

## LISTE DER AUSGESTELLTEN BILDER

- 1 Humanes Choriongonadotropin (hCG)
- 2 Der hCG-Rezeptor (LHCGR)
- 3 Der Progesteron-Rezeptor (PR)
- 4 Der Glucocorticoidrezeptor (GR)
- 5 Tumorsuppressor p53
- 6 Humanes Wachstumshormon (HGH) im HGH-Rezeptor
- 7 Kollagen
- 8 Major histocompatibility (MHC)-Protein  
+ antigenisches Peptid  
+ T-Zell-Rezeptor (TCR)
- 9 Arginin-Vasopressin (AVP) + Neurophysin II (NP2)
- 10 Chaperon – Heat shock Protein 60

Alles **Leben**, alles biologische „Funktionieren“, hängt von **Proteinen** ab. Die DNA ist zwar der Träger der Information für die Bildung von Proteinen, selbst aber biologisch weitgehend inert (Beispiel: Erythrocyt).

Normale Proteine realisieren **normales Leben = Gesundheit**. Dementsprechend sind Abnormitäten in Proteinen verantwortlich für die Entstehung von **Erkrankungen**. Wie die Erkrankung aussieht, lässt sich sehr oft schon antizipieren, wenn man die normale Funktion des betreffenden Proteins kennt. Umgekehrt, aus der Krankheit kann man oft auf die Funktion des Proteins schließen, wo sie noch unbekannt ist. Und die Funktion ergibt sich aus der Form = Struktur. Struktur kann man dank der Röntgenkristallographie sichtbar machen, beschreiben und die daraus ableitbare Funktion kann man recht häufig durch die unmittelbare Anschauung verstehen.

Die folgenden 10 Bilder dieser Ausstellung sollen „sprechende“ Beispiele sein, die zum einen „nur“ von der Schönheit und Vielfalt der Strukturen in verschiedenen Proteinen zeugen („**ARS**“). Und andererseits sollen sie naturgemäß auch dem didaktischen Impetus des *genius loci* Genüge tun, indem sie „Orte“ (*topoi*) von Mutationen eingetragen haben (hier meist gelb gefärbte Aminosäuren in Atomdarstellung), die zu einer Verformung der Struktur und damit Funktionsänderung führen, aus denen Erkrankungen resultieren („**IN\_STRUCTA**“). Daher die **Bilder!**

Die ausgewählten Proteine und Erkrankungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Pädiatrie.

Proteine sind schließlich auch die Angriffsmoleküle für praktisch alle Medikamente. Gäbe es diese entsprechenden *target*-Proteine nicht, würde keines der Medikamente (aber auch keines der Toxine!) wirksam werden können.

# ARS IN\_STRUCTA

MOLECULES OF LIFE & MUTATIONS  
Understanding Diseases by Understanding  
Proteins

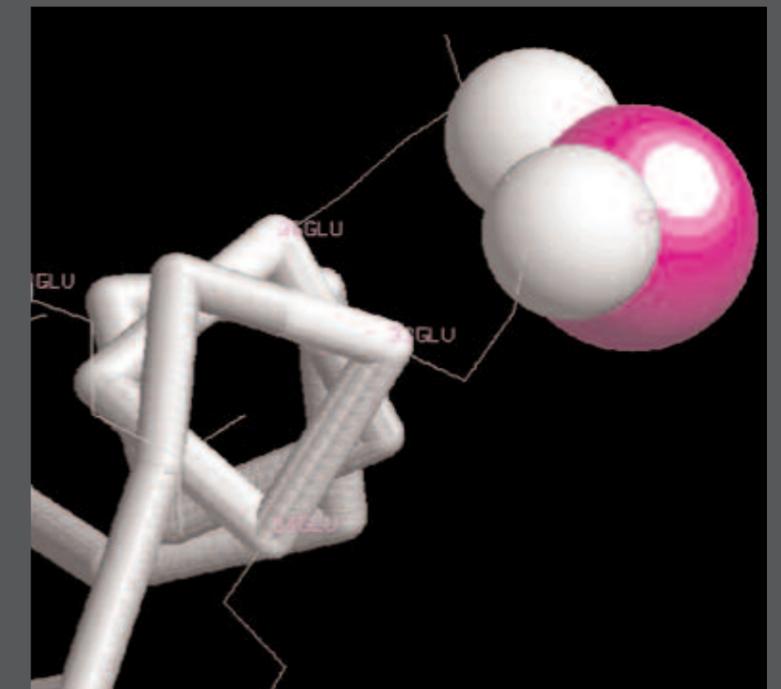
by

SIEGFRIED SCHWARZ

Ausstellungseröffnung im

Kinderzentrum  
Medizinische Universität Innsbruck

27. Mai 2010 18:00 Uhr



Der Autor ist Professor für Pathophysiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck und hat diese Bilder und Legenden nach dem Vorbild seines gleichnamigen Buchs (Karger, Basel, 2002) gestaltet. Es ist ihm eine Freude, diese Bilder den Studierenden der Medizin sowie den Ärztinnen und Ärzten näherzubringen und gleichzeitig einige Wände der Universitätskinderklinik damit zu schmücken, somit einen didaktischen Zweck mit einem ästhetischen zu verbinden.

Der Autor möchte Professor Lothar Bernd Zimmerhackl für den Auftrag zu dieser künstlerisch-didaktischen Ausgestaltung danken, wie auch Professor Stephan Geley für die Hilfe beim pov ray-rendering der folgenden Bilder sowie für die Idee des Worts „ARS IN\_STRUCTA“.

## 1 Humanes Choriongonadotropin (hCG)

Das Leben eines Menschen beginnt in der Schwangerschaft. Biologisch und diagnostisch relevant ist u.a. die mit Beginn der Schwangerschaft einsetzende Produktion des Hormons hCG (humanes Choriongonadotropin), welches bei der Mutter die Synthese und Sekretion des uterotropen und damit schwangerschaftserhaltenden Progesterons stimuliert (siehe Bild 3: Progesteronrezeptor) und beim männlichen Fetus die Produktion des männlichen Phänotyp erzeugenden Hormons Testosteron.

Loss of function-Mutationen im hCG oder seinem Verwandten LH (Luteinisierendes Hormon) bzw. im LH/hCG-Rezeptor würden bei Knaben zu verminderter Leydigzell-Funktion, vermindertem Testosteronspiegel und daher bereits bei Geburt erkennbarem Micropallus führen, später zu ausbleibender Pubertät und folglich Infertilität. (PDB: 1HRP, OMIM: 152780, 118860, 608827, 608826, 608825, 608824, 608823; 118850; 146110)

## 2 Der hCG-Rezeptor (LHCGR)

Dieser gehört zur Superfamilie der 7-Transmembran Helix (7TMH)/G protein-coupled Rezeptoren; gezeigt ist hier nur die extrazelluläre Domäne, in dessen Innenraum hCG bindet.

Eine loss of function-Mutation im Arg133 (blau) führt zu Infertilität (wie bei hCG in Bild 1 beschrieben). Eine gain of function-Mutation im 7TMH-Modul hingegen kann den Rezeptor konstitutiv aktiv machen und damit zum klinischen Bild der male-limited precocious puberty und später zur Testotoxikose führen. (PDB: 1A4Y, 1BRD, OMIM: 152790)

## 3 Der Progesteron-Rezeptor (PR)

Er vermittelt die Wirkung des schwangerschaftserhaltenden Hormons Progesteron, das wiederum von hCG abhängig ist. Der PR gehört zur Superfamilie der intrazellulären bzw. nukleären, ligand-abhängigen sog. Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren. Das Bild zeigt die ligand-binding domain (LBD) des PR, in welcher die inneren Aminosäuren lipophil sind (gelb, weiß = hydrophil) und so den lipophilen Agonist Progesteron (magenta) binden können.

Loss of function-Mutationen im PR führen zu habituellem Abortus bzw. „unexplained infertility“. (PDB: 1A28, OMIM: 607311, 192020)

## 4 Der Glucocorticoidrezeptor (GR)

Dieser hat im Prinzip die gleiche Struktur wie der unter 3 gezeigte PR. Hier zu sehen ist nur die DNA-binding domain (DBD), nicht aber die LBD, und zwar als Homodimer, in Bindung mit einem Stück doppelhelikaler DNA (magenta), welches einem response element eines Glucocorticoid-Zielgens entspricht.

Loss of function-Mutationen im GR (z.B. die hier gelb gezeigten Aminosäuren) führen meist zum Verlust der DNA-

Bindungsfähigkeit, damit der transaktivierenden/transreprimierenden Funktion und somit zum Glucocorticoid-Resistenz-Syndrom. Bei Patienten mit lymphatischer Leukämie würde dies zu Nichtansprechen auf die Gabe von Glucocorticoid-Medikamenten führen. (PDB: 1GLU, OMIM: 138040)

## 5 Tumorsuppressor p53

Dieses Protein gehört zu den wichtigsten, die Zellvermehrung bremsenden Faktoren. Es ist normalerweise ein Homotetramer, hier sind nur 2 Monomere (gelb und weiß) gezeigt. Wie man sieht, bindet es an dsDNA (magenta).

Loss of function-Mutation im p53 sind häufig und an zahlreichen Stellen. Die hier gezeigte (gelb) zerstört die DNA-Bindungs-fähigkeit. Die Folge ist Li Fraumeni-Syndrom (LFS), bzw. unkontrollierte Zellproliferation = Tumor. (PDB: 1TSR, OMIM: 191170, 151653)

## 6 Humanes Wachstumshormon (HGH) im HGH-Rezeptor

Das Längenwachstum in normalen Körperproportionen eines Kindes bedarf der Anwesenheit und Wirksamkeit von HGH. Ein Molekül HGH (magenta dargestellt) bindet dabei zwei Rezeptoren (gelb und weiß) und aktiviert sie damit.

Loss of function-Mutationen entweder an Stellen des HGHs, die den Rezeptor tangieren (nicht gezeigt), oder Mutationen im Rezeptor an Stellen, die das HGH tangieren (gelbe Aminosäuren), haben zur Folge, dass Kinder kein normales Wachstum mitmachen und kleinwüchsig bleiben. Erstere kann man mit HGH therapieren, letztere leider nicht. (PDB: 3HHR, OMIM: 139250, 600946, 262400, 262650, 173100, 612781, 139240, 604271)

## 7 Kollagen

Das Interstitium aller Gewebe besteht aus einem komplexen Geflecht von Extrazellulärmatrix (ECM)-Proteinen, in der Mehrzahl aus Kollagen bestehend. Von Kollagen gibt es viele verschiedene Typen und Isoformen, allen gemeinsam ist aber die tripelhelikale coiled coil-Struktur, wie hier von axial gezeigt

Loss of function-Mutation in einem der Kollagene führt zu verschiedensten Erkrankungen, weil Kollagene ja auch in jedem Organ vorkommen. Markant sind Osteogenesis imperfecta und andere Dysmorphie-erzeugende Skeletterkrankungen, Alport-Sy. der Nieren, Ehlers-Danlos-Sy. in der Haut und in Gefäßen (mit Neigung zu Aneurysmen), Formen der Taubheit u.a. (PDB: 1BBE, OMIM: 120150 und 100erte Einträge mehr).

## 8 Major histocompatibility (MHC)-Protein + antigenisches Peptid + T-Zell-Rezeptor (TCR)

Die Integrität des Körpers, d.h. das Freisein von fremden Zellen und Mikroorganismen, wird durch das Immunsystem gewährleistet. Spezielle T-Lymphocyten „mustern“ mit ihrem T-Zell-Rezeptor (TCR) (hier magenta dargestellt) ständig alle Körperzellen, ob sie nicht fremde (z.B. von Viren codierte/abstammende) antigenische Peptide (blau) in MHC-Proteinen (gelb) aus der Plasmamembran heraus „präsentieren“. Ist das der Fall, werden solche Zellen abgetötet.

Polymorphismen/Mutationen in solchen MHC-Proteinen können zu erhöhter Suszeptibilität für verschiedene Autoimmunerkrankungen führen, bei denen „irrtümlich“ körpereigene Proteine und damit auch Zellen angegriffen werden, sodass daraus spezifische Organdefizienzen entstehen, wie z.B. Hashimoto-Thyroiditis u.a.. (PDB: 1AO7, OMIM: 142800, 109700, 186880, 186930).

## 9 Arginin-Vasopressin (AVP) + Neurophysin II (NP2)

Eine exakte Balance in den Wasservolumina und damit in den Konzentrationen der darin gelösten Stoffe ist unabdingbar für normales Leben. Elektrolytstörungen können akut lebensbedrohlich sein. Das Hormon Arginin-Vasopressin gehört zu den wichtigsten Regulatoren. Arginin-Vasopressin (AVP) ist ein Nonapeptid (magenta) und liegt präsekretorisch gebunden an Neuropeptid 2 (NP2, hellgelb) vor, das vom selben Gen codiert wird.

Eine loss of function-Mutation im AVP-Teil führt zu rezessivem zentralen Diabetes insipidus (D.I.), gekennzeichnet durch enorme Wasserverluste im Urin mit drohender Exsikkose und Tod durch Schock, hingegen eine Mutation im NP2-Teil verursacht dominanten D.I., weil mutiertes NP2 zu Aggregation neigt und damit proapoptotisch wirkt. Mutationen im AVP-Rezeptor 2 wie auch im Aquaporin 2 führen ebenfalls zu D.I., der aber „nephrogener“ genannt wird. (PDB: 1NPO, OMIM: 192340, 300538, 304800, 125700, 125800, 107777).

## 10 Chaperon – Heat shock Protein 60

Proteine können nur dann funktionieren, wenn sie korrekt gefaltet sind. Den komplizierten Faltungsprozess unterstützen dabei sog. Chaperone, die wieder zur Familie der heat shock proteins (hsp) gehören. Das hier gezeigte hsp60 bildet ein Homoheptamer, in dessen Innenraum das sich faltende Protein eingebettet wird.

Loss of function-Mutationen in Chaperonen können zu verschiedensten Erkrankungen führen, da Chaperone in allen Organen vorkommen, so z.B. zu spastischer Paraplegie oder zu einer Leukodystrophie. (PDB: 1OEL, OMIM: 118190).