- > jeweils durch intrazelluläre Membranen abgegrenzt.
- > „Zellorganellen“
- z.B. Endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien, Vesikel, Nukleus

Mitochondrien

ATP-Produktion



Adenosine-5'-triphosphat (ATP)

Membrandynamik

Transversale Diffusion (flip-flop)

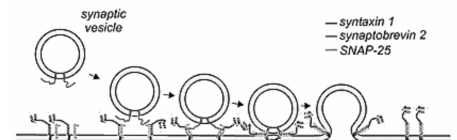
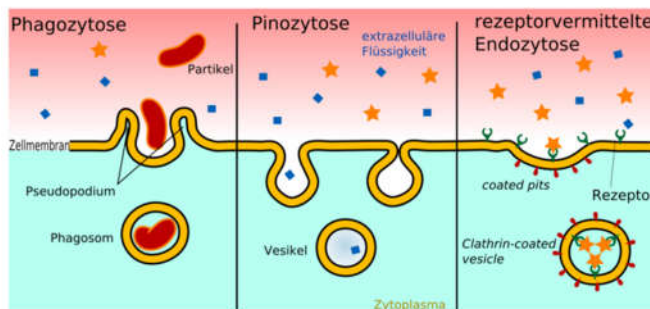
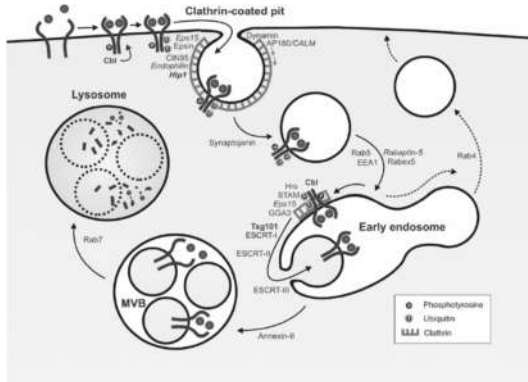
- Wanderung eines Moleküls von einer Membranoberfläche zu anderen
- sehr langsam

Laterale Diffusion (Fluid-Mosaic-Model)

- Wanderung eines Moleküls in der Membranebene
- Membran ist ein dynamisches Mosaik aus Proteinmolekülen, die einzeln in die Doppelschicht eingebettet sind, und sich lateral („seitlich“) bewegen können
- > Membran besteht aus zweidimensionalen Lösungen gerichteter globulärer Proteine und Lipide
- > Membranfluidität ist von der Temperatur und der Membranzusammensetzung abhängig

Endo- und Exozytose

Endozytose: Aufnahme von zellfremden Material in die Zelle durch Einstülpung und Abschnürung von Teilen der Zellmembran unter Entstehung von Vesikeln und Vakuolen



Exozytose:

Ausschleusen von Stoffen aus der Zelle

Ablauf (Beispiel Neurotransmitter):

1) Mobilisierung der Vesikel

Vesikel sind über Synapsin an das Aktinskelett der Endköpfchen gebunden

--> AP

--> Synapsin ändert seine Konformation

--> Vesikel löst sich von Aktinskelett

2) Anheften an die Plasmamembran

--> SNARE-Komplex bildet sich (Moleküle, die z.T. mit der Membran verankert sind (z.B. Syntaxin), z.T. mit der Vesikelmembran (z.B. Synaptobrevin))

3) Fusion der Membranen

Synaptobrevin rollt sich zur Helix auf

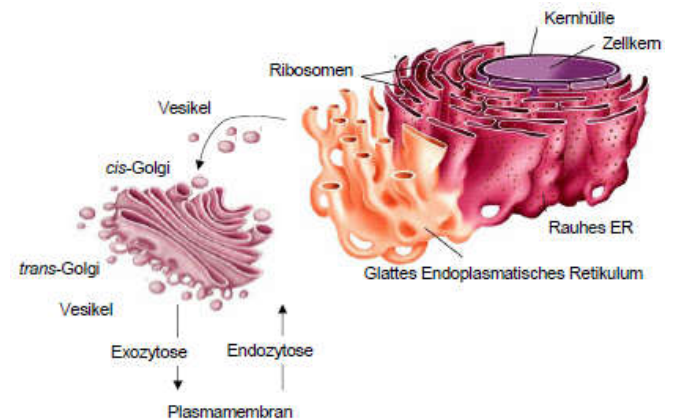
--> Membranen werden aneinander gezogen

--> Membranen fusionieren

Membrankontinuum (ER)

ER-Membran geht direkt in die Kernhülle über

--> morphologisches Kontinuum



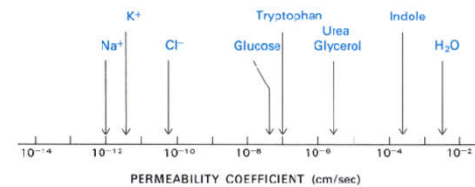
Membranpermeabilität

Zellmembran ist semipermeabel --> z.B. für Sauerstoff, CO₂, Alkohol, Harnstoff durchlässig (Wasser durch Aquaporine)

Diffusion:

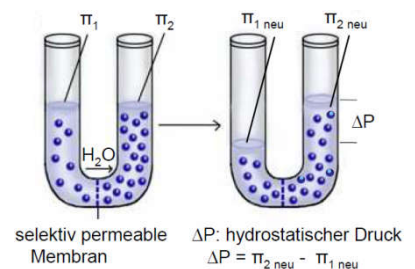
Vermischen von sich berührenden Stoffen durch zufällige Eigenbewegungen

--> nur lyophile, hydrophobe und unpolare Moleküle (entlang ihrem Konzentrationsgefälle)



Osmotischer Druck

- Druck, der durch gelösten Moleküle auf der höherkonzentrierten Seite verursacht wird und den Fluss des Lösungsmittel (Wasser) durch eine semipermeable Membran antreibt



Konvektion

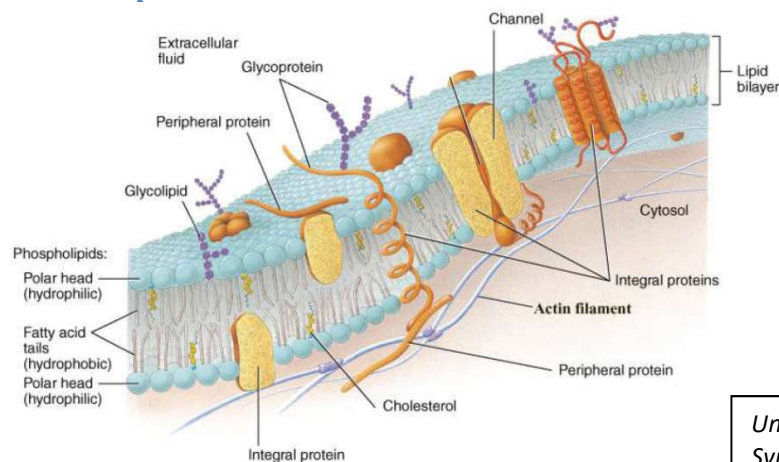
- wird durch eine Strömung hervorgerufen, die Teilchen befördert

- Ursache: z. B. die Schwerkraft oder Kräfte, durch Druck-, Dichte-, Temperatur- oder Konzentrationsunterschieden

- im Rahmen der Thermoregulation ein wichtiger Faktor zur Abgabe entstehender Körperwärme

Plasmamembran-Transport

Membranproteine



Uniport: ein Molekül wird transportiert

Symport: zwei verschiedene Moleküle dieselbe Richtung

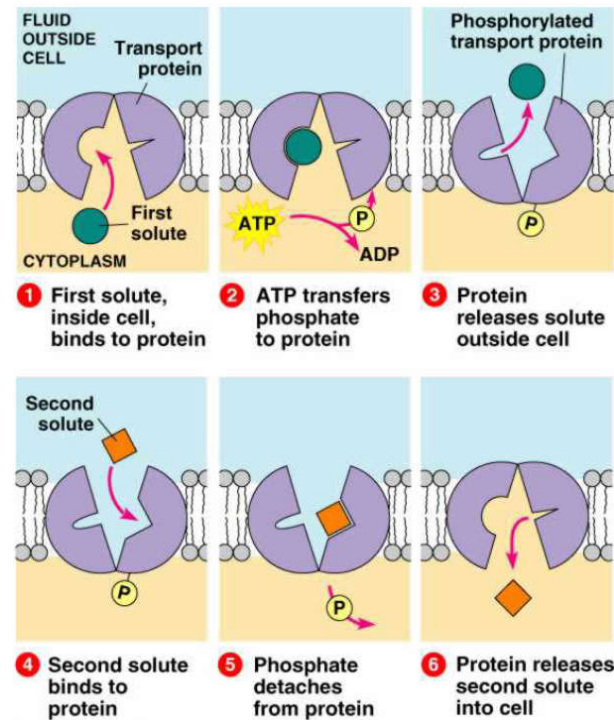
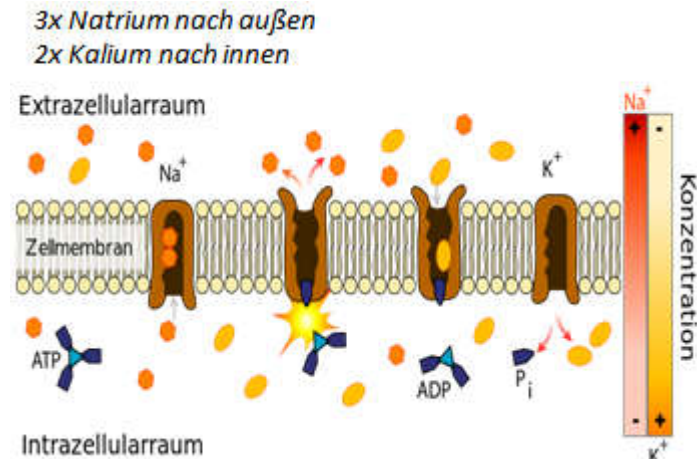
Anitport: 2 verschiedene in verschiedene Richtungen

Aktiver Transport

unter Energieverbrauch ablaufenden Transport gegen einen Konzentrationsgradienten oder elektrischen Gradienten mithilfe von Ionenpumpen

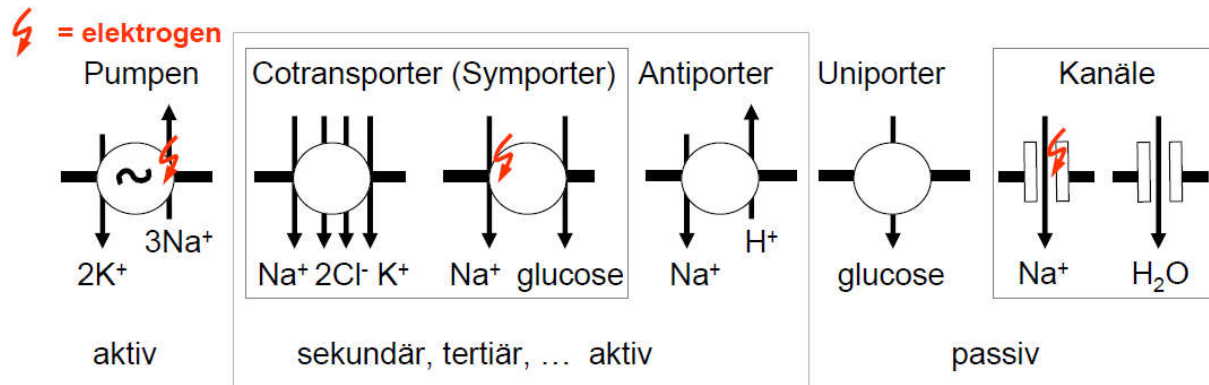
Primär-Aktiver Transport

- Energie wird direkt durch ATP-Spaltung gewonnen
- z.B. Natrium-Kalium-Pumpe (*spaltet ATP selbst*
--> *Natrium-Kalium-ATPase*)



Sekundär-Aktiver-Transport

- Energie wird indirekt verbraucht --> Transport entlang eines Konzentrationsgradienten, der zuvor unter Verbrauch von Energie aufgebaut wurde
- z.B. Konzentrationsgradienten durch Natrium-Kalium-Pumpe ermöglicht Transport von Glucose oder auch den Transport von Aminosäuren in die Zelle



Passiver Transport

- benötigt keine Energie
- > Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten
- > Konzentrationsausgleich zwischen den beiden durch die Membran getrennten Kompartimenten

Ionenkanal-Typen

K⁺-Kanäle

spannungsaktivierte
Ca²⁺-aktivierte

Na⁺-Kanäle

spannungsaktivierte
epitheliale

Ca²⁺-Kanäle

spannungsaktivierte
speicherregulierte

Nichtselektive Kationen-Kanäle

TRP-Kanäle
Transmitterrezeptoren

Cl⁻-Kanäle

CFTR (ABC-Transporter)

Organische Osmolyte-Kanäle

malariainfizierte Erythrozyten

H⁺-Kanäle

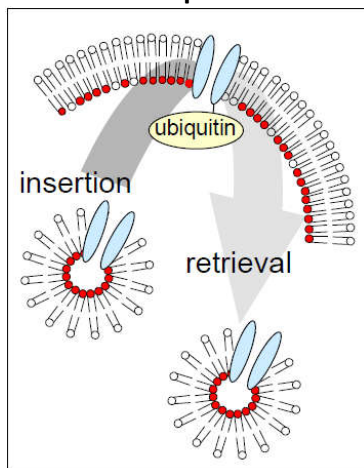
Immunabwehr

H₂O-Kanäle

Aquaporine

Regulation der Ionenaktivität

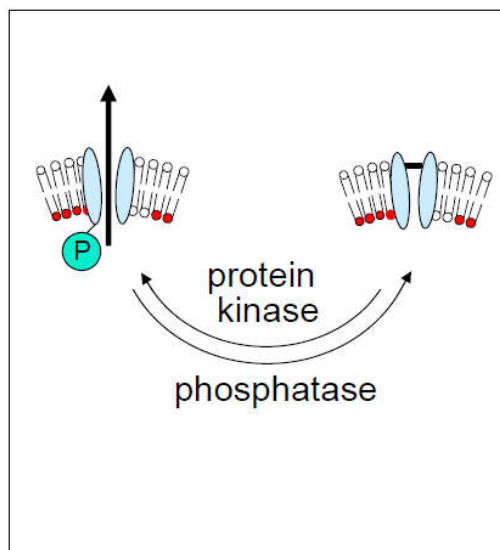
Oberflächenexpression



Liganden

Stoffe, die einen Rezeptor besetzen somit eine Wirkung auf die Zelle ausüben, z.B. Adrenalin

Chemische Modifikation

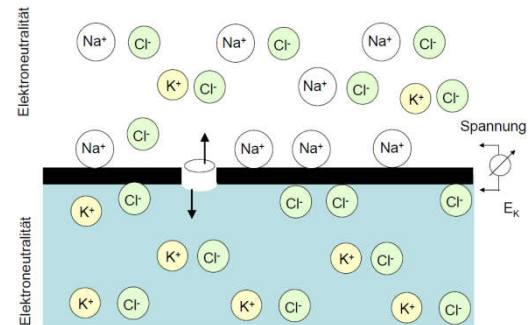


Elektrische Kommunikation

Elektrische Membraneigenschaften

Diffusionspotenzial

- ungleiche Ionenverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum
- > Selektive Permeabilität für eine Ionenspezies
- > Aufladen der Membran bis zum Elektrochemischen Gleichgewichtspotential E



Elektrochemisches Gleichgewichtspotenzial

elektrochemische Triebkraft

$$\Delta\mu = R \cdot T \cdot \ln(C_1/C_2) + z_c \cdot F \cdot E_m$$

chemisch

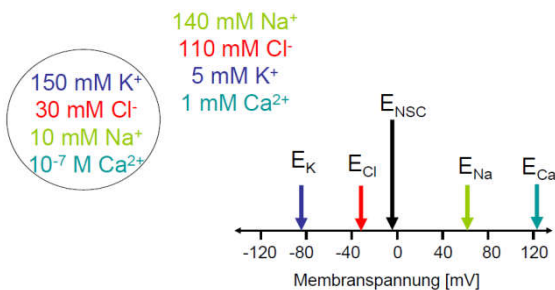
elektrisch

R: Allgemeine Gaskonstante
T: Absolute Temperatur
C₁/C₂: Konzentrationsgradient
z_c: Ladung und Valenz
F: Faraday-Konstante
E_m: Membranspannung

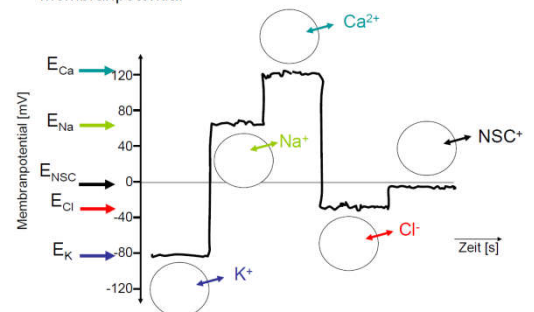
Nernst'sche Gleichung

$$E = E^0 + \frac{RT}{z_e F} \ln \frac{a_{Ox}}{a_{Red}}$$

E = Elektrodenpotential
E⁰ = Standardelektrodenpotential
R = molare Gaskonstante (= 8,31447 J mol⁻¹ K⁻¹)
T = absolute Temperatur in K
z_e = Anzahl der übertragenen Elektronen
F = Faraday-Konstante F = 96485,34 C mol⁻¹
α = Aktivität des betreffenden Redox-Partners



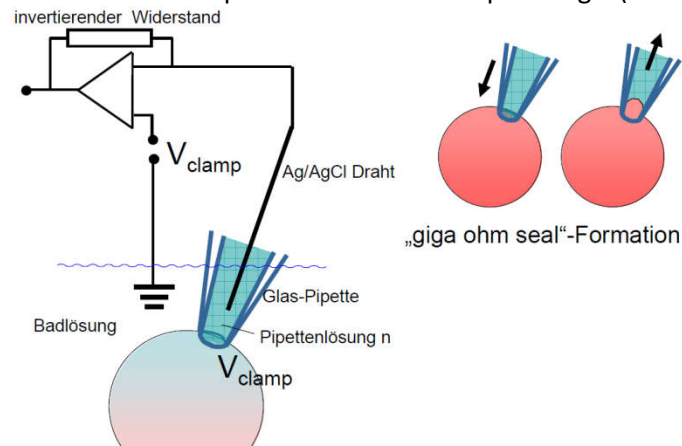
Membranpotential



Elektrophysiologie

Patch Clamp-Technik

- invertierender Operationsverstärker: Spannungs- (Strom-)Klemme mit nur einem Elektrodenpaar



Elektrosignaling

Spannungsaktivierte Ionenkanäle

Spannungssensoren detektieren Änderungen der Membranspannung

- 3 Funktionszustände / Konformationen:

- deaktiviert (geschlossen)
- aktiviert (offen)
- inaktiviert (geschlossen)

deaktiviert: durch „Aktivierungstor“ am intrazellulären Ende blockiert (= Ruhezustand)

--> Depolarisation: deaktivierter Kanal wird stimuliert und geöffnet

inaktiviert: durch "Inaktivierungstor" im Inneren des Kanals blockiert

--> im unerregten Zustand offen

--> wird durch Natriumeinstrom während Depolarisation geschlossen

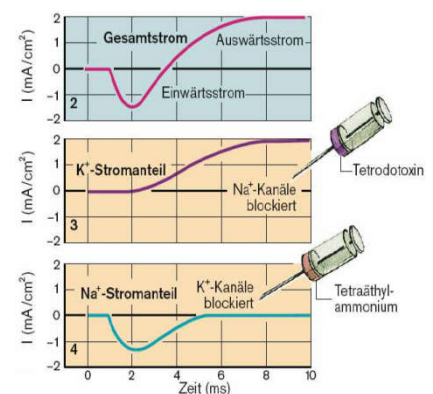
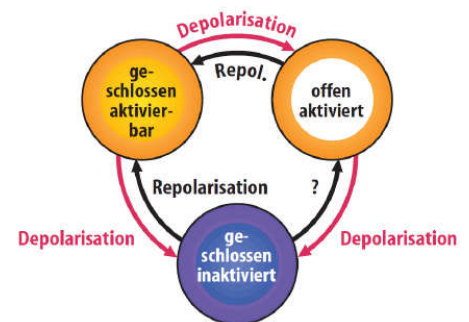
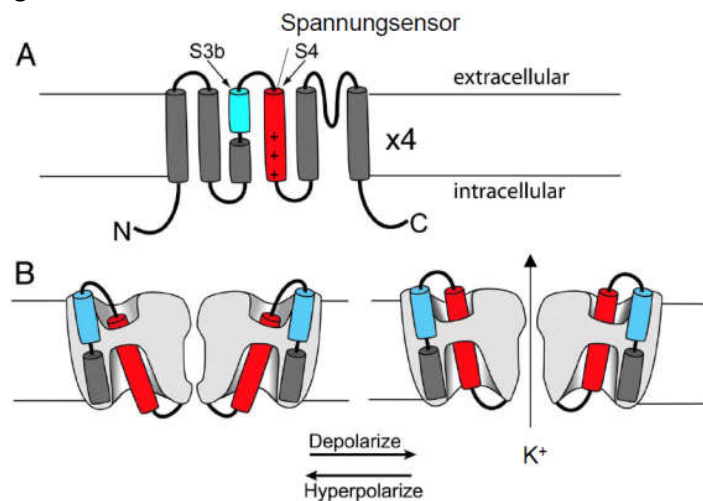
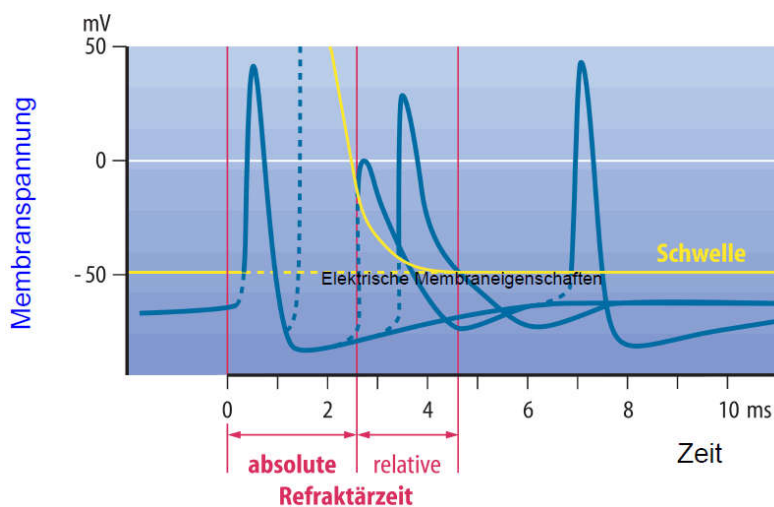
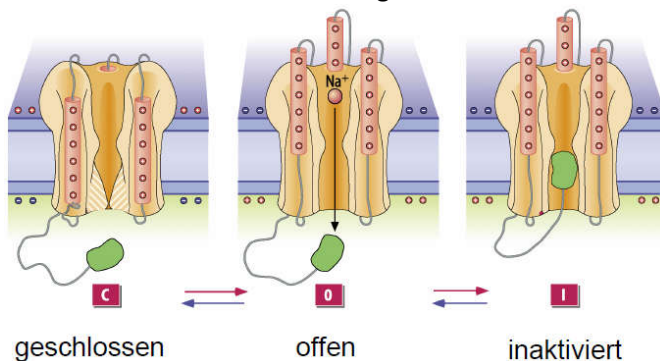
--> limitiert den weiteren Ioneneinstrom

--> wird nach der Repolarisation wieder geöffnet

Aktionspotenzial

Spannungsaktivierte Ionenkanäle

z.B. schnelle Na^+ -Kanäle in erregbaren Membranen



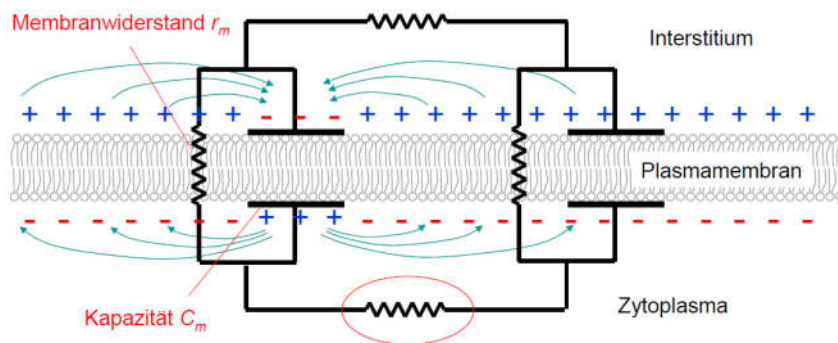
kontinuierliche und saltatorische Erregungsleitung

Leitungsgeschwindigkeit

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_l}}$$

$$\tau = r_m \cdot C_m$$

mit λ = Membranlängskonstante
 τ = Leitungsgeschwindigkeit



elektrische Kopplung

- über gap junctions

Biochemisches Signaling

Rezeptoren

Kern-Rezeptoren

Steroidhormone

Steroidhormonrezeptoren liegen als Monomere im Zytoplasma

Hormonbindungsdomänen unbesetzt (-> labil) --> Bindung an Hitzeschockproteine (Hsp90) zum Stabilisieren

--> Steroidhormon bindet sich --> stabiler Hormon-Rezeptor-Komplex, Hitzeschockproteine lösen sich

--> hormonbeladenen Rezeptoren werden Homodimere --> Transport in den Kern

--> binden an die DNA (palindromische DNA-Sequenz), hier: selbe Basenreihenfolge (5'-3'-Richtung gelesen)

--> Homodimere lagern sich zu N-terminalen Domänen zusammen

--> Transkription

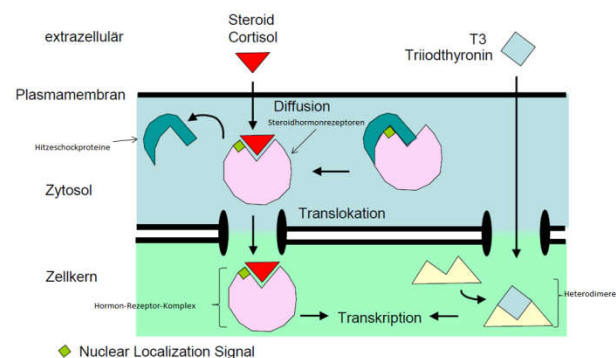
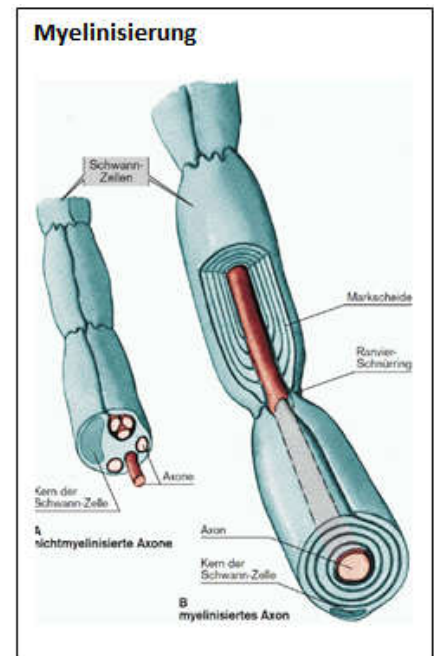
Schilddrüsenhormone (Erkennungssequenz: 5'-AGGTCA-3')

mit Hormonen beladenen Rezeptoren bilden Heterodimere

Rezeptoren befinden sich im Zellkern, an DNA gebunden

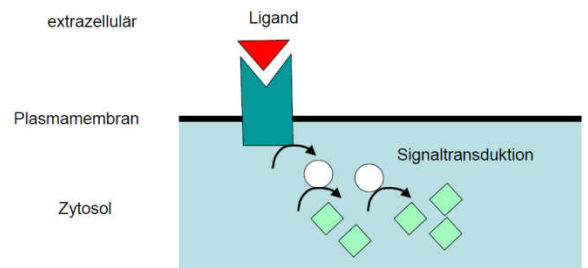
--> Hormone diffundieren durch Zytoplasma und binden an Rezeptoren

Analog bei Vitamin D, Retinsäure



Membran-Rezeptoren

- bestehen aus Proteinen
- besitzen bestimmte Passformen für Liganden docken am Rezeptor an
- > Signale werden übertragen oder Substanzen werden in die Zelle eingeschleust
- Aber: Auch Viren gelangen über Membran-Rezeptoren in die Zellen



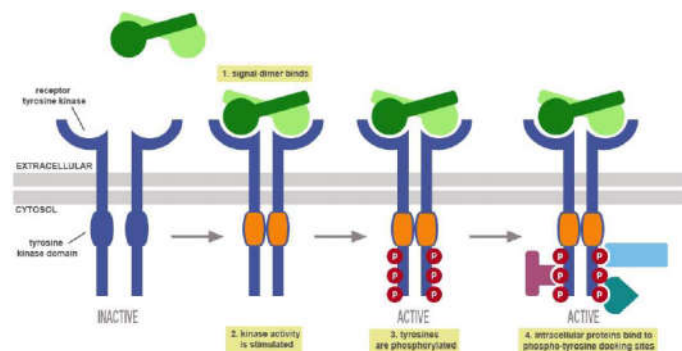
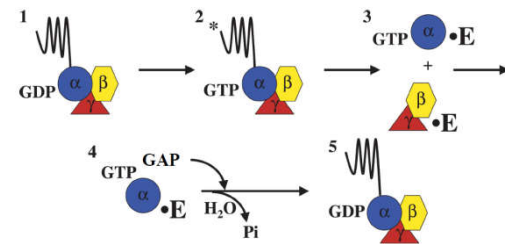
- 1) Ionotrope Rezeptoren: Ionenkanäle, die sich beim Andocken öffnen
--> Änderung der Membranleitfähigkeit
- 2) Metabotrope Rezeptoren: G-Protein oder Proteinkinasen werden beim Andocken aktiviert

G-Proteine („Sieben-transmembran-domän-Rezeptoren“)

- 3 Proteinkette (Heterotrimer)
 - α -Untereinheit
 - $\beta\gamma$ -Untereinheit
- > hängen zusammen, wenn α -Untereinheit GDP (*Guanosindiphosphat*) gebunden hat und sind an Zellmembran gebunden
- > Andocken an die Rezeptoren
- > α -Untereinheit tauscht GDP gegen GTP mithilfe von GEF (*Guanine nucleotide Exchange Factor*)
- > Untereinheiten trennen sich --> aktive Form
- > bei α -Untereinheit exponiert Peptidschleifen, die mit dem Effektor interagieren
--> Signalkaskade wird ausgelöst
- > GTP wird zu GDP dephosphoryliert --> Untereinheiten verbinden sich --> inaktive Form

Tyrosinkinase-Rezeptoren

- typisch für Wachstumsfaktoren
- Andocken des Liganden
- > intrazelluläre Teil des Rezeptors phosphoryliert („Autophosphorylierung“)
- > Signaltransduktion

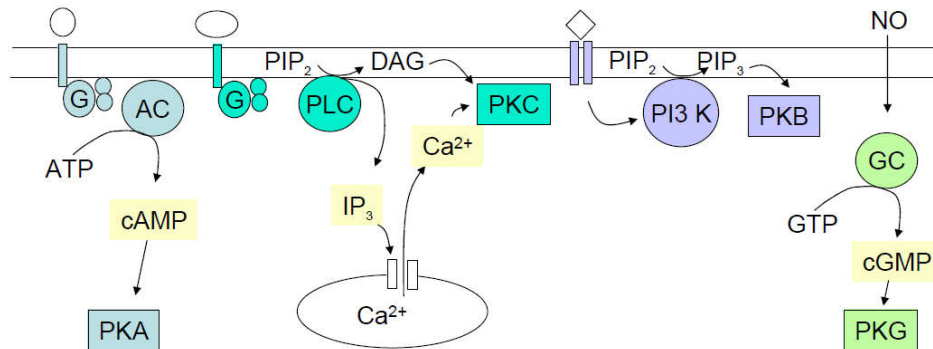


Second Messenger

- Moleküle, die nach Bindung von Signalmolekülen auf membranständigen oder zytoplasmatischen Rezeptoren gebildet werden und das beabsichtigte Signal innerhalb der Zelle weiterleiten
- Umwandlung von extrazelluläre in intrazelluläre Signale, Verstärkung und Modulation der Signalwirkung
- Beispiele:
 - Zyklische Nukleotide
 - Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)
 - Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)
 - Inositoltriphosphat (IP3)

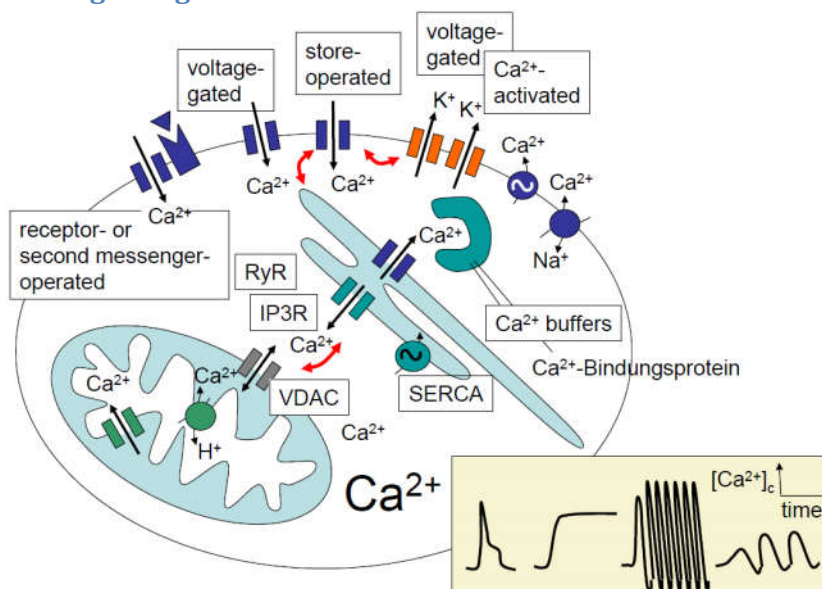
- gebildet nach Bindung an G-Proteine, (α -Untereinheit stimuliert Adenylatzyklase (AC))
- > AC bildet aus ATP cAMP
- kann cAMP-abhängige Proteinkinasen (PKA) aktivieren

- wird durch Guanylylcyclase aus GTP synthetisiert
- > aktiviert cGMP-abhängige Proteinkinasen oder cGMP-gesteuerte Ionenkanäle



PK: Protein Kinase (hängt Phosphatreste an Proteine)
PLC: Phospholipase C
AC, GC: Adenylat-, Guanylatzyklase
cAMP, cGMP: zyklisches Adenosin-, Guanosinmonophosphat
PI3 K: Phosphatidylinositol-3-Kinase
G: G-protein
PIP2, PIP3: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
IP3: Inositoltrisphosphat

Ca²⁺ Signaling



Synaptische Übertragung

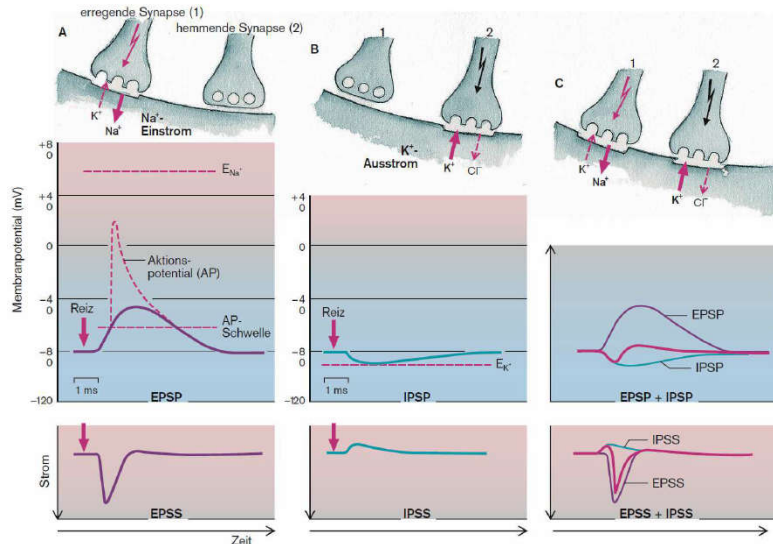
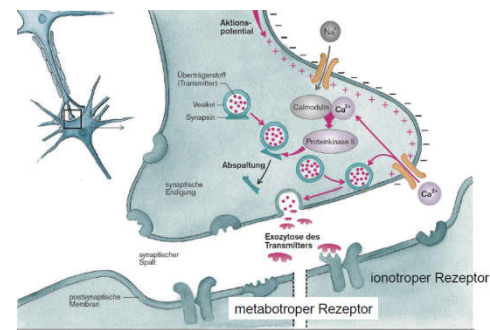
erregende & inhibitorische, postsynaptische Potenziale

erregende Synapse = exzitatorisch

--> exzitatorisch, postsynaptisches Signal (EPSP) --> hebt Membranpotential

hemmende Synapse = inhibitorische

--> inhibitorische, postsynaptisches Signal (IPSP) --> senkt Membranpotential

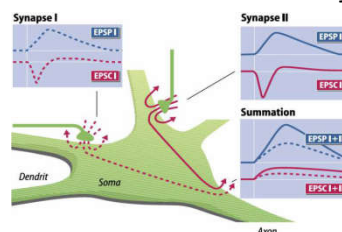


Summation

- geschieht am Axonhügel (--> Schwellenwert muss hier überschritten werden für ein AP)

-räumliche Summation

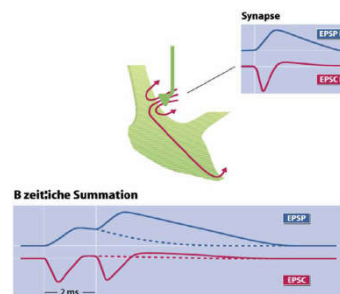
$$\sum \text{EPSP} + \sum \text{IPSP} = \text{Signal}$$



- zeitliche Summation

mehrere EPSP bzw. IPSP einer Synapse erreichen innerhalb einer kurzen Zeit den Axonhügel

$$\sum \text{EPSP} + \sum \text{IPSP} = \text{Signal}$$



Bewegung

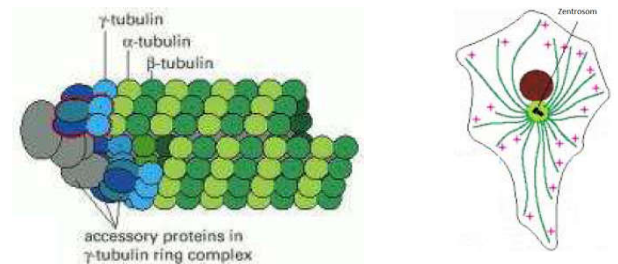
Molekulare Motoren

Zytoskelett-Dynamik

Mikrotubuli

- röhrenförmige intrazelluläre Polymere aus globulären Tubulinuntereinheiten

- Ø 24 nm
- „Schienen“ für Vesikeltransport
- gehen vom Zentrosom aus
 - > Microtubule-Organizing Center (MTOC, aus Zentriolen (Basalkörper, Zilien, Flagellen, mitotische Spindel)) als Ausgang für Nucleation (Minusende)
 - > Auswachsen (Plusende)
- Aufbau:
 - aus α - und β -Tubulindimeren (Heterodimere) aufgebaut (*binden je 1 GTP*)
 - > „Kopf-Schwanz-Verknüpfungen“ bilden die einzelnen Untereinheiten (Protofilamente)
 - > Polarität (alle Protofilamente haben gleiche Polarität)
 - > an einem Ende nur α -Tubulin, am anderen Ring von β -Tubulinuntereinheiten
 - > leicht versetzte Zusammenlagerung der Protofilamente
 - > spiralförmiger Hohlkörper



Aktin

Aufbau

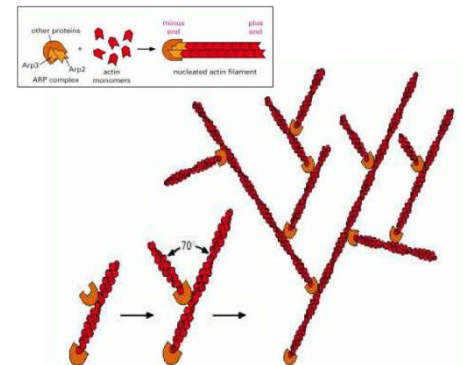
- Aktinmolekül = „G-Aktin“, liegt als Monomer vor
- > bilden unter ATP-Verbrauch F-Aktin
- > je 2 F-Aktin bilden Mikrofilamente (Doppelhelix)

Beispiele

- α -Aktin:
 - am Skelettmuskel
 - Ø 4 - 8 nm
 - wird über Nebulin an Z-Scheibe befestigt
- Zellkortex: höchste Dichte der Aktin Filamente unterhalb der Plasmamembran
- Aktin-Filament „Nucleation“: häufig an der Plasmamembran

Funktion:

- Form, Steifheit und Bewegung der Zelloberfläche



Intermediärfilamente

- Ø 10 nm

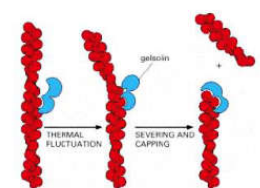
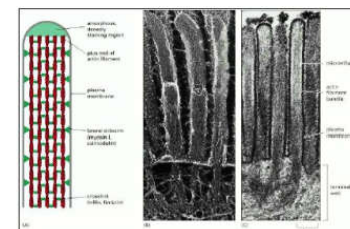
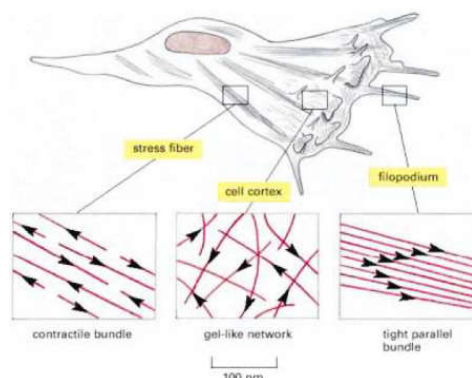
Aufbau

- Keratin: Epithelien
- Desmin (Vimentin): Glia, Astrozyten, Muskelzellen, mesenchymale Zellen
- Lamine: Zellkern
- Neurofilamente: Neurone

Funktion: mechanische Stabilisierung

Crosslinker

- Villin: Aktin-bündelnde Proteine
- Spectrin: Verankerung am Zellkortex
- Filamin: Aktin-Gelvernetzung, Zellbewegung
- Gelsolin: Schneiden von Aktin



Verankerung

- Fokale Adhäsionen: Integrine

Adhäsion an Substrat

--> Integrine finden zusammen

--> Kontakt mit Zytoskelett wird

- Zell-Zell-Kontakte: Zonula occludens (Tight Junctions), Zonula adherens, Desmosomen

Kontraktion und Relativbewegung

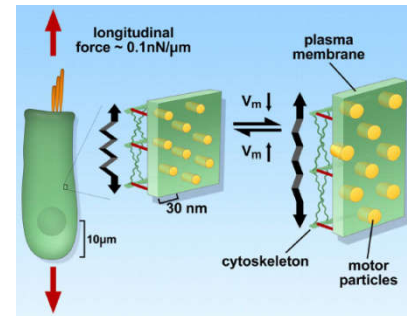
Prestin

- an der Innenseite der Plasmamembran der äußeren Haarzellen des Innenohres

- reagiert auf die Anlagerung von Chloridionen

--> spannungsinduzierte Verkürzung

--> Kontraktion der Haarzellen



Aktion-Myosin

--> Gleitfilamenttheorie

Stressfasern

- Bündel von Actinfilamenten; , Myosin-II-Motoren, Cross-Linker

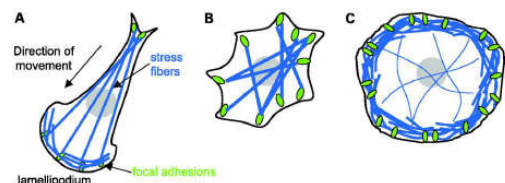
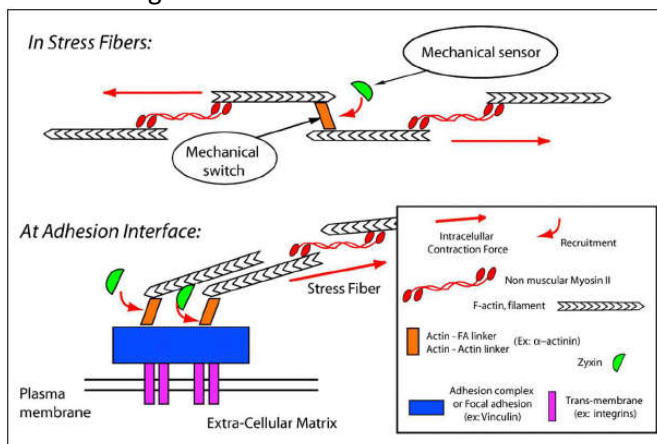
- hoch geordnete Fasern in Nicht-Muskelzellen

- mechanischer Dehnung, Motilität, Zell-Adhäsion, Morphogenese

- inserieren über Talin & α-Actinin in fokalen Adhäsionsstellen an Adhäsionsrezeptoren (Integrine) in der Plasma-Membran der Zelle

--> können gegen das Substrat ziehen

- werden abgebaut beim Wandern und während der Mitose



Dynein

- Transport von Vesikeln und anderen Transport- und Bewegungsvorgängen

Aufbau:

- Kopfregion (an Mikrotubuli gebunden) & Schwanzteil (kann mit Lipidmembranen interagieren)

--> ATP in zwei Domänen hydrolysiert

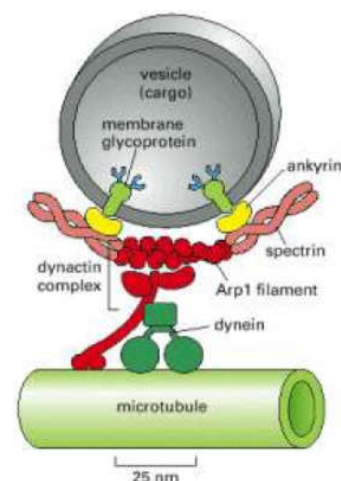
--> Energiebereitstellung

Funktion:

- intrazelluläre Vesikel mit dem Zytoskelett verbinden

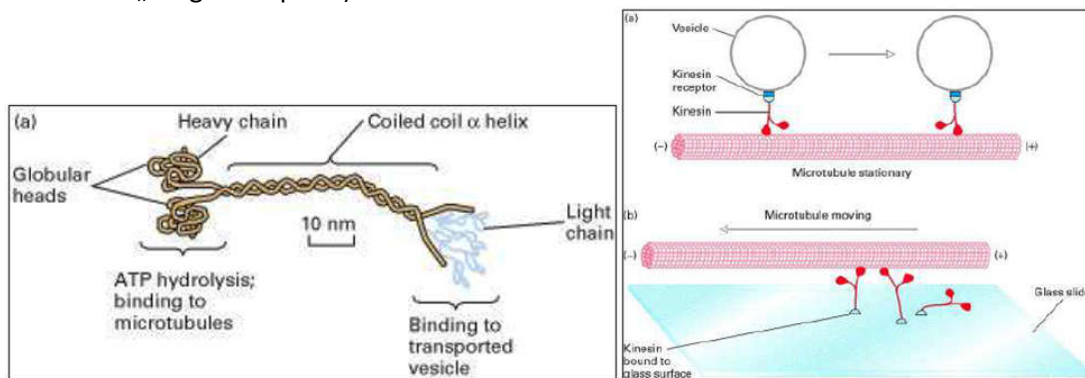
--> zum Minusende der Filamente transportieren (axonaler Transport)

- Bewegung von Zilien und Flagellen, (z.B. Epithel von Tuba uterina, Bronchien oder im Bereich des Schwanzes von Spermien).

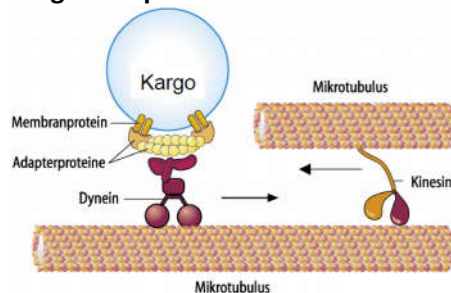


Kinesin

intrazellulären Transport entlang der Mikrotubuli (z. B. Makromoleküle, Vesikel und Zellorganellen)
--> „Kargotransport“)

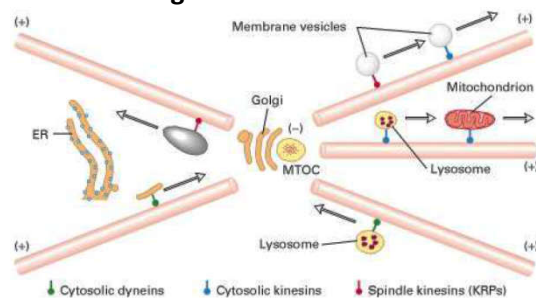


Kargotransport



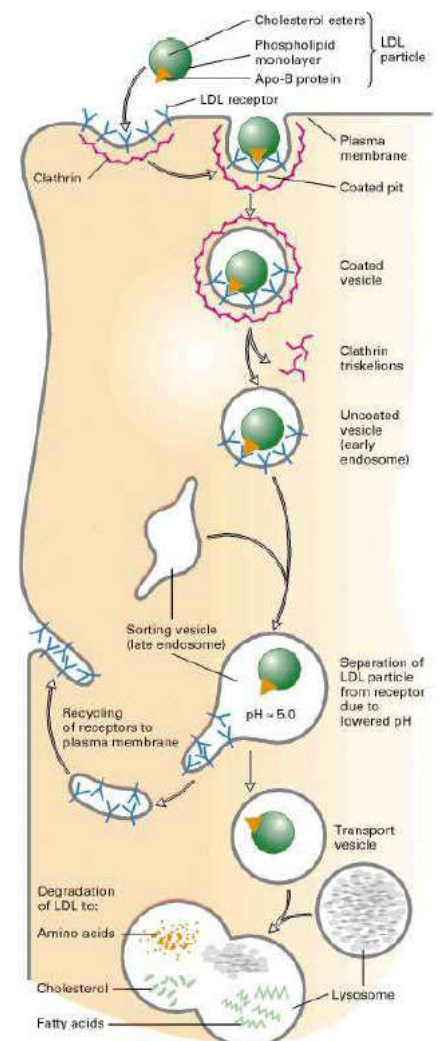
Vesikel-Transport

Motorisierung



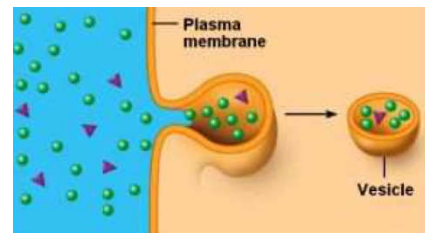
Rezeptor vermittelte Endozytose

- Endozytose, bei der Material an Rezeptoren in der Plasmamembran aufgenommen wird
- > Aufnahme, ohne dass Extrazellulärflüssigkeit mit in die Zelle kommt
- je Substanz verschiedenen Rezeptor (Transmembranproteine) mit entsprechenden Liganden
- > Konformationsänderung bei Bindung der Substanz an Rezeptor
- > Aminosäure-Sequenz exponiert intrazellulär, bindet Adapterproteine
- > Rezeptor wird in coated pits in der Membran sortiert
- > Vesikel werden zum transportiert Endosom und fusionieren mit Zellorganell
- > Inhalt wird im Endosom freigesetzt, Rezeptor wird recycelt und geht zurück zur Membran
- > Transport zum Lysosom und Abbau



Pinozytose (Zelltrinken)

- Aufnahme von Flüssigkeiten in die Zelle, in der Regel für den Zellstoffwechsel
- Flüssigkeit wird von Zellmembran umschlossen
- > Vesikel bilden sich
- > Aufnahme in die Zelle

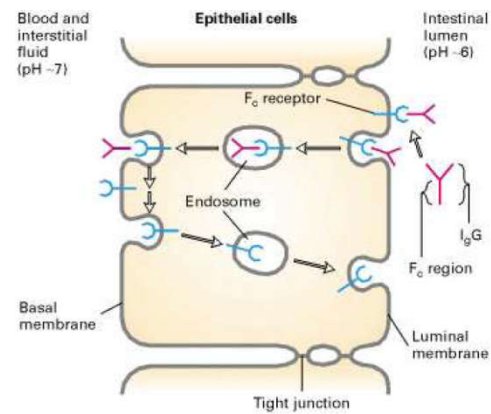


Exozytose

siehe Epithelgewebe

Transzytose

- rezeptorvermittelten Transport von Substanzen durch Zellen hindurch
- v.a. an Epithelien (*hier: Zellzwischenräume durch tight junctions verschlossen*)
- Substanz wird von einem Rezeptor erkannt
- > Endozytose
- > durch die Zelle hindurch transportiert
- > Exozytose

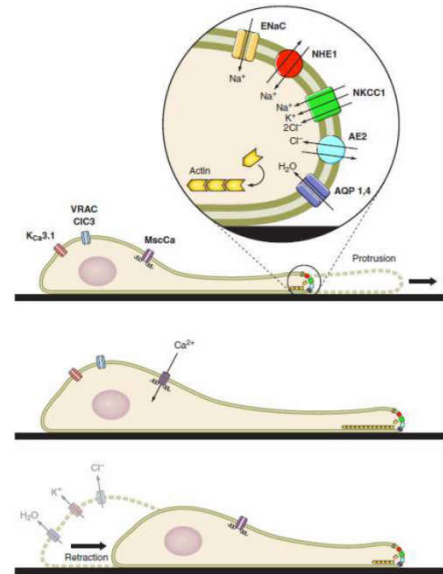


Zellmotilität

Zellmigration, Chemotaxis, Haptotaxis

Protrusion des Lamellipodiums durch Volumenaufnahme

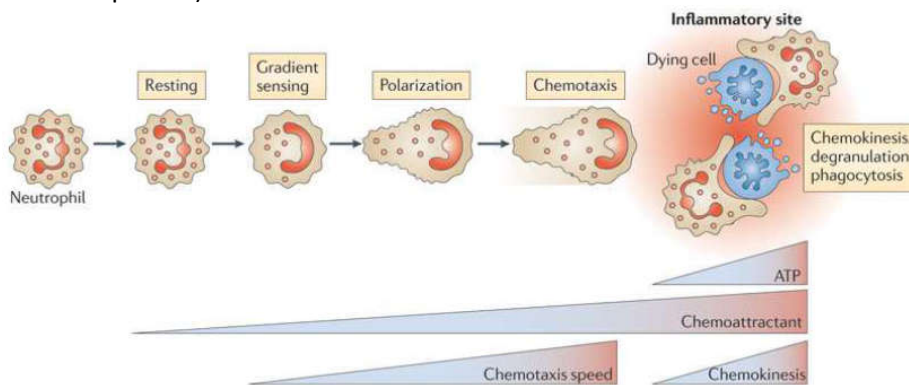
Retraktion des Zellhecks durch Volumenabgabe



Chemotaxis

Anlockung von Zellen des Immunsystems durch Ausschüttung bzw. Bildung von Botenstoffen (Chemokine)

z.B. durch Stoffkonzentrationsgradienten (positiv: Chemoattraktant, negativ: Chemorepellent).



Haptotaxis

Orientierung an einem Konzentrationsgefälle eines Signalstoffes (Haptotaxin) in der extrazellulären Matrix

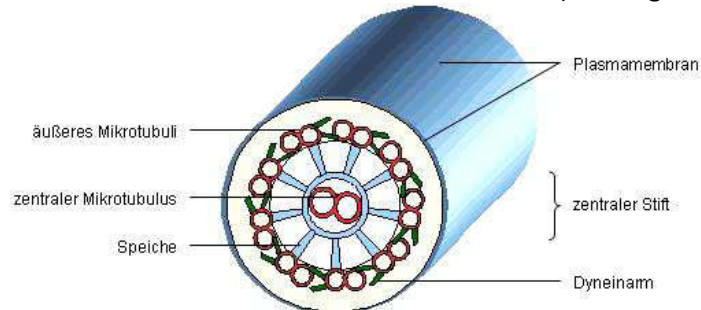
Geißel-Bewegung („Flagellen-Bewegung“)

Aufbau:

- Ø 15 - 20 nm, Länge: 5 µm

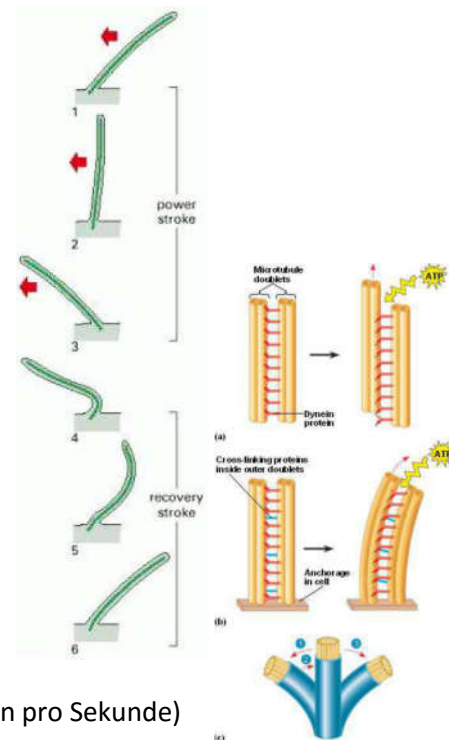
Rotor (in der Zellmembran verankerter) aus verschiedenen statischen und rotierenden Proteinen

--> über einen Haken mit dem Geißelfilament (aus Flagellin) verbunden



Fortbewegung:

schnelle Rotation des Geißelfilaments im Basalkörper (bis zu 100 Umdrehungen pro Sekunde)



Flimmerepithel

- spezialisiertes Epithel mit beweglichen Filamenthäärchen am apikalen Zellpol

- respiratorisches Flimmerepithel (Atemwege)

- Transport von Schleim und Fremdstoffe in Richtung Rachen

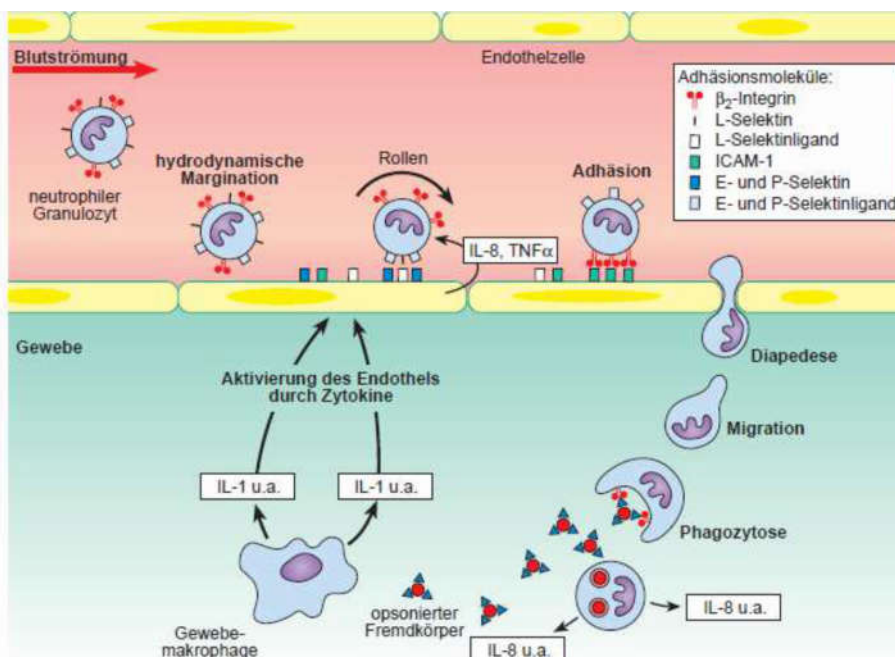
--> koordinierte Schlagbewegung

Rolling und Leukodiapedese

Rollen und Diapedese von Immunzellen

Hindurchtreten von Immunzellen (*Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten*) durch Endothelnischen der kleinen Blutgefäße (*Arteriolen, Kapillaren und Venolen*)

Aber: es kann auch bei starker Blutstauung oder Entzündungen zu einer Diapedese von Erythrozyten kommen



4. Histologie

Epithelgewebe

Funktion:

- Schutz
- Transport
- Stoffproduktion und Sekretion
- Vermitteln von Sinneseindrücken

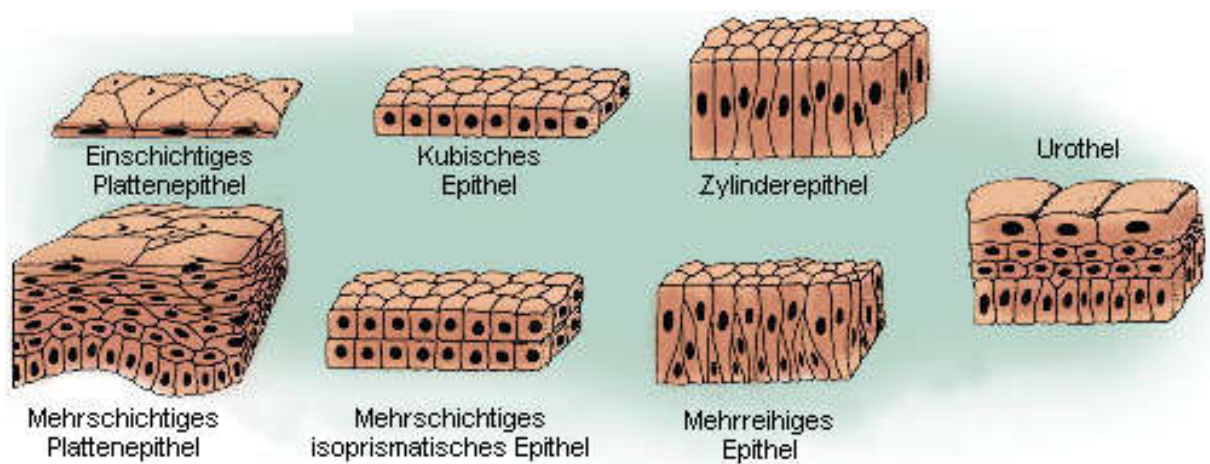
Einteilung

Grobgliederung:

- Oberflächenepithel / Deckepithel
- Drüsenepithel
- Resorptions- und Transportepithel
- Sinnes- und Neuroepithel

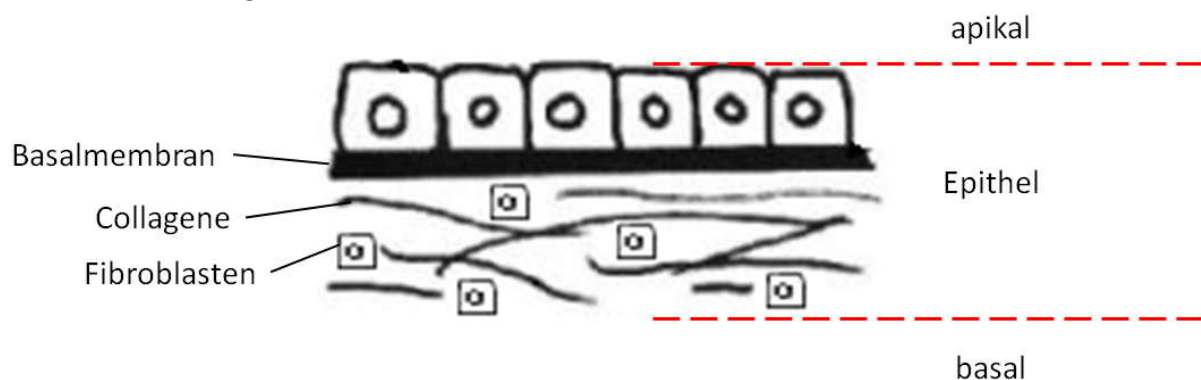
Bemerkung:
Endothel = Epithel der Blutgefäße

Grundformen



Gemeinsame Struktur aller Epithelien

- Matrix mit unterliegendem Gewebe

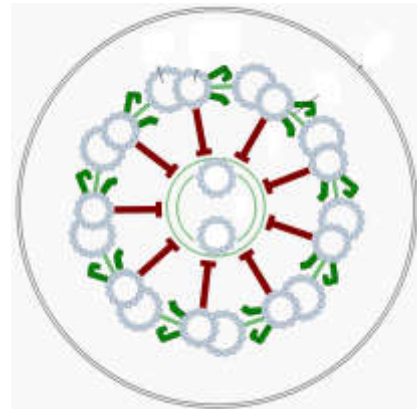
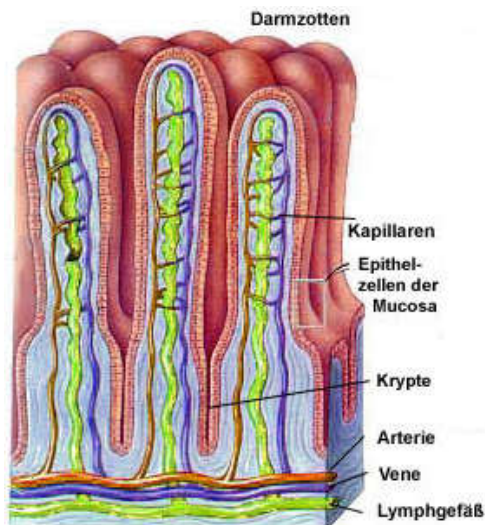


Basalmembran

- dünne Matrix unter den Epithelzellen
- begrenzt Epithelschicht
 - > Epithelien außerhalb der Basalmembran sind:
 - Tumore (gelöst vom Epithel)
 - Vorstufen von Tumoren (noch am Epithel anhängend)
- > in den Epithelien gibt es keine Blutbahnen zur Versorgung der Epithelien

Oberflächengestalt

- Mikrovilli:
 - fingerförmige Ausstülpungen
 - 2 μm lang
 - $\varnothing$ 100 nm
- Bürstensaum (Gesamtheit der Oberfläche)
 - streng angeordnete Mikrovillianhäufung
 - > Oberflächenvergrößerung
- Stereocilien
 - ca. 8 μm lang
 - $\varnothing$ 100 nm
- Kinozilien
 - 9x2+2 Struktur aus Mikrovilli



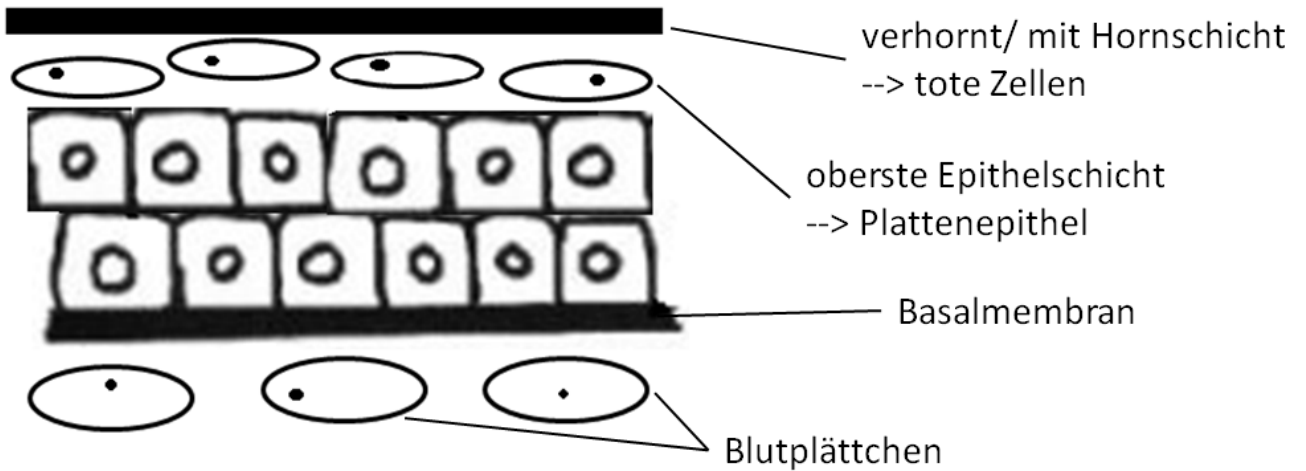
9x2+2 Struktur

Oberflächen- oder Drüsenepithel

- einschichtiges Plattenepithel (Mesothel (*Brust-/Bauchhöhlenauskleidung*), Endothel)
- einschichtiges isoprismatisches Epithel
- einschichtiges hochprismatisches Epithel
- mehrreihiges hochprismatisches Epithel (Lunge)
- Übergangsepithel (Harnleiter, Harnblase)
- mehrschichtiges isoprismatisches/kubisches Epithel (Augenbindehaut, Harnröhre)
- unverhorntes Plattenepithel (Mundhöhle, Vagina)

Beispiel

1) mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel



--> bei mehrschichtigen Epithelien gibt die oberste Schicht den Namen an

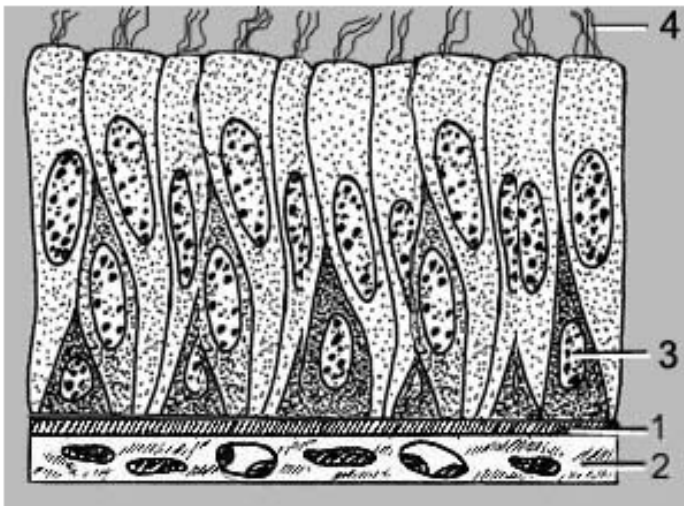
bei Verletzungen:

- bluten erst beim Schnitt durch gesamtes Epithel --> Blutbahnen unter Epithel

--> ganzes Epithel wird regeneriert

Aber: nicht wie zuvor --> Narbenbildung

2) mehrreihiges Epithel



--> alle Schichten haben Kontakt mit der Basalmembran

3) Übergangsepithel

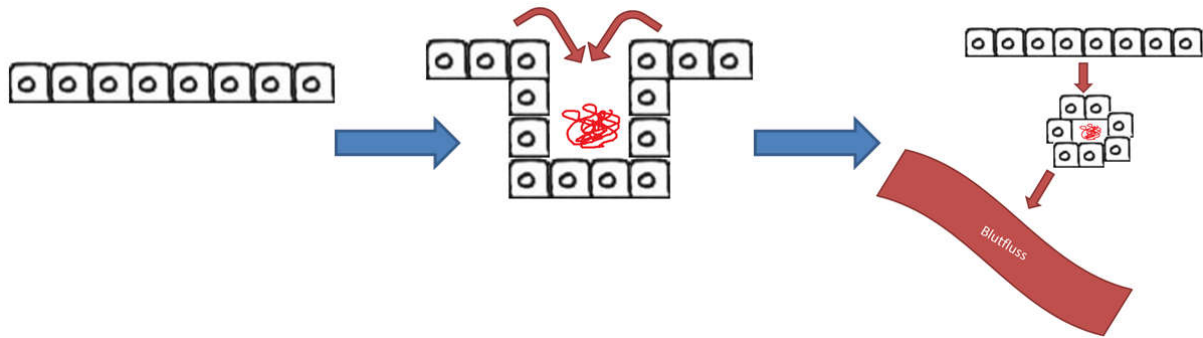
Mischung aus mehrreihigem und mehrschichtigem Epithel

Drüsenepithel

- exokrine Drüsen: Ausführungsgang an die freie Oberfläche

- endokrine Drüsen: kein Ausführungsgang, Abgabe ins Blut

Entstehung



Formen der Sekretabgabe

- merokrine Sekretion
 - Stoffabgabe über Exozytose
 - fast ohne Membranverlust
 - Drüsen mit hoher Sekretionsleistung
 - z.B. Speicheldrüsen, alle endokrinen Drüsen
- apokrine Sekretion
 - Teilabschnürung der Zellmembran bei der Sekretion
 - z.B. Milchabgabe aus der Brustdrüse
- holokrine Sekretion
 - Stoffabgabe ist mit einem Zelluntergang verbunden
 - z.B. Talgdrüsen der Haut

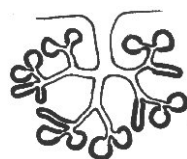
Exokrine Drüsen

Einteilung I

- endoepitheliale Drüsen
 - einzelne Zellen oder Zellgruppen im Oberflächenepithel
 - z.B. Becherzelle im Darmepithel
- exoepitheliale Drüsen
 - Bildung von Sprossen nach mitotischer Teilung während der Differenzierung
 - der Ausführungsgang bleibt mit der Oberfläche verbunden

Einteilung II

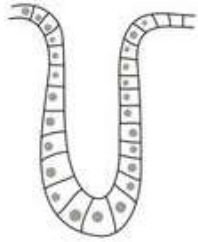
- einfache Drüsen
 - z.B. Schweißdrüsen
- verzweigt Drüsen
 - mehrere Drüsen enden in einem Ausgang
- zusammengesetzte Drüsen
 - Hauptführungsgang verzweigt sich in mehrere kleine Ausführungsgänge
 - z.B. Speicheldrüsen



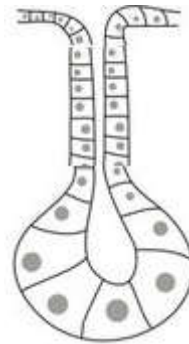
Exoepitheliale Drüsen

Formen der Drüsenendstücke

- tubulöse Drüsen



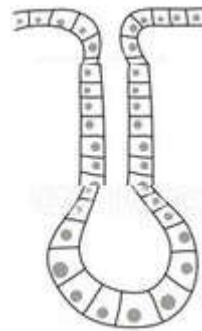
- tubulo-azinöse



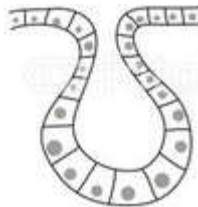
- azinöse Drüsen



- tubulo-alveoläre Drüsen



- alveoläre Drüsen



Sekretformen

- seröse Drüsen
dünnflüssiges Sekret, z.B. Schweiß
- muköse Drüsen
zähflüssige Sekrete, z.B. Speichel
--> weites Drüsenvolumen
- gemischte Drüsen
beide Anteile

Krankheit: Mukoviszidose

- Erbkrankheit
- Sekrete von exokrinen Drüsen sind verdickt
--> Sekret kann nicht abfließen
--> Entzündung
--> es bilden sich Bindegewebe und sackartige Erweiterungen
- Vorkommen: Lunge, 12-Finger-Darm

Resorptions- und Transportepithel

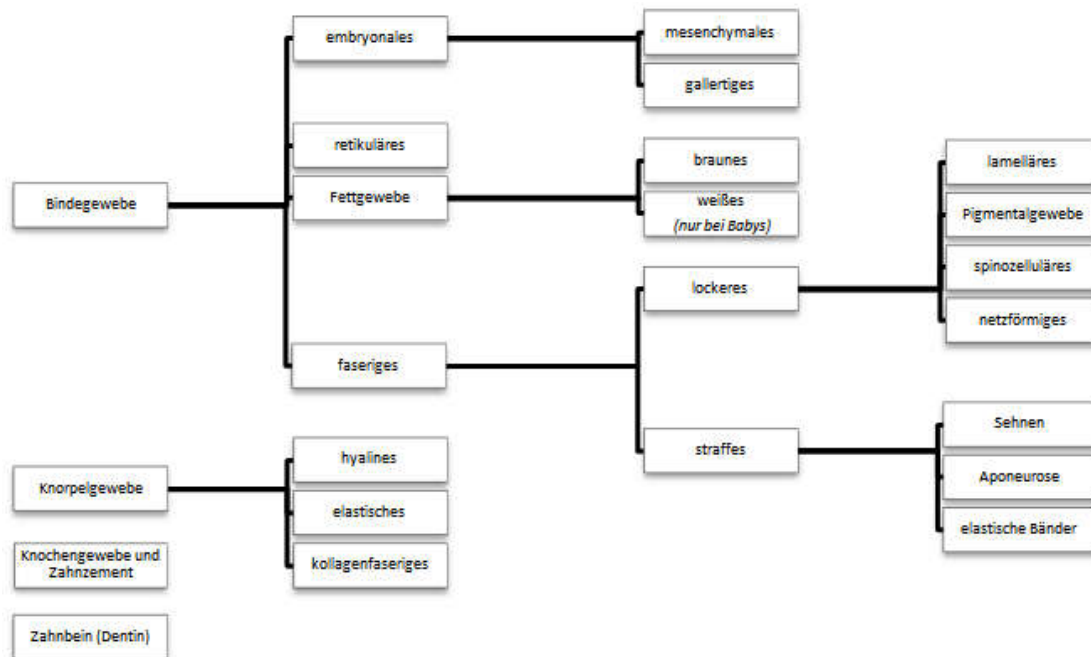
z.B. in der Lunge

Aufgabe: Dreck nach oben zur Speiseröhre befördern

Neuro- und Sinnesepithel

z.B. Retina im Auge

Binde- und Stützgewebe



Bindegewebe = Bindegewebezellen + Extrazelluläre Matrix (Interzellulärsubstanzen)

Funktion

- mechanische Funktion (Halte- und Bindefunktion)
- strukturegebende Funktion
- Determination und Organisation von Geweben
- Regulation des Wasserhaushalts
- Stoffaustausch
- Immunabwehr

Aufbau

Bindegewebszellen

- Mesenchymzellen (embryonal)
- Fibroblasten
- Retikulumzellen (lymphatische Organe, rotes Knochenmark)
- eingewanderte, freie Zellen (Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten, Mastzellen, Plasmazellen)

Extrazelluläre Matrix (Intrazellulärsubstanzen)

besteht aus Fasern und Grundsubstanzen

Fasertypen

- Kollagenfasern (Kollagen I)
 - parallel, wellig
 - > Reserve bei Dehnung
 - Ø 1 - 10 µm
 - Vorkommen: straffes und lockeres Bindegewebe, Knochen und Sehnen
- Retikuläre Fasern (Kollagen III)
 - Ø 0,5 - 2 µm
 - netzartiger Aufbau,
 - > Befestigung für andere Zellen
 - Vorkommen: Basalmembran, lymphatische Organe
- Elastische Fasern
 - parallel, gerade
 - Ø bis 2 µm
 - verzweigt, zugelatisch
 - Vorkommen: elastische Bänder, elastische Knorpel, elastische Arterien

Kollagene

Fasertyp	Vorkommen	Eigenschaften
Kollagen I	Dermis, Sehnen, Organkapseln, Knochen	zugfest
Kollagen II	Knorpel, Glaskörper	druckelastisch
Kollagen III	Retikuläre Fasern, lymphatische Organe, Basalmembran	netzartige Fasern
Kollagen IV	Basalmembran	Zellhaftung, Permeabilitätsbarriere

Kollagenbildung

- einzelne Kollagentypen werden aus Zellen gezogen
--> bilden Prokollagen-Tripelhelix
--> verschoben angeordnete Kollagenfasern

Knochen

Aufbau

- Calcitonin (*aus Schilddrüse, regt Osteoblasten an*)
- Vitamin D (*bei Überdosis giftig, da wasserunlöslich*)
- Belastung (*damit Osteoblasten aktiviert werden*)
- Testosteron/Östrogen
- Vitamin C
- Wachstumshormone
- Androgene

Chondrale Osifikation (indirekt)

- aus Knorpel entstehen Knochen
--> alle Körperknochen (Röhrenknochen)

Desmale Osifikation (direkt)

- aus Bindegewebe wird Knochen
--> Bindegewebe

Wachstumsformen

- appositionelles: Zuwachs von außen; Periost (*dünne Gewebeschicht an der Außenfläche*)
- interstitielles: Zellproliferation innerhalb des Knochens

Abbau

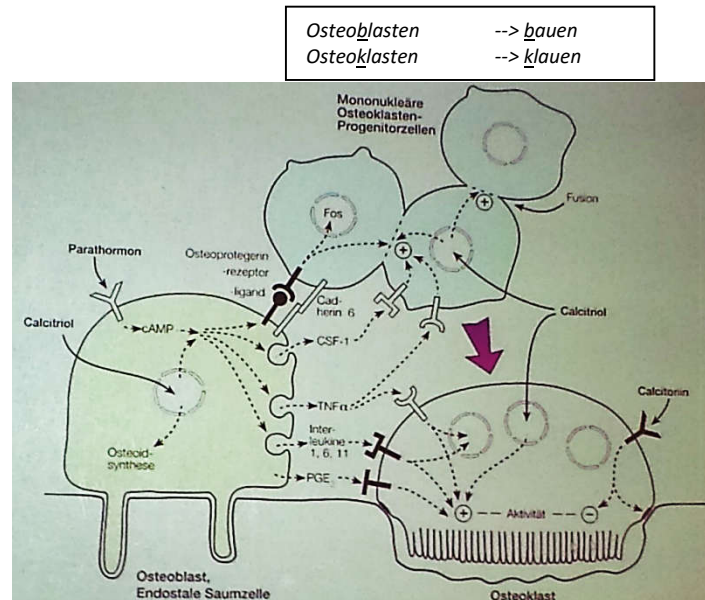
- Parathormon (*aus Nebenschilddrüse, regt Osteoklasten an*)
- Cortison
- Zytokin

Zellen des Knochens

- Osteozyten (ausgewachsen, untereinander verbunden über gap junctions)
- Osteoblasten (aufbauend)
- Osteoklasten (abbauend)

Intrazellulärsubstanz

- 20-25% Wasser
- 25-30% organische Substanz
 - 95% Kollagene
 - 5% Proteoglykane, Glykoproteine (Chondroitinsulfat, Keratansulfat, Osteocalcin)
- 50% anorganische Substanz
 - 86% Kalziumphosphat in Form von Hydroxylapatitkristallen $[3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2]$
 - 10% Kalziumkarbonat
 - 1,5% Magnesiumphosphat
 - 0,5% Kalziumfluorid
 - 2% Alkalisalze



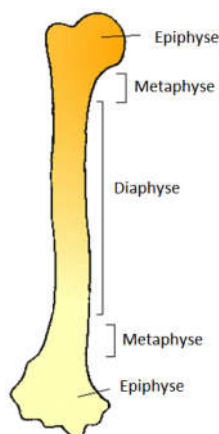
Knochentypen

Geflechtknochen

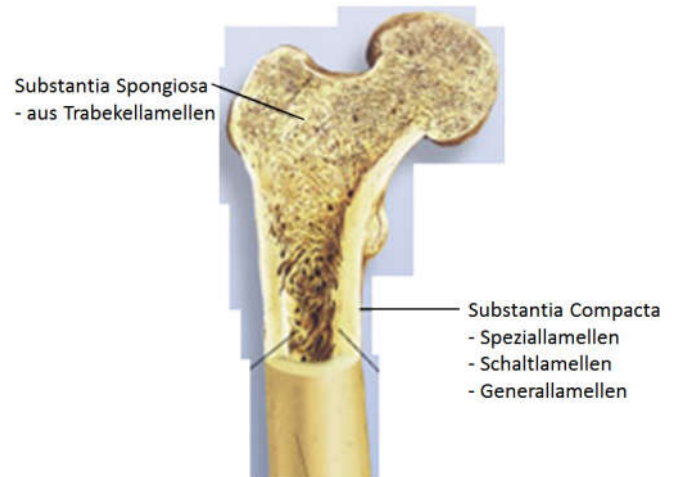
- Vorkommen: Knochenbildung (Embryo) und Regeneration
- Struktur der Schädelknochen
- Alveolen der Zähne

Lamellenknochen

- alles andere



Röhrenknochen:



Ersatzknochen:

beim Phötus noch Knorpel

--> wird später durch Knochen ersetzt

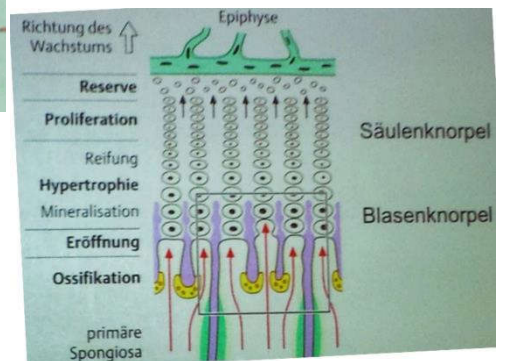
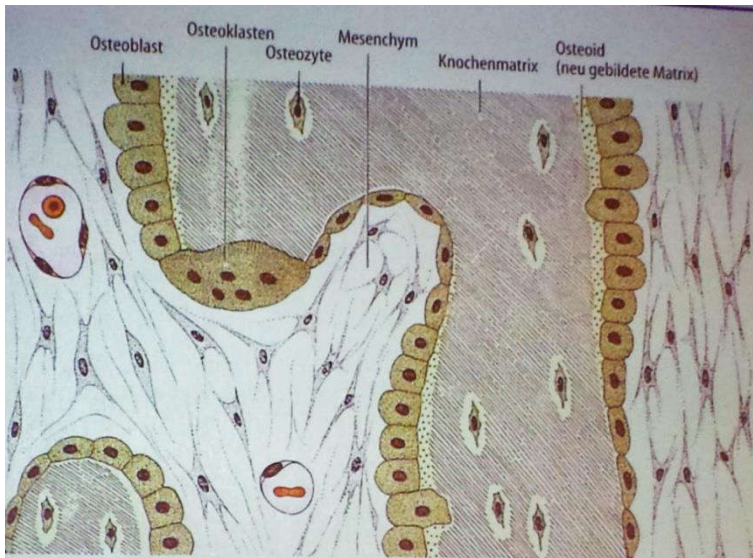
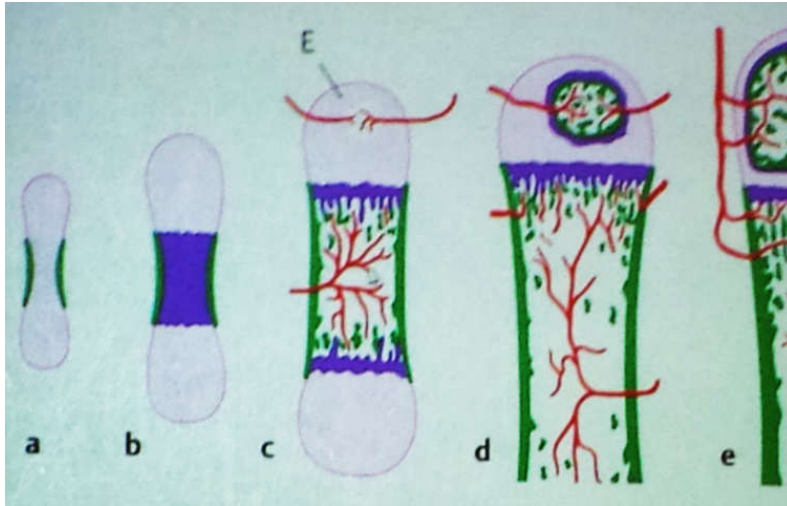
--> Epiphysenfuge (Wachstumsfuge):

Fuge zwischen Knochen

--> je größer die Fuge, desto jünger der Knochen

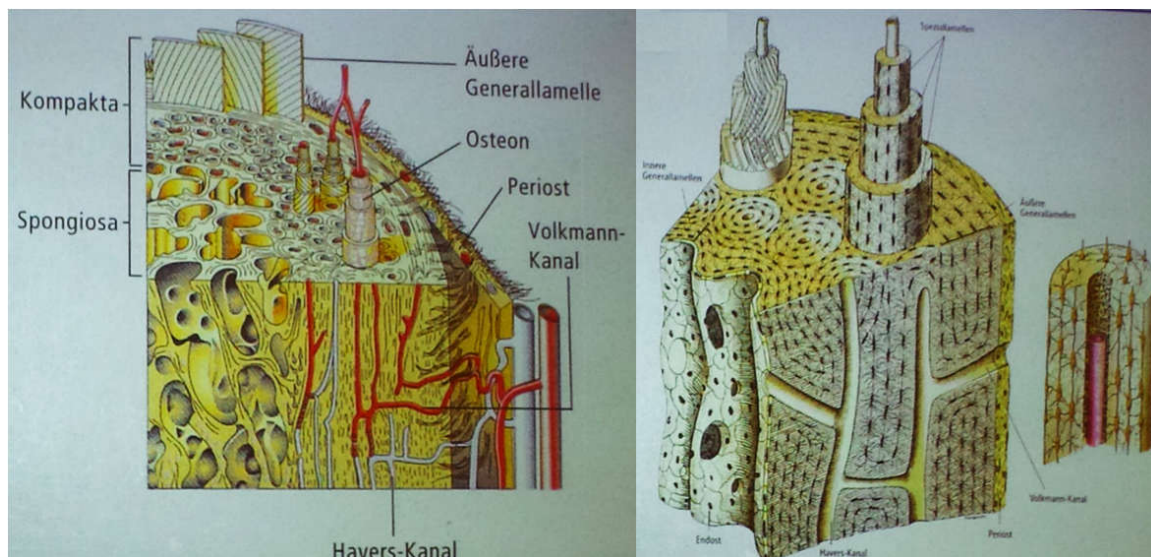
--> geschlossen beim ausgewachsenen Knochen

Verknöcherung bim Röhrenknochen



Knochengewebe

- spezialisiertes Bindegewebe mit hoher Widerstandsfähigkeit gegen Druckbelastung, Zug, Biegung und Torsion
- von Periost (Knochenhaut) umgeben
- Extrazelluläre Matrix ist, nach dem Zahnmaterail, die härteste Substanz im Körper
- Knochen sind stark durchblutet



Skelettaufbau

- 212 Knochen (individuell verschieden --> 206 - 214)
 - Schädel
 - Neurocranium
 - Viscerocranium
 - Wirbelsäule
 - Extremitätengürtel
 - Extremitäten
- Funktion
 - Fortbewegung
 - Formgebung
 - Schutz
 - Kalziumspeicher

Schädel

Os frontale	Stirnbein	Mandibula	Unterkiefer
Os parietale	Scheitelbein	Os occipitale	Hinterhauptbein
Os temporale	Felsenbein	Os sphenoidale	Keilbein
Os zygomaticum	Jochbein	Sutura tempore-parietalis	Scheitellaht
Os nasale	Nasenbein	Sutura sagittalis	Sagittallaht
Maxilla	Oberkiefer		

Oberkörper

<i>Arm</i>	Clavicula	Schlüsselbein	<i>Hand</i>	Carpus	Handwurzel
	Humerus	Oberarmknochen		Metacarpus	Mittelhand
	Radius	Speiche		Phalanges	Finger-/Zehenknochen
	Ulna	Elle			
Sternum	Brustbein	Os ilium			Darmbein
Scapula	Schulterbein	Os ischii			Sitzbein
Os coxae	Hüftbeine	Os pubis			Schambein
Os sacrum	Kreuzbein	Os coccygis			Steißbein

Unterkörper

<i>Bein</i>	Femur	Oberschenkelknochen	Tibia	Schienbein
	Patella	Kniescheibe	Fibula	Wadenbein

Zahn

Aufbau

- Schmelz: Ameloblasten = Adamantoblasten
(95% anorganisch, 1% organisch, 4% Wasser)
- Dentin: Odontoblasten
(70% anorganisch, 20 % organisch, 10% Wasser)
 - > ziehen Kanäle aus Pulpa ins Dentin
(u.a. mit Nerven)
 - > Dentin kann z.T. nachwachsen, Schmelz nicht
(solange Odontoplasten vorhanden sind)
- Zement: Zementoblasten ($\triangleq$ Zement beim sichtbaren Teil)
- (61% anorganisch, 27% organisch, 12% Wasser)
- Alveolarknochen: Osteoblasten
- Zahnfleisch (Gingiva): Fibroblasten

Zahnhalter (Parodontium):

- Wurzelhaut: Fibroblasten (Desmondium,
Ligamentum Periodontale mit Sharpey Fasern)
- straffes Bindegewebe (v.a. Kollagen I) *Dentodontium*
- > nach Tod kann Zahn herausgezogen werden

Bemerkung: härteste Substanzen im Körper:

1. Zahnschmelz
2. Zahnbein
3. Zahnzement

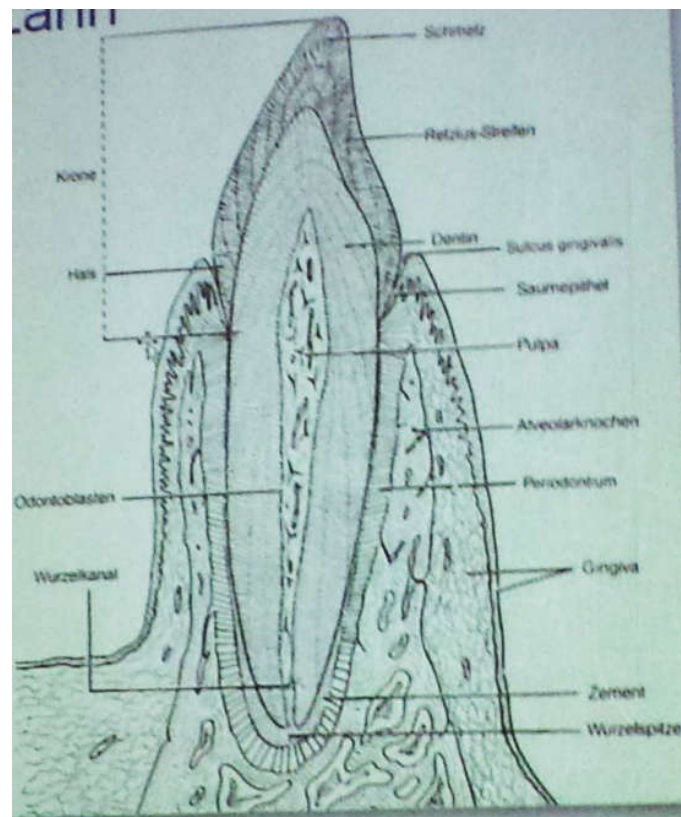
Krankheit Parodontitis (Zahnfleischschwund)

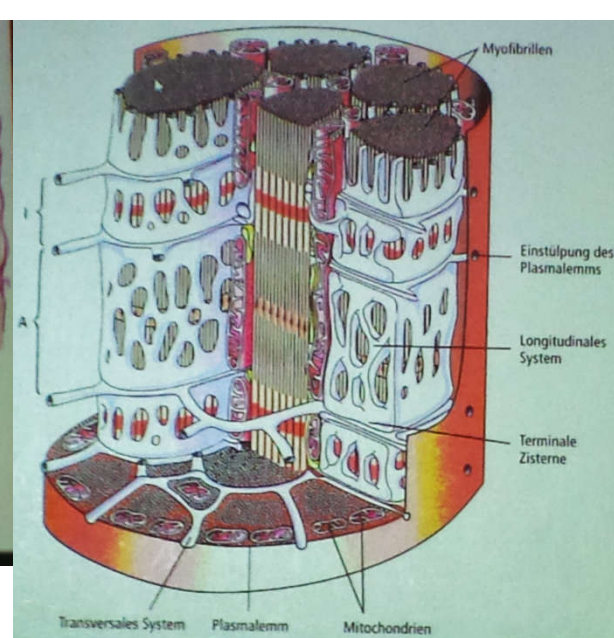
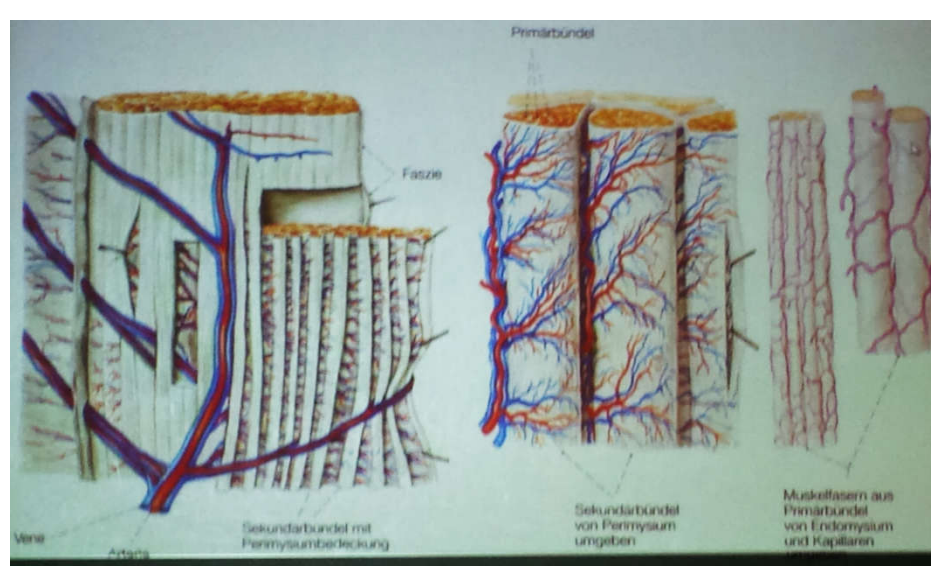
Bakterien zwischen Zahn und Knochen produzieren Enzyme, die zum Zahnfleischabbau führen

Muskelgewebe

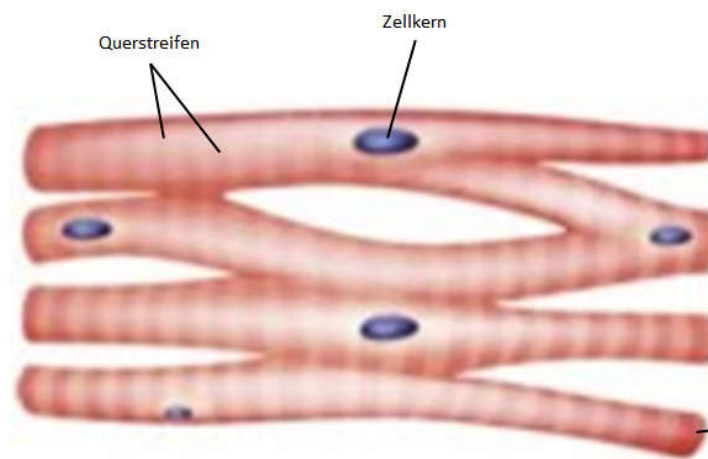
Synzytium: viele Zellen verschmelzen zu einer großen Zelle

--> mehrere Zellkerne





Herzmuskelgewebe



Skelettmuskulatur

Entwicklung:

Determination

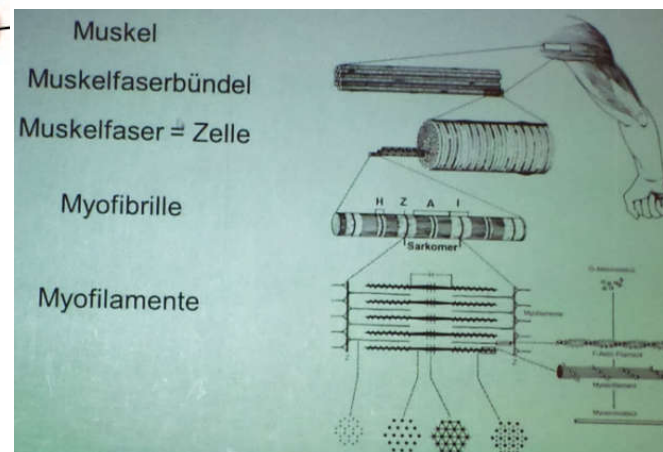
- Myoblast

Differentiation

- Myozyt

Fusion

- Myotuben = Muskelfaser



Aufbau:

viele (lange) Zellen (= Fasern)

--> Umgeben von Endomysium und Kapillaren

--> Primärbündel

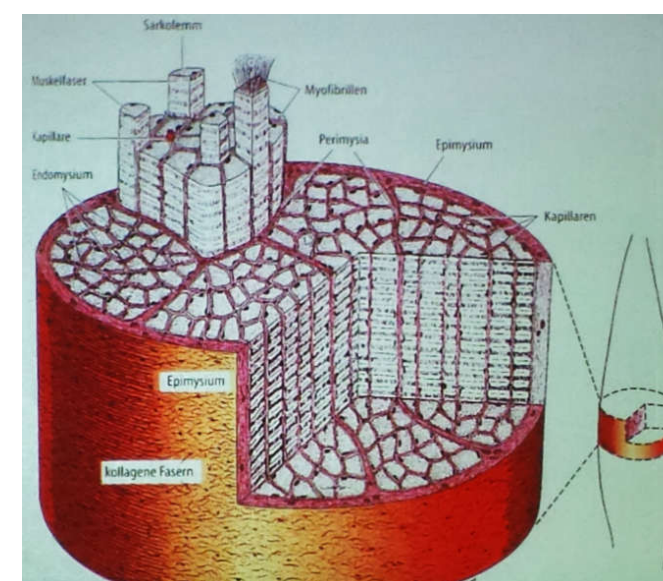
--> Umgeben von Primysium

--> Sekundärbündel

--> Umgeben von Epimysium, durchzogen von Nerven (außer beim Herz) und Blutgefäßen

--> Tertiärstruktur

--> umgeben von Fasziole



Muskelfaser:

- intrafusel:

- innerhalb der Muskelspindel: spezielle Fasern, um Dehnungszustand zu kontrollieren (verhindert Überdehnen)

- extrafusel:

- außerhalb der Muskelspindel

Bauteile

- Faszie: straffes geflechtartiges Bindegewebe, umgibt den ganzen Muskel
- Epimysium: lockeres Bindegewebe, liegt unter der Faszie
- Perimysium: umgibt Sekundär und Primärbündel
- Endomysium: umgibt jede Muskelfaser
- Basalmembran: hüllt jede Muskelfaser ein

Longitudinal System (L-System)

≙ ER

Sarkoplasmatisches Retikulum (SR) = Zusammenfassung aller L-Systeme

Transversales System (T-System)

- senkrecht zum L-System
- Einstülpung des Sarkolemm (Zellmembran)
- > Beschleunigung der Repolarisation
- > AP läuft auch durch das T-System und setzt auch hier Kalzium frei
 - > innere Oberflächenvergrößerung
- > AP gelangt schneller zum L-System

Querstreifung

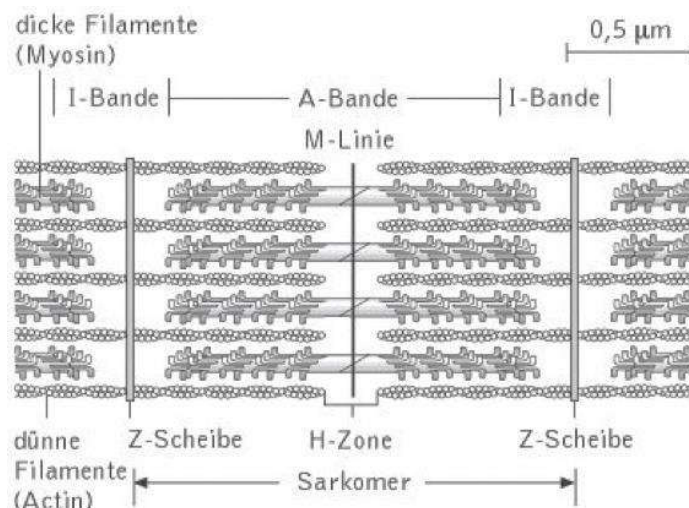
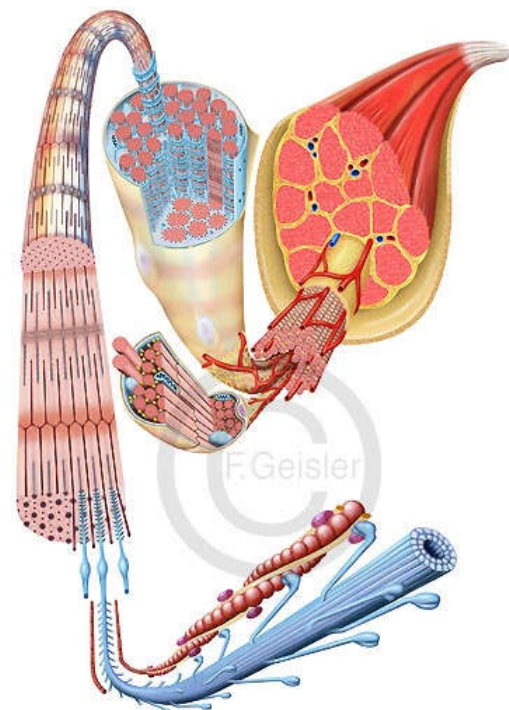
Wechsel zwischen A-Bande und I-Bande

- A-Bande:
 - anisotrop, dichter -> dunkel (Polarisationsmikroskop)
 - Myosin (bisschen Aktin)
 - dicke und dünne Filamente
- I-Bande:
 - isotrop, weniger dicht -> hell (Polarisationsmikroskop)
 - Aktin
 - nur dünne Filamente (je 7 nm dick)
- H-Zone: hellerer Bereich der A-Bande, nur dicke Filamente (je 15 nm dick, Myosin)
- M-Linie: Aufhängung für Myosin, M-Protein
- Z-Streifen: Aufhängung für Aktin, α -Aktin
- > Z-Streifen bis Z-Streifen: **Sarkomer**
 - 2 halbe I-Banden
 - 1 A-Bande
 - > 2 - 2,5 μm Länge

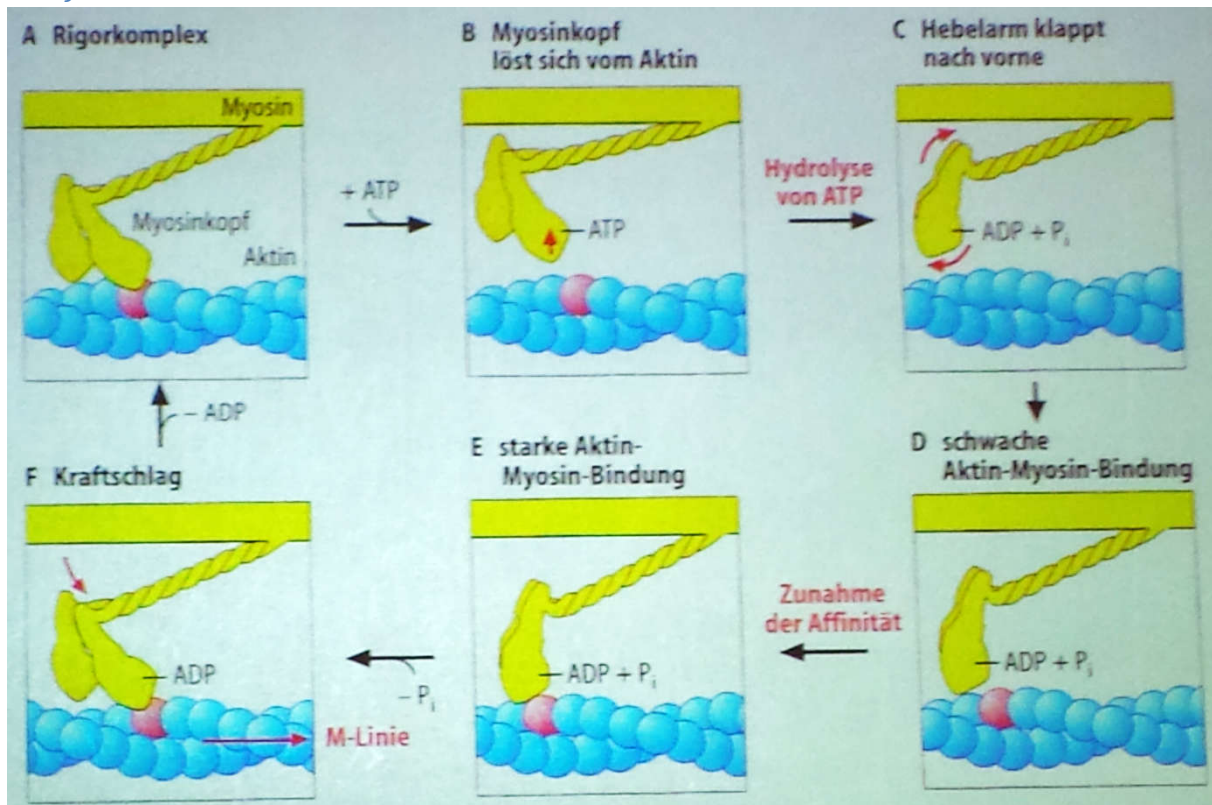
Myofilamente:

- Bausteine des Sarkomers
- v.a. Aktin (dünnes Filament) und Myosin (dickes Filament)

Myofibrille: viele Sarkomente hintereinander



Gleitfilamenttheorie

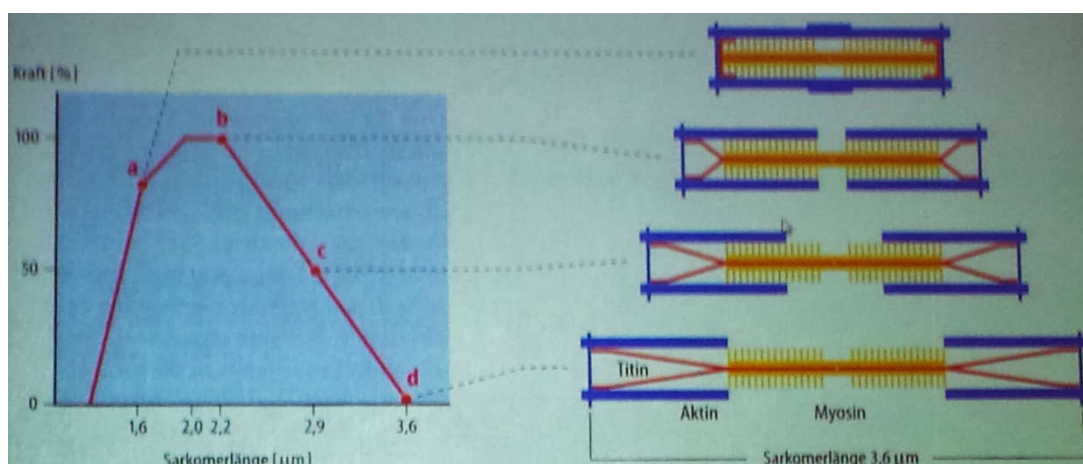
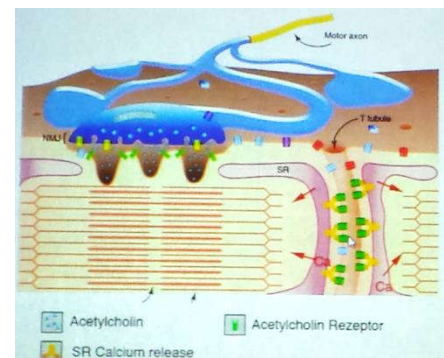


- > Aktin schiebt sich zwischen Myosin
- > I-Bande wird kürzer, A-Bande bleibt
- > Verkürzung pro Zyklus: 10 nm
- Lösen des Myosinkopfs erfordert ATP --> Totenstarre

ideale Ruhelage

elastisches Titin (und Nebulin) zwischen Z-Streifen und Aktin wirkt wie eine Feder

- > optimal bei keiner Streckung und keiner Stauchung
- > maximale Verkürzung: 2,2 μm ; $\cong$ 70% der optimalen Ruhelage

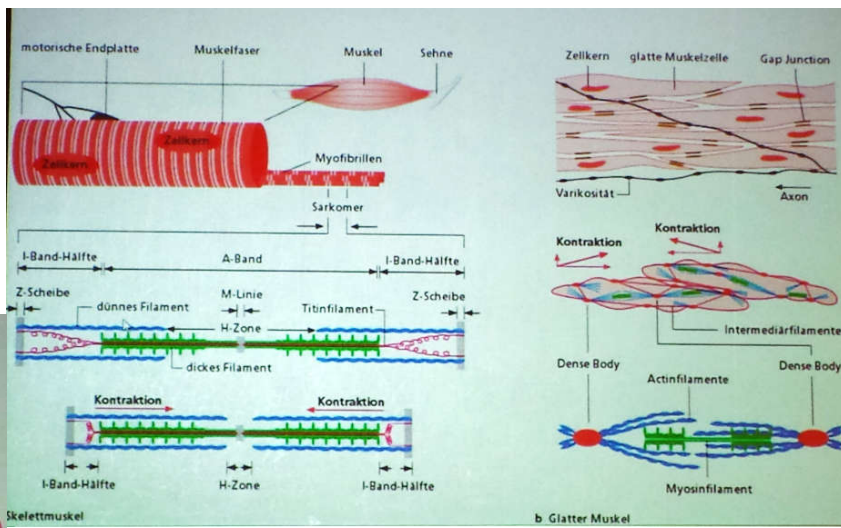
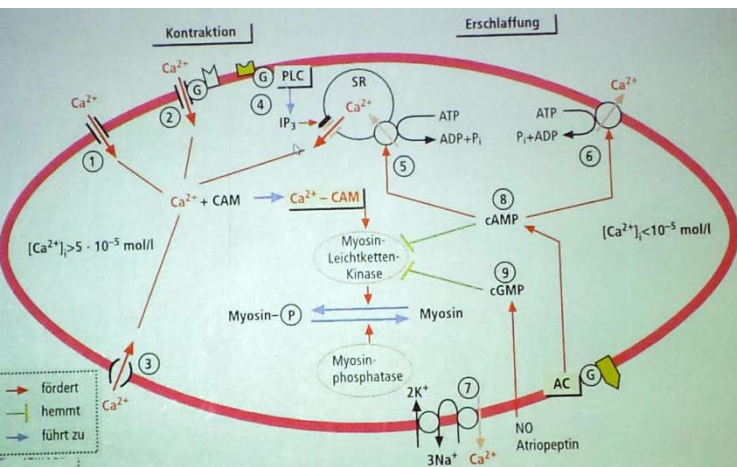


Motorische Einheit

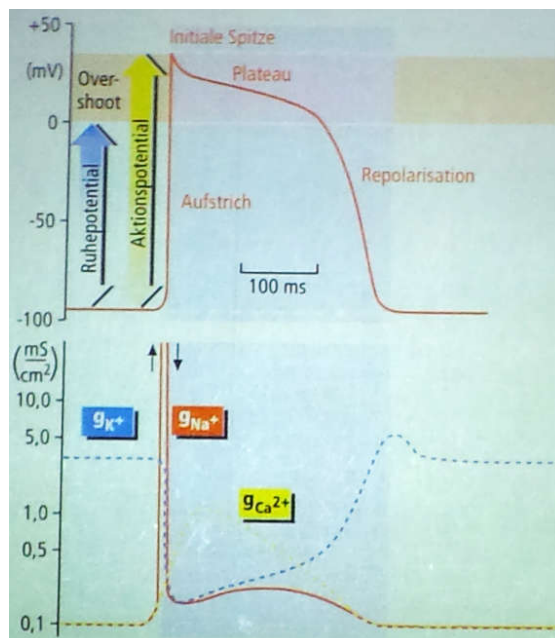
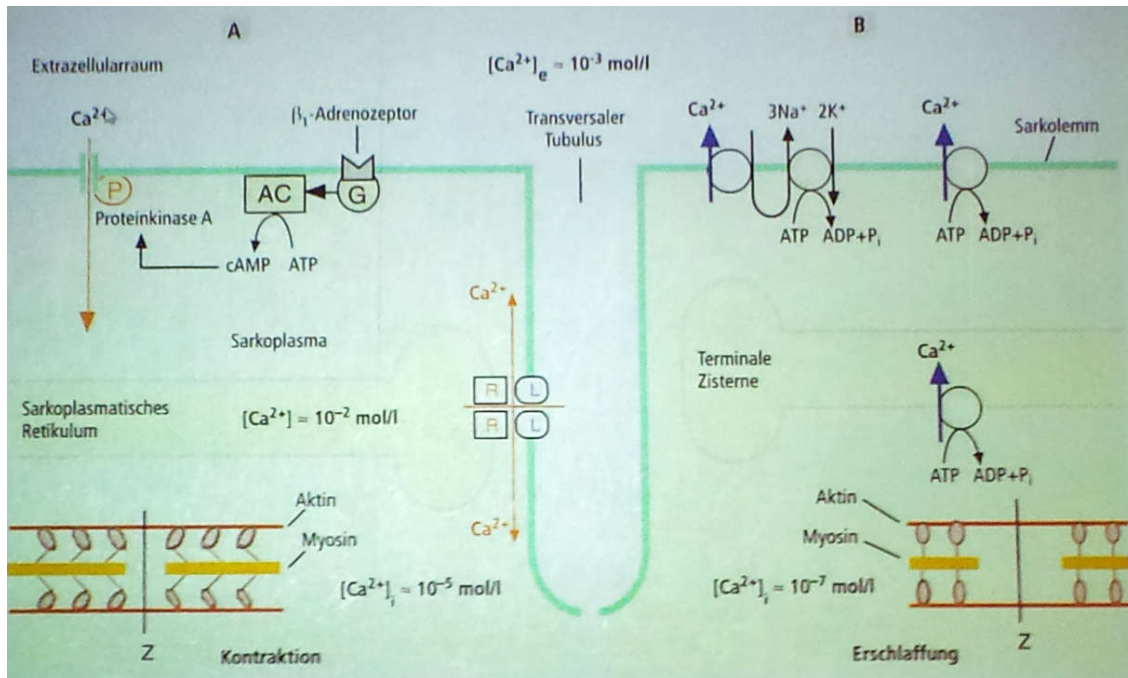
= alle von einem Motoneuron innervierten Muskelfasern

glatte Muskulatur

- Z-Scheibe heißt hier Dense-Body
- nicht linear angeordnet



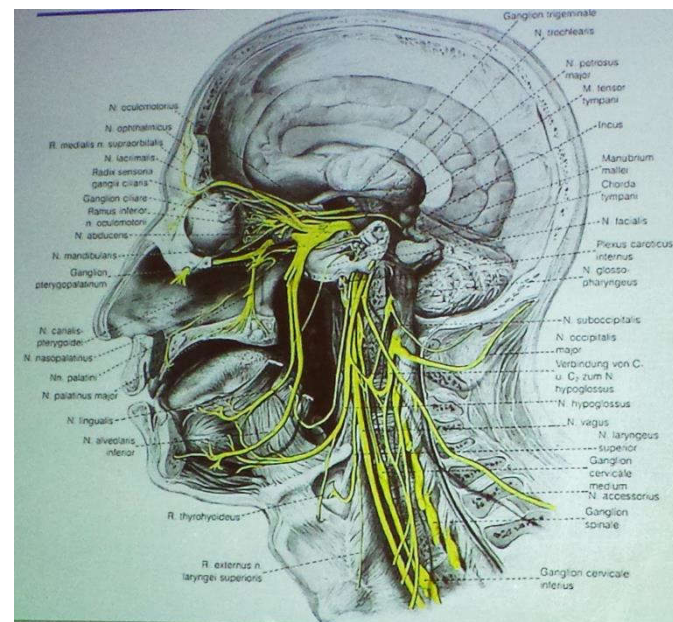
Herzmuskulatur



	quergestreift --> willkürlich gesteuert Skelettmuskel	Herzmuskel	glatt --> unwillkürlich gesteuert glatte Muskulatur
Aufgabe	Willkürmotorik	rhythmische Pumpaktion	vegetatives Nervensystem
Innervation	A _α -Motoneurone	vegetatives Nervensystem (Sympathikus, Parasympathikus)	vegetatives Nervensystem (inklusive Darmvenensystem)
Morphologie	unverzweigte Fasern, viele Zellkerne (randständig)	verzweigt Fasern, ein Zellkern (zentral)	spindelförmige Einzelzellen, ein Zellkern (zentral)
Synzytium	ja	funktionelles Synzytium --> Kommunikation durch gap junctions	funktionelles Synzytium möglich
Regeneration	ja	nein	ja
Faserdicke	10 - 100 µm	10 - 25 µm	2 - 10 µm
Faserlänge	1 mm - 12 cm	50 - 100 µm	30 - 200 µm
Transversale Tubuli (T-System)	stark ausgeprägt, am Übergang von I- zur A-Bande	mittelgradig ausgeprägt, in Höhe der Z-Scheiben	fehlt
Longitudinales System (L-System)	stark entwickelt (Triadenstruktur)	mittelgradig entwickelt (Diadenstruktur)	spärlich bis mittelgradig entwickelt
Sarkomer, Querstreifung	vorhanden	vorhanden	fehlt (Scherengitterstruktur)
motorische Endplatte	vorhanden	fehlt	fehlt
motorische Einheit	vorhanden	fehlt	Single-unit-Typ: fehlt Multi-unit-Typ: vorhanden
Volumenanteil der Filamentproteine	ca. 80 %	55 - 60 %	15 - 50 %
Aktin-Myosin-Anordnung	ungeordnet	ungeordnet	geordnet
Aktin/Myosin-Relation	2 : 1		
Ca ²⁺ -Bindungsprotein	Troponin C	Troponin C	Kalmodulin
Regulatorproteine	Troponin, Tropomyosin	Troponin, Tropomyosin	Kalmodulin, Kalponin, Kaldesmon, Tropomyosin (?)
Myosin-ATPase-Aktivität	hoch	mittel	niedrig
ATP-Verbrauch	hoch	mittel	niedrig
Ruhemembranpotenzial	- 90 mV (K ⁺ -Diffusionspotential, hohe Cl ⁻ -Leitfähigkeit)	- 90 mV (K ⁺ -Diffusionspotential)	- 50 bis - 70 mV (K ⁺ -Diffusionspotential, hohe Na ⁺ -Leitfähigkeit)
Automatie	nein	ja	ja (Single-unit-Typ)
gap junctions	nein	ja (in Glanzstreifen)	ja (Single-unit-Typ)
Aktionspotenzial-Dauer	5 - 10 ms	180 - 350 ms	25 - 100 ms
Depolarisierungsströme des AP	Na ⁺ -Einstrom	Na ⁺ - und Ca ²⁺ -Einstrom	Ca ²⁺ - (und Na ⁺ -) Einstrom
Fortleitungsgeschwindigkeit des AP	ca. 5 m/s	0,5 - 1 m/s	0,05 - 0,1 m/s
Kontraktionsauslösung (Ca ²⁺ -Bereitstellung des Zytosol)	Freisetzung von Ca ²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR)	Freisetzung von Ca ²⁺ aus dem SR, Einstrom aus dem Extrazellulärraum	elektro- und pharmako-mechanische Kopplung, mechanische Dehnung

Gehirn

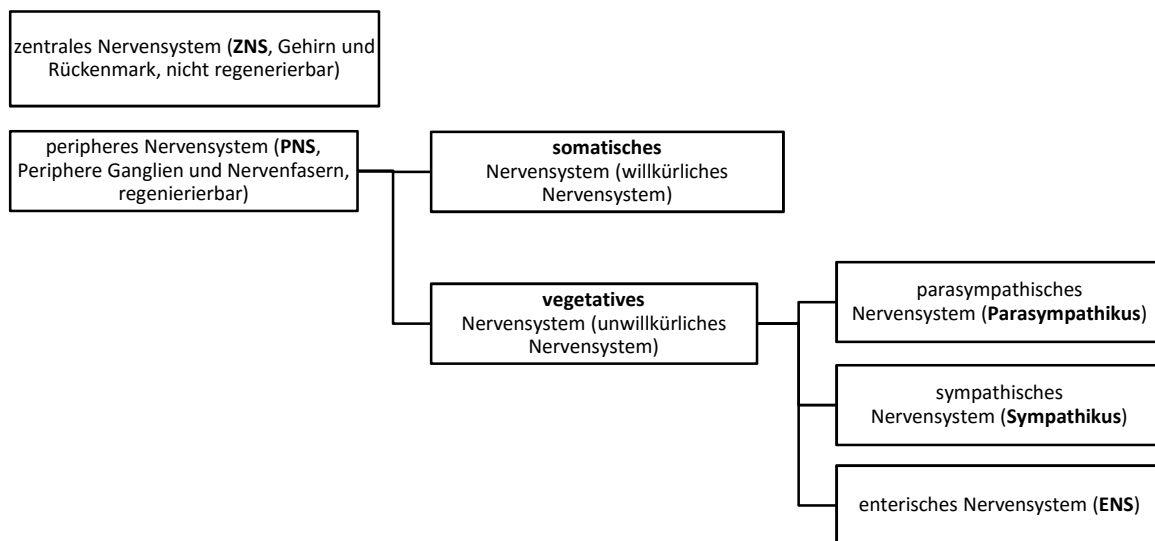
- ca. 1350 g (proportional zur Größe des Menschen)
- 100 - 1000 Mrd. Neuronen
- 1000 Mrd. Gliazellen
- 1 Nervenzelle (im Neocortex) hat bis zu 10000 synaptische Verbindungen
- Gesamtstrecke der Nervenfasern: 500000 km



Funktion des Nervengewebes

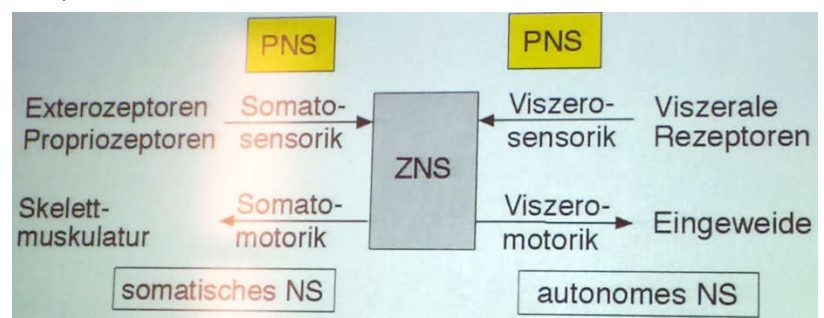
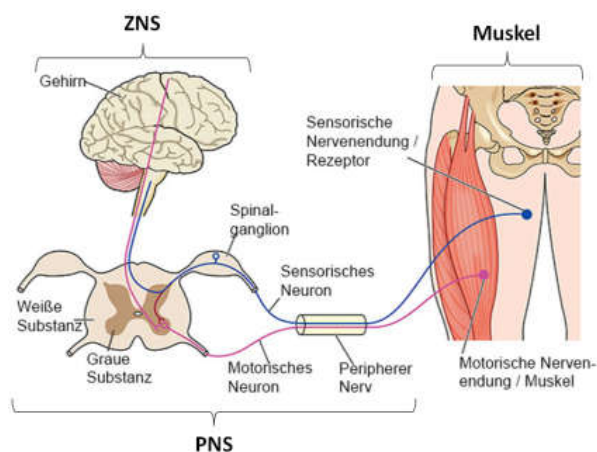
- Steuerung der Tätigkeit der Eingeweide und Skelettmuskulatur
 - Speicherung von Erfahrungen (Gedächtnis)
 - Entwicklung von Vorstellungen (Denken) und Emotionen
 - Steuerung des Hormonspiegels
- > zur Steuerung von Funktionen: Informationsaustausch & Informationsverarbeitung
- > neuronales Netzwerk mit entsprechenden Leitkabeln (Nervenfasern)

Unterteilung

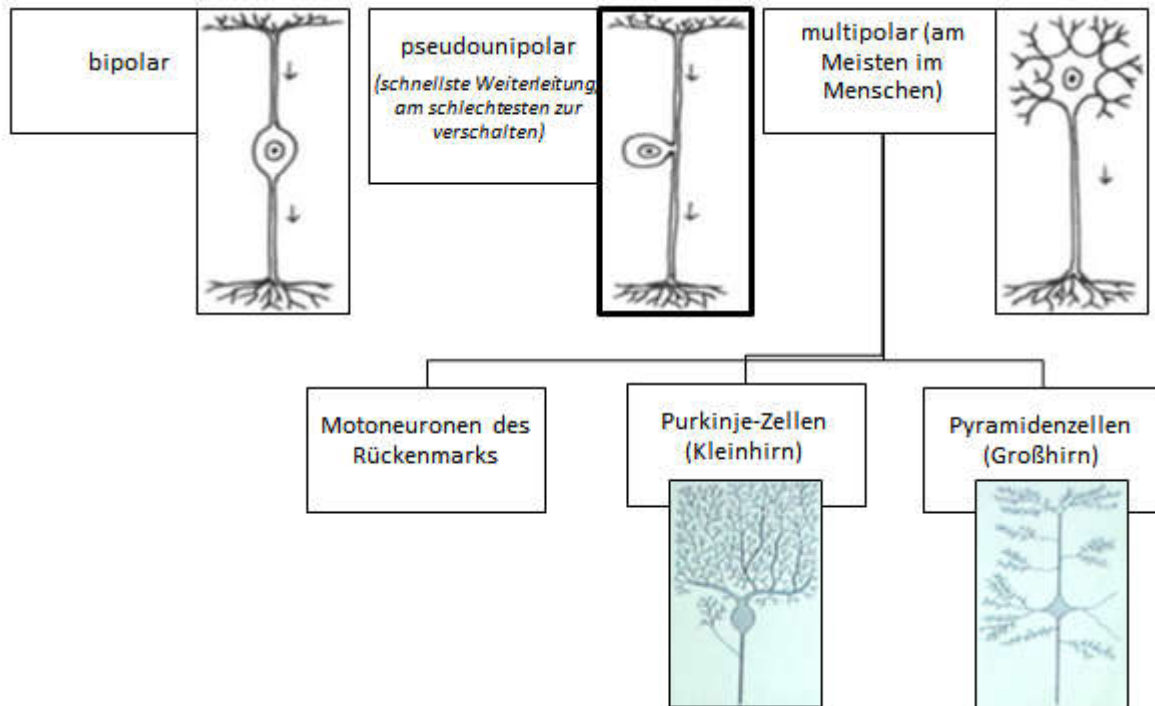


Definition

- **Nerven:** Bündel von Nervenfasern im PNS (Ausnahme: Hirnnerv I (Riechen) und II (Sehen))
- **Tractus:** Bündel von Nervenfasern im ZNS (Ausnahme: Hirnnerv I und II)
- **Ganglion:** Aufhängung an Nervenzellkörpern im PNS
- **Nucleus** (= „Kern“): Ansammlungen von Zellkörpern im ZNS



Haupttypen von Nerven

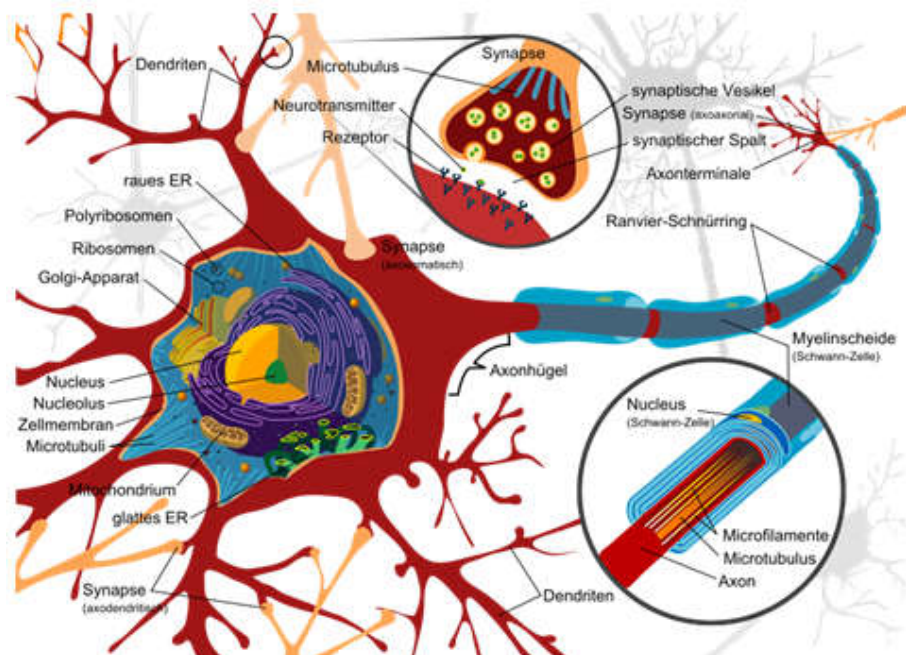
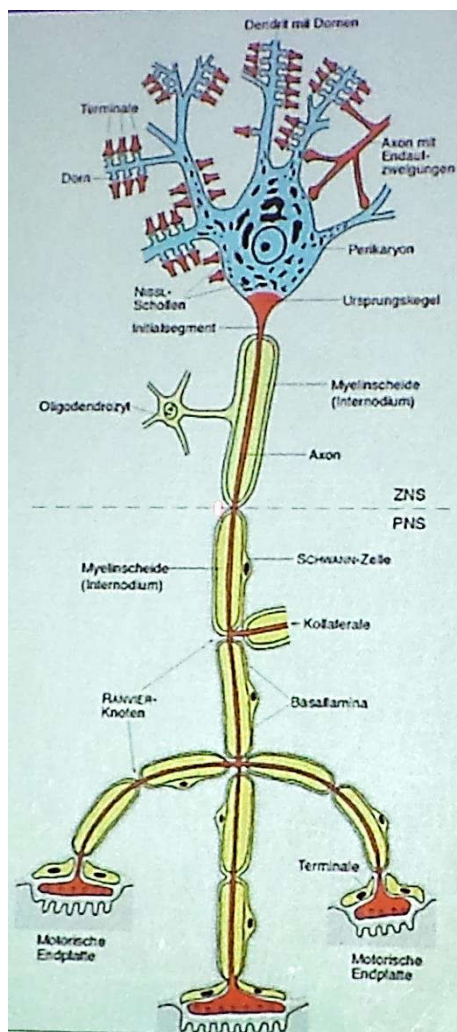


doppelt Größe des Reizes --> doppelte Depolarisationsspannung --> doppelte Frequenz des APs

Neuron

integrieren und leiten Informationen weiter

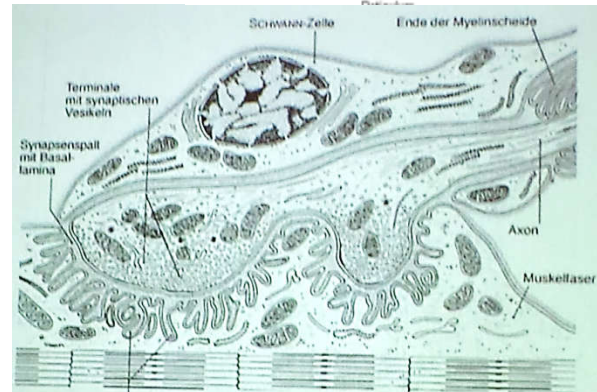
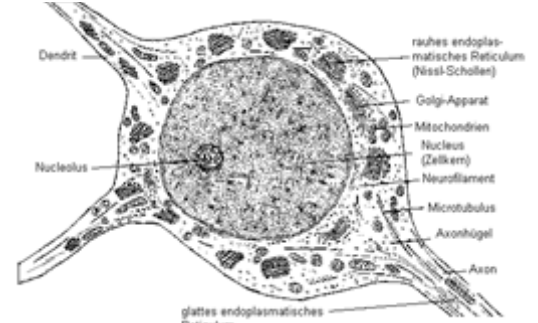
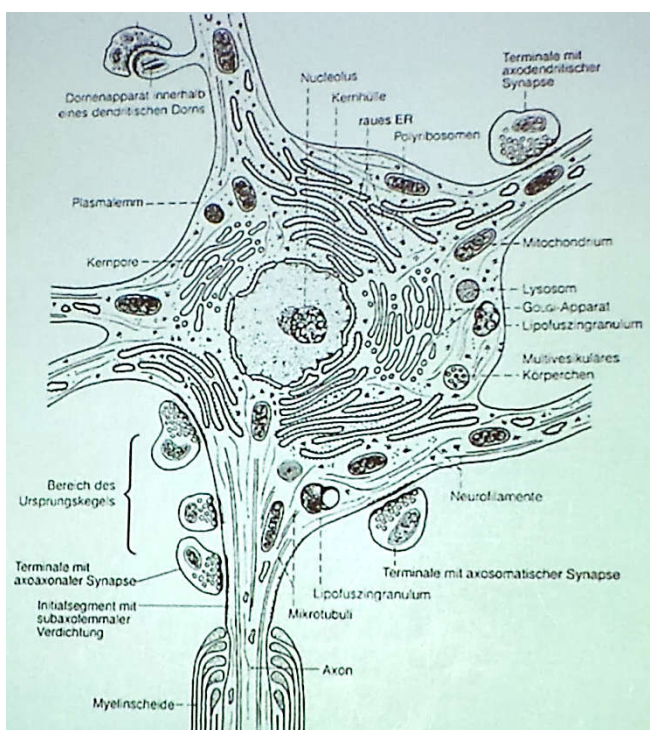
Aufbau



Perikaryon/Soma: Zellkörper des Neurons

Axon: Fortsatz des Neurons, 1 mm bis 1 m Länge

Dendrit: Empfänger synaptischer Eingangssignale



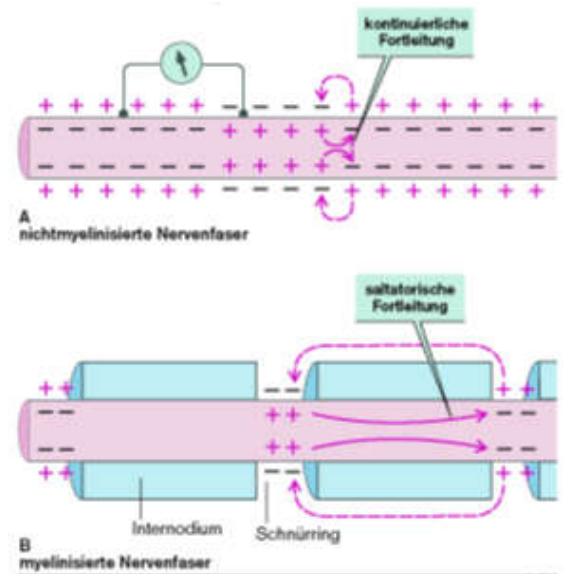
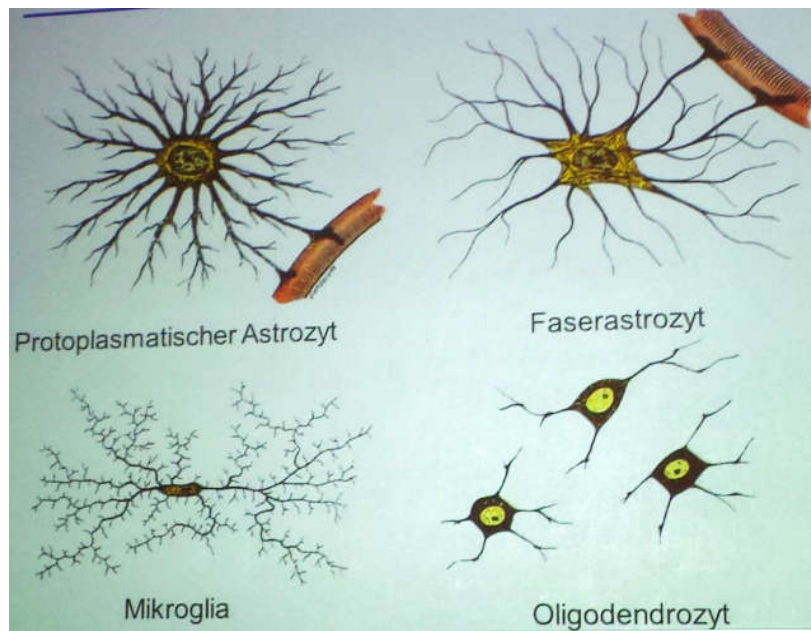
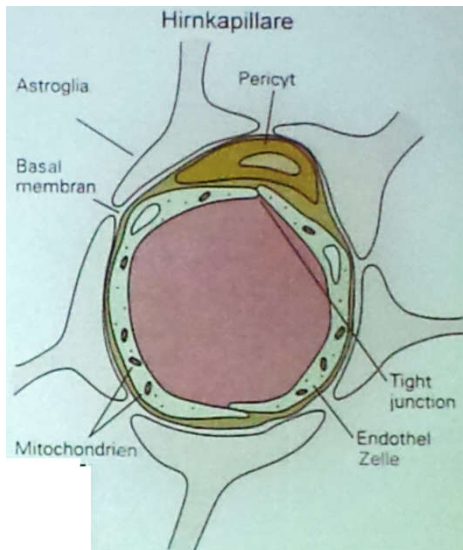
Neuroglia/Gliazellen

- gemeinsamer Stamm mit Nervenzellen
- geben Wachstumsfaktoren für Nervenzellen
- Stabilität der Nervenzellen
- bilden Narben bei Verletzungen --> „Glianarben“
- nicht erregbar --> Puffer (Aufnehmen und Vernichten von schädlichen Zellen)
- > Blut-Hirn-Schranke:
 - Gliazellen direkt an den Blutlaufbahnen
 - Schutz des Gehirns vor Schadstoffen
 - Aber: Auch Pharmaka kommen langsamer ans Gehirn

Zelltyp	Lokalisation
ZNS	
Radialglia	Gesamtes ZNS während Entwicklung
Astrozyten	Gesamtes ZNS
-protoplasmatische	- graue Substanz
-faserige	- weiße Substanz
Oligodendrozyten	Gesamtes ZNS
- perineuronale	- um Axone (Myelinbildung) in der grauen Substanz
- intrerfaszikuläre	- um Perikarya von Neuronen
- perivaskuläre	- weiße Substanz (Myelinbildung)
	-um Blutgefäße
Mikroglia	Gesamtes ZNS
Bergmann-Glia (Golgi-Epithelzellen)	Kleinhirn
Müller-Zellen	Retina
Ependymzellen	Auskleidung von Ventrikeln
Tanyzyten	Auskleidung vor allem des Bodens des III. Ventrikels
Epithelzellen der Plexus choroidei	Lamina epithelialis chorodia der Plexus choroidei
Pituizyten	Hypophysenhinterlappen
PNS	
Schwann-Zellen	um Axone, motorische Endplatte
	sensorische Endorgane
Mantelzellen (Satellitenzellen)	um Perikarya von Neuronen

Astrozyten

- Induktion der Blut-Hirn-Schranke
- Ernährung der Neuronen
- Transmitter Stoffwechsel
- Blutflussregulation
- Entzündungsreaktion



Erregungsleitung

- 1) elektronisch (Sensorpotential)
- 2) kontinuierlich (AP-Konduktion)
- 3) saltatorisch (AP-Konduktion)

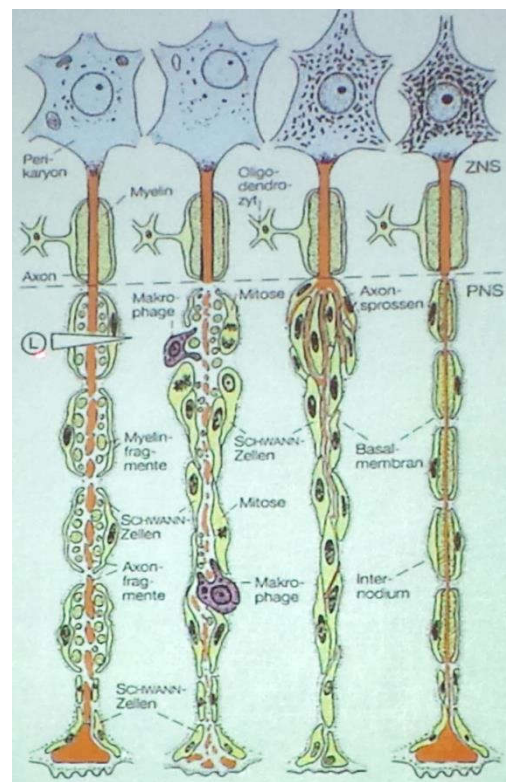
--> nur wenige mm

--> unbegrenzte Strecken, bis zu 1 m/s, nicht-myelinisierte Fasern

--> unbegrenzte Strecken, bis zu 100 m/s, myelinisierte Fasern

Regeneration im PNS

--> gesamtes PNS wird abgebaut (Makrophagen) und neu gebildet



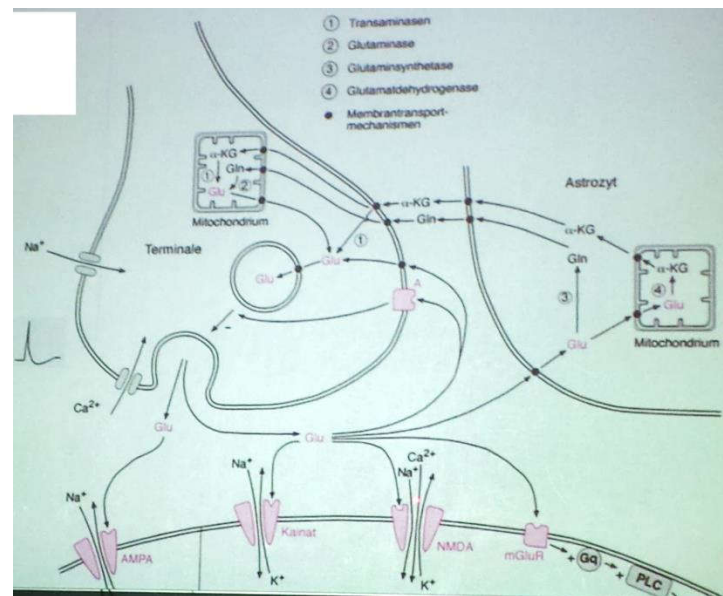
übertragen Informationen von Neuronen auf andere
nerven- und Effektorzellen

elektrische Synapse

- direkte Weiterleitung über gap junctions
- > schneller
- > im Herz, Darm, ZNS

chemische Synapse

- bessere Regulierung
- chemischer Transmitter (v.a. Acetylcholin) im synaptischen Spalt



Arten:

- 1) axo-axonal --> Synapse sitzt am Axon an
- 2) axo-dendritisch --> Synapse sitzt am Dendriten
- 3) axo-somal --> Synapse sitzt am Soma (= Perikaryon)

Agonisten: erregende Transmitter
Antagonisten: hemmende Transmitter

Transmitter	Rezeptor	Subtypen (Auswahl)	Rezeptorkoppelung
Acetylcholin	nikotinische	muskulärer Typ ganglionärer Typ	I
	muskarinische	M ₁ - M ₄	G
Dopamin	Dopamin-Rezeptoren	D ₁ - D ₅	G
Noradrenalin	α- und β-Rezeptoren	α ₁ , α ₂	G
Adrenalin		β ₁ , β ₂ , β ₃	G
Serotin (5-HT)	Serotonin-Rezeptoren	viele	G bzw. I
Histamin	Histamin-Rezeptoren	H ₁ - H ₃	G
Glutamat	Glutamat-Rezeptoren	NMDA, AMPA	I
Aspartat		Kainat mGlu ₁ - mGlu ₇	G
GABA (γ-Aminobuttersäure)	GABA-Rezeptoren	GABA _A GABA _B	I G
Glyzin	Glyzin-Rezeptoren	mehrere	I
Endorphine	Opioid-Rezeptoren	μ, κ, δ	G
Tachykinine	Tachykinin-Rezeptoren	NK ₁ - NK ₃	I

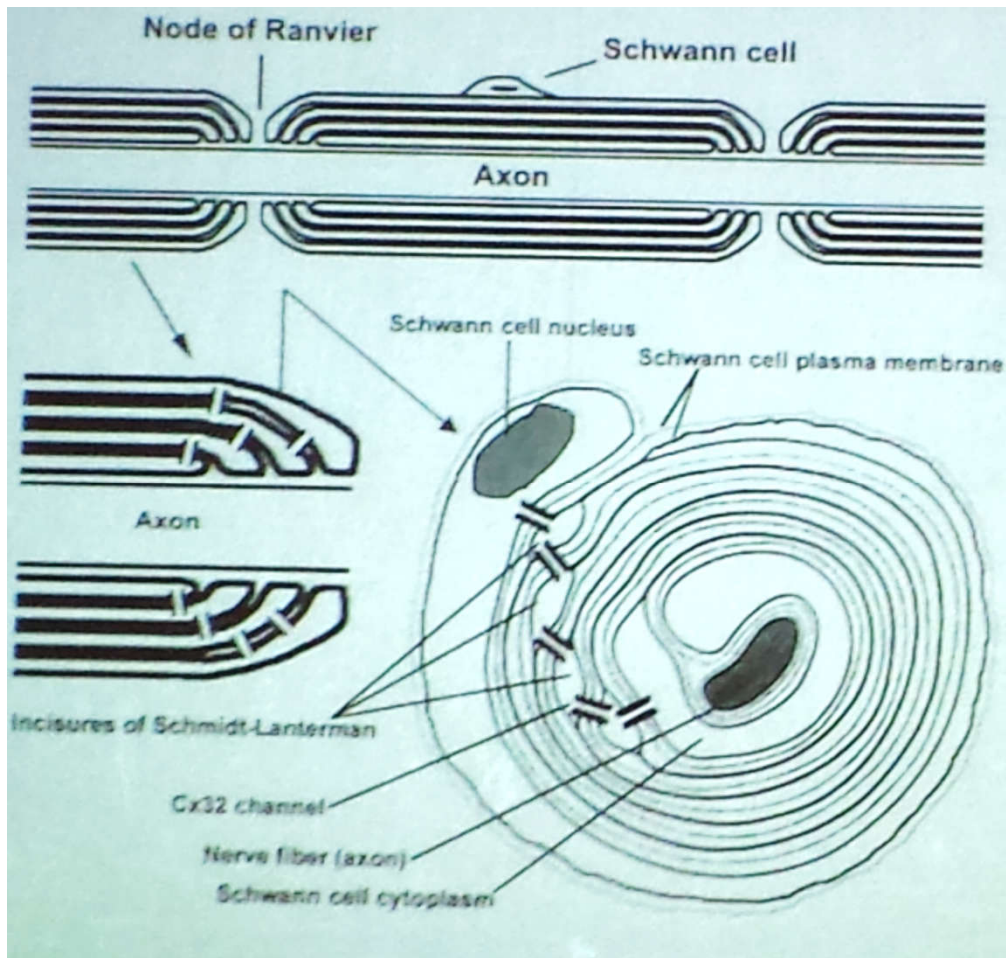
afferent: zum ZNS
efferent: weg vom ZNS

Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfasern

Fasertyp	Funktion	Mittlerer Faserdurchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
A α	motorisch zu Skelettmuskeln, afferent von den Muskelspindeln	15 μm	70 - 130 m/s
A β	afferent von Hautrezeptoren für Berührung und Druck	8 μm	30 - 70 m/s
A γ	motorisch zu Muskelspindeln	5 μm	15 - 30 m/s
A δ	afferent von Hautrezeptoren für Temperatur und Schmerz	< 3 μm	12 - 30 m/s
B	vegetativ präganglionär	3 μm	12 - 30 m/s
C	sympathisch postganglionär afferent für Schmerzrezeptoren	1 μm	0,5 - 2 m/s

Elektrische Isolation

Oligodendrozyten bzw. Schwann-Zellen



Organisation von Nervengewebe

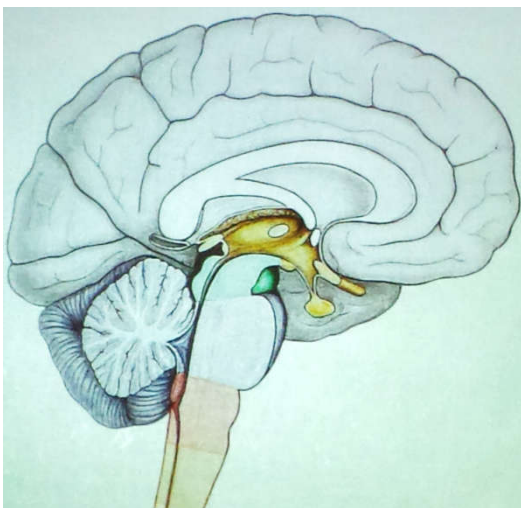
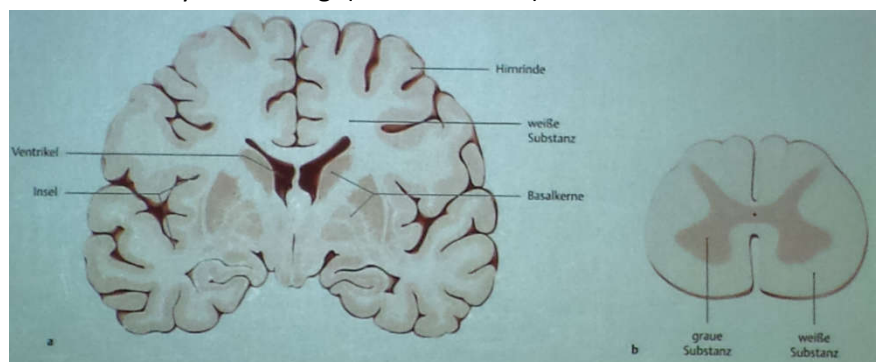
- graue Zellen: enthalten Kerngebiete und Ansammlungen von Neuronenzellkörpern (*Cortex*)
- weiße Substanz: enthält Neuronenfaser und ihre Myelinisierung (viele Gliazellen)

--> im Gehirn:

- außen: grau
- innen: weiß

im Rückenmark:

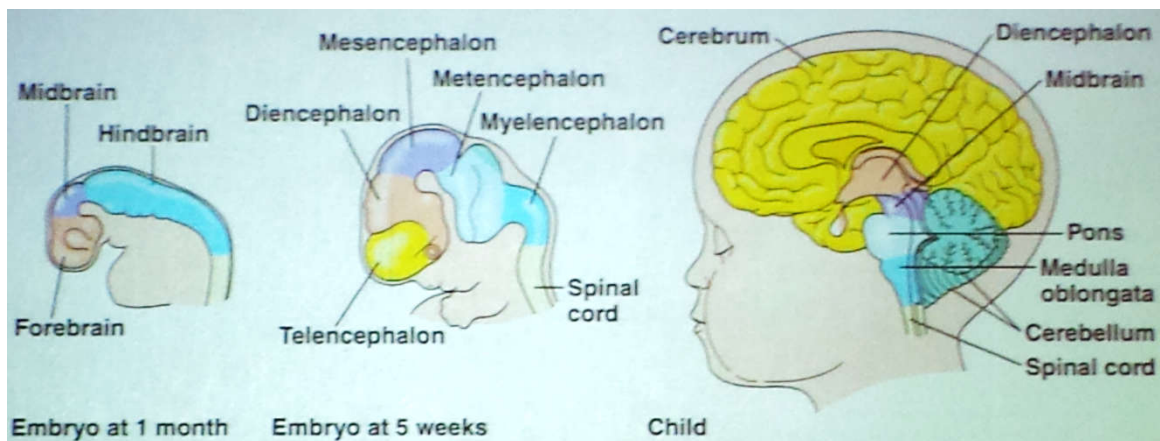
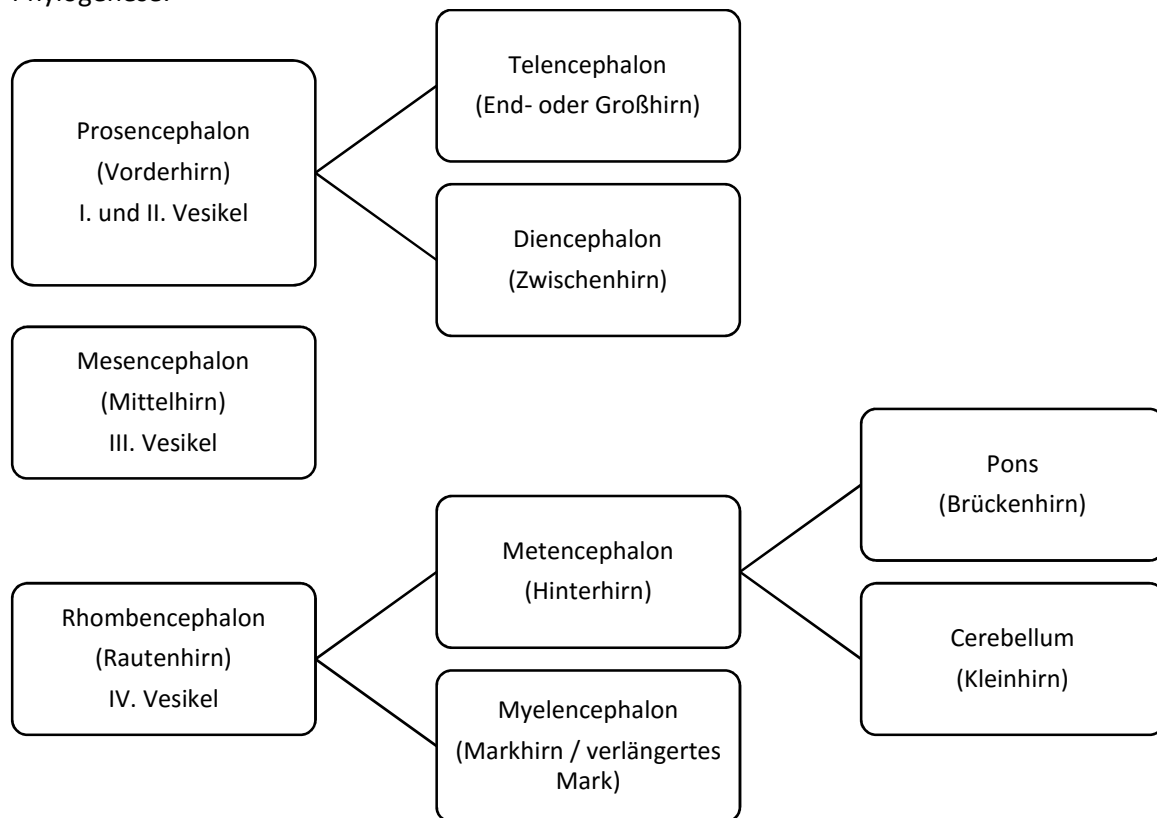
- außen: weiß
- innen: grau

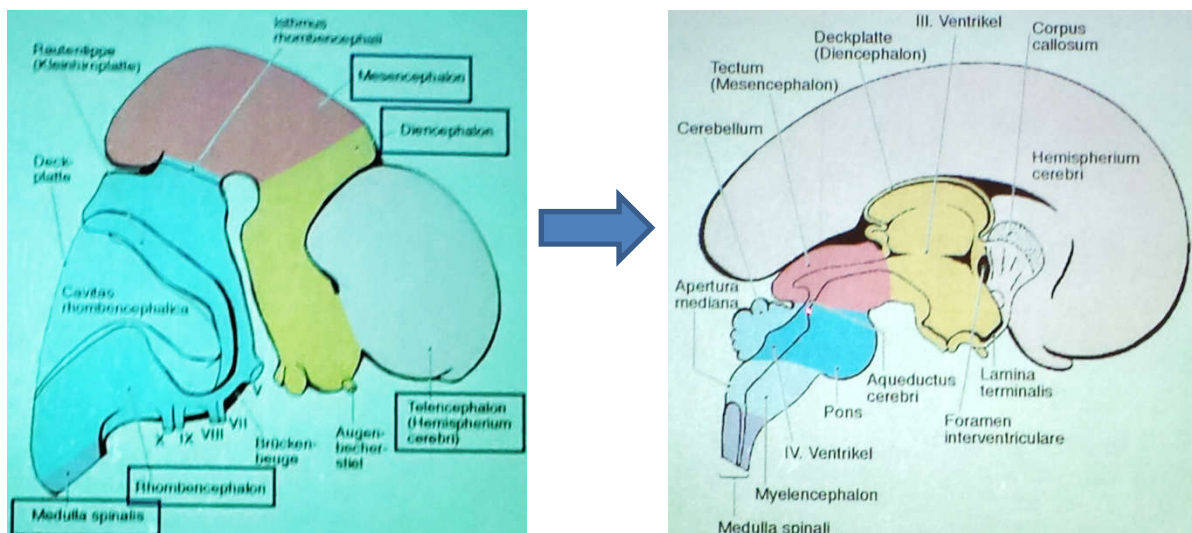
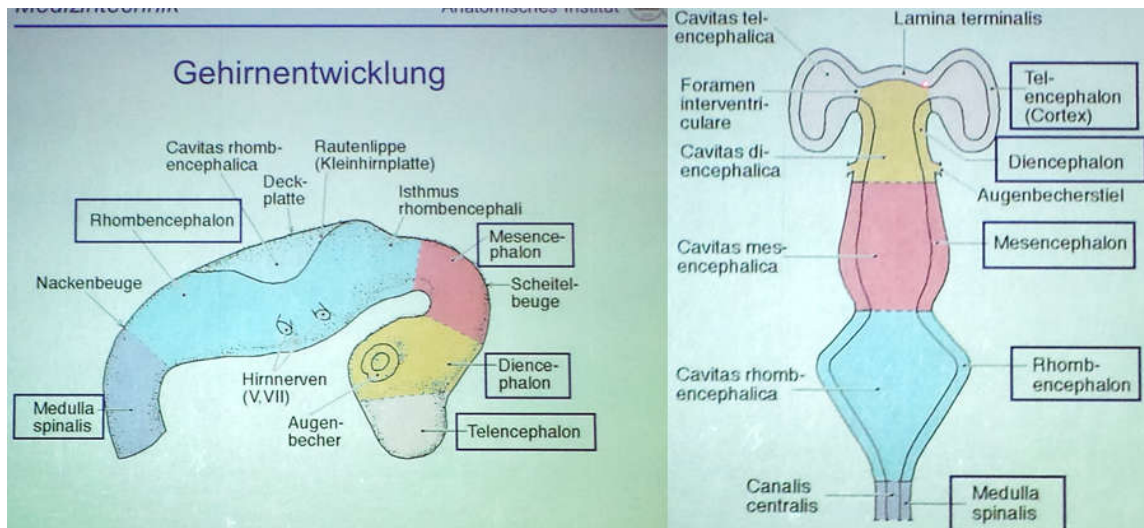
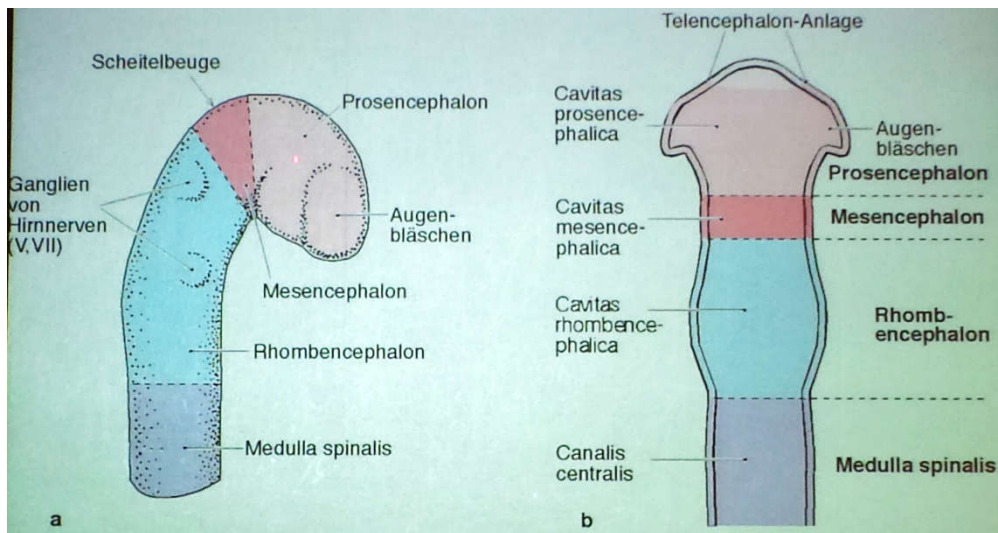


Gehirnentwicklung

Ontogenese: Entwicklung des spezifischen Wesens

Phylogenese:



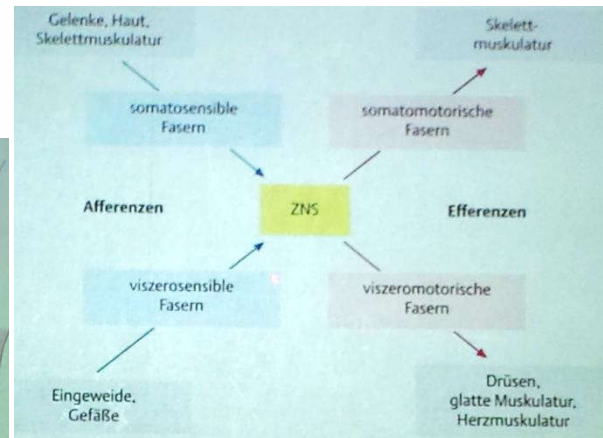
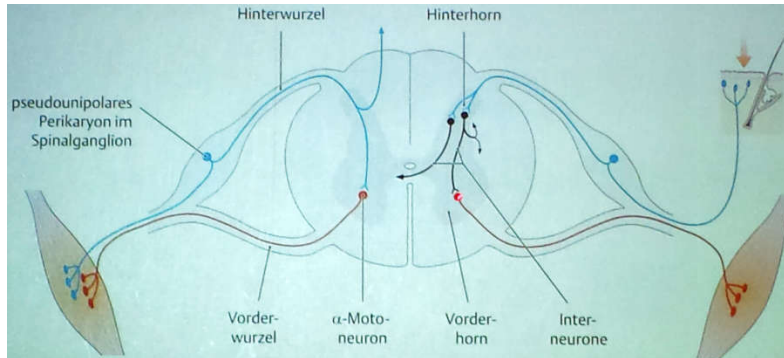


Liquor

- füllt Hohlräume in und um das Gehirn
 - > Schutzfunktion
- Überdruck messbar durch Sehnerv, da Ausstülpung des Gehirns

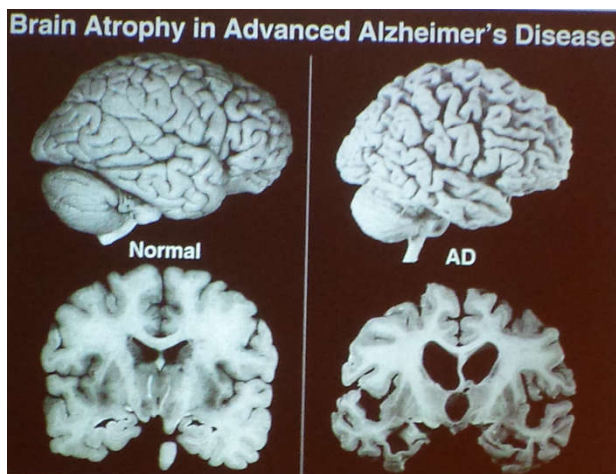
Peripheres Nervensystem (PNS)

Einfache Reflexbögen



Krankheiten

Morbus Alzheimer



Multiple Sklerose (MS)

Myelinscheide wird autoimmun beschädigt --> langsamere Reizweiterleitung

Myasthenia gravis

- > Rezeptor der chemischen Synapse defekt
- normal: Cholinesterase hemmt Acetylcholin
 - > Cholinesterase wird medikamentös gehemmt
 - > wenige Rezeptoren, aber viel Acetylcholin

Pharmaka und Toxine

kompetitive Hemmer

- Curare / d-Tubocurarin (*Pfeilgift*), alpha-Bungarotoxin (*Gift des Kraits*) / Cobratoxin (*Gift der Brillenschlange*)
- verdrängen Acetylcholin an der motorischen Endplatte --> Lähmung

Neurotoxine

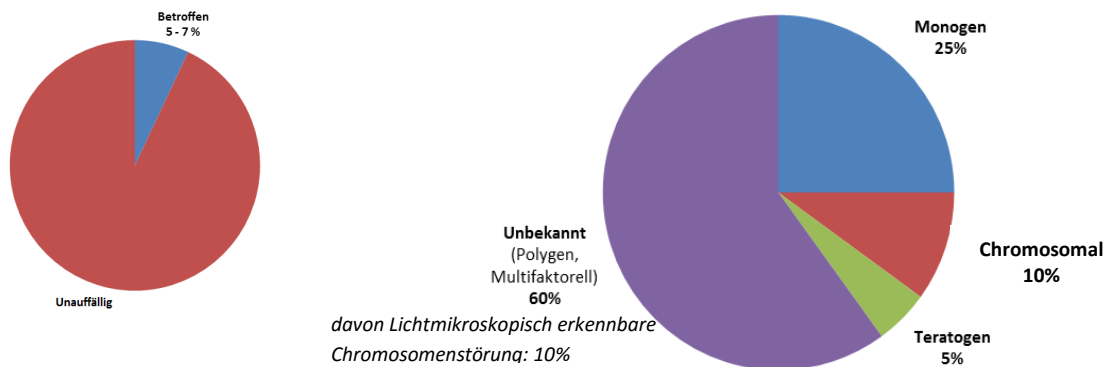
- Botulinustoxin, Tetanustoxin, Gift der schwarzen Witwe
- Tetrodotoxin (*Gift des Kugelfischs*) / Saxitoxin (*Gift der Miesmuschel*)
- blockiert Natriumkanäle

narkotische Gifte

- Carbamoyl ester / org. Fluorophosphate, Dekamethonium / Succinylcholin

5. Humangenetik

Häufigkeit angeborener Entwicklungsstörungen



- Monogen:
 - Defekt an einem Gen (Erbkrankheit)
 - Defekt an einem Gen und verschiedene Umweltfaktoren (z.B. Diabetis)
- Chromosomal: Chromosomenstörung
- Teratogen: während der Schwangerschaft erworben (z.B. durch Alkohol)

Anlass für eine genetische Beratung

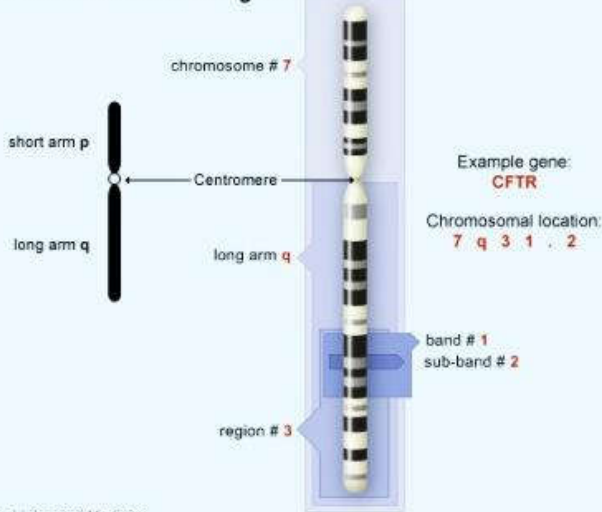
- Überweisung von Ärzten oder Empfehlungen von Kliniken
- aus eigenem Antrieb
- Aber: i.d.R. keine Untersuchung von gesunden Minderjährigen auf Trägereigenschaften

Indikation für eine genetische Beratung

- Erkrankung / Erbkrankheit bei Ratsuchendem
- Erkrankung / Erbkrankheit in Familie
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Kind
- Fehlgeburten
- Sterilität
- Strahlen / Medikamente vor / während Schwangerschaft
- Mütterliches Alter
- Blutsverwandschaft (Risiko +3 %)
- Auffälliger Befund während der Schwangerschaft
 - Auffälliger AC-Befund
 - Auffälliger Ultraschall

Beschreibung von Genen - Nomenklatur

Chromosomal location of a gene

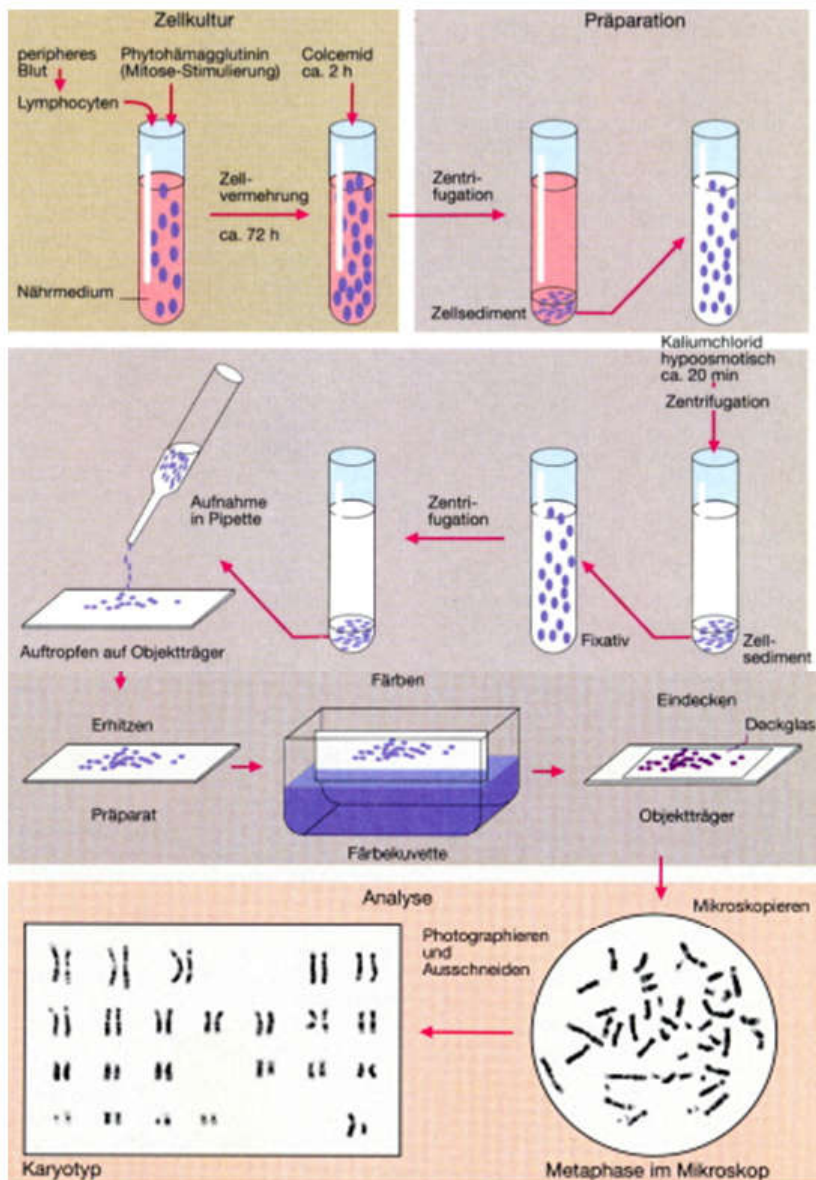
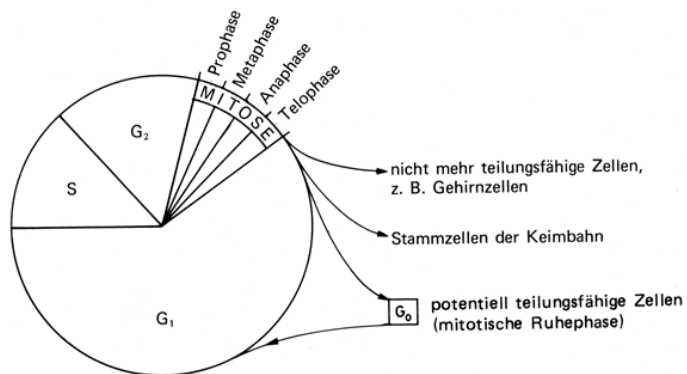


ISCN = International System for Cytogenetic Nomenclature	
t	Translokation, balanciert
inv	Inversion
del	Deletion
dup	Duplikation
r	Ringchromosom
i	Isochromosom
+ oder -	zusätzliches oder fehlendes Chromosom
pat	paternaler Ursprung
mat	maternaler Ursprung
rob	Robertson'sche Translokation

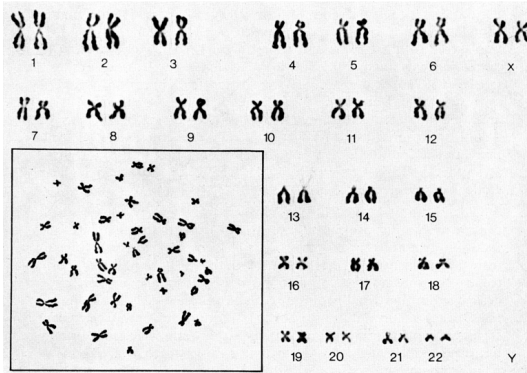
Anzahl der Chromosomen

Drosophila	2 x 4	8
Erbse	2 x 7	14
Frosch	2 x 13	26
Honigbiene	2 x 16	32
Hund	2 x 39	78
Einsiedlerkrebs	2 x 127	254
Gorilla	2 x 24	48
Mensch	2 x 23	46

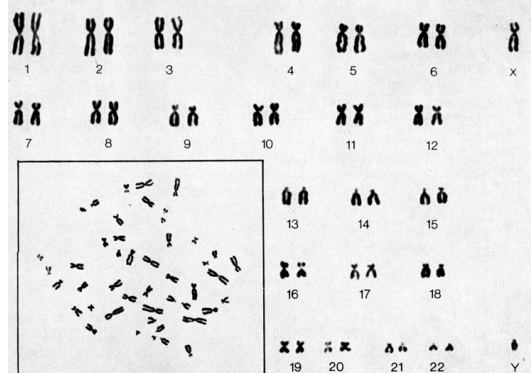
Chromosomenpräparation



46,XX

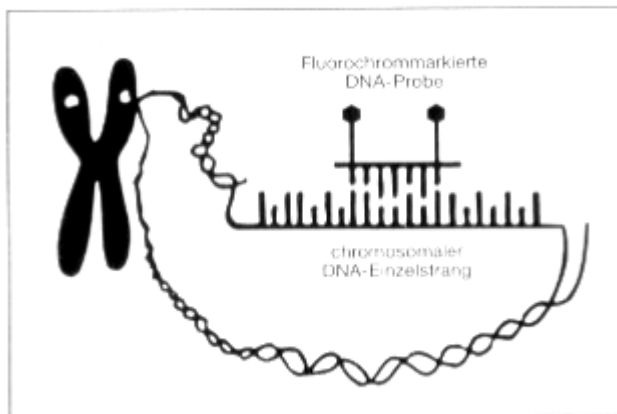


46,XY



Schema der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

FISH



T. Cremer et al (1996): Deut. Arztebl 92: B 1177

Enders 1996



Markiert=i(18) --> 47,XX,+mar
--> Trisomie 18

Einteilung von Chromosomenstörungen

- **numerische Aberrationen (Mosaik)** (von der Frau)
 - Monosomie
 - Trisomie
 - Triploidie
 - Polkörperchen werden z.T. nicht richtig abgespalten
- **strukturelle Aberrationen** (vom Mann)
 - Balanciert
 - Unbalanciert
 - höhere Spermienproduktion --> höhere Fehlerrate

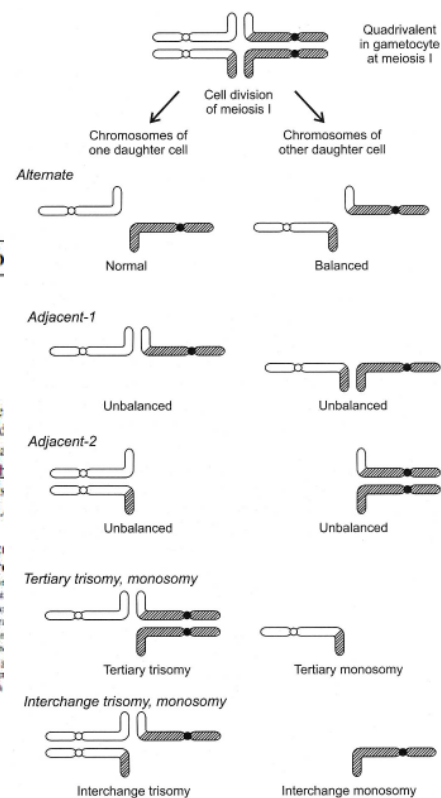
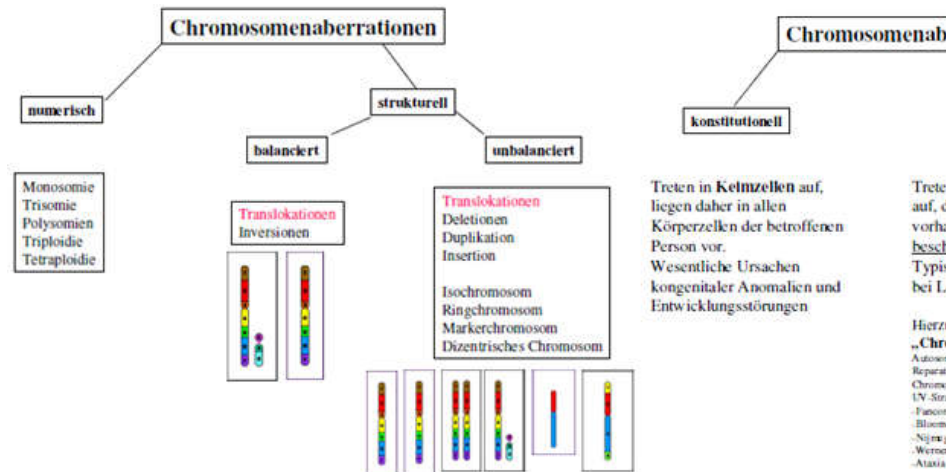
Folgen von Chromosomenstörungen

- Aborte --> 50 %
- Totgeburten --> 5 %
- Lebendgeborene --> 0,5 %

Häufigkeiten von Aberrationen

Chromosomenstörung	Häufigkeit bei Lebendgeborenen
Balancierte Translokation	1 / 500
Trisomie 21	1 / 700
Trisomie 18	1 / 3000
Trisomie 13	1 / 5000
Partielle Monosomie 4p	1 / 50000
Partielle Monosomie 5p	1 / 50000

Chromosomenstörungen



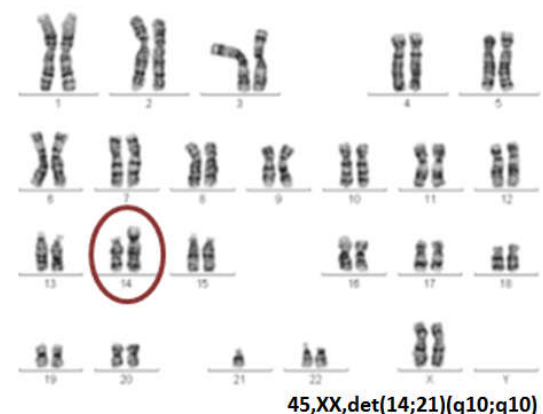
- jede quantitative Abweichung vom diploiden Chromosomensatz ist suboptimal
- Chromosomenstörungen betreffen alle Organsysteme
- der klinische Schweregrad ist abhängig von den beteiligten Chromosomenabschnitten
- Deletionen haben i.d.R. deutlich stärkere Auswirkungen als Duplikationen
- Pränataler Beginn der Entwicklungsstörung
- Entwicklungsrückschritte sind untypisch
- pränatal
 - Wachstumsretardierung (Differenz zwischen rechnerischer und sonographischer Schwangerschaftswoche)
 - Erhöhte Nackentransparenz / Hydrops (*Wasseransammlung im Nacken*)
 - Fehlbildungen (Herzfehler, Hexadaktylie, Lippenkieferraumspalte, Duodenalstenose, etc.)
 - Singuläre Nabelschnurarterie
 - Diskrepanz zwischen Placenta und Fet
- postnatal
 - Menschen mit
 - geistiger Behinderung
 - körperlicher Behinderung (Minor- und Majoranomalien)
 - Cave: Fehlbildung + normale geistige Entwicklung schließen eine Chromosomenstörung fast immer aus*
 - Auffälligkeiten im Wachstum (post partum hypotroph, später Kleinwuchs; Hochwuchs)
 - auffälliger Pubertätsentwicklung
 - Anomalien im Genitalbereich
 - Sterilität
 - Habituelle Aborte, Totgeburt
 - Tumore, Leukämien

Translokationen

- Chromosomen sind an anderen Chromosomen angewachsen

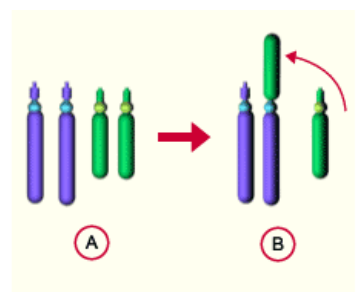
Reziproke Translokation:

- Austausch von Chromosomenabschnitten nicht-homologer Chromosomen
- nur dann phänotypische Auffälligkeiten, wenn Gene in den Bruchpunkten liegen (Introns) (Risiko: ca. 2%)
 - > Phänotyp $\triangleq$ monogenen Erbleidens
- Häufigkeit: 1:1000

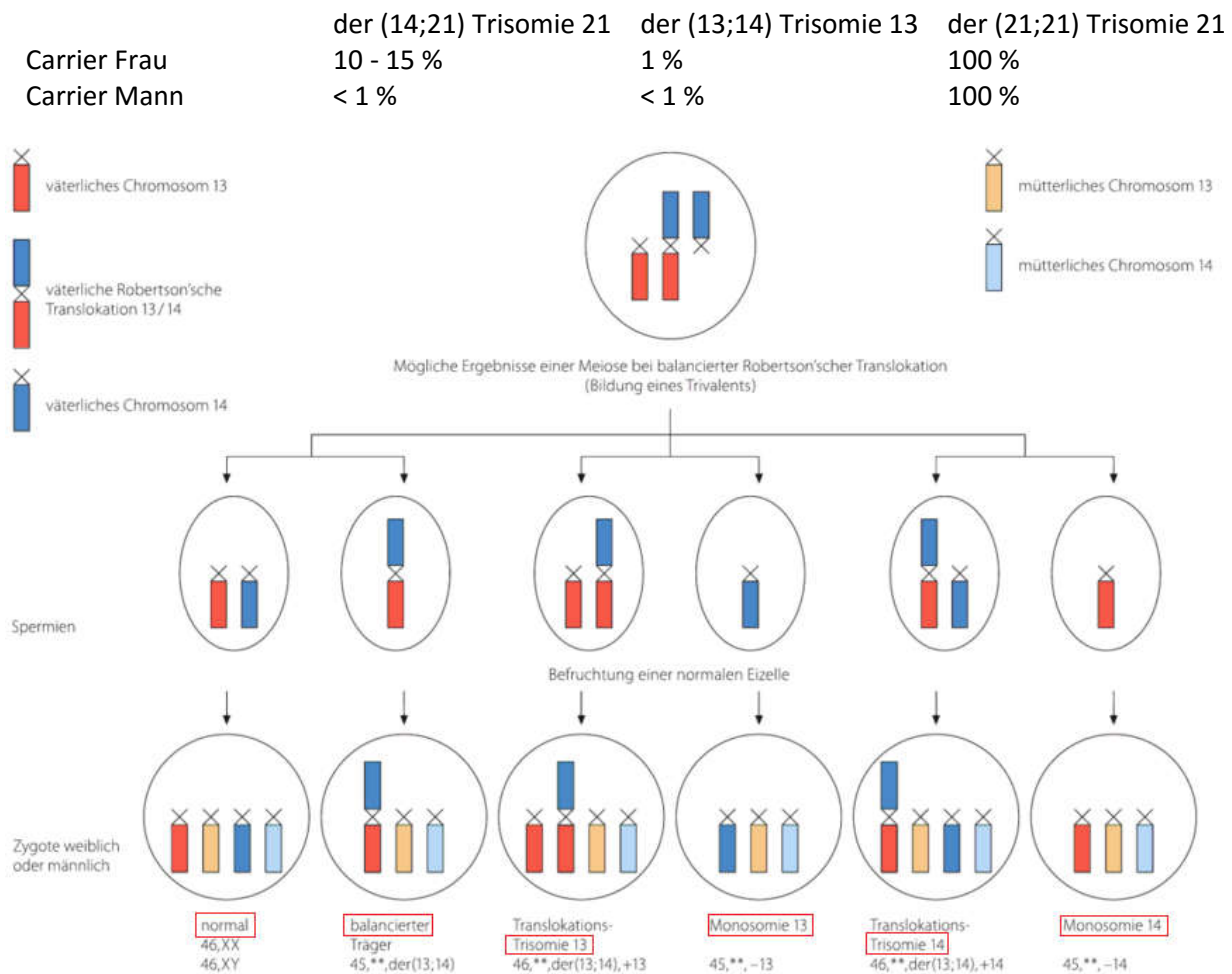


Robertson'sche Translokation

- kann de novo („neu“) oder familiär sein
 - > Chromosomenanalyse beider Eltern und gegebenenfalls weiterer Familienangehöriger
- Risiken für Träger einer RT für die Geburt eines behinderten Kindes variieren und hängen ab:
 - von den beteiligten Chromosomen
 - vom Geschlecht des Trägers



Translokation zwischen akrozentrischen Chromosomen (Häufigkeit 1:1000)



Triploidie

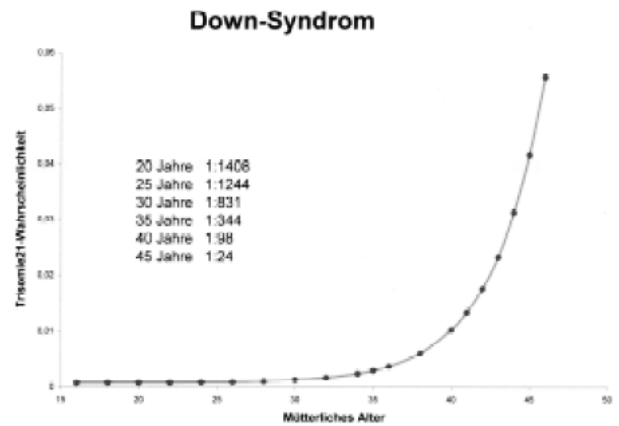
- neben Monosomie X und Trisomie 16 häufigste Chromosomenstörung in frühen Spontanaborten
- Inzidenz unter Lebendgeborenen < 1: 30.000 Lebendgeborene vermutlich meist Mosaik
- kein mütterlicher Alterseffekt
- in ca. 80% Digynie (2 mütterliche haploide Sätze) Inkorporation („Einverleibung“) des Polkörperchens der 1. Meiose häufiger als Inkorporation des Polkörperchens der 2. Meiose
- in ca. 20% Diandrie (meist Dispermie – Befruchtung der Eizelle durch 2 Spermien)

Erkrankungen

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Symptome

- Sandalenlücke/Sandalenfurche
- sichelförmige Hautfalte an den inneren Augenwinkeln
- Brushfield-Spots
- Vierfingerfurche
- Hypotonie beim Neugeborenen (*sehr niedriger Blutdruck*)
- Brachycephalus (*Deformation des Schädels*)

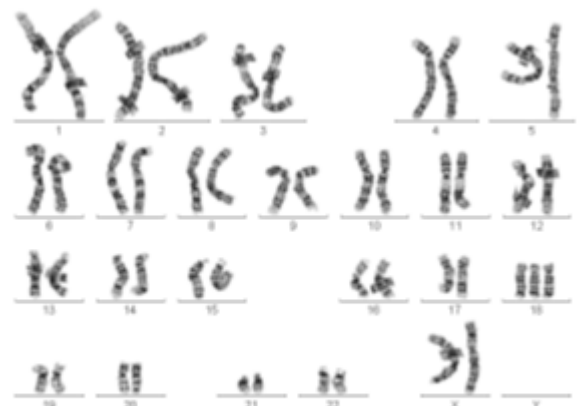


Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

- Erstbeschreibung: 1960 J. H. Edwards
- Häufigkeit: 1 : 3 000
- Prognose: infaust (= „nicht heilbar“)
- Schwangerschaft: 95% Aborte
- Mortalität: 3. Monat 50 %
12. Monat 96 %

Symptome

- psychomotorische Retardierung
- niedriges Geburtsgewicht (ca. 2400g)
- weit ausladender Hinterkopf
- kleiner Gesichtsschädel
- Retrognathie (*Rückverlagerung des Unterkiefers*)
- tiefsitzende, dysplastische Ohren
- Tintenlöscherfüße (*gebogen*)
- typische Fingerstellung
- Organfehlbildungen: Herz, Niere, Lunge, Augen



47,XX,+18

Trisomie 13 (Plätau-Syndrom)

- Häufigkeit: 1 : 5 000 - 8 000
- Sterberate: 50% im 1. Monat
- schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung
- verminderte Geburtsmaße
- Multiple Fehlbildungen

Symptome

- Retrognathie
- Polydaktylie (*zu viele Finger/Zehen*)
- dysplastische Ohren
- Kopfhautdefekte
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
- Anophthalmie (*Fehlen von Augen*)
- Holoprosenzephalie (*Fehlbildung im Vorderhirn und Gesicht*)

Typ 1-Triploidie

- selten
- 1 x mütterlich, 2 x väterlich --> Diandrie

Symptome

- große zystische Placenta
- fast normal großer Fetus
- totale Syndaktylie zw. 3. und 4. Finger und 2. und 3. Zeh
- ungleich lange Finger und Zehen
- variable Gesichtsdysmorphien
- Hirnmissbildungen, insbesondere Holoprosencephalie (HPE)
- Lumbale Meningomyelocelen (*Hirn- und Hirnhautbruch*)
- Kolobom, Mikrophthalmie (*Spaltbildung am Auge*)
- diverse Herzfehler
- Nierenfehlbildungen

Uniparentale Disomie (UPD)

Herkunft beider Homologen eines Chromosoms von nur einem Elternteil

- maternal: väterliches Chromosom fehlt
- paternal: mütterliches Chromosom fehlt

Imprinting

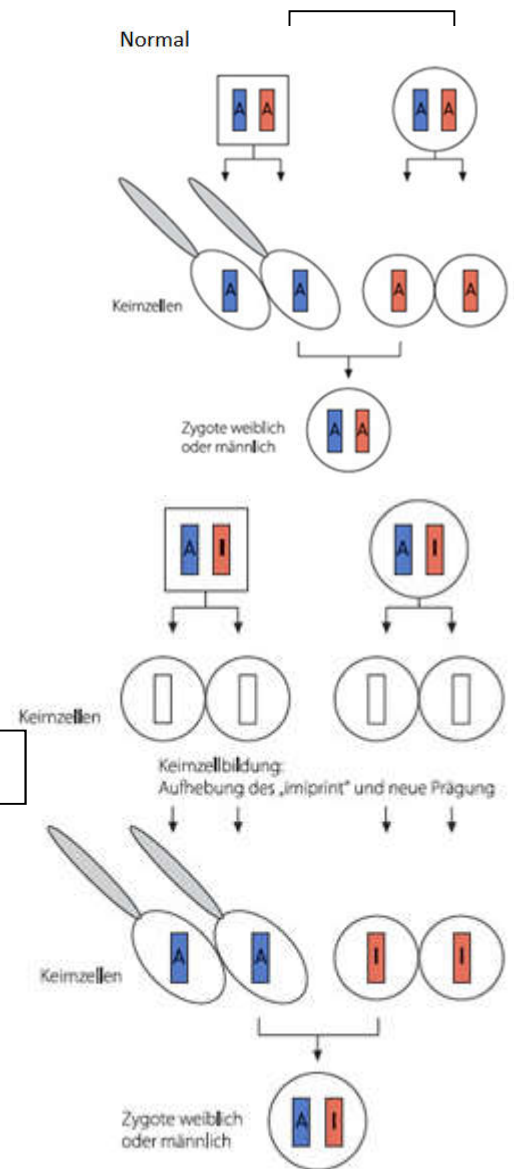
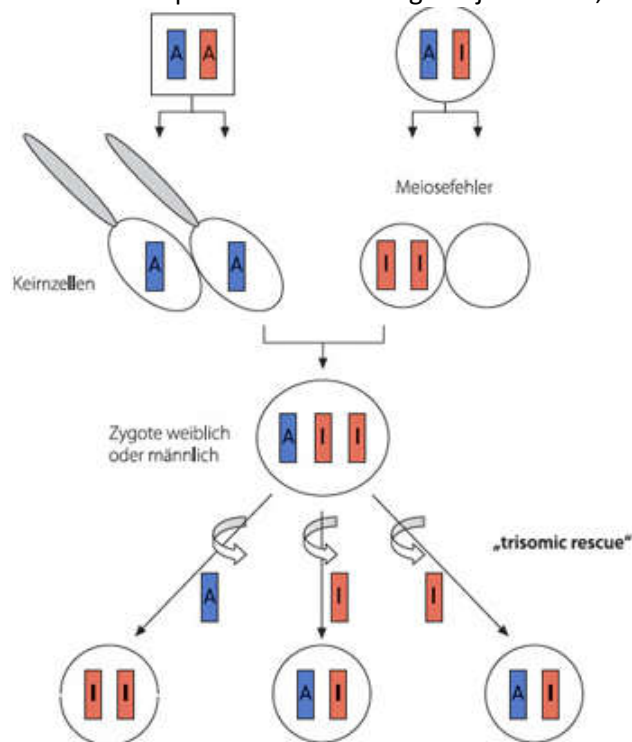
Normalfall: 1x aktive, 1x inaktive Genkopie

- > Prägung wird bei der Keimzellenbildung aufgehoben
- > je nach Geschlecht erhält das Gen eine neue Prägung
- > 1x aktiv, 1x inaktiv beim Nachkommen

nicht alle Gene haben eine elterliche Prägung

UPD

- 1) Verlust der väterlichen, aktiven Genkopie (--> maternal)
 - > mütterliche UPD mit nur einer inaktiven Genkopie
- 2) Verlust der mütterlichen, inaktiven Allele
 - > 66%: trisomic rescue
 - > bi-parentale Vererbung mit je 1x aktiv, 1x inaktiv



Uniparentale Disomie (autosomal-rezessive Erkrankung)

1) „monosomic rescue“

normale Keimzelle trifft nullisome Keimzelle

--> Chromosomen duplizieren sich

--> disom, aber ein elterliches Chromosom doppelt (Isodisomie)

--> Problem bei geprägten Genen (da falsche Gendosis), oder bei rezessiver Mutation auf dem entsprechenden Gen (identische Replikation --> Homozygote)

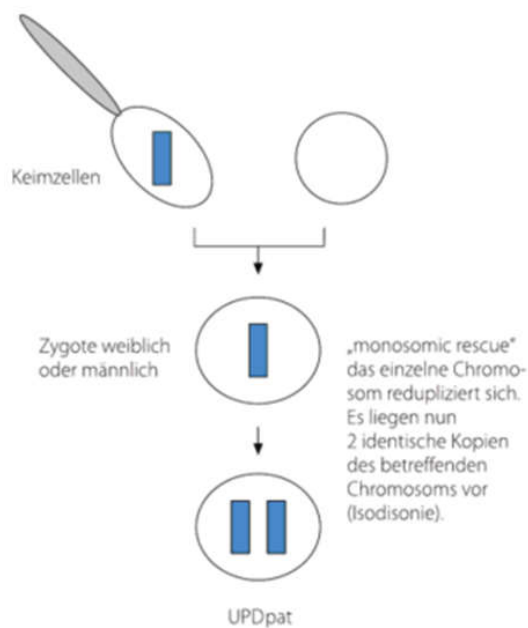
2) Gametenkomplementation (*Gamete = Keinzelle/Geschlechtszelle*)

nullisome Gamete trifft disome Gamete für gleiches Chromosom

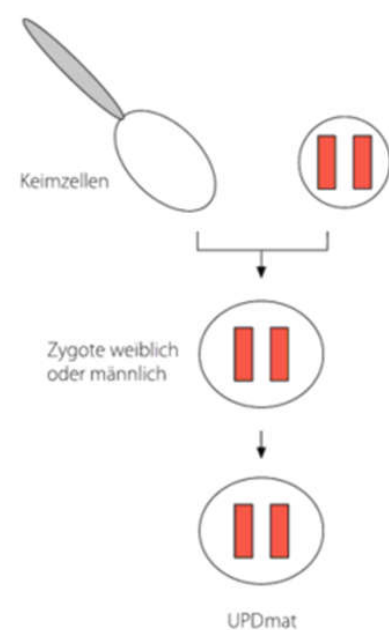
--> 1) bei Meiose I-Fehler: Heterodisomie

2) bei Meiose II-Fehler: Isodisomie

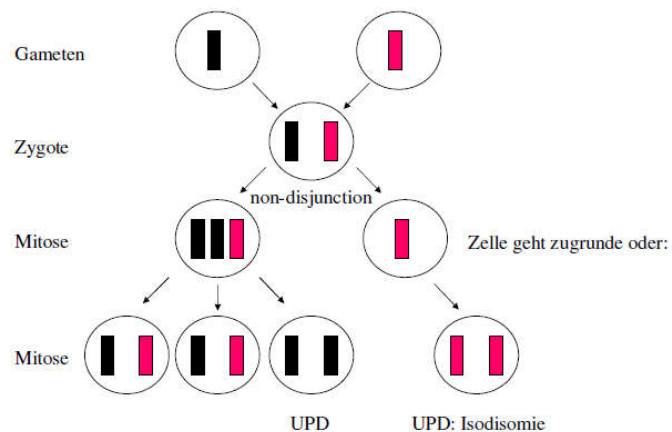
1)



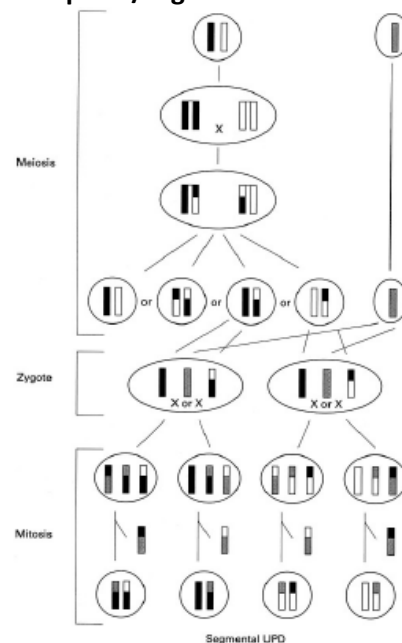
2)



mitotische Fehler



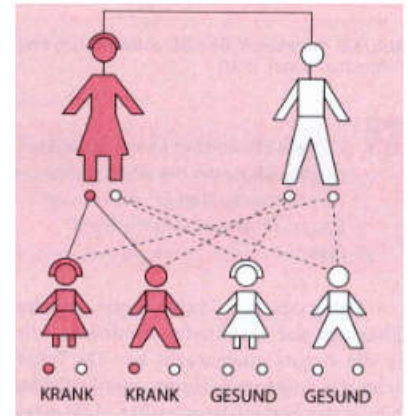
komplexe/segmentale Fehler



Merkmale bei verschiedenen Erbgängen

Autosomal-dominanter Erbgang

- Vertikale Vererbung über mehrere Generationen
- Übertragung von Mann zu Mann möglich
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Risiko für Nachkommen eines Betroffenen beträgt 50%
- Reduzierte Penetranz und variable Expressivität
- z.B. Achondroplasie (*Kleinwuchs*), Chorea Huntington

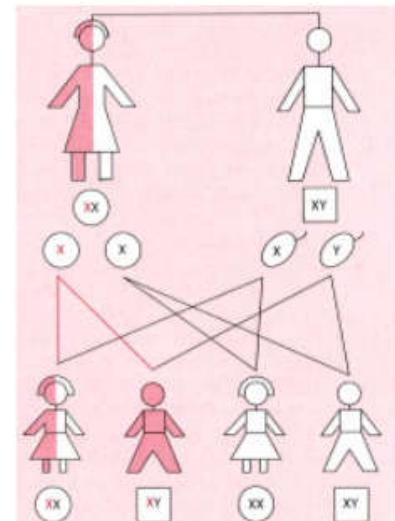


Autosomal-rezessiver Erbgang

- für gewöhnlich Erkrankung in einer Generation (Geschwisterreihe)
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Positive Korrelation mit Blutsverwandtschaft der Eltern
- Risiko für Nachkommen von Eltern eines Betroffenen beträgt 25%, für Nachkommen eines Betroffenen sehr gering
- z.B. Albinismus

„X-chromosomal-rezessiver“ Erbgang

- für gewöhnlich nur männliche Betroffene
- Risiko für eine Überträgerin für einen betroffenen Sohn oder eine Tochter, die die Mutation überträgt: 50%
- alle Söhne eines Betroffenen sind gesund, alle Töchter eines Betroffenen sind Überträgerinnen
- keine Übertragung von Mann zu Mann
- z.B. Mukoviszidose



„X-chromosomal-dominanter“ Erbgang

- Übertragung durch eine betroffene Frau an Söhne und Töchter
- Übertragung durch einen betroffenen Mann nur an Töchter
- keine Übertragung von Mann zu Mann
- beide Geschlechter sind betroffen, aber Frauen häufiger als Männer
- Großteil der Krankheitsbilder ist letal für männliche Betroffene (z.B. Incontinentia pigmenti)
- z.B. Duchenne Muskeldystrophie, Fra(X) Syndrom

mitochondrialer Erbgang (mtDNA)

- Übertragung nur durch weibliche Betroffene, wobei das Risiko bis zu 100% beträgt in Abhängigkeit von Homoplasie und Heteroplasie
- beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen

chromosomaler Erbgang

- Träger einer balancierten Chromosomenstörung können sowohl gesunde Nachkommen (mit normalem oder balancierten Karyotyp) als auch unbalancierte haben
- > manchmal: scheinbar völlig regellose Verteilung von Betroffenen (oder Fehlgeburten/Totgeburten)
- > keine Zuordnung zu klastischem Erbgang

Erkrankungen

Prader-Willi-Syndrom

- Häufigkeit ca. 1:10.000

Ursache:

- UPD 15mat (30%),
- Deletion 15q11-13 pat (60%)

Symptome:

- im Säuglingsalter massive Muskelhypotonie
- Trinkschwäche
- später zunehmende Adipositas bei Hyperphagie (*Fettleibigkeit, Freßsucht*)
- mentale Retardierung
- Minderwuchs

Angelman-Syndrom

Ursache:

- UPD 15pat (5%),
- Deletion 15q11-13 mat (60-80%)

Symptome:

- zunächst unauffällig
- später „happy-puppet“
- Mikrocephalie (*Kopf im Vergleich klein*)
- Lachsalven
- Sprachentwicklungsverzögerung
- mentale Retardierung
- ataktischer Gang
- EEG-Veränderungen
- Epilepsie

Silver-Russel-Syndrom

- Häufigkeit: ca. 7 % aller

Ursache:

- UPD 7mat
- Ursache: meist sporadisch

Symptome:

- prä- und postnataler graziler Minderwuchs bei relativ großem Hirnschädel
- dreieckiges Gesicht,
- Körperasymmetrien
- verzögerte mentale Entwicklung

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Häufigkeit: unklar

- Ursache: komplex (UPD 11p15 pat, Duplikation, Del., ...)

Symptome:

- Somatischer Gigantismus
- Visceromegalie (*Vergrößerung eines oder mehrere Organe*)
- neonatale Hypoglykämie (*sehr niedriger Blutzucker bei Neugeborenen*)
- Ohrkerben
- Makroglossie (*Vergrößerung der Zunge*)
- Omphalocele (*Bauchdeckendefekt*)
- facialer Naevus flammeus (*rötliche Hautveränderung, Gorbatschow*)
- ca. 5 %: Entwicklung eines Wilmstumors (*Nierentumor*)

Morbus Huntington

- autosomal dominanter Erbgang
- Prävalenz 4-8 / 100.000 in Mitteleuropa, Japan (4:1 Mio), Finnland (5:1 Mio), Afrika (6:10 Mio)
- Neumutationen sind äußerst selten, maximal 3% der Patienten mit gesichertem MH erkranken aufgrund einer Neumutation

Geschichte

- 1983: Lokalisation des Defekts kurzer Arm Chromosom 4 (4p16.3)
- 1993: Isolation des Huntingtin-Gen (IT15-Gen)
- > Molekularer Defekt als expandierter (CAG) Repeat (>38) in der kodierenden Region des Gens identifiziert

Symptome

- Bewegungsstörung (Hyperkinesen)
- Organische Wesensänderung
- (psychiatrische Auffälligkeiten) und kognitive Leistungseinbußen (Demenz), Erkrankungsalter oft zwischen 25. und 60. Lebensjahr
- Autosomal-dominante Familiengeschichte
- oft Antizipation

Therapie

MH ist derzeit therapeutisch nicht wesentlich beeinflussbar, d.h. weder das Auftreten und die Progression der Symptome können verhindert werden

Mukoviszidose

- autosomal-rezessiv, CFTR-Mutation, Chromosom 7q31.2

Häufigkeit ca. 1: 2.000 –2.500

- variable Expressivität

Symptome

- bei Geburt unter Umständen Mekoniumileus (*Darmverschluss*)
- Dystrophie
- zäher Schleim in der Lunge mit rezidivierenden Infektionen
- Pankreasinsuffizienz
- später zunehmender O₂-Mangel
- Herzinsuffizienz, Diabetes