

Physiologie

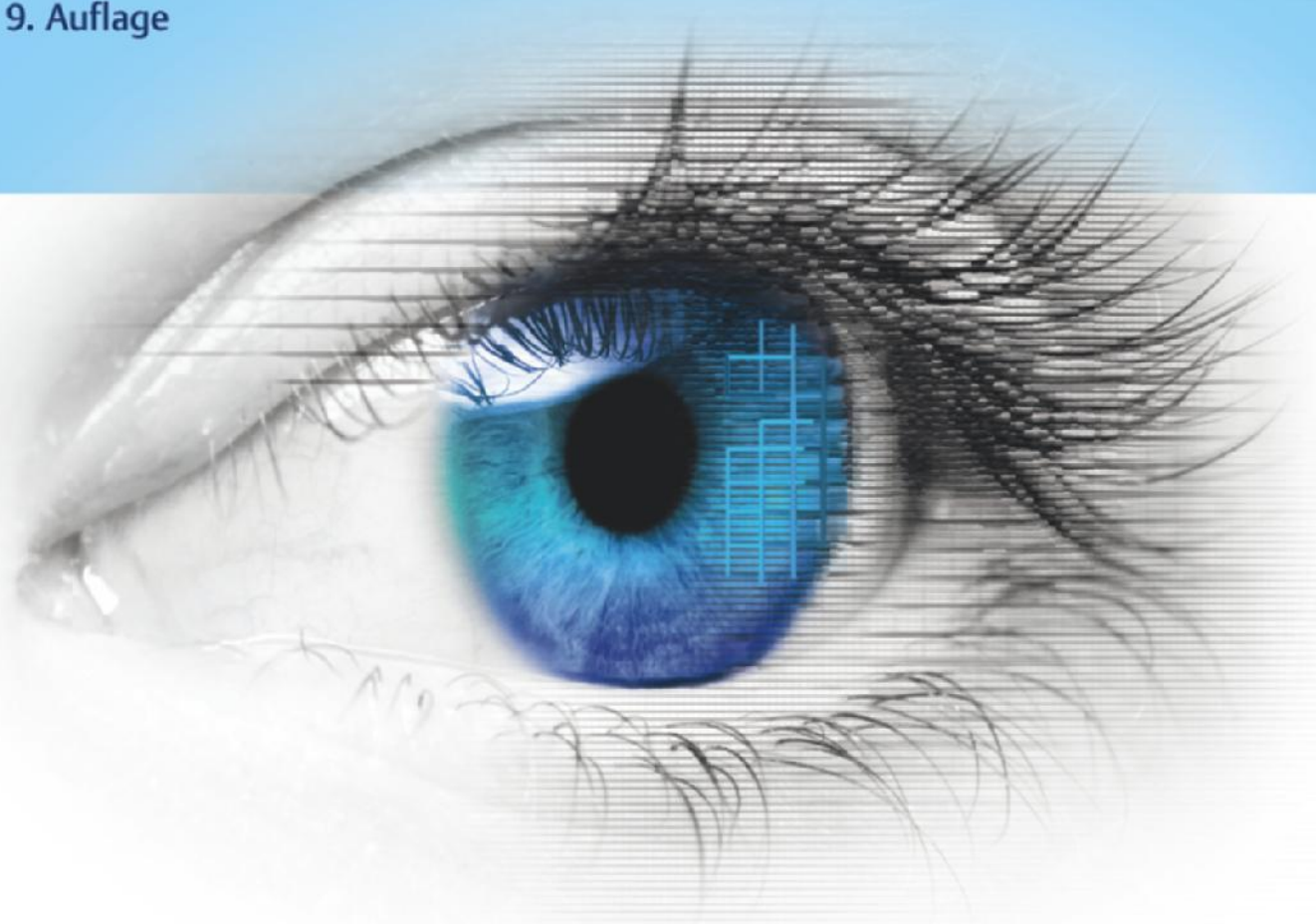


Online-Version in *via medici*

Herausgegeben von
Hans-Christian Pape
Armin Kurtz
Stefan Silbernagl

Über 800 Farbillustrationen von
Rüdiger Gay und Astried Rothenburger

9. Auflage



Thieme

Übersicht

1	Wer liest schon Einleitungen?	28
2	Funktion und Interaktion von Zellen	41
3	Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden	89
4	Muskulatur	136
5	Das Herz	174
6	Das Kreislaufsystem	217
7	Blut: Ein flüssiges Organsystem	270
8	Atmung	307
9	Säuren-Basen-Haushalt	369
10	Die Funktion der Nieren	383
11	Salz- und Wasserhaushalt	443
12	Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung	477
13	Wärmehaushalt und Temperaturregulation	570
14	Endokrines System	589
15	Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt	639
16	Leistungsphysiologie	676
17	Somatoviszzerale Sensibilität	705
18	Hören und Sprechen: Kommunikation des Menschen	740
19	Gleichgewichts-, Lage- und Bewegungssinn	761
20	Sehsystem und Augenbewegungen	774
21	Geschmack und Geruch	809
22	Sensomotorische Systeme: Körperhaltung und Bewegung	824
23	Neurovegetative Regulation	869
24	Integrative Funktionen des Gehirns	888
25	Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms	927
26	Psychophysik	945
27	Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	953
28	Reifung, Altern und Tod	968
29	Maßeinheiten, Kurven und ein wenig Mathematik	980
30	Normalwerte	992
	Sachverzeichnis/Abkürzungsverzeichnis	997

Physiologie

Herausgegeben von

Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl

begründet von Rainer Klinke (†) und Stefan Silbernagl

Mit Beiträgen von

Bernhard Brenner (†)

Gerhard Burckhardt

Andreas Draguhn

Heimo Ehmke

Ulf Eysel

Joachim Fandrey

Yves Garnier

Jörg Geiger

Michael Gekle

Kerstin Göbel

Axel Gödecke

Ulrike Kämmerer

Malte Kelm

Christoph Korbmacher

Theresia Kraft

Ulrike Krämer

Michael Kühl

Heiko J. Luhmann

Heimo Mairbäurl

Karl Meßlinger

Sven G. Meuth

Thomas Münte

Hans Oberleithner

Ralf Paschke

Tim Scholz

Jürgen Schrader

Albrecht Schwab

Dominique Singer

Carsten Wagner

Barbara Walzog

9., vollständig überarbeitete Auflage

830 Abbildungen

Georg Thieme Verlag

Stuttgart • New York

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

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
kundenservice.thieme.de

1. Auflage 1994
2. Auflage 1996/2000
3. Auflage 2001
4. Auflage 2003
5. Auflage 2005
6. Auflage 2010
7. Auflage 2014
8. Auflage 2018

1. italienische Auflage 1999
2. italienische Auflage 2010
3. italienische Auflage 2012
4. italienische Auflage 2016

1. russische Auflage 2004

1. portugiesische Auflage 2006

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2019 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Verwendetes Foto: © by-studio/stock.adobe.com
Zeichnungen: Gay & Rothenburger, Sternenfels
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg, gesetzt in 3B2, Version 9.1, Unicode
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b-006-163285

ISBN 978-3-13-242391-6

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-242392-3
eISBN (epub) 978-3-13-242393-0

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Um den Lesefluss zu erhalten, wird im Nachfolgenden in der Regel die maskuline Geschlechtsform verwendet. Sie bezieht alle Geschlechter gleichermaßen mit ein.

Datenschutz

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z.T. auch bei weiteren Personen, die z.B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

Vorwort zur 9. Auflage

Mit der gültigen Ärztlichen Approbationsordnung haben sich pathophysiologische und klinische Bezüge im Physiologie-Unterricht fest etabliert. In den Empfehlungen des Wissenschaftsrates zur Weiterentwicklung des Medizinstudiums wird die enge Integration vorklinischer und klinischer Inhalte deswegen für besonders wichtig gehalten, weil damit von Beginn des Studiums an die Anwendung theoretischer Grundlagen für die ärztliche Praxis klar werden soll (Pressemitteilung vom 14.7.14, <http://www.wissenschaftsrat.de>). Im Einklang mit dieser Forderung haben wir in diesem Buch schon bisher den Stoff exemplarisch mit seiner klinischen Anwendbarkeit geschildert. Dies wurde in dieser Auflage weiter verstärkt und auch grafisch noch sichtbarer hervorgehoben. Auch nichtärztlichen Nutzern unseres Buches kann so die Bedeutung physiologischer Grundprozesse für unsere Gesundheit und unser Leben verständlich werden.

Darüber hinaus empfiehlt der Wissenschaftsrat, dass „Ärztinnen und Ärzte im Stande sein müssen, von Patientenproblemen ausgehende Fragestellungen nachzugehen und evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen. Der Erwerb wissenschaftlicher Kompetenzen im Studium ist deshalb notwendige Voraussetzung für die (...) ärztliche Berufsausübung“. Schon in der Einleitung versuchen wir daher, einige Grundprinzipien des biologisch-medizinischen Erkenntnisgewinns zu schildern und zu hinterfragen. Für wissenschaftlich neugierige Leser ist zudem nach den einzelnen Kapiteln die fest etablierte ebenso wie die hochaktuelle internationale Literatur angegeben. (Diese Publikationen können u. a. unter „<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>“ aufgesucht werden.)

Zur Einstimmung beginnt jedes Kapitel mit einer anschaulichen Einleitung aus der Klinik oder dem Alltagsleben. Prägnante Zusammenfassungen am Ende größerer Abschnitte ermöglichen außerdem die Wiederholung von deren wichtigsten Inhalten. Dort wird in komprimierter Form das Kernwissen skizziert, das die Leserinnen und Leser als Ausgangspunkt für das Verstehen tiefer gehender Zusammenhänge nutzen können. Für individuelle Fragen oder für Fehlermeldungen, für die wir übrigens sehr dankbar wären, sind die Herausgeber auch über ihre E-Mail-Adressen zu erreichen (s. Anschriften).

Bei alldem haben wir uns wieder um eine klare Darstellung bemüht, gepaart mit informativen, systematisch aufgebauten und damit besonders gut verständlichen Abbildungen.

Hierfür danken wir insbesondere unseren Grafikern, Frau Astrid Rothenburger und Herrn Rüdiger Gay, die unsere didaktischen Ziele kenntnisreich umgesetzt haben. Der Verlag hat das Buch wiederum mit Entgegenkommen und Tatkraft gefördert. Hier gilt unser Dank vor allem Frau Marianne Mauch, Frau Dr. Karin Hauser und Herrn Konrad Seidel. Für die sorgfältige Erstellung des Registers danken wir Frau Katharina Völker. Damit übergeben wir die neue Auflage unseren Leserinnen und Lesern und wünschen ihnen Freude und Erfolg in Studium und Beruf.

Münster, Regensburg und Würzburg im April 2019

Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl

Die Herausgeber



Abb. 1.1 Hans-Christian Pape

In Bad Oeynhausen geboren (1956) und aufgewachsen. Nach Studium der Biologie an der Ruhr-Universität Bochum Wechsel an die Medizinische Fakultät der Universität Essen und Promotion in der Abteilung für Neurophysiologie (Prof. U. T. Eysel). Anschließend Forschungstätigkeit an der State University of New York (Stony Brook), der Stanford University und der Yale University. 1989 Rückkehr an die Ruhr-Universität Bochum, dort Habilitation im Fach Physiologie. Berufung (1994) zum Direktor des Physiologischen Instituts der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, dort Sprecher des Sonderforschungsbereichs 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“ und Mitbegründer des Hauptstudiengangs „Neurobiologie/Neurowissenschaften“ der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät. Seit Dezember

2004 Direktor des Instituts für Physiologie 1 (Neurophysiologie) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Lokaler Koordinator des transregionalen SFB „Mesiale Temporallappen-Epilepsie“. Sprecher des SFB „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“. 1990 Bennigsen-Förderpreis des Landes Nordrhein-Westfalen, 1993 Heisenberg-Stipendium und 1999 Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Förderpreis der DFG. 2007 Max Planck-Forschungspreis der Humboldt-Stiftung. Mitglied des Senats der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999 – 2005) und des Wissenschaftsrats (2011–2017). Seit 2018 Präsident der Alexander von Humboldt-Stiftung.

Sehr gut erinnere ich mich, dass ich als Schüler ein unbändiges Interesse an den Naturwissenschaften – insbesondere an den Grundlagen des Lebendigen – entwickelte, und dass diese Begeisterung – weil zu oft mit der Vernachlässigung anderer Fächer verbunden – nicht immer auch auf eine Begeisterung seitens der Lehrerschaft in einem neusprachlichen Gymnasium stieß. Im Studium zogen mich die Neurowissenschaften, und hier vor allem die Fragen nach den Mechanismen der höheren Hirnfunktionen, in ihren Bann. Wo besser ließ sich dieses Interesse umsetzen als in der Physiologie, in der die naturwissenschaftliche Analyse in medizinischen Fragestellungen zur Anwendung kommt und damit die traditionellen Grenzen der Fachgebiete und Teildisziplinen aufgebrochen werden. Ich denke, nur durch dieses Miteinander der Disziplinen ist der menschliche Organismus in Funktion und Dysfunktion zu begreifen, sind neue Formen der Diagnose und Therapie zu entwickeln, und die Diskussion von Gehirn und Geist sinnvoll zu führen. Ich denke auch, ein erstes Verständnis für diese moderne, ebenenübergreifende Physiologie muss in klarer Sprache und mit Hilfe übersichtlicher Illustrationen vermittelt werden – und genau das ist der Inhalt dieses Buchs.



Abb. 1.2 Armin Kurtz

In Straubing geboren (1955) und in Bayern aufgewachsen. Nach dem Studium der Medizin an den Universitäten Regensburg und München ab 1981 Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent im Physiologischen Institut der Universität Regensburg. Dort 1982 Promotion zum Dr. med. 1984 bis 1991 Wechsel an das Physiologische Institut der Universität Zürich, unterbrochen von einem Forschungsaufenthalt (1987) am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. 1987 Habilitation für das Fach Physiologie an der Universität Zürich. 1991 Berufung auf einen Lehrstuhl für Physiologie an der Universität Regensburg, seit 2001 Direktor des Institutes. An der Universität Regensburg Dekan (1999–2001), Prorektor (2004–2009) und 2006–2018 Sprecher des Sonderforschungsbereiches 699 „Strukturelle, physiologische und molekulare Grundlagen der Nierenfunktion“. Seit 2016 herausgeber der Zeitschrift „Pflügers Archiv – European Journal of Physiology“.

Zum Ende meiner Schulzeit kristallisierten sich mit Physik und Medizin zwei Hauptinteressensgebiete heraus. Bei beiden Gebieten faszinierten mich die dem Alltäglichen zu Grunde liegenden Fundamentalfragen, z. B. wie wir durch die Gravitationskraft auf den Boden gezogen werden oder wie das Gehirn funktioniert. Ich entschied mich dann für ein Studium der Humanmedizin, durchaus mit der ernstesten Absicht später als Arzt tätig zu sein. Jedoch führte mein Weg auch durch Zufälligkeiten nach dem Staatsexamen in die Physiologie als ideales Querschnittsfach der Naturwissenschaften innerhalb der Medizin. Es wurde mir schnell klar, dass hinter dem in Lehrbüchern niedergeschriebenen aktuellen Kenntnis-

stand der Funktionsabläufe des menschlichen Körpers noch ein Universum spannender und unbeantworteter Fragen schlummert. Eine zunächst frustrierende aber mit zunehmender Erfahrung faszinierende Erkenntnis war, dass Schlüsselexperimente, die für Detailfragen die definitiven Antworten erbringen sollen, immer wieder einen Strauß neuer Fragen eröffnen. Aus diesem Blickwinkel heraus sehe ich das Lehrbuch für Physiologie auch nicht als Bibel, die es gilt auswendig zu lernen, sondern als erfahrenen Führer in das Verständnis der Funktion des menschlichen Körpers und als anregende Quelle für weitergehende bislang unbeantwortete Fragen.



Abb. 1.3 Stefan Silbernagl

1939 in Berlin geboren, aufgewachsen im Allgäu. Studium der Elektrotechnik und dann der Medizin in München. Staatsexamen, Promotion, Heirat, Medizinalassistentenzeit, dann Haus- und Notarzt in München. Seit 1968 Physiologieausbildung (bei Prof. Deetjen in München), danach in Innsbruck, dort 1974 Habilitation und 1979 a. o. Professor. 1976 Geburt eines Sohnes (radfahrend auf (S.35) zu sehen). Berufung nach Würzburg, dort Vorstand am Physiologischen Institut (1981–2004), Dekan (1987–

1989, 2002–2004) und Studiendekan (1996–2002) der Medizinischen Fakultät. Mitglied der Gründungskommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (1991–1994) und Sprecher des DFG-Sonderforschungsbereiches 176 „Molekulare Grundlagen der Signalübertragung und des Stofftransportes in Membranen“ (1988–1999) in Würzburg; Ehrenmitglied der Deutschen und der Österreichischen Physiologischen Gesellschaft.

Beides, mein naturwissenschaftlich-technisches Interesse und meine Neigung zur Medizin, ließ sich in der Physiologie vereinen. Themen meiner wissenschaftlichen Arbeit in Würzburg und bei regelmäßigen Forschungsaufenthalten in den USA sind vor allem die Nierenfunktion, insbesondere der tubuläre Transport, der renale Stoffwechsel und die Pathomechanismen der Nephrotoxizität sowie die Epithel- und Zellphysiologie. Meine langjährigen Erfahrungen aus dem studentischen Unterricht sind in die Lehrbücher eingeflossen, in denen ich (mithilfe kompetenter Zeichner) versuche, die Körperfunktionen nicht nur möglichst klar zu beschreiben, sondern sie auch bildlich darzustellen. Ich möchte physiologische Vorgänge trotz all ihrer Komplexität eindeutiger und vor allem einprägsamer und damit merkbarer machen. Als einer, dem „erschaubare“ Kunst wie Malerei und Architektur sehr nahe liegt und der gerne selbst künstlerisch fotografiert, schließe ich dabei ein wenig von mir auf andere.

Anschriften

Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. Hans-Christian **Pape**
Universitätsklinikum Münster
Institut für Physiologie I
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. Dr. h. c. Armin **Kurtz**
Universität Regensburg
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Stefan **Silbernagl**
Institut für Physiologie
Universität Würzburg
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Bernhard **Brenner** (†)

Prof. em. Dr. Gerhard **Burckhardt**
Brüder-Grimm-Allee 56
37075 Göttingen

Prof. Dr. med. Andreas **Draguhn**
Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Im Neuenheimer Feld 326
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Heimo **Ehmke**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Ulf **Eysel**
Ruhr-Universität Bochum
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Univ.-Prof. Dr. med. Joachim **Fandrey**
Universität Duisburg-Essen
Universitätsklinikum Essen
Institut für Physiologie
Hufelandstr. 55
45147 Essen

PD Dr. Dr. med. Yves **Garnier**
Klinikum Osnabrück GmbH
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Am Finkenhügel 1–3
49076 Osnabrück

Prof. Dr. rer. nat. Jörg **Geiger**
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Neurophysiologie
Chariteplatz 1
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Michael **Gekle**
Universität Halle-Wittenberg
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie
Magdeburger Str. 6
06112 Halle

Dr. med. Kerstin **Göbel**
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Prof. Dr. Axel **Gödecke**
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsklinikum
Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. Ulrike **Kämmerer**
Universitätsklinikum Würzburg
Frauenklinik – Forschungslabor
Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Malte **Kelm**
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Christoph **Korbmacher**
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(FAU)
Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie
Waldstr. 6
91054 Erlangen

Prof. Dr. rer. nat. Theresia **Kraft**
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Molekular- und Zellphysiologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike **Krämer**
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Prof. Dr. Michael **Kühl**
Universität Ulm
Institut für Biochemie und Molekulare Biologie
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm

Prof. Dr. rer. nat. Heiko J. **Luhmann**
Universitätsmedizin Mainz
Institut für Physiologie
Duesbergweg 6
55128 Mainz

Prof. Dr. Heimo **Mairbörl**
Universitätsklinikum Heidelberg
Innere Medizin VII – Sportmedizin
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Karl **Meßlinger**
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(FAU)
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Universitätsstr. 17
91054 Erlangen

Prof. Dr. Dr. Sven G. **Meuth**
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Allgemeine Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Prof. Dr. med. Thomas **Münte**
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Prof. Dr. med. Hans **Oberleithner**
Solegasse 14
6065 Thaur
Österreich

Prof. Dr. med. Ralf **Paschke**
University of Calgary
Cumming School of Medicine
3330 Hospital Drive NW
Calgary T2N 4N1
Kanada

Dr. Tim **Scholz**
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Molekular- und Zellphysiologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Jürgen **Schrader**
Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Molekulare Kardiologie
Universitätsstr. 1
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Albrecht **Schwab**
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Universitätsklinikum Münster
Institut für Physiologie II
Robert-Koch-Str. 27b
48149 Münster

Prof. Dr. med. Dominique **Singer**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Martinistr. 52
20251 Hamburg

Prof. Dr. med. Carsten **Wagner**
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. Barbara **Walzog**
Ludwig-Maximilians-Universität München
Walter Brendel Zentrum für Experimentelle Medizin
Institut für Kardiovaskuläre Physiologie
und Pathophysiologie
Biomedizinisches Zentrum
Großhaderner Str. 9
82152 Planegg-Martinsried

Inhaltsverzeichnis

1	Wer liest schon Einleitungen?	28
	<i>Stefan Silbernagl</i>	
1.1	Physiologie: Funktion des Lebendigen	28
1.2	Woher weiß man, was in diesem Buch steht?	28
1.2.1	Beobachtung, Hypothese, Experiment, Deutung, Theorie und die Fallen	29
1.2.2	Zu kompliziert?	31
1.3	Ob Zelle oder Organismus: ein offenes System mit innerem Milieu	34
1.3.1	Die Autonomie der Zelle	34
1.3.2	Das Meer in uns: Milieusicherung durch Spezialisierung	34
1.3.3	Ungeregeltes Leben gibt es nicht.	35
1.3.4	Rückkopplung kann negativ oder positiv sein	37
2	Funktion und Interaktion von Zellen	41
	<i>Christoph Korbmacher, mit einem Beitrag von Bernhard Brenner (†) und Tim Scholz</i>	
2.1	Zelluläre und molekulare Physiologie	41
2.2	Subzelluläre Komponenten und Funktionen	41
2.2.1	Plasmamembran	41
2.2.2	Zytoskelett	43
2.2.3	Zellkern	44
2.2.4	Proteinsynthese	46
2.2.5	Endoplasmatisches Retikulum	46
2.2.6	Golgi-Apparat	46
2.2.7	Lysosomen, Peroxisomen und Proteasomen	47
2.2.8	Mitochondrien	47
2.3	Transportwege durch die Zellmembran	49
2.3.1	Diffusion	49
2.3.2	Membrantransportproteine	49
2.3.3	Wasserkanäle (Aquaporine)	49
2.3.4	Ionenkanäle	50
2.3.5	Elektrochemische Triebkraft	51
2.3.6	Patch-Clamp-Technik	53
2.3.7	Carrier	54
2.3.8	Ionenpumpen	57
2.4	Ionale Zusammensetzung von Intra- und Extrazellulärflüssigkeit	60
2.4.1	Ionengradienten zwischen Extra- und Intrazellulärflüssigkeit	60
2.4.2	Die zentrale Rolle der Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	61
2.5	Homöostatische Mechanismen	62
2.5.1	Zellvolumenregulation	62
2.5.2	Abstimmung der Ionentransportmechanismen	63
2.5.3	Regulation des zytosolischen pH-Werts ..	64
2.6	Hormone und Mechanismen der Signaltransduktion	65
2.6.1	Steroidhormone, Calcitriol und Schilddrüsenhormone	65
2.6.2	Die cAMP-Kaskade	65
2.6.3	Die IP ₃ -Kaskade	67
2.6.4	Enzymgekoppelte Hormonrezeptoren ..	68
2.6.5	Wachstumsfaktoren	68
2.6.6	Calcium als Botenstoff	69
2.6.7	Stickstoffmonoxid (NO)	70
2.7	Zellverbände und Zell-Zell-Kontakte ..	71
2.7.1	Gap Junctions	72
2.7.2	Desmosomen und Hemidesmosomen ..	73
2.7.3	Schlussleisten (Tight Junctions) und Epithelfunktion	74
2.7.4	Kontakte zwischen Endothelzellen	77
2.8	Kommunikation benachbarter Zellverbände	77
2.8.1	Regulatorischer Einfluss des Gefäßendothels auf die glatte Gefäßmuskulatur ..	77
2.8.2	Funktionelle Interaktion von Endothelzellen, Gliazellen und Neuronen im Zentralnervensystem (ZNS)	79

2.9	Zelluläre Motilität	80	2.9.3	Zellform und subzelluläre Strukturen	83
	<i>Bernhard Brenner (†), Tim Scholz</i>		2.9.4	Fortbewegung einzelner Zellen.	84
2.9.1	Molekulare Grundlagen zellulärer Motilität	80	2.9.5	Hochgeordnete Systeme: Sarkomer und Axonem.	84
2.9.2	Intrazellulärer Transport, Stoffaufnahme (Endozytose) und Stoffabgabe (Exozytose)	81			
3	Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden	89			
	<i>Andreas Draguhn</i>				
3.1	Wenn Ionenkonzentrationen aus dem Gleichgewicht geraten	89	3.5	Synaptische Übertragung	109
3.2	Wozu ein Membranpotenzial?	89	3.5.1	Funktion der Präsynapse	109
3.3	Ionengradienten, Umkehrpotenziale und Ruhemembranpotenzial	90	3.5.2	Funktion der Postsynapse	116
3.3.1	Kaliumverteilung und Entstehung des negativen intrazellulären Potenzials	90	3.5.3	Integration synaptischer Signale.	120
3.3.2	Verteilung anderer Ionen.	91	3.5.4	Wichtige Transmittersysteme und ihre Pharmakologie.	121
3.3.3	Das Ruhemembranpotenzial	94	3.6	Elektrische Kopplung	125
3.4	Aktionspotenziale	95	3.7	Elektrophysiologische Messverfahren ..	127
3.4.1	Spannungsabhängige Natriumkanäle.	95	3.8	Mehr als „Nervenkitt“ – die Gliazellen	129
3.4.2	Spannungsabhängige Kaliumkanäle.	96	3.8.1	Astrozyten	130
3.4.3	Eigenschaften des Aktionspotenzials	97	3.8.2	Oligodendrozyten und Schwann-Zellen. ...	132
3.4.4	Die Vielfalt von Ionenkanälen und Aktionspotenzialen	100	3.8.3	Mikroglia	133
3.4.5	Leitung von Aktionspotenzialen	105			
4	Muskulatur	136			
	<i>Theresia Kraft, Bernhard Brenner (†)</i>				
4.1	Wenn die Muskeln versagen	136	4.3.3	Molekulare Mechanismen der Regulation glattemuskulärer Kontraktion.	161
4.2	Skelettmuskulatur	136	4.3.4	Mechanische und funktionelle Eigenschaften der glatten Muskulatur	165
4.2.1	Organisation des Skelettmuskels	136	4.4	Herzmuskulatur	167
4.2.2	Molekulare Grundlagen der Kontraktion des Skelettmuskels	140	4.4.1	Organisation des Herzmuskels	167
4.2.3	Elektromechanische Kopplung	144	4.4.2	Herzmuskelspezifische Isoformen sarkomerischer Proteine	168
4.2.4	Neuromuskuläre Erregungsübertragung. .	148	4.4.3	Elektromechanische Kopplung im Myokard	169
4.2.5	Zeitlicher Verlauf und Formen der Muskelkontraktion	149	4.4.4	Erregung und funktionelle Organisation des Herzmuskels	171
4.2.6	Muskelmechanik	152			
4.2.7	Muskelergetik	156			
4.3	Glatte Muskulatur	159			
4.3.1	Organisation des glatten Muskels	159			
4.3.2	Molekulare Grundlagen der Kontraktion glatter Muskulatur	160			

5	Das Herz	174		
	<i>Axel Gödecke, Jürgen Schrader, Malte Kelm</i>			
5.1	Hintergrund	174	5.8	Elektrophysiologische Grundlagen
5.2	Klinische Bedeutung und Systematik von Herzerkrankungen	174	5.8.1	Ruhepotenzial
5.3	Bedeutung des Herzens für den Kreislauf	174	5.8.2	Herzaktionspotenzial
5.4	Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus	175	5.8.3	Automatie
5.4.1	Phasen der Herzaktion	176	5.9	Elektromechanische Kopplung
5.4.2	Herztöne	177	5.10	Erregungsausbreitung am Herzen
5.4.3	Echokardiografie	178	5.10.1	Hierarchie der Erregungsausbreitung
5.4.4	Mechanismen der Ventrikelfüllung	178	5.10.2	Beeinflussung des Herzrhythmus durch das vegetative Nervensystem
5.4.5	Arbeitsdiagramm des Herzens	179	5.11	Grundlagen der Elektrokardiografie ...
5.5	Regulation der Pumpleistung des Herzens	180	5.11.1	Entstehung des EKG
5.5.1	Frank-Starling-Mechanismus	181	5.11.2	Vektorkardiografie
5.5.2	Herzsympathikus	183	5.11.3	Bipolare Standardableitung
5.5.3	Herzhypertrophie	184	5.11.4	Unipolare EKG-Ableitungen
5.5.4	Beziehungen zwischen Herzzeitvolumen und venösem Rückfluss	185	5.12	Aussagemöglichkeiten des EKG
5.5.5	Das Herz als endokrines Organ	186	5.12.1	Der normale Sinus-Rhythmus
5.6	Regulation der Koronardurchblutung ..	187	5.12.2	Extrasystolen
5.6.1	Anatomische Voraussetzungen	187	5.12.3	Atrioventrikuläre Leitungsstörungen
5.6.2	Koronarfluss (Koronardurchblutung)	187	5.12.4	Vorhofflimmern, Vorhofflattern
5.6.3	Myokardialer Sauerstoffverbrauch	188	5.12.5	Kammerflimmern
5.6.4	Determinanten der Koronardurchblutung	189	5.12.6	Herzinfarkt
5.6.5	Koronare Herzkrankheit	189	5.13	Molekulare Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen
5.7	Beziehungen zwischen Energiestoffwechsel und Herzfunktion	191	5.13.1	Zum Weiterlesen
6	Das Kreislaufsystem	217		
	<i>Heimo Ehmke</i>			
6.1	Wenn das Herz nicht richtig arbeiten kann	217	6.3	Das Gefäßsystem
6.2	Funktion des Kreislaufsystems	217	6.3.1	Hochdruck- und Niederdrucksystem
6.2.1	Übersicht	217	6.3.2	Verzweigung des Gefäßbaums
6.2.2	Transportmechanismen	218	6.3.3	Aufbau und Funktion der Gefäßwand
6.2.3	Herzzeitvolumen und O ₂ -Extraktion	218	6.3.4	Gefäßinnervation
6.2.4	Funktionsprinzip des Kreislaufsystems ...	218	6.3.5	Passives und aktives Dehnungsverhalten von Blutgefäßen

6.4	Häodynamik: Physik des Kreislaufs . .	226	6.7	Kreislauffunktion unter Belastung.	255
6.4.1	Druck, Stromstärke und Widerstand	226	6.7.1	Sicherstellung von Herzzeitvolumen und arteriellem Blutdruck	255
6.4.2	Arterieller Blutdruck	226	6.7.2	Orthostase	255
6.4.3	Blutdruckmessung	228	6.7.3	Kreislauffunktion bei körperlicher Arbeit .	259
6.4.4	Zentralvenöser Druck	229	6.7.4	Kreislauffunktion bei thermischer Belastung	260
6.4.5	Strömungswiderstand	229			
6.4.6	Pulsation von Druck und Strömung im Gefäßsystem	234	6.8	Der Lungenkreislauf.	262
6.5	Stofftransport in Austauschgefäßen . .	236	6.8.1	Gefäßarchitektur und Häodynamik der Lunge.	262
6.5.1	Grundlagen des Stofftransportes	236	6.8.2	Regulation der pulmonalen Strombahn. . .	263
6.5.2	Wege des Stofftransportes	237	6.8.3	Flüssigkeitsbilanz	264
6.5.3	Filtration von Flüssigkeit	238	6.9	Kreislauffunktion und Lebensalter.	265
6.5.4	Bildung und Transport der Lymphe	240	6.9.1	Fetaler Kreislauf.	265
6.5.5	Stofftransport im Interstitium.	240	6.9.2	Kreislaufumstellung während der Geburt. .	266
6.6	Kreislaufregulation.	241	6.9.3	Postnatale Anpassung der Kreislauf-tätigkeit.	266
6.6.1	Definition	241	6.9.4	Strukturumbau im höheren Lebensalter . .	267
6.6.2	Regulation des arteriellen Blutdrucks . . .	241			
6.6.3	Regulation der Durchblutung	246			
6.6.4	Regulation des Blutvolumens	252			
7	Blut: Ein flüssiges Organsystem	270			
	<i>Barbara Walzog, Joachim Fandrey</i>				
7.1	Zu wenig roter Blutfarbstoff	270	7.5	Abwehrmechanismen des Körpers	281
7.2	Eigenschaften und Funktionen des Blutes	270	7.5.1	Die unspezifische zelluläre Abwehr	282
7.3	Zusammensetzung und Volumen des Blutes	271	7.5.2	Die unspezifische humorale Abwehr	285
7.3.1	Blutvolumen	271	7.5.3	Abwehr und Entzündung.	286
7.3.2	Zusammensetzung des Blutplasmas. . . .	271	7.5.4	Spezifische zelluläre Abwehr.	287
7.3.3	Funktionen des Blutplasmas	272	7.5.5	Die spezifische humorale Abwehr	292
7.3.4	Plasmaelektrolyte	273	7.6	Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung	295
7.4	Zelluläre Bestandteile des Blutes	274	7.6.1	Thrombozyten	295
7.4.1	Hämatopoetische Stammzellen.	274	7.6.2	Blutgerinnung	299
7.4.2	Hämatopoetische Wachstumsfaktoren . .	276	7.6.3	Hemmstoffe der Blutgerinnung in vivo und in vitro.	301
7.4.3	Erythrozyten	277	7.6.4	Fibrinolyse	302
7.4.4	Blutgruppensysteme.	279	7.6.5	Wundheilung.	303

8	Atmung	307
	Armin Kurtz	
8.1	Lungenentzündung als allergische Reaktion	307
8.2	Funktionelle Anatomie der Lunge	307
8.2.1	Brusthöhle	307
8.2.2	Gliederung der Lunge	307
8.2.3	Luftwege	308
8.2.4	Der Alveolarraum	309
8.2.5	Nichtrespiratorische Funktion der Luftwege	309
8.3	Der konvektive Transport der Atemgase in der Lunge, Lungenvolumina und Ventilation	311
8.3.1	Atemluft und Luftdruck	311
8.3.2	Trockene und feuchte Gase	312
8.3.3	Inspiration und Expiration	312
8.3.4	Lungenvolumina	315
8.3.5	Totraum	318
8.3.6	Ventilation	319
8.3.7	Änderungen der alveolären Gasdrücke während des Atemzyklus	320
8.3.8	Bestimmung der O ₂ -Aufnahme und der CO ₂ -Abgabe	320
8.4	Diffusion der Atemgase O₂ und CO₂ über die alveoläre Membran	322
8.5	Der Transport von Sauerstoff im Blut ..	326
8.5.1	Sauerstofftransport durch Hämoglobin ..	326
8.5.2	Sauerstoffbindungskurve	329
8.5.3	Regulation der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins	330
8.5.4	Ontogenetische Veränderungen des Hämoglobinmusters	331
8.5.5	Angeborene Störungen der Hämoglobinfunktion	332
8.6	Der Transport von Kohlendioxid im Blut	333
8.6.1	Transportformen des Kohlendioxids	333
8.6.2	Die CO ₂ -Bindungskurve	334
8.7	Durchblutung der Lunge	336
8.7.1	Funktionelle Eigenschaften des pulmonalen Gefäßsystems	336
8.7.2	Messung der Lungendurchblutung	338
8.7.3	Herzzeitvolumen und Sauerstoffversorgung	338
8.7.4	Einfluss des Sauerstoffdrucks auf die pulmonale Durchblutung	338
8.7.5	Einfluss der Körperlage auf Lungendurchblutung und alveoläre Belüftung	339
8.7.6	Das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ...	340
8.8	Die mechanischen Eigenschaften von Lunge und Thorax	343
8.8.1	Dehnbarkeit des Atemapparates	343
8.8.2	Oberflächenspannung der Alveolen	344
8.8.3	Messung der Compliance beim Menschen	345
8.8.4	Altersabhängige Veränderungen der Compliance	346
8.8.5	Atemwegswiderstand (visköser Widerstand)	346
8.8.6	Determinanten des Bronchialwiderstandes	346
8.8.7	Physiologische Schwankungen des Atemwegswiderstandes: der Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus	349
8.8.8	Direkte und indirekte Messung des Atemwegswiderstandes	349
8.9	Atemarbeit in Ruhe und bei Belastung	352
8.10	Obstruktive und restriktive Störungen	353
8.11	Grundlagen der künstlichen Beatmung	353
8.12	Die Atemregulation	354
8.12.1	Respiratorische Neuronenpopulationen in der Medulla oblongata	354
8.12.2	Chemosensorische Einflüsse auf die Atmung	356
8.12.3	Mechanosensorische Zuflüsse	359
8.12.4	Weitere nicht rückgekoppelte Atemantriebe: Emotionen, Schmerz, Temperatur, Progesteron	360
8.12.5	Atemregulation unter speziellen Bedingungen	360
8.13	Störungen der Sauerstoffversorgung: Hypoxie	361
8.13.1	Blutgasanalyse und Pulsoximetrie	361
8.13.2	Formen der Hypoxie	361
8.14	Atmung unter besonderen Umweltbedingungen	365
8.14.1	Atmung und Höhenanpassung	365
8.14.2	Pathophysiologie der Höheneexposition ..	366
8.14.3	Tauchen	366

9	Säuren-Basen-Haushalt	369		
	<i>Gerhard Burckhardt</i>			
9.1	Wenn ein Gleichgewicht aus dem Gleichgewicht gerät.	369	9.5	Säuren-Basen-Gleichgewicht.
9.2	Protonenkonzentration, pH, Säuren und Basen	369	9.5.1	Zelluläre und globale Balance
9.2.1	Protonenkonzentration und pH	369	9.5.2	Produktion und Ausscheidung von CO_2 , H^+ , NH_4^+ und HCO_3^-
9.2.2	Definition von Säuren und Basen	370	9.6	Störungen des Säuren-Basen-Haushalts
9.2.3	Das Massenwirkungsgesetz: Dissoziation von schwachen Säuren und Basen	370	9.6.1	Respiratorische Störungen des Säuren-Basen-Haushalts
9.2.4	Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung ...	370	9.6.2	Nicht-respiratorische Störungen des Säuren-Basen-Haushalts
9.3	Puffer	371	9.6.3	Säuren-Basen-Haushalt und Plasmakalium.
9.3.1	Geschlossene und offene Puffersysteme ..	371	9.7	Intrazellulärer pH
9.3.2	Physiologische Puffer	372	9.7.1	Zum Weiterlesen
9.3.3	Gesamtpufferbasen	373		
9.3.4	Anionenlücke	373		
9.4	Säuren-Basen-Status im arteriellen Blut	373		
9.4.1	pH	373		
9.4.2	CO_2 -Konzentration	373		
9.4.3	Aktuelles Bicarbonat, Standardbicarbonat.	374		
10	Die Funktion der Nieren	383		
	<i>Stefan Silbernagl</i>			
10.1	Was passiert, wenn die Nieren versagen?	383	10.6	Aktive Na^+-Resorption und die Folgen .
10.2	Überblick.	383	10.6.1	Massentransport im proximalen Tubulus .
10.2.1	Ein kurzer Blick auf die Anatomie.	383	10.6.2	Die erste Phase der proximalen Resorption: Na^+ -Symport und Na^+ -Antiport
10.2.2	Harnableitung	384	10.6.3	Die zweite Phase der proximalen Resorption: Chlorid, Natrium und andere Kationen
10.2.3	Wie entsteht der Harn?	385	10.6.4	Konzentrierung schafft Triebkräfte für passive Resorption
10.2.4	Woher weiß man, was in der Niere vorgeht?	386	10.6.5	Die Kapillarwand als letzte Hürde der Resorption
10.3	Renale Clearance.	387	10.6.6	Resorption in der Henle-Schleife
10.4	Die Nierendurchblutung.	389	10.6.7	Regulation der Na^+ -Ausscheidung
10.4.1	Das Gefäßsystem der Niere	389	10.6.8	Kaliumausscheidung
10.4.2	Renale Durchblutung	390	10.7	Harnkonzentrierung und Diurese
10.5	Die Filtration des Primärharns	393	10.7.1	Der Gegenstromtrick
10.5.1	Bau des Filters	393	10.7.2	Na^+/K^+ -ATPase als Motor im aufsteigenden Teil der Schleife
10.5.2	Ohne Druck kein Filtrat	395	10.7.3	Recycling von Harnstoff spart Kochsalz ...
10.5.3	Durchlässigkeit des Filters	397	10.7.4	Konzentriert wird im Sammelrohr
			10.7.5	Diurese und Diuretika
			10.7.6	Funktion der epithelialen Zilien

10.8	Tubulärer Transport organischer Stoffe	416	10.10	Die Niere im Dienst des Säure-Basen-Haushalts	429
10.8.1	Glucose und Aminosäuren	416	10.10.1	H ⁺ -Sekretion, proximal und distal	429
10.8.2	Peptide	420	10.10.2	HCO ₃ ⁻ -Resorption	430
10.8.3	Proteine	420	10.10.3	Phosphat als Harnpuffer: titrierbare Säure	431
10.8.4	Proximale Sekretion als Ausscheidungsmechanismus	421	10.10.4	Die Rolle des Ammoniaks	431
10.8.5	Harnsäure	422	10.11	Renin und Nierenhormone	434
10.9	Phosphat-, Calcium- und Magnesium-Ausscheidung	424	10.12	Nierenstoffwechsel	435
10.9.1	Phosphat-Resorption	424	10.13	Nierenversagen und künstliche Niere	437
10.9.2	Calcium und Magnesium	425	10.13.1	Nierenversagen	437
10.9.3	Kristalle und Steine im Harn	427	10.13.2	Die künstliche Niere	438
11	Salz- und Wasserhaushalt	443			
	<i>Albrecht Schwab, Hans Oberleithner</i>				
11.1	Das sprichwörtliche „Wasser des Lebens“	443	11.6	Die Säurebilanz	460
11.2	Die Zelle und ihr Mantel	443	11.6.1	Konstanz des Zell-pH-Werts	460
11.3	Körperwasser	444	11.6.2	Azidose und Alkalose	461
11.3.1	Flüssigkeitsräume	444	11.7	Die Kaliumbilanz	463
11.3.2	Interstitielle Flüssigkeit	445	11.7.1	Raumverteilung	463
11.3.3	Transzelluläre Flüssigkeit	446	11.7.2	Kalium und Säure-Basen-Störungen	463
11.3.4	Intrazelluläre Flüssigkeit	447	11.7.3	Kalium und das kardiovaskuläre System	464
11.4	Die Natriumbilanz	447	11.7.4	Insulin und Catecholamine	465
11.4.1	Natriumsensoren	447	11.7.5	Renale Kaliumsekretion	466
11.4.2	Die Niere im Dienste der Natriumhomöostase	448	11.8	Die Calcium- und Phosphatbilanz	467
11.4.3	Ödeme	449	11.8.1	Calcium im Extrazellulärraum	467
11.4.4	Regulation des Blutdrucks	451	11.8.2	Phosphat im Extrazellulärraum	468
11.4.5	Kochsalz und Blutdruck	451	11.8.3	Regulation des Calcium- und Phosphat-haushalts	468
11.4.6	Ernährung und Blutdruck	452	11.8.4	Calcium-Phosphat-Entgleisung	470
11.4.7	Aldosteron und Blutdruck	453	11.9	Die Magnesiumbilanz	474
11.5	Die Wasserbilanz	455	11.9.1	Aufnahme und Ausscheidung	474
11.5.1	Zentrale Steuerung	455	11.9.2	Magnesiumverarmung	474
11.5.2	Renale Steuerung	456			
11.5.3	ADH-Mechanismus	456			

12	Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung	477
	<i>Michael Gekle</i>	
12.1	Der Magen-Darm-Trakt: Ein komplexes Organsystem und häufige Arztbesuche	477
12.2	Allgemeingültiges zum Magen-Darm-Trakt	477
12.2.1	Aufbau	477
12.2.2	Epithelialer Transport, Absorption, Sekretion	478
12.2.3	Regulationsmechanismen im Magen-Darm-Trakt	479
12.2.4	Abwehrfunktion des Magen-Darm-Trakts	486
12.2.5	Motilität des Magen-Darm-Trakts	487
12.3	Ösophagus und Schlucken	492
12.3.1	Ösophagus	492
12.3.2	Schlucken	493
12.4	Magen	493
12.4.1	Funktionelle Anatomie	493
12.4.2	Magenmotorik	495
12.4.3	Säuresekretion	498
12.4.4	Pepsinogensekretion	502
12.4.5	Schutz der Magenschleimhaut	503
12.4.6	Schutz der Duodenalschleimhaut	504
12.5	Mundhöhle und Mundspeicheldrüsen	505
12.5.1	Mundhöhle	505
12.5.2	Die Funktion von Speicheldrüsen	505
12.5.3	Mundspeicheldrüsen	505
12.6	Pankreas	509
12.6.1	Exokrine Funktion des Pankreas	509
12.6.2	Funktion der Pankreasazini	511
12.6.3	Funktion der Ausführungsgänge des Pankreas	512
12.7	Physiologie der Leber	514
12.7.1	Allgemeines zur Physiologie der Leber	514
12.7.2	Funktionelle Anatomie	514
12.7.3	Transport und Stoffwechsel in Hepatozyten	515
12.7.4	Gallenbildung	519
12.7.5	Enterohepatischer Kreislauf	521
12.7.6	Die Leber als metabolisches Organ	521
12.8	Motorik von Dünn- und Dickdarm	525
12.8.1	Aufbau und Vergleich von Dünn- und Dickdarm	525
12.8.2	Dünndarmmotorik	526
12.8.3	Dickdarmmotorik	526
12.8.4	Darmentleerung	527
12.9	Dünn- und Dickdarm: Flüssigkeits- und Elektrolyttransport	528
12.9.1	Intestinaler Wasser- und Elektrolyttransport	528
12.9.2	Zelluläre Mechanismen der Na ⁺ -Absorption	528
12.9.3	Zelluläre Mechanismen der Cl ⁻ -Absorption	529
12.9.4	Zelluläre Mechanismen der Cl ⁻ -Sekretion	530
12.9.5	Zelluläre Mechanismen der K ⁺ -Resorption	531
12.9.6	Zelluläre Mechanismen der K ⁺ -Sekretion	532
12.9.7	Regulation des intestinalen Wasser- und Elektrolyttransports	532
12.10	Dünn- und Dickdarm: Nährstoffverdauung und -absorption	534
12.10.1	Übersicht	534
12.10.2	Kohlenhydratverdauung	534
12.10.3	Kohlenhydratabsorption	535
12.10.4	Proteinverdauung	535
12.10.5	Absorption von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren	537
12.10.6	Lipidverdauung	539
12.10.7	Lipidabsorption	541
12.10.8	Nukleinsäureverdauung und -absorption	543
12.10.9	Vitaminabsorption	543
12.10.10	Ca ²⁺ -Absorption	545
12.10.11	Magnesiumabsorption	545
12.10.12	Eisenabsorption	545
12.10.13	Phosphatabsorption	546
12.11	Die Anforderungen des Organismus an die Ernährung	548
12.11.1	Bestandteile der Nahrung	548
12.11.2	Bedarf an Nahrungsbestandteilen	548
12.12	Energiehaushalt und Kontrolle des Körpergewichts	553
12.12.1	Energiebilanz	553
12.12.2	Energiespeicher	554
12.12.3	Energiefreisetzung	555

12.12.4	Energieumsatz	556	12.13.3	Die Elemente der Regelkreise der Energiebilanz	561
12.12.5	Energiegehalt der Nahrung	558	12.13.4	Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme	564
12.12.6	Messung des Energiebedarfs	558	12.13.5	Langzeitregulation der Energiebilanz	566
12.13	Regulation der Nahrungsaufnahme ...	560	12.13.6	Fettsucht	567
12.13.1	Wasser und Salz	560	12.13.7	Unterernährung	567
12.13.2	Energie	560			
13	Wärmehaushalt und Temperaturregulation	570			
	<i>Michael Gekle, Dominique Singer</i>				
13.1	Warum Temperaturregulation?	570	13.7	Physiologie und Umwelt	580
13.2	Was heißt Konstanz der Körpertemperatur?	570	13.7.1	Angenehmes Raumklima	580
13.3	Wärmebildung	572	13.7.2	Ein Sauna-Besuch	580
13.4	Wärmetransfer im Körper	572	13.7.3	Körperliche Arbeit/Training	581
13.5	Wärmeaustausch mit der Umwelt.	573	13.7.4	Neugeborene	582
13.6	Aktive Regulation	576	13.7.5	Alte Menschen	582
13.6.1	Thermosensoren	577	13.7.6	Akklimatisation	583
13.6.2	Regulationszentrum	577	13.8	Hyperthermie, Hypothermie und Fieber	583
13.6.3	Effektoren	578	13.8.1	„Gefahr von außen“	583
13.6.4	Zusammenspiel der thermoregulatorischen Mechanismen	579	13.8.2	„Gefahr von innen“	585
14	Endokrines System	589			
	<i>Ralf Paschke</i>				
14.1	Die Störung hormoneller Systeme führt zu Krankheiten	589	14.6	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System: Mineralo- und Glucocorticoide	611
14.2	Allgemeine Endokrinologie: Was sind Hormone, wozu dienen sie und wo werden sie gebildet	589	14.6.1	Die hypothalamische Ebene: Neurotransmitter, CRH und ADH	611
14.2.1	Endokrin, parakrin, autokrin	591	14.6.2	Die hypophysäre Ebene: Proopiomelanocortin (POMC) und seine Hormone (ACTH, β -Endorphin, MSH)	612
14.2.2	Vom Gen zum Hormon	594	14.6.3	Die Hormone der Nebennierenrinde (Corticoide): Aldosteron, Cortisol, Androgene ..	615
14.2.3	Rezeptoren	595	14.6.4	Wie werden die Nebennierenrindenhormone reguliert?	619
14.2.4	Regulation von Rezeptoren	598			
14.2.5	Wie werden hormonelle Systeme reguliert?	599	14.7	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System	622
14.3	Hypothalamus-Hypophysen-System ...	603	14.7.1	Die hypothalamische Ebene: Neurotransmitter und TRH	622
14.4	Wachstumshormon (STH = Somatotropes Hormon, GH = growth hormone) ..	606	14.7.2	Die hypophysäre Ebene: TSH	622
14.5	Prolactin	609	14.7.3	Die Hormone der Schilddrüse: T_3 und T_4 ..	623

14.7.4	Regulation der Schilddrüsenhormone	628	14.8.2	Insulin	629
14.7.5	Schilddrüsenerkrankungen	628	14.8.3	Glucagon	633
14.8	Der Inselapparat des Pankreas: Insulin und Glucagon	629	14.8.4	Somatostatin hemmt die Sekretion von Insulin und Glucagon	633
14.8.1	Die Hormone des Pankreas: Insulin, Glucagon, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid, Amylin	629	14.8.5	Blutzuckerregulation	633
			14.8.6	Diabetes mellitus	634
15	Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt	639			
	<i>Ulrike Kämmerer, Yves Garnier, Dominique Singer</i>				
15.1	Trotz Kinderwunsch keine Schwangerschaft: was nun?	639	15.5.4	Atemgas- und Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus	653
15.2	Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane	639	15.5.5	Die Plazenta als Hormondrüse	655
15.2.1	Entwicklung der weiblichen Sexualorgane	639	15.5.6	Eigensauerstoffverbrauch der Plazenta	656
15.2.2	Menstruationszyklus	640	15.6	Physiologie des Fetus	657
15.2.3	Hormonelle Steuerung des Zyklus	641	15.6.1	Phasen des Wachstums	657
15.2.4	Wirkung der Hormone auf den Uterus	643	15.6.2	Entwicklung einzelner Organe	657
15.2.5	Klimakterium und Menopause	644	15.7	Physiologie der Schwangeren	662
15.3	Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane	645	15.7.1	Stoffwechsel	662
15.3.1	Geschlechtsentwicklung beim Mann	645	15.7.2	Herz und Kreislauf	662
15.3.2	Spermatogenese	646	15.7.3	Atmung	662
15.3.3	Hormonelle Steuerung	646	15.7.4	Niere	663
15.4	Sexualität, Befruchtung und Implantation	648	15.8	Physiologie von Geburt und Laktation	664
15.4.1	Kohabitation	648	15.8.1	Geburt	664
15.4.2	Befruchtung und Implantation der Eizelle	649	15.8.2	Laktation	666
15.5	Plazentafunktion	652	15.9	Anpassung des Neugeborenen an das extrauterine Leben	667
15.5.1	Aufgaben der Plazenta	652	15.9.1	Beginn der Lungenatmung	667
15.5.2	Aufbau der Plazenta	652	15.9.2	Aktivierung der Thermoregulation	671
15.5.3	Durchblutung der Plazenta	652	15.9.3	Umstellung der Stoffwechselfunktionen	672
16	Leistungsphysiologie	676			
	<i>Heimo Mairbörl</i>				
16.1	Ein defektes Enzym verringert die Leistungsfähigkeit	676	16.4	Energiebereitstellung	680
16.2	Die Bedeutung von körperlicher Aktivität	676	16.4.1	Energieträger	680
16.3	Muskel-Aufbau	676	16.4.2	ATP-regenerierende Stoffwechselwege	682
16.3.1	Muskelfasertypen	676	16.4.3	Regelung der Energiebereitstellung bei Belastung	684
16.3.2	Muskelumbildung	678			

16.5	Atmung bei Belastung	685	16.9.2	Körpergewicht und Sport	695
16.5.1	Lungenvolumina und Ventilation	685	16.9.3	Ess-Störungen	695
16.5.2	Limitiert die Atmung die Belastbarkeit? ..	686	16.10	Leistungsdiagnostik	696
16.6	Kreislaufregulation bei Belastung	687	16.10.1	Belastungstests	696
16.6.1	Steigerung des Herzzeitvolumens bei Belastung	687	16.10.2	Beurteilung der Leistungsfähigkeit	696
16.6.2	Die Verteilung des Herzzeitvolumens	689	16.10.3	Ermüdung, Übertraining	697
16.7	Blut-/Plasmavolumen und Sauerstofftransport bei Belastung	690	16.11	Doping	699
16.8	Thermoregulation und Flüssigkeitshaushalt	692	16.12	Sport im Alter	699
16.9	Ernährung im Sport	694	16.13	Sport in Prävention und Rehabilitation	699
16.9.1	Ernährung im Alltag und vor, während sowie nach körperlicher Belastung	694	16.14	Sport in großer Höhe	700
			16.14.1	Höhenkrankheiten	701
			16.14.2	Anpassung an Höhe	701
			16.14.3	Belastung und Training in der Höhe	702
17	Somatoviszerale Sensibilität	705			
	<i>Karl Meßlinger</i>				
17.1	„Ein merkwürdiger Fall“	705	17.7.4	Transduktion noxischer Reize	718
17.2	Grundbegriffe der somatoviszeralen Sensibilität	705	17.7.5	Erregungsleitung und Lokalanästhetika ..	720
17.2.1	Psychophysiologie des somato-sensorischen Systems	705	17.7.6	Neuropeptide und neurogene Entzündung	720
17.2.2	Sinnesrezeptoren der somatoviszeralen Sensibilität	708	17.7.7	Jucken (Pruritus)	721
17.3	Mechanische Oberflächensensibilität ..	709	17.8	Spinale sensorische Systeme	722
17.3.1	Klassifikationsmerkmale der Mechano-rezeptoren	709	17.8.1	Dermatome und Head-Zonen	722
17.3.2	Mechanorezeptortypen der Haut	709	17.8.2	Spinale Verschaltung der Afferenzen	724
17.3.3	Tastsinn	711	17.8.3	Hinterstrangsystem – epikritische Sensibilität	724
17.4	Thermosensibilität	712	17.8.4	Vorderseitenstrangsystem – protopathische Sensibilität	726
17.5	Tiefensensibilität und Propriozeption ..	714	17.9	Zerebrale sensorische Systeme	727
17.6	Viszerale Sensibilität	715	17.9.1	Somatosensorischer Thalamus	727
17.6.1	Viszerale Dehnungsrezeptoren	715	17.9.2	Primärer somatosensorischer Kortex	728
17.6.2	Viszerale Chemorezeptoren	716	17.9.3	Weitere somatosensorische Rindenfelder	730
17.7	Nozizeption und Schmerz	717	17.9.4	Reorganisation des somatosensorischen Kortex	730
17.7.1	Definition von Nozizeption und Schmerz ..	717	17.10	Schmerz und Schmerzhemmung	733
17.7.2	Nozizeptoren	717	17.10.1	Schmerzkomponenten und Schmerzformen	733
17.7.3	Noxische Entzündungsmediatoren	718	17.10.2	Neuropathische Schmerzen	734
			17.10.3	Zentrale Sensibilisierung	735
			17.10.4	Absteigende Hemmsysteme	735

18	Hören und Sprechen: Kommunikation des Menschen	740		
	<i>Jörg Geiger</i>			
18.1	Ein Carrier mit zwei sehr verschiedenen Wirkorten	740	18.6.3	Efferent vermittelte Modulation des cochleären Verstärkers: Verhinderung von Sättigung und Schutz vor Schädigung.....
18.2	Schall	740	18.7	Klinisch wichtige Innenohrpotenziale .
18.3	Hörempfindungen	741	18.8	Zentralnervöse Verarbeitung von Schallreizen
18.3.1	Die Hörschwelle	741	18.8.1	Aufbau der Hörbahn
18.3.2	Lautstärkeempfindungen.....	741	18.8.2	Neuronale Schallanalyse
18.4	Aufgaben des Mittelohres	742	18.9	Hörschäden und Hörprüfungen
18.5	Funktion des Innenohres	744	18.9.1	Mittelohr- und Innenohrschäden
18.5.1	Aufbau der Cochlea.....	744	18.9.2	Audiometrische Verfahren.....
18.5.2	Die Sinneszellen.....	745	18.9.3	Hörgeräte und Cochlea-Implantate
18.5.3	Der Transduktionsvorgang.....	746	18.10	Der periphere Sprechapparat
18.6	Kodierung im Hörnerv	749	18.10.1	Zum Weiterlesen
18.6.1	Kodierung der Schallfrequenz durch den Ort auf der Basilarmembran: Tonotopie ..	749	18.10.2	Danksagung
18.6.2	Kodierung der Schallintensität durch Aktionspotenzialfrequenz und Rekrutierung	749		
19	Gleichgewichts-, Lage- und Bewegungssinn	761		
	<i>Jörg Geiger</i>			
19.1	Vertigo	761	19.4	Das zentrale vestibuläre System
19.2	Aufgaben des vestibulären Systems ...	761	19.4.1	Eingänge der Vestibulariskerne.....
19.3	Physiologie des peripheren Vestibularorgans	761	19.4.2	Ausgänge der Vestibulariskerne
19.3.1	Aufbau des Vestibularorgans.....	761	19.4.3	Die Stabilisierung des Gleichgewichtes ...
19.3.2	Der adäquate Reiz für die vestibulären Haarzellen	762	19.5	Störungen des vestibulären Systems ..
			19.5.1	Zum Weiterlesen.....
			19.5.2	Danksagung
20	Sehsystem und Augenbewegungen	774		
	<i>Ulf Eysel</i>			
20.1	Geblendet durch eine trübe Linse	774	20.3.4	Refraktionsfehler
20.2	Visuell-visuomotorisches System	774	20.3.5	Regelung der Pupillenweite
20.3	Auge und optische Abbildung auf der Netzhaut	774	20.3.6	Kammerwasser und Augeninnendruck ...
20.3.1	Licht und Abbildung	774	20.3.7	Tränen.....
20.3.2	Akkommodation	776	20.4	Okulomotorik
20.3.3	Abbildungsfehler des optischen Apparates	777	20.4.1	Augenmuskeln und ihre Zugrichtungen. ..
			20.4.2	Eigenschaften und Steuerung von Augenbewegungen.

20.5	Die Netzhaut: primäre sensorische Prozesse und neuronale Signalverarbeitung	785	20.6	Das zentrale Sehsystem	794
20.5.1	Augenhintergrund	785	20.6.1	Topografie der Sehbahn	794
20.5.2	Funktionelle Anatomie der Netzhaut	786	20.6.2	Subkortikale Zentren der Sehbahn	796
20.5.3	Fototransduktion	787	20.6.3	Die primäre Sehrinde	797
20.5.4	Fotochemische Adaptation	788	20.6.4	Höhere visuelle Kortexareale	799
20.5.5	Signalverarbeitung in der Netzhaut	789	20.6.5	Visuell evozierte Potenziale	801
20.5.6	Objektive Messung der Netzhautfunktion	790	20.6.6	Räumliches Sehen	802
20.5.7	Sehschärfe	792	20.6.7	Farbensehen	804
21	Geschmack und Geruch	809			
	<i>Andreas Draguhn</i>				
21.1	Einleitung	809	21.4	Der Geruchssinn	816
21.2	Die Bedeutung der Chemosensibilität	809	21.4.1	Riechepithel und olfaktorische Sinneszellen	816
21.3	Der Geschmackssinn	810	21.4.2	Signaltransduktion in olfaktorischen Sinneszellen	817
21.3.1	Geschmacksknospen und Geschmackssinneszellen	810	21.4.3	Zentrale Verarbeitung und Geruchswahrnehmung	818
21.3.2	Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen	811	21.4.4	Störungen des Riechens	821
21.3.3	Zentrale Verarbeitung von Geschmacksreizen	813			
21.3.4	Störungen des Schmeckens	815			
22	Sensomotorische Systeme: Körperhaltung und Bewegung	824			
	<i>Heiko J. Luhmann</i>				
22.1	Mangel eines Botenstoffs führt zu Morbus Parkinson	824	22.6	Motorische Areale des zerebralen Kortex	846
22.2	Sensomotorik im Überblick	824	22.6.1	Aufbau, Funktion und Interaktionen des motorischen Kortex	846
22.3	Rückenmark: Struktur, Funktion, Symptome	827	22.6.2	Der primäre motorische Kortex	850
22.3.1	Das Rückenmark als Reflexzentrum	827	22.6.3	Prämotorische Rindenfelder	851
22.3.2	Efferenzen der Spinalmotorik	830	22.6.4	Physiologie und Pathophysiologie absteigender Projektionen aus dem motorischen Kortex	852
22.3.3	Spinale Reflexbögen und Rhythmusgeneratoren	833	22.7	Basalganglien: Struktur, Funktion, Symptome	854
22.3.4	Klinische Aspekte spinaler Reflexe	839	22.7.1	Strukturelemente und Organisationsprinzipien der Basalganglien	854
22.4	Supraspinale Kontrolle spinaler Verschaltungen	843	22.7.2	Funktionelle Anatomie und externe Verbindungen	854
22.5	Sequenzielle Aktivierung von Kortexarealen bei zielmotorischen Bewegungen	845	22.7.3	Zelluläre Funktionsabläufe und interne Verbindungen	858
			22.7.4	Pathophysiologie der Basalganglien	859

22.8	Kleinhirn: Struktur, Funktion, Symptome	861	22.8.3	Extrazerebelläre Projektionen und motorische Funktionen	864
22.8.1	Funktionelle Anatomie des Kleinhirns. . . .	861	22.8.4	Motorisches Lernen	864
22.8.2	Feinstruktur und synaptische Verschaltung der Kleinhirnrinde	862	22.8.5	Kleinhirnläsionen und zerebelläre Funktionsstörungen	866
23	Neurovegetative Regulation	869			
	<i>Carsten A. Wagner</i>				
23.1	Peripheres vegetatives Nervensystem .	869	23.4	Vegetative Funktionen des Rückenmarks	878
23.1.1	Aufgaben und Wirkungen des vegetativen Nervensystems	869	23.4.1	Lage und Funktion.	878
23.1.2	Aufbau und Gliederung	869	23.4.2	Stuhlkontinenz und Darmentleerung . . .	880
23.2	Organeffekte	874	23.4.3	Harnkontinenz und Blasenentleerung. . . .	881
23.2.1	Regulation der Gefäßweite	875	23.5	Vegetative Kerngebiete in der Medulla oblongata	882
23.2.2	Herzfrequenz und Myokardkontraktilität .	875	23.5.1	Sympathikus	882
23.2.3	Die Bronchialmuskulatur	876	23.5.2	Vagus.	883
23.2.4	Steuerung des enterischen Nervensystems	877	23.6	Hypothalamus und limbisches System – homöostatische Regulationen und emotionelle Verhaltensweisen	884
23.2.5	Pupillenweite.	877	23.6.1	Zum Weiterlesen.	886
23.3	Zentrale Steuerung und Kontrolle des vegetativen Nervensystems	878	23.6.2	Danksagung	886
23.3.1	Vegetative Zentren im ZNS	878			
24	Integrative Funktionen des Gehirns	888			
	<i>Hans-Christian Pape</i>				
24.1	Ein berühmter Patient	888	24.5	Motivation – Belohnung und Abhängigkeit	900
24.2	Grundlage kognitiver Funktionen	888	24.5.1	Grundlagen motivationalen Verhaltens. . .	900
24.3	Organisation des Cortex cerebri	890	24.5.2	Psychotrope Substanzen – Abhängigkeit. .	900
24.3.1	Gliederung des Cortex cerebri in Areale, Schichten (Laminae) und Säulen (Kolumnen)	890	24.6	Lernen und Gedächtnis	902
24.3.2	Organisation und Funktion der assoziativen Areale des Kortex	892	24.6.1	Gedächtnissysteme.	902
24.3.3	Klinische Konsequenzen lokaler Funktionsstörungen des Assoziationskortex . .	893	24.6.2	Module des deklarativen Gedächtnisses, Funktionsstörungen und klinische Konsequenzen	904
24.4	Kognition versus Emotion – Das limbische System	895	24.6.3	Module des nicht-deklarativen Gedächtnisses	906
24.4.1	Lobus limbicus und Papez-Kreis – Grundlagen des limbischen Systemkonzepts. . . .	895	24.6.4	Präfrontaler Kortex und Arbeitsgedächtnis	906
24.4.2	Störungen der Funktion limbischer Strukturen – Dissoziation von Emotion und Kognition	897	24.6.5	Interaktionen neuronaler Schaltkreise bei Speicherung und Abruf von Informationen	907
			24.7	Lernabhängige synaptische Plastizität .	908
			24.7.1	Mechanismen der Langzeitpotenzierung .	909
			24.7.2	Balance zwischen Langzeitpotenzierung und -depression.	912

24.8	Hirnentwicklung: Entwicklungs- und erfahrungsabhängige Plastizität	913	24.9.2	Lateralisation räumlich-visueller Funktionen	921
24.8.1	Mechanismen der frühen Entwicklung des Nervensystems	913	24.9.3	Der Wada-Test	922
24.8.2	Bildung synaptischer Kontakte, Überleben von Neuronen und Stabilisierung von Hirnfunktionen	914	24.9.4	Prinzipien der Arbeitsweise von linker und rechter Hemisphäre	922
24.9	Linkes Gehirn/Rechtes Gehirn – Sprache	919	24.10	Nicht invasive Verfahren zur Messung von Hirnfunktionen	923
24.9.1	Lateralisation von Sprachfunktionen	919	24.10.1	EEG und MEG	923
			24.10.2	Bildgebende Verfahren	923
25	Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms	927			
	<i>Hans-Christian Pape</i>				
25.1	Wenn Schlaf übermächtig wird	927	25.3.3	Neurophysiologische Grundlagen von Wachheit und Schlaf	934
25.2	Das Elektroenzephalogramm	927	25.3.4	Transmittersysteme zur Regulation der Stadien von Schlaf und Wachheit	936
25.2.1	Grundlagen des Elektroenzephalogramms	927	25.4	Der zirkadiane Rhythmus	940
25.2.2	Verhaltenszustände und ihre Korrelate im EEG	928	25.4.1	Mechanismen des zirkadianen Rhythmus	940
25.2.3	Klinische Anwendungen des EEG	930	25.4.2	Störungen des zirkadianen Rhythmus	941
25.3	Wachheit und Schlaf	931	25.5	Schlafstörungen	941
25.3.1	Das Profil des Schlafs	931	25.5.1	Zum Weiterlesen	943
25.3.2	Physiologische und klinische Bedeutung des Schlafs	933			
26	Psychophysik	945			
	<i>Thomas F. Münte, Ulrike M. Krämer</i>				
26.1	Entscheidungshilfe	945	26.3	Signalentdeckungstheorie	948
26.2	Klassische Psychophysik	945	26.4	Aktuelle Erweiterung der Psychophysik	950
26.2.1	Fragen der Psychophysik	945	26.4.1	Zum Weiterlesen	951
26.2.2	Schwellenbestimmungen	946			
27	Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	953			
	<i>K. Göbel, S.G. Meuth</i>				
27.1	Je schneller, desto besser	953	27.2.3	Die Blut-Hirn-Schranke als austauschende Membran	955
27.2	Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke	953	27.2.4	Erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke	956
27.2.1	Funktionelle Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke	953	27.2.5	Grundlagen der Blut-Liquor-Schranke	957
27.2.2	Die Blut-Hirn-Schranke als Barriere	954	27.2.6	Substanzbewegungen über die Blut-Liquor-Schranke	958

27.2.7	Liquor cerebrospinalis: Kompartimente, Resorption, Regulation	959	27.3.2	Ischämie des Gehirns	961
27.3	Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	960	27.3.3	Lokale Durchblutung und lokaler Stoffwechsel	961
27.3.1	Globale Durchblutung und globaler Stoffwechsel	960	27.3.4	Altersabhängigkeit von Hirndurchblutung und -stoffwechsel	965
28	Reifung, Altern und Tod	968			
	<i>Michael Kühl</i>				
28.1	Der menschliche Lebenszyklus	968	28.4	Ursachen des Alterns	972
28.2	Wachstum und Reifung	969	28.4.1	Theorie der freien Radikale: Oxidativer Stress	972
28.3	Physiologische Veränderungen im Alter	970	28.4.2	Theorie der reduzierten Kalorienzufuhr ..	973
28.3.1	Endokrinologie im Alter	970	28.4.3	Alterung und DNA-Reparatur: Genetische Instabilität	975
28.3.2	Kardiovaskuläres System	971	28.4.4	Sirtuine	975
28.3.3	Nervensystem und Sinnesorgane	971	28.4.5	Theorie der Telomerlänge	975
28.3.4	Weitere Organe	971	28.5	Menschliche Progerie-Erkrankungen ..	976
			28.6	Der Tod	977
			28.6.1	Zum Weiterlesen.....	978
29	Maßeinheiten, Kurven und ein wenig Mathematik	980			
	<i>Stefan Silbernagl</i>				
29.1	Messgrößen und Maßeinheiten	980	29.2	Potenzen und Logarithmen	987
29.1.1	Maßsysteme	980	29.3	Grafische Darstellung von Messdaten ..	988
29.1.2	Bruchteile und Vielfache von Maßeinheiten	981	29.3.1	Zum Weiterlesen.....	990
29.1.3	Maßeinheiten: SI und die anderen	981			
29.1.4	Konzentration, Fraktion und Aktivität	983			
29.1.5	Osmolalität, osmotischer und onkotischer Druck	984			
	Anhang	991			
	Normalwerte	992			
	Sachverzeichnis/Abkürzungsverzeichnis	997			



Kapitel 1

Wer liest schon Einleitungen?

1.1	Physiologie: Funktion des Lebendigen	28
1.2	Woher weiß man, was in diesem Buch steht?	28
1.3	Ob Zelle oder Organismus: ein offenes System mit innerem Milieu	34

1 Wer liest schon Einleitungen?

Stefan Silbernagl

1.1 Physiologie: Funktion des Lebendigen

B

Ein Virus hat bereits eine Art von Leben, eine Amöbe, ein Baum, ein Hund, ein Mensch, sie alle leben. Die Physiologie versucht, die physikalischen und chemischen Faktoren aufzuklären, die für die Entstehung, die Entwicklung und den Erhalt dieses Lebens verantwortlich sind. Dabei ist die Frage, was vor sich geht, nur der Ausgangspunkt für die Frage, wie es passiert. So fragt ein Physiologe etwa: Wie gelangen Ionen durch die Zellmembran, und mit welchen Signalen kommunizieren Zellen miteinander? Wie überlebt ein Fisch im Süßwasser, wie einer im Salzwasser? Warum muss eine Wüstenratte nichts trinken und warum kühlt der Pinguin nicht aus, wenn er jahraus, jahrein auf antarktischem Eis steht? Wie wird unser Blutdruck geregelt? Wie arbeiten unsere Nieren, unsere Muskeln, unsere Augen, ja sogar (und das fragt der Physiologe eigenes Gehirn!): Wie funktioniert unser Gehirn?

Inhalt dieses Buches ist die **Physiologie des Menschen**. Dabei muss man sich aber vor Augen halten, dass der Großteil der Kenntnisse über die Funktionen unseres Körpers nicht von Beobachtungen am Menschen, sondern von Experimenten an Einzelzellen im Reagenzglas, an Zellkulturen, an isolierten Organen und an Tieren gewonnen wurde. Am meisten weiß man daher über die Mechanismen, die sich in der **Evolution** bereits seit Hunderten von Millionen Jahren bewährt haben und daher allen tierischen Zellen

mehr oder weniger gemeinsam sind. Relativ viel ist auch noch bekannt über die Funktion derjenigen unserer Organe und Organsysteme, die sich von denen anderer Säuger nur unwesentlich unterscheiden. Darm- und Nierenfunktion, Atmung, Blutdruckregulation, Säure-Basen-Haushalt sind einige Beispiele dafür.

Anders ist das bei höheren Gehirnfunktionen, doch können uns da unter Umständen **Beobachtungen an Patienten** weiterhelfen. Vergleicht man ihre Symptome mit den Befunden bei gesunden Probanden, kann man unter Umständen auf Funktionsmechanismen schließen. Die (immer noch spärlichen) Kenntnisse über die spezifischen Funktionen unseres Großhirns z. B. stammen großteils von Beobachtungen an Patienten, bei denen umschriebene Gehirnbezirke etwa durch Verletzungen oder Tumoren zerstört worden sind. Umgekehrt ist die Physiologie des Menschen, sind die Kenntnisse über die **normale Funktion** unseres Körpers natürlich unverzichtbare Grundlage, wenn der Arzt Fehlfunktionen des Körpers, also **Krankheiten**, erforschen und kausal oder zumindest symptomatisch behandeln will. Auf Aspekte der **Pathophysiologie**, des Grenzgebiets zwischen Physiologie und klinischer Medizin, wird daher in allen Kapiteln dieses Buches immer wieder eingegangen werden.

1.2 Woher weiß man, was in diesem Buch steht?

Schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts war in einem Lehrbuch der Physiologie kein Platz mehr, den experimentellen Hintergrund des behandelten Lehrstoffes zu schildern.

Adolph Fick (1829–1901) schrieb 1860 in seinem „Compendium der Physiologie des Menschen“ [10]: „Der nächste [wichtigste] Zweck dieses Buches ist, dass es den Medicin Studirenden in Stand setze, mit möglichst geringer Anstrengung sich diejenigen physiologischen Kenntnisse anzueignen, welche ein billiger [vernünftiger] Examiner von ihm verlangen muss... habe ich mich – eingedenk des ersten Zweckes – durchweg vorwiegend an die *Resultate* gehalten und sie mit einiger Ausführlichkeit dargestellt ... das Resultat ist das Wichtigste und Interessante, und, wenn man es einmal *sicher* hat, d. h. jederzeit einen strengen Beweis führen kann, so kümmert man sich nicht mehr um die Methode seiner ursprünglichen Auffindung.“

Allerdings war Adolph Fick noch in der Lage, seinen Studenten dann wenigstens in der Vorlesung diejenigen Versuche zu zeigen, mit denen er das Gelehrte belegen konnte. Das ist heute nicht mehr möglich, da sich das Wissen in der Physiologie seither, grob geschätzt, verhundertfacht hat. Das heißt, auch in der Vorlesung bleibt heute praktisch keine Zeit mehr, die Wege zu schildern, an deren Ende unser (mehr oder weniger) „**gesichertes Wissen**“ steht. Das birgt die Gefahr in sich, dass der Student das „Wissen“ des Lehrbuchs (und der spätere Arzt oder Biologielehrer den Inhalt einer Fachzeitschrift) ohne Bedenken als feststehende Tatsache übernimmt. Kritikfähigkeit in dieser Beziehung setzt aber voraus, dass er oder sie wenigstens prinzipiell die Wege naturwissenschaftlich-medizinischer und -biologischer Wissensfindung mit all ihren Klippen kennt. Sie sollen uns daher im Folgenden kurz beschäftigen.

1.2.1 Beobachtung, Hypothese, Experiment, Deutung, Theorie und die Fallen

Die Gegenprobe

Humanphysiologie ist ein Fach der Medizin, doch als Forscher ist der Physiologe Naturwissenschaftler; er geht bei seiner Forschung daher prinzipiell genauso vor wie der „reine“ Naturwissenschaftler, also etwa der Physiker, Astronom oder Chemiker (► Abb. 1.1): Er stellt **Beobachtungen** an, zieht seine Schlüsse daraus und stellt auf deren Basis eine **Hypothese** auf. Diese Hypothese muss **überprüfbar** sein. Eine unüberprüfbare Hypothese ist wertlos, weil sie nicht viel mehr wert ist als eine schlichte Behauptung. Mit Überprüfen ist hier vor allem gemeint, dass der Wissenschaftler seine Hypothese in Frage stellen (falsifizieren; [5]) muss, d. h., ein überaus wichtiges Prinzip seines Arbeitens muss der **Zweifel** sein. Wichtiger als die **Probe** ist die **Gegenprobe**!

Ein einfaches Beispiel: Vor einigen Jahrzehnten konnte im Elsass beobachtet werden, dass der Rückgang der **Geburtenrate** sehr eng mit dem Rückgang der Anzahl der dort nistenden **Störche** korreliert. Bringt also der Storch die Babys? Eine Bestätigung dieser Hypothese wäre gewesen, wenn der Beobachter anschließend nach Franken gefahren wäre und dort eine ähnliche Korrelation vorgefunden hätte (Probe). Eine mögliche Gegenprobe (Entfernung eines der korrelierenden Phänomene) wäre hingegen gewesen herauszufinden, ob ein Land existiert, wo es gar keine Störche gibt und trotzdem Babys auf die Welt kommen...

Korrelation und Kausalität

Wir lächeln über das Beispiel mit den Störchen, weil wir wissen, wie Kinder auf die Welt kommen. Bei der Beobachtung noch nicht erforschter Phänomene ist das anders. Trotzdem ist ein häufiges Zusammentreffen zweier oder mehrerer Phänomene oder gar eine enge **quantitative Korrelation** (Wechselbeziehung) natürlich eine wichtige Beobachtung, sei es in der Astronomie, in der Physiologie oder in der praktischen Medizin. Über die **Kausalität** sagt eine Korrelation, wie wir an obigem Beispiel gesehen haben, allerdings nichts aus. Die Kausalität kann hier nur **Hypothese** sein, die es zu überprüfen, d. h. in Zweifel zu ziehen gilt.

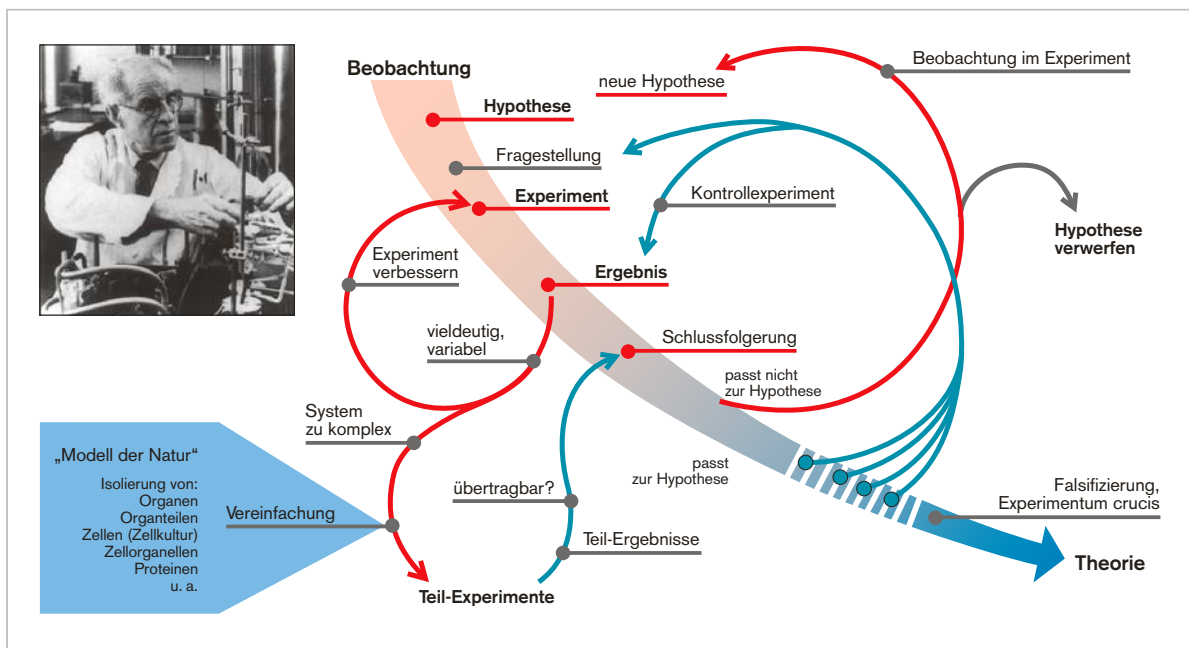


Abb. 1.1 Von der Beobachtung zur Theorie: Der Weg experimenteller Forschung. Zum Beispiel entdeckte Ernest Basil Verney (1894–1967, Foto) zusammen mit E. H. Starling in den zwanziger Jahren, dass eine isolierte Niere, die künstlich durchströmt wird, keinen konzentrierten Urin erzeugen kann ([17], [19]) (Beobachtung im Experiment). Aufgrund dieser und anderer Beobachtungen stellten sie folgende Hypothese auf: „Wir schlagen daher vor, dass irgendeine Substanz oder Substanzen mit einer Pituitrin-(Hypophysenextrakt)-ähnlichen Wirkung normalerweise im intakten Säuger vorhanden sind und dazu dienen, die Niere in ihrer wichtigen Funktion der Wasser- und Chloridausscheidung zu regulieren“ [17]. Zur Überprüfung der Hypothese setzten sie dem Nierenperfusat einen Hypophysenhinterlappenextrakt zu (Experiment) mit dem Ergebnis, dass sich die Wasserausscheidung dadurch normalisierte. Schließlich wies Verney auch nach, dass das Blut durch den Kopf des Versuchstiers fließen muss, bevor es anschließend in der Niere antidiuretisch wirken kann. Dieser Effekt blieb aus, wenn vorher der Hypophysenhinterlappen entfernt worden war [18]. Damit war bewiesen, dass die Konzentrationsfähigkeit der Niere vom Hypophysenhinterlappen abhängt (Theorie). Heute wissen wir, dass dort Adiuretin (ADH) als steuerndes Hormon sezerniert wird. (Foto aus James T. Fitzsimons: Chapt. IX in: Renal Physiology – People and Ideas – (1987) American Physiological Society. Bethesda/Maryland)

Beobachtung versus Experiment

Zur Überprüfung seiner Hypothese greift der Wissenschaftler zum **Experiment**. Er „experimentiert“ nicht „herum“, sondern stellt eine Frage, von der er hofft, dass sie durch das Ergebnis seines Experiments beantwortet werden kann. Den Unterschied zwischen Beobachtung und Experiment hat der französische Physiologe Claude Bernard (1813–1878) so ausgedrückt: „Beobachtung ist die Erforschung natürlicher Phänomene, das Experiment ist die Erforschung eines Phänomens, das durch den Forscher verändert worden ist“ [1]. Diese Veränderung, dieses **Eingreifen** in den natürlichen Ablauf ist es, was das Experiment einerseits zum machtvollsten Werkzeug naturwissenschaftlicher Forschung macht, andererseits aber auf Irrwege, zu Artefakten führen kann (s.u.). Beobachtung und Experiment sind nicht ganz zu trennen. Eine „gezielte“ Beobachtung, etwa die Voraussage einer Beobachtung, ist bereits eine Art Experiment. Umgekehrt kann der Wissenschaftler bei einem Experiment eine Beobachtung machen, nach der er ursprünglich gar nicht gefragt hat.

Die Entdeckung der antibiotischen Wirkung des **Penicillins** (1928) durch den britischen Bakteriologen Sir Alexander Fleming (1881–1955) ist ein berühmtes Beispiel dafür. Seine Bakterienkulturen waren ihm unprogrammgemäß verschimmelt. Er hat sie sich trotzdem genau betrachtet (die „Neugierde des Forschers“), und ihm fiel auf, dass die Bakterien sich im Bereich des Schimmelpilzes (*Penicillium*-Arten) nicht vermehrt hatten. Seine daraus abgeleitete Hypothese, dass der Schimmel einen antibakteriellen Stoff produziert, bewahrheitete sich, und das Antibiotikum Penicillin trat wenige Jahre später seinen Siegeszug um die Welt an.

Fürchtet der Arzt die Gegenprobe?

Da wohl die meisten Leserinnen und Leser dieses Buches Ärzte werden wollen, hier auch ein kurzes Wort zur **klinisch-medizinischen Forschung**. Obwohl auch schon der Physiologe, der ja oft an Lebewesen forschen muss, nicht so frei experimentieren kann wie etwa der Chemiker, sind die experimentellen Möglichkeiten des Arztes natürlich noch viel mehr eingeschränkt. Er kann sich bei seiner klinischen Forschung oft nur auf rückschauende (retrospektive) oder, was das bessere „Experiment“ ist, auf vorausschauende, vorhersagende (prospektive) Beobachtungen an seinen Patienten stützen. Diese Beschränkung darf aber nicht dazu verleiten, die Gegenprobe, das **Experimentum crucis**, etwa in Form einer sog. Doppelblindstudie, zu scheuen¹. Claude Bernard sagt dazu: „Es ist das *post hoc, ergo propter hoc*“² der Mediziner, zu dem wir uns

sehr leicht verleiten lassen, besonders wenn das Ergebnis eines Experimentes oder eine Beobachtung unsere vorgefasste Meinung bestätigt“ [1]. (Auch der Autor dieser Einleitung ist Mediziner). Kein Experiment ohne Kontrolle. Ein Experiment führt zu einem **Ergebnis**, also zu einer Reihe von Messwerten, aus denen der Wissenschaftler seine **Schlüsse** zieht. Zieht er die richtigen? Angenommen, ein Versuchstier, etwa eine Ratte, wird narkotisiert, die Niere wird freigelegt und ein bestimmtes Medikament wird in die Nierenarterie injiziert. Einen Tag später steigt bei der Ratte die Natriumausscheidung im Urin. Was ist der Grund dafür? Das Narkosemittel? Der Operationsstress? Oder wirklich die injizierte Substanz? Hier ist, wie bei jedem Experiment, ein **Kontrollexperiment** notwendig, in diesem Fall eines, bei dem zwar narkotisiert und operiert, aber nur das Lösungsmittel, in dem das Medikament gelöst war, injiziert wird. Außerdem genügt natürlich nicht ein einziges Paar von Experimenten, da die Höhe der Natriumausscheidung im Einzelfall genauso gut ein **Zufall** sein könnte. Erst eine Reihe gleichartiger Versuche und Kontrollexperimente und deren statistische Auswertung kann klären, ob das Versuchsergebnis (mit mehr oder wenig hoher Wahrscheinlichkeit) kein Zufall war [6].

Das Ergebnis?

Hat der Wissenschaftler aus dem Ergebnis des Experiments den richtigen **Schluss** gezogen, und ist damit seine Frage beantwortet? Oder ist das Ergebnis vieldeutig und damit nicht interpretierbar? Oder kommt gar jedes Mal etwas anderes als Ergebnis heraus? Dann war vielleicht das Experiment von vorneherein schlecht geplant, oder es war zwar gut konzipiert, aber schlecht durchgeführt; oder war etwa das Versuchsobjekt zu komplex, um eine einfache Antwort zu erhalten? Lag es daran, muss der Physiologe sich nach einem einfacheren Experimentalobjekt für die Beantwortung seiner Frage umtun (s.u.). Bringt ihn auch das nicht weiter, ist die Frage, zumindest vorläufig, unbeantwortbar. Diese Tatsache muss der Forscher allerdings erkennen.

Der englische Zoologe Peter B. Medawar (1915–1987, Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1960) schreibt dazu in der Einleitung seines Buches „Die Kunst des Lösbaren“: „Kein Wissenschaftler wird bewundert, dass es ihm nicht gelungen ist, Probleme zu lösen, die er mit ihm zur Verfügung stehenden Mitteln überhaupt nicht lösen konnte... Gute Wissenschaftler nehmen normalerweise solche Probleme in Angriff, die sie für wichtig und lösbar halten. Denn schließlich ist es ihre Aufgabe, Probleme zu lösen, und nicht bloß, mit ihnen zu ringen... Und das ist genau der Grund, warum einige der wichtigsten biologischen Probleme bisher noch nicht auf der Tagesordnung unserer Forschungsvorhaben erschienen sind...“ [4].

Passt das Ergebnis des Versuchs zur Hypothese, gewinnt sie an Substanz, doch muss ihre Gültigkeit (und

¹ Von einer Doppelblindstudie spricht man dann, wenn z.B. beim Vergleich der Wirksamkeit zweier Medikamente (oder eines Medikaments mit einem wirkungslosen Stoff, einem Placebo) weder der Arzt noch der Patient weiß (beide sind „blind“), welche Tablette welche Substanz enthält.

² Danach und daher dessentwegen.

auch ihre Allgemeingültigkeit) unter allen möglichen Bedingungen – auch von anderen Wissenschaftlern – weiterhin streng überprüft werden. Wenn dann immer noch alles zusammenpasst, wird die Hypothese zur **Theorie**. Sie findet dann, gewöhnlich nach einer Latenzzeit von vielen Jahren, Eingang in die Lehrbücher. Das sichert ihr zwar ein relativ langes Leben, doch sind alle Theorien, auch diejenigen, auf die dieses Buch aufbaut, nicht davor sicher, irgendwann vielleicht doch einmal vom Sockel gestürzt zu werden. Dogmen gibt es in der Wissenschaft nicht.

Zeitigt das Experiment ein klares Ergebnis, das nicht zur Hypothese passt, muss sie verworfen oder zumindest revidiert werden. Das gilt für *alle* Ergebnisse des Experiments. Nur die zur Hypothese „passenden“ Antworten herauszusuchen, ist zwar verführerisch, hat aber nichts mehr mit Wissenschaft zu tun.

Es passiert auch immer wieder, dass ein Versuchsergebnis völlig unerwartet ist (Beobachtung beim Experiment, s. oben) und auch nach Befragung der **Literatur** beim Wissensstand der Zeit nicht einzuordnen ist – sozusagen ein Puzzlestück ohne Puzzle. Trotzdem wird es der Wissenschaftler, wenn er sich seiner Sache sicher ist, veröffentlichen. Irgendwann, nach Monaten oder Jahrzehnten, findet sich das Puzzle dazu. Bis dahin ist das Faktum eines solchen Versuchsergebnisses allerdings wertlos, da „... es seinen Wert nur durch die Idee bekommt, mit der es verbunden ist oder durch die Antwort, die es liefert“ [1].

1.2.2 Zu kompliziert?

Lebendiges, auch eine einzige Zelle, besteht aus unzähligen Komponenten, Reaktionen und Interaktionen. Ist es also ein hoffnungsloses Unterfangen, dieses Knäuel zu entwirren? Offenbar nicht ganz, wie die folgenden Kapitel dieses Buches zeigen. Wie seine anderen biologisch-experimentell arbeitenden Kollegen **vereinfacht** der Physiologe das System, an dem er experimentieren will, und zwar auf ganz verschiedenen Wegen.

Modell und Experiment der Natur

In Säugetieren sind Nervenfasern höchstens 0,015 mm dick. Das machte elektrophysiologische Versuche an ihnen bis vor kurzem äußerst schwierig. Der Tintenfisch hingegen besitzt ein Riesenaxon mit dem 60-fach größeren Durchmesser von etwa 1 mm (► Abb. 1.2). Diese **Modellnervenfaser** erlaubte es schon sehr früh, die grundsätzlichen Vorgänge bei der Nervenregung mit relativ einfachen Methoden zu klären ([9], [11], [12], [15]). Auch der Mechanismus einfacher Lernvorgänge (Habituation und Sensitierung bei polysynaptischen Reflexen) (S.833) hat sich am Modellganglion einer Meeresschnecke (Seehase, *Aplysia californica*) mit seinen großen Nervenzellkörpern und seinen wenigen, gut bekannten Schaltver-

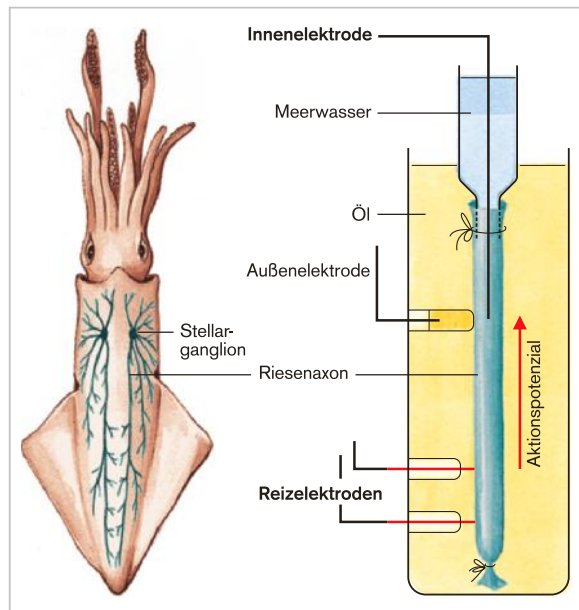


Abb. 1.2 „Modell der Natur“: Riesenaxon des Tintenfisches *Loligo*. Während beim Menschen und bei den meisten Tieren die Nervenfasern weniger als 0,02 mm dick sind, hat das Riesenaxon einen Durchmesser von etwa 1 mm. Dies erlaubt das Einführen einer Silberdraht-Elektrode ins Innere des Axons (Innenelektrode) und ermöglichte es bereits Ende der 1930er-Jahre, die grundsätzlichen Mechanismen der Fortleitung von (hier mit „Reizelektroden“ ausgelösten) Impulsen in Nervenfasern aufzuklären ([9], [11]). Im lebenden Tintenfisch gewährleistet die Dicke des Axons eine sehr rasche Impulsfortleitung und damit eine relativ synchrone Aktivierung der Mantelmuskulatur. Diese Muskeln erzeugen den Wasserstoß, der den Tintenfisch bei Überraschungen rückwärts treibt (aus [2] nach [15] und aus [12]).

bindungen viel unkomplizierter klären lassen ([13], [14]) (► Abb. 1.3) als am hoch komplexen Zentralnervensystem eines Säugetiers mit seinen Milliarden von Nervenzellen.

Genetische Defekte, also etwa das Fehlen eines Hormons oder eines Enzyms, stellen ebenfalls eine Vereinfachung dar, da eine physiologische Funktion ja auch durch ihr Fehlen charakterisiert werden kann. Moderne Methoden der Molekularbiologie haben es sogar möglich gemacht, durch Genmanipulation die Aminosäuresequenz eines Enzyms oder Rezeptors gezielt zu verändern (site-directed mutagenesis), um herauszufinden, welche Anteile der Aminosäuresequenz und der Proteinfaltung z. B. an der Substrat- bzw. Hormonbindung beteiligt sind. Auch das experimentelle Entfernen oder Abschalten eines Gens (**Knock out**), das Einschleusen eines fremden Gens (**Transgen**) in die Keimbahn und weitere Methoden der Genetik und der Molekularbiologie können dazu dienen, die Funktion des jeweiligen Genprodukts, z. B. bei der Lernfähigkeit [16] oder der Entstehung des Bluthochdrucks [21] aufzuklären.

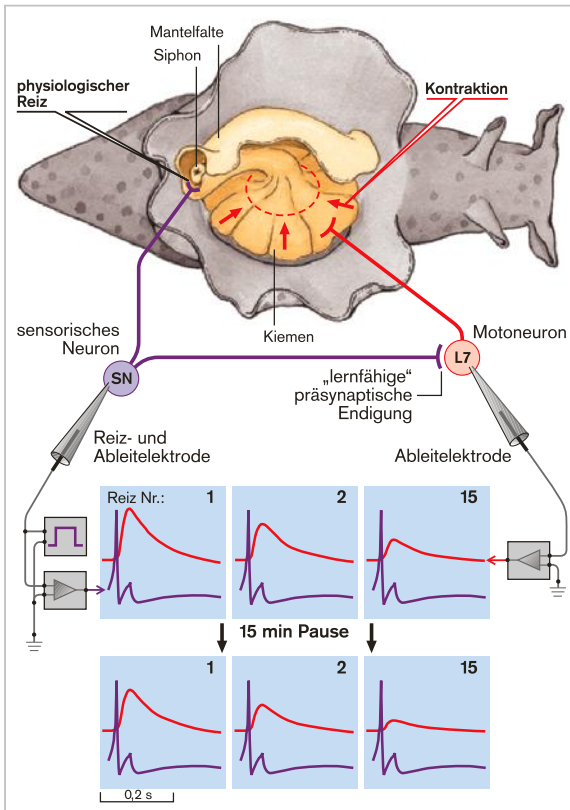


Abb. 1.3 „Modell der Natur“: das Ganglion des Seehaas

Aplysia. Wird der Siphon der Mantelfalte dieser Meeresschnecke durch irgendetwas berührt, so verkleinern sich die Kiemen reflektorisch auf die rot gestrichelte Größe. An diesem Rückziehreflex sind 24 sensorische Neurone, 6 Motoneurone sowie 1 inhibitorisches und 2 exzitatorische Interneurone beteiligt. Die geringe Anzahl dieser Komponenten, die Kenntnis ihrer genauen Lokalisation und die Tatsache, dass sie relativ groß sind, machen den Seehaas zu einem idealen Modell für einfachste Lernvorgänge: Wenn der Reiz z. B. mit Schmerzen verbunden ist, wird die Reflexantwort verstärkt (Sensitisierung), oder aber, wenn der Reiz sich z. B. als unschädlich herausstellt, wird die Antwort abgeschwächt (Habituation). Durch Einstich einer Reiz-(und Ableit-)Elektrode in eines der beteiligten sensorischen (SN) und einer Ableitelektrode in eines der motorischen Neurone (L7) kann die Habituation auf Einzelneuron-Ebene registriert werden: Auf den Reiz Nr. 1 (violette Kurve, obere Reihe von Registrierungen) erfolgt die maximale Reflexantwort (rote Kurve). Wird der Reiz alle 10 s wiederholt (Reiz Nr. 2 bis 15), so wird die motorische Antwort zunehmend kleiner. Auch noch 15 min nach diesem „Training“ hat Reiz Nr. 1 (unten) einen kleineren Effekt als Reiz Nr. 1 im „untrainierten“ Zustand (oben). Das Neuron SN hat „gelernt“, weniger Transmitter freizusetzen: akute Habituation. Bei chronischem Training (Tage bis Wochen) vermindert sich außerdem die Anzahl der sensorischen Neurone, die zu den Motoneuronen synaptischen Kontakt haben. Damit steht ein einfaches, gut definiertes Modell zur Verfügung, mit dem auch die molekularen Mechanismen eines solchen Lernvorgangs untersucht werden können (nach [13], [14]).

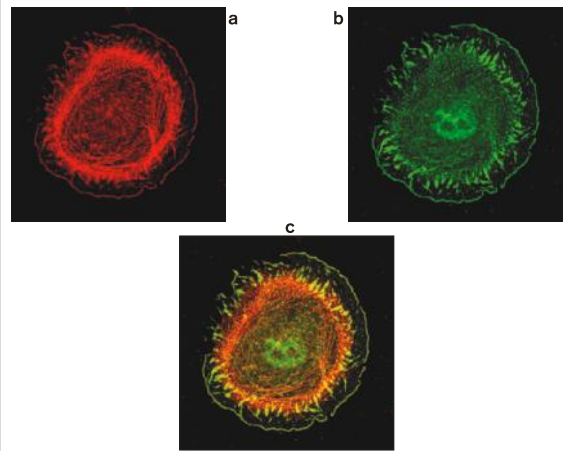


Abb. 1.4 Nachweis der Kolokalisation zweier Proteine in einer Zelle. Das Aktinzytoskelett in Säugerzellen ist an einer Vielzahl fundamentaler Prozesse wie z. B. der Zellmigration und Zelladhäsion beteiligt. Dabei wird die zielgerichtete Bildung der Aktinfasern durch andere Proteine reguliert. Eines davon ist VASP (*va sodilator-s stimulated p hosphoprotein*). Die Abbildung zeigt zwei immunfluoreszenzmikroskopische Aufnahmen desselben Mausefibrinblasten (70 µm Durchmesser), wobei an VASP ein grün fluoreszierender (a) und an Aktin ein rot fluoreszierender (b) Ligand gekoppelt ist. Im Bild c sind die Bilder a und b übereinander gelegt. Die Gelbfärbung einiger Zellbestandteile in c zeigt an, dass VASP und Aktin dort gleichzeitig lokalisiert sind, was deren Interaktion nahe legt. (Aufnahmen: Peter Benz)

Die Entschlüsselung der etwa 20 000 bis 25 000 menschlichen Gene (**Genom**) ist in den letzten Jahren praktisch vollständig gelungen. Diese genetische Information wird von der Zelle in die jeweilige m(essenger)-RNA umgeschrieben (Transkription), die wiederum zur Synthese der entsprechenden Proteine (Translation) benutzt wird. Durch alternatives mRNA-Splicing und posttranslationale Modifikation der Primärproteine können aus ein und demselben Gen zahlreiche verschiedene Proteine entstehen. Insgesamt rechnet man beim Menschen mit über einer halben Million unterschiedlicher Proteine. Die Gesamtheit der Proteine z. B. in einer Zelle oder in einem Lebewesen unter definierten Bedingungen und zu einem bestimmten Zeitpunkt wird **Proteom** genannt, dessen Entschlüsselung im Mittelpunkt der gegenwärtigen biomedizinischen Forschung steht. Im Gegensatz zum Genom ist die Zusammensetzung des Proteoms ständigen Änderungen unterworfen. Dazu kommt, dass viele dieser Proteine miteinander interagieren. Gleiche Lokalisation der Proteine ist Voraussetzung für eine solche Interaktion. Proteinspezifische Anfärbung mit Immun-Fluoreszenzfarbstoffen unterschiedlicher Farbe und deren in jeder Zellschicht scharfe Abbildung, z. B. mit konfokalen Laserscanning-Mikroskopen, erlauben es, solche Kolokalisationen zu zeigen (s. ► Abb. 1.4).

Zerlegen vereinfacht

Der Physiologe **isoliert** z. B. ein Organ aus dem zu komplexen Organismus, eine Zelle aus dem Organ, bestimmte Organellen (z. B. Mitochondrien oder Stücke der Zellmembran) aus der Zelle. Will er nur ein bestimmtes Protein, etwa ein Enzym oder einen Ionenkanal der Zellmembran, untersuchen, so **reinigt** er das Protein von allen anderen Zellbestandteilen. Das Enzym kann er dann im Reagenzglas oder in der Fotometerküvette untersuchen, das Kanalprotein in eine künstliche Lipidmembran einsetzen und dort die Kanaleigenschaften (S.50) studieren. Hier arbeitet er also **in vitro** (im Glas) und nicht mehr **in vivo** (im lebenden Organismus). Ist das Organ vom Körper, die Zelle vom Organ oder die Zellmembran von der Zelle isoliert, kann die Flüssigkeit, mit der das Organ künstlich durchströmt wird bzw. in der die Zelle oder die Membran schwimmt, vom Experimentator **vorgegeben** werden. Das ist deswegen eine Vereinfachung, weil dadurch die vielen unbekannten Variablen, z. B. die zahlreichen Komponenten des Bluts, eliminiert und durch die bekannten Eigenschaften der gewählten Lösung ersetzt werden. Es können also z. B. der pH-Wert, die Osmolalität, die K^+ -Konzentration und der Sauerstoffpartialdruck als **Konstanten vorgewählt** werden, während eine andere Größe, etwa das Zellpotenzial, z. B. in Abhängigkeit von der Ca^{2+} -Konzentration gemessen wird.

Das Modell Zellkultur

Aus dem intakten Organismus isolierte Zellen können in vitro weitergezüchtet werden (**Primärkultur**), doch verändern sie dabei oft ihre Eigenschaften und sterben dann ab. Will man über Monate und Jahre an Zellen mit weitgehend konstanten Eigenschaften forschen, bedient man sich Zelllinien, die unsterblich (**immortal**) sind, d. h. die sich immer wieder teilen, ohne dabei wesentlich zu „altern“. Solche Zellkulturen entstammen bestimmten Tumoren oder wurden durch Virusinfektion immortalisiert. Obwohl allein schon diese Immortalität zeigt, dass sich die Summe ihrer Eigenschaften von der einer „normalen“ Leber-, Nerven- oder Muskelzelle unterscheidet (und daher die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse hier besonders sorgfältig geprüft werden muss), können an solchen Zellen viele prinzipielle Fragen der Zellphysiologie geklärt werden.

Passen die Rädchen schließlich zusammen?

Lesen wir nochmals bei Claude Bernard nach: „...wenn man einen lebenden Organismus auseinander nimmt, indem man seine verschiedenen Teile isoliert, tut man das nur zur Erleichterung der experimentellen Analyse und keineswegs, um sie getrennt zu verstehen. In der Tat, will man einer physiologischen Eigenschaft ihren Wert und ihre wirkliche Bedeutung zumessen, muss man sie immer auf das Ganze beziehen und darf endgültige Schlussfolgerungen nur im Zusammenhang mit ihren Wirkungen auf das Ganze ziehen...“ [1]. Das war also das ursprüngliche Ziel der Wahl eines Modells, der Griff zur Zellkultur, der Untersuchung in vitro. Je größer allerdings, besonders in letzterem Fall, die Vereinfachung war, desto weiter hat sich der Physiologe vom lebenden Organismus entfernt und desto vorsichtiger muss er sein, die Einzelergebnisse auf ihn zu **übertragen**. Je größer der Eingriff des Experimentators war, desto mehr besteht die Gefahr, dass er nur die Folgen seines Eingriffs, also **Artefakte** misst, die mit der gesuchten physiologischen Funktion gar nichts zu tun haben. Auf der anderen Seite besteht keinerlei Chance, die eigentlichen zellulären und molekularen Mechanismen des Körpers, und das schließt auch so komplexe geistige Leistungen wie etwa das Gedächtnis mit ein, am intakten Organismus zu klären. In Zukunft wird es die größte Herausforderung für die Physiologie werden, die unendlich vielen Daten, die auf zellulärer, subzellulärer und molekularer Ebene gewonnen werden, wieder zu einer Gesamtschau der Physiologie des Menschen zusammenzusetzen.

Kann Leben am Computer erforscht werden?

Ja und nein. Ja, weil er riesige Datenmengen auswerten kann, zu deren Bearbeitung unsere Lebensspanne oft nicht ausreichen würde. Ja, weil mit ihm sehr rasch viele Kombinationen bekannter Einzelfunktionen des Organismus theoretisch „ausprobiert“ werden können. Das heißt, mit ihm lassen sich aus einzelnen Beobachtungen und experimentellen Befunden hypothetische Vorhersagen machen. Er kann also **Bekanntes (Gespeichertes)** neu kombinieren und beim Experimentieren am lebenden Organismus helfen, große Datenmengen rasch zu erfassen und zu übersichtlichen Zahlen zu kondensieren. Was er natürlich nicht kann, ist bekannte oder unbekannte Fakten, die nicht gespeichert sind, berücksichtigen. Die Wirkung einer erstmalig aus dem Blut isolierten Substanz z. B. oder eines neuartigen chemischen Stoffes auf die Zelle oder den Gesamtorganismus kann nur im Experiment an der Zelle bzw. am Tier eruiert werden, nicht am Computer.

1.3 Ob Zelle oder Organismus: ein offenes System mit innerem Milieu

1.3.1 Die Autonomie der Zelle

Die Grenze zwischen Ordnung und Unordnung

Schon für einen Einzeller, also etwa eine Amöbe (► Abb. 1.5) gilt es, zwei für sein Überleben notwendige, aber prinzipiell gegensätzliche Anforderungen zu erfüllen: Einerseits muss er die „**Ordnung**“ dessen, was Leben ausmacht, gegen die „**Unordnung**“ der unbelebten Umgebung abschotten, andererseits ist er als – sowohl im thermodynamischen als auch im kommunikativen Sinn – „**offenes System**“ auf den Austausch von Wärme, Sauerstoff, Nahrungs- und Abfallstoffen sowie von Informationen mit seiner Umgebung angewiesen. Für das Abschotten sorgt die **Zellmembran**, deren hydrophobe Eigenschaften

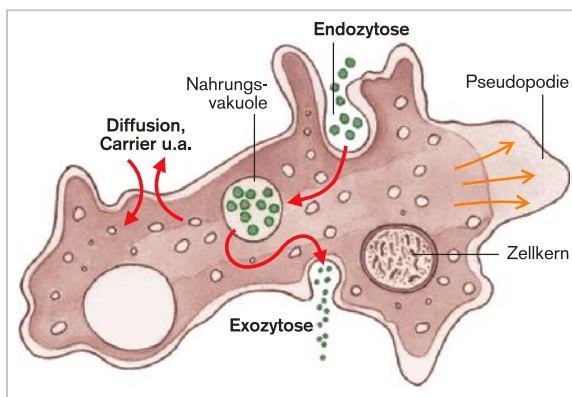


Abb. 1.5 Versorgung und Entsorgung der Zelle. Ein Einzeller wie die Amöbe lebt im Wasser (manche auch als Parasiten in der wässrigen Umgebung des menschlichen Darms: Amöbenruhr!); er nimmt daraus Sauerstoff und Nahrung auf und gibt dorthin seine Abfallstoffe ab. Das Milieu, in dem er lebt, ändert sich dadurch praktisch nicht, da es unendlich viel größer ist als er selbst. Im Gegensatz dazu sind die Zellen in menschlichen Körper von einem Extrazellulärraum (S. 444) umgeben, der sogar kleiner als das Volumen dieser Zellen ist. Hier übernehmen Organe die Funktion der Sauerstoff- und Nahrungsaufnahme und der Ausscheidung (s. auch ► Abb. 1.6) und erhalten so das „innere Milieu“ [1]. Beim genaueren Hinsehen erkennt man auch schon in der Amöbe spezialisierte Zellorganellen, wie z. B. eine Nahrungsvakuole, in die größere Nahrungspartikel per Endozytose aufgenommen werden und aus der Unverdauliches per Exozytose wieder abgegeben wird, beides Mechanismen, die viele Zellen des menschlichen Körpers zur Aufnahme bzw. Abgabe von Eiweißmolekülen benutzen (Abb. 2.5) (S. 46). Durch Ausstülpfen von Pseudopodien kann sich der Einzeller auch bewegen, was Fibrozyten, die in eine Wunde einwandern, oder Leukozyten, die sich auf eingedrungene Bakterien zubewegen, im Körper ebenfalls tun.

die wässrigen Lösungen außerhalb und innerhalb der Zelle vor der tödlichen Vermischung bewahren. Für die „Durchlässigkeit“ der Membranbarriere sorgen vor allem in ihr eingebaute Proteinmoleküle: zum einen die sog. **Rezeptoren**, die dem Empfang und der Weitergabe von Informationen aus der Umwelt dienen; zum anderen besitzt die Membran **Transportproteine**, also Poren, Carrier und „Pumpen“ (S. 49). Die Durchlässigkeit der Membran ist **selektiv** und häufig **geregelt**. So werden viele für den Zellstoffwechsel wichtige Substrate, z. B. D-Glucose und L-Aminosäuren, aktiv in die Zelle transportiert; mit L-Glucose und D-Aminosäuren hingegen kann die Zelle wenig anfangen; konsequenterweise werden solche inerten Stoffe meist auch nicht durch die Zellmembran transportiert. Auch Ionenkanäle, -pumpen und -carrier sind meist hoch spezifisch und, je nach Bedarf der Zelle, mehr oder weniger aktiviert.

Die Umwelt des Einzellers

In einem See oder im Ozean umgibt den Einzeller ein weitgehend **gleich bleibendes Milieu**; es verändert sich praktisch nicht, wenn er sich daraus versorgt und nicht mehr Verwertbares dorthin abgibt. Solange er überhaupt lebt, d. h. die Ordnung von Struktur und Funktion (Synthese- und Energiestoffwechsel, Ionengradienten etc.) aufrechterhalten kann, ist er **autonom**. Ja, er ist mittels seiner Rezeptoren und seiner Beweglichkeit (Pseudopodien, Geißeln) sogar in der Lage, auf Änderungen der Umwelt, z. B. der Nährstoffkonzentration, mit gezielten Bewegungen zu reagieren bzw. ein geeigneteres Milieu aufzusuchen. Diese Autonomie der Einzelzelle geht im vielzelligen Organismus mit seinen spezialisierten Organen weitgehend verloren. Was dafür gewonnen wird, ist eine größere Leistungs- und Überlebensfähigkeit sowie ein erhöhter Aktionsradius. Augenfälligstes Beispiel dafür ist die Entwicklung von Lebewesen, die das Meer verlassen konnten und zu Landbewohnern geworden sind.

1.3.2 Das Meer in uns: Milieusicherung durch Spezialisierung

Auch jede der etwa 70 Billionen Zellen unseres Körpers ist auf ein Milieu mit weitgehend konstanten Eigenschaften angewiesen. Ganz im Gegensatz zur Situation des Einzellers im Wasser ist aber das Volumen der **extrazellulären Flüssigkeit**, in der unsere Zellen „schwimmen“, nicht nur nicht unendlich größer, sondern sogar deutlich kleiner als das Gesamtvolumen dieser Zellen (S. 444). Angesichts der ununterbrochenen Inanspruchnahme dieser Flüssigkeit für die Ver- und Entsorgung der Zellen bedarf es daher großer Anstrengungen, dieses **innere Milieu** zu erhalten. Beteiligt an dieser Milieusicherung oder **Homöostase** sind fast alle Organe und Organsysteme, von denen dieses Buch handelt (► Abb. 1.6). Gleichzeitig haben Organe die Abschottungs- und Austauschfunktionen

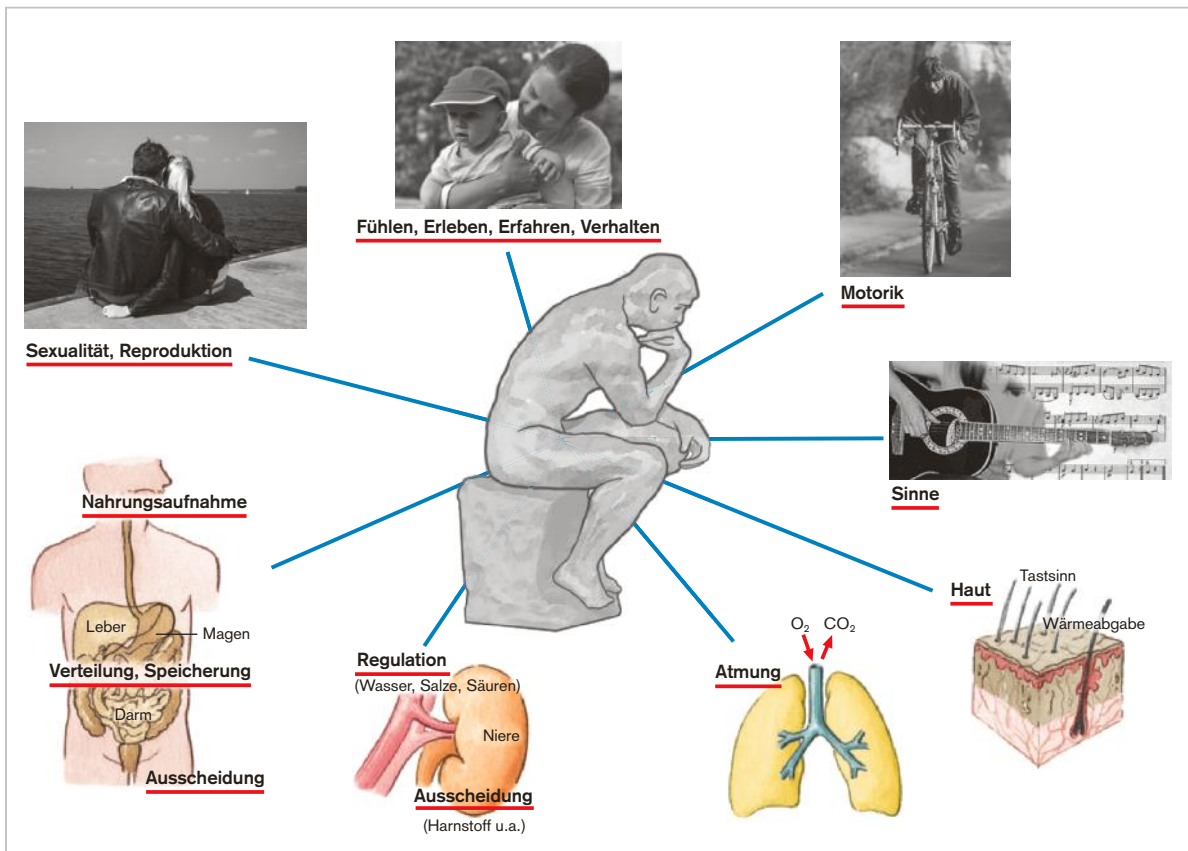


Abb. 1.6 Ob Herz, Gefäße, Lunge, Niere, Magen, Darm, Leber, Muskeln, Haut, Genitalien, Hormondrüsen, Nerven oder Gehirn, alle stehen sie entweder im Dienste der Homöostase, also der Konstanthaltung des „inneren Milieus“ [1], oder im Dienste der Arterhaltung, wozu Partnerwerbung und Schwangerschaft ebenso gehören wie die körperliche und seelische Entwicklung des Kindes. Beim Menschen lassen sich das Erleben von Musik, die Freude über schöne Bilder, die Neugierde des Wissenschaftlers oder gar das Fragen nach dem „Sinn des Lebens“ im religiösen Glauben in die beiden genannten Kategorien allerdings nur recht mühsam einordnen. Das soll auch hier nicht geschehen. (Linkes Foto: Alexandra Schmidt; mittleres und Gitarrenfoto: Astried Rothenburger, rechtes Foto: Stefan Silbernagl)

gegenüber bzw. mit der Umwelt übernommen. Den großen Vorteilen eines solchen Staates von spezialisierten Zellgruppen, also u.a. der großen Unabhängigkeit nach außen, steht als ein wesentlicher Nachteil die **gegenseitige Abhängigkeit der Organe und Organsysteme** gegenüber. Fällt ein wichtiges davon aus, ist der ganze Organismus vom Tode bedroht.

1.3.3 Ungeregeltes Leben gibt es nicht

Integration durch Infrastruktur

Sinnvoll kooperieren können die spezialisierten Organe des Körpers nur, wenn ihre Funktionen aufeinander abgestimmt sind. Als Infrastruktur stehen dazu vor allem das **Nervensystem** und das **Kreislaufsystem** zur Verfügung. Die rasche **Kommunikation** über Nervensignale wird dabei ergänzt durch die langsamere Übermittlung humora-

ler Signale auf dem Blutweg. Dieser ist darüber hinaus auch der Verkehrsweg für den **An- und Abtransport** unzähliger anderer Substanzen, seien es Nahrungs- oder Abfallstoffe, Roh- oder Fertigprodukte der zellulären Synthese oder der fast überall benötigte Sauerstoff. Um z. B. ihn auch unter wechselnder Belastung (etwa der Skelettmuskulatur) in ausreichender Menge (aber ohne gleichzeitige Energieverschwendung) anzuliefern, bedarf es der **funktionellen Integration** einer ganzen Palette von Einzelfunktionen: Atemtiefe, Atemfrequenz, Blutvolumen, Blutdruck (mit den Einzelkomponenten Herzschlagvolumen, Herzfrequenz und Gefäßweite), Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration im Blut sind die wichtigsten davon. Schon dieses eine Beispiel zeigt, dass Leben (übrigens auch das des Einzellers) ohne **Steuerung** und darüber hinaus auch ohne **Regelung** nicht existieren kann ([8], [20]).

Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser

Mit **Steuerung** ist das gemeint, was ein Seemann macht, wenn er den Hafen verlassen hat: Er steuert das Schiff in die Himmelsrichtung, in der sein Ziel liegt. Wenn Karte und Kompass sehr präzise sind, das Schiff unterwegs auf keine Hindernisse trifft und der Kapitän Strömungen und Windrichtungen in seine Kursberechnung mit einbezogen hat, sollte er ohne weitere Steuerbewegung sein Ziel erreichen. Diese Bedingungen sind aber gewöhnlich nicht erfüllbar. Der Kapitän wird daher wiederholt die gewünschte Position mit der tatsächlichen vergleichen und bei Abweichungen den Kurs korrigieren. Hier wird die Steuerung also durch eine **Rückmeldung** des Erreichten ergänzt. Eine Steuerung mit einer in sich geschlossenen **Informationsschleife** nennt man **Regelung**. Zu einem solchen **Regelkreis** (► Abb. 1.7) gehört der **Regler**, dem das Regelziel (**Sollwert**) vorgegeben wird und von dem aus Funktionen (**Stellglieder**) zur Erreichung dieses Ziels angesteuert werden. Den Kreis schließen **Sensoren** oder **Fühler**, die den tatsächlichen Wert oder **Istwert** der zu regelnden Größe laufend messen und an den Regler zurückmelden, wo der Istwert mit dem Sollwert verglichen und von wo aus nachgeregelt wird, wenn **Störgrößen** den Istwert verändert haben.

Regler, die eine Größe konstant halten sollen, heißen **Halteregler**. Bei ihnen sind es die **Störgrößen**, die Abweichungen des Istwertes vom Sollwert verursachen und damit die Stellglieder aktivieren. Im Organismus ist der Sollwert allerdings selten eine unveränderliche Konstante, sondern kann „verstellt“ werden, wenn übergeordnete Bedürfnisse dies erfordern. In diesem Fall ist es die Sollwertverstellung, also die **Führungsgröße** (► Abb. 1.7), die ein Abweichen des Istwertes vom Sollwert bewirkt und damit die Stellglieder aktiviert. Hier folgt die Regelung der Führungsgröße (und nicht der Störgröße), sodass man in diesem Fall von **Folge-** oder **Servoregelung** spricht. Die Verstellung der geregelten Muskellänge durch die γ -Motoneuronen (S. 830) ist ein physiologisches Beispiel dafür.

Die großen **Vorteile der Regelung** gegenüber der einfachen Steuerung sind zum einen, dass die Komponenten der Steuerung relativ **ungenau** arbeiten dürfen, ohne dass der Sollwert (zumindest im Mittel) verfehlt wird (selbst ein unpräziser Steuermann kann sein Ziel – wenn auch nur im Zickzackkurs – erreichen); zum anderen können unerwartete Störgrößen bei der Regelung berücksichtigt werden (in obigem Beispiel ein Sturm auf hoher See oder, bei der Konstanthaltung des Blutdrucks etwa, ein Blutverlust).

Geregelt sind im Körper nicht nur relativ einfache Größen wie Blutdruck, Zell-pH-Wert, Muskellänge und die Glucosekonzentration im Plasma, sondern auch – und gerade – so komplexe Abläufe wie Befruchtung, Schwangerschaft, Wachstum, Organdifferenzierung, Nahrungsaufnahme und -verdauung sowie die Verarbeitung von Sinnesreizen und die motorische Aktivität der Skelettmuskulatur.

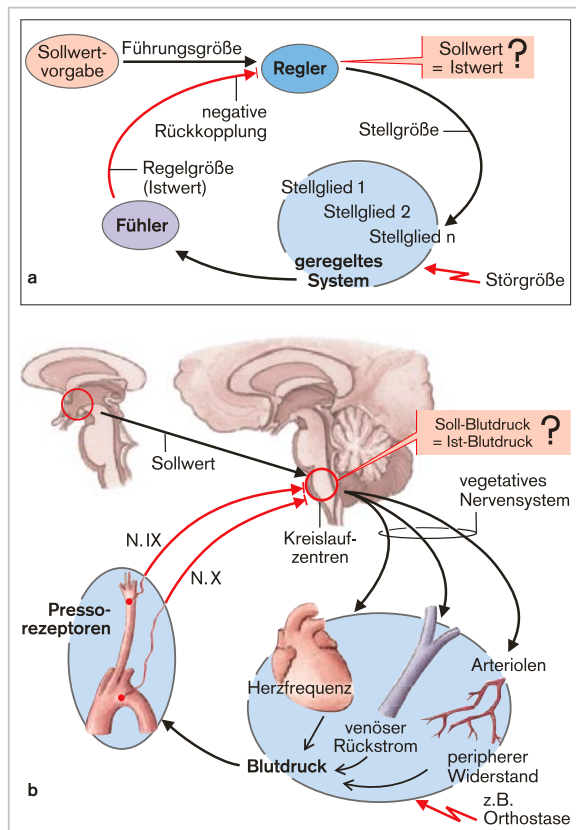


Abb. 1.7 Regelkreis.

a Die prinzipiellen Komponenten eines Regelsystems, das (als wesentlicher Unterschied zu einer Steuerung) eine Rückkopplungsschleife (Feedback) enthält, deren Istwert (Regelgröße) vom Regler mit dem Sollwert (Führungsgröße) verglichen wird. Abweichungen des Istwertes vom Sollwert, die durch Störgrößen entstehen, werden vom Regler mit einer Stellgröße beantwortet, die den Istwert mittels Stellgliedern dem Sollwert nähert (s. auch ► Abb. 1.8). In der Natur gibt es Regelkreise, seit es Leben gibt. Als wichtigste Mechanismen der Homöostase wurden sie allerdings erst in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts voll erkannt ([8], [20]).

b Die akute Regulation des Blutdrucks ist eines der unzähligen Beispiele für die Regelkreise im Körper, die z. T. eng miteinander vernetzt sind.

latur. Solche Regelprozesse können, wie etwa bei einer gezielten Bewegung, nur Millisekunden dauern oder sich, wie beim Wachstum, über viele Jahre hinziehen. Kompliziert wird die Situation dadurch, dass die Regelkreise im Körper häufig miteinander verzahnt sind. Die Vermaschung der Kreislauf- mit der Atmungsregulation sowie die der Regelung des Natriumbestands und des Blutvolumens sind Beispiele dafür.

1.3.4 Rückkopplung kann negativ oder positiv sein

Die negative Rückkopplung: An/Aus ist zu primitiv

In den oben beschriebenen Regelkreisen wird ein (im Vergleich zum Sollwert) zu kleiner (bzw. zu großer) Istwert mit einer Verstärkung (bzw. Abschwächung) des Signals beantwortet. Wegen dieser „Vorzeichenumkehr“ im Regelzentrum spricht man in diesem Fall von negativer Rückkopplung. Mit mehr oder weniger großen, wellenförmigen Abweichungen kann damit ein im Mittel konstanter Istwert eingehalten werden (► Abb. 1.8a). Beim plötzlichen Auftreten einer Störgröße sind die Abweichungen besonders groß, doch ebbensie in einem **stabilen Regelsystem** bald wieder ab. Solche Schwankungen können nur wenige Prozent betragen, in anderen Fällen aber auch recht beträchtlich sein. So schwankt der Blutzuckerspiegel im Zusammenhang mit den Mahlzeiten etwa um den Faktor 2. Offenbar soll eine intakte Blutzuckerregulation nur gefährliche, also besonders niedrige oder hohe Werte (Hypo- bzw. Hyperglykämie) sowie v.a. chronische Abweichungen verhindern.

Die einfachste Form eines technischen Regelkreises mit negativer Rückkopplung ist die eines Heizkörpers, dessen

Heißwasserzufluss über ein Ventil oder über eine Umwälzpumpe von einem Zimmerthermostat beim Über- und Unterschreiten einer vorgewählten Temperatur ab- bzw. angedreht wird. Im Mittel wird die Zimmertemperatur dadurch zwar etwa auf dem gewünschten Wert gehalten, doch ergeben sich große **Schwankungen** durch die **Trägheit** des Systems, da der Heizkörper auch ohne Zufluss noch lange Wärme abstrahlt und die Wiederaufwärmung ebenfalls einige Zeit braucht. Diese Schwankungen können dadurch gedämpft werden, dass

- a) der Zuflusshahn statt an/aus nur **graduell** gedrosselt bzw. geöffnet wird und/oder
- b) die jeweilige Gegensteuerung schon einsetzt, **bevor** die erwünschte Temperatur erreicht ist.

In der einen oder anderen Form sind solche Regelkreise auch im Organismus verwirklicht. Ein besonderes Problem ist das Auftreten von in ihrer Intensität stark unterschiedlichen Störgrößen, im Heizungsbeispiel etwa das Offenbleiben eines Fensters; trotz (a) und (b) kommt es dabei zu besonders hohen Istwertschwankungen. Hier wäre es hilfreich, wenn der Sensor nicht den Istwert selbst, sondern das **voraussichtliche Ausmaß der Istwertänderung** abschätzen könnte; ein Maß dafür ist die Geschwindigkeit der Änderung (im Beispiel °C/min). Je größer die Störgröße, umso steiler verlief dann die Ist-

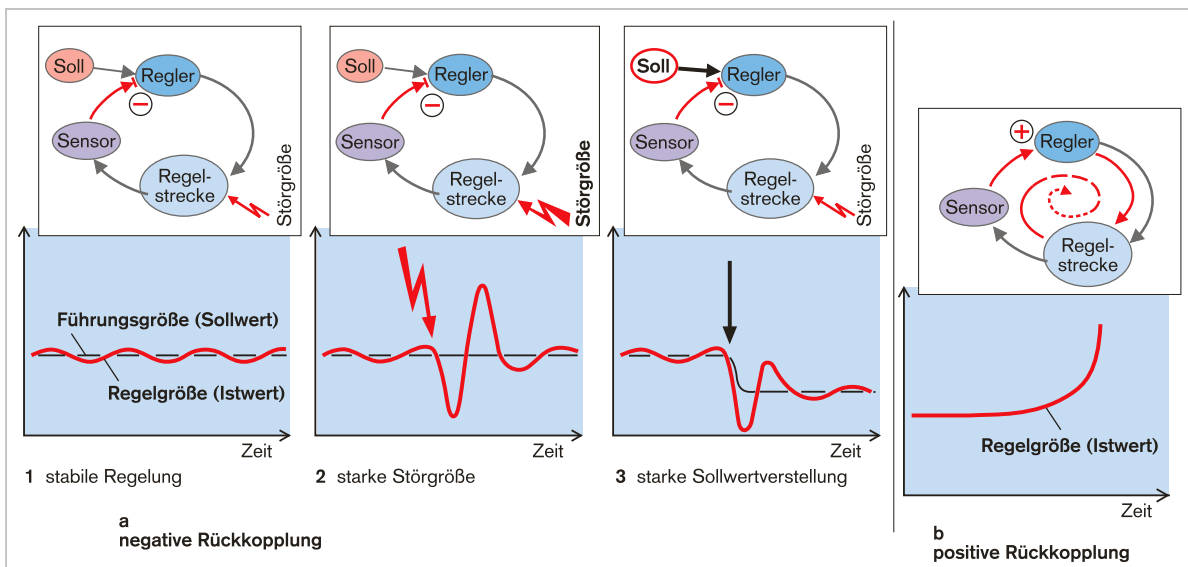


Abb. 1.8 Negative und positive Rückkopplung.

- a Bei der negativen Rückkopplung hält der Regler den Istwert möglichst nahe am Sollwert, doch sorgen Störgrößen (s. auch ► Abb. 1.7) immer wieder für Abweichungen, die „negative“ Nachregelungen in der Gegenrichtung auslösen, sodass der Istwert wellenförmig um den Sollwert schwankt (1). Bei besonders ausgeprägten Störgrößen (2) oder bei plötzlicher Verstellung des Sollwertes (3) kommt es initial zu relativ starken Abweichungen, doch flacht die Welle bei stabiler Regelung in der Folge rasch wieder ab (Dämpfung).
- b Bei der positiven Rückkopplung wirkt eine Abweichung des Istwertes vom vorherigen Istwert (hier gibt es keinen Sollwert) als „positiver Reiz“ für eine noch größere Abweichung, sodass es zu einer Selbstverstärkung in diesem Regelkreis kommt. Physiologische Beispiele der positiven Rückkopplung sind im Text genannt. Als Teufelskreis (Circulus vitiosus) ist die positive Rückkopplung allerdings auch wesentlich am Fortschreiten von Krankheiten beteiligt.

wertänderung und umso stärker wäre folglich die Gegensteuerung.

Im Organismus können Messgrößenänderungen durch **Rezeptoren (Sensoren)** registriert werden, die relativ rasch adaptieren und damit auch **differenziell** arbeiten können (**PD-Rezeptoren**) (S. 709). Typische Beispiele dafür sind die Kaltrezeptoren (Thermoregulation) (S. 577) und die arteriellen Pressosensoren (► Abb. 1.7) (akute Blutdruckregulation, Abb. 1.7) (S. 241). Letzteres Beispiel zeigt auch den **Nachteil der Differenzialeigenschaften** eines Rezeptors im Regelkreis: Sehr langsame, aber stetige Änderungen, wie etwa die Entwicklung eines arteriellen Hochdrucks (Hypertonie), können der Registrierung und damit der Regelung entgehen, ja rasche Blutdrucksenkungen bei einem Patienten mit Hypertonie werden sogar mit einer Wiederaanhebung des Drucks beantwortet. Für die langfristige Blutdruckregulation sind also andere Regelkreise erforderlich, wie z. B. in Kap. 6.6.2 (S. 241), Kap. 10.11 (S. 434), und Kap. 11.4.4 (S. 451) beschrieben.

► **Regelung durch Verhalten.** Auch wenn wir gesund sind, ist unsere körpermiterne Thermoregulation überfordert, wenn wir z. B. versuchen, eine arktische Nacht in Hemd und Hose bzw. im Sommerkleid im Freien zu überleben; hier befinden wir uns außerhalb der **Regelbreite** der Thermoregulation. Die Regelbreite wird erhöht, wenn das **Verhalten** als Stellglied in den Regelkreis mit einbezogen wird. Viele Tiere haben in der Evolution „gelernt“, sich in Höhlen vor Kälte oder Hitze zu schützen, der Mensch hat darüber hinaus Heiz- und Kühlsysteme entwickelt, um seine Umgebungstemperatur im Regelbereich seiner internen Thermoregulation zu halten. Andere Störgrößen unserer körpermiternen Regelung sind allerdings so neu, dass wir erst noch lernen müssen, uns richtig zu verhalten. Die zu hohe Kochsalz- und Fettaufnahme mit der Nahrung in westlichen Industrieländern z. B. überfordert offenbar häufig die Regelkreise für die Kochsalzbilanzierung bzw. die des Körpergewichts; Hochdruck (S. 448) bzw. Fettsucht (S. 567) sind oft die Folge.

Die positive Rückkopplung: Knalleffekte und Katastrophen

Von positiver Rückkopplung spricht man, wenn die Erhöhung des Istwerts über die Rückkopplungsschleife **verstärkt** wird (► Abb. 1.8b). Während die oben genannte negative Rückkopplung ja den Istwert möglichst konstant halten sollte, ihn also bei einem Anstieg wieder erniedrigte, dient die positive Rückkopplung der **Selbstverstärkung** des ursprünglichen Steuerbefehls. Drei physiologische Beispiele dazu:

- Im Dünndarm (S. 537) katalysiert Trypsin die Trypsinbildung aus Trypsinogen: **Autokatalyse**.
- Eine Depolarisation der Nerven- und Muskelzelle erhöht die Membranleitfähigkeit für Na^+ ; der dadurch erhöhte Na^+ -Einstrom depolarisiert die Zellmembran etc (S. 95).
- Luteotropes Hormon (LH) erhöht die Synthese von Östradiol. Kurz vor der Mitte des Menstruationszyklus erhöht Östradiol aber auch umgekehrt die LH-Freisetzung, sodass der für die Ovulation notwendige sehr rasche LH-Anstieg zustande kommt (s. Abb. 15.1) (S. 640).

Solche positiven Rückkopplungsmechanismen müssen von außerhalb der Schleife her unterbrochen werden: im ersten Beispiel durch das Aufbrauchen des Trypsinogens, im zweiten durch die depolarisationsbedingte Inaktivierung der Na^+ -Kanäle (S. 97) und im dritten vermutlich durch Veränderungen an den Östradiolrezeptoren der Hypophyse (S. 603) oder des Hypothalamus (S. 642).



Unter **pathologischen Bedingungen** führen solche positiven Rückkopplungsschleifen in einem **Circulus vitiosus** häufig zur Katastrophe, wenn sie nicht rechtzeitig vom Arzt unterbrochen werden. Ein beginnender **Kreislaufchock** (S. 255) etwa kann mehrere solcher Teufelskreise auslösen, darunter den folgenden: Blutdruckabfall → Hypoxie und Azidose → Myokardkontraktion gestört → Herzkraft sinkt → Blutdruck sinkt noch stärker usw. Auch **Gewöhnung** und **Sucht** (Rauchen, Alkohol, Tranquilizer, Rauschgifte) entstehen in der positiven Rückkopplungsschleife eines Teufelskreises, der, wenn man vielleicht vom Rauchen absieht, oft auch noch in einen sozialen Teufelskreis einmündet.



Zusammenfassung Kap. 1

Wer liest schon Einleitungen?

Ausgehend von Beobachtungen, stellt der naturwissenschaftlich arbeitende Physiologe eine **überprüfbare Hypothese** auf; zu ihr macht er **Experimente** mit gezielter **Fragestellung**, wobei das Bezweifeln der eigenen Hypothese wichtigstes Prinzip ist. **Korrelation** z. B. muss auf **Kausalität** überprüft werden. Eine gezielte Beobachtung kann eine Art Experiment sein, ebenso wie ein unerwartetes Versuchsergebnis eine Beobachtung sein kann. Jedes Experiment muss von einem **Kontrollexperiment** begleitet sein, und **Versuchswiederholungen** verringern die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis zufällig war. Widerspricht das Ergebnis der Hypothese, muss sie verworfen werden; wird sie bestätigt, kann sie nach eingehender Überprüfung zur **Theorie** werden.

Neben der Beobachtung am **Patienten** ist die **Tierphysiologie** die wichtigste Quelle, aus der die Physiologie des Menschen schöpft. Die Komplexität des Organismus zwingt den Physiologen zu Vereinfachungen, will er aussagekräftige Ergebnisse erhalten; „**Modelle der Natur**“ und das **Arbeiten in vitro** sind zwei der Möglichkeiten. Fehlschlüsse und Artefakte sind es, die die Resynthese der Einzelbefunde erschweren. Schließlich muss die **Übertragbarkeit** der Befunde vom Tier oder gar von der Zellkultur auf den Menschen streng geprüft werden.

Die **Zellmembran** hat zugleich Schutz- und Austauschfunktion: Sie verhindert einerseits die Vermischung von äußerem Milieu und Zellinnerem, andererseits muss der **Zelle** als **offenem System** chemische Energie zugeführt werden, und gleichzeitig müssen Endprodukte die Zelle verlassen können. Spezialisierte Proteine der Membran **transportieren selektiv** und dem Bedarf angepasst anorganische Ionen und organische Substanzen, und Rezeptorproteine dienen der **Signaltransduktion**.

Während ein **Einzeller** autonom ist, sind es beim **Vielzeller** die **Organe**, die die Barriere-, Austausch- und Kommunikationsfunktion übernehmen, wobei die Autonomie der Zelle einer erhöhten Unabhängigkeit und Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus geopfert wird. Für die Sicherung des inneren Milieus der Zelle sorgen die **homöostatischen Regulationsmechanismen** des Körpers; dabei sind **Nervensystem** und **Kreislauf** die Signal- und Transportwege. Die beteiligten Komponenten der Homöostase werden vor allem durch negative **Rückkopplungssysteme** geregelt, die Regelbreite wird durch **Verhalten** erweitert. **Positive Rückkopplung** ist ein physiologischer Verstärkermechanismus, der als pathologischer Teufelskreis katastrophal sein kann.

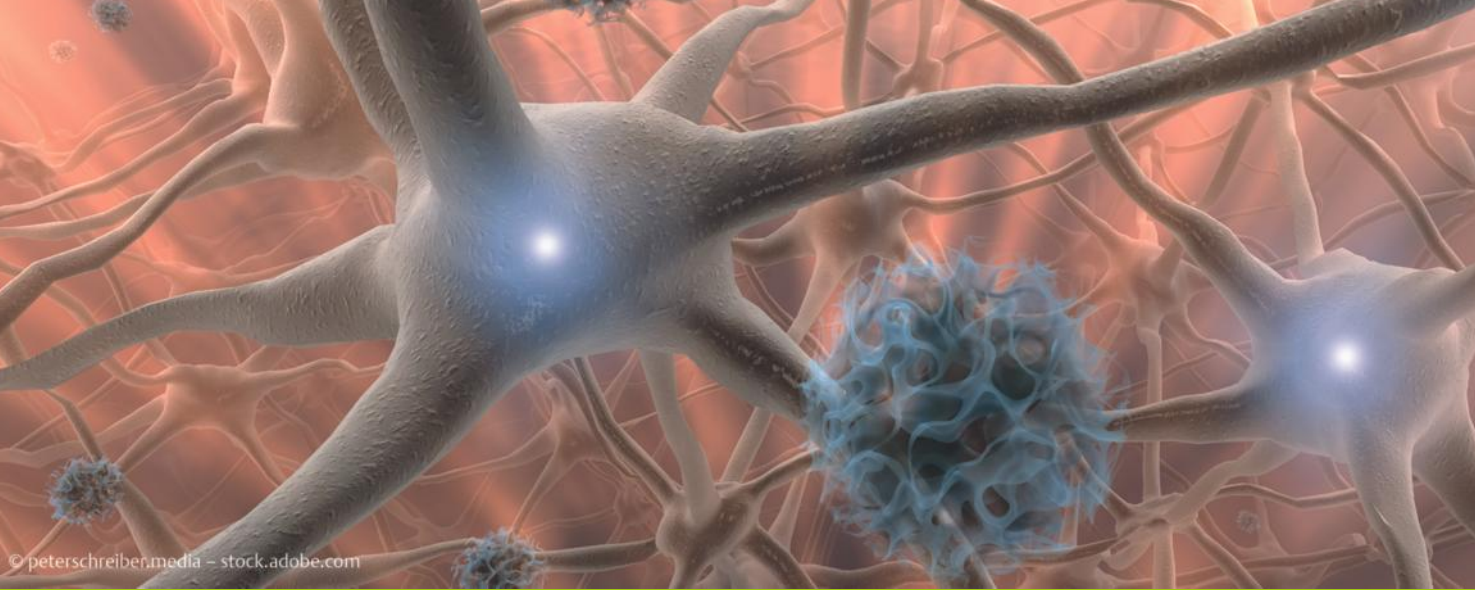
Zum Weiterlesen...

- [1] Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Erstausgabe Paris 1865, Nachdruck Paris: Garnier-Flammarion; 1966; Einführung in das Studium der experimentellen Medizin. Leipzig: Barth; 1961.
- [2] Eckert R. Tierphysiologie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2000.
- [3] Hanson NR. Perception and Discovery. An Introduction to Scientific Inquiry. San Francisco: Freeman, Cooper; 1969.
- [4] Medawar PB. Die Kunst des Lösbaren. Reflexionen eines Biologen. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 1972.
- [5] Popper KR. Logik der Forschung. Tübingen: Mohr; 1984.
- [6] Sachs L. Angewandte Statistik, 11. Auflage. Berlin: Springer; 2004.
- [7] Wartofsky MW. Conceptual Foundations of Scientific Thought. An Introduction to the Philosophy of Science. New York: Macmillan; 1968.

► ... und noch weiter

- [8] Cannon WB. The Wisdom of the Body. New York: Norton; 1932/1939.
- [9] Cole KS, Curtis HJ. Electrical impedance of the squid giant axon during activity. J Gen Physiol. 1939; 22: 649-670.
- [10] Fick A. Compendium der Physiologie des Menschen mit Einschluss der Entwicklungsgeschichte. Wien: Braumüller; 1860.
- [11] Hodgkin AL, Huxley AF. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature. 1939; 144: 710-711.

- [12] Hodgkin AL, Huxley AF. Resting and action potentials in single nerve fibres. (Lond.) 1945; 104: 176-195.
- [13] Kandel ER. Small systems of neurons. Sci Amer. 1979; 241: 60-70.
- [14] Kandel ER. Classical conditioning and sensitization share aspects of the same molecular cascade in Aplysia. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XLVIII. Cold Spring Harbor Laboratory; 1983.
- [15] Keynes RD. The nerve impulse and the squid. Sci Amer. 1958; 199: 83-90.
- [16] Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial learning in α -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science. 1992; 257: 207-211.
- [17] Starling EH, Verney EB. The secretion of urine as studied on the isolated kidney. Proc Roy Soc Lond. 1925; Ser. B97: 321-363.
- [18] Verney EB. The secretion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog. Proc Roy Soc Lond. 1926; Ser. B99: 487-517.
- [19] Verney EB, Starling EH. On secretion by the isolated kidney. J Physiol (Lond.) 1922; 56: 353-358.
- [20] Wagner R. Probleme und Beispiele biologischer Regelung. Stuttgart: Thieme; 1954.
- [21] Wagner J, Zeh K, Paul M. Transgenic rats in hypertension research. J Hypertens. 1992; 10: 601-605.



Kapitel 2

Funktion und Interaktion von Zellen

2.1	Zelluläre und molekulare Physiologie	41
2.2	Subzelluläre Komponenten und Funktionen	41
2.3	Transportwege durch die Zellmembran	49
2.4	Ionale Zusammensetzung von Intra- und Extrazellulärflüssigkeit	60
2.5	Homöostatische Mechanismen	62
2.6	Hormone und Mechanismen der Signaltransduktion	65
2.7	Zellverbände und Zell-Zell-Kontakte	71
2.8	Kommunikation benachbarter Zellverbände	77
2.9	Zelluläre Motilität	80

2 Funktion und Interaktion von Zellen

Christoph Korbmacher, mit einem Beitrag von Bernhard Brenner (†) und Tim Scholz

2.1 Zelluläre und molekulare Physiologie



Fortschritte auf dem Gebiet der zellulären und molekularen Physiologie haben wesentlich dazu beigetragen, Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und neue Ansätze in Diagnostik und Therapie zu entwickeln. Bei immer mehr Erkrankungen kennt man einen spezifischen molekularen Mechanismus, der die Erkrankung verursacht. Ein Paradebeispiel dafür ist die **Mukoviszidose (zystische Fibrose)**, bei der es durch einen erblichen Defekt eines einzigen Membrantransportproteins, des Chloridkanals CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zu krankhaften Veränderungen in so unterschiedlichen Organen wie Lunge, Bauchspeicheldrüse, Dickdarm, Nebenhoden und Schweißdrüsen kommt. Auch ein Verständnis der Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten ist nur möglich, wenn man deren zelluläre und molekulare Angriffspunkte kennt. Gerade die Ähnlichkeit der zellulären Grundmechanismen ist dabei eine erhebliche Herausforderung

für eine gezielte medikamentöse Therapie, bei der ein bestimmtes Medikament möglichst spezifisch nur auf ein Organsystem und dessen Zellen wirken soll. Daher muss der Arzt auch die gewebespezifischen Ausprägungen und Nuancen der zellulären und molekularen Grundelemente verstehen, um durch die Wahl des richtigen Medikaments möglichst gezielt, beispielsweise in einen Signaltransduktionsweg, eingreifen zu können. Dies ist unter anderem dadurch möglich, dass ein und derselbe Signaltransduktionsweg durch die Aktivierung unterschiedlicher Rezeptoren beeinflusst werden kann, wobei diese Rezeptoren organspezifische Verteilungsmuster zeigen können. Wirkt ein Medikament also bevorzugt auf einen organspezifischen Rezeptor, wird der Signaltransduktionsweg überwiegend in dem entsprechenden Organ beeinflusst werden mit nur geringen Nebenwirkungen auf andere Organsysteme.

Den Funktionen des Körpers liegt das Zusammenspiel komplex organisierter Zellverbände zu Grunde, wobei die Zellen die Grundbausteine darstellen, die die funktionellen Elementarleistungen erbringen. Unser Wissen über die **zellulären und molekularen Mechanismen** in den einzelnen Organen und Organsystemen schreitet rasch voran ([1], [3], [4], [8], [10]). Dabei zeigt sich, dass bestimmte zelluläre Grundprozesse in allen Organsystemen nach ganz ähnlichen Prinzipien ablaufen. So werden in allen Zellen des Körpers ähnliche oder gar identische Struktur- und Funktionselemente verwendet, wobei die individuelle Zusammensetzung der verschiedenen molekularen Bauelemente letztlich die zell- und organspezifische Funktion bestimmt. Beispiele hierfür sind **Membrantransportproteine** oder **Signaltransduktionsmechanismen** die baugleich oder mit nur kleinen Variationen in den unterschiedlichsten Organen vorkommen. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden einige grundlegende Zellfunktionen kurz erläutert. Dabei wird insbesondere auf Membrantransportprozesse, Signaltransduktionswege und die zelluläre Motilität eingegangen, da die Kenntnis dieser Vorgänge für das Verständnis komplexer physiologischer Organfunktionen und deren Pathophysiologie von herausragender Bedeutung ist.

2.2 Subzelluläre Komponenten und Funktionen

2.2.1 Plasmamembran

Die **Plasmamembran** (auch **Zellmembran** genannt) bildet die äußere Begrenzung der Zelle (► Abb. 2.1) und umschließt das **Zytoplasma**. Dabei fungiert die Zellmembran einerseits als Barriere zwischen intra- und extrazellulärer Flüssigkeit, die jeweils eine unterschiedliche Zusammensetzung haben (S.60). Zum anderen ermöglicht die Zellmembran eine differenzierte Kommunikation und einen zielgerichteten Stoffaustausch zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Die Zellmembran besteht aus einer **Doppelschicht von Lipiden** (z. B. Phosphatidylcholin), wobei sich in der Membranmitte die **apolaren (hydrophoben) Kohlenwasserstoffketten der Fettsäurereste** gegenüberstehen und die **polaren (hydrophilen) Kopfgruppen** in die wässrigen Lösungen ragen (► Abb. 2.2). Durch die Hydrophobizität der Zellmembran wird diese zu einer kaum überwindbaren Barriere für Ionen, Wasser und hydrophile Moleküle. Neben Lipiden enthält sie Proteine und in geringem Umfang auch Kohlenhydrate. Die Proteine können an die hydrophilen Kopfgruppen der Lipide angelagert sein, oder sie können sich als **integrale Proteine** durch die ganze Membran spannen. Solche Transmembranproteine dienen zum Beispiel als **Transportproteine**

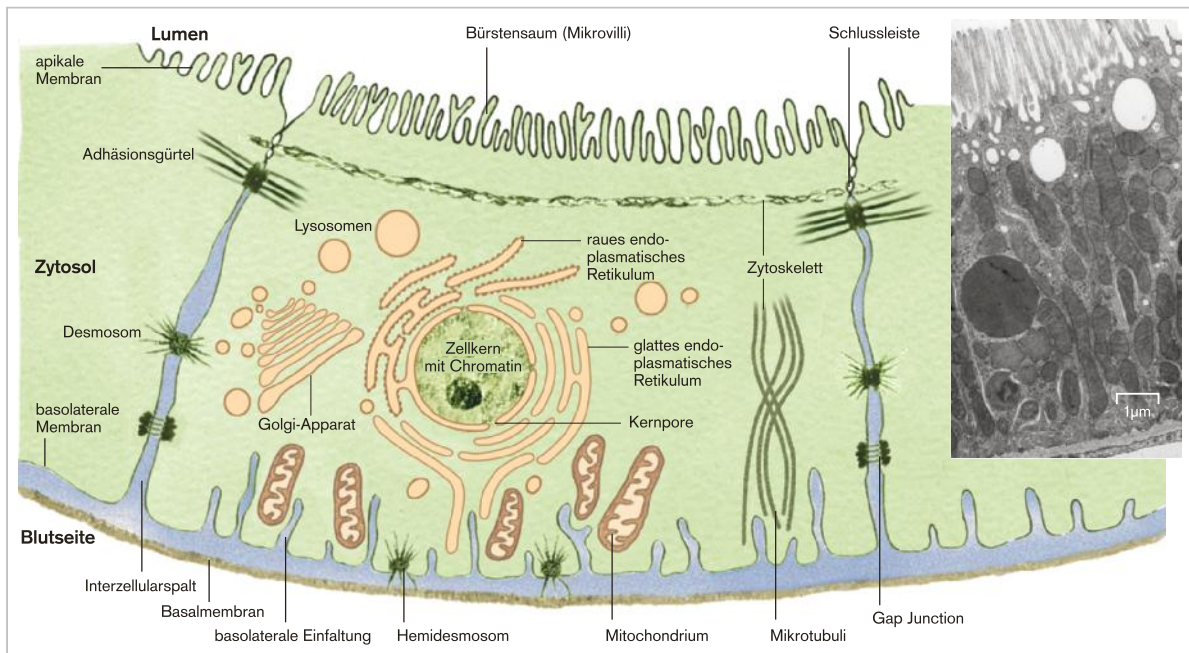


Abb. 2.1 Schematische und elektronenmikroskopische Darstellung einer Epithelzelle. Die Zellmembran (Plasmamembran) definiert die Zellgrenze und umschließt das Zytoplasma. Auf der dem Lumen zugewandten apikalen Seite dienen Mikrovilli, die auch als Bürstensaum bezeichnet werden, der Oberflächenvergrößerung der Zellmembran ebenso wie die basolateralen Einfaltungen auf der Blutseite der Zelle. Benachbarte Zellen werden über die Schlusleisten (Tight Junction oder Zonula occludens, s. auch ► Abb. 2.21), den darunter liegenden Adhäsionsgürtel (Zonula adherens) und über punktförmige Desmosomen zusammengehalten und bilden so ein Epithel. Der Zellkern ist von einer Doppelmembran (Kernhülle) umgeben, die aus einer äußeren und inneren Kernmembran besteht und Kernporen ausspart (s. auch ► Abb. 2.3). Die äußere Kernmembran geht fließend in das raue endoplasmatische Retikulum über (s. auch ► Abb. 2.5). Weitere Organellen sind die ebenfalls von einer Doppelmembran abgegrenzten Mitochondrien (s. auch ► Abb. 2.6) sowie der Golgi-Apparat, Lysosomen (s. auch ► Abb. 2.5), Mikrotubuli und andere Komponenten des Zytoskeletts. Das hellgrün dargestellte intrazelluläre Kompartiment, das die Organellen umgibt, wird auch als Zytosol bezeichnet. (Foto: W. Pfaller)

und sorgen damit für die geordnete Kommunikation zwischen Extra- und Intrazellulärraum. In die Gruppe der Transportproteine gehören **Ionenkanäle**, **Carrierproteine** und **Pumpen** (ATPasen). In anderer Weise dienen sog. **Rezeptorproteine** der Kommunikation, indem sie bestimmte Stoffe (z.B. Hormone) erkennen und dieses Signal in entsprechende intrazelluläre Botensubstanzen (S.65) umsetzen. Auch die sog. **Adhäsionsmoleküle** (S.73) gehören zur Gruppe der Transmembranproteine. So vermitteln **Integrine** den Kontakt der Zellen mit der extrazellulären Matrix. Daneben gibt es verschiedene Familien von Zell-Zell-Adhäsionsmolekülen, beispielsweise die Familie der **Cadherine**, die einen Ca^{2+} -abhängigen Zell-Zell-Kontakt vermitteln. Adhäsionsmoleküle spielen bei so unterschiedlichen Prozessen wie der gezielten Migration von Immunzellen und dem zielgerichteten Auswachsen eines Axons im sich entwickelnden Zentralnervensystem eine wesentliche Rolle. Die physiologische Bedeutung dieser Moleküle kann auch daran abgelesen werden, dass ein Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionsmolekülen ein charakteristisches Merkmal metastasierender Tumorzellen ist.

Das Zytoplasma ist nicht homogen, sondern enthält verschiedene Organellen. Wie die Zelle selbst sind auch die **intrazellulären Organellen** von Membranen umhüllt, deren Aufbau dem der Plasmamembran ähnelt. Sie bestehen ebenfalls aus Lipiddoppelschichten und sind je nach den Funktionsanforderungen der Organelle mit ganz unterschiedlichen Proteinen ausgestattet (s. u.). Die Zusammensetzung des von einer Organellenmembran umschlossenen Kompartiments unterscheidet sich in der Regel deutlich von der des übrigen intrazellulären Kompartiments, das die Organellen umgibt und auch **Zytosol** genannt wird. Die zytosolische Flüssigkeit, die auch als intrazelluläre Flüssigkeit im engeren Sinne bezeichnet wird, hat einen hohen Proteingehalt und daher eher eine gelartige als wässrige Konsistenz. An einigen Organellen ist die Membran doppelt gefaltet. So hat der **Zellkern** eine äußere und eine innere Kernmembran, die gemeinsam die Kernhülle bilden. Das Zellkompartiment innerhalb der Kernhülle nennt man auch **Karyoplasma** (► Abb. 2.3). Ähnlich verfügen die **Mitochondrien** über eine Außen- und eine Innenmembran (► Abb. 2.6).

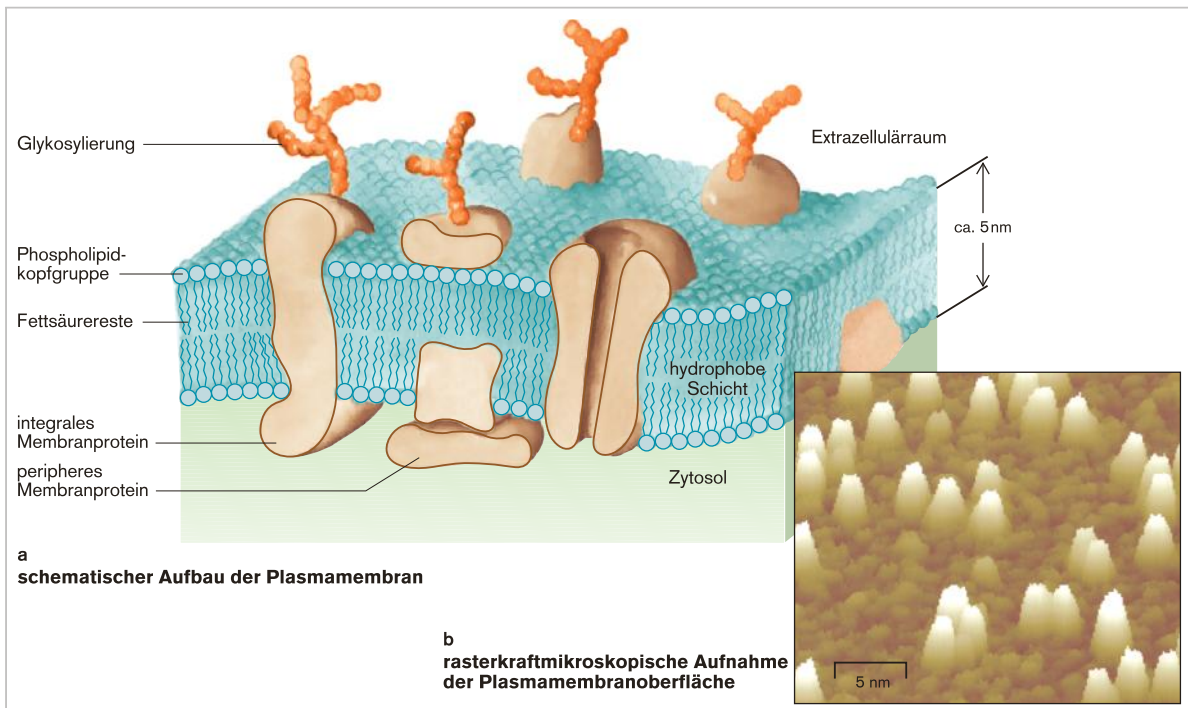


Abb. 2.2 Plasmamembran. (Foto H. Oberleithner, aus Henderson RM, Oberleithner H. Pushing, pulling, dragging and vibrating renal epithelia by using atomic force microscopy. Am J Physiol. 2000; 287: F689-701)

a Schematischer Aufbau: Die Phospholipid-Doppelschicht ist so orientiert, dass sich die apolaren (hydrophoben) Fettsäurereste gegenüberstehen. Die polaren (hydrophilen) Kopfgruppen können mit der wässrigen intra- und extrazellulären Flüssigkeit interagieren. In die Membran sind Proteine eingelagert. Diese Proteine können auf jeweils nur einer Membranseite lokalisiert sein, oder sie können die ganze Membran durchspannen. Im letzteren Falle bezeichnet man sie als integrale Membranproteine oder Transmembranproteine. Transportproteine sind generell Transmembranproteine. Dort, wo Proteine von den Membranlipiden umgeben sind, weisen sie apolare Peptidketten (hydrophobe Aminosäuren) auf. Sowohl Proteine als auch die Lipidkopfgruppen können Kohlenhydratkomponenten enthalten. Die Lipidzusammensetzung ist für die Plasmamembranen verschiedener Zelltypen unterschiedlich.

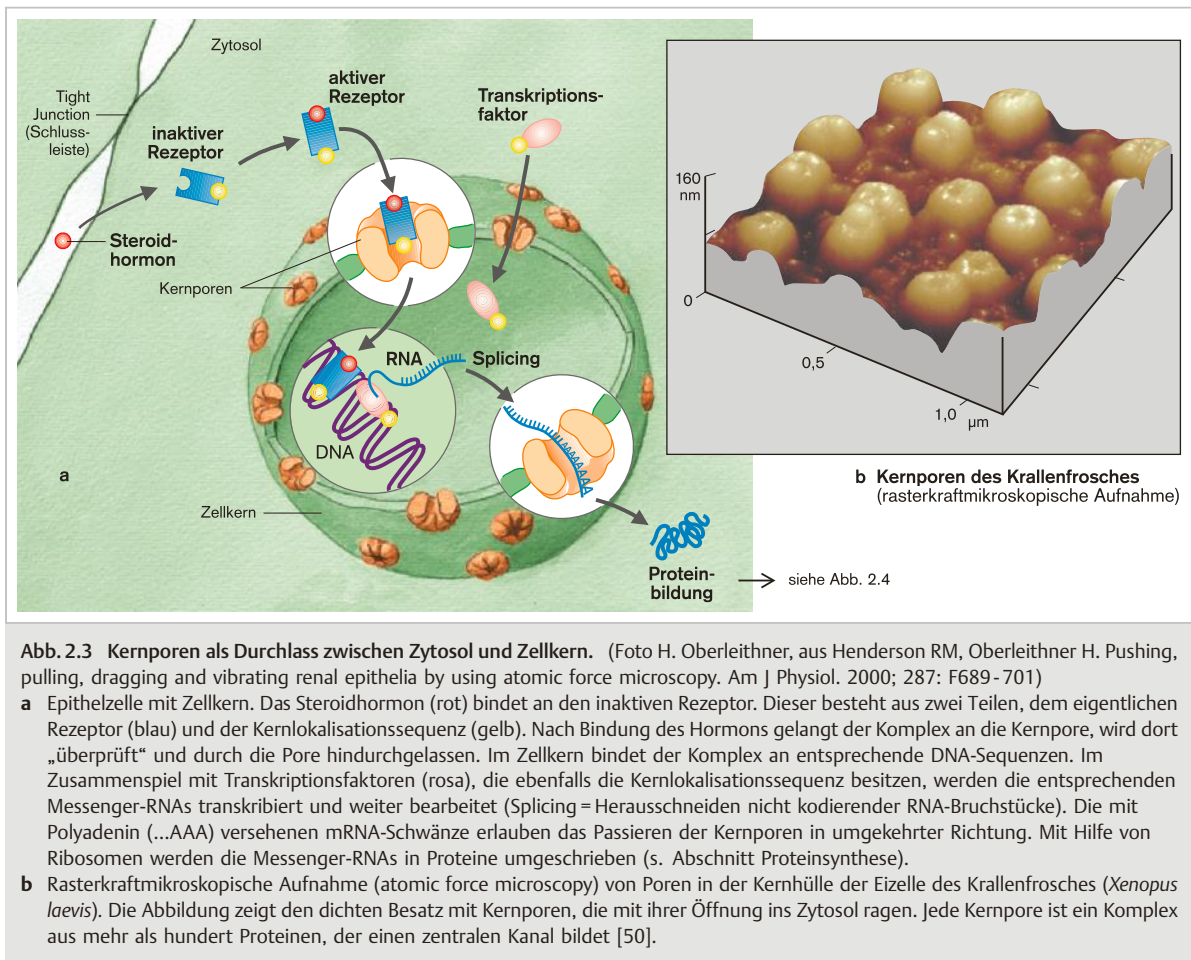
b Rasterkraftmikroskopische Aufnahme (Atomic force microscopy) der Plasmamembran einer Eizelle des Krallenfrosches (*Xenopus laevis*). Die Membranproteine ragen 2–5 nm aus dem Lipid heraus.

2.2.2 Zytoskelett

Das Zytoskelett (► Abb. 2.1) dient je nach Zelltyp ganz unterschiedlichen Funktionen. Es kann, wie das Wort impliziert, in Form feiner Proteinfäden und -schläuche – **Mikrofilamente**, **Mikrotubuli** – die Zelle durchspannen und damit die Zellgestalt stabilisieren und beispielsweise zur Ausformung von **Zilien** und **Mikrovilli** beitragen. Zytoskelettfäden können auch die Membran auf der Innenseite verspannen und in Wechselbeziehung mit Membranproteinen treten (z.B. Ankyrin und Bande-3-Protein bei Erythrozyten, Abb 7.4) (S.277).

Beispielsweise nehmen Erythrozyten mit einem Defekt des erythrozytären Membranskelettproteins Ankyrin Kugelform an, was sie mechanisch instabil macht und bei den betroffenen Patienten eine hämolytische **Anämie** verursacht (kongenitale Sphärozytose) (S.332).

Die funktionelle Bedeutung des Zytoskeletts reicht aber weit über das hinaus, was das Wort „Skelett“ impliziert. In Zellverbänden stellen besondere Zytoskelettelemente (**Tonofilamente**) Zellverbindungen (**Desmosomen**) her. Das Zytoskelett ist für Bewegungen der gesamten Zelle ebenso verantwortlich (s. auch die spezifische Funktion der Aktin-Myosin-Interaktion am Muskel), wie es intrazelluläre Transportprozesse steuert (Mikrotubuli) beispielsweise im Rahmen des axoplasmatischen Transports (S.81). Ein weiteres Beispiel für gerichteten intrazellulären Transport, an dem Zytoskelettelemente maßgeblich beteiligt sind, ist der gezielte Einbau von Membranvesikeln in die Plasmamembran von Epithelzellen auf der „richtigen“ Membranseite [68]. Eine Zerstörung des Zytoskeletts unterbricht daher auch den Transport dieser Vesikel.



2.2.3 Zellkern

Der Zellkern speichert, verarbeitet und repliziert die genetische Information der Zelle. Er ist vom Zytoplasma durch eine Doppelmembran abgegrenzt (► Abb. 2.3 und ► Abb. 2.4) und enthält in **Chromosomen** die genetische Information als **Desoxyribonukleinsäuren (DNA)**. Diese Information ist mit ca. 3×10^9 Nucleotiden pro Zellkern unglaublich dicht gepackt. Man kann die DNA als eine Art Datenbank auffassen, die bei einer Zellteilung durch exakte Replikation an beide Tochterzellen weitergegeben wird. Von der DNA wird die jeweils erforderliche genetische Information abgelesen, die zur Herstellung entsprechender Genprodukte (Proteine) erforderlich ist. Dabei kommt der **Regulation der Genexpression** eine entscheidende Bedeutung zu für eine den jeweiligen Anforderungen angepasste Ausprägung von Zelleigenschaften und -funktionen. Das menschliche Genom enthält etwa 20 000 bis 25 000 proteinkodierende Gene. Durch deren Zusammenspiel können schätzungsweise 500 000 bis 1 000 000 unterschiedliche Proteinspezies entstehen, wobei diese große Vielfalt der Proteine durch posttranskrip-

tionelle und posttranslationale Modifikationen erreicht wird. In einer individuellen Zelle wird nur jeweils eine spezielle Auswahl von Genen in Proteine übersetzt. Jeder Zelltyp hat also ein spezielles Genexpressionsmuster und damit auch ein charakteristisches **Proteom**, womit die Gesamtheit der Proteine in einer Zelle, einem Gewebe oder einem Organismus bezeichnet wird. So enthalten beispielsweise alle Körperzellen das Gen für Albumin, aber nur in Leberzellen (Hepatozyten) ist dieses Gen entsprechend aktiviert, sodass die Leberzellen charakteristischerweise Albumin synthetisieren und in die Blutbahn sezernieren. Diese gewebe- und zellspezifische Genexpression ist ein komplex regulierter Vorgang, der durch körpereigene Mechanismen aber auch durch äußere Faktoren beeinflusst wird.

► **Genexpression.** Die DNA erhält durch Interaktion mit bestimmten Kernproteinen eine hoch verdichtete räumliche Struktur, die Chromatin genannt wird. Die aneinander gereihten Grundbausteine des Chromatins sind die **Nucleosomen** bestehend aus etwa 200 Basenpaaren DNA und einem Proteinkern aus Histonen.

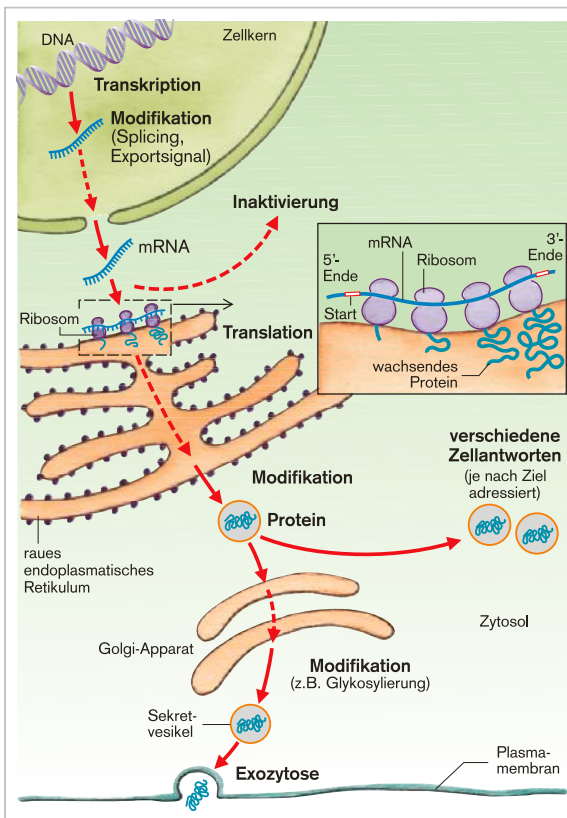


Abb. 2.4 Vereinfachte schematische Darstellung der Proteinsynthese. Im Zellkern wird DNA durch RNA-Polymerase II in Messenger-RNA (mRNA) umgeschrieben (Transkription) und modifiziert. Die mRNA verlässt den Zellkern durch die Kernporen. Ein Teil wird inaktiviert. Der andere Teil wird in den Ribosomen in eine Proteinsequenz übersetzt (Translation), wobei die mRNA in 5'-3'-Richtung abgelesen wird. Die Translation beginnt mit dem Aminoende und an den Carboxy-Terminus wird jeweils eine weitere Aminosäure angeknüpft. Anschließend wird das synthetisierte Protein modifiziert, je nach Ziel adressiert oder nach Modifikation im Golgi-Apparat zum „Export“ durch Exozytose vorbereitet.

Prinzipiell findet die Kontrolle auf mindestens drei Ebenen statt, von denen vermutlich der ersten Ebene, d. h. der Kontrolle der Transkription z. B. durch Hormone (s. u.), eine herausragende Bedeutung zukommt:

- Eine Aktivierung der Genexpression setzt eine Veränderung der Chromatinstruktur voraus, sodass Bereiche der DNA für die Genkontrollmechanismen frei zugänglich werden.
- Die Synthese von Proteinen (► Abb. 2.4) beginnt damit, dass bestimmte Abschnitte der DNA durch RNA-Polymerase II zu Ribonukleinsäure (RNA) umgeschrieben werden (Transkription). Hier kann die erste Stufe der Kontrolle der Genexpression eingreifen. Dabei spielen regulatorische Bereiche der DNA eine wesentliche Rolle. So ist jedem Genabschnitt auf der DNA ein **Promotor** als regulatorisches Element vorgeschaltet, der für die

Initiierung der Transkription erforderlich ist. Durch einen Vorgang, der **alternatives Splicing** genannt wird, können aus einem Gen verschiedene eng verwandte mRNAs entstehen, wodurch sich die Anzahl der möglichen Genprodukte erhöht. An der komplexen Steuerung der Genexpression sind eine Vielzahl von **Transkriptionsfaktoren** beteiligt.

- In einer weiteren Stufe der Kontrolle wird die Weiterverarbeitung der RNA und ihre Vorbereitung zum Export aus dem Zellkern als **Messenger-RNA (mRNA)** geregelt. Auf der Ebene der Ribosomen wird dann „entschieden“, welche Teile der mRNA in Proteine „übersetzt“ werden (**Translation**) und welche in inaktive mRNA umgebaut werden.

Bei der **Zellteilung** wird jeweils das komplette genetische Material des Zellkerns repliziert, wobei der komplexe Mechanismus der **Replikation** sicherstellt, dass Lesefehler in der Regel erkannt und repariert werden. Auch spontan im genetischen Code auftretende Defekte werden laufend repariert, sodass die im Kern enthaltene Information außerordentlich gut konserviert bleibt.

► **Kernporen.** Die Kernhülle, die den Zellkern umschließt und aus zwei Doppelschichtmembranen besteht (► Abb. 2.1 und ► Abb. 2.3), ist mit Tausenden von relativ großen **Kernporen** ausgestattet. Diese bilden einen Kommunikationsweg zwischen Zytosol und Kerninnerem und ermöglichen einen selektiven, bidirektionalen Transport von RNAs, Proteinen und Makromolekülen. Kernporen bestehen aus einem Proteinkomplex von ca. 100 Proteinen und haben einen Durchmesser von etwa 100 nm ([50]; ► Abb. 2.3). Im Bereich der Kernporen sind die innere und äußere Kernmembran eng miteinander verbunden, und der Proteinkomplex durchspannt beide Membranen. Zum einen können Proteine aus dem Zytosol in den Zellkern gelangen, wenn sie eine entsprechende **Kernlokalisationssequenz** aufweisen. In ► Abb. 2.3a ist der Vorgang des Imports in den Zellkern am Beispiel des Steroidhormonrezeptors wiedergegeben. Nach Bindung des Hormons gelangt der Hormon-Rezeptor-Komplex in den Kern, kann sich dort an spezifische DNA-Sequenzen binden und unter Zuhilfenahme einiger anderer Proteine (Transkriptionsfaktoren) die Transkription der Zielgene steuern. Zum anderen werden durch die Kernporen **Messenger-RNAs** exportiert. Nach Transkription und **Splicing** (Herausschneiden nicht kodierender Sequenzen) werden bis zu 200 Adeninbausteine an die Messenger-RNAs angefügt. Dieser **Poly-A(denin)-Schwanz** der Messenger-RNA stellt das Exportsignal dar. Schließlich können auch Ionen die Kernporen in beide Richtungen passieren. Sie scheinen dabei nicht den Haupttunnel durch die Pore, sondern parallele Seitenwege zu benutzen.

2.2.4 Proteinsynthese

Die Proteinsynthese findet an den **Ribosomen** statt (► Abb. 2.4). Sie beginnt an einer bestimmten Startstelle der mRNA, dem sog. Startcodon. Ein **Codon** entspricht einem **Basentriplett**, d. h. drei aufeinander folgenden Basen. Da es vier verschiedene Basen gibt, existieren $4^3 = 64$ mögliche Codons. Jeweils zwei bis vier unterschiedliche Codons sind spezifisch für eine der 20 kanonischen **Aminosäuren**. Transfer RNAs (tRNAs) transportieren bei der Translation die jeweils richtige Aminosäure zum entsprechenden Codon der mRNA. Zur Erkennung des korrespondierenden Codons besitzt jede tRNA ein dem Codon komplementäres Basentriplett, das sog. Anticodon. Das zu synthetisierende Peptid wächst in festgelegter Richtung weiter, indem immer an den Carboxy-Terminus eine weitere Aminosäure angekoppelt wird. Der Prozess hört an einem von drei möglichen **Stoppcodons** auf. Nach der ribosomalen Synthese werden Proteine häufig noch modifiziert. Diese **posttranslationale Modifikation** kann z. B. darin bestehen, dass unter Verwendung von Koenzymen Aminogruppen acetyliert oder carboxyliert werden. Die Modifikation des synthetisierten Proteins kann der Vorbereitung des „Exports“ aus der Zelle oder der Sicherstellung einer ganz bestimmten Proteinfunktion dienen. Hierzu ist z. B. auch die **Glykosylierung** von Proteinen zu rechnen.

Für ihre Funktion müssen Proteine die entsprechende komplexe Faltstruktur (die Tertiärstruktur) aufweisen. Für diese „Faltung“ sorgen sog. **Hitzeschockproteine**, die ihre Bezeichnung ihrer Fähigkeit verdanken, durch Hitze verformte Proteine wieder zurückzufalten. Hitze ist aber nur eine von vielen möglichen Ursachen für Missfaltungen. Die Hitzeschockproteine (HSP) gehören zur Familie der **Chaperone** („Anstandsdamen“), die eine Vielzahl von Aufgaben haben und insbesondere unerwünschte Interaktionen von sich faltenden Polypeptiden sowie deren Aggregation verhindern [77].

2.2.5 Endoplasmatisches Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum (ER, ► Abb. 2.1, ► Abb. 2.4, ► Abb. 2.5) ist wesentlich für die Synthese von Membranproteinen, sekretorischen Proteinen und Lipiden. ER mit Ribosomenbesatz wird **raues ER** und ohne solchen **glattes ER** genannt. Das ER steht mit der Kernhülle in enger Verbindung, wobei die äußere Kernmembran in die Membran des ER übergeht und somit das Lumen des ER mit dem Spalt zwischen den beiden Kernmembranen kommuniziert. An den Ribosomen des rauen ER findet die Synthese von Membranproteinen und von sekretorischen Proteinen statt, während zytosolische Proteine an freien Ribosomen im Zytoplasma produziert werden. Darüber hinaus werden die Proteine im ER modifiziert und damit ihre Bestimmung und ihr Bestimmungsort festgelegt. Zellen mit sekretorischer oder exkretorischer Funktion sind besonders reich an rauem ER. Das glatte ER ist an der Lipidsynthese beteiligt. Durch

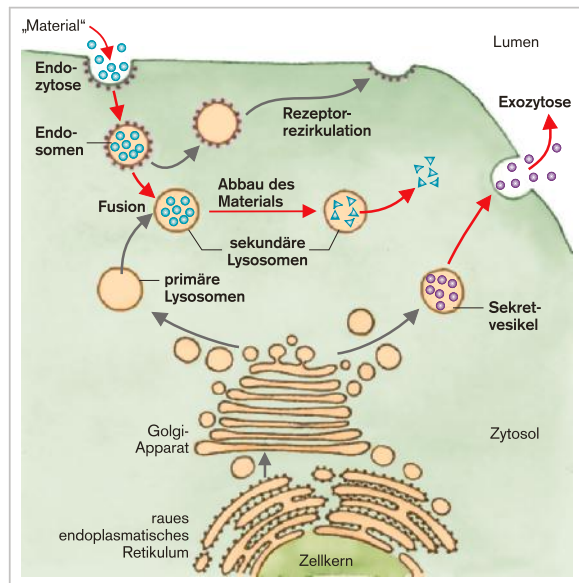


Abb. 2.5 Vesikeltransport am Beispiel einer Epithelzelle. Bei der Endozytose wird das Material häufig an mit besonderen Rezeptoren versehenen Plasmamembranarealen in die Zelle aufgenommen. Die dabei gebildeten Endosomen können mit primären Lysosomen fusionieren, wodurch sekundäre Lysosomen entstehen. Dort kommt es zum Abbau des aufgenommenen Materials. Auch abgestorbene Zellorganellen (z. B. Mitochondrien) werden lysosomal abgebaut. Endosomen können an die Zellmembran rezirkulieren, wobei die mit Rezeptoren besetzte Membran der Endosomen, wieder in die Zellmembran integriert wird (Rezeptorrezirkulation). Bei der Exozytose von Sekretvesikeln werden die Vesikel aus dem Golgi-Apparat geliefert und fusionieren mit der Plasmamembran, um den Vesikelinhalt abzugeben.

Vesikeltransport gelangen Membranproteine und sekretorische Proteine vom ER zum **Golgi-Apparat**.

2.2.6 Golgi-Apparat

Der Golgi-Apparat (► Abb. 2.1, ► Abb. 2.5, ► Abb. 2.4 und Kap. 12.2) (S.477) ist ein Membransystem, das sich in Lamellen in der Nähe des Zellkerns und des ERs gruppiert. Im Golgi-Apparat werden Proteine modifiziert (z. B. durch Glykosylierung) und gelangen von dort aus durch vesikulären Transport an ihren Bestimmungsort. Die vom Golgi-Apparat gebildeten **Sekretvesikel** (► Abb. 2.5) fusionieren bei entsprechender Stimulation (z. B. cholinerge Stimulation der exkretorischen Pankreas-Azinuszellen) mit der Plasmamembran und entleeren ihren Inhalt nach außen. Dieser sog. *secretory pathway* [58], der im rauen ER beginnt und dem die sekretorischen Proteine und auch die Membranproteine folgen, ist ein komplex regulierter Prozess, in dessen Rahmen die **posttranslationale Modifikation** der Proteine erfolgt. Die Membranen der entleerten Vesikel werden anschließend wieder internalisiert, um erneut für den vesikulären Transport verwendet zu werden. Vesikulärer Transport dient nicht nur der **Exkretion**

sondern auch der **Endozytose**, d.h. der Aufnahme extrazellulären Materials (**Phagozytose**, **Pinozytose**). Beide Prozesse müssen gezielt ablaufen, also an der „richtigen“ Membran und in der vorgesehenen Richtung, wobei das aufgenommene bzw. exportierte Material korrekt erkannt werden muss. Für die Bildung von endozytotischen Vesikeln spielt das Protein **Clathrin** eine wichtige Rolle. Die endozytotischen Vesikel durchlaufen mehrere Stadien (frühe, dann späte Endosomen) und rezirkulieren teilweise zur Plasmamembran oder fusionieren schließlich mit Lysosomen (► Abb. 2.5).

In der Vesikelmembran der aus dem Golgi-Apparat stammenden Membranvesikel befinden sich Membranproteine, die durch die Fusion der Vesikel mit der Plasmamembran in diese gezielt eingebaut werden. Ebenso spielt der regulierte Ausbau von Membranproteinen aus der Plasmamembran durch Endozytose eine wichtige Rolle, beispielsweise im Rahmen der **Rezeptorendozytose** bei Desensitivierungsreaktionen. Ein anderes Beispiel ist die gezielte Anpassung der Transportleistung in Epithelien durch eine Regulation der Anzahl der aktiven Transportproteine in der Zellmembran. Im Steady State stehen Ein- und Ausbau der Membranproteine in einem dynamischen Gleichgewicht. Um die Expressionsdichte in der Plasmamembran dem jeweiligen Bedarf anzupassen, kann sowohl die Einbaurate der Transportproteine als auch deren Endozytoserate modifiziert werden. So bewirkt beispielsweise in der Niere das Hormon **Adiuretin** (ADH) den Einbau bestimmter Wasserkanäle (Aquaporin 2) in die apikale Zellmembran der Hauptzellen des Sammelrohrs (s.u.; Abb. 11.12) (S.456), während das Hormon **Parathyrin** (PTH) (S.468) die Internalisierung und den anschließenden lysosomalen Abbau eines Phosphattransporters (NaPi-3) im proximalen Tubulus stimuliert (Abb. 10.37) (S.425). Über diese Mechanismen fördert ADH die renale Wasserresorption, während PTH die Resorption von Phosphat hemmt, das dadurch vermehrt renal ausgeschieden wird.

2.2.7 Lysosomen, Peroxisomen und Proteasomen

In den **Lysosomen** und **Peroxisomen** (► Abb. 2.1, ► Abb. 2.5) wird endozytotisch aufgenommenes Material abgebaut. Die Lysosomen sind eine Art Verdauungsapparat der Zellen und enthalten hierzu unter anderem **Hydrolasen** und **Protonenpumpen**, die das saure pH-Optimum für die Hydrolasen herstellen. Die Hydrolasen stammen aus dem endoplasmatischen Retikulum und werden über den Golgi-Apparat an die Lysosomen exportiert. Die Peroxisomen enthalten verschiedene **Oxidasen**. Bei der durch die Oxidasen vermittelten sauerstoffabhängigen Substratoxidation entsteht das hochreaktive **Wasserstoffperoxid** (H_2O_2), das durch das ebenfalls in den Peroxisomen vorkommende Enzym **Katalase** abgebaut wird. Ein weiterer Abbauweg, insbesondere für zytoplasmatische Proteine, ist die Degradation in sog. **Proteasomen**. Diese stellen große zytoplasmatische Proteinkomplexe dar, die

abzubauende Proteine aufnehmen und proteolytisch spalten können, wenn diese zuvor mit dem kleinen Protein **Ubiquitin** markiert wurden. Durch die selektive Ubiquitinierung von Proteinen mit Hilfe verschiedener Ubiquitinasen erhält dieser Abbauweg einen hohen Grad an Spezifität.

2.2.8 Mitochondrien

Mitochondrien besitzen, wie in ► Abb. 2.6 ersichtlich, eine **Doppelmembran** und produzieren ATP mit Hilfe eines Protonengradienten. Die Eigenschaften der beiden Membranen sind völlig unterschiedlich. Die äußere Membran ist für kleine Moleküle (< 5 kDa) relativ gut permeabel. Die innere Membran, die die **Matrix** umschließt, lässt dagegen H^+ -Ionen, Ca^{2+} , ATP, Phosphat und andere Substrate nur mittels spezifischer Transportproteine durch (s.u.). In den Mitochondrien werden energiereiche Substrate zur Gewinnung von ATP umgesetzt. Dementsprechend finden wir in der Matrix die Enzyme des **Fettsäureabbaus** und des **Citratzyklus**. Die innere Mitochondrienmembran enthält die Enzyme der sog. **Atmungskette**. Über diese Reaktionskette werden die aus dem Energiemetabolismus anfallenden Reduktionsäquivalente **NADH** und **FADH₂** in die oxidierte Form überführt (NAD^+ bzw. FAD). Dabei werden H^+ -Ionen durch die innere Mitochondrienmembran aus der Matrix heraustransportiert, wodurch der pH-Wert der mitochondrialen Matrix alkalisch wird und ein transmembranales **elektrisches Potenzial** entsteht. So wird ein hoher elektrochemischer **H^+ -Gradient** erzeugt, der vom äußeren mitochondrialen Raum in den Matrixraum gerichtet ist. Dieser H^+ -Gradient treibt eine **ATP-Synthase** an (s.u.). Sie kann als rückwärts laufende H^+ -Ionenpumpe aufgefasst werden: Der H^+ -Ionenrückfluss über die Pumpe erzeugt aus ADP und anorganischem Phosphat das energiereiche ATP.

Eine Erhöhung der H^+ -Permeabilität der inneren mitochondrialen Membran führt zu einer „**Entkopplung**“ der Atmungskette. Dabei findet zwar der H^+ -Transport statt, ein H^+ -Gradient kann aber nicht mehr aufgebaut und somit kein ATP mehr produziert werden. Diese Arbeitsweise von Mitochondrien sorgt z.B. in den Zellen des **braunen Fettgewebes** dafür, dass bei Bedarf Wärme statt ATP produziert werden kann. Als Entkopplungsproteine dienen dabei H^+ -Kanäle (= **Thermogenin** = UCP1 = uncoupling protein 1), die in die innere Membran eingebaut werden. Sie bewirken einen H^+ -„Kurzschluss“ über die innere Membran, was den H^+ -Gradienten, also die Triebkraft für die ATP-Synthase, aufhebt. Dieser Mechanismus der Wärmebildung spielt beispielsweise für die Thermoregulation bei Neugeborenen (S.582) eine wichtige Rolle.

Die **innere Mitochondrienmembran** hat vielfältige Funktionen. Neben der Ausstattung mit den Enzymen der **Atmungskette** und der **H^+ -Ionenpumpe** besitzt diese Membran Transportsysteme für den ATP/ADP-Austausch sowie für anorganisches Phosphat, Pyruvat, Proteine und viele andere Substrate. Proteine müssen importiert werden, weil das Genom der Mitochondrien nur für die we-

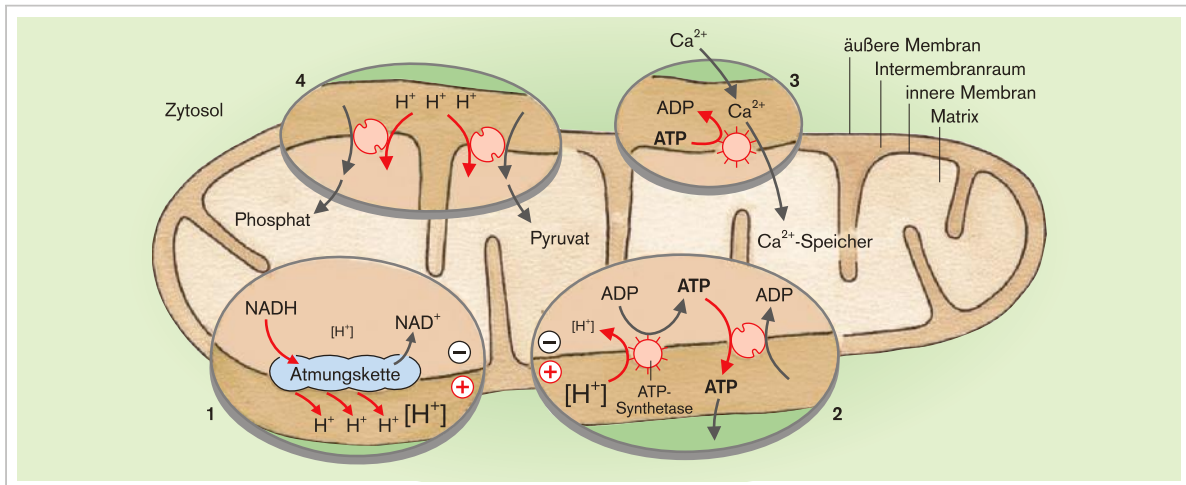


Abb. 2.6 Mitochondrienfunktion. Das Mitochondrium besitzt eine Außen- und eine Innenmembran. Durch die mitochondrialen Enzyme des Citratzyklus und des Fettsäureabbaus werden in der Matrix die Reduktionsäquivalente NADH und FADH_2 gebildet. Mit Überführung der Reduktionsäquivalente in die oxidierte Form (NAD^+ bzw. FAD) werden über die Atmungskette Protonen durch die innere Mitochondrienmembran in den mitochondrialen Spalt transportiert (1). Der so aufgebaute chemische Protonengradient, der vom Spalt in die Matrix gerichtet ist, und das gleichzeitig erzeugte transmembranale elektrische Potenzial treiben H^+ -Ionen via ATP-Synthase in die Matrix, wodurch ATP produziert wird (2). Ca^{2+} wird unter ATP-Verbrauch mit Hilfe einer Ca^{2+} -Pumpe (Ionenpumpe) (S. 57) in den Matrixraum hineintransportiert (3). Damit stellen die Mitochondrien eines der zellulären Speichersysteme für Ca^{2+} dar. Der Protonengradient treibt über Carriersysteme (S. 54) die Aufnahme von Phosphat und Pyruvat (4) an. ATP und ADP werden mit einem Antiportsystem (S. 54) aus dem bzw. in den Matrixraum transportiert (2).

nigsten der mitochondrialen Proteine codiert [73]. Die innere Mitochondrienmembran verfügt über Ca^{2+} -Pumpen für den „Bergauftransport“ von Ca^{2+} aus dem Zytosol in die Mitochondrien, wobei die **mitochondriale Ca^{2+} -Aufnahme** zur Stabilisierung der sehr niedrigen zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration (S.60) von etwa 10^{-7} mol/l beiträgt. Welche Rolle eine Ca^{2+} -Freisetzung aus dem mitochondrialen Ca^{2+} -Speicher unter physiologischen Bedingungen spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Un-

ter pathophysiologischen Bedingungen kann eine Beeinträchtigung des mitochondrialen Ca^{2+} -Speichers beispielsweise durch ATP-Mangel zu Zellschäden und sogar zum Zelluntergang führen. Die Aufnahme von ADP in die mitochondriale Matrix wird durch Gegentransport von ATP getrieben. Die Aufnahme von anorganischem Phosphat oder Pyruvat treibt der H^+ -Ionengradient (► Abb. 2.6).

Zusammenfassung Kap. 2.2

Subzelluläre Komponenten und Funktionen

Zellen sind die Grundbausteine des Organismus. Bestimmte zelluläre Grundprozesse laufen in allen Zellen unter Verwendung ähnlicher oder gar identischer molekularer Struktur- und Funktionselemente ab. Die **Plasmamembran** besteht aus einer **Doppelschicht** von **Lipiden** und trennt den Intra- vom Extrazellulärraum. Sie regelt aber auch die Kommunikation und den Stoffaustausch zwischen diesen beiden Kompartimenten. Dafür enthält die Plasmamembran neben Lipiden eine Vielzahl von Proteinen. So dienen hochspezialisierte **Transmembranproteine** beispielsweise als **Rezeptoren** und als **Transportproteine**. Das **Zytoskelett** (Filamente und Mikrotubuli) durchspannt die Zelle. Es ist für die Zellbewegung verantwortlich, steuert intrazelluläre Transportprozesse, sorgt für den Zusammenhalt von Zellverbänden und bestimmt den orientierten Einbau von Membranproteinen. Im **Zellkern** ist die genetische Informa-

tion enthalten, die die **Proteinsynthese** der Zellen steuert. Zytosolische Proteine werden an freien **Ribosomen** synthetisiert. An den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums (ER) findet die Synthese von Membranproteinen und von sekretorischen Proteinen statt. Der **Golgi-Apparat** ist eine wichtige Station für die Modifizierung und Reifung der Proteine als Voraussetzung für deren gezielten Einbau in subzelluläre Kompartimente oder in Sekretionsvesikel. **Lysosomen** und **Peroxisomen** sind intrazelluläre Membranvesikel, die Hydrolasen und Katalasen enthalten. Sie dienen dem enzymatischen Abbau der in die Vesikel aufgenommenen Substanzen. **Mitochondrien** enthalten die Enzyme der Atmungskette. Hier wird aus den Reduktionsäquivalenten NADH und FADH_2 ein chemischer und elektrischer Gradient für Protonen aufgebaut, der dann vermittelt der mitochondrialen ATP-Synthase zur ATP-Produktion dient.

2.3 Transportwege durch die Zellmembran

Die Zell- oder Plasmamembran erlaubt den selektiven Transport von Substanzen in die Zelle hinein und aus der Zelle heraus. Um dies zu ermöglichen, muss die Membran für bestimmte Substanzen **permeabel** sein. Dabei gibt es verschiedene Transportwege, die zur **Permeabilität** der Zellmembran beitragen und in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden sollen.

2.3.1 Diffusion

Oben wurde darauf hingewiesen, dass Lipidmembranen dazu dienen, Zellen gegen den Extrazellulärraum abzugrenzen sowie innerhalb der Zellen verschiedenen zusammengesetzte Kompartimente (Zellorganellen) zu umschließen. In der Tat stellt die hydrophobe Lipidmembran für hydrophile Substanzen (z. B. für Ionen und Glucose) eine sehr effektive Trennschicht dar, die ohne die Hilfe spezieller Membrantransportproteine (s. u.) nur schwer überwunden werden kann. Dagegen kann der Transport von Gasen (O_2 , CO_2) und anderen lipidlöslichen Substanzen durch die Lipidschicht der Membran durch einfache **Diffusion** erfolgen. Dabei hängt die pro Zeiteinheit über die Lipidmembran transportierte Stoffmenge (J_{Diff} [mol/s]) von der für die Diffusion zur Verfügung stehenden Fläche (A [m^2]) und von dem Unterschied der Konzentrationen des Stoffes (Δc [mol/ m^3]) auf beiden Seiten der Membran ab. So wird es ohne Konzentrationsunterschied nicht zu einer Nettodiffusion des Stoffes über die Lipidmembran kommen und J_{Diff} gleich Null sein. Die **Permeabilität** (P [m/s]) der Lipidmembran für den jeweils zu transportierenden Stoff geht als Proportionalitätsfaktor ein, der von den Stoffeigenschaften abhängt und die Dimension einer Geschwindigkeit hat. Das beinhaltet, dass hochpermeable Substanzen die Membran mit großer Geschwindigkeit passieren und wenig permeable Substanzen mit entsprechend geringerer Geschwindigkeit. Dabei hängt die **Permeabilität** einer Substanz von der Beweglichkeit der Substanz und deren Löslichkeit in der Lipidschicht sowie von der Dicke der Lipidmembran ab, die für Zellmembranen aber praktisch konstant ist. Vereinfachend ergibt sich daher nach dem **1. Fick-Diffusionsgesetz** (S. 236) folgender Zusammenhang:

$$J_{\text{Diff}} = P \cdot A \cdot \Delta c \left[\frac{\text{mol}}{\text{s}} \right]$$

Einfache Diffusion durch die Lipiddoppelschicht der Zellmembran spielt physiologisch nur für **lipophile Stoffe** eine Rolle. So penetrieren kleine Moleküle wie die Gase CO_2 , O_2 und N_2 die Lipidmembran vergleichsweise leicht, und auch etwas größere Moleküle können durch die Lipidmembran diffundieren, wenn sie ausreichend lipidlöslich sind (z. B. Alkohol, Steroidhormone und bestimmte Medikamente).

2.3.2 Membrantransportproteine

Für die meisten Substanzen, die durch die Zellmembran transportiert werden müssen, kommt einfache Diffusion als nennenswerter Permeationsweg nicht in Frage, da die Substanzen nicht ausreichend lipidlöslich sind. Vielmehr erfolgt hier der Stoffaustausch zwischen den Kompartimenten mit Hilfe spezifischer **Membrantransportproteine**. Dies gilt insbesondere für alle geladenen Teilchen (Ionen) aber auch für größere hydrophile Moleküle (z. B. Glucose, Aminosäuren) und für H_2O selbst, das mit Hilfe spezieller Wasserkanäle (Aquaporine) durch die Zellmembran gelangt. Diese Transportproteine sind so in die Phospholipiddoppelschicht eingelagert, dass sie diese durchspannen und daher auch als Transmembranproteine bezeichnet werden (► Abb. 2.2). Entsprechend den unten näher ausgeführten funktionellen Kriterien werden Membrantransportproteine als **Kanäle** (**Ionenkanäle** und **Wasserkanäle**), als **Carrier** und als **Pumpen** klassifiziert.

Die **Aminosäuresequenzen** vieler Membrantransportproteine sind in den vergangenen zwanzig Jahren aufgeklärt worden, z. B. die des spannungsgesteuerten Natriumkanals [57] – s. auch Abb. 3.3 (S. 97) – des Ca^{2+} -Kanals [70], der verschiedenen Glucosecarrier [33] und der Aquaporine [61]. Auch hinsichtlich eines detaillierten Verständnisses der Funktion, Regulation und dreidimensionalen Struktur von Membrantransportproteinen sind große Fortschritte erzielt worden ([22], [54], [72]). Insbesondere kennt man inzwischen eine Reihe von Erkrankungen (S. 104), denen defekte Membrantransportprozesse zugrunde liegen ([2], [7], [35]).

2.3.3 Wasserkanäle (Aquaporine)

Lange Zeit war unklar, wie die polaren Wassermoleküle durch die Lipidmembran von Zellen gelangen können. Experimente mit künstlichen Lipidmembranen zeigten, dass die an Zellmembranen auftretenden erheblichen Wasserflüsse durch einfache Diffusion nicht zu erklären sind. Außerdem hatte man beobachtet, dass die **Wasserpermeabilität** der Zellmembran je nach Zelltyp sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Während die meisten Zellen, z. B. Erythrozyten und Nervenzellen, eine hohe Wasserpermeabilität aufweisen und auf entsprechende osmotische Gradienten rasch mit einer Zellschwellung oder Zellschrumpfung (S. 62) reagieren, gibt es beispielsweise in der Niere Tubulusepithelzellen, deren apikale Membran fast wasserundurchlässig ist (dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife) (S. 410) oder über eine hormonell regulierbare Wasserpermeabilität verfügt (Hauptzellen des Sammelrohrs, Abb. 11.12) (S. 456). Inzwischen weiß man, dass es Membranproteine gibt, die hochspezifische **Wasserkanäle** in der Zellmembran ausbilden, um den Durchtritt der polaren Wassermoleküle durch die Plasmamembran zu ermöglichen. Diese sog. **Aquaporine** sind eine gut konservierte Genfamilie, die in Bakterien, Pflanzen und Tieren vorkommt. Für die Entdeckung der Aquaporine [61] und für deren molekulare Charakterisierung erhielt Peter C. Agre 2003 den Nobelpreis für Chemie.

mie. Aufgrund ihrer pathophysiologischen Bedeutung gelten Aquaporine als vielversprechende therapeutische Zielstrukturen bei einer Reihe von Erkrankungen [76].

Im Körper gibt es keine Wasserpumpen, die aktiv unter ATP-Verbrauch Wasser transportieren können. Wasser kann also nur mithilfe einer hydrostatischen Druckdifferenz oder eines osmotischen Gradienten gerichtet transportiert werden. Primär oder sekundär aktive Transportprozesse (s. u.) können einen solchen **osmotischen Gradienten** (S.984) schaffen, dem das Wasser passiv folgt, vorausgesetzt die Zellmembran verfügt aufgrund von Wasserkanälen über eine entsprechende Wasserpermeabilität. In den meisten Körperzellen werden Wasserkanäle konstitutiv in der Zellmembran exprimiert, wobei man verschiedene Isoformen der Aquaporine kennt, die eine gewebespezifische Verteilung aufweisen.



Eine besondere Rolle spielt das **Aquaporin 2 (AQP2)**, das in den Hauptzellen des Sammelrohr epithels der Kontrolle durch das antidiuretische Hormon **Adiuretin (ADH)** unterliegt (s. o. und Abb. 11.12) (S.456). Unter der Einwirkung von ADH, das seinen Effekt über basolaterale V_2 -Rezeptoren vermittelt, wird Aquaporin 2 in die apikale Membran der Hauptzellen eingebaut (Abb. 11.12) (S.456), was eine wesentliche Voraussetzung für die renale Wasserresorption und die Harnkonzentrierung (S.409) darstellt. Mutationen des Aquaporin 2 oder des V_2 -Rezeptors sind verantwortlich für erbliche Formen des renalen **Diabetes insipidus** (S.457), einer Erkrankung, bei der die Patienten große Mengen verdünnten Urins ausscheiden.

2.3.4 Ionenkanäle

Ionenkanäle sind selektive und komplex regulierte Poren in der Zellmembran, die den transmembranalen Transport von Ionen ermöglichen. Im aktivierten Zustand weisen sie eine hohe Transportrate mit 10^6 – 10^8 Ionen pro Sekunde pro Kanal auf. Ionenkanäle bestehen aus **Transmembranproteinen** mit meist mehreren helikalen Strukturen, die jeweils durch die Lipiddoppelschicht reichen und sich so anordnen, dass sie eine Art „**Pore**“ oder „**Kanal**“ umschließen (Abb. 3.3, 3.4, 3.5) (S.97) ([5], [9], [22]). Mit ihrer Durchlässigkeit für geladene Teilchen, aber nicht für Wasser, tragen die Ionenkanäle entscheidend zur elektrischen Leitfähigkeit der Zellmembran bei, wobei die Einzelkanalleitfähigkeit der meisten bisher bekannten Ionenkanäle in einem Bereich von 1 bis 500 pS liegt. Die Ionenkanaldichte in der Zellmembran variiert je nach Kanal- und Zelltyp von 1 bis > 1000 Kanälen pro μm^2 , wobei die Kanäle je nach Funktionsanforderung sehr unterschiedlich auf verschiedene Membranbereiche einer Zelle verteilt sein können. So findet man beispielsweise im Be-

reich der Ranvierschen Schnürringe eines Neurons eine viel höhere Ionenkanaldichte als in den Internodien, und in der Epithelzelle befinden sich typischerweise ganz andere Ionenkanäle (S.63) in der apikalen als in der basolateralen Membran.

Häufig besteht ein Ionenkanal aus mehreren Proteinuntereinheiten und akzessorischen Proteinen, die für die Lokalisation und Regulation der Ionenkanäle von Bedeutung sind. Dabei sind die Kanalporen jeweils hochselektiv für bestimmte Ionen, sodass man die verschiedenen Ionenkanäle nach ihrer **Ionenselektivität** einteilen kann, z. B. in Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} - und Cl^- -Kanäle. Dies ist allerdings erst eine recht grobe Unterteilung. So gibt es beispielsweise ganz verschiedene Typen (und Genfamilien) von K^+ -Kanälen mit jeweils unterschiedlicher Struktur, Funktion, Regulation und Gewebeverteilung (S.101). Bei einer an der Regulation der Ionenkanäle orientierten Einteilung kann man folgende Gruppen unterscheiden:

1. **spannungsgesteuerte Ionenkanäle** (S.95),
2. **ligandengesteuerte Ionenkanäle** (ionotrope Rezeptoren); siehe auch Abb 3.11 (S.110), Abb. 3.16 (S.115) und Kap. 3.5.2 (S.116).
3. **rezeptorgekoppelte Ionenkanäle**, die über **metabotrope Rezeptoren** (S.116) reguliert werden (Abb. 24.13) (S.912) sowie
4. **konstitutiv aktive beziehungsweise komplex regulierte Ionenkanäle**, die beispielsweise durch spezifische Kinasen phosphoryliert und dadurch aktiviert werden (z. B. der CFTR-Chloridkanal) (S.514).

Ionenkanäle stellen keine starren, kontinuierlich geöffneten Membranporen dar, sondern lassen nur intermittierend einen Ionenfluss durch die Membran zu. Die Kanäle schalten also ständig zwischen einem **Offen-** und einem **Geschlossenzustand** hin und her (► Abb. 2.9), wobei die Kinetik dieses sog. **Gating** charakteristisch für bestimmte Ionenkanaltypen ist. So findet man bei unterschiedlichen Kanälen Offen- oder Geschlossenzeiten im Millisekunden- bis Sekundenbereich. Dabei wird der Ionenfluss durch einen Einzelkanal ganz entscheidend von seiner mittleren **Offenwahrscheinlichkeit** bestimmt, die je nach Aktivierungszustand des Kanals einen Wert von null bis eins annehmen kann. So bedeutet beispielsweise eine Offenwahrscheinlichkeit von 0,6, dass sich der betrachtete Kanal im statistischen Mittel jeweils 60% der Zeit im Offen- und 40% der Zeit im Geschlossenzustand befindet. Nur während der Kanal geöffnet ist, fließt durch den Kanal ein Ionenstrom, wobei sich die Einzelkanalströme mehrerer Kanäle summieren. Dabei ist der resultierende **makroskopische Strom** (I), den man über die gesamte Zellmembran messen kann, das Produkt aus der **Anzahl der Kanäle** (N), dem **Einzelkanalstrom** (i) und der **Offenwahrscheinlichkeit** (P_0):

$$I = N \cdot P_0 \cdot i$$

Bei den **spannungsgesteuerten Ionenkanälen** hängt die Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle ganz wesentlich vom

Membranpotenzial ab. Prominentes Beispiel eines spannungsgesteuerten Kanals ist der sog. **schnelle Na⁺-Kanal**, der in Neuronen und Muskelzellen entscheidend zur Entstehung des Aktionspotenzials (S.95) beiträgt. Ein Beispiel für einen ligandengesteuerten Ionenkanal ist der **nikotinische Acetylcholinrezeptor** (Cholinozeptor), der durch den Liganden Acetylcholin direkt aktiviert wird und damit an Synapsen und an der motorischen Endplatte ein chemisches in ein elektrisches Signal verwandelt; s. Abb. 4.9 (S.148), Abb. 14.8 (S.596). Das charakteristische Merkmal der **ligandengesteuerten Ionenkanäle** ist, dass die Kanäle selbst als Rezeptoren für die sie aktivierenden Liganden (z. B. Neurotransmitter) dienen, weshalb diese Kanäle auch als **ionotrope Rezeptoren** (S.116) bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu befindet sich bei den **rezeptorgekoppelten Ionenkanälen** ein separater sog. **metabotroper Rezeptor** in enger funktioneller Assoziation mit dem Ionenkanal. Die Rezeptoraktivierung führt erst indirekt über eine chemische Signalkaskade (z. B. über Botenmoleküle oder über ein G-Protein) zu einer Aktivierung des rezeptorgekoppelten Ionenkanals (S.116). Beispielsweise führt eine Aktivierung des **muskarinischen Acetylcholinrezeptors** über eine Interaktion mit G-Proteinen (S.65) (► Abb. 2.15) zur Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Kaliumkanälen der **KIR-Familie** (S.121). Daneben gibt es in den meisten Zellen **konstitutiv aktive K⁺-Kanäle**, die für die Aufrechterhaltung des **Ruhemembranpotenzials** (S.90) verantwortlich sind.

Ein Beispiel für einen komplex regulierten Ionenkanal ist der **epitheliale Natriumkanal (ENaC)** (s. u.; ► Abb. 2.9), der sich in verschiedenen Na⁺-resorbierenden Epithelien findet. Er spielt insbesondere im distalen Tubulus und Sammelrohr der Niere für die Feinregulation des Natriumhaushalts (S.405) und damit für die Langzeitregulation des Blutdrucks eine entscheidende Rolle [63]. Dieser Kanal unterliegt einer präzisen hormonellen Kontrolle vor allem durch das Steroidhormon Aldosteron; s. Kap. 6.6.4 (S.252), und Kap. 10.11 (S.434). Eine Vielzahl zusätzlicher Signaltransduktionswege ist an seiner Regulation beteiligt [44]. Dabei wird nicht nur die Offenwahrscheinlichkeit der in der Membran vorhandenen epithelialen Natriumkanäle beispielsweise durch **Phosphorylierung** reguliert [21], sondern die Regulation erfolgt auch auf der Ebene der Transkription und Translation sowie beim Einbau der Kanäle in die Membran, bei deren **endozytotischem Ausbau** und beim Abbau des Kanals.

Unter normalen Bedingungen herrscht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen kontinuierlichem Kanaleinbau und endozytotischem Ausbau, wobei die endozytierten Kanäle zum Teil in Lysosomen oder Proteasomen (S.47) abgebaut werden, zum Teil aber auch über endosomale Vesikel rezirkulieren und erneut in die Membran eingebaut werden. Die Dynamik des Systems erlaubt eine rasche Anpassung der Expressionsdichte des Ionenkanals in der Membran. So kann die Expressionsdichte des Kanals bei Bedarf sowohl durch eine Stimulation der Ein-

baurate als auch durch eine Hemmung des endozytotischen Ausbaus rasch erhöht werden.



Dass diese Prozesse von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung sind, wird durch eine seltene Form der erblichen arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) belegt, dem **Liddle-Syndrom** (S.407). Ihm liegen Mutationen des epithelialen **Natriumkanals (ENaC)** zugrunde, die seine Überfunktion (gain of function) bewirken. Dabei ist der zytoplasmatische Bereich der β - oder γ -Untereinheit des Kanals betroffen, wodurch dessen endozytotischer Ausbau aus der Membran gestört ist. Dies führt zu einer erhöhten Kanaldichte in der Membran. Zusätzlich bewirken die Mutationen einen Anstieg der Offenwahrscheinlichkeit des Kanals. Beides resultiert in einer Zunahme der durch ENaC vermittelten Natriumresorption in der Niere, was zu einer Volumenexpansion und letztlich zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führt [63].

Die bedarfsgerechte Steuerung der Kanaldichte in der Membran ist für die Langzeitregulation praktisch aller Ionenkanäle, einschließlich der spannungs- und ligandengesteuerten relevant. Auch die Kanalregulation durch Phosphorylierung ist nicht auf eine einzelne Gruppe von Ionenkanälen beschränkt. So gehört ein am Herzaktionspotenzial beteiligter **Ca²⁺-Kanal** zwar primär zur Gruppe der spannungsgesteuerten Ionenkanäle. Seine Aktivität wird aber auch entscheidend durch eine hormonell gesteuerte Phosphorylierungsreaktion den physiologischen Anforderungen angepasst (Abb. 5.22) (S.196).



Mutationen in Genen, die Ionenkanäle kodieren, verändern deren Funktion und Regulation und führen zu ganz unterschiedlichen Krankheitssymptomen in Abhängigkeit davon, welcher Kanal betroffen ist. Solche Erkrankungen werden auch als **(Ionen-)Kanalerkrankungen** (S.104) oder **channelopathies** bezeichnet ([2], [7], [35]). Dabei unterscheidet man zwischen Mutationen, die einen teilweisen oder kompletten Verlust der Kanalfunktion verursachen (*loss of function*-Mutationen), z. B. bei der **Mukoviszidose (zystische Fibrose)** (S.310) oder bei verschiedenen Formen des **Bartter-Syndroms** (S.405), und solchen, die zu einer Kanalüberfunktion führen (*gain of function*-Mutationen), wie z. B. beim **Liddle-Syndrom** (siehe oben).

2.3.5 Elektrochemische Triebkraft

Damit Substanztransport durch die Zellmembran stattfindet, ist neben einem Transportweg auch eine entsprechende **Energiedifferenz** erforderlich, die auf die zu

transportierende Substanz wirkt und auch als Trieb- „kraft“ bezeichnet wird. Diese Triebkraft, die den rein **passiven Transport** gelöster Teilchen, insbesondere von Ionen, über die Plasmamembran bestimmt, ergibt sich aus dem **elektrochemischen Gradienten**, der für ein bestimmtes gelöstes Teilchen zwischen Außen- und Innenseite der Membran besteht. Dieser elektrochemische Gradient wird auch als **elektrochemische Potenzial-(Energie-)differenz** oder **elektrochemische Triebkraft** bezeichnet und setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Die eine Komponente beruht auf dem transmembranalen Konzentrationsgradienten des gelösten Teilchens (entspricht Δc im Fickschen Diffusionsgesetz) (S.236) und wird **chemische Triebkraft** genannt. Die andere Komponente ist nur für geladene Teilchen, also Ionen (z.B. Na^+ , Cl^-), relevant. Sie wird als **elektrische Triebkraft** bezeichnet und hängt von der **elektrischen Potenzialdifferenz** zwischen Außen- und Innenseite der Membran, also vom Zellmembranpotenzial (S.89), ab.

► **Elektrochemisches Gleichgewicht.** Bei entsprechender Permeabilität der Zellmembran können gelöste Teilchen sowohl von außen in die Zelle (**Influx**) als auch von innen nach außen (**Efflux**) gelangen. Die Summe dieser beiden **unidirektionalen Flüsse** (Efflux und Influx) ergibt den **Nettoflux**. Ein Nettoflux oder **Nettotransport** tritt nur dann auf, wenn Influx und Efflux ungleich sind, d.h. wenn die elektrochemische Triebkraft entweder den Influx oder den Efflux begünstigt. So würde beispielsweise ein nach innen gerichteter Konzentrationsgradient eines positiv geladenen Ions (Kationen) bei gleichzeitig negativem Membranpotenzial zu einem Überwiegen des Influx und damit zu einem Nettotransport des Kations in die Zelle führen. Sind dagegen die Triebkräfte für Influx und Efflux gleich groß, befindet sich das System im **elektrochemischen Gleichgewicht** und es findet **kein Nettotransport** statt. Für Ionen ist der Gleichgewichtszustand dann erreicht, wenn chemische und elektrische Triebkraft gleich groß aber entgegengesetzt gerichtet sind. So ist beispielsweise ein negatives Membranpotenzial als einwärts gerichtete elektrische Triebkraft erforderlich, um die auswärts gerichtete chemische Triebkraft auszugleichen, die für ein Kation besteht, dessen intrazelluläre Konzentration höher ist als dessen extrazelluläre Konzentration (z.B. K^+). Für einen bestimmten Konzentrationsgradienten gibt es genau ein Potenzial, nämlich das **Gleichgewichtspotenzial**, an dem diese Bedingung erfüllt ist und an dem sich das Ion im elektrochemischen Gleichgewicht befindet. Zeigen hingegen die elektrische und chemische Triebkraft in dieselbe Richtung, weil z.B. das Membranpotenzial negativ und die chemische Triebkraft für ein Kation (z.B. Na^+ oder Ca^{2+}) einwärts gerichtet ist, so addieren sich die beiden Triebkräfte zu einer hohen Gesamttriebkraft.

Quantitativ kann man die zwischen der Innenseite (i) und Außenseite (a) einer Membran bestehende elektrochemische Potenzialdifferenz (beziehungsweise **Energiedifferenz: $\Delta\mu_X$**) für ein gelöstes Teilchen der Substanz X folgendermaßen beschreiben:

$$\Delta\mu_X = R \cdot T \cdot \ln \frac{(X)_i}{(X)_a} + z_X \cdot F \cdot (\Phi_i - \Phi_a)$$

Elektrochemische Energiedifferenz = chemische Energiedifferenz + elektrische Energiedifferenz.

Dabei bedeutet z_X die Wertigkeit des betrachteten Ions X, T die absolute Temperatur, R die universelle Gaskonstante ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) und F die Faraday-Konstante ($9,65 \cdot 10^4 \text{ A} \cdot \text{s} \cdot \text{mol}^{-1}$). Der erste Term auf der rechten Seite der Gleichung beschreibt die chemische Energiedifferenz (J/mol) für eine Bewegung der Substanz X über die Membran ohne Berücksichtigung einer eventuellen Ladung von X. Der zweite Term dagegen beschreibt die elektrische Energiedifferenz für die Bewegung eines Mols der geladenen Partikel X (je mit einer Wertigkeit von z_X) über die Membran. Die Differenz ($\Phi_i - \Phi_a$) ist die Spannungsdifferenz über der Membran, die man auch als Membranpotenzial (E_m) bezeichnet. Berechnet man $\Delta\mu_X$, dann kann man die **Richtung der elektrochemischen Energiedifferenz** oder Triebkraft und damit die Richtung des passiven Nettotransports des gelösten Teilchens X durch die Membran vorhersagen. Bei einem positiven Wert für $\Delta\mu_X$ ist dieser auswärts, bei einem negativen Wert einwärts gerichtet. Beträgt der Wert für $\Delta\mu_X$ dagegen Null, befindet sich die Substanz X energetisch im Gleichgewicht, d.h. es findet kein Nettotransport statt: $\Delta\mu_X = 0$.

Dieser Spezialfall kann unter zwei Bedingungen eintreten. Entweder sind sowohl die chemische Triebkraft als auch die elektrische Triebkraft Null, z.B. wenn das Teilchen ungeladen ist und auf beiden Seiten der Membran in gleicher Konzentration vorliegt. Oder die chemische und elektrische Triebkraft sind gleich groß aber entgegengesetzt in der Richtung. In beiden Fällen ist die **elektrochemische Triebkraft Null** und die Substanz X energetisch im Gleichgewicht. In der Gleichgewichtssituation ($\Delta\mu_X = 0$) gilt also:

$$\Delta\mu_X = R \cdot T \cdot \ln \frac{(X)_i}{(X)_a} + z_X \cdot F \cdot (\Phi_i - \Phi_a) = 0$$

$$0 = R \cdot T \cdot \ln \frac{(X)_i}{(X)_a} + z_X \cdot F \cdot E_X$$

$$E_X = - \frac{R \cdot T}{z_X \cdot F} \cdot \ln \frac{(X)_i}{(X)_a} \quad (\text{Nernst-Gleichung})$$

E_X bezeichnet man als das Gleichgewichtspotenzial des Ions X für die Konzentrationen $[X]_i$ und $[X]_a$ (S.91).

► **Nernst-Gleichung und Gleichgewichtspotenzial.** Die im vorhergehenden Abschnitt hergeleitete Beziehung ist die **Nernst-Gleichung** (S.91), mit Hilfe derer sich das **Gleichgewichtspotenzial** (E_X), das auch **Nernst-Potenzial** genannt wird, für ein Ion X berechnen lässt. Am Gleichgewichtspotenzial sind elektrische Triebkraft und chemische Triebkraft gleich groß aber entgegengesetzt gerichtet, wodurch sie sich gegenseitig aufheben. Dadurch ist die auf das Ion einwirkende elektrochemische Triebkraft gerade Null, und es kommt weder zu einem Nettoausstrom noch zu einem Nettoeinstrom von Ionen. Für eine Temperatur von 37°C nimmt $R \cdot T/F$ den Wert von

0,027 V an. Wird mit dekadischen statt mit natürlichen Logarithmen gerechnet, muss mit 2,3 multipliziert werden, d. h. $R \cdot T/F \cdot 2,3 = 0,061$ V oder 61 mV. Unter Annahme einer Körpertemperatur von 37 °C kann man die **Nernst-Gleichung** daher folgendermaßen schreiben:

$$E_X = \frac{-61}{z_X} \cdot \log \frac{([X]_i)}{([X]_a)} \quad [\text{mV}]$$

Sind für ein Ion X die intrazelluläre ($[X]_i$) und die extrazelluläre ($[X]_a$) Ionenkonzentration bekannt, lässt sich anhand der Nernst-Gleichung das Gleichgewichtspotenzial E_X leicht berechnen. So ergibt sich beispielsweise bei einem Konzentrationsverhältnis von $[X]_i/[X]_a$ von 10/1 für ein einwertiges Kation ($z_X = 1$) ein Gleichgewichtspotenzial $(-61 \text{ mV}/z_X) \cdot \log(10/1) = -61 \text{ mV}$. Bei einem zweiwertigen Kation (z. B. Ca^{2+} , Mg^{2+}) beträgt der Wert $-30,5 \text{ mV}$. Bei Anionen muss das negative Vorzeichen von z berücksichtigt werden.

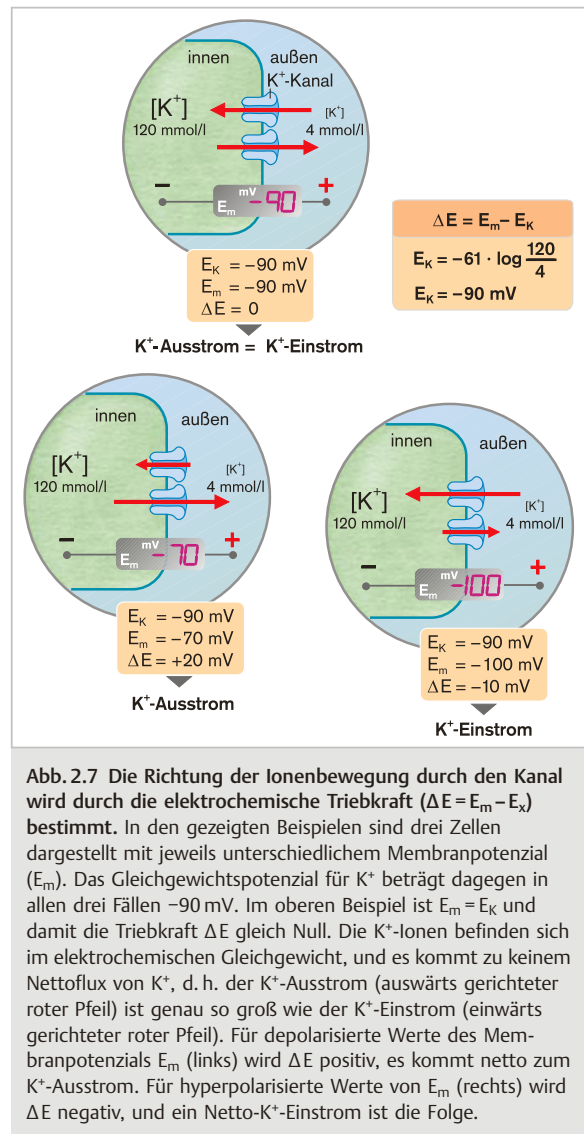
► **Richtung des Ionentransports durch einen Ionenkanal.** Bei vorgegebenen Konzentrationen für $[X]_i$ und $[X]_a$ befindet sich das Ion X in einer lebenden Zelle nur dann im elektrochemischen Gleichgewicht, wenn das **Membranpotenzial** E_m (S. 89) dem **Gleichgewichtspotenzial** E_X entspricht. Kennt man das tatsächliche Membranpotenzial E_m der Zelle, kann man durch Vergleich mit dem Gleichgewichtspotenzial eine Aussage darüber machen, ob sich das betrachtete Ion X im elektrochemischen Gleichgewichtszustand befindet oder ob eine elektrochemische Triebkraft für einen Nettoeinstrom oder Nettoausstrom besteht. Mit dieser Überlegung lässt sich also die Richtung des Ionentransports durch Ionenkanäle vorhersagen.

Dies ist in ► Abb. 2.7 exemplarisch für das K^+ -Ion illustriert. Dabei wird in diesem Beispiel von einer intrazellulären K^+ -Konzentration von 120 mmol/l und einer extrazellulären K^+ -Konzentration von 4 mmol/l ausgegangen. Wie weiter unten ausgeführt, ist für diese Ungleichverteilung der K^+ -Ionen die Na^+/K^+ -Pumpe (S. 61) verantwortlich. Setzt man diese Werte in die Nernst-Gleichung ein, errechnet sich ein Gleichgewichtspotenzial für K^+ (E_K) von -90 mV .

Die auf das K^+ -Ion einwirkende **elektrochemische Triebkraft** ΔE kann nun folgendermaßen berechnet werden:

$$\Delta E = E_m - E_K$$

Beträgt das tatsächliche Zellmembranpotenzial (E_m) ebenfalls -90 mV und entspricht somit E_K , dann befindet sich das K^+ -Ion über der Membran im Gleichgewicht ($E_m = E_K$). Unter dieser Bedingung ist die elektrochemische Triebkraft gleich Null ($E_m - E_K = 0$) und es kommt zu keinem Nettoflux des Ions (K^+ -Ausstrom = K^+ -Einstrom). Ist das tatsächliche Membranpotenzial dagegen negativer oder positiver als E_K , kommt es zu einem Überwiegen des Einstroms (negativer Wert für ΔE) beziehungsweise des Ausstroms (positiver Wert für ΔE) von K^+ -Ionen (► Abb. 2.7).



2.3.6 Patch-Clamp-Technik

Die Entwicklung der **Patch-Clamp-Technik** ([56], [31]), für die E. Neher und B. Sakmann 1991 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, ermöglichte es erstmals, die Aktivität einzelner Ionenkanäle zu beobachten (► Abb. 2.8). Die **Patch-Clamp-Technik** erlaubt die genaue biophysikalische Analyse von Ionenkanälen, eine Messung ihrer Einzelkanalleitfähigkeit, ihrer Schaltkinetik und ihrer Regulation. Es ist eine faszinierende Technik, bei der man einzelne biologische Moleküle „in Aktion“ sehen kann. Sie hat unser Verständnis elektrischer Membranphänomene revolutioniert und einen wesentlichen Beitrag geleistet, die Wirkung von biologischen Botenstoffen, von Pharmaka, von Toxinen und von Ionenkanalmutationen aufzuklären ([2], [5], [7], [9]).

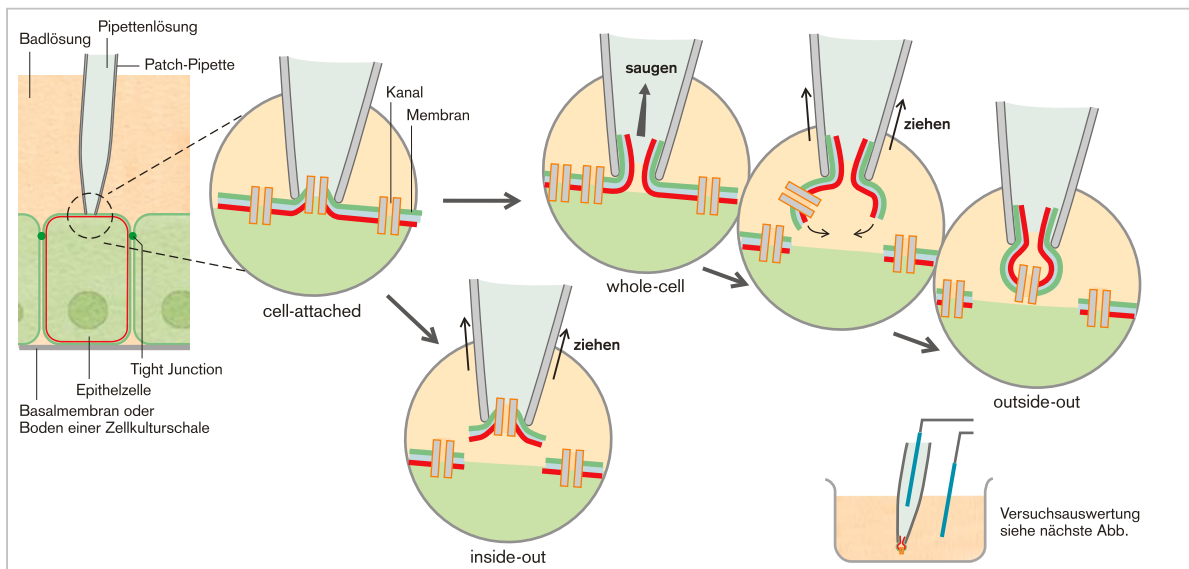


Abb. 2.8 Patch-Clamp-Technik zur Untersuchung einzelner Ionenkanäle. Bei einem Patch-Clamp-Experiment (z. B. an einer Epithelzelle) wird zunächst eine Patch-Pipette (Spitzendurchmesser ca. $1\ \mu\text{m}$) auf die Zellmembran aufgesetzt, wobei es zu einem engen Kontakt zwischen dem Glas, der Pipette und der Zellmembran kommt, und ein Membranfleck (Patch) elektrisch isoliert wird (*cell-attached*-Konfiguration). Durch Ziehen an der Glaspipette kann dieser Membranfleck herausgetrennt werden, sodass nun die Zytosplasmaseite der Zellmembran (rot) der Badlösung ausgesetzt ist (*inside-out*-Konfiguration). Alternativ kann man, ausgehend von der *cell-attached*-Konfiguration, durch vorsichtiges Saugen an der Pipette den Membranfleck durchbrechen und damit die *whole-cell*-Konfiguration erreichen. Wird nun die Pipette von der Zelle fortgezogen und die anhaftende Membran exzidiert, kommt es häufig zu einer spontanen Fusion der Exzisionsränder und damit zur Ausbildung eines Membranbläschens. Dabei ist die Membranaußenseite (grün) nun der Badlösung zugewandt (*outside-out*-Konfiguration; Messdaten s. ► Abb. 2.9).

Bei einem Patch-Clamp-Experiment wird eine feine Glaspipette mit besonders glattem Glasrand mit einem Spitzendurchmesser von $0,3\text{--}3\ \mu\text{m}$ auf die Zellmembran aufgesetzt und angepresst (► Abb. 2.8). Dann wird ein kleines Areal (Patch) der Zellmembran mit negativem Druck etwas in die Pipettenöffnung hineingesaugt. Durch enge Interaktion der Glasoberfläche mit der Zellmembran (Seal) entsteht ein sehr hoher Abdichtungswiderstand (im Bereich von mehreren $\text{G}\Omega$), der den Membranfleck elektrisch isoliert. Nun lassen sich entsprechend der Messanordnung in ► Abb. 2.9 Ströme durch den isolierten Membranfleck bei vorgegebener Klemmspannung (**Patch Clamp**) messen. Da das Membranareal in der Pipette nur wenige μm^2 groß ist, befinden sich in dem untersuchten Membranstück meist nur wenige Ionenkanäle. Dank rauscharmer Patch-Clamp-Verstärker können die Einzelkanalströme, die sich in der Größenordnung von pA ($10^{-12}\ \text{A}$) bewegen, verlässlich gemessen werden. Neben der sog. *cell-attached*-Konfiguration, die der Einzelkanalregistrierung an der intakten Zelle dient, kann die Patch-Clamp-Technik je nach Fragestellung noch in verschiedenen anderen Konfigurationen durchgeführt werden ([9], [31]). Um Ionenströme über die gesamte Zellmembran (**Ganzzellströme**) zu messen, kann man durch kurzes Ansaugen die Membran, die das Zellinnere vom Pipetteninneren trennt, durchbrechen und so eine Ganzzelleableitung erreichen (*whole-cell*-Konfiguration; ► Abb. 2.8). Dies erlaubt die Beurteilung der Gesamtleitfähigkeit einer Zelle, die sich aus den Leitfähigkeitswerten der vielen in der Zellmembran befindlichen Einzelkanäle zusammensetzt. Dabei kann der Beitrag der verschiedenen Ionenkanäle zur Gesamtleitfähigkeit mit Hilfe von spezifischen Inhibitoren, mit Ionensubstitutionsexperimenten oder mit Spannungspulsprotokollen analysiert werden. Ausgehend von der Ganzzelleableitung, kann man durch

vorsichtiges Zurückziehen der Pipette ein kleines Membranareal von der Zelle abziehen und es isoliert untersuchen. Dies wird dadurch ermöglicht, dass sich nach dem Abziehen an der Pipettenspitze ein kleines Membranbläschen bildet, wobei dessen Zytosplasmaseite dem Inneren der Pipette zugewandt ist (► Abb. 2.8). Da in dieser *outside-out*-Konfiguration die extrazelluläre Seite der Membran zur Badlösung zeigt, kann man in solchen Experimenten den Effekt von extrazellulär wirkenden Substanzen auf Einzelkanalströme untersuchen, z. B. den Effekt des Diuretikums Amilorid auf den epithelialen Natriumkanal (ENaC; ► Abb. 2.9). Schließlich kann man, ausgehend von der Ableitung an der intakten Zelle, das Membranareal unter der Pipette aus der Zelle herausreißen und isoliert untersuchen, wobei jetzt die Zytosplasmaseite des Patch der Badlösung zugewandt ist (*inside-out*-Konfiguration; ► Abb. 2.8). Dies ermöglicht die Untersuchung des Effekts von Substanzen, die auf der Zytosplasmaseite der Zellmembran wirken und die Einzelkanalaktivität beeinflussen können.

2.3.7 Carrier

► **Carriertypen.** Carrier binden Substrate und befördern sie durch die Plasmamembran. Carrierproteine binden ihr Substrat auf der diesseitigen Membranseite (*cis*-Seite), durchlaufen eine Konformationsänderung und geben es jenseits der Membran (*trans*-Seite) wieder ab. Bei den Carrierproteinen unterscheidet man **Symporter** (auch **Kotransporter** i. e. S. genannt), **Antiporter** (auch **Austauscher** genannt) und **Uniporter**. Letztere binden nur ein

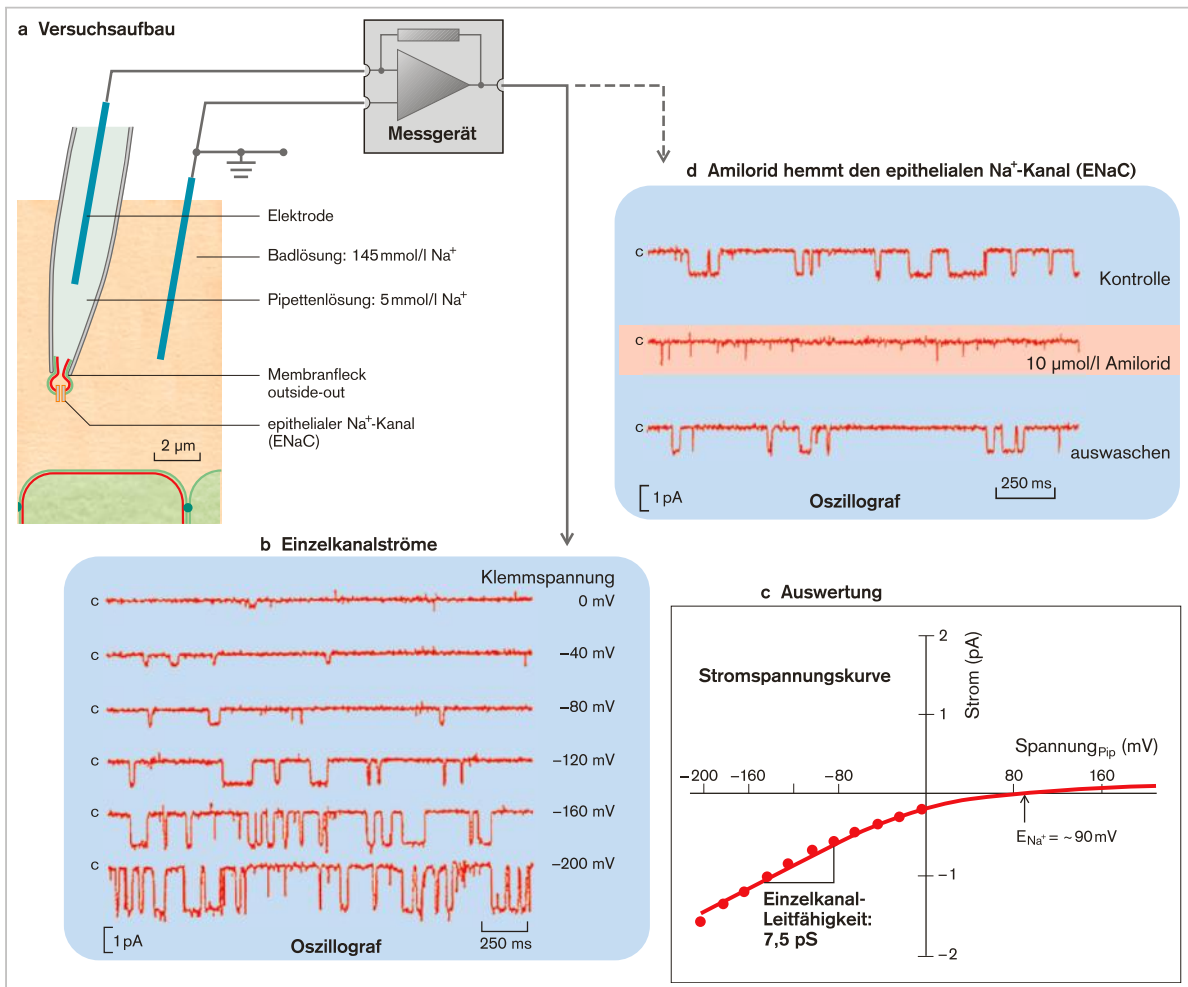


Abb. 2.9 Einzelkanalregistrierung eines epithelialen Natriumkanals (ENaC) in einem outside-out-Patch der apikalen Membran einer renalen Sammelrohrepithelzelle. Mit Hilfe der schematisch dargestellten Messanordnung (a) können Einzelkanalströme in solchen isolierten Membranflecken gemessen und auf einem Oszillografen oder Computermonitor dargestellt werden. Die gezeigten Einzelkanalregistrierungen stammen von einem outside-out-Patch (s. ► Abb. 2.8) der apikalen Membran einer renalen Sammelrohrepithelzelle der Maus (M-1 Zelllinie). Die unten (b) abgebildeten Stromspuren zeigen Einzelkanalströme bei unterschiedlichen Klemmspannungen. Der Geschlossenenzustand des Kanals ist jeweils mit „c“ gekennzeichnet. Kanalöffnungen führen zu negativen Stromauslenkungen (Einwärtsstrom von Na^+ -Ionen bei negativem Klemmpotenzial), wobei der Kanal unterschiedlich lange im Offenzustand verweilt. Die Amplitude der Einzelkanalströme verändert sich in Abhängigkeit von der Klemmspannung, was in der Stromspannungskurve dargestellt ist (c). Aus der Steigung der Stromspannungskurve lässt sich die Einzelkanalleitfähigkeit des Kanals berechnen, die in diesem Fall etwa 7,5 pS beträgt. Die Stromspannungskurve ist nicht linear, weil die Natriumkonzentration in der Badlösung hoch (145 mmol/l) und in der Pipette niedrig (5 mmol/l) ist. Das Nullstrompotenzial, d. h. die Spannung, bei der die extrapolierte Kurve die X-Achse schneidet, liegt etwa bei +90 mV, also etwa beim Gleichgewichtspotenzial von Na^+ (E_{Na}), was zeigt, dass es sich um einen Na^+ -selektiven Kanal handelt, in diesem Fall um den epithelialen Natriumkanal (ENaC) (S. 51). Die Einzelkanalregistrierungen rechts oben (d) zeigen, dass das Medikament Amilorid die Kanalaktivität reversibel hemmt, was die diuretische Wirkung von Amilorid (S. 414) erklärt (Einzelkanalregistrierungen: B. Letz; [42]).

Substrat, das entsprechend seinem elektrochemischen Gradienten (also „bergab“) im Sinne einer „**erleichterten Diffusion**“ mit Hilfe des Uniporters über die Membran gelangt. Beispiele hierfür sind die Na^+ -unabhängigen Glucosetransporter der GLUT-Familie (S. 536) und verschiedene Harnstofftransporter der UT-Familie (S. 410). Das charakteristische Merkmal von **Symportern** ist der gemeinsame

Transport mehrerer Substrate in die gleiche Richtung. Beim **Antiporter** dagegen werden die Substrate des Transporters sozusagen im Austausch in entgegengesetzter Richtung über die Membran transportiert. Ein gut untersuchter Antiporter ist der $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher des Erythrozyten, der Bandle-3-Protein (S. 334) oder AE1 (anion exchanger 1) genannt wird.



Dieser Austauscher spielt unter anderem für die Säuresekretion in den Typ-A-Schaltzellen des Sammelrohrs der Niere eine Rolle (Abb. 10.40) (S. 429), und Mutationen des Transporters führen zu einer **renal-tubulären Azidose** [12].

► **Carrierfunktionen.** Symporter und Antiporter ermöglichen es, die elektrochemische Triebkraft eines Substrats (oder auch mehrerer Substrate) auszunutzen, um ein anderes Substrat **entgegen seinem elektrochemischen Gradienten** sozusagen „bergauf“ zu transportieren. Beispielsweise nutzen viele Carrierproteine den einwärtsgerichteten elektrochemischen Gradienten für Na^+ , um ein anderes Substrat im Symport in die Zelle hinein- oder im Antiport aus der Zelle herauszutransportieren. So dienen Na^+ -abhängige Symportsysteme beispielsweise dem Transport von Glucose (SGLT-Transporter) (S. 416), Aminosäuren (S. 419), Phosphat (NaP_i -Symportcarrier) (S. 424), Cl^- (Na^+ - Cl^- -Symporter) (S. 400) und K^+ (Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Symporter) (S. 530). Beim Peptid- H^+ -Symportcarrier wird dagegen die einwärtsgerichtete elektrochemische Triebkraft der H^+ -Ionen ausgenutzt, um Di- und Tripeptide in die Zelle zu transportieren; s. Kap. 10.8.2 (S. 420) und Kap. 12.10.5 (S. 537). Beispiele für Na^+ -abhängige Antiportsysteme sind der Na^+/H^+ -Austauscher und der $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter (s. u.).

Der Transport mit Hilfe von Carrierproteinen kann **elektrogen** oder **elektroneutral** erfolgen, je nachdem ob der Transport mit oder ohne Nettoverschiebung von Ladung über die Membran einhergeht. Das hängt zum einen von den transportierten Substraten und zum anderen von der Stöchiometrie des Transportes ab. So gleichen sich beispielsweise beim Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Symporter die Ladungen der transportierten Ionen aus, und der Transport erfolgt elektroneutral. Dagegen sind der Na^+ -Glucose-Symporter (S. 416) und auch der $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter elektrogen. Bei den elektrogenen Transportern spielt das Membranpotenzial als Triebkraft (S. 51) eine wichtige Rolle, während die elektroneutralen Transporter vom Membranpotenzial unabhängig sind.

Den von Symportern oder Antiportern vermittelten „Bergauf“-Transport von Substraten nennt man **sekundär aktiv**. Dabei heißt „aktiv“ hier, dass beispielsweise beim Na^+ -Glucose-Symporter die Glucose gegen einen elektrochemischen Gradienten („bergauf“) transportiert wird unter Ausnutzung der elektrochemischen Triebkraft für Na^+ . Die Bezeichnung „sekundär“ bedeutet, dass dieser „Bergauf“-Transport nicht direkt durch die Spaltung von ATP angetrieben wird, sondern indirekt. Voraussetzung für diesen sekundär aktiven Transport ist natürlich ein **primär aktiver Transportvorgang**, nämlich die Na^+/K^+ -ATPase (s. u.), die unter ATP-Verbrauch für die Schaffung des Na^+ - und K^+ -Konzentrationsunterschieds und damit indirekt auch für das Zustandekommen des Membran-

potenzials sorgt. Gelegentlich spricht man auch von **tertiär aktivem** Transport. Dabei schafft ein sekundär aktiver Transportmechanismus einen elektrochemischen Gradienten, der die Triebkraft für einen tertiär aktiven Carrier bereitstellt. So erfolgt beispielsweise die Aufnahme organischer Anionen in die proximale Nierentubuluszelle über einen „tertiär aktiven“ Transportmechanismus; s. Abb. 10.36a (S. 422).

Ein typisches Merkmal des durch Carrierproteine vermittelten Transports ist dessen **Sättigbarkeit**. Da die Bindungsreaktion durch die **Affinität** zwischen Protein und Substrat charakterisiert ist, und die Anzahl solcher Proteine – sprich Bindungsstellen – limitiert ist, ist im einfachsten Fall mit einer Sättigungsabhängigkeit zu rechnen, wie sie durch die **Michaelis-Menten-Gleichung** (► Abb. 2.10) dargestellt wird.

$$J = \frac{J_{\max} \cdot c}{K_m + c} \quad [\text{mol/s}]$$

Hierbei sind J und $J_{\max}$ die aktuelle bzw. die maximale Transportrate, c ist die Substratkonzentration und K_m die Substratkonzentration, bei der die halbmaximale Transportrate erreicht wird.



Ein klinisch wichtiges Beispiel für das Sättigungsverhalten von Carriern ist der Na^+ -gekoppelte Glucosetransport im proximalen Tubulus der Niere. Wird hier durch eine steigende Glucosekonzentration im Primärharn das Transportmaximum der SGLT-Carrier überschritten, wird die glomerulär filtrierte Glucose nicht mehr vollständig resorbiert und erscheint im Urin (**Glukosurie**) (S. 418). Dies tritt beispielsweise dann auf, wenn im Rahmen eines **Diabetes mellitus** (S. 634) die Plasmaglukosekonzentration über einen Wert von 10 mmol/l steigt. Für den Arzt ist die Glukosurie ein wichtiges Symptom bei der Diagnose und Verlaufskontrolle dieser Erkrankung.

Die Funktionsweise von Carrierproteinen wurde unter anderem mit der sog. **Vesikeltechnik** aufgeklärt. Dabei werden Membranen unter Zerstörung der Zellen (Homogenisation) aus ihrem natürlichen Verband herausgelöst. Solche Membranen bilden in Gegenwart divalenter Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+}) spontan kleine Bläschen (Vesikel). Durch Zentrifugation werden Vesikel aus unterschiedlichen Membranregionen getrennt und angereichert. Der Inhalt der Vesikel kann durch Vorinkubation festgelegt werden. Dann kann die Aufnahme eines Substrates von der Badlösung oder die Abgabe aus dem intravesikulären Raum in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt werden. ► Abb. 2.11 zeigt ein solches Experiment [55]. Beim ersten Ansatz waren die Vesikel pH-äquilibriert ($[\text{H}^+]_i = [\text{H}^+]_a$) und Na^+ wurde dem Außenmedium zugegeben. Hierdurch kam es zur Na^+ -Aufnahme, die nach kurzer Zeit einen konstanten Wert (Gleichgewicht) erreichte. Im zweiten Ansatz wurde ein H^+ -Gradient vorgegeben, der von innen nach außen gerichtet war: $[\text{H}^+]_i > [\text{H}^+]_a$. Hierdurch wurde die initiale Na^+ -Aufnahme beschleunigt. Diese Daten sind so zu interpretieren, dass die Na^+ -Aufnahme an die H^+ -Abgabe gekoppelt ist. In der Tat ist mit derartigen Experimenten zum ersten Mal die Existenz des – wie man inzwischen weiß [17] –

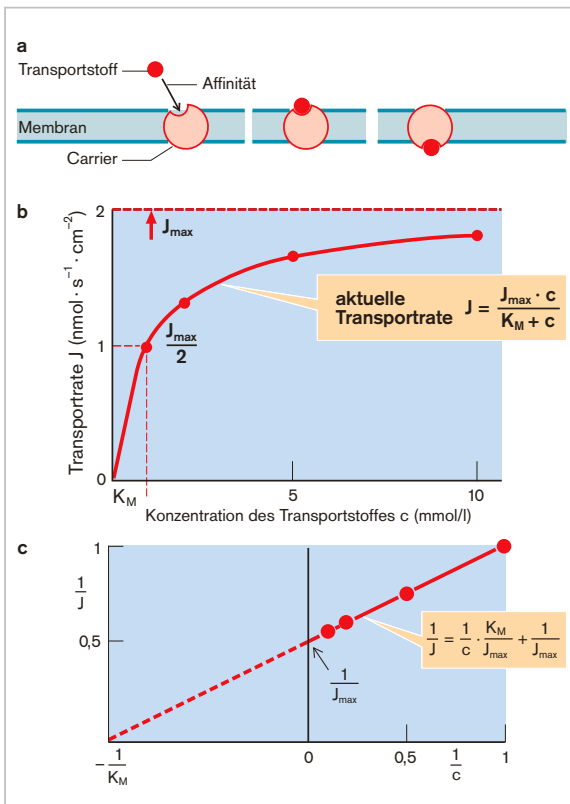


Abb. 2.10 Abhängigkeit der Transportrate von der Konzentration des durch einen Carrier transportierten Stoffes (Michaelis-Menten-Kinetik).

- a** Der vom Carrier transportierte Stoff (Transportstoff) bindet mit einer bestimmten Affinität auf der einen Membranseite an den Carrier. Nach Translokation durch die Membran wird der transportierte Stoff auf der anderen Membranseite wieder freigesetzt.
- b** Die Anzahl der transportierenden Carrier bestimmt die maximale Transportrate (J_{max}). c ist die Konzentration des zu transportierenden Stoffes, für den der Carrier eine bestimmte Affinität hat. Die Stoffkonzentration, bei der die halbmaximale Transportrate erreicht wird, bezeichnet man als sog. K_M -Wert ($K_M = c$ bei $1/2 J_{\text{max}}$). Dieser bestimmt die Anfangsteilheit und Krümmung der Kurve. Bei niedrigen Konzentrationen ist die Transportrate J der Konzentration fast linear proportional (initialer, fast linearer Kurvenanstieg in b). Mit zunehmender Konzentration wird der Anstieg von J immer flacher und erreicht schließlich den Sättigungswert J_{max} . Ein niedriger K_M -Wert spricht für eine hohe Affinität des zu transportierenden Stoffes für die Bindungsstelle am Carrier.
- c** Um K_M und J_{max} zu bestimmen, werden häufig linearisierte Auftragungsweisen verwendet. Bei der Auftragung $1/J$ gegen $1/c$ lassen sich die Kehrwerte von J_{max} bzw. K_M an den Schnittpunkten der Gerade mit der y- bzw. x-Achse ablesen.

ubiquitären Na^+/H^+ -Antiporters nachgewiesen worden. Solche Versuche mit Membranvesikeln erlauben die Austestung von Hemmstoffen, die Bestimmung der kinetischen Eigenschaften und die Untersuchung der Regulation des Transportproteins. So wurde für das Na^+/H^+ -Austauschsystem gezeigt, dass es vor allem durch pH-Änderungen auf der zytosolischen Seite so modifiziert wird, dass Azi-

dose zu einer Steigerung der Umsatzrate, Alkalose zu einer Reduktion führt [14]. Damit wird der Zell-pH reguliert – allerdings zu Lasten einer Na^+ -Aufnahme. Diese Na^+ -Aufnahme in die Zelle würde zu einer Na^+ -Akkumulation führen, wenn nicht durch die Beschleunigung der Pumpaktivität der Na^+/K^+ -ATPase (s. u.) das aufgenommene Na^+ wieder aus der Zelle herausgepumpt werden würde.

2.3.8 Ionenpumpen

Ionenpumpen sind Membrantransportproteine, die direkt ATP verbrauchen (ATPase-Aktivität) und dabei Ionen transportieren. Sie werden daher primär aktive Transporter oder auch ATPasen genannt. Wegen ihres Bedarfs an ATP ist klar, dass solche Pumpen die Tätigkeit einstellen, wenn die ATP-Produktion in den Mitochondrien der Zelle (► Abb. 2.6) zusammenbricht. Ionenpumpen erzeugen Ionengradienten, die wiederum dazu dienen können, Carriersysteme sekundär aktiv zu „treiben“ oder den Ionen-transport durch Kanäle sicherzustellen.

► **Na^+/K^+ -Pumpe.** Die bestuntersuchte Pumpe dieser Art ist die Na^+/K^+ -Pumpe [37], auch **Na^+/K^+ -aktivierbare ATPase** oder kurz **Na^+/K^+ -ATPase** genannt, die sich in der Plasmamembran praktisch aller Zellen findet und durch intrazelluläres Na^+ und extrazelluläres K^+ aktiviert wird. ► Abb. 2.12a zeigt ein elektronenmikroskopisches Bild einer gefriergeätzten Membran. Die einzelnen Na^+/K^+ -Pumpen sind deutlich als kleine Partikel in der Membran sichtbar (vgl. auch ► Abb. 2.2b). Pro Pumpzyklus und Verbrauch eines Moleküls ATP werden 3 Na^+ aus der Zelle heraus und 2 K^+ in die Zelle hinein transportiert (► Abb. 2.12b). Damit gehört die **Na^+/K^+ -Pumpe** zur Gruppe der **elektrogenen** Transportmechanismen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass der durch sie vermittelte Transport mit einer Nettoverschiebung von elektrischer Ladung über die Zellmembran einhergeht. Die Elektrogenizität der Na^+/K^+ -Pumpe trägt allerdings nur geringfügig (5–10 mV) zum negativen **Ruhemembranpotenzial** der Zellen bei; das Ruhemembranpotenzial kommt nämlich in erster Linie dadurch zustande, dass die Na^+/K^+ -ATPase einen K^+ -Konzentrationsgradienten schafft, der K^+ -Ionen über K^+ -Kanäle aus der Zelle treibt (S.90).

Aufbau der Na^+/K^+ -Pumpe. Die **Na^+/K^+ -Pumpe**, oder auch **Na^+/K^+ -ATPase**, ist ein Proteinkomplex, der aus mindestens jeweils einer α -Untereinheit (ca. 100 kDa) und einer β -Untereinheit (45–50 kDa) aufgebaut ist. Die katalytische Funktion und die Bindung von Na^+ und K^+ können der α -Untereinheit zugeordnet werden. Während zur ATP-Spaltung die Anwesenheit der β -Untereinheit nicht nötig ist, müssen zum Pumpen der Ionen beide Untereinheiten vorhanden sein. ► Abb. 2.12c zeigt schematisch die einzelnen Schritte eines Pumpzyklus der Na^+/K^+ -ATPase: Auf der Membrannenseite bindet ATP an einer katalytischen Untereinheit, ADP wird abgespalten und eine phosphorylierte Zwischenstufe erreicht. Nun werden drei Na^+ -Ionen gebunden. Die Affinität dieser Bindungsstellen für Na^+ ist dabei so groß, dass sehr niedrige zytosolische Na^+ -Konzentrationen von ca. 10 mmol/l und darunter erzeugt und gehalten werden können. Die Konfiguration der Pumpe in dieser Phase

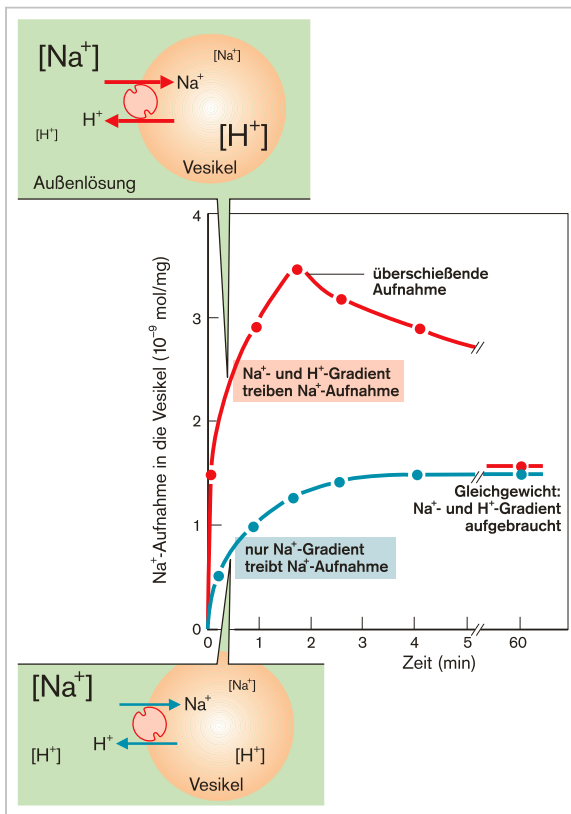


Abb. 2.11 Gegenstransport von H^+ -Ionen und Na^+ -Ionen in Bürstensaumvesikeln von proximalen Nierentubuluszellen. Membranvesikel werden in einer Lösung mit niedriger Na^+ -Konzentration vorinkubiert, um eine niedrige intravesikuläre Na^+ -Konzentration zu erzielen. Dann wird zum Zeitpunkt Null die Na^+ -Konzentration in der Außenlösung erhöht. In kurzen Zeitabschnitten wird nun die Aufnahme von Na^+ in die Vesikel gemessen (blaugrüne Kurve). Durch Vorinkubation der Vesikel in einer Lösung mit saurem pH-Wert und niedriger Na^+ -Konzentration wird die Aufnahme von Na^+ stark beschleunigt (rote Kurve). In beiden Fällen kommt es nach etwa einer Stunde zum Konzentrationsausgleich für H^+ und Na^+ (Gleichgewicht). Die erhöhte Aufnahme im Anfangsteil der oberen Kurve wird überschüssige Aufnahme (overshoot) genannt (Daten nach [55]) und zeigt, dass die Na^+ -Aufnahme durch einen auswärtsgerichteten H^+ -Gradienten stimuliert wird. Solche experimentellen Beobachtungen führten zum Konzept des Na^+/H^+ -Austausch-(Antiport-)Carriers, dessen molekulare Struktur und Funktion inzwischen aufgeklärt wurde und der in unterschiedlichen Subtypen in praktisch jeder Zelle des Körpers vorkommt [17].

nennt man E_1 -Form. In dieser Phase kommt es zur Konfigurationsänderung. Die Na^+ -Bindungsstellen gelangen jetzt auf die Außenseite der Membran, die Phosphatbindung hat ihre Energie verloren, und nach Abgabe der Na^+ -Ionen werden zwei K^+ -Bindungsstellen frei. In dieser sog. E_2 -Form werden nun 2 K^+ -Ionen auf der Außenseite aufgenommen, auf die Membrinnenseite gebracht und dort zusammen mit dem Phosphat freigegeben.



Hemmbarkeit der Na^+/K^+ -Pumpe. Eine besondere Eigenschaft der Na^+/K^+ -ATPase ist ihre Hemmbarkeit durch **Ouabain (g-Strophanthin)** (S. 407), einem sog. **Herzglykosid**, das als Medikament aus Pflanzen (z. B. aus Fingerhut) gewonnen wird. Die Bindungsstelle für Ouabain befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu den K^+ -Bindungsstellen. Die Ouabainbindung wird durch erhöhtes K^+ auf der Außenseite behindert und umgekehrt durch erniedrigtes K^+ gefördert. Dies erklärt, warum Überdosierungserscheinungen im Rahmen einer Therapie mit Herzglykosiden insbesondere bei Patienten mit niedriger Plasmakaliumkonzentration zu befürchten sind. Die Bindung von Ouabain hält die Pumpe beim Übergang von der E_2 -Form in die E_1 -Form an (► Abb. 2.12c). Damit stellt die Na^+/K^+ -ATPase sowohl ihre Pumpfähigkeit als auch die Spaltung von ATP ein.

Ouabain war nicht nur eine wertvolle Hemmsubstanz bei der Aufdeckung der physiologischen Funktionen der Na^+/K^+ -Pumpe. Die hemmende Wirkung auf die Na^+/K^+ -Pumpe erklärt auch die seit Jahrhunderten bekannte, herzkraftsteigernde Wirkung von Strophanthinen und anderen Herzglykosiden (**Digoxin**, **Digitoxin**), die bei der Therapie der **Herzinsuffizienz** eine klinische Rolle spielen. In der Herzmuskelzelle wird die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration nämlich u. a. dadurch gesenkt, dass Ca^{2+} mit Hilfe des $3\text{Na}^+/\text{1Ca}^{2+}$ -Antiporters durch den (von der Na^+/K^+ -Pumpe erzeugten) elektrochemischen Na^+ -Gradienten sekundär aktiv aus der Zelle getrieben wird (Abb. 5.26) (S. 199). Eine teilweise **Hemmung der Na^+/K^+ -Pumpe** durch die Herzglykoside erhöht die zytosolische Na^+ -Konzentration. Dadurch sinkt der elektrochemische Na^+ -Gradient, d. h. die Triebkraft für den $3\text{Na}^+/\text{1Ca}^{2+}$ -Austauscher, sodass die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration und damit die Herzkraft (**Kontraktilität**) (S. 170) ansteigt. Dass Herzglykoside in höheren Dosen schnell toxisch sein können, erklärt sich aus der zentralen Bedeutung der Na^+/K^+ -Pumpe für praktisch alle Körperzellen (s. u.). Mit zunehmender Hemmung der Na^+/K^+ -Pumpe vermindern sich die Konzentrationsgradienten für Na^+ und K^+ , was zu einem sukzessiven Zusammenbruch des Zellmembranpotenzials führt, wodurch wiederum andere lebenswichtige Funktionen der Zellen beeinträchtigt werden. Klinisch im Vordergrund steht bei einer Überdosierung von Herzglykosiden, neben einer Reihe von Allgemeinsymptomen (z. B. Übelkeit, Sehstörungen), das Auftreten von zum Teil lebensbedrohlichen **Herzrhythmusstörungen**, die sich häufig durch einen AV-Block 1. Grades (S. 211) ankündigen.

► **Andere Ionenpumpen.** Neben der Na^+/K^+ -ATPase (-Pumpe) kommen noch zwei Arten von Ionenpumpen relativ häufig vor. Die einen sind die **H^+ -ATPasen**, die entweder unter ATP-Verbrauch H^+ -Ionen in einem Kompartiment anreichern (z. B. Lysosomen) oder einen H^+ -Gra-

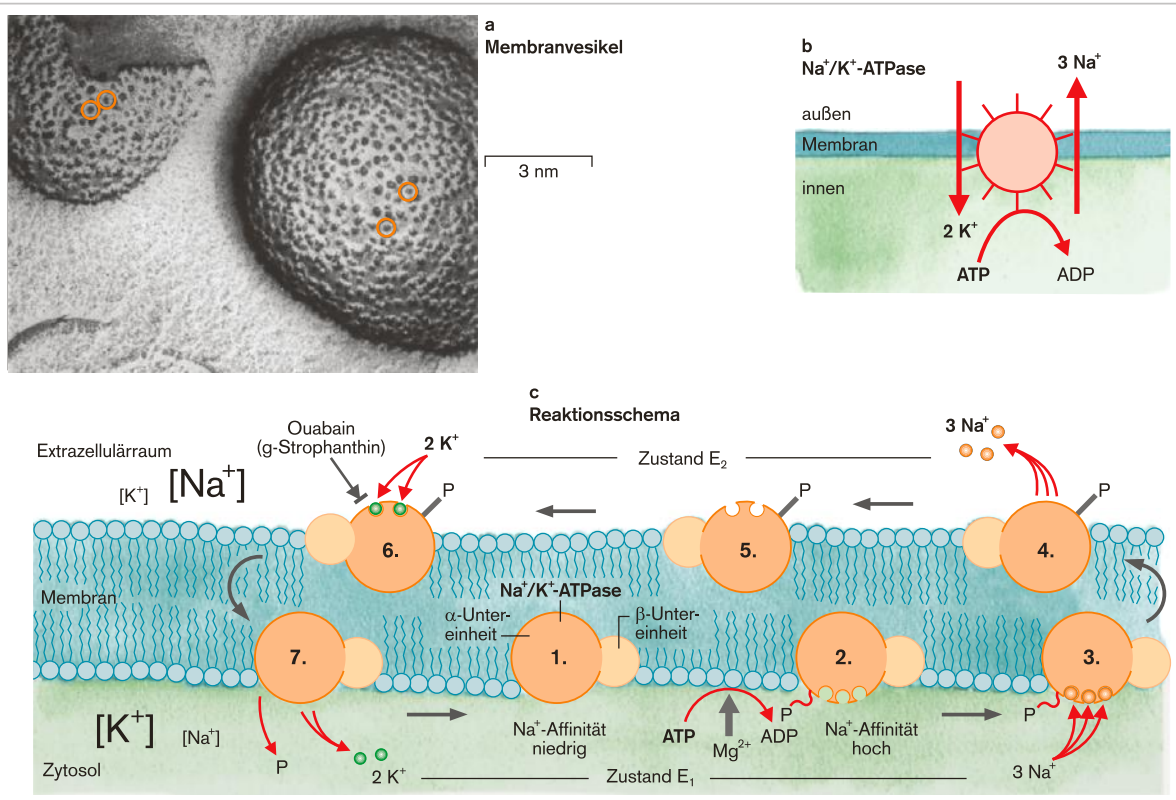


Abb. 2.12 Na⁺/K⁺-ATPase als Na⁺/K⁺-Pumpe.

- a Gefriergeätzte Membranvesikel bei 54 000-facher Vergrößerung. Deutlich sind einzelne Na⁺/K⁺-Pumpen als Korpuskel sichtbar. (nach Maunsbach A., Skriver E, Deguchi N, Jorgensen NL. Ultrastructure of Na/K-ATPase. Acta Histochem Cytochem. 1980; 13: 103–112)
- b Reaktionsschema der Na⁺/K⁺-ATPase.
- c Die Pumpe besteht aus mindestens zwei Untereinheiten (α und β). Zunächst wird in der sog. E₁-Form der ATPase ATP gebunden und eine Stelle des Proteins mit einer energiereichen Phosphatbindung (~P) versehen. Hierdurch ändert sich die Konformation des Moleküls: Die 3 Na⁺-Bindungsstellen werden freigegeben, und Na⁺ wird auf die andere Membranseite transportiert. Die Phosphatbindung hat jetzt ihre Energie verloren und K⁺-Bindungsstellen werden freigegeben (Zustand E₂). K⁺ wird gebunden, auf die Zytosolseite transportiert und dort unter gleichzeitiger Abspaltung des Phosphatrestes abgegeben. Die Na⁺/K⁺-ATPase (-Pumpe) befindet sich nun wieder in der Ausgangsform. Das Herzglykosid Ouabain (g-Strophanthin) bindet in unmittelbarer Nachbarschaft zu den K⁺-Bindungsstellen und hemmt dadurch die Na⁺/K⁺-ATPase.

dienten ausnutzen, um ATP zu produzieren (Mitochondrien) (S.47). Ähnliche Pumpen, die H⁺-Ionen gegen K⁺ austauschen (H⁺/K⁺-ATPasen), kommen auch an Epithelien vor, z. B. im Magen, wo unter ATP-Verbrauch ein stark saurer Magensaft gebildet wird; s. a. Abb. 12.13 (S.498). Eine weitere Art sind die Ca²⁺-ATPasen, die Ca²⁺ unter

ATP-Verbrauch pumpen, z. B. in Zellmembranen, im sarkoplasmatischen Retikulum (SERCA-Pumpe) (S.200) oder in Mitochondrien. Mit Hilfe dieser Ca²⁺-Pumpen werden die enormen Ca²⁺-Konzentrationsgradienten (z. B. zwischen Extrazellulärraum und Zytosol) von vier Dekaden und mehr aufgebaut.

Zusammenfassung Kap. 2.3

Transportwege durch die Zellmembran

Diffusion durch die Lipidschicht der Membran ist ein wichtiger Transportmechanismus für sehr kleine Moleküle wie **Gase** (O₂, CO₂) oder für **lipidlösliche Moleküle**. Die Diffusion folgt einer einfachen Gesetzmäßigkeit (**1. Ficksches-Diffusionsgesetz**). Demnach wird die Transportrate durch die für die Diffusion zur Verfügung stehende **Fläche**, den **Kon-**

zentrationengradienten und durch die **Permeabilität** für das entsprechende Teilchen bestimmt.

Hochspezifische **Wasserkanäle (Aquaporine)** in der Zellmembran dienen dazu, den Durchtritt der polaren Wassermoleküle durch die lipophile Plasmamembran zu ermöglichen. **Osmotische Gradienten** bestimmen die Richtung des Wassertransports durch die Wasserkanäle. Man kennt

verschiedene Isoformen der Aquaporine. Eine besondere Rolle spielt das **Aquaporin 2 (AQP2)**, das unter der Einwirkung des **antidiuretischen Hormons (ADH)** in die apikale Membran der Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere eingebaut wird, was für die **renale Wasserresorption** und **Harnkonzentrierung** von entscheidender Bedeutung ist.

Ionenkanäle sind selektive Poren in der Zellmembran, die den Durchtritt von bestimmten Ionen, aber nicht von Wasser, erlauben. Nach ihrer **Ionenselektivität** kann man die verschiedenen Ionenkanäle beispielsweise in Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} - und Cl^- -Kanäle einteilen. Der Öffnungszustand von Ionenkanälen wird durch verschiedene Mechanismen gesteuert. Nach dem überwiegenden Aktivierungsmechanismus unterscheidet man **spannungsgesteuerte**, **liganden-gesteuerte (ionotrope)** und **rezeptorgestoppelte Ionenkanäle**. Letztere werden indirekt über metabotrope Rezeptoren reguliert. Daneben gibt es **konstitutiv aktive** Ionenkanäle, deren Aktivität den physiologischen Erfordernissen beispielsweise durch vermehrten **Kanaleinbau** in die Zellmembran oder durch verminderten **endozytotischen Abbau** sowie durch **Phosphorylierung** und **Dephosphorylierung** angepasst wird.

Die **elektrochemische Triebkraft** bestimmt den passiven Transport von Ionen durch die Plasmamembran. Im **Gleichgewichtszustand** sind die chemische und elektrische Triebkraft gleich groß, aber entgegengesetzt gerichtet. Mit Hilfe der **Nernst-Gleichung** lässt sich das Gleichgewichtspotenzial eines Ions berechnen. Die Kenntnis von Gleichgewichtspotenzial und Membranpotenzial erlaubt eine Vorhersage über die **Richtung des Ionentransports** durch einen Ionenkanal.

Mit der **Patch-Clamp-Technik** lässt sich das **Öffnungs- und Schließverhalten (Gating)** einzelner Ionenkanäle untersuchen. In den vergangenen Jahren hat das funktionelle

und molekulare Detailwissen über die Ionenkanäle enorm zugenommen. Dabei hat insbesondere die Erforschung seltener genetischer Erkrankungen, denen Ionenkanaldefekte zugrunde liegen (Kanalerkrankungen bzw. „Channelopathies“), wesentliche neue Einblicke in physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge gewährt.

Carrier sind Membrantransportproteine, die den Durchtritt **polarer Stoffe** durch Membranen erleichtern. Sie transportieren spezifische Substrate **unter Ausnutzung von elektrochemischen Gradienten** von einer Membranseite auf die andere. Je nach Transportmodus unterscheidet man **Symporter (Kotransporter i. e. S.)**, **Antiporter (Austauscher)** und **Uniporter**. Häufig besteht eine Substratkopplung an Na^+ , wodurch die Triebkraft für Na^+ ausgenutzt wird, um das gekoppelte Substrat entgegen seinem elektrochemischen Gradienten zu transportieren. Für carriervermittelte Prozesse gilt gewöhnlich die **Michaelis-Menten-Kinetik**, d. h. der Transportprozess wird durch die **maximale Transportrate (J_{max})** und den sog. **K_M -Wert** charakterisiert. Der **K_M -Wert** entspricht dabei der Stoffkonzentration, bei der die halbmaximale Transportrate erreicht wird ($K_M = c$ bei $\frac{1}{2} J_{\text{max}}$). Carrierproteine werden z. B. durch allosterische Effekte, aber auch durch Phosphorylierung und andere Mechanismen reguliert.

Ionenpumpen sind Membranproteine, die unter direktem **ATP-Verbrauch** Ionen transportieren und daher **primär aktive Transporter** oder auch **ATPasen** genannt werden. Ionenpumpen können hohe transmembranale Ionenkonzentrationsunterschiede erzeugen, die wiederum dazu dienen können, Carriersysteme sekundär aktiv zu „treiben“ oder den Ionentransport durch Kanäle sicherzustellen. Wichtige Beispiele für Ionenpumpen sind die Na^+/K^+ -ATPase, Ca^{2+} -ATPasen und Protonenpumpen (H^+ -ATPasen und H^+/K^+ -ATPasen).

2.4 Ionale Zusammensetzung von Intra- und Extrazellulärflüssigkeit

2.4.1 Ionengradienten zwischen Extra- und Intrazellulärflüssigkeit

Die Ionenzusammensetzung der **Extra- und Intrazellulärflüssigkeit** ist unterschiedlich, was für die Funktion der Zelle von elementarer Bedeutung ist. Dabei bleibt das Prinzip der **Elektroneutralität** gewahrt, d. h. in einer Lösung ist die Summe der positiven Ladungen stets gleich der Summe der negativen Ladungen. In Abbildung ► Abb. 2.13 sind typische Konzentrationen für einige wichtige Ionen in der Intra- und Extrazellulärflüssigkeit angegeben, wobei sich die Angaben auf die **zytosolische Flüssigkeit** und die **interstitielle Flüssigkeit** beziehen. Die Zusammensetzung der **Plasmaflüssigkeit**, die ebenfalls zur Extrazellulärflüssigkeit (S. 444) gehört, ist zwar

ganz ähnlich aber nicht identisch mit der der interstitiellen Flüssigkeit. Die Unterschiede beruhen vor allem auf dem hohen Proteingehalt der Plasmaflüssigkeit, der etwa 7 % des Plasmavolumens ausmacht (Tab. 11.1) (S. 445). Die zuverlässige und genaue Bestimmung der Ionenkonzentrationen in der Plasmaflüssigkeit gehört zur klinischen Routinediagnostik, und die Normalwerte bewegen sich in engen Grenzen (S. 995). Dagegen ist es messtechnisch schwierig und aufwändig, die intrazellulären Ionenkonzentrationen exakt zu bestimmen. Diese variieren überdies etwas je nach Zelltyp. So ist beispielsweise die Cl^- -Konzentration in den meisten Nervenzellen und in quergestreiften Muskelzellen sehr niedrig ($\sim 4 \text{ mmol/l}$), in vielen Epithelien dagegen deutlich höher ($\sim 30 \text{ mol/l}$). Darüber hinaus weicht die ionale Zusammensetzung der Flüssigkeit in den Zellorganellen deutlich von der der zytosolischen Flüssigkeit ab. Auf diese Feinheiten soll hier aber nicht näher eingegangen werden, sondern es sollen die wesentlichen Unterschiede in der Zusammensetzung der intra- und extrazellulären Flüssigkeiten hervorgeho-

ben werden. Ein entscheidender Unterschied besteht darin, dass die **Na⁺-Konzentration** extrazellulär hoch und intrazellulär niedrig ist, während umgekehrt die **K⁺-Konzentration** intrazellulär hoch und extrazellulär niedrig ist. Diese entgegengesetzt gerichteten Konzentrationsgradienten für Na⁺ und K⁺ werden durch die kontinuierliche Pumpleistung der Na⁺/K⁺-ATPase aufgebaut, die den Motor für die ungleiche Ionenverteilung zwischen intra- und extrazellulärer Flüssigkeit darstellt (s. u.). In der extrazellulären Flüssigkeit ist Cl⁻ das häufigste Anion, während intrazellulär anionische Proteine und Phosphate überwiegen. Bicarbonat ist in beiden Kompartimenten ein wichtiges Anion, wobei seine intrazelluläre Konzentration etwas niedriger ist als die extrazelluläre. In Übereinstimmung damit liegt der zytosolische pH-Wert typischerweise um pH 7,2 und ist damit geringfügig saurer als der extrazelluläre pH von 7,4. Die Konzentration von ionisiertem Ca²⁺ liegt in der extrazellulären Flüssigkeit im Bereich von 1–2 mmol/l, zytosolisch dagegen normalerweise bei etwa 0,1 μmol/l (= 10⁻⁴ mmol/l = 10⁻⁷ mol/l). Die meisten Zellen weisen ein **Membranpotenzial** im Bereich von -50 bis -80 mV auf (intrazellulär negativ gegenüber extrazellulär). Für dessen Zustandekommen sind die Ungleichverteilung von intra- und extrazellulären Ionen, insbesondere von K⁺, sowie das Vorhandensein einer dominierenden K⁺-Leitfähigkeit von entscheidender Bedeutung (S.89).

Die Verwendung von Konzentrationen vernachlässigt, dass in realen, d.h. relativ konzentrierten Lösungen, die **Aktivität (a)** eines Ions deutlich kleiner ist als die Konzentration (c): $a = f \cdot c$. Hierbei ist f der **Aktivitätskoeffizient** (S.984). Er beträgt z. B. für NaCl im Plasma (Osmolalität 290–300 mosm/l, $T = 37^\circ\text{C}$) 0,75. Üblicherweise verwendet man zum größten Teil die Angaben in der Extrazellulärflüssigkeit **Konzentrationen**, weil die meisten Bestimmungsmethoden die Konzentrationen und nicht die **Aktivitäten** erfassen. Hingegen misst man im Zytosol mit ionenselektiven Elektroden die Aktivitäten und nicht die Konzentrationen. Aus Gründen der Vereinfachung werden hier für beide Kompartimente bewusst Konzentrationen und nicht die Aktivitäten verwendet.

2.4.2 Die zentrale Rolle der Na^+/K^+ -ATPase

Im Folgenden soll kurz zusammengefasst werden, wie diese ungleiche Ionenverteilung zustande kommt und welcher Zusammenhang mit dem Membranpotenzial besteht. ► Abb. 2.13 zeigt ein Schema zur Ionenverteilung, das etwa gleichermaßen für eine ruhende Nervenzelle oder eine apolare, nicht erregbare Zelle zutrifft. Die zytosolische Na^+ -Konzentration ist niedrig und die von K^+ hoch, weil die Na^+/K^+ -Pumpe laufend Na^+ aus der Zelle heraus- und K^+ in die Zelle hineintransportiert. Die Membran der dargestellten Zelle sei, wie für die meisten Zellen des Körpers, aufgrund einer hohen Dichte und Aktivität von K^+ -Kanälen überwiegend für K^+ permeabel, auch wenn zu-

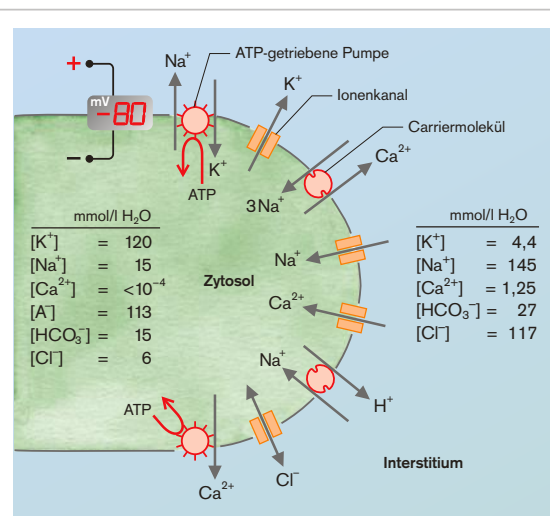


Abb. 2.13 Zellschema zur Ionenverteilung. Typische intra- und extrazelluläre Ionenkonzentrationen (in mmol/l H₂O) und Ionentransportmechanismen der Zellmembran. Normalerweise ist die dominierende Ionenleitfähigkeit die für K⁺. Allerdings leisten auch Na⁺ und Cl⁻ noch messbare Anteile zum Membranpotenzial, sodass es in diesem Beispiel mit -80 mV (intrazellulär negativ) um 10 mV weniger negativ ist als das K⁺-Gleichgewichtspotenzial ($E_K = -90$ mV).

sätzlich in der Zellmembran Kanäle für andere Ionen existieren (z. B. für Na^+ , Ca^{2+} und Cl^-). Die Akkumulation von K^+ in der Zelle führt dazu, dass sich die Zellmembran entsprechend der dominierenden K^+ -Leitfähigkeit so polarisiert, wie es annähernd dem K^+ -Gleichgewichtspotenzial (S.90) entspricht; d. h. das in ► Abb. 2.13 gezeigte Membranpotenzial ist mit -80 mV nur 10 mV von dem Potenzial entfernt, wie es aus der K^+ -Verteilung und der Nernst-Gleichung (S.91) errechnet werden kann ($E_{\text{K}} = -90\text{ mV}$). Gäbe es keinerlei Na^+ - und Ca^{2+} -Einstrom, könnte die Zelle dank der einmal etablierten Na^+ - und K^+ -Gradienten auch ohne fortlaufende Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität den Gleichgewichtszustand halten mit einem stabilen Membranpotenzial, das dem Gleichgewichtspotenzial für K^+ entspräche. Im Regelfall, und besonders bei Nervenzellen oder auch bei transportierenden Epithelzellen, hat die Zelle aber laufend mit dem **Na^+ -Einstrom** über Kanäle und sonstige Na^+ -Aufnahmesysteme (► Abb. 2.13 und ► Abb. 2.14) Schritt zu halten, wozu eine entsprechende Pumpaktivität der Na^+/K^+ -ATPase erforderlich ist.

Der kontinuierlich aufrechterhaltene Na^+ -Gradient wird von **Carrierproteinen** für die Aufnahme von Substraten und den Heraustransport von H^+ - und Ca^{2+} -Ionen ausgenutzt. Die fein regulierten Ca^{2+} -Kanäle lassen im Ruhezustand einen nur sehr begrenzten Ca^{2+} -Einstrom zu. Dieser **Ca^{2+} -Einstrom**, für den eine sehr hohe Triebkraft besteht ($\Delta E = E_m - E_{\text{Ca}} = -80 \text{ mV} - [+120 \text{ mV}] = -200 \text{ mV}$), wird laufend durch den Heraustransport von

Ca^{2+} über das $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ -Gegentransportsystem sowie durch Ca^{2+} -ATPasen ausgeglichen. Über in der Membran befindliche Cl^- -Kanäle verteilen sich die intra- und extrazellulären **Cl^- -Ionen** in der Regel so, dass sie sich im elektrochemischen Gleichgewicht befinden.

Für das in ► Abb. 2.13 gezeigte Beispiel ($E_m = -80 \text{ mV}$; extrazelluläre Cl^- -Konzentration = 117 mmol/l) ist dies bei einer intrazellulären Cl^- -Konzentration von etwa 6 mmol/l der Fall, da bei dieser Konzentration das Gleichgewichtspotenzial für Cl^- dem Membranpotenzial E_m entspricht. Cl^- verteilt sich allerdings nicht in allen Körperzellen rein passiv entsprechend dem Membranpotenzial, sondern wird in manchen Zellen durch sekundär aktive Transportsysteme intrazellulär akkumuliert, was beispielsweise in Cl^- -sezernierenden Epithelzellen funktionell von Bedeutung ist; s. Abb. 12.10a (S.513), Abb. 12.25 (S.531). Je nach Zelltyp kann die intrazelluläre Cl^- -Konzentration also variieren.

Die großen intrazellulären Anionen, insbesondere die intrazellulären Proteine, können die Zelle im Gegensatz zu Cl^- nicht verlassen, da die Zellmembran keine entsprechenden Permeationswege aufweist. Die durch die Na^+/K^+ -ATPase intrazellulär akkumulierten K^+ -Ionen gleichen die negativen Ladungen dieser großen Anionen aus (**Elektroneutralität**). Wird eine Zelle z.B. dadurch belastet, dass über entsprechend aktivierte Kanäle Na^+ einströmt, so kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Depolarisation, da das Membranpotenzial aufgrund der Zunahme der Na^+ -Leitfähigkeit der Membran dem Gleichgewichtspotenzial von Na^+ (S.91) von etwa $+60 \text{ mV}$ zustrebt. Die Folge der Depolarisation ist die intrazelluläre Anreicherung von Cl^- , das sich entsprechend dem veränderten Membranpotenzial neu verteilt. Die Zelle nimmt also sowohl Na^+ als auch Cl^- auf. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Osmolarität, was einen osmotischen Wassereinstrom und damit eine **Zellschwellung** zur Folge hat. Dies tritt allerdings nur dann auf, wenn der Na^+ -Einstrom die Fähigkeit der Na^+/K^+ -Pumpe übersteigt, die Na^+ -Konzentration in der Zelle niedrig und die K^+ -Konzentration hoch zu halten. Ist beispielsweise die Energieversorgung der Zelle unzureichend, und kommt es aufgrund eines ATP-Mangels zur Einschränkung der Funktion der Na^+/K^+ -ATPase, dann führt dies zu einer Zellschwellung. Die Na^+/K^+ -ATPase ist also wesentlich an der Aufrechterhaltung eines normalen Zellvolumens beteiligt. Ist die Pumpe gestört, kommt es zur Ionen- und Wasserverteilung vom Extra- in den Intrazellulärraum, was eine Zellschwellung zur Folge hat.

In Zellen wird bei aerobem Stoffwechsel ständig CO_2 gebildet. Bei anaerobem Stoffwechsel entsteht **Milchsäure**. Somit fallen laufend H^+ -Ionen an ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ bzw. $\text{Milchsäure} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Lactat}^-$). Für die Zelle besteht damit die Gefahr einer intrazellulären Azidifizierung (**Azidose**). Das **Na^+/H^+ -Antiportsystem** in den ► Abb. 2.11 und ► Abb. 2.13 ist eine Funktionskomponente, die dem Auswärtstransport von H^+ -Ionen und damit

der **pH-Regulation** dient (s.u.). Allerdings wird dieser Prozess, ebenso wie der vom $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ -Antiportsystem getragene Auswärtstransport von Ca^{2+} , mit einem Einstrom von Na^+ „bezahlt“. Es muss also auch zur Aufrechterhaltung des Zell-pH-Wertes laufend Na^+ über die Na^+/K^+ -Pumpe hinaustransportiert werden. Körperzellen verwenden für die kontinuierliche Pumpaktivität der Na^+/K^+ -ATPase 30–70 % des im Stoffwechsel erzeugten ATP. Der über die Na^+/K^+ -ATPase vermittelte Transport ist also der dominierende Prozess, der die Homöostase des Intrazellulärtraumes gewährleistet.

2.5 Homöostatische Mechanismen

2.5.1 Zellvolumenregulation

Zellen haben das Bestreben, ihr Volumen möglichst konstant zu halten. So versucht bei Zunahme des Na^+ -Einstroms zunächst einmal die Na^+/K^+ -Pumpe Schritt zu halten, indem sie bei einem Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration schneller pumpt. In dem Maß, wie das nicht mehr gelingt, kommt es zur **Zellschwellung** (s.o.). Auch kann das Zellvolumen primär durch eine Änderung der extrazellulären Osmolarität größer oder kleiner werden. Dabei verhalten sich die meisten Zellen nicht wie passive Osmometer, sondern verfügen über verschiedene Mechanismen der **Zellvolumenregulation** [41], um einer osmotisch induzierten Volumenveränderung entgegenzusteuern. Setzt man beispielsweise Zellen einem hyperosmolaren Medium aus, kommt es zwar zunächst zur erwarteten **Zellschrumpfung**, aber bereits nach wenigen Minuten beginnen die meisten Zellen, trotz immer noch erhöhter extrazellulärer Osmolarität, sich ihrem normalen Zellvolumen wieder anzunähern. Die Zellen nehmen hierbei beispielsweise über einen $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter osmotisch wirksame Teilchen auf und erhöhen so im Zytosol die Osmolarität in dem Maße, wie es der extrazellulären Osmolarität entspricht. Umgekehrt können die meisten Zellen unseres Körpers auch auf die entgegengesetzte Störung, nämlich eine osmotisch bedingte **Zellschwellung**, mit einer sekundären Reduktion des Zellvolumens antworten. Hierbei bedienen sie sich verschiedener Systeme, um die Konzentration intrazellulärer Osmolyte zu reduzieren, z.B. durch Aktivierung des K^+/Cl^- -Symportsystems oder durch eine synchrone Aktivierung von Cl^- - und K^+ -Kanälen, was dazu führt, dass K^+ - und Cl^- -Ionen die Zelle verlassen. Bislang ist nicht geklärt, wie Zellen das Zellvolumen messen, um dann darauf homöostatisch reagieren zu können. Es wird vermutet, dass dies dadurch geschieht, dass die Membranwandspannung die Aktivierung bzw. Inaktivierung entsprechender Membrantransportproteine steuert.



Trotz der Fähigkeit zur Zellvolumenregulation ist das Bestreben des Organismus groß, die Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit und damit des Blutplasmas mit Hilfe entsprechender Regulationsmechanismen (S. 383) möglichst konstant zu halten (290–300 mosm/l), um Funktionsstörungen durch osmotisch bedingte Zellvolumenänderungen zu vermeiden. Besonders empfindlich reagieren die Nervenzellen auf osmotisch verursachte Zellschwellung oder -schrumpfung. Daher kommt es bei Erkrankungen, bei denen die Plasmaosmolarität entweder pathologisch erhöht oder erniedrigt ist, häufig zu neurologischen Symptomen bis hin zu komatösen Zuständen, z. B. beim hyperglykämisch-hyperosmolaren Koma im Rahmen eines entgleisten **Diabetes mellitus** (S. 458).

2.5.2 Abstimmung der Ionen-transportmechanismen

Neben dem Zellvolumen müssen auch die **zytosolischen Na^+ - und K^+ -Konzentrationen** konstant gehalten werden (s. o.). Besonders für Zellen mit hohem transmembranalen Ionentransport (z. B. Epithelzellen, Neurone) ist das kein triviales Problem. So kann beispielsweise ein Enterozyt (► Abb. 2.14) plötzlich von Na^+ und Glucose „überschwemmt“ werden, wenn mit dem Nahrungsbrei Glucose in hoher Konzentration anflutet und das in diesen Zellen luminal lokalisierte Na^+ -Glucose-Symportsystem (S.535) beide Substrate mit hoher Rate in das Zytosol transportiert. Innerhalb kürzester Zeit (wenige Sekunden bis Minuten) stellt eine solche Zelle trotz gleichbleibend hoher Aufnahme von Na^+ und Glucose die normale intrazelluläre Na^+ -Konzentration aber wieder her, indem sie die Na^+/K^+ -Pumpen in der basolateralen Membran aktiviert [65]. (Deswegen heißt die Na^+/K^+ -Pumpe mit vollem Namen auch Na^+/K^+ -**aktivierbare** ATPase.) Gleichzeitig öffnen sich basolaterale K^+ -Kanäle, die gewährleisten, dass das zusätzliche K^+ , das jetzt über die Na^+/K^+ -Pumpe aufgenommen wird, über diese Membran wieder zurück in den Extrazellulärraum gelangt.



Ein Enterozyt besitzt eine gewisse Reserve von „stillen Pumpen“, die im Notfall sehr schnell zur Verfügung stehen. Diese rasche Anpassungsfähigkeit der intestinalen Na^+ -Absorption kann bei einer **Hypovolämie** therapeutisch dann voll genutzt werden, wenn NaCl oral zusammen mit Glucose (oder Aminosäuren, die großteils ebenfalls mit Na^+ cotransportiert werden) verabreicht wird. Daher verwendet man zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten bei **Durchfallerkrankungen** orale Rehydrierungslösungen, die sowohl NaCl als auch Glucose enthalten.

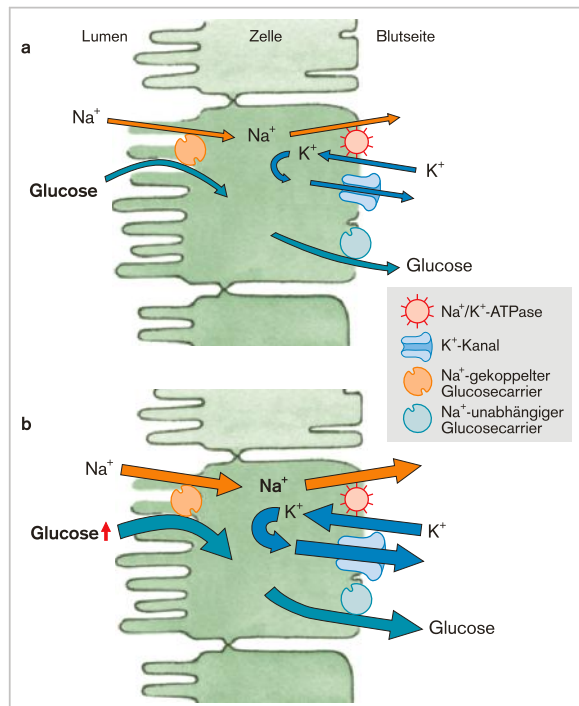


Abb. 2.14 Na^+ -gekoppelter Glucosetransport bei einem Enterozyt.

- Eine Epithelzelle des oberen Dünndarms weist in der luminalen Membran Na^+ -gekoppelte Glucosecarrier auf [33]. Das so in die Zelle aufgenommene Na^+ wird mit Hilfe der Na^+/K^+ -ATPase wieder aus der Zelle herausgepumpt. Dabei wird K^+ in die Zelle aufgenommen. K^+ verlässt die Zelle wieder über basolaterale K^+ -Kanäle. Glucose verlässt die Zelle über einen (Na^+ -unabhängigen) Uniportcarrier.
- Eine plötzliche Glucosekonzentrationserhöhung im Lumen führt zu einer massiven Na^+/K^+ -Belastung der Zelle, die durch vermehrte Na^+/K^+ -Pumpaktivität und durch eine Zunahme der K^+ -Leitfähigkeit kompensiert werden muss, damit es nicht zu einer Zellschwellung kommt.

Es besteht also eine enge **funktionelle Wechselbeziehung zwischen Na^+/K^+ -Pumpe und K^+ -Kanal** im Dienst der intrazellulären Ionenhomöostase. Für viele Zellen des Körpers kann man davon ausgehen, dass die Ionenkomposition des die Zellen umgebenden interstitiellen Flüssigkeitsraums nur geringfügige Schwankungen aufweist. Zumindest für die Zellen des Zentralnervensystems trifft dies allerdings nur mit Einschränkung zu. Die interstitielle Flüssigkeit, die diese Zellen umgibt, hat einen erschwerten Zugang zum Kapillarsystem, sodass K^+ -Ionen, die die Zellen verlassen, nicht schnell abtransportiert werden können. Damit wird die Homöostase stark aktiver Nervenzellen nicht nur dadurch gestört, dass intrazellulär die K^+ -Konzentration abfällt und die Na^+ -Konzentration zunimmt, sondern es kommt darüber hinaus zu komplementären Verschiebungen in der direkt umgebenden interstitiellen Flüssigkeit. Die homöostatischen Mechanismen bestehen hier zusätzlich darin, dass das von den

Nervenzellen freigesetzte K^+ vorübergehend in benachbarte **Gliazellen** aufgenommen und Na^+ von diesen Zellen abgegeben wird; siehe auch Kap. 2.8.2 (S. 79) u. Kap. 3.8 (S. 129).

Eine weitere Herausforderung für die intrazelluläre Ionenhomöostase ist die Kontrolle der Konzentration des freien **zytosolischen Ca^{2+}** , die in engen Grenzen reguliert werden muss, da Ca^{2+} an der physiologischen Steuerung von vielen zellulären Prozessen beteiligt ist (S. 69). So kommt es in vielen Zellen (z. B. in Herzmuskelzellen) im Rahmen der normalen Zelltätigkeit durch Ca^{2+} -Einstrom und/oder Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären **Ca^{2+} -Speichern**, zu einem Anstieg der freien zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration vom Ruhewert von $<10^{-7}$ mol/l auf bis zu 10^{-5} mol/l. Die Zellen verfügen daher über Transportproteine, mit denen Ca^{2+} in intrazelluläre Speicher bzw. in den Extrazellulärraum zurückgepumpt wird. Besonders wichtig scheinen hierbei **Ca^{2+} -ATPasen** in der Membran intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher zu sein, zu denen das sarkoplasmatische Retikulum, das endoplasmatische Retikulum und die Mitochondrien zählen. Die Rücknahme des Ca^{2+} in diese Speicher ist deshalb so wichtig, weil nur so verhindert werden kann, dass ein einmal über Ca^{2+} angeschalteter Signaltransduktionsweg unkontrolliert weiterläuft. So muss beispielsweise für jede einzelne Muskelkontraktion Ca^{2+} freigesetzt und wieder aufgenommen werden. Näheres dazu Kap. 4.2.3 (S. 144) u. Kap. 4.4.3 (S. 169).

2.5.3 Regulation des zytosolischen pH-Werts

Die Homöostase des zytosolischen pH-Werts ist ebenso wichtig wie die der Ca^{2+} - oder Na^+ -Konzentration. Die H^+ -Konzentration hat einen direkten Einfluss auf eine Vielzahl von Enzymen und kann, ähnlich wie die von Ca^{2+} , auch regulierende Funktion haben. Weiter oben (S. 57) wurden die Transportsysteme für H^+ -Ionen dargestellt. Diese Systeme stabilisieren den zytosolischen pH-Wert in engen Grenzen um pH 7,2. So führt eine vorübergehende intrazelluläre Ansäuerung zu einer allosterischen Modifikation des **Na^+/H^+ -Antiportersystems** [14], die dessen Transportrate schlagartig ansteigen lässt. Umgekehrt wird dieses System durch intrazelluläre Alkalisierung abgeschaltet. Auch der extrazelluläre pH-Wert steuert dieses Transportsystem derart, dass bei extrazellulärer Alkalose vermehrt und bei extrazellulärer Azidose vermindert Protonen (im Austausch gegen Na^+ -Ionen) aus der Zelle heraustransportiert werden. Zusätzlich sind an der Homöostase des zytosolischen pH-Werts auch andere Transportsysteme beteiligt. Viele Zellen besitzen das **HCO_3^-/Cl^- -Austauschsystem** [12], manche darüber hinaus andere **HCO_3^- -Transportsysteme**: den Na^+ - HCO_3^- -Symporter [62] und den Cl^-/Na^+ - HCO_3^- -Austauscher. Schließlich sind bei manchen Zellen **H^+ -ATPasen** an der pH-Regulation beteiligt.

Zusammenfassung Kap. 2.4 und Kap. 2.5

Ionale Zusammensetzung von Intra- und Extrazellulärflüssigkeit und homöostatische Mechanismen

Zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeit bestehen **Ionengradienten** insbesondere für Na^+ und K^+ . Intrazellulär ist K^+ das dominierende Kation. Die meisten intrazellulären Anionen sind große impermeable Moleküle (Proteine, Phosphate). Die Konzentration an freiem, d. h. ionisiertem Ca^{2+} ist zytosolisch mit etwa 10^{-7} mol/l sehr niedrig. In der **Extrazellulärflüssigkeit** ist Na^+ das dominierende Kation und Cl^- das dominierende Anion. Die ungleiche Ionenverteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum wird durch **Ionenpumpen**, durch **Carriersysteme** (z. B. $3Na^+/1Ca^{2+}$ -Antiport, Na^+/H^+ -Antiport) und durch **Ionenkanäle** (z. B. Cl^- -Kanäle) aufrechterhalten. Dabei spielt die **Na^+/K^+ -ATPase** eine zentrale Rolle.

Der **Gleichgewichtszustand** der Zellen ist durch die verschiedenen Zellfunktionen laufend gefährdet, insbesondere bei sich ändernden Leistungsanforderungen oder bei Veränderungen im extrazellulären Milieu. Die Zellen verfügen daher über ein breites Spektrum an **homöostatischen Mechanismen**, die dazu dienen, den Gleichgewichtszustand möglichst zu erhalten beziehungsweise wie-

der herzustellen. So sind die meisten Zellen dazu befähigt, bei einer osmotisch bedingten **Zellschwellung** durch Aktivierung von Pumpen (Na^+/K^+ -ATPase) und durch den **Austrom von K^+ und Cl^-** über Ionenkanäle das Zellvolumen im Rahmen einer Gegenregulation wieder zu senken. Auch auf eine osmotisch bedingte **Zellschrumpfung** können manche Zellen durch zusätzliche Ionenaufnahme (z. B. durch das **$Na^+-K^+-2Cl^-$ -Symportsystem**) reagieren. Der dadurch geschaffene osmotische Gradient führt zu einer Wasseraufnahme und wirkt somit der Zellschrumpfung entgegen. Eine vermehrte Na^+ -Aufnahme in die Zelle, z. B. durch aktivierte Na^+ -Kanäle oder durch Na^+ -gekoppelte Symportsysteme, wird üblicherweise mit einer Aktivierung der Na^+/K^+ -Pumpe beantwortet. Eine relative **Konstanz der freien zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration** wird dadurch gewährleistet, dass Ca^{2+} im Austausch gegen Na^+ (**$3Na^+/1Ca^{2+}$ -Antiportsystem**) und mit Ca^{2+} -ATPasen aus der Zelle heraus- bzw. in intrazelluläre Ca^{2+} -Speicher hineintransportiert wird. Die **Homöostase des zytosolischen pH-Werts** wird durch verschiedene Transportsysteme sichergestellt: **Na^+/H^+ -Antiportsysteme**, **HCO_3^-/Cl^- -Austauscher**, **Na^+ - HCO_3^- -Symportsysteme** und **H^+ -ATPasen**.



2.6 Hormone und Mechanismen der Signaltransduktion

Zellen müssen zur Abstimmung ihrer Funktionen untereinander kommunizieren können und zudem Kommunikationssignale aussenden und verarbeiten können, um ihre Funktion in einem Organsystem und im Gesamtorganismus sinnvoll koordinieren zu können. Die Art der Kommunikation lässt sich grob in folgende Kategorien einteilen:

- direkte Kommunikation über **spezialisierte Zellverbindungen** (z. B. Gap Junctions) (S. 72);
- Kommunikation über **elektrische Signale**, wie sie im Nervensystem in Nervenfasern über relativ lange Strecken stattfindet (s. Kap. 3) (S. 89);
- Kommunikation über **Botenstoffe**, die von einer Zelle gebildet und ausgeschüttet werden, um dann meist auf andere, häufig weit entfernte Zellen zu wirken.

Im Folgenden soll dieser letzte Mechanismus kurz beschrieben werden; s. dazu auch Kap. 14 (S. 589).

Botenstoffe werden auch **Hormone** genannt. Wenn ein Botenstoff nur lokal wirkt, sprechen wir von einem **parakrinen oder Gewebehormon** (z. B. Prostaglandine sowie einige Wachstumsfaktoren). Wenn er Vorgänge in weiter entfernten Organen steuert, die er über den Blutkreislauf erreicht, sprechen wir von einem **systemischen (endokrinen) Hormon** (Thyroxin, Östrogen, Parathormon, Adrenalin etc.). Hier soll nur auf einige prinzipielle Aspekte der Hormonwirkung eingegangen werden. Darüber hinaus sei schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass einige Hormone gleichzeitig **Neurotransmitter** (S. 109) sind.

2.6.1 Steroidhormone, Calcitriol und Schilddrüsenhormone

Eine große Gruppe von Hormonen wirkt vor allem über die Regulation der Transkription in den Zielzellen (**steroidale Sexualhormone, Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Calcitriol und Thyroxin/Triiodthyronin**). Diese meist recht hydrophoben Hormone liegen im Blut hauptsächlich an Proteine gebunden vor. Am Wirkort passieren sie die Plasmamembran und binden (vgl. auch ► Abb. 2.3) an intrazelluläre Rezeptoren. Für einige dieser Hormone gibt es Membrantransporter, die die zelluläre Aufnahme der Hormone erleichtern, z. B. für Thyroxin und Triiodthyronin, die als Tyrosinderivate weniger gut lipidlöslich sind als die Steroidhormone (Abb. 14.39) (S. 626). Die durch die Hormone aktivierten Rezeptoren beeinflussen im Zellkern die **Transkription** einer Vielzahl von Genen und steuern so die Synthese der entsprechenden Proteine, wodurch ihre Wirkung erst mit einer gewissen Verzögerung eintritt. Darüber hinaus sind auch rasche, **nichtgenomische Effekte** für einige der Steroidhormone beschrieben [45].

2.6.2 Die cAMP-Kaskade

Eine andere Gruppe von Hormonen ist hydrophil (**Peptid- und Proteohormone, Catecholamine** etc.) und entfaltet ihre Wirkung an Zielzellen über membranständige Rezeptoren (Abb. 14.4) (S. 592). Diese Hormone liegen im Blut meist frei vor und werden von spezifischen Rezeptorproteinen in der Plasmamembran erkannt. Viele dieser Rezeptoren gehören zu einer Klasse von Membranproteinen, welche die Plasmamembran siebenmal mit α -Helices durchspannen (**heptahelikale Rezeptoren**). Nach Bindung des Hormons initiieren sie einen Prozess, den man allgemein **Transduktion** nennt. Durch diesen Prozess wird das Signal der Hormonbindung in die Hormonwirkung umgesetzt. Die Transduktionsprozesse dienen u. a. der **Verstärkung der Signale**. Hormone kommen im Blut in extrem niedriger Konzentration vor. So führt Adrenalin in einer Konzentration von nur 10^{-10} mol/l letztlich zu einer Zunahme der Blutglucose um einige 10^{-3} mol/l. Der Gesamtverstärkungsfaktor wäre hier, wenn man die Konzentration des Hormons mit dem Effekt auf die Plasma-glucosekonzentration vergleicht, $> 10^7$. In diesem Beispiel wird die Reaktion durch β -Adrenozeptoren in der Zellmembran von Leber- und Muskelzellen vermittelt. Dort führt die Bindung des Hormons Adrenalin (oder anderer β -Agonisten) an einem spezifischen Adrenozeptor zur Bildung von **zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP)** aus ATP (► Abb. 2.15, ► Abb. 2.16). Die Reaktion wird von einem Enzym, der **Adenylylcyclase**, vermittelt. Die Kopplung derartiger Rezeptoren mit der Adenylylcyclase erfolgt über **G-Proteine** [28]. Ihren Namen verdanken diese Proteine der Tatsache, dass sie Guanosin-triphosphat (GTP) bzw. Guanosindiphosphat (GDP) binden. Diese Proteine sind membranständig und befinden sich auf der zytoplasmatischen Seite. In inaktiver Form liegen sie immer als Komplex von drei Untereinheiten (► Abb. 2.15) vor. In dieser „ruhenden“ Form bindet die α -Untereinheit **GDP**. Wenn ein Hormon oder anderer Agonist an den Rezeptor bindet, wird durch eine Interaktion des Rezeptor-Agonisten-Komplex mit dem G-Protein GDP durch **GTP** ersetzt. Nun trennt sich einerseits der Rezeptor-Agonisten-Komplex und andererseits die β - und γ -Untereinheit von der GTP-bindenden α -Untereinheit. Je nach Rezeptortyp und Art des interagierenden G-Proteins kann sowohl die α -Untereinheit als auch der Komplex aus β - und γ -Untereinheit eines G-Proteins für die weitere Signaltransduktion von Bedeutung sein. Im Falle des β -Adrenozeptors ist es die GTP-bindende α -Untereinheit, die an die Adenylylcyclase bindet und diese aktiviert. Die Adenylylcyclase (auch **Adenylatcyclase** genannt) beginnt, aus ATP cAMP zu produzieren. Allerdings wird der Prozess sehr bald spontan dadurch unterbrochen, dass das GTP an der α -Untereinheit zu GDP hydrolysiert wird. Hierdurch reassoziert das komplette G-Protein (α - β - γ) und steht für eine erneute Rezeptor-Agonisten-Komplex-Interaktion zur Verfügung. cAMP seinerseits steuert **Phosphorylierungsprozesse** von Proteinen, indem es **Proteinkinasen vom A-Typ (PKA)** aktiviert. Ki-

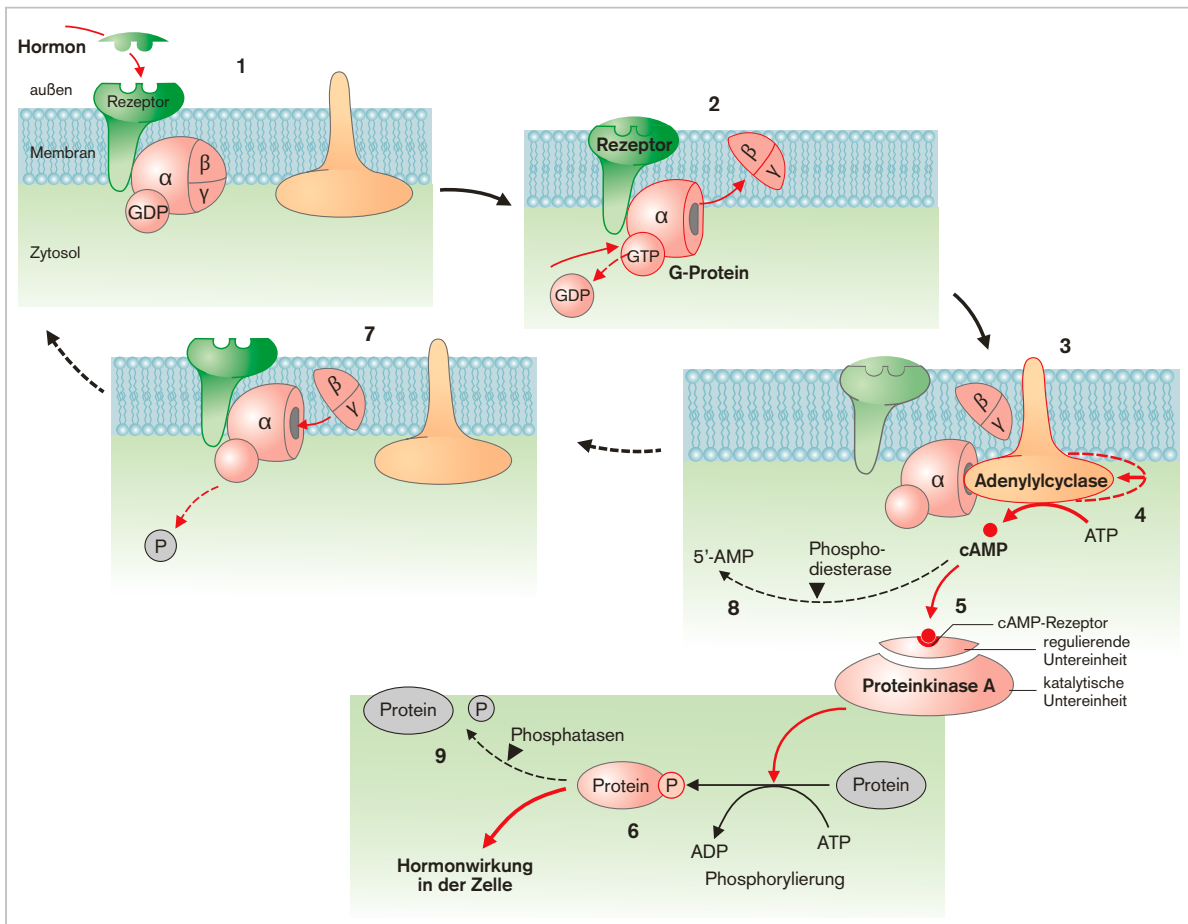


Abb. 2.15 Hormonale Steuerung über zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Die Hormonbindung an einen heptahelikalen Transmembranrezeptor (1) führt zur Dissoziation des G-Proteins in die α -Untereinheit und die β - und γ -Untereinheiten. Hierbei bindet die α -Untereinheit GTP und ersetzt dabei GDP (2). Die GTP-bindende α -Untereinheit reagiert nunmehr mit der Adenylcyclase (3), wodurch diese aktiviert wird und aus ATP (Mg^{2+} -abhängig) cAMP bildet (4). cAMP seinerseits aktiviert eine Proteinkinase vom Typ A (PKA) (5), die durch Phosphorylierung eines Proteins die eigentliche Hormonwirkung in der Zelle auslöst (6). Die cAMP-Produktion wird dadurch unterbrochen, dass GTP wieder zu GDP hydrolysiert wird (7). Darüber hinaus wird cAMP durch Phosphodiesterase zu 5'-AMP gespalten (8), und unabhängig davon werden die phosphorylierten Proteine durch Phosphatasen wieder dephosphoryliert (9).

nasen sind phosphorylierende Enzyme, und Proteinkinasen phosphorylieren Proteine an den OH-Gruppen ihrer Tyrosin-, Serin- oder Threoninreste (► Abb. 2.18). Die ubiquitäre PKA besteht aus einem Dimer von jeweils 2 regulierenden und 2 katalytischen Untereinheiten. Die regulierenden Untereinheiten binden cAMP und geben dadurch die katalytischen Untereinheiten frei, die dann ihrerseits die Proteinphosphorylierung steuern. Die phosphorylierten Proteine vermitteln dann die regulatorischen Wirkungen auf Zellfunktionen, im obigen Beispiel fördern sie die Glykogenolyse. Auch die Wirkung von cAMP und die der phosphorylierten Proteine wird ständig dadurch kontrolliert, dass einerseits cAMP über eine **Phosphodiesterase** zu 5'-AMP gespalten und andererseits die Proteinphosphorylierung durch **Phosphatasen** rückgängig gemacht wird.

Auf den Verstärkungsfaktor, der durch diese komplexe Transduktion gewährleistet wird, wurde oben schon eingegangen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass verschiedene Rezeptoren auf den gleichen intrazellulären Botenstoff (**Second Messenger**) konvergieren können. Mehr noch: Es kommen zwei Arten von G-Proteinen vor, fördernde, davon war eben die Rede, und hemmende (**inhibierende, G_i**). So kann die Aktivität der Adenylcyclase von fördernden Hormonen gesteigert und von hemmenden Hormonen gebremst werden (► Abb. 2.16). Ein weiterer Vorteil der Kopplung über G-Proteine besteht darin, dass die Hormoneffekte durch den spontanen Abbau von GTP schnell beendet werden und somit der Hormoneffekt rasch „abgeschaltet“ werden kann. Die ganze Transduktionskette, die bisher bespro-

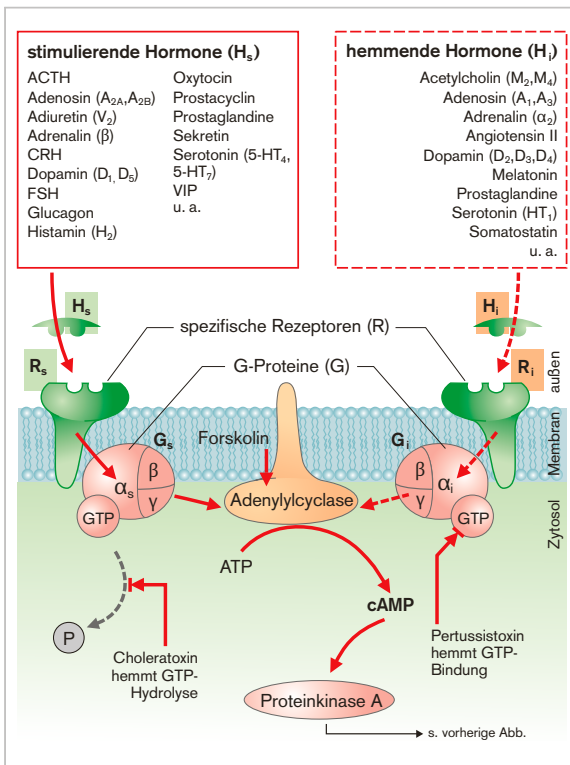


Abb. 2.16 cAMP-fördernde und -hemmende Hormone. Hier werden der stimulierende Weg und der antagonisierende (hemmende) Weg zusammengefasst. Stimulierendes bzw. inhibitorisches Hormon (H_s , H_i) wirken über den entsprechenden Rezeptor (R_s , R_i) aktivierend auf ein stimulierendes bzw. inhibitorisches G-Protein (G_s , G_i). Das jeweilige G-Protein wirkt auf die katalytische Untereinheit der Adenylcyclase. Choleratoxin verhindert die Hydrolyse von G_s -GTP zu G_s -GDP und steigert damit die Aktivität der Adenylcyclase. Pertussistoxin verhindert die GTP-Bindung am G_i und hebt damit dessen hemmende Wirkung an der Adenylcyclase auf. Es steigert damit ebenfalls indirekt die cAMP-Konzentration im Zytosol. Im oberen Teil werden einige bekannte stimulierende und hemmende Hormone, die über Erhöhung bzw. Erniedrigung von cAMP wirken, aufgelistet. Forskolin stammt aus der Wurzel von *Coleus forskohlii*. Unter Umgehung des Rezeptors und des G-Proteins aktiviert Forskolin die katalytische Untereinheit der Adenylcyclase direkt und steigert damit die Produktion von cAMP.

chen wurde, wird üblicherweise in wenigen Sekunden bis Minuten durchlaufen. Ihre Entdeckung ist eng mit der Erforschung pathophysiologischer Vorgänge verknüpft und viele Medikamente greifen gezielt in bestimmte Signaltransduktionswege ein.

Bestimmte Toxine verursachen Krankheitssymptome dadurch, dass sie an G-Proteine binden und deren Aktivität beeinflussen. So führt beispielsweise das vom Bakterium *Vibrio Cholerae* gebildete **Choleratoxin**, wenn es in Darmepithelzellen gelangt, zu einer ADP-Ribosylierung der α -Untereinheit eines stimulierenden G-Proteins (G_{α_s}). Durch diese chemische Modifikation wird die GTPase-Aktivität von G_{α_s} gehemmt und dadurch dessen Inaktivierung verhindert (► Abb. 2.16). Dadurch kommt es zu einer fortlaufenden Aktivierung der Adenylcyclase mit Produktion von cAMP und Aktivierung der PKA. Das wiederum stimuliert Chloridkanäle in der luminalen Membran des Ileums und des Kolons (Abb. 12.25) (S. 531) und führt zu der für die Cholera charakteristischen sekretorischen Durchfallsymptomatik (**Diarrhö**) (S. 530) mit enormen Elektrolyt- und Wasserverlusten.

Forskolin (► Abb. 2.16) aus der Wurzel von *Coleus forskohlii* aktiviert die katalytische Untereinheit der Adenylcyclase direkt. Forskolin wird daher häufig experimentell eingesetzt, um die Rolle des cAMP-Signaltransduktionsweges in Zellen zu untersuchen. Viele Peptidhormone, manche Prostaglandine, Catecholamine und Adenosin benutzen den bisher geschilderten Transduktionsmechanismus. Sie wirken z. T. über G-Proteine, die die Adenylcyclase **stimulieren** (G_s), z. T. über solche die sie **hemmen** (G_i) (► Abb. 2.16, oben links bzw. oben rechts.)

2.6.3 Die IP₃-Kaskade

Statt cAMP benutzen viele Hormone und Neurotransmitter **Inositoltrisphosphat (IP₃)** und, parallel dazu, **Diacylglycerol (DAG)** als Second Messenger. Auch hier ist der erste Schritt der Hormonwirkung die Bindung an einen spezifischen heptahelikalen Membranrezeptor. IP₃ wird aus dem Phospholipid **Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂)** mittels der Phosphodiesterase **Phospholipase C (PLC)** abgespalten, wobei gleichzeitig DAG entsteht (► Abb. 2.17). Ähnlich wie bei der Transduktion über cAMP werden auch hier G-Proteine benötigt (G_q), die den Hormon-Rezeptor-Komplex an PLC koppeln. IP₃ wirkt in der Zelle über eine Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären **Ca²⁺-Speichern** (S. 64). Das erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} ist dann der tertiäre Botenstoff (S. 69), der z. B. die Freisetzung von Sekretvesikeln (z. B. Pankreas, Mastzellen) vermittelt. IP₃ wird mit einem komplexen Metabolismus zunächst zu **Tetrakisphosphat (IP₄)** phosphoryliert und schließlich wieder in Phosphatidylinositol überführt. Auch die Metaboliten, z. B. IP₄, haben offenbar eine Steuerfunktion, indem sie beispielsweise die **Ca²⁺-Aufnahme** über die Plasmamembran regulieren.

Das andere Spaltprodukt der Phospholipase C, **Diacylglycerin**, hat ebenfalls die Funktion eines zweiten Botenstoffes. DAG stimuliert die **Proteinkinase C (PKC)**. Diese Kinase phosphoryliert dann ihrerseits Proteine. Besonders interessant ist hierbei, dass die Aktivierung der Proteinki-

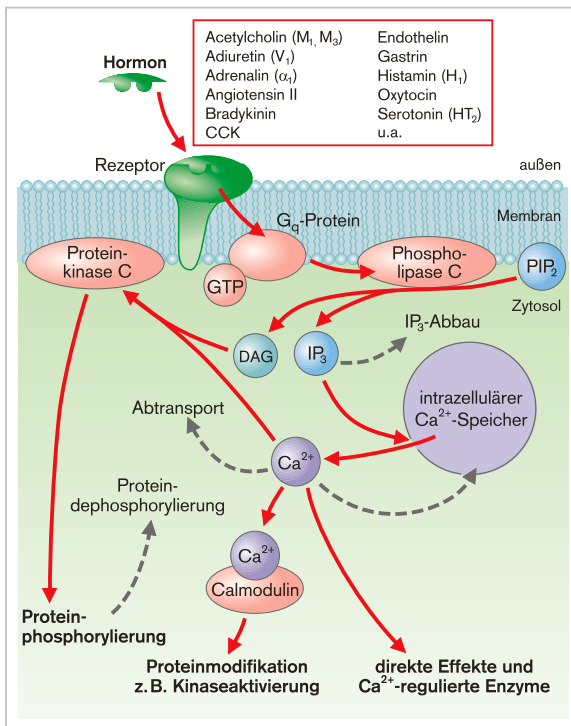


Abb. 2.17 Kaskade der Hormonwirkung über den Phosphatidylinositol-Metabolismus. Rezeptoraktivierung löst über Bindung von GTP die Aktivierung eines G_q-Proteins aus, das nicht identisch ist mit den G-Proteinen, die die katalytische Untereinheit der Adenylcyclase regulieren. Das aktive G_q-Protein aktiviert seinerseits die Phospholipase C (PIP₂-Phosphodiesterase), die Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) spaltet. IP₃ setzt Ca²⁺ aus seinen intrazellulären Speichern frei. Ca²⁺ seinerseits hat zum einen direkte Wirkungen, z. B. die Erhöhung einer K⁺-Leitfähigkeit. Es kann seine Effekte aber auch indirekt erzielen, beispielsweise dadurch, dass es an Calmodulin bindet. Der Ca²⁺-Calmodulin-Komplex gibt das Signal weiter, indem er z. B. calmodulinabhängige Proteinkinasen aktiviert. Schließlich aktivieren DAG und Ca²⁺ gemeinsam eine Proteinkinase C. Die Wirkung des Hormons wird limitiert durch 1. Inaktivierung des G_q-Proteins, 2. Abbau von IP₃ und Resynthese von PIP₂, 3. Abtransport von Ca²⁺ aus dem Zytosol und 4. Phosphatasen, die die Phosphatreste der phosphorylierten Proteine abspalten.

nase C meist Ca²⁺-abhängig ist: Erhöhtes Ca²⁺ verstärkt die Kinaseaktivierung durch DAG. Auf diesem Wege unterstützen sich also DAG und das durch IP₃ freigesetzte Ca²⁺ in ihrer Wirkung. Die Hormonwirkung wird auch hier auf mehreren Stufen begrenzt, zum einen wieder über die Inaktivierung des G-Proteins (G-GTP → G-GDP), zum anderen über den IP₃-Metabolismus und schließlich über Phosphatasen, die die phosphorylierten Proteine wieder dephosphorylieren. Bemerkenswert ist, dass IP₃-vermittelte Transduktionsprozesse von den gleichen Hormonen ausgehen können wie die cAMP-vermittelte Transduktion. So übt z. B. **Vasopressin** (antidiuretisches Hormon, ADH) seine cAMP-vermittelte Wirkung auf die Wasserpermeabilität des Nephrons über sog. V₂-Rezeptoren

aus (Abb. 11.12) (S. 456), wohingegen die IP₃-vermittelte Kontraktion der glatten Muskelzelle durch V₁-Rezeptoren (S. 604) initiiert wird. Ganz analog sind die cAMP-vermittelten **Catecholamineffekte** an β-Rezeptoren (über G_s-Protein) bzw. an α₂-Rezeptoren (über G_i-Protein) gekoppelt, wohingegen die IP₃-vermittelten Effekte über α₁-Rezeptoren laufen. Die Hormonwirkung wird also wesentlich durch die Ausstattung der Zielzelle mit bestimmten Rezeptoren und Signaltransduktionswegen bestimmt.

2.6.4 Enzymgekoppelte Hormonrezeptoren

Einige Hormone und Wachstumsfaktoren (s. u.) aktivieren Membranrezeptoren, die dadurch auf der zytosolischen Seite selbst Enzymaktivität entfalten. So besitzt beispielsweise der Rezeptor für ANP (ANF, Atriopeptin) (S. 447) auf der zytosolischen Seite Guanylylcyclaseaktivität und gehört zur Gruppe der **Rezeptor-Guanylylcyclasen**, die aus Guanosintriphosphat (GTP) den Second Messenger **cGMP** bilden, der in der Folge die **Proteinkinase G (PKG)** aktiviert.

Im Fall von **Insulin** führt die Bindung an den heterotetrameren Rezeptor (2α- und 2β-Untereinheiten) zur **Autophosphorylierung** der β-Untereinheiten (► Abb. 2.18). Der Insulinrezeptor ist eine **Rezeptor-Tyrosinkinase**, d. h. er wird dadurch aktiviert, dass sich die zytosolischen Domänen der beiden β-Untereinheiten gegenseitig an ihren Tyrosinresten phosphorylieren. Darüber hinaus phosphoryliert der aktivierte Rezeptor Tyrosinreste von verschiedenen zytosolischen Proteinen, z. B. von **IRS-1** (*insulin receptor substrate-1*). In einem nächsten Schritt binden Proteine mit sog. **SH2-Domänen** an die phosphorylierten Tyrosinreste. Diese Zielproteine, die häufig eine Kinase- oder Phosphataseaktivität haben, werden durch die Bindung aktiviert und führen so zur Weitergabe und Amplifizierung des Signals. Zu deren Wirkungen in der Zelle zählt dann u. a. der Einbau neuer Glucosecarrier vom Typ GLUT 4 in die Zellmembran z. B. von Skelettmuskel-, Herzmuskel- und Fettzellen (S. 632).

Somatotropin (STH), Prolactin und Erythropoetin steuern die Zellfunktion über **tyrosinkinaseassoziierte Rezeptoren**, bei denen der Rezeptor mit Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen zusammentritt (v. a. mit Proteinen der Src-Familie), die ihrerseits dann die Zielproteine phosphorylieren.

2.6.5 Wachstumsfaktoren

Das **Zellwachstum**, die **Reifung**, die **Proliferation** und die **Zelldifferenzierung** werden durch sog. **Wachstumsfaktoren** gesteuert. Dazu gehören beispielsweise: Neuronaler Wachstumsfaktor (*nerve growth factor*, NGF); Neurotrophine (*brain-derived neurotrophic growth factor*, BDNF); *platelet-derived growth factor* (PDGF); verschiedene **Zytokinen** (z. B. **Interleukine**) (S. 289), die u. a. für die Reifung und Funktion von Leukozyten von Bedeutung sind; Thrombopoetin; *insulin-like growth factor* (IGF); Somato-

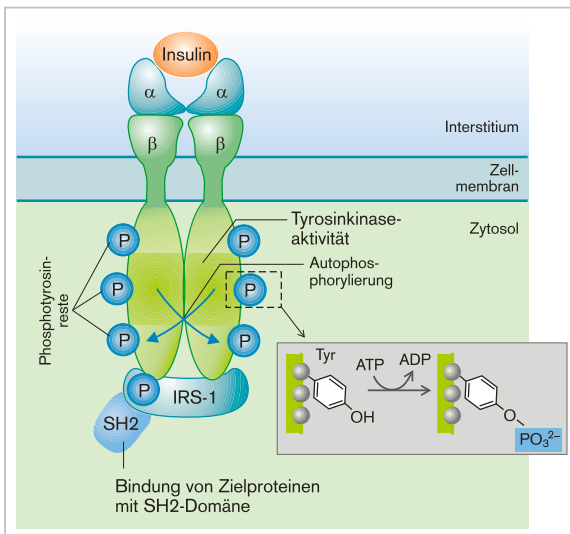


Abb. 2.18 Enzymgekoppelter Hormonrezeptor. Insulin bindet an einen heterotetrameren Rezeptor mit 2 α - und 2 β -Untereinheiten. Der Insulinrezeptor ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase. Aktivierung des Rezeptors durch Insulin bewirkt, dass sich die zytosolischen Domänen der beiden β -Untereinheiten gegenseitig an ihren Tyrosinresten phosphorylieren (Autophosphorylierung). Außerdem werden Tyrosinreste intrazellulärer Proteine, z. B. des Proteins IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*), phosphoryliert. Zielproteine, die eine sog. SH2-Domäne besitzen, binden spezifisch an die phosphorylierten Tyrosinreste und werden dadurch aktiviert.

medine etc. Diese hormonähnlichen Signalstoffe dienen vor allem der lokalen Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen, wobei man eine **autokrine** Wirkung, bei der Signalstoff auf die ihn sezernierende Zelle selbst einwirkt, von einer **parakrinen** Wirkung, bei der sich die Wirkung auf benachbarte Zellen erstreckt, unterscheidet. Das Wachstumshormon STH (S.606) und die oben genannten Hormone Insulin und Erythropoetin wirken ebenfalls als Wachstumsfaktoren. Bei vielen Wachstumsfaktoren spielen für die Signalvermittlung sog. **Tyrosinkinasen** (s.o.), die Phosphatreste auf die OH-Gruppen von Tyrosinresten übertragen, eine Rolle. Häufig tragen die Rezeptoren für diese Faktoren auf der Zytosolseite eine Vielzahl von Tyrosinresten, und der Rezeptor selbst hat Tyrosinkinaseaktivität, wie bereits für den Insulinrezeptor beschrieben (► Abb. 2.18). Das Signal setzt sich über eine Kaskade von Kinasen fort und wird letztlich über Transkriptionsfaktoren in den Zellkern getragen (vgl. ► Abb. 2.3), wo diese die Transkription bestimmter Genabschnitte steuern.

2.6.6 Calcium als Botenstoff

Ein regulierter Anstieg der normalerweise sehr niedrigen zytosolischen Calciumkonzentration (10^{-7} mol/l) (S.60) auf bis zu 10^{-5} mol/l dient als Signal für eine Vielzahl von zellulären Prozessen, sodass Ca^{2+} als einer der wichtigsten intrazellulären Botenstoffe gelten kann. Einerseits

kann eine Depolarisation des Membranpotenzials zu einer Aktivierung von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen (S.102) und damit zu einer Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration führen. Andererseits kann ein solcher Ca^{2+} -Einstrom zu einer Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Ca^{2+} -Speichern führen, was die Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration noch verstärkt und beispielsweise in Herzmuskelzellen für die elektromechanische Kopplung und Steuerung der Kontraktion von entscheidender Bedeutung ist (S.169). Ein $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher und eine Ca^{2+} -ATPase in der Zellmembran sowie eine Ca^{2+} -ATPase (SERCA) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums sorgen nach einer Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration wieder für deren Normalisierung und damit für das Abschalten des Ca^{2+} -Signals (Abb. 4.22) (S.170). Der Füllungsstatus des intrazellulären Ca^{2+} -Speichers wird seinerseits minutiös reguliert. Dafür scheint ein sog. STIM-Protein in der Membran des endoplasmatischen Retikulums verantwortlich zu sein, das auf kleine Änderungen der Ca^{2+} -Konzentration im endoplasmatischen Retikulum reagiert. Fällt die Ca^{2+} -Konzentration im endoplasmatischen Retikulum aufgrund einer Ca^{2+} -Freisetzung aus dem Speicher ab, interagiert STIM (stromal interaction molecule) mit spezifischen Ca^{2+} -Kanälen (Orai) in der Plasmamembran und aktiviert diese. Durch diesen Mechanismus (**store-operated calcium entry**) wird der Ca^{2+} -Speicher im Sinne einer homöostatischen Regulation wieder aufgefüllt [69].

Wie bereits beschrieben (S.67), ist Ca^{2+} ein wichtiger Botenstoff für die Übermittlung der IP_3 -induzierten Hormonantwort. Ein Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ist beispielsweise ein wichtiges Signal für die Fusion von Vesikeln mit der Zellmembran und damit für die Freisetzung von in Vesikeln verpackten Neurotransmittern oder von sekretorischen Proteinen. Ca^{2+} reguliert in vielen Zellen die K^+ -Leitfähigkeit derart, dass eine erhöhte zytosolische Ca^{2+} -Aktivität die K^+ -Kanäle öffnet [60]. Auf einige Ca^{2+} -vermittelte Prozesse und auf die Mechanismen der Ca^{2+} -Homöostase wurde schon weiter oben (S.64) verwiesen. Viele der Ca^{2+} -vermittelten Prozesse werden nicht durch das Calciumion selbst, sondern durch ein Ca^{2+} -bindendes Protein, **Calmodulin**, ausgelöst. Calmodulin ist ein zytosolisches Protein mit vier Bindungsstellen für Ca^{2+} , wobei die Ca^{2+} -Bindung eine Konformationsänderung bewirkt. In dieser geänderten Konformation kann der Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex dann andere Proteine (Enzyme) binden und deren Aktivität (calmodulinabhängige Kinasen) steuern (► Abb. 2.17).

Besondere Transduktionsmechanismen vermitteln die Einflüsse äußerer Reize in dafür spezialisierten Sinnesorganen. Die Energie des Reizes muss letztlich in ein elektrisches Signal umgewandelt werden, das dann an das Zentralnervensystem weitergegeben wird. Häufig spielt dabei eine Veränderung des transmembranalen Ca^{2+} -Einstroms eine wesentliche Rolle. Große Fortschritte wurden in den vergangenen Jahren im Verständnis des Transduktionsprozesses in den Stäbchen und Zapfen der **Retina** erzielt. Hier konnte gezeigt werden, dass der Lichtreiz zur

Konzentrationsabnahme des Botenstoffes **zyklisches GMP** (cGMP) führt. Zyklisches GMP wirkt an der Stäbchenmembran direkt als zweiter Botenstoff und löst dort (im Dunkeln) die Öffnung von cGMP-gesteuerten, nicht-selektiven Kationenkanälen und damit einen **Na⁺- und Ca²⁺-Einstrom** und eine Depolarisation aus [38]. Der Lichtreiz führt zu einer Abnahme von cGMP und somit zur Hyperpolarisation. Dieser Mechanismus und seine Einbindung in den Sehvorgang werden weiter unten (S. 774) ausführlich besprochen (vgl. Abb. 20.12) (S. 788).

Transduktionsprozesse sind Mechanismen der Verstärkung und der Feinkontrolle. Inzwischen werden immer vielfältigere Mechanismen erkannt. Wichtige intrazelluläre Botenstoffe, die praktisch ubiquitär vorkommen, sind cAMP, cGMP, IP₃, DAG, zyklische ADP-Ribose (cADPR) und Ca²⁺. Häufig bestehen komplexe Wechselbeziehungen derart, dass verschiedene Hormone an einer Zelle auf einen Botenstoff konvergieren, dass sie einen Botenstoff in gegensätzlicher Weise beeinflussen oder dass mehrere Transduktionsmechanismen miteinander interferieren und als Netzwerke funktionieren. So ist Ca²⁺ einerseits Botenstoff, modifiziert aber andererseits die DAG-induzierte PKC-Aktivierung und greift über die Beeinflussung verschiedener Enzyme in vielfältiger Weise in Signaltransduktionskaskaden ein. Darüber hinaus können Ca²⁺-Signale subzellulär auf einen eng begrenzten Bereich beschränkt bleiben, z. B. als sogenannte **Ca²⁺-sparks**, die durch eine lokalisierte Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zustande kommen.

2.6.7 Stickstoffmonoxid (NO)

Aus L-Arginin kann in vielen Zellen **Stickstoffmonoxid**, NO, gebildet werden. Das hierfür notwendige Enzym, die **NO-Synthase** (NOS) kommt in mindestens zwei Formen vor: Zum einen als induziertes und zum anderen als konstitutives Enzym. Ersteres wird z. B. durch **Zytokine** (s. u.) induziert, letzteres durch **Ca²⁺** aktiviert. NO ist eine sehr labile Verbindung. Die kurze Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden hat denn auch seine Entdeckung erschwert [26], [53]. Ohne die chemische Natur zu kennen, wurde die Substanz zunächst als endothelialer vasodilatierender Faktor (EDRF) beschrieben: So wurde gezeigt, dass Acetylcholin am intakten Gefäß zur **Vasodilatation** (Gefäß-erweiterung) führte, nach Entfernung des Endothels dagegen zur **Vasokonstriktion** (Gefäßverengung). Acetylcholin hatte in diesem Experiment damit zwei Effekte: Einen direkten vasokonstriktorischen (über die in ► Abb. 2.17 gezeigte Kaskade) und einen indirekten, der durch das Endothel vermittelt wurde. Inzwischen weiß man, dass dem letzteren Effekt eine Freisetzung von NO zugrunde liegt [59]. Für diese Entdeckung erhielten R. F. Furchgott, L. Ignarro und F. Murad 1998 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. An der glatten Gefäßmuskulatur führt das aus den Endothelzellen freigesetzte NO zur Relaxation (siehe ► Abb. 2.22), was für die Kontrolle des **Gefäßwiderstandes** von Bedeutung ist (S. 70). Darüber hinaus scheint es bei der Steuerung einer Vielzahl an-

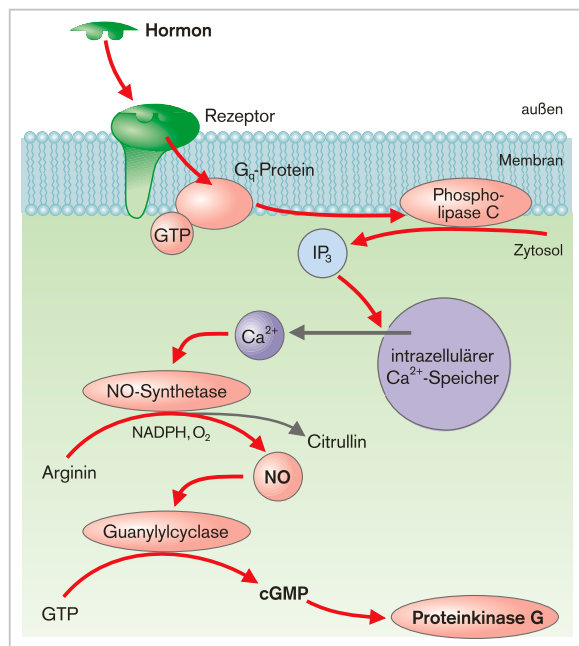


Abb. 2.19 NO als Signalstoff. Die Stickstoffmonoxid-(NO-) Bildung wird durch die zytosolische Ca²⁺-Konzentration kontrolliert. Durch ein Hormon wird Ca²⁺ aus zytosolischen Speichern freigesetzt (vgl. auch ► Abb. 2.17). Dieses aktiviert die konstitutive NO-Synthase, die in der Folge aus Arginin NO freisetzt. NO aktiviert die Guanylylcyclase, die aus GTP zyklisches GMP (cGMP) produziert, das Proteinkinasen vom G-Typ (PKG) aktiviert.

derer Funktionen eine Rolle zu spielen: Als Neurotransmitter im ZNS und eventuell als Neurotoxin, als Makrophagenzytotoxin, als Hemmer der Plättchenaggregation sowie als Modulator der renalen Autoregulation. Die Kaskade der NO-Wirkung ist in ► Abb. 2.19 zusammengefasst. NO aktiviert die Guanylylcyclase. **Zyklisches GMP** wirkt dann als zweiter Botenstoff, indem es Proteinkinasen vom G-Typ (PKG) aktiviert.



Insbesondere zur Behandlung der **Angina pectoris** hatte man bereits seit langem – ohne es zu wissen – den gefäß-erweiternden Effekt von NO klinisch genutzt. Unter Angina pectoris versteht man charakteristische Brustschmerzen, die mit einem Engegefühl einhergehen und typischerweise durch eine unzureichende Durchblutung des Herzmuskels verursacht werden aufgrund arteriosklerotischer Verengungen der Herzkranzgefäße. Das Medikament **Nitroglyzerin** (z. B. als sublingual applizierte Nitrokapseln, die der Patient zerbeißt) kann akut zu einer Linderung dieser Beschwerden führen. Inzwischen weiß man, dass das wirksame Abbauprodukt von Nitroglyzerin das NO ist, das vor allem durch eine **periphere Vasodilatation** die Herzarbeit und damit den Sauerstoffbedarf des Herzens senkt, was der Angina pectoris entgegenwirkt.



Zusammenfassung Kap. 2.6

Hormone und Mechanismen der Signaltransduktion

Botenstoffe, die über den Blutkreislauf ihre Zielzellen erreichen und deren Funktion regulieren, nennt man **systemische (endokrine) Hormone** im Gegensatz zu **Gewebehormonen**, die nur eine lokale Wirkung entfalten.

Steroid- und Schilddrüsenhormone sowie **Calcitriol** zirkulieren meist in proteingebundener Form. Nach Abkoppelung von diesen Proteinen können sie die Plasmamembran passieren und binden an **intrazelluläre Rezeptoren** im Zytoplasma und Zellkern. Diese Hormone regulieren in den Zielzellen vor allem die **Transkription** verschiedener Gene und damit die Synthese der entsprechenden Proteine.

Andere Hormone (**Peptid- und Proteohormone**, **Catecholamine** etc.) sind wasserlöslich und liegen im Blut frei vor. Sie binden an membranständige Rezeptoren ihrer Zielzellen. Die **Hormon-Rezeptor-Interaktion** ist der erste Schritt in einer Transduktionskette, die zur Freisetzung von **intrazellulären Botenstoffen (Second Messenger)** und zu einer erheblichen Verstärkung des Signals führt. Wichtige Botenstoffe, die in den meisten Körperzellen eine Rolle spielen, sind **zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)**, **zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)**, Ca^{2+} , **Inositoltrisphosphat (IP₃)** und **Diacylglycerin (DAG)**.

Die Art des Transduktionsprozesses hängt vom Rezeptortyp ab. Viele Rezeptoren gehören zur Klasse der **heptahelikalischen Rezeptoren** und koppeln an sog. **G-Proteine** zur Weitermittlung und Amplifizierung des Signals. So aktiviert Adrenalin über β -Adrenozeptoren und ein stimulierendes G-Protein (G_s) die **Adenylcyclase** und erzeugt damit

cAMP. Dagegen wirkt dasselbe Hormon über α_1 -Rezeptoren und ein anderes G-Protein (G_q) aktivierend auf membrangebundene **Phospholipase C** und erzeugt damit IP₃ und DAG. Intrazelluläre Botenstoffe (DAG, cAMP, cGMP) steuern vor allem **Proteinkinasen**, oder sie steuern die **Ca^{2+} -Freisetzung (IP₃)**. Ca^{2+} wiederum steuert eine Vielzahl von Prozessen, wobei die Ca^{2+} -Effekte teilweise durch **Calmodulin** vermittelt werden.

Bei **enzymgekoppelten Hormonrezeptoren** aktiviert die Bindung des Hormons an den Rezeptor eine **Enzymaktivität**. Über diesen Mechanismus aktiviert beispielsweise ANP (ANF, Atriopeptin) eine **Rezeptor-Guanylylcyclase**, was zur Bildung des Second Messenger cGMP führt. **Wachstumsfaktoren** und **Zytokine** sind hormonähnliche Signalstoffe und dienen vor allem der lokalen Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen, wobei man eine **autokrine** Wirkung, bei der der Signalstoff auf die ihn sezernierende Zelle selbst einwirkt, von einer **parakrinen** Wirkung, bei der sich die Wirkung auf benachbarte Zellen erstreckt, unterscheidet. Beim Insulin und bei vielen Wachstumsfaktoren spielen für die Signalvermittlung sog. **Tyrosinkinasen** eine Rolle, wobei die Tyrosinkinaseaktivität meist eng mit dem Rezeptor assoziiert ist.

Ein besonderer Botenstoff ist das **Sickstoffmonoxid (NO)**, das in vielen Zellen aus L-Arginin mit Hilfe einer **NO-Synthase (NOS)** gebildet werden kann, die als induziertes oder als konstitutives Enzym vorkommt. Letzteres wird durch Ca^{2+} aktiviert. Freigesetztes NO aktiviert die Guanylylcyclase und führt so zu einem **Anstieg des cGMP**.

2.7 Zellverbände und Zell-Zell-Kontakte



Im Gegensatz zu den Zellverbänden gesunder Organe, die sich durch eine wohl geordnete Struktur und Funktion auszeichnen, sind **Tumoren** Zellverbände, in denen wesentliche Mechanismen der **Zellregulation** und der **Zell-Zell-Kommunikation** defekt sind. So entstehen Tumoren durch unkontrollierte Zellteilung entarteter Tumorzellen, wobei man zwischen gutartigen (**benignen**) und bösartigen (**malignen**) Tumoren (**Krebs**) unterscheidet. Gutartige Tumoren sind meist von einer fibrösen Kapsel umgeben und bleiben lokal begrenzt. Sie sind daher in der Regel gut operabel und beeinträchtigen den Organismus nur dadurch, dass sie bei entsprechender Lokalisation und Größe die Funktion benachbarter Organstrukturen behindern oder durch Sekretion biologisch aktiver Substanzen ungünstige Wirkungen auf den Gesamtorganismus entfalten. Ein Beispiel dafür ist die Überproduktion von **Schilddrüsenhormon (Hyperthyreose)** (S. 628) durch ein gutartiges Schild-

drüsenadenom. Maligne Tumoren zeichnen sich dagegen dadurch aus, dass die Tumorzellen Strukturbarrieren überwinden und in benachbarte Gewebe eindringen können (**Invasivität**). So können Tumorzellen beispielsweise die Basalmembran von Epithelien enzymatisch zerstören und dann durchwandern. Zur Invasivität der Tumorzellen trägt auch die aufgehobene **Kontaktinhibition** bei, die normalerweise über Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Kontakte die Proliferation gesunder Zellen begrenzt. Einzelne Zellen maligner Tumoren können sich aus dem Tumorgewebe lösen und über den Blutweg oder die Lymphgefäße in entfernte Körperregionen gelangen, wo sie sich ansiedeln und Tochtergeschwülste bilden können, die sog. **Metastasen**. Die Konsequenzen der bei Tumoren gestörten Zell-Zell-Interaktionen illustrieren die wichtige Bedeutung dieser Mechanismen für die Funktion von Zellverbänden in Organen.

Die meisten Körperzellen sind in komplexen Verbänden zusammengefasst. Eindrucksvolles Beispiel ist das Nervensystem, wo eine große Zahl von Neuronen ($n \approx 10^{10}$) in streng koordinierter Weise zusammenarbeitet. Weitere Beispiele sind Organe wie Herz, Niere, Lunge, Leber, Darm, Milz, Muskeln, Gefäße usw. Erst die Organisation in einem Zellverband und eine enge Koordination ermöglicht es den einzelnen Zellen, durch ihr Zusammenwirken organspezifische Leistungen zu erbringen. Zellen mit ähnlicher Funktion werden gemeinsam angesteuert und stimmen sich gegenseitig ab. Zellen unterschiedlicher Funktion, wie beispielsweise Endothelzellen und Gefäßmuskelzellen (Gefäßsystem), Neurone und Gliazellen (ZNS) sowie lokale Nervenplexus, glatte Muskelzellen und Epithelzellen (Gastrointestinaltrakt), kommunizieren miteinander, wodurch eine Organsteuerung möglich wird. Im Folgenden werden einige Beispiele und Mechanismen für **Zell-Zell-Kontakte** und deren Bedeutung für die **funktionelle Koordination** verschiedener Zelltypen besprochen.

2.7.1 Gap Junctions

Gap Junctions beinhalten Verbindungswege für die chemische und elektrische Kommunikation zwischen benachbarten Zellen. Diese Verbindung wird durch zwei Halbkkanäle (**Konnexone**) benachbarter Zellen gewährleistet, die axial aneinander koppeln und so eine Verbindung vom Zytosol der einen zum Zytosol der anderen Zelle schaffen. Mit wenigen Ausnahmen, z.B. Erythrozyten oder reife Skelettmuskulatur (S.136) (dort sind die Einzelfasern ohnehin polynukleäre „Organellen“), findet man Gap Junctions praktisch in allen Zellverbänden, so in Epithelien, glatten Muskelzellen und insbesondere im Herzmuskel. Man kann sie auch als **elektrische Synapsen** auffassen, weil die Größe der Poren einen ungehinderten Transport von Ionen und damit einen Stromfluss von Zelle zu Zelle ermöglicht (► Abb. 2.20), vgl. auch Abb. 3.20 (S.125). So ist auch der Begriff „**funktionelles Synzytium**“ zu verstehen, das für die Erregungsausbreitung im Herzen und für dessen koordinierte Kontraktion eine wichtige Rolle spielt (S.201). Auch eine Vielzahl glatter Muskelzellen kann über Gap Junctions funktionell an einen **Schrittmacher** gekoppelt werden. Von ihm geht die Erregung aus und pflanzt sich auf Nachbarzellen fort. Im Säugerhirn sind elektrische Synapsen dagegen eher die Ausnahme, da sie im Gegensatz zu den chemischen Synapsen (S.109) keine gerichtete Erregungsausbreitung erlauben. Gap Junctions spielen aber nicht nur für die Weiterleitung elektrischer Signale eine wichtige Rolle. In der Leber kann beispielsweise das Signal, das über eine sympathische Aktivierung der β -Adrenozeptoren den Glykogenabbau stimuliert, von innervierten auf nicht innervierte Hepatozyten übertragen werden, da die Gap Junctions für den Second Messenger cAMP permeabel sind.

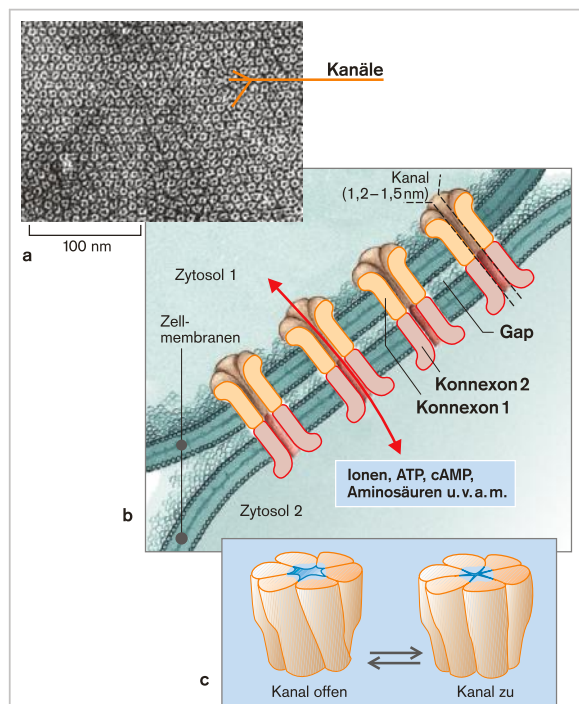


Abb. 2.20 Gap Junction. Im Bereich einer Gap Junction treten die Plasmamembranen zweier benachbarter Zellen so nahe zusammen, dass dazwischen nur noch ein schmaler Spalt besteht (gap). In diesem Kontaktbereich sind die beiden Zellen durch zahlreiche Kanäle verbunden. Auf der elektronenmikroskopischen Aufnahme von Gap Junctions der Rattenleber sind die Poren (Durchmesser ca. 1,5 nm) als schwarze Punkte inmitten der zahlreichen Konnexone zu erkennen. Jede der beiden Zellen trägt zu jedem Kanal einen Halbkanal (Konnexon) bei (b), der aus sechs Connexinmolekülen besteht. Durch eine Konformationsänderung kann der Kanal zwischen offenem und geschlossenem Zustand wechseln (c); s. a. Abb. 3.20 (S.125)). (a aus Claude P, Goodenough DA. Fracture faces of zonulae occludentes from "tight" and "leaky" epithelia. J Cell Biol. 1973; 58: 390–400, c aus Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. Taschenatlas der Physiologie, Thieme, 2018)

Die **Anzahl** der Gap Junctions pro Zelle kann enorm sein. So findet man an Hepatozyten bis zu 100 000 Gap Junctions pro Zelle. Der **Aufbau** einer Gap Junction ist in ► Abb. 2.20 und Abb. 3.20 (S.125) schematisch dargestellt. An einer Gap Junction sind zwei benachbarte Zellen durch zahlreiche Kanäle verbunden; zu jedem dieser Kanäle trägt eine Zelle einen Halbkanal bei. Die beiden Halbkkanäle (**Konnexone**) sind aus jeweils 6 Connexinmolekülen aufgebaut. Eine Gap Junction kann einige wenige Konnexone bis zu vielen Tausenden enthalten. Gewebespezifische Eigenschaften der Konnexone ergeben sich dadurch, dass der Mensch 14 verschiedene Connexine besitzt, die von unterschiedlichen Genen codiert werden und sich zu homomeren oder heteromeren Konnexonen verbinden können, wobei die meisten Zellen mehr als einen Connexintyp exprimieren. Die sechs Säulen

eines Konnexons sind zueinander leicht verdreht und umschließen eine **Pore**, die einen funktionellen Durchmesser von ca. 1,5 nm aufweist. Die Pore ist für kleine Moleküle bis etwa 1000 Da (alle anorganischen Ionen, cAMP, IP₃, ATP, Glucose, Aminosäuren etc.) leicht permeabel. Die elektrischen Eigenschaften der einzelnen Konnexone konnten inzwischen auch mit der **Patch-Clamp-Technik** (S.53) durch gleichzeitige Strommessungen in zwei benachbarten Zellen untersucht werden. Dabei wurde ein Einzelkanalleitwert von etwa 100 pS ermittelt ([39], [75]).

► **Regulation des Öffnungszustandes der Gap Junctions.** Eine Erhöhung der zytosolischen **Ca²⁺-Konzentration** und ein saurer **pH-Wert** in der Zelle schließen die Konnexone. So kann unter pathophysiologischen Bedingungen eine Zelle mit erheblich erhöhter zytosolischer Ca²⁺-Konzentration oder mit saurerem pH-Wert als ihre Nachbarzellen vom Verband ausgeschlossen werden, um die benachbarten Zellen nicht zu schädigen. Die auf diese Weise isolierte Zelle wird ihrem Schicksal überlassen, und das ist dann in der Regel ihr Untergang durch programmierten Zelltod (Apoptose). Andere Regulationsmechanismen schließen **Phosphorylierung** (Calmodulin-, Proteinkinase-A-, Proteinkinase-C- und tyrosinkinasenabhängig) sowie die Steuerung durch kleine G-Proteine ein. Auch das **Membranpotenzial** kontrolliert Konnexone: Eine Depolarisation führt zur Verminderung der Kommunikation. Die Regulierbarkeit der Konnexone hat je nach Gewebe eine unterschiedliche physiologische Bedeutung. So kann beispielsweise der Neurotransmitter Dopamin, vermutlich über einen Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration, die Kommunikation durch Gap Junctions zwischen bestimmten Neuronen der Retina als Reaktion auf eine erhöhte Lichtintensität verringern (S.789).

► Bedeutung der Gap Junctions für Koordination und Entwicklung

- Die **Kopplung der Zellen** über Gap Junctions bringt den Vorteil mit sich, dass der Zellverband „Probleme“ der Einzelzelle mit abfangen und ausgleichen kann. Dieser Vorgang findet seine Begrenzung dann, wenn die Belastung durch die vorgeschädigte Einzelzelle zu groß wird. Dann wird die Einzelzelle, wie oben erläutert, infolge des Anstiegs der Ca²⁺-Konzentration abgekoppelt.
- Gap Junctions sorgen auch für die **elektrische Kopplung** am Herzmuskel und in Verbänden glatter Muskelzellen (z.B im Uterus), was eine zeitgleiche Kontraktion ermöglicht („funktionelles Synzytium“).
- Über Gap Junctions können „**Schrittmacherzellen**“ umgebende Zellen steuern. Man nimmt an, dass dieser Vorgang nicht nur am Herzen und in der glatten Muskulatur, sondern beispielsweise auch für β -Zellen im endokrinen Pankreas von Bedeutung ist [51].

- Gap Junctions spielen eine wichtige Rolle in der **Embryogenese**. Im Blastulastadium wird eine Vielzahl von Gap Junctions ausgebildet. Mit zunehmender Differenzierung werden bestimmte Differenzierungskompartimente eng aneinander gekoppelt, andere Kompartimente koppeln sich ab ([8], [30]).

2.7.2 Desmosomen und Hemidesmosomen

Die zarte Lipiddoppelschicht der Plasmamembran ist nicht geeignet, der Zelle eine stabile Form und mechanische Widerstandskraft zu verleihen. Diese Funktion wird vom Zytoskelett (S.43) übernommen. Um in einem Zellverband mechanische Stabilität zu erreichen, ist es daher erforderlich, dass sich die Zytoskelette benachbarter Zellen miteinander verknüpfen. Dies geschieht mit Hilfe punktförmiger Kontakte, die **Desmosomen** (Maculae adhaerentes) genannt werden (Abb. 2.1) (S.42). Diese bestehen aus einem Proteinkomplex, der unter anderem Adhäsionsproteine enthält, die zur Familie der **Cadherine** gehören und als transmembrane Ankerproteine sich mit den entsprechenden Adhäsionsproteinen der Nachbarzelle verbinden. Gleichzeitig interagieren die Adhäsionsproteine auf der zytoplasmatischen Seite mit verschiedenen intrazellulären Ankerproteinen, die über Intermediärfilamente die Verbindung zum Zytoskelett herstellen. So vernetzen die Desmosomen die **Intermediärfilamente** benachbarter Zellen und sorgen für die Zugfestigkeit und mechanische Belastbarkeit des Zellverbandes. Während die Desmosomen Zell-Zell-Verbindungen darstellen, dienen die sog. **Hemidesmosomen** oder Halb-Desmosomen der Verankerung der Zelle mit der extrazellulären Matrix.



Die physiologische Bedeutung der Desmosomen kann man auch daran erkennen, dass die unter Umständen tödlich verlaufende Hautkrankheit **Pemphigus vulgaris** dadurch ausgelöst wird, dass die Patienten Antikörper gegen die Proteine Plakoglobin und Desmoglein bilden, die Bestandteile der Desmosomen in Haut und Schleimhäuten sind ([1], [8]). Dadurch werden die Desmosomen der Hautzellen (Keratinocyten) geschädigt, was zur Blasenbildung der Haut und zu deren flächenhafter Ablösung bei nur geringer mechanischer Belastung führt.

Hemidesmosomen ähneln in ihrer Struktur den Desmosomen, wobei die transmembranen Adhäsionsproteine der Hemidesmosomen zur Familie der **Integrine** gehören, die beispielsweise an das Protein **Laminin** binden, das ein Bestandteil der Basalmembran von Epithelzellen ist. Untereinander sind Epithelzellen nicht nur durch einzelne punktförmige Desmosomen mechanisch verknüpft, sondern haben direkt unterhalb der Tight Junctions (s. u.) einen praktisch durchgehenden **Adhäsionsgürtel** (Zonula adhaerens), der den Epithelien eine besondere mechanische Stabilität verleiht (Abb. 2.1) (S.42). Die molekularen Komponenten dieses Adhäsionsgürtels ähneln de-

nen der Desmosomen, und auch hier sind die **Cadherine** die entscheidenden Adhäsionsmoleküle, die den Zell-Zell-Kontakt vermitteln. Im Gegensatz zu einem epithelialen Zellverband besteht **Bindegewebe** überwiegend aus extrazellulärer Matrix mit vergleichsweise wenigen Zellen. Hier sind die direkten Verbindungen zwischen den Zellen eher selten, und die mechanische Stabilität des Gewebes wird vor allem durch faserförmige Polymere, insbesondere Kollagene, der extrazellulären Matrixsubstanz erzielt, die von den Bindegewebszellen produziert wird. Epithelien sitzen praktisch immer auf einer sog. **Basalmembran**, an die sich eine mehr oder weniger komplexe Bindegewebsschicht anschließt. Diese stellt dann beispielsweise beim Darmepithel die Verbindung her mit einer darunter liegenden **Muskel- und Gefäßschicht**. So verbinden sich unterschiedliche Gewebe und Zellverbände zu größeren funktionellen Einheiten, den Organen.

2.7.3 Schlussleisten (Tight Junctions) und Epithelfunktion

Epithelien bilden die zelluläre Grenzschicht zwischen dem Körperinnern und der Außenwelt beziehungsweise einem Organlumen, das mit der Außenwelt in Verbindung steht (z. B. das Darmlumen, das Lumen der Nierentubuli, das Lumen der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen etc.) oder das ein umschriebenes, von der interstitiellen Flüssigkeit abgegrenztes Kompartiment bildet (z. B. das Lumen der Schilddrüsenfollikel) (S. 623). Man unterscheidet bei Epithelien daher generell eine **luminale** Seite, die auch **apikale** oder **mukosale** Seite genannt wird, von einer **basolateralen** Seite, die auch **serosale** Seite oder **Blutseite** genannt wird. Neben ihrer Barrierefunktion ist es die wesentliche **Aufgabe von Epithelien**, Substanzen von der einen auf die andere Seite des Epithels vektoriiell zu transportieren. Dabei bezeichnet man ganz allgemein den **transepithelialen Transport** von basolateral nach apikal als **Sekretion** und den von apikal nach basolateral als **Absorption**, in manchen Fällen (Nierentubulus, Darm, Speicheldrüsen- und Pankreasgänge) auch als **Re(ab)sorption**. Aus der Barriere- und Transportfunktion ergeben sich besondere Anforderungen an die zelluläre Organisation der **Epithelien**, da gerade aufgrund des transepithelialen Transports die Zusammensetzung der Flüssigkeiten auf beiden Seiten des Epithels häufig sehr unterschiedlich ist. Gerichteter Transport und die Aufrechterhaltung transepithelialer Konzentrationsunterschiede ist nur möglich, wenn

- die Eigenschaften und Transportproteine der apikalen Membran von denen der basolateralen Membran verschieden sind (**polarisierte Zelle**) und wenn
- der Transport zwischen den Zellen hindurch (parazellulär) kontrolliert wird. An beiden Funktionen sind die sog. **Schlussleisten (Tight Junctions)** wesentlich beteiligt, die ein charakteristisches morphologisches und funktionelles Merkmal der epithelialen Gewebe darstellen.

Innerhalb eines Epithelzellverbandes sind die Zellen am luminalen (apikalen) Pol miteinander durch Schlussleisten verbunden (► Abb. 2.21). In diesem Bereich kommt es zu einem sehr engen Kontakt zwischen den Plasmamembranen der benachbarten Zellen, weshalb für die Schlussleisten auch die Begriffe **Zonula occludens**, **Kissing Junction** oder **Tight Junction** geprägt wurden, wobei sich letzterer als der gebräuchlichste durchgesetzt hat [23]. Mit Hilfe von elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte man nachweisen, dass apikal oder basolateral applizierte Markermoleküle die Tight Junctions nicht überwinden können, sodass diese die eigentliche Diffusionsbarriere im Interzellularspalt darstellen ([8], [11]). Im elektronenmikroskopischen Transmissionsbild hat man den Eindruck, als verschmolzen die Plasmamembranen benachbarter Zellen im Bereich der Tight Junctions (► Abb. 2.21). In der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie erscheinen die Tight Junctions auf der Seitenwand der Zelle als Säume (*tight junctional strands*), die wie ein Gürtel um die gesamte Zelle herumlaufen und mit entsprechenden Säumen der Nachbarzellen in Verbindung treten [20].

Inzwischen weiß man, dass diese Säume im Wesentlichen aus einer Aneinanderreihung von transmembranalen Adhäsionsproteinen bestehen, den **Claudinen** [29] und dem **Occludin** [27]. An den Kontaktstellen, an denen drei Epithelzellen über Tight Junctions in Verbindung stehen, findet sich zusätzlich das Protein **Tricellulin**, das möglicherweise für die parazelluläre Permeabilität von Makromolekülen eine wichtige Rolle spielt [40]. Die extrazellulären Domänen der Claudin- und Occludinproteine benachbarter Zellen interagieren und sind für die Ausbildung der abdichtenden Säume der Tight Junctions verantwortlich. Auf der intrazellulären Seite stehen sie mit einer Reihe von zytosolischen Proteinen in Verbindung, die für die Verankerung der Tight Junctions mit dem Zytoskelett und für deren Lokalisation und Regulation von Bedeutung sind ([13], [29]).

► **Tight Junctions als Voraussetzung für epitheliale Polarität.** Tight Junctions haben nicht nur eine Funktion als passive Diffusionsbarriere, sondern beeinflussen auch so komplexe Prozesse wie Gentranskription, Zellproliferation und Ausbildung der epithelialen Polarität ([18], [64]). So behindert die nahtlose Aneinanderreihung der Claudin- und Occludinmoleküle im Bereich der Tight Junctions die **laterale Beweglichkeit** von Membranlipiden und Membranproteinen in der Plasmamembran. Die Tight Junctions bilden also die Grenze zwischen dem apikalen und dem basolateralen Membranbereich der Zellen. Dadurch wird eine polarisierte Anordnung von Lipiden und Transportproteinen ermöglicht (s. u.), und es wird verhindert, dass eine einmal etablierte Polarisierung durch laterale Diffusion der Membranproteine verloren geht ([13], [48]). Ein entscheidender Aspekt der **Polarisierung** besteht darin, dass dieselben Rezeptoren und Membrantransportproteine, wie sie weiter oben (S. 49) für Zellen im Allgemeinen beschrieben sind, in der Membran der Epithelzellen streng sortiert sind. Manche finden sich nur luminal (apikal) und andere nur auf der Blutseite (basolateral). In den Epithelzellen existieren demnach exakte **Sortiermechanismen**, die Proteine nach ihrer Synthese und nach weiterer Aufarbeitung im Golgi-Apparat an die „richtige“ Membran „adressieren“. Dabei scheint der „richtige“ Einbau zum einen bereits durch die Struktur des Proteins vorgegeben zu sein, zum anderen wird die

Polarisierung aber auch durch die Unterschiede in der Lipidzusammensetzung der beiden Membranen bestimmt. Man kann sich das so vorzustellen, dass ein neu synthetisiertes Protein mehrere Molekülabschnitte besitzt, die es intrazellulär von Kompartiment zu Kompartiment weiteradressieren, bis es schließlich in der richtigen Membran seine eigentliche Funktion aufnimmt. An der korrekten intrazellulären „Zustellung“ von Membrantransportproteinen ist das **Zytoskelett** beteiligt. Störungen der Zytoskelettfunktion gehen mit Störungen der Proteinanlieferung und des Proteineinbaus in die Membran einher. Allgemein entspricht die Ausstattung der **basolateralen Membran** von Epithelzellen derjenigen von apolaren Zellen (z. B. Blutzellen, Bindegewebszellen). So finden sich in der basolateralen Membran praktisch aller Epithelien eine Na^+/K^+ -ATPase, K^+ -Kanäle, der für die pH-Homöostase notwendige Na^+/H^+ -Austauschcarrier, Aufnahmesysteme für metabolische Substrate sowie Rezeptoren für Hormone und Autakoide (s. u.). Die **luminale (apikale) Membran** hat dagegen eine sehr viel variablere Ausstattung, die für das jeweilige Epithel charakteristisch ist. So besitzen der proximale Tubulus und das Jejunum spezifische Transportsysteme für die dort zu resorbierenden Substrate, also z. B. Na^+ -Glucose- und Na^+ -Aminosäuren-Symportcarrier.

► **Lecke und dichte Epithelien.** Die **Barrierefunktion** der Schlussleisten wird einerseits durch die Anzahl der Säume in Serie und andererseits durch deren Proteinzusammensetzung (man kennt beim Menschen 24 verschiedene Claudine) bestimmt, die je nach Gewebe unterschiedlich sein kann und damit eine gewebespezifische Selektivität des parazellulären Transports ermöglicht. So genannte **dichte Epithelien** verfügen über eine große Zahl von Säumen in Serie, die zudem untereinander vernetzt sind (► Abb. 2.21). Dabei nimmt die Dichteit des parazellulären Weges für den Fluss von Ionen in der Regel logarithmisch mit der Zahl der Säume zu [19], was dafür spricht, dass jeder Saum als unabhängige Barriere wirkt. **Lecke Epithelien** haben nur wenige solcher Säume. Dichte Epithelien kommen überall dort im Körper vor, wo große transepitheliale Konzentrationsgradienten geschaffen und erhalten werden, also beispielsweise in der Harnblase, im Sammelrohr der Niere und im distalen Kolon. Lecke Epithelien findet man dagegen dort, wo geringe transepitheliale Gradienten und hohe Transportraten vorliegen, so z. B. im proximalen Nierentubulus, im Jejunum, im Pankreasazinus etc. Auch das **maximale transepitheliale Potenzial** (E_{te}) und der **transepitheliale elektrische Widerstand** (R_{te} , in $\Omega \cdot \text{cm}^2$) sind ein Maß für die Leckheit oder Dichteit eines Epithels (► Tab. 2.1). So zeichnen sich sehr dichte Epithelien durch einen hohen transepithelialen Widerstand aus. Entsprechend können an elektrisch dichten Epithelien durch elektrogene Transportvorgänge auch hohe transepitheliale Potenzialdifferenzen (E_{te}) auftreten, die in der Größenordnung des Ruhemem-

branpotenzials der Zellen liegen können (► Tab. 2.1). Eine transepitheliale Potenzialdifferenz ist wiederum eine wichtige Triebkraft für den parazellulären Transport von geladenen Teilchen. Dies ist beispielsweise für die parazelluläre Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Resorption im dicken aufsteigenden Schenkel (TAL) der Henle-Schleife von Bedeutung, wobei in diesem Nephronabschnitt offenbar das Protein Claudin-16 (=Paracellin-1) (S.425) den Tight Junctions eine selektive Permeabilität für divalente Kationen verleiht.



Mutationen des Proteins Claudin-16 sind die Ursache für ein autosomal rezessiv vererbtes **renales Magnesium- und Calciumverlustsyndrom** [66]. Aufgrund eines defekten Claudin-16 kommt es im TAL zu einer verminderten **parazellulären Resorption** von Mg^{2+} - und Ca^{2+} -Ionen und damit zu einer vermehrten Ausscheidung dieser Ionen im Urin. Dies führt bei den Patienten zu einem Abfall der Magnesiumkonzentration im Plasma, was sich durch verschiedene kardiale, neuromuskuläre (z. B. Muskelkrämpfe) und zentralnervöse Symptome äußert, die aber häufig nicht sehr ausgeprägt sind. Die Calciumkonzentration im Plasma bleibt trotz des renalen Calciumverlusts meist im Normbereich, vermutlich aufgrund einer kompensatorisch erhöhten intestinalen Calciumresorption und einer Calciummobilisation aus dem Knochen infolge Hochregulation des Parathormons (S. 468); s. a.

Abb. 11.23 (S. 472). Allerdings verursacht die vermehrte renale Calciumausscheidung (**Hyperkalzurie**) Verkalkungen in der Niere (**Nephrokalzinose**), die bei den betroffenen Patienten häufig die Ursache für ein fortschreitendes Nierenversagen sind. Die Folgen der Mutationen von Claudin-16 illustrieren die Bedeutung dieser Proteinfamilie (s. o.) für die Funktion und Selektivität der Tight Junctions.

Es mag die Frage entstehen, warum es z. B. für den proximalen Tubulus vorteilhaft sein sollte, wenig ausgeprägte Tight Junctions mit einer niedrigen Anzahl von Säumen (1–3) und einem geringen transepithelialen Widerstand auszubilden. Eine detaillierte Erklärung dafür wird in den Kap. 10.6.1 (S. 398) und 12.2.2 (S. 478) bei der Besprechung der einzelnen Epithelien und ihrer Funktion gegeben. Vorweg sei hier festgehalten, dass durch den „lecken“ Weg zwischen den Zellen, den sog. **parazellulären Weg**, ein erheblicher Teil des Resorptionsflusses oder Sekretionsflusses (bei exokrinen Drüsen) passiv erfolgen kann. Für diesen Transport sind dann sehr geringe transepitheliale Triebkräfte ausreichend. Dadurch kann beispielsweise im proximalen Tubulus ein erheblicher Anteil der Na^+ -Resorption parazellulär und damit **energetisch** besonders **günstig** erfolgen ([24], [25]). Lecke Schlussleisten sind also vorwiegend dort zu finden, wo die Transportraten besonders groß sind, also z. B. im proximalen Tubulus, im Dünndarm oder in den Endstücken exokriner Drüsen, wo aber keine größeren transepithelialen Konzentrationsgradienten aufgebaut werden müssen und der Transport wenig selektiv erfolgt.

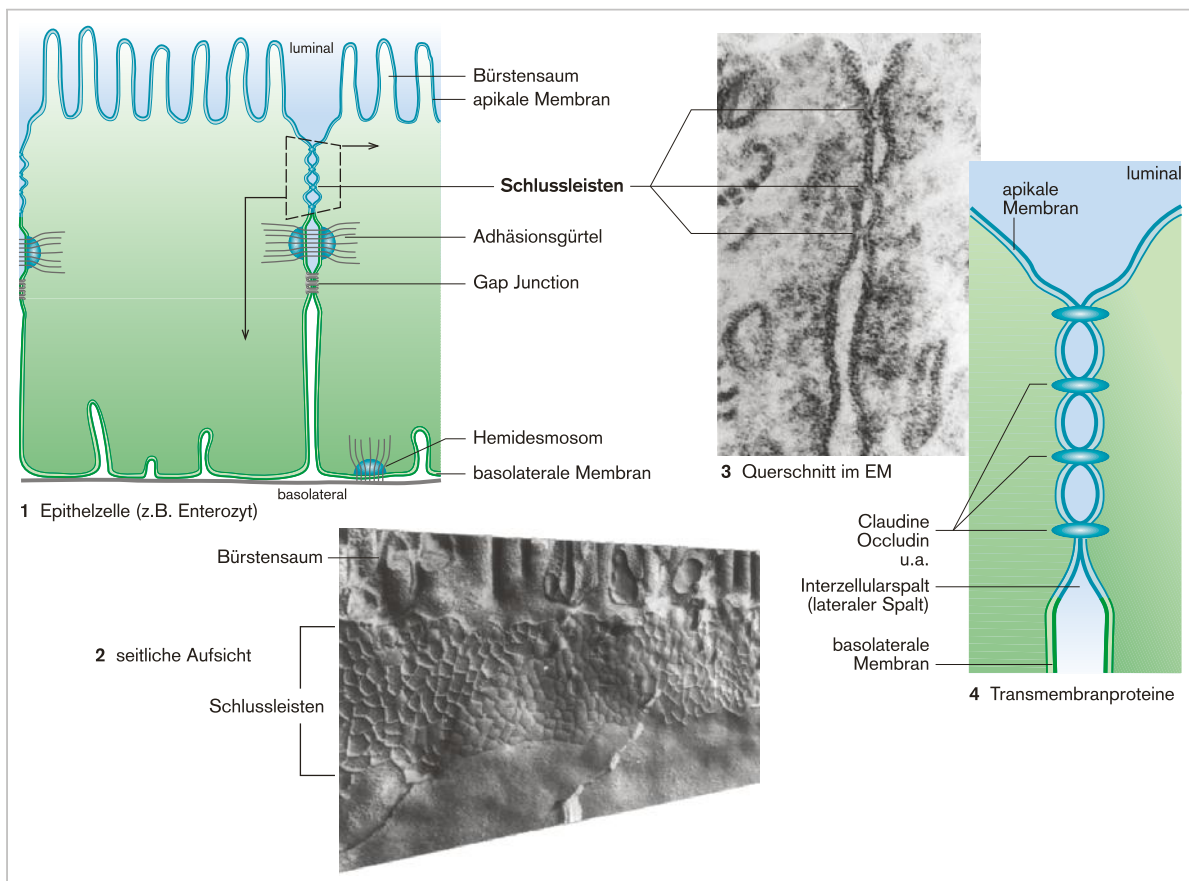


Abb. 2.21 Schlussleisten (Tight Junctions) verbinden die Seitenwände benachbarter Epithelzellen an ihrer luminalen „Kante“. Dadurch bilden die Tight Junctions eine selektive und kontrollierte Barriere für den parazellulären Transport und trennen überdies die luminalen (apikale) von der mit unterschiedlichen Membrantransportproteinen ausgestatteten basolateralen Zellmembran. Oben links ist diese Verbindung an einer Epithelzelle der Darmmukosa schematisch gezeigt (1). (2) Aufsicht mit Hilfe der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie auf eine der beiden seitlichen Zellwände mit zahlreichen, wabenartig vernetzten Schlussleistensäumen (*tight junctional strands*). (3) Ein elektronenmikroskopisches Transmissionsbild, in dem beide Zellen quer getroffen sind. Die schematische Zeichnung (4) illustriert, dass die Tight Junctions aus einer Aneinanderreihung benachbarter und miteinander interagierender Transmembranproteine bestehen, zu denen die Claudine und das Occludin zählen. (adaptiert aus Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Amon A, Scott MP and Martin K. Molecular Cell Biology. 8th ed., W.h.freeman & Co Ltd: 2016)

Tab. 2.1 Lecke und dichte Epithelien. Der transepitheliale Gesamtwiderstand R_{te} eines Epithels setzt sich aus dem tranzellulären Widerstand (apikale und basolaterale Membran: R_z) und dem parazellulären Widerstand (Schlussleiste und lateraler Spalt: R_s) zusammen und wird nach dem 2. Kirchhoff-Gesetz bestimmt: $1/R_{te} = 1/R_z + 1/R_s$ oder $R_{te} = R_z \cdot R_s / (R_z + R_s)$. Dabei hängt R_{te} wesentlich von der Komplexität der Schlussleisten (Tight Junctions) ab, die letztlich die Größe von R_s bestimmt. Bei lecken Epithelien ist R_{te} klein und $R_s < R_z$, bei mitteldichten und dichten Epithelien ist R_{te} groß und $R_s > R_z$. Auch die transepithelialen Potenziale (E_{te}) sind bei lecken Epithelien im Allgemeinen niedriger als bei mitteldichten und dichten Epithelien.

Epithel	R_{te} ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	E_{te} (mV)*	Schlussleisten
proximaler Tubulus	5	-3 bis +3	leck
Gallenblase	30	-1	leck
dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife	34	+6 bis +15	mitteldicht
Kolon	500	-10 bis -40	mitteldicht bis dicht
Sammelrohr	800	-5 bis -60	mitteldicht bis dicht
Harnblase	1500	-60	dicht

* E_{te} ist die Differenz zwischen dem Potenzial auf der luminalen Seite und dem auf der basolateralen Seite, d. h. bei einem E_{te} von -60 mV ist das Potenzial auf der luminalen Seite um 60 mV negativer als auf der basolateralen Seite. E_{te} hängt einerseits von R_{te} ab, andererseits von der Aktivität und der Richtung der transepithelialen Transportprozesse des entsprechenden Epithels. Da Schlussleisten und elektrogene Transportprozesse regulatorischen Einflüssen unterliegen (z. B. Regulation des epithelialen Natriumkanals [ENaC] im Sammelrohr durch Aldosteron) (S. 405), sind R_{te} und E_{te} entsprechend variabel.

► **Koordination der apikalen und basolateralen Transportschritte.** Durch Epithelien werden teilweise enorme Mengen an Wasser, Elektrolyten und organischen Substanzen transportiert. So werden beispielsweise im proximalen Tubulus der Niere täglich unter anderem ca. 1 kg NaCl, 180 g Glucose und 110 l Wasser resorbiert. Ein erheblicher Anteil des NaCl, des Wassers und praktisch die gesamte Menge an Glucose muss dabei die Tubuluszelle, d. h. deren mit besonderen Transportsystemen ausgestattete luminale sowie die basolaterale Membran, passieren. Ein solcher Transportvorgang ist nur möglich, wenn die **Transportraten** beider Membranen genau **aufeinander abgestimmt** sind [65]: Jede Steigerung der luminalen Aufnahme muss praktisch verzögerungsfrei zu einer vermehrten Abgabe über die basolaterale Membran führen (vgl. Abb. 2.14) (S.63). Beteiligt an dieser Regulation sind u. a. die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration, der zytosolische pH-Wert und die Konzentrationen von ATP und ADP in der Zelle.

2.7.4 Kontakte zwischen Endothelzellen

Auch bei **Endothelverbänden** bestimmt die Art der Zell-Zell-Verbindung das Ausmaß und die Route der Permeation vom Gefäßlumen ins Interstitium und zurück. In einigen Organen sind die Endothelverbände mäßig dicht (Haut, Skelettmuskel, Lunge) oder ausgesprochen dicht (ZNS). Im Gehirn bildet das dichte Endothel der meisten Kapillarbereiche die eigentliche Barriere der **Blut-Hirn-Schranke** (S.953), wobei auch hier Tight Junctions zwischen den Endothelzellen für die Dichtigkeit des Endothels von entscheidender Bedeutung sind; s. u. und Abb. 27.1 (S.954). In anderen Organen sind die Endothelverbände fenestriert, wie z. B. in der Darmschleimhaut, in den **Glomerula der Niere** (S.393) und in endokrinen Drüsen. Diese **Fenestrierung** erlaubt den transendothelialen passiven Transport auch von Makromolekülen, während korpuskuläre Blutbestandteile im Normalfall nicht permeieren. Schließlich kommen auch noch losere Endothelverbände mit noch größerer Permeabilität vor, sog. **diskontinuierliche Endothelien** beispielsweise in der Leber und im Knochenmark. Insgesamt wird also durch die Dichtigkeit der Endothelzellverbände das Ausmaß der passiven Kommunikation zwischen Blut und Interstitium bestimmt.

2.8 Kommunikation benachbarter Zellverbände

2.8.1 Regulatorischer Einfluss des Gefäßendothels auf die glatte Gefäßmuskulatur

Die Kommunikation benachbarter Zellverbände mit unterschiedlicher Funktion erfolgt oft durch sog. **Autakoide**. Autakoide sind lokale Hormone, die ihre Wirkung unmittelbar in der Nähe ihres Ausschüttungsortes entfalten. Die Kommunikation durch Autakoide soll am Beispiel von Endothelzellen und glatten Gefäßmuskulaturzellen erläutert werden ([26], [46]).

► Abb. 2.22 zeigt schematisch **Endothelzellen** und darunter befindliche **Gefäßmuskulaturzellen**, die funktionell eng interagieren. Dabei beeinflussen die Endothelzellen über eine lokale Freisetzung von NO und Endothelin den Kontraktionszustand der Gefäßmuskulaturzellen. Endothelzellen und Gefäßmuskulaturzellen verfügen über eine Vielzahl von Membranrezeptoren, die eine sehr differenzierte Steuerung der Zellfunktionen ermöglichen, wobei der Rezeptorbesatz in unterschiedlichen Gefäßabschnitten je nach den regulatorischen Anforderungen variiert. In ► Abb. 2.22 ist nur eine kleine Auswahl relevanter Rezeptoren und Agonisten dargestellt, um vereinfachend die grundsätzlichen regulatorischen Interaktionsmöglichkeiten zu illustrieren. Wie bereits erwähnt (S.70) können Endothelzellen NO generieren und sezernieren. Die NO-Synthese und -Freisetzung wird durch eine Vielzahl an Faktoren reguliert und beispielsweise durch Acetylcholin über einen muskarinergen Rezeptor vom Typ 3 (M_3) und durch zirkulierendes Endothelin über einen Endothelinrezeptor vom Typ B (ET_B) stimuliert. Der stimulatorische Effekt beruht auf einem durch Phospholipase-C und IP_3 vermittelten Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und der dadurch bewirkten Aktivierung einer NO-Synthase. Das von den Endothelzellen gebildete NO diffundiert in die benachbarte Gefäßmuskulaturzelle und wirkt dort über die Stimulierung einer Guanylylcyclase und Bildung von cGMP (Abb. 6.4) (S.222) relaxierend. Andererseits synthetisieren und sezernieren Endothelzellen das stark vasokonstriktorisch wirkende Peptid **Endothelin** (S.249). Dieses aktiviert an der Gefäßmuskulaturzelle einen Endothelinrezeptor vom Typ ET_A , was (Phospholipase-C und IP_3 -vermittelt) zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und einer Kontraktion führt. Die Synthese und Freisetzung von Endothelin wird unter anderem durch Angiotensin II stimuliert, was über einen AT_1 -Rezeptor vermittelt wird. Durch NO wird die Endothelinsynthese und -Freisetzung dagegen gehemmt, was zur relaxierenden Wirkung von NO beiträgt. Auch die Gefäßmuskulaturzelle exprimiert den AT_1 -Rezeptor dessen Aktivierung, ähnlich wie die Aktivierung des ET_A -Rezeptors, eine Kontraktion verursacht. Daher wirkt Angiotensin II

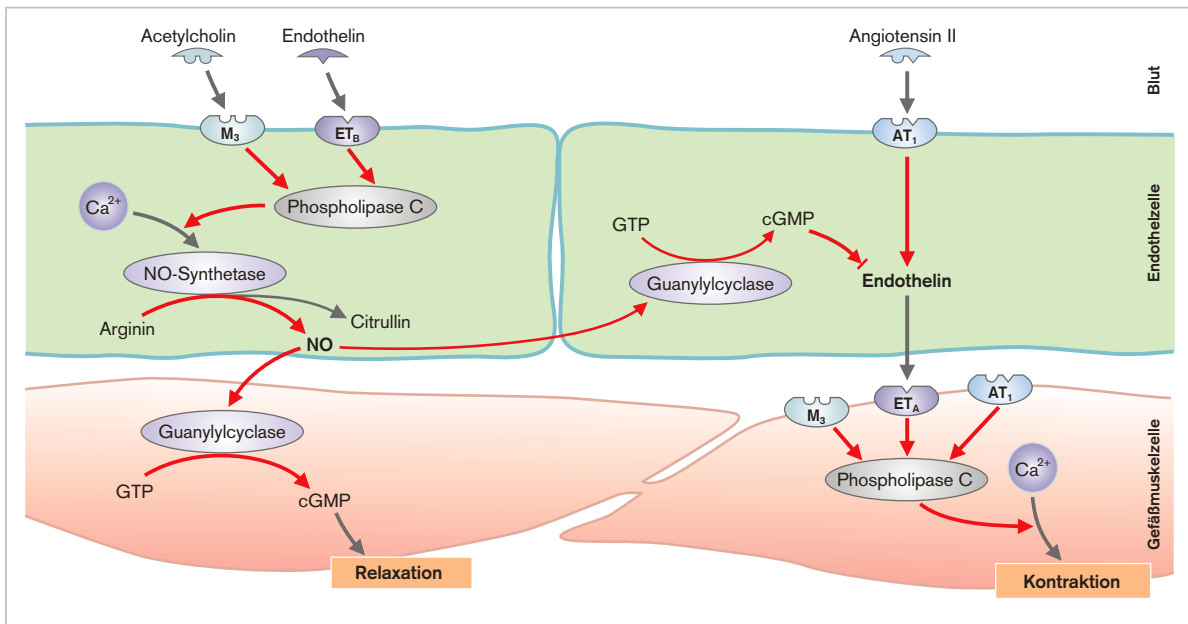


Abb. 2.22 Kommunikation zwischen Endothel und glatten Gefäßmuskulzellen. Endothelzellen besitzen verschiedene Rezeptoren, beispielsweise M₃ für Acetylcholin, ET_B für Endothelin und AT₁ für Angiotensin II. Über diese Rezeptoren wird die Synthese und Freisetzung von NO (M₃ und ET_B) oder Endothelin (AT₁) stimuliert. Auch die Gefäßmuskulzelle besitzt zahlreiche Rezeptoren, darunter M₃ für Acetylcholin, ET_A für Endothelin und AT₁ für Angiotensin II. Das von den Endothelzellen freigesetzte Endothelin führt in der glatten Muskelzelle über den ET_A-Rezeptor und Phospholipase C zu einer Erhöhung der zytosolischen Ca²⁺-Konzentration und damit zur Kontraktion. Ganz ähnlich vermitteln auch der M₃- und AT₁-Rezeptor eine Kontraktion der Gefäßmuskulzelle. Im Gegensatz dazu bewirkt NO, das leicht aus dem Endothel in die benachbarten Gefäßmuskulzellen diffundieren kann, über cGMP (S. 70) eine Relaxation der Gefäßmuskulzelle. In den Endothelzellen hemmt NO vermutlich über cGMP die Synthese und Freisetzung von Endothelin, was den relaxierenden Effekt von NO verstärkt. Endothelläsionen führen dazu, dass zirkulierende Agonisten (z. B. Acetylcholin oder Endothelin) nicht mehr indirekt über die Endothelzellen sondern vermehrt direkt an den Muskelzellen wirken. Infolgedessen lösen die Agonisten nun statt einer NO-vermittelten Vasodilatation eher eine Vasokonstriktion aus.

sowohl indirekt über Endothelin als auch direkt an der Gefäßmuskulzelle konstriktorisch. Im Gegensatz dazu haben Acetylcholin und Endothelin einerseits NO-vermittelt einen relaxierenden Effekt und wirken andererseits direkt an den Gefäßmuskulzellen über entsprechende Rezeptoren (M₃ und ET_A) konstriktorisch. Lokale Hormone und Transmitter können so in komplexer Weise die glatten Gefäßmuskulzellen entweder **direkt** beeinflussen oder **indirekt über die Endothelzellen**. Dabei kann derselbe Agonist (z. B. Acetylcholin oder Endothelin) bei einer direkten Wirkung auf die glatten Muskelzellen zu einer Kontraktion führen, während er über eine durch das Endothel vermittelte NO-Freisetzung relaxierend wirkt. Dies erklärt vermutlich die klinische Beobachtung, dass eine gestörte Endothelfunktion zu einem Überwiegen vasokonstriktorischer Einflüsse führt.



Im Rahmen arteriosklerotischer Gefäßveränderungen kommt es schon früh zu einer **verminderten NO-Produktion** in den geschädigten Endothelzellen und dadurch zu einem verminderten vasodilatatorischen Einfluss des Endothels. Schreiten die krankhaften Veränderungen fort und kommt es zu Endotheldefekten, können vasoaktive Substanzen aus der Blutbahn direkt auf die Gefäßmuskulzellen einwirken, ohne in ihrer Wirkung durch die Endothelzellen modifiziert zu werden. Möglicherweise beruhen vorübergehende Koronarspasmen, wie sie bei der sog. **Prinzmetal-Angina** beobachtet werden, auf einer defekten Endothelfunktion mit verminderter NO-Freisetzung. Dafür spricht jedenfalls die Tatsache, dass bei diesen Patienten durch Infusion von Acetylcholin in die Koronararterien ein nicht ungefährlicher Koronarspasmus ausgelöst werden kann. Pathophysiologisch kann man sich das so erklären, dass die Applikation von Acetylcholin bei diesen Patienten aufgrund eines Endotheleffekts nicht zu einer NO-Freisetzung führt, sondern direkt an den glatten Gefäßmuskulzellen angreift und dadurch eine Vasokonstriktion auslöst.

2.8.2 Funktionelle Interaktion von Endothelzellen, Gliazellen und Neuronen im Zentralnervensystem (ZNS)

Eine andere Interaktion von Zellverbänden existiert im ZNS zwischen Endothelzellen, Gliazellen und Neuronen (Abb. 27.1) (S.954). Dieser komplexe Verband gewährleistet eine strenge Trennung von systemischer Zirkulation und interstitiellem Raum zwischen den Neuronen. Die eigentliche **Blut-Hirn-Schranke** (S.953) kommt dadurch zustande, dass die Endothelzellen dieser Gefäße durch hochdifferenzierte Tight Junctions verbunden sind und daher der parazelluläre Transportweg dicht ist. Somit hängt der Zugang zum interstitiellen Raum des ZNS von den Transporteigenschaften dieser spezialisierten Endothelzellen ab. Sie besitzen u. a. Transporter für Ionen und metabolische Substrate, die den Transport in beide Richtungen ermöglichen und genau kontrollieren. Funktionell entspricht hier das Endothel also einem Epithel (s. o.).

Außerdem sorgen Gliazellen dafür, dass es trotz des geringen Volumenanteils des Interstitiums im ZNS auch bei starker neuronaler Aktivität zu keinen großen Schwankungen im extrazellulären Ionenmilieu kommt. Diese **räumliche Pufferung von Ionen** ist im ZNS unabdingbar, weil neuronale Aktivität mit großen Nettoionenströmen einhergeht. So verlässt während des Aktionspotenzials (S.95) K^+ die Neurone und Na^+ wird aufgenommen. Da das interstitielle Volumen im ZNS **sehr klein** ist, würden dort erhebliche Änderungen der extrazellulären Ionenkonzentrationen auftreten, wenn nicht geeignete Transportsysteme der Gliazellen für den Ausgleich sorgen würden. In Phasen der Ruhe kehrt sich die Transportrichtung um, und der Ausgangszustand wird wiederhergestellt. Darüber hinaus weiß man inzwischen, dass Gliazellen auch Neurotransmitter aufnehmen und metabolisieren sowie Rezeptoren für Neurotransmitter besitzen. Diese sind womöglich Teil eines Mechanismus, um die Funktion der Gliazellen (S.129) auf die der umgebenden Neurone abzustimmen.

Zusammenfassung Kap. 2.7 und 2.8

Zellverbände, Zell-Zell-Kontakte und Kommunikation benachbarter Zellverbände

Damit aus Einzelzellen ein Organ entsteht, ist eine funktionelle Organisation der Zellen in Zellverbänden mit **Kontakt- und Kommunikationsmechanismen** zwischen den Einzelzellen erforderlich. Beispiele für hochspezialisierte Zellverbände sind **Epithelien**, d. h. die äußeren und inneren Grenzschichten unseres Körpers wie Haut, Darmschleimhaut, Nierentubulusepithel, exokrine Drüsenepithelien und Respirationsepithel sowie **Endothelien**, also die Auskleidungen des Gefäßsystems.

Gap Junctions bestehen aus **Konnexonen** und verbinden das Zytosol benachbarter Zellen. Über die Gap Junctions können Einzelzellen kommunizieren, sodass beispielsweise beim Herzmuskel ein sog. **funktionelles Synzytium** entsteht, was eine koordinierte Kontraktion des Herzens ermöglicht. Die **Poren** weisen Durchmesser auf, die Moleküle bis zu etwa 1000 Da passieren lassen. Wegen ihrer guten Durchlässigkeit für Ionen werden die Gap Junctions auch als „elektrische Synapsen“ bezeichnet. Ihr Öffnungszustand wird über komplexe Regelmechanismen kontrolliert.

Punktförmige **Desmosomen** verbinden mit Hilfe transmembranaler Adhäsionsproteine Zellen und deren Zytoskelett, wodurch dem Zellverband mechanische Zugfestigkeit verliehen wird. **Hemidesmosomen** vermitteln die Verbindung der Zellen mit der extrazellulären Matrix.

Das funktionelle Merkmal von **Epithelien** ist deren Fähigkeit zu vektoriellem Transport von Substanzen von der einen auf die andere Seite des Epithels (**transepithelialer Transport**). Eine entsprechende asymmetrische Anordnung von Transportproteinen in der **apikalen** und **basolateralen**

Membran ermöglicht den gerichteten **transzellulären Transport** von Substanzen bei entsprechender Koordination der apikalen und basolateralen Transportschritte. Parallel dazu können Substanzen das Epithel durch den Spalt zwischen den Zellen überqueren (**parazellulärer Transport**). Die einzelnen Epithelzellen sind über charakteristische **Schlussleisten (Tight Junctions)** miteinander verbunden, die den Stofftransport durch den **Interzellulärspalt** kontrollieren und einen apikalen von einem basolateralen Membranbereich abgrenzen. Die Schlussleisten sind bei sog. **dichten Epithelien**, die sehr große Konzentrationsgefälle zulassen, besonders komplex aufgebaut und dadurch wenig durchlässig und **hochselektiv**. Bei sog. **lecken Epithelien** hingegen sind sie einfacher strukturiert und daher durchlässiger. Vor allem in lecken Epithelien erfolgt ein erheblicher Teil des transepithelialen Transportes, z. B. von Ionen und Wasser, nicht transzellulär, sondern zwischen den Zellen (**parazellulär**), d. h. durch die Schlussleisten hindurch. Auch Endothelzellen sind, insbesondere im Bereich der Blut-Hirn-Schranke, über Schlussleisten miteinander verbunden und gehören damit funktionell zu den Epithelien.

Unterschiedliche Zelltypen eines Organs treten über **Transmitter** und **lokal wirkende Hormone (Autakoide)** miteinander in Kontakt und können sich gegenseitig beeinflussen. Beispiele für das komplexe Zusammenwirken verschiedener Zelltypen in einem Zellverband sind die funktionelle Einheit aus **Endothelzellen** und **glatten Muskelzellen** oder im Zentralnervensystem (ZNS) die aus Endothelzellen, Gliazellen und Neuronen.

2.9 Zelluläre Motilität

Bernhard Brenner (†), Tim Scholz

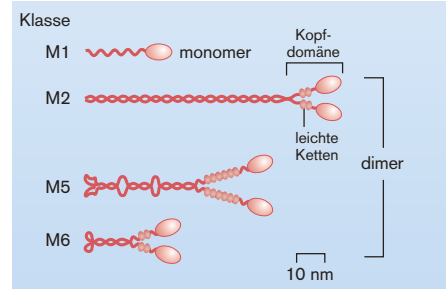
2.9.1 Molekulare Grundlagen zellulärer Motilität

► **Motorproteine und Zytoskelettstrukturen.** Nahezu alle Formen zellulärer Motilität wie Zellteilung, Endo- und Exozytose, Transport von Vesikeln und Organellen, Formänderungen und Fortbewegung einzelner Zellen bis hin zu makroskopischen Kräften und Bewegungen durch Muskulatur sind Folge der Wechselwirkung von **Motorproteinen** mit Aktinfilamenten oder Mikrotubuli des Zytoskeletts. Manche Motorproteine üben ihre Funktion als **Monomere** aus, andere als **Di- oder sogar Tetramere** (► Abb. 2.23). Manche Motorproteine aggregieren zu Filamenten, z. B. den Myosinfilamenten der Muskulatur, oder sie sind in komplexe Strukturen wie Zilien, Flagellen und Sarkomere integriert. Motorproteine, die mit **Aktinfilamenten** interagieren, gehören zur Familie der **Myosine** (► Abb. 2.23a). Motorproteine, die sich an **Mikrotubuli** entlang bewegen, gehören entweder zur Familie der **Kinesine** (► Abb. 2.23b) oder zu den **Dyneinen** (► Abb. 2.23c).

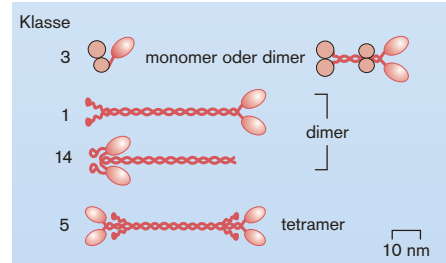
In der **Myosinfamilie** wurden bisher über 30 Untergruppen (Klassen) identifiziert, die eine Vielzahl verschiedener Funktionen erfüllen. Sie haben alle eine nahezu identische **globuläre Kopfdomäne** und eine hoch variable Schwanzdomäne. Die Kopfdomäne beinhaltet das **aktive Zentrum**, den Ort der ATP-Hydrolyse, und sie vermittelt die Bindung an Aktin. Der Kopfdomäne sind eine unterschiedliche Anzahl von leichten Ketten angelagert. Die variable **Schwanzdomäne** vermittelt die Bildung von Dimeren oder Filamenten, die Bindung an Membranen für vesikulären Transport oder die Verankerung von Membranen an Aktinfilamentbündeln, beispielsweise in den Mikrovilli des Darmepithels. Alle Myosine laufen zum **Plus-Ende der Aktinfilamente**, mit Ausnahme von Myosin der Klasse 6 (**Myosin 6**), das sich zum Minus-Ende bewegt. Demzufolge können Vesikel, je nach Wahl des transportierenden Myosins, in beide Richtungen entlang von Aktinfilamenten transportiert werden (► Abb. 2.24, ► Abb. 2.25). Als Plus-Ende wird bei Aktinfilamenten und Mikrotubuli dasjenige Ende bezeichnet, an welches sich bei der Filamentbildung die Aktinmono- bzw. Tubulindimere anlagern.

Die **Kinesin-Familie** umfasst über 10 Untergruppen. Die globuläre **Kopfdomäne** ist für alle Kinesine ebenfalls nahezu identisch. Sie vermittelt die Bindung an Mikrotubuli und beinhaltet ebenfalls das aktive Zentrum zur ATP-Hydrolyse. Die **Schwanzdomäne** der Kinesine ist ähnlich den Myosinen hoch variabel und kann **Di- oder Tetramerisierung** sowie **Bindung an Transportgut** beispielsweise in Form von Vesikeln vermitteln. Der variablen Schwanzdomäne können leichte Ketten angelagert sein. Auch die Vertreter der Kinesine können sich jeweils nur in einer Richtung an den Mikrotubuli entlang bewegen. Neben der gängigen Bewegung zum Plus-Ende der Mikrotubuli gibt es auch Kinesine, die sich zum Minus-Ende der Mikrotubuli bewegen. Vesikel können deshalb auch von Kinesinen je nach Wahl des transportierenden Kinesins sowohl zur Zellperipherie als auch zurück zum Zellzentrum transportiert werden.

a Myosine



b Kinesine



c Dynein: Vesikeltransport

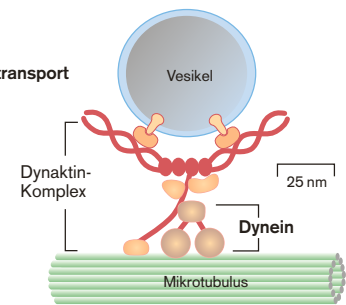


Abb. 2.23 Molekulare Motoren.

- Myosine der Klassen M1, M2, M5 und M6 sind Beispiele für monomere (eine schwere Kette) und dimere Myosine (zwei schwere Ketten). Myosine der Klasse M2 lagern sich über ihre Schwanzelemente zu Filamenten zusammen. Den Kopfdomänen sind am Übergang zu den Schwanzdomänen leichte Ketten angelagert. Die Zahl der angelagerten leichten Ketten ist für die verschiedenen Klassen charakteristisch.
- Kinesine der Klasse 3, 1, 14 und 5 sind Beispiele monomerer, dimerer und tetramerer Kinesine sowie von solchen mit Motordomäne am C-terminalen Ende (Klasse 14), die zum Minus-Ende der Mikrotubuli wandern (nach [78]).
- Zytoplasmatisches Dynein mit Dynaktin-Komplex zur Verankerung des Dyneins an Vesikeln (nach [1]).

Bei den **Dyneinen** sind zwei Gruppen zu unterscheiden. Die **zytoplasmatischen Dyneine** transportieren Vesikel zum Minus-Ende von Mikrotubuli (► Abb. 2.23). Die **axonemalen Dyneine** sind in den Axonemen der Flagellen und Zilien integriert (► Abb. 2.26). Sie sind Motor des Zilienschlages und der Flagellenbewegung. Dyneine sind die größten bisher bekannten Motorproteine. Sie sind makromolekulare Komplexe aus schwerer Kette mit katalytischem Zen-

trum, sowie leichten und intermediären Ketten. Im zytoplasmatischen Dyneinkomplex sind noch der Kofaktor Dynaktin sowie Regulator- und Adaptorproteine integriert (► Abb. 2.23c). Ihre genaue molekulare Struktur ist teilweise noch nicht bekannt.

► **Kopplung der ATP-Hydrolyse an Erzeugung von Kräften und Bewegungen.** Motorproteine nutzen die chemische Energie der ATP-Hydrolyse, um sich an Zytoskelettstrukturen entlang zu bewegen. Die Kopplung der ATP-Hydrolyse an die Erzeugung von Kräften und Bewegungen erfolgt im **aktiven Zentrum** der Motorproteine. Dieses ist für Myosine und Kinesine strukturell nahezu identisch. Dyneine haben einen Ring aus sechs Zentren von denen aber nur 1 bis 3 ATP hydrolysieren. Diese sind den aktiven Zentren der Kinesine und Myosine nur entfernt ähnlich. In den aktiven Zentren der Motorproteine induziert die **ATP-Hydrolyse** Umlagerungen von Strukturelementen, die an der Bindung von ATP und seinen Spaltprodukten, ADP und anorganischem Phosphat, beteiligt sind. Diese ersten, kleinen Umlagerungen werden in mehreren Stufen verstärkt. Bei Myosinen und Dyneinen erfolgt ein letzter Verstärkungsschritt durch Hebelarm-Elemente. Bei Myosinen ist das Hebelarmelement durch die angelagerten leichten Ketten gekennzeichnet (Abb. 4.2) (S.139). Je nach Länge dieses Hebelarm-Elements kann sich ein Myosinmolekül pro hydrolysiertem ATP-Molekül zwischen 5 nm und fast 40 nm am Aktinfilament entlang bewegen. Auch bei Dyneinen werden Umlagerungen im aktiven Zentrum durch ein Hebelarmelement verstärkt. Im Verlauf der ATP-Hydrolyse ändert sich sowohl die Konformation der Kopfdomäne von Myosinen, Kinesinen und Dyneinen als auch ihre Affinität zur Zytoskelettstruktur. Daraus resultiert eine geregelte, zyklische Abfolge von:

- **hochaffine Bindung** an Aktinfilament oder Mikrotubulus,
- **Strukturänderungen der Kopfdomäne** zur Weiterbewegung des Motorproteins,
- **Wechsel zu niederaffiner Bindung** mit **Ablösen des Kopfes** vom Zytoskelettelement und schließlich
- **Rückkehr der Kopfdomäne** zu ihrer Ausgangskonfiguration.

Bei jedem dieser Zyklen bewegt sich das Motorprotein einen Schritt am zugehörigen Zytoskelettelement weiter. Näheres zum ATPase-Zyklus von Myosin, s. Kap. 4.2.2 (S.140). Die Kopfdomänen von Dimeren beeinflussen sich wechselseitig, sodass sich manche Motorproteine über hunderte von ATPase-Zyklen koordiniert (sogenannt **prozessiv**), „Hand über Hand“, an den Zytoskelettstrukturen entlang bewegen können.

2.9.2 Intrazellulärer Transport, Stoffaufnahme (Endozytose) und Stoffabgabe (Exozytose)

► **Intrazelluläre Transportprozesse.** Eine Hauptfunktion von molekularen Motoren sind die verschiedenen Elemente des intrazellulären Transports. Dies umfasst Transportprozesse von der Endozytose bis zur Exozytose, oder vom Syntheseort eines Proteins zum Ort seiner Funktion. **Kinesine** sind beispielsweise für den **schnellen axonalen Transport** verantwortlich, also dem schnellen zentrifugalen Transport von Mitochondrien, von Vorläufern sekretorischer Vesikel oder von Bestandteilen der synaptischen Endigungen vom Perikaryon zu den präsynaptischen Bereichen am Ende des Axons. Der **Rücktransport** erfolgt hauptsächlich durch zytoplasmatische **Dyneine**. Zentrifugaler und zentripetaler Transport sind in praktisch allen Zellen, auch in weniger extrem geformten, zu finden (► Abb. 2.24, ► Abb. 2.25). Entsprechend der zellulären Ausrichtung der Mikrotubuli erfolgt der **zentrifugale Transport** über Kinesine mit Bewegungsrichtung **zum Plus-Ende**, der **zentripetale Transport** durch zytoplasmatische Dyneine oder Kinesine mit Bewegungsrichtung **zum Minus-Ende** der Mikrotubuli.

Auch der **myosinvermittelte Transport** entlang von Aktinfilamenten ist an Endo- und Exozytose sowie an Transport und Verteilung von Vesikeln beteiligt. Der myosinvermittelte **Vesikeltransport** ist mehr für die lokale Verteilung in der Aktinfilament reichen Zellperipherie verantwortlich, während ein Transport über lange Strecken zunächst durch Kinesine entlang von Mikrotubuli erfolgt (► Abb. 2.24, ► Abb. 2.25). Beispiel für spezifische Zellfunktionen, die auf dem Kinesin/Myosin-vermittelten Vesikeltransport beruhen, ist, neben dem axonalen Transport in Neuronen, die Verteilung von melaningefüllten Vesikeln, den sog. Melanosomen, in den Melanozyten. Der Transport der **Melanosomen** zur Zellperipherie erfolgt entlang den Mikrotubuli durch **Kinesine**. Die Verteilung der Melanosomen in der Peripherie erfolgt dagegen an Aktinfilamenten entlang und wird durch **Myosin 5** vermittelt. Weitere Beispiele sind der intraflagellare Transport von **Opsin** zu den Außengliedern von **Stäbchen** und **Zapfen** der Retina. Im Verlauf der **Endozytose** sind Myosine der Klassen 1 und 6 (**M1**, **M6**) bereits an der Bildung der Vesikel über die *clathrin coated pits* beteiligt. Für den anschließenden Transport der Vesikel in Richtung Zellzentrum ist Myosin der Klasse 6 (**M6** in ► Abb. 2.24) zuständig, das zum Minus-Ende der Aktinfilamente wandert. An der Abschnürung von Vesikeln vom Golgi-Komplex am Beginn der **Exozytose** sind Myosine der Klasse 2 beteiligt. Vom Golgi-Komplex abgeschnürte Vesikel werden über Kinesine und Myosine zu ihren Bestimmungsorten transportiert, beispielsweise zu den für Exozytose bestimmten Bereichen (► Abb. 2.24, ► Abb. 2.25). Bei Nervenzellen erfolgt der Vesikeltransport zur Peripherie zunächst über den Kinesin getriebenen, schnellen axonalen

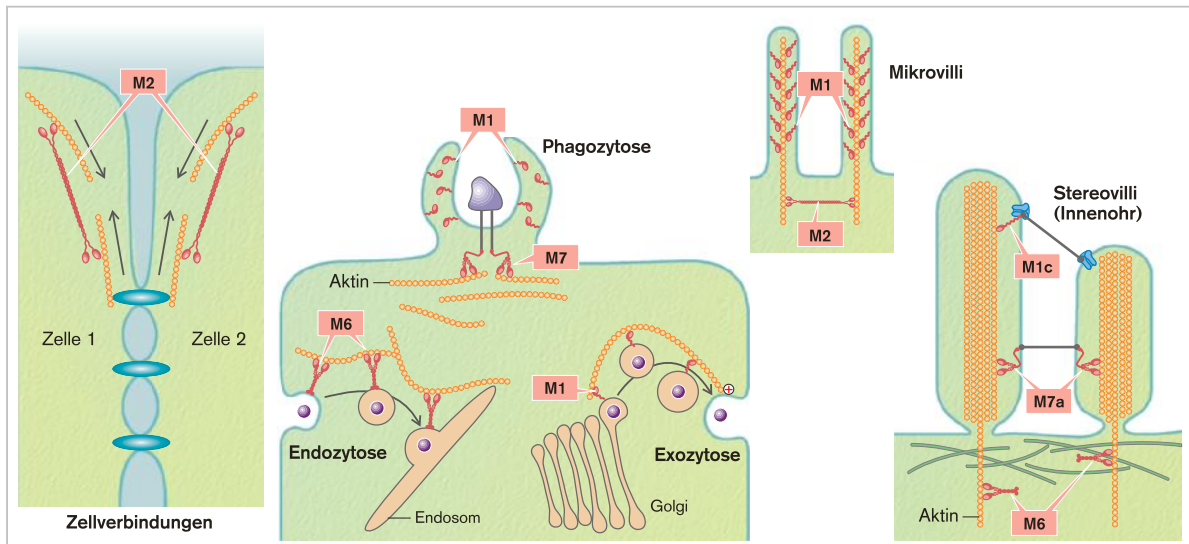


Abb. 2.24 Funktionen von Myosinen. Schema zur Beteiligung von Myosinen an verschiedenen Zellfunktionen (intrazellulärer Transport, Endozytose, Exozytose, Phagozytose), Ausbildung von Zellstrukturen (Stereovilli, Mikro villi) und der Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten. Den vielfältigen Funktionen entsprechend werden in allen Zellen zahlreiche Myosine verschiedener Klassen exprimiert (Modifiziert nach [52]).

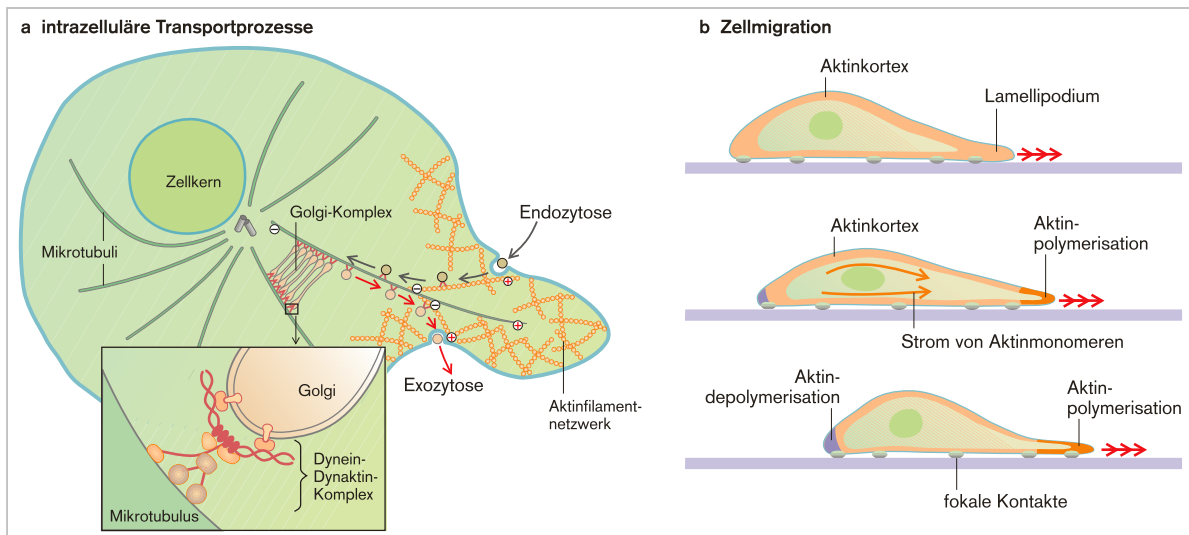


Abb. 2.25 Intrazellulärer Transport und Kriechbewegungen von Zellen.

- a** Kinesine, Dyneine und Myosine vermitteln intrazelluläre Transportprozesse einschließlich Endo- und Exozytose. Zytoplasmatische Dyneine verankern den Golgi-Apparat nahe dem Zellzentrum (s. a. ► Abb. 2.23c)
- b** Schema zur Kriechbewegung (Migration) von Zellen mit Aktinpolymerisation am vorderen Pol, Bildung von fokalen Kontakten (Haftpunkten), myosinvermittelte Verschiebung des Aktinkortex zum vorderen Pol sowie Lösen der Haftpunkte und Aktindepolymerisation am hinteren Zellpol (nach [1]).

Transport bis in den Bereich der Synapsen, dem Ort der Anreicherung der neurotransmitterhaltigen Vesikel. Der anschließende lokale Vesikeltransport in der Zellperipherie zum Ort der Exozytose soll durch Myosine der Klassen 1 vermittelt werden. Auch an der **Phagozytose** sind ver-

schiedene Myosine beteiligt (vgl. ► Abb. 2.24): Myosine der Klassen 1 (**M1** in ► Abb. 2.24) an der Ausbildung der **Pseudopodien**, ein Myosin der Klasse 7 (**M7**) an der Verankerung der zu phagozytierenden Partikel am Aktinkortex. Beispiele für Phagozytose sind die Aufnahme von Par-

tikeln durch Makrophagen oder die Phagozytose abgestoßener Membranscheiben der Außenglieder von Stäbchen und Zapfen der Retina durch die **Pigmentepithelzellen** (S.787).

► **Intrazelluläre Anordnung von Organellen.** Gegenläufiger Transport durch Kinesine und Dyneine ist auch Grundlage zur Aufrechterhaltung der charakteristischen intrazellulären Andordnung von Organellen. Ein Beispiel ist die selektive **Anordnung des Golgi-Apparates** im Bereich des Zentromers in Kernnähe, im Gegensatz zum **endoplasmatischen Retikulum** (ER), dessen Elemente bis in die Zellperipherie reichen. Der Golgi-Apparat wird dabei von zytoplasmatischen Dyneinen zum Minus-Ende der Mikrotubuli im Bereich des Zentromers transportiert und dort verankert (► Abb. 2.25).

Auswahl und Bindung der zu transportierenden Vesikel wird bei Kinesinen durch **leichte Ketten oder andere Adaptorproteine** vermittelt, die der Schwanzdomäne assoziiert sind. Bei Myosinen ist die Schwanzdomäne für die Vesikelbindung entscheidend. Spezifische **Rezeptormoleküle** in der Membran der zu transportierenden Vesikel binden selektiv an assoziierte Proteine oder die leichten Ketten der Kinesine bzw. an die Schwanzdomänen der Myosine und vermitteln dadurch die Auswahl des Motorproteins und dementsprechend Richtung und Zielort des Transports. Die Bindung von zytoplasmatischen Dyneinen an Vesikel und Golgi-Membransysteme wird durch einen makromolekularen Komplex, dem sog. **Dyn-aktin-Komplex**, vermittelt (► Abb. 2.23c).



Mutationen in Kinesinen oder Myosinen können durch Beeinträchtigung des Vesikeltransports zu Störungen motorischer und sensibler Funktionen des peripheren Nervensystems führen (**angeborene periphere Neuropathie**), die mit charakteristischen Pigmentierungsstörungen einhergehen können. Auch **familiäre Sehstörungen**, die bis zur Erblindung führen, können Folge von Mutationen in Kinesinen oder Myosinen sein. Solche Mutationen beeinträchtigen z. B. die Phagozytose abgestoßener Membranscheiben der Fotorezeptoren des Auges durch das Pigmentepithel und führen zum Krankheitsbild der **Retinitis pigmentosa** mit fortschreitendem Sehverlust durch Untergang der Fotorezeptoren.

2.9.3 Zellform und subzelluläre Strukturen

Aufrechterhaltung und Änderungen der **Zellform** und **subzellulärer Strukturen** sind weitere wesentliche Funktionen des Zusammenspiels zwischen Zytoskelettstrukturen und Motorproteinen. Ein Beispiel sind die **Mikrovilli** von Epithelzellen (► Abb. 2.24). Zentral gelegene Aktinfilamentbündel bilden das Skelett der Mikrovilli. Die Ober-

flächenmembran ist im Bereich der Mikrovilli über Myosine der Klasse 1 (**M1**) am Aktinfilamentbündel verankert. M1 sind monomere Myosine mit einem Schwanzbereich, der an Membranlipide binden und so Aktinfilamente und Membran aneinander koppeln kann. An der regelmäßigen Anordnung benachbarter Mikrovilli sind filamentbildende Myosine der Klasse 2 (**M2**) beteiligt.

Die Struktur der **Stereovilli** (früher: Stereozilien) der Haarzellen des **Gehör- und Gleichgewichtsorgans** ist ebenfalls auf das Zusammenspiel von Aktinfilamentbündeln und Myosinmolekülen verschiedener Familien angewiesen (vgl. ► Abb. 2.24). Auch die Vorspannung der sog. **Tip Links** (S.745) wird über Myosin -1-Moleküle (M1c in ► Abb. 2.24) kontrolliert. Sie verankern die Tip Links an den Aktinfilamenten des benachbarten Stereovillus. Bei geringer Vordehnung der Tip Links können die Myosin-1c-Moleküle an den Aktinfilamentbündeln entlang in Richtung der Spitze der Stereovilli wandern und die Vorspannung der Tip Links vergrößern. Über diesen Mechanismus kann die Empfindlichkeit des Gehörs an leise Töne und Geräusche angepasst werden. Die räumliche Anordnung der Stereovilli wird durch Myosin 7a stabilisiert, die Verankerung im Aktinnetzwerk nahe der Zelloberfläche durch Myosin 6 vermittelt.

Schließlich sind Myosine (M2) an der Verankerung von Adhäsionsmolekülen in Zell-Zell Verbindungen beteiligt und sichern den Zusammenhalt benachbarter Zellen (► Abb. 2.24). Auch die Vorspannung der sog. **Tip Links** (S.745) wird über Myosin 1-Moleküle (M1c in ► Abb. 2.24) kontrolliert. Sie verankern die Tip Links an den Aktinfilamenten des benachbarten Stereovillus. Bei geringer Vordehnung der Tip Links können die Myosin-1c-Moleküle an den Aktinfilamentbündeln entlang in Richtung der Spitze der Stereovilli wandern und die Vorspannung der Tip Links vergrößern. Über diesen Mechanismus kann die Empfindlichkeit des Gehörs an leise Töne und Geräusche angepasst werden. Die räumliche Anordnung der Stereovilli wird durch Myosin 7a stabilisiert, die Verankerung im Aktinnetzwerk nahe der Zelloberfläche durch Myosin 6 vermittelt.



Aus dem Zusammenwirken verschiedener Myosine wird verständlich, dass Mutationen in verschiedenen Myosinen angeborene **Taubheit** verursachen können, die mit Missbildungen der Stereovilli einher gehen. Oft sind diese Störungen von einem fortschreitenden Sehverlust entsprechend der Retinitis pigmentosa begleitet. Das Krankheitsbild wird als **Usher-Syndrom** bezeichnet.

2.9.4 Fortbewegung einzelner Zellen

Motorproteine können auch Formänderungen von Zellen verursachen, die zu **Kriechbewegungen (Migration)** führen. Diese spielen in der **Embryogenese** eine zentrale Rolle, wo es z. B. bei der Entwicklung des Nervensystems zu zielgerichteten Wanderungen über lange Distanzen kommt. Aber auch im erwachsenen Organismus findet sich Fortbewegung bei einer Vielzahl von Zellen, beispielsweise bei **Makrophagen** und **neutrophilen Granulozyten** oder bei **Osteoklasten** und **Osteoblasten**. Auch die koordinierte Wanderung von **Darmepithelzellen** vom Ort ihrer Bildung, den Krypten, bis zu den Zottenspitzen gehört hierher, sowie die Wanderung von **Endothelzellen** bei der Aussprossung neuer Gefäße oder die Wanderung von **Fibroblasten** und **Epithelzellen** zur Deckung von Defekten bei der Wundheilung.

Zellmigration ist ein koordiniertes Zusammenspiel von Motorproteinen und Zytoskelett, einschließlich lokaler Kontakte der Zelle mit der Unterlage ► Abb. 2.25b). Bei einer kriechenden Zelle bilden sich zwei Pole, der vordere, flache Pol wird **Lamellipodium** genannt. Der hintere Pol ist abgerundet und enthält den Zellkörper mit Zellkern und Organellen. Das Aktinnetzwerk unter der Oberflächenmembran, der sog. **Aktinkortex**, spielt bei der Kriechbewegung eine zentrale Rolle. Er steht durch lokale Kontaktpunkte (**focal contacts**) über die Zellmembran mit der Unterlage in Verbindung.

Im ersten Schritt werden am vorangehenden Zellpol Aktinfilamente des Kortex durch **Polymerisation** verlängert. Die Verlängerung der Aktinfilamente erfolgt an ihrem zur Oberflächenmembran gerichteten Plus-Ende. Dadurch wird die Oberflächenmembran am vorangehenden Zellpol in Kriechrichtung vorgewölbt. Es entstehen flache, breite Vorwölbungen der Oberflächenmembran, die Lamellipodien.

Im zweiten Schritt bilden die neugeformten Lamellipodien lokale Kontaktpunkte mit der Unterlage. Diese bleiben während der Kriechbewegung der Zelle stationär und verankern den vorangehenden Zellpol mit der Unterlage.

Im dritten Schritt wird der Aktinkortex mit dem eingeschlossenen Zellkörper durch nicht-muskuläre, filamentbildende Vertreter der **Myosin-2-Klasse** vom hinteren Zellpol an stationären Aktinfilamenten entlang zum vorderen Zellpol verschoben. Gleichzeitig **depolymerisieren** die Aktinfilamente am hinteren Zellpol, die lokalen Kontaktpunkte werden gelöst und in Vesikeln durch Myosine zum vorderen Zellpol transportiert.

2.9.5 Hochgeordnete Systeme: Sarkomer und Axonem

Motorproteine bilden schließlich zwei Typen spezialisierter motiler Strukturen. Diese bestehen aus hochgeordneten Zusammenlagerungen von Motorproteinen, die sich an Filamentschienen entlang bewegen: Eine solche

Struktur ist das **Sarkomer** (Abb. 4.1) (S. 137) aus Myosin- und Aktinfilamenten. Es ist das Bauelement von Skelett- und Herzmuskel, und in Form von Minisarkomeren auch das der glatten Muskulatur. Die zweite hochgeordnete Struktur ist das **Axonem**, das kontraktile System von Flagellen und Zilien der Eukaryonten. Es ist aus Mikrotubuli, **axonemalen Dyneinen** und zusätzlichen Strukturproteinen aufgebaut und hat eine charakteristische **9 + 2-Organisation** der Mikrotubuli ► Abb. 2.26a).

Die Doppeltubuli tragen in regelmäßigen Abständen axonemale Dyneine. Sie bilden die äußeren und inneren Arme der Doppeltubuli und wandern unter ATP-Hydrolyse am benachbarten Doppeltubulus entlang. Durch Querverbindungen zwischen den Doppeltubuli werden Verschiebungen zwischen benachbarten Doppeltubuli zu charakteristischen Verbiegungsmustern der Axoneme umgeformt, den wellenförmigen **Flagellenbewegungen** bzw. dem **Zilienschlag** ► Abb. 2.26b, ► Abb. 2.26c).

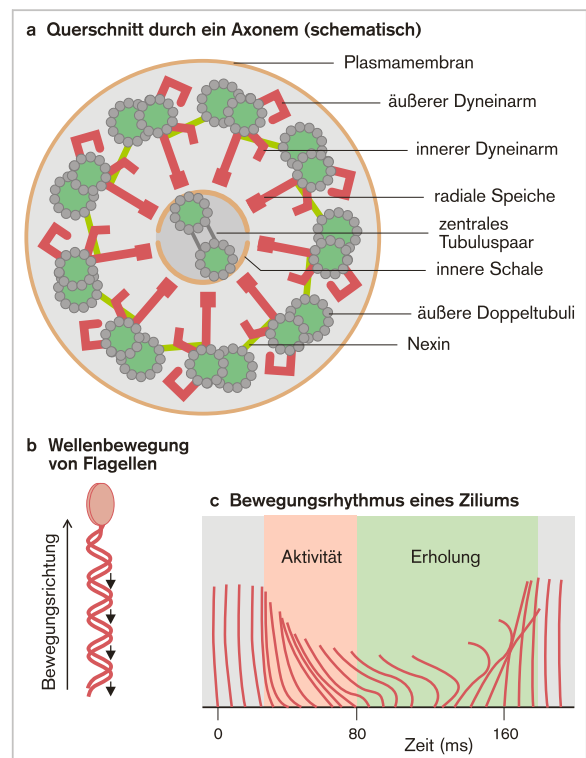


Abb. 2.26 Aufbau und Funktion von Flagellen und Zilien.

- a** Schematischer Querschnitt durch ein Axonem mit zentralem Tubulus-Paar und den neun peripher angeordneten Doppeltubuli. Äußere und innere Dyneinarme bestehen aus unterschiedlichen Isoformen der axonemalen Dyneine. Querverbindungen zwischen benachbarten Doppeltubuli verhindern eine Verschiebung der Doppeltubuli über große Distanzen. Verschiebung benachbarter Doppeltubuli resultiert deshalb in charakteristischen Verbiegungen der Axoneme (nach [1]).
- b** Wellenbewegung von Flagellen (nach [36])
- c** Zilienschlag. Dargestellt ist die Form eines Ziliums alle 8 ms (modifiziert nach [15]).



Angeborene Defekte in axonemalen Dyneinen führen zu gestörtem Zilienschlag des respiratorischen Epithels. Dadurch wird der geregelte Schleimstrom aus den peripheren Atemwegen und den Nasennebenhöhlen Richtung Rachenraum beeinträchtigt, über den eingeatmete Bakterien und Staubpartikel abtransportiert werden. Die Folge der Dyneindefekte sind deshalb einerseits vermehrte **Infektionen**

der Lunge und der Nebenhöhlen. Daneben ist auch die Fortbewegung der Spermien als Zeichen gestörter Flagellenfunktion beeinträchtigt. Schließlich wird als Zeichen einer gestörten Zellmotilität in der Embryonalentwicklung gehäuft eine spiegelbildliche Anordnung der Thorax- und Bauchorgane (situs inversus) beobachtet. Das Krankheitsbild wird als **Kartagener-Syndrom** bezeichnet.

Zusammenfassung Kap. 2.9



Zelluläre Motilität

Intrazelluläre Transportprozesse, Zellteilung, Formänderungen und Fortbewegungen von Einzelzellen sowie Bewegung durch Flagellen, Zilien oder Muskelzellen resultieren aus Interaktionen von **Motorproteinen** mit **Aktinfilamenten** oder **Mikrotubuli** des Zytoskeletts. Motorproteine nutzen die chemische Energie der **ATP-Hydrolyse**, um sich an Aktinfilamenten oder Mikrotubuli entlang zu bewegen. Motorproteine gehören zu drei Familien, den **Myosinen**, **Kinesinen** und **Dyneinen**. Myosine interagieren mit Aktinfilamenten, Kinesine und Dyneine mit Mikrotubuli. Motorproteine haben ein **aktives Zentrum**. Seine Aufgabe ist, während der Spaltung von ATP Strukturumlagerungen zu induzieren, die in Kräfte und Bewegungen umgeformt werden. Myosine und Kinesine bestehen aus **Kopfdomäne** und **variabler Schwanzdomäne**. Die Schwanzdomäne vermittelt

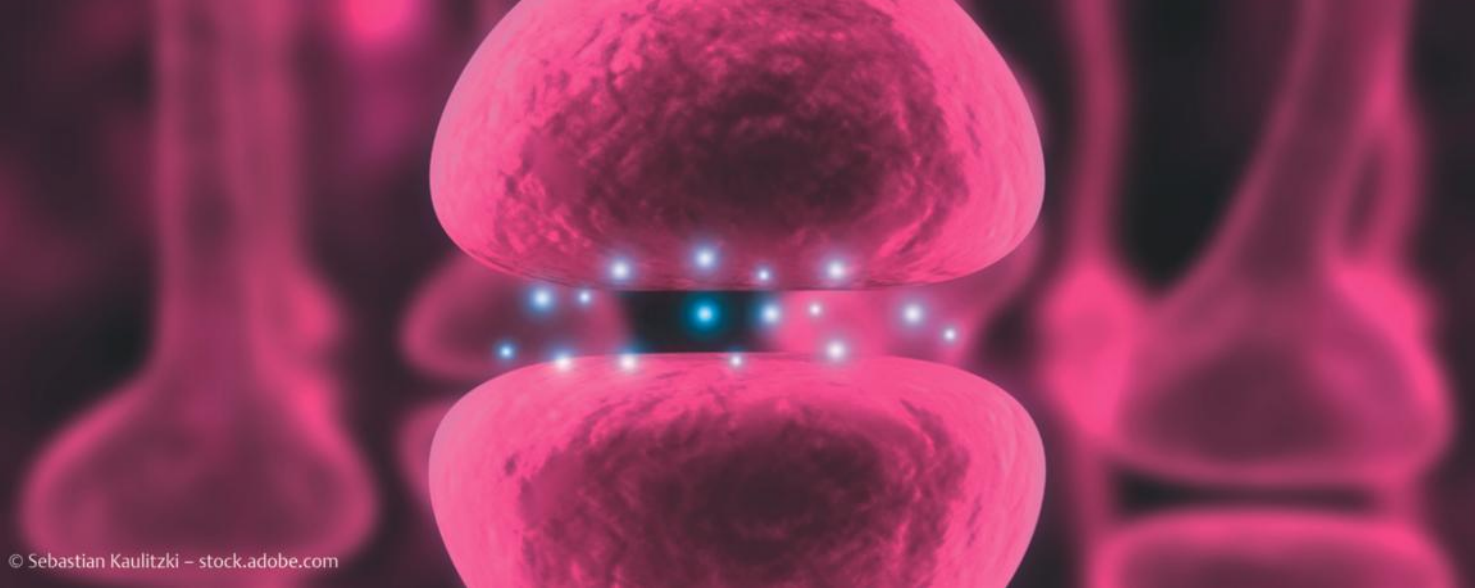
die Zusammenlagerung zu **Dimeren** bis hin zu **Filamenten**, oder sie ermöglicht die **Bindung an Membranelemente**. Als Folge können Vesikel an Filamenten des Zytoskeletts entlang **transportiert** oder Membransysteme am Zytoskelett **verankert werden**. Motorproteine erfüllen zahlreiche Funktionen. So sind sie an **Endo- und Exozytose** sowie an der **Phagozytose** und den **assoziierten Transportprozessen** beteiligt. Motorproteine sind auch für **Organisation und Aufrechterhaltung subzellulärer Strukturen** und die **Anordnung von Zellorganellen** verantwortlich. Sie können aber auch Zytoskelettstrukturen gegeneinander verschieben und umorganisieren. Schließlich sind Motorproteine in hochgeordnete Strukturen wie **Flagellen, Zilien** oder **Sarkomere** integriert. Sie ermöglichen damit **Bewegung** einzelner Zellen oder ganzer Organismen.

Zum Weiterlesen...

- [1] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. Molekularbiologie der Zelle, 6. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
- [2] Ashcroft FM. Ion Channels and Disease. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2000.
- [3] Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- [4] Greger R, Windhorst U. Comprehensive Human Physiology. From Cellular Mechanism to Integration. Berlin: Springer; 1996.
- [5] Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.
- [6] Krendel M, Mooseker MS. Myosins: Tails (and heads) of functional diversity. Physiology 20:239–251; 2005.
- [7] Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (eds). Channelopathies. Amsterdam: Elsevier Science Ltd.; 2000.
- [8] Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Amon A, Scott MP and Martin K. Molecular Cell Biology. 8th ed., W.h. Freeman & Co Ltd; 2016.
- [9] Sakmann B, Neher E (eds). Single Channel Recording. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1995.
- [10] Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. Taschenatlas der Physiologie. 9. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018.
- [11] Wills N, Reuss L, Lewis SA (eds.). Epithelial Transport. London: Chapman & Hall; 1996.
- ... und noch weiter
- [12] Alper SL, Darman RB, Chernova MN, Dahl NK. The AE gene family of Cl/HCO₃-exchangers. J Nephrol. 2002; 15: 41–53.
- [13] Anderson JM. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. News Physiol Sci. 2001; 16: 126–130.
- [14] Aronson PS, Nee J, Suhm MA. Modifier role of internal H⁺ in activating the Na⁺-H⁺ exchanger in renal microvillus membrane vesicles. Nature. 1982; 299: 161–163.
- [15] Baba SA, Hiramoto Y. A quantitative analysis of ciliary movement by means of high speed microcinematography. J Exp Biol. 1970; 52: 645–690.
- [16] Brown ME, Bridgman PC. Myosin function in nervous and sensory systems. J Neurobiol. 2004; 58: 118–130.
- [17] Burckhardt G, Di Sole F, Helmle-Kolb C. The Na⁺/H⁺ exchanger gene family. J Nephrol. 2002; 5: 3–21.
- [18] Cereijido M, Valdes J, Shoshani L, Contreras RG. Role of tight junctions in establishing and maintaining cell polarity. Annu Rev Physiol. 1998; 60: 161–177.
- [19] Claude P. Morphological factors influencing transepithelial permeability: a model for the resistance of the zonula occludens. J Membr Biol. 1978; 39: 219–232.
- [20] Claude P, Goodenough DA. Fracture faces of zonulae occludentes from "tight" and "leaky" epithelia. J Cell Biol. 1973; 58: 390–400.
- [21] Diakov A, Korbacher C. A novel pathway of ENaC activation involves an SGK1 consensus motif in the C-terminus of the channel's alpha-subunit. J Biol Chem. 2004; 279 (37): 38 134–38 142.
- [22] Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. Science. 1998; 280: 69–77.

- [23] Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol.* 1963; 17: 375-412.
- [24] Frömter E, Diamond J. Route of passive ion permeation in epithelia. *Nat New Biol.* 1972; 235: 9-13.
- [25] Frömter E, Rümrich G, Ullrich KJ. Phenomenologic description of Na⁺, Cl⁻ and HCO₃⁻ absorption from proximal tubules of the rat kidney. *Pflügers Arch.* 1973; 343: 189-220.
- [26] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288: 373-376.
- [27] Furuse M, Fujimoto K, Sato N, Hirase T, Tsukita S, Tsukita S. Overexpression of occludin, a tight junction-associated integral membrane protein, induces the formation of intracellular multilamellar bodies bearing tight junction-like structures. *J Cell Science.* 1996; 109: 429-435.
- [28] Gudermann T, Schöneberg T, Schultz G. Functional and structural complexity of signal transduction via G-protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 399-427.
- [29] Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol. Rev.* 2013; 525-569.
- [30] Guthrie SC, Gilula NB. Gap junctional communication and development. *TINS.* 1989; 12: 12-16.
- [31] Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch.* 1981; 391: 85-100.
- [32] Hasson T. Molecular motors: sensing a function for myosin-VIIa. *Curr Biol.* 1999; 9:R838-841.
- [33] Hediger MA, Coady MJ, Ikeda IS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose transporter. *Nature.* 1987; 330: 379-381.
- [34] Henderson RM, Oberleithner H. Pushing, pulling, dragging and vibrating renal epithelia by using atomic force microscopy. *Am J Physiol.* 2000; 287: F689-701.
- [35] Hübner CA, Jentsch TJ. Ion channel diseases. *Human Molecular Genetics.* 2002; 11: 2435-2445.
- [36] Jahn TL, Votta JJ. Locomotion of protozoa. *Annu Rev Fluid Mech.* 1972; 4: 93-116.
- [37] Jørgensen PL, Hakansson KO, Karlsh SJ. Structure and mechanism of Na/K-ATPase: functional sites and their interactions. *Annu Rev Physiol.* 2003; 65: 817-849.
- [38] Kaupp B. The cyclic nucleotide-gated channels of vertebrate photoreceptors and olfactory epithelium. *Trends Neurosci.* 1991; 14: 150-157.
- [39] Kolb HA, Somogyi R. Biochemical and biophysical analysis of cell-to-cell channels and regulation of gap junctional permeability. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1991; 118: 1-47.
- [40] Krug SM, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, Huber O, Schulzke JD, Fromm M. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol. Biol. Cell.* 2009; 20:3713-3724.
- [41] Lang F, Busch GL, Ritter M, Völkl H, Waldegger S, Gulbins E, Häussinger D. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* 1998; 78, 248-306.
- [42] Letz B, Ackermann A, Canessa CM, Rossier BC, Korbmayer C. Amiloride-sensitive sodium channels in confluent M-1 mouse cortical collecting duct cells. *J Membr Biol.* 1995; 148: 127-141.
- [43] Lister I, Roberts R, Schmitz S, Walker M, Trinick J, Veigel C, Buss F, Kendrick-Jones J. Myosin VI: a multifunctional motor. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32: 685-688.
- [44] Löffing J, Korbmayer C. Regulated sodium transport in the rat connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). *Pflügers Arch.* 2009; 458: 111-135.
- [45] Lösel R, Feuring M, Wehling M. Non-genomic aldosterone action: from the cell membrane to human physiology. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 83: 167-171.
- [46] Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension.* 1992; 19: 117-130.
- [47] Maniak M. Cell adhesion: ushering in a new understanding of myosin VII. *Curr Biol.* 2001; 11: R315-317.
- [48] Matter K, Mellman I. Mechanisms of cell polarity: Sorting and transport in epithelial cells. *Curr Biol.* 1994; 6: 545-554.
- [49] Maunsbach AB, Skriver E, Deguchi N, Jørgensen NL. Ultrastructure of Na/K-ATPase. *Acta Histochem Cytochem.* 1980; 13: 103-112.
- [50] Mazzanti M, Bustamante I-O, Oberleithner H. Electrical dimension of nuclear envelope. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1-19.
- [51] Mears D, Sheppard NF, Atwater I, Rojas E. Magnitude and modulation of pancreatic β -cell gap junction electrical conductance. *J Membr Biol.* 1995; 146: 163-176.
- [52] Mermall V, Post PL, Mooseker MS. Unconventional myosins in cell movement, membrane traffic, and signal transduction. *Science.* 1998; 279: 527-533.
- [53] Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-142.
- [54] Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, Walz T, Agre P, Heyman JB, Engel A, Fujiyoshi Y. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature.* 2000; 407: 599-605.
- [55] Murer H, Hopfer U, Kinne R. Sodium/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney. *Biochem J.* 1976; 154: 597-604.
- [56] Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature.* 1976; 260: 799-802.
- [57] Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Raftery MA, Hirose T, Inayama S, Hayashida H, Miyata T, Numa S. Primary structure of electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature.* 1984; 312: 121-127.
- [58] Palade GE. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science* 1986; 189: 347-358.
- [59] Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524-526.
- [60] Petersen OH, Maruyama Y. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion. *Nature.* 1984; 307: 693-696.
- [61] Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expression red cell CHIP28 protein. *Science* 1992; 256: 385-387.
- [62] Romero MF, Hediger MA, Boulpaep EL, Boron WF. Expression cloning and characterization of a renal electrogenic Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter. *Nature.* 1997; 367: 409-413.
- [63] Rossier BC. Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 15: 33-46.
- [64] Schöneberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol.* 2004; 286: C1213-1228.
- [65] Schultz SG, Hudson RL. How do sodium-absorbing cells do their job and survive? *NIPS.* 1986; 1: 185-189.
- [66] Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casari G, Bettinelli A, Colussi G, Rodriguez-Soriano J, McCredie D, Milford D, Sanjad S, Lifton RP. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science.* 1999; 285: 103-106.
- [67] Simons K, Wandering-Ness A. Polarized sorting in epithelia. *Cell.* 1990; 62: 207-210.
- [68] Simons K. Biogenesis of epithelial cell surface polarity. *Harvey Lect.* 1993; 89: 125-146.
- [69] Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13:549-565.
- [70] Tanabe T, Takeshima H, Mikami A, Flockerzi V, Takahashi H, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Hirose T, Numa S. Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature.* 1987; 328: 313-318.
- [71] Thompson RF, Langford GM. Myosin superfamily evolutionary history. *Anat Rec.* 2002; 268: 276-289.
- [72] Toyoshima C, Unwin N. Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. *Nature.* 1988; 336: 247-250.

- [73] Truscott KN, Brandner K, Pfanner N. Mechanisms of protein import into mitochondria. *Curr Biol.* 2003; 13: R326-337.
 - [74] Tuxworth RI, Titus MA. Unconventional myosins: anchors in the membrane traffic relay. *Traffic.* 2000; 1: 11-1878.
 - [75] Veenstra RD, DeHaan RL. Measurement of single channel currents from cardiac gap junctions. *Science.* 1986; 233: 972-974.
 - [76] Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med* 2012; 63: 303-316.
 - [77] Young JC, Barral JM, Hartl UF. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. *Trends Biochem Sci.* 2003; 28: 541-547.
 - [78] Verhey, KJ, and Hammond, JW. Traffic control: regulation of kinesin motors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 765-777.
- Videos zur zyklischen Funktion von kinesin 1 und myosin 2 unter*
<http://valelab.ucsf.edu/external/images/movies/mov-procmot-convkinrev5.mov> bzw. <http://valelab.ucsf.edu/external/images/movies/mov-muscmysinmotrev6.mov>).



© Sebastian Kaulitzki – stock.adobe.com

Kapitel 3

Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden

3.1	Wenn Ionenkonzentrationen aus dem Gleichgewicht geraten	89
3.2	Wozu ein Membranpotenzial?	89
3.3	Ionengradienten, Umkehrpotenziale und Ruhemembranpotenzial	90
3.4	Aktionspotenziale	95
3.5	Synaptische Übertragung	109
3.6	Elektrische Kopplung	125
3.7	Elektrophysiologische Messverfahren	127
3.8	Mehr als „Nervenkitt“ – die Gliazellen	129

3 Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden

Andreas Draguhn

3.1 Wenn Ionenkonzentrationen aus dem Gleichgewicht geraten



Ein 50-jähriger Mann stellt sich beim Hausarzt vor, weil er seit zwei Tagen zunehmend an genereller Muskelschwäche und Müdigkeit leidet. Inzwischen fällt es ihm bereits schwer, aufrecht zu stehen. Bei der Untersuchung zeigen sich eine symmetrische, beinbetonte Schwäche der Extremitätenmuskeln sowie deutlich abgeschwächte Reflexe. Im Elektrokardiogramm fallen große, steile T-Wellen, verbreiterte QRS-Komplexe und ein verlängertes PR-Intervall auf. Der Arzt vermutet eine Hyperkaliämie und weist den Patienten sofort ins Krankenhaus ein, wo eine auf 9,0 mVal/l

erhöhte Kaliumkonzentration im Serum gemessen wird. Daraufhin wird sofort eine Therapie mit Calciumchlorid, Glucose, Insulin und Bicarbonat eingeleitet. Die Symptome verschwinden innerhalb weniger Stunden vollständig. Auf Befragen gibt der Patient an, seit Wochen seinen Durst fast ausschließlich mit Orangensaft zu stillen, von dem er bei dem gegenwärtigen heißen Wetter über 2 l pro Tag konsumiere. Das hat offenbar zu einer positiven Kaliumbilanz im Körper geführt und tritt nach entsprechender Beratung nicht mehr auf.

Dieser Fall hätte auch tragisch enden können. Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration auf Werte über ca. 8,0 mVal/l ist akut lebensbedrohlich, weil der Gradient von hohem intrazellulärem zu niedrigem extrazellulären Gehalt an K^+ -Ionen grundlegend für das negative Membranpotenzial der Zellen ist. Abweichungen führen zu veränderter Erregbarkeit des Herzens mit der Gefahr von Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern und Herzstillstand. Daher muss die Kaliumkonzentration im Serum gefährdeter Patienten sorgfältig überwacht werden. In diesem Kapitel werden wir die Zusammenhänge zwischen Ionenkonzentrationen, Membranpotenzial und der Aktivität erregbarer Muskel- und Nervenzellen genau kennen lernen. Dies ist Voraussetzung für das Verständnis vieler Organfunktionen vom Herz-Kreislauf-System bis zum Gehirn.

Anschließend werden wir die Grundfunktionen von Synapsen besprechen. Die chemische synaptische Übertragung ist die Basis zum Verständnis der Funktion des peripheren und zentralen Nervensystems. Synapsen bieten zahlreiche Angriffsmöglichkeiten für Pharmaka, von Muskelrelaxanzien bis zu Antidepressiva. Ihre genaue Kenntnis ist daher die Voraussetzung für gezielte therapeutische Interventionen in fast allen klinischen Disziplinen.

3.2 Wozu ein Membranpotenzial?

Das Leben begann vor ca. 3,5 Milliarden Jahren mit der Abgrenzung von Zellen gegenüber ihrer Umwelt durch die **Plasmamembran** (S. 41). Sie hält den replikationsfähigen Apparat zusammen und ermöglicht die zelluläre Ho-

möostase, indem sie den intrazellulären Gehalt an Proteinen, Metaboliten, Osmolyten und **elektrisch geladenen Teilchen (Ionen)** bei schwankenden Umgebungsbedingungen reguliert.

Von zentraler Bedeutung ist die **selektive Permeabilität** der Membran für verschiedene Ionen. Durch unterschiedliche intra- und extrazelluläre Ionenkonzentrationen entsteht ein **elektrischer Potenzialgradient**, wobei Zellen fast immer gegenüber der Umgebung negativ geladen sind. Diese Polarisierung wird in vielfältiger Weise genutzt, um **Signale** zu übertragen und um Substanzen entlang des elektrischen Feldes zu **transportieren**. Die grundlegende Bedeutung dieser Gradienten wird dadurch deutlich, dass Zellen einen Großteil ihrer Energie auf den Erhalt der ungleichen Ionenverteilung verwenden.

Die erregbaren Zellen des Nervensystems und der Muskulatur sind durch die Ausbildung von elektrischen Potenzialschwankungen, den sog. **Aktionspotenzialen**, gekennzeichnet. Diese kurzen Impulse pflanzen sich schnell fort und dienen der Koordinierung von Funktionen in großen, mehrzelligen Organismen. Sie kommen bereits in sehr einfachen Tieren vor, z. B. in Quallen, deren rhythmische Schwimmbewegungen durch ein einfaches Nervensystem synchronisiert werden. Dem entsprechend sind die molekularen Substrate elektrischer Aktivität, also die Ionenkanäle der Plasmamembran (S. 50), phylogenetisch alt. Viele Grundmuster dieser Proteine sind hoch konserviert und haben im Verlauf der Evolution weit verzweigte Familien verwandter Isoformen gebildet.



In der Medizin nutzen wir die elektrische Aktivität von Organen vielfach für diagnostische Zwecke, zum Beispiel beim **Elektrokardiogramm (EKG)** (S. 204) und beim **Elektroenzephalogramm (EEG)** (S. 927). Externe elektrische Impulse werden zur Beeinflussung von Organfunktionen genutzt, zum Beispiel beim **Herzschrittmacher** oder bei der tiefen Hirnstimulation („Hirnschrittmacher“) (S. 859). Zahlreiche Medikamente wirken durch **Modulation von Ionenkanälen** in glatten und Skelettmuskelzellen, im Herzen, in Sinneszellen, an peripheren Nerven oder im ZNS. Direkte „**Kanalkrankheiten**“, d. h. pathogene Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, sind eher selten. Sie stellen für die Medizin aber wichtige Modellfälle dar, die uns helfen, die Bedeutung spezifischer Signalmoleküle für systemische Eigenschaften des Körpers zu verstehen.

In diesem Kapitel werden wir die grundlegenden Mechanismen besprechen, die zur Ausbildung des Membranpotenzials führen. Weiterhin werden wir das Zustandekommen der Aktionspotenziale in erregbaren Nerven- und Muskelzellen beschreiben. Schließlich wird es um die Kommunikation mittels Neurotransmittern gehen, die vielfältige Funktionen elektrisch erregbarer Zellen regulieren. Für ein vertieftes Verständnis der biophysikalischen, zellulären und systemischen Funktionen erregbarer Zellen wird auf Kap. 17 bis Kap. Danksagung sowie auf weiterführende Literatur verwiesen (vgl. [2], [6], [8], [18]).

Für unsere biophysikalischen Betrachtungen sind folgende **Eigenschaften der Plasmamembranen** besonders wichtig (der Aufbau der Plasmamembran ist weiter oben beschrieben) (S. 41):

- Membranen sind lipophil. Sie stellen eine **Diffusionsbarriere** für Ionen und andere polare Moleküle dar. Der Transport solcher Stoffe durch die Membran wird durch spezialisierte Proteine vermittelt, die so für eine selektive Permeabilität sorgen.
- Membranen haben einen hohen **elektrischen Widerstand**. Durch kleine Ionenströme können daher (dem Ohmschen Gesetz zufolge) relativ große Spannungsänderungen ausgelöst werden (Größenordnung bis zu 100 mV), die wichtige Signale für die Kommunikation zwischen Zellen darstellen.
- Membranen haben eine hohe **spezifische Kapazität** (ca. $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$), d. h. jede elektrische Spannungsänderung erfordert Zeit für die Verteilung von Ladungen auf der Membranoberfläche. Zusammen mit dem elektrischen Widerstand ergibt sich daraus eine typische **Membranzeitkonstante** (Größenordnung 10 ms), die die Geschwindigkeit passiver elektrischer Signalverarbeitung begrenzt.

- In ausgedehnten Zellen werden elektrische Spannungsschwankungen bei der Ausbreitung abgeschwächt. Einige Ladungen gehen über die „Leck“-Leitfähigkeit der Membran verloren, hinzu kommt der Widerstand langer, dünner „Kabel“ wie Axone oder Dendriten. Die exponentielle Abnahme der Amplitude elektrischer Signale entlang von Fasern wird durch die **Membranalängskonstante** (Größenordnung bis wenige mm) angegeben.

3.3 Ionengradienten, Umkehrpotenziale und Ruhemembranpotenzial

Das **Ruhemembranpotenzial** entsteht aus der **ungleichen Verteilung von Ionen** zwischen Intra- und Extrazellulärraum, wobei den Kaliumionen (K^+) eine herausragende Rolle zukommt. Durch die Na^+/K^+ -ATPase, die in praktisch allen Zellen ständig (konstitutiv) aktiv ist, wird K^+ im Inneren der Zelle stark angereichert. Wir beginnen daher unsere Überlegung zum Ruhemembranpotenzial mit der Verteilung von K^+ .

3.3.1 Kaliumverteilung und Entstehung des negativen intrazellulären Potenzials

In einem einfachen Gedankenexperiment stellen wir uns eine Zelle vor, in der gleiche Ionenkonzentrationen vorliegen wie im Extrazellulärraum (► Abb. 3.1a). Nun befördert die Na^+/K^+ -ATPase (S. 57) mit jedem Transportvorgang 2 Kaliumionen in den Intrazellulärraum und 3 Natriumionen in den Extrazellulärraum. Wir konzentrieren uns zunächst allein auf die intrazelluläre Erhöhung der Kaliumkonzentration. Für K^+ entsteht also ein von innen nach außen gerichteter Konzentrationsgradient. Üblicherweise enthält die Membran Ionenkanäle, die für K^+ permeabel sind. Durch diese Kaliumkanäle werden nun K^+ -Ionen mit höherer Wahrscheinlichkeit von innen nach außen diffundieren als umgekehrt. Obwohl es sich um ein rein statistisches Phänomen handelt, spricht man oft bildhaft von einer „Diffusionskraft“, die auf die Ionen wirkt. Genauer ist die Beschreibung als Diffusionsstrom J_{Diff} , dessen Energiequelle die Konzentrationsdifferenz ist und der dem **Fickschen Diffusionsgesetz** folgt:

$$J_{\text{Diff}} = -D \cdot \frac{d[\text{K}^+]}{dx}$$

In der Diffusionsgleichung wird die ungleiche Kaliumverteilung als Gradient über der Membran beschrieben ($d[\text{K}^+]$ beschreibt den Konzentrationsgradienten entlang der Diffusionsrichtung dx). Der Ionenfluss folgt diesem Gradienten, wobei die Proportionalitätskonstante D als **Diffusionskoeffizient** bezeichnet wird (Einheit cm^2/s). Mit jedem K^+ verliert die Zelle eine positive Ladung, so-

dass der Intrazellulärraum zunehmend negativ wird. In der Folge werden K^+ -Ionen aus dem Extrazellulärraum elektrostatisch angezogen. Es entsteht also ein elektrischer Strom J_{Elek} , der von K^+ getragen wird und dessen Energiequelle der Potenzialunterschied dE/dx über der Membran ist. Dieser Einwärtsstrom folgt dem **Ohmschen Gesetz**:

$$J_{\text{Elek}} = -G \cdot \frac{dE}{dx}$$

G heißt **Leitfähigkeit** und ist der Kehrwert des **elektrischen Widerstandes** R (durch Umformung ergibt sich die bekanntere Schreibweise $U = R \cdot I$, wobei wir hier für das Membranpotenzial die Abkürzung „ E “ anstelle des „ U “ und für den Strom „ J “ statt „ I “ verwenden). Diffusionsstrom und elektrischer Strom haben entgegengesetzte Richtungen und stehen im Gleichgewicht wenn $J_{\text{Diff}} = -J_{\text{Elek}}$. Für jede gegebene Ionenverteilung ist dies bei einem bestimmten elektrischen Potenzial der Fall, umgekehrt kann man zu jedem Potenzial eine passende Ionenverteilung angeben (► Abb. 3.1a und ► Abb. 3.1d). Setzt man für die Flüsse die oben berechneten Diffusionsterme ein und ersetzt D und G durch fundamentalere Konstanten, so ergibt sich der quantitative Zusammenhang zwischen Kaliumkonzentration und elektrischem Potenzial – dies ist die **Nernst-Gleichung**:

$$E = -\frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}$$

R ist die allgemeine Gaskonstante, T die absolute Temperatur und F die Faraday-Konstante, die die Zahl der Elementarladungen pro Mol Teilchen angibt. Für K^+ und für Na^+ beträgt die Ladungszahl $z = 1$, für Cl^- und HCO_3^- ist $z = -1$, für Ca^{2+} gilt $z = 2$. Andere Ionen spielen für das Membranpotenzial eine untergeordnete Rolle. $[K^+]_i$ bzw. $[K^+]_o$ bezeichnen die Ionenkonzentrationen im Zellinneren bzw. außen („outside“). Zur Herleitung der Nernst-Gleichung kann man von dem oben beschriebenen Gleichgewicht der Flüsse J_{Diff} und J_{Elek} ausgehen und die entsprechenden Diffusionsterme einsetzen: $-D \cdot d[K^+]/dx = -G \cdot dE/dx$. Die **Leitfähigkeit** G ist eine Funktion der Beweglichkeit μ von Ionen, ihrer Ladungszahl und ihrer Konzentration: $G = \mu \cdot z \cdot [K^+]$. Der **Diffusionskoeffizient** D kann nach Einstein ebenfalls auf die Beweglichkeit der Ionen zurückgeführt werden: $D = R \cdot T \cdot \mu / F$. Somit ergibt unsere Gleichung: $\mu RT / F \cdot d[K^+]/dx = \mu z [K^+] dE/dx$. Multiplikation mit dx und Integration beider Seiten führt dann unmittelbar zur Nernst-Gleichung.

Die Nernst-Gleichung gibt an, bei welchem Membranpotenzial für eine bestimmte Ionenverteilung das Gleichgewicht von Diffusions- und elektrischem Fluss erreicht ist (der Netto-Ionenfluss also 0 beträgt). Dieses Potenzial wird daher als **Gleichgewichtspotenzial** bezeichnet, in unserem Fall also E_{K^+} . Ist das Membranpotenzial positiver als E_{K^+} , überwiegt der Ausstrom von Kaliumionen, ist es negativer als E_{K^+} überwiegt der Einstrom. Entsprechendes gilt für andere Ionen und deren Gleichgewichtspotenziale. Wegen der Umkehr der Stromrichtung am Gleichgewichtspotenzial verwendet man synonym den Begriff **Umkehrpotenzial**. Man definiert Stromrichtungen stets nach dem Fluss positiver Ionen, sodass ein Auswärtsstrom von Cl^- technisch als einwärts gerichteter Strom bezeichnet wird!

Zur Vereinfachung formuliert man die Nernst-Gleichung üblicherweise mit dem dekadischen Logarithmus ($\log = 2,303 \ln$) und setzt T gleich der Körpertemperatur von 37°C . Dann ergibt sich:

$$E_{K^+} = -61\text{mV} \cdot \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}$$

Für eine Kaliumkonzentration von 140 mM intrazellulär und 4 mM extrazellulär resultiert ein Gleichgewichtspotenzial von ca. -95 mV .

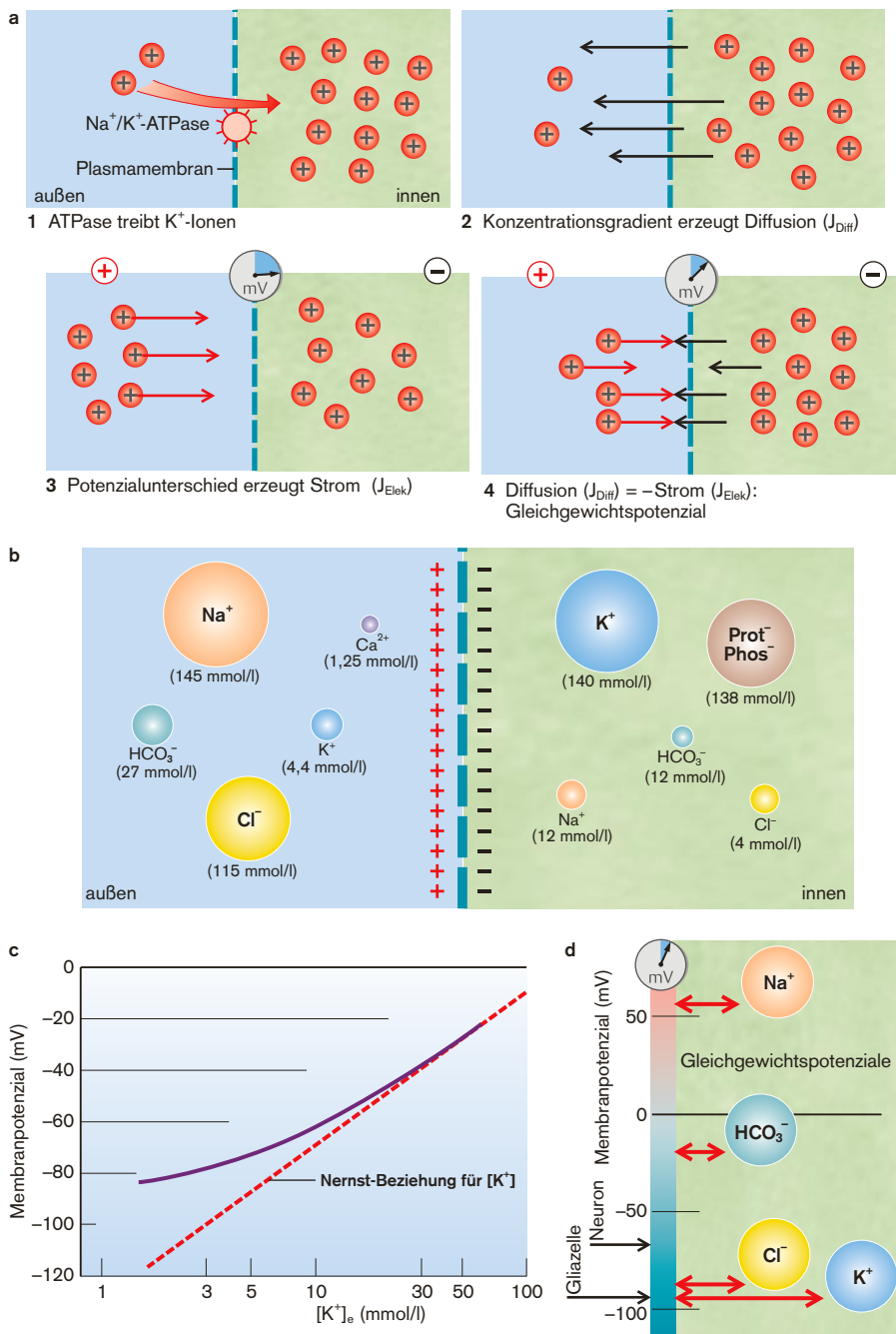
3.3.2 Verteilung anderer Ionen

Wenn die Plasmamembran einer Zelle ausschließlich für K^+ permeabel ist, so gleicht sich das Membranpotenzial dem E_{K^+} an. Dies ist angenähert bei manchen Gliazellen der Fall (► Abb. 3.1c). Die Membranen der meisten Zellen sind aber auch für andere Ionen permeabel, deren Verteilung und Gleichgewichtspotenziale man daher kennen muss. Wir besprechen hier kurz die wichtigsten Ionen (s. a. ► Tab. 3.1 und ► Abb. 3.1d):

► **Na^+** . Durch die Tätigkeit der Na^+/K^+ -ATPase wird Na^+ im Gegensatz zu K^+ extrazellulär erhöht und intrazellulär vermindert. Der Gradient ist allerdings kleiner. Typische Konzentrationen sind rund 145 mM extrazellulär und 10–15 mM intrazellulär, damit ergibt sich ein Gleichgewichtspotenzial von ca. $+65\text{ mV}$. Bei einem Membranpotenzial von -70 mV entsteht also ein großes elektrochemisches Potenzial von rund -130 mV , das den **Einstrom von Na^+ -Ionen** begünstigt. Einwärtsströme von Natrium-

Tab. 3.1 Intra- und extrazelluläre (interstitielle) Ionenkonzentrationen und Gleichgewichtspotenziale. Die Angaben stellen typische mittlere Werte aus Literaturangaben in mmol/l zusammen, wobei intrazelluläre Konzentrationen oft nicht genau bekannt sind und sehr stark variieren können. Der angegebene niedrige Wert für Chlorid führt zu einem Nernst-Potenzial von ca. -90 mV . In vielen Zellen ist die Konzentration deutlich höher, so dass weitaus positivere Gleichgewichtspotenziale entstehen. Das mit der Nernst-Gleichung berechnete Potenzial gibt gerundete, typische Werte an. Wir verwenden zur Vereinfachung absolute Konzentrationen. Genauer wird der Anteil frei gelöster Ionen durch Korrektur mit dem Aktivitäts-Koeffizienten berechnet. Der Wert für Ca^{2+} im Interstitium bezieht sich auf freies, nicht proteingebundenes Calcium in mmol/l, der Wert in mval/l wäre doppelt so hoch. Intrazellulär wurde als Beispiel eine niedrige Ruhekonzentration, z. B. in einem Neuron, angegeben. Zur Übung sollten Sie die Gleichgewichtspotenziale für die angegebenen Konzentrationen selbst berechnen.

Ion	$c_{\text{Außen}}$ (mM)	c_{Innen} (mM)	E_{Ion} (mV)
K^+	4,4	140	-95
Na^+	145	12	+65
Ca^{2+}	1,25	0,0001	+120
Cl^-	115	4	-90
HCO_3^-	27	12	-20



ionen sind für viele elektrische Signalprozesse, aber auch für zahlreiche Na^+ -gekoppelte Transportprozesse verantwortlich.

► Ca^{2+} . Ruhende Zellen haben sehr niedrige zytosolische Konzentrationen von etwa 100 nM (10^{-7} M) Ca^{2+} , während extrazellulär etwa 1,2 mM (ca. 10^{-3} M) an freien, nicht proteingebundenen Calciumionen vorliegen. Dieser

extrem **steile Konzentrationsgradient** von ca. 1:10 000 wird durch aktive Transportmechanismen aufrecht erhalten, die Ca^{2+} in intrazelluläre Calciumspeicher oder nach extrazellulär sequestrieren; zur zytotoxischen Wirkung von langfristig erhöhtem Ca^{2+} (vgl. Kap. 2.3.8) (S.58). Das Gleichgewichtspotenzial für Calcium liegt nach der Nernst-Gleichung rechnerisch bei ca. +120 mV (hier muss die Ladungszahl $z=2$ berücksichtigt werden), sodass in

Abb. 3.1 Membranpotenziale und Umkehrpotenziale.

- a zeigt ein einfaches Gedankenexperiment zur Entstehung des Kalium-Diffusionspotenzials. K^+ -Ionen werden durch die Na^+/K^+ -ATPase im Intrazellulärraum angereichert. (1). Die ungleiche Verteilung führt zur Diffusion nach außen (J_{Diff} , 2), was wiederum einen entgegengesetzten elektrischen Strom nach innen bewirkt (J_{Elek} , 3). Am Gleichgewichtspotenzial heben sich J_{Diff} und J_{Elek} genau auf (4).
- b stellt die resultierenden Konzentrationen freier Ionen im Interstitium (links) bzw. Intrazellulärraum (rechts) dar. Zur Vereinfachung werden anstelle der Normwertbereiche typische Werte angegeben, die allerdings zwischen verschiedenen Zellen und Funktionszuständen stark variieren können. Die Konzentration von freiem Ca^{2+} im Zytosol ruhender Zellen liegt in der Regel deutlich unterhalb $1\ \mu M$ und ist daher graphisch nicht dargestellt.
- c zeigt die Abhängigkeit des Ruhemembranpotenzials von der extrazellulären K^+ -Konzentration. Dabei beschreibt die gestrichelte Kurve den Fall, dass die Zelle ausschließlich für K^+ permeabel ist; die durchgezogene Kurve beschreibt den häufigeren Fall einer gleichzeitigen Permeabilität für Na^+ und Cl^- (Verhältnis $P_{K^+}:P_{Na^+}:P_{Cl^-} = 1:0,002:0,1$). In jedem Fall kommt es bei einer Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration zu einer Depolarisation der Membran.
- d stellt den für Zellmembranen relevanten Potenzialbereich dar. Die eingetragenen typischen Werte für Gleichgewichtspotenziale der verschiedenen Ionenarten (E_{Ion}) bestimmen die Richtung der Potenzialänderung bei Öffnung entsprechender selektiver Ionenkanäle. Links sind Ruhepotenziale einer Zelle mit überwiegender Kaliumleitfähigkeit (Glia) und mit zusätzlicher Na^+ - und Cl^- -Leitfähigkeit (Neuron) angegeben.

lebenden Zellen immer eine sehr große „treibende Kraft“ für **Einwärtsströme von Calciumionen** besteht. Nennenswerte Auswärtsströme durch Calciumkanäle kommen außerhalb experimenteller Situationen nicht vor.

► **Cl^- .** Die intrazelluläre Konzentration von Cl^- ist in verschiedenen Zelltypen sehr variabel und wird alters- und aktivitätsabhängig geregelt. Dabei spielen die **Chloridtransporter KCC** (Kotransport mit Kalium nach außen) und **NKCC** (S.403) (Kotransport mit Natrium und Kalium nach innen) eine wichtige Rolle. Viele Zellen exprimieren auch **Chloridkanäle vom CIC-** oder vom **CFTR-Typ** (S.512), die an der Regulation des Membranpotenzials und des osmotischen Drucks beteiligt sind. Sie steuern unter anderem die Erregbarkeit von Skelettmuskelzellen und die sekretorische Funktion von Epithelzellen. In Neuronen des adulten Nervensystems liegen typische Werte für $[Cl^-]_i$ zwischen 4 und 8 mM, was bei einer extrazellulären Konzentration von 110 mM zu Gleichgewichtspotenzialen von -90 bis -70 mV führt. Dies ist bei der synaptischen Hemmung von Bedeutung, die meist durch Aktivierung von Chloridkanälen (S.116) erfolgt. **Achtung:** Für die Berechnung von E_{Cl^-} muss man in der Nernst-Gleichung das negative Vorzeichen der Ladungszahl z berücksichtigen!

Bei **Energiemangel** erlischt die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, und das **Membranpotenzial bricht zusammen**. Dadurch werden Cl^- -Ionen in die Zelle gezogen, denn das Membranpotenzial ist nun deutlich positiver als E_{Cl^-} . Am Ende wird sich bei einem Membranpotenzial von 0 mV das Verteilungsgleichgewicht von $[Cl^-]_i = [Cl^-]_o$ einstellen. Die erhöhte intrazelluläre Ionenkonzentration führt zum osmotischen Einstrom von Wasser und zum Anschwellen der Zelle. Dies trägt zum Zelltod bei Energiemangel bei.

► **HCO_3^- .** Die Konzentration von Bicarbonat ist in den meisten Zellen intrazellulär etwas niedriger als extrazellulär. Der Unterschied ist allerdings eher gering, sodass

sich typische Gleichgewichtspotenziale von ca. -20 mV ergeben. Da die meisten Zellen deutlich negativere intrazelluläre Membranpotenziale aufweisen, besteht ein elektrochemischer Gradient für den **Ausstrom von HCO_3^-** , der für gekoppelte Transportprozesse anderer Ionen genutzt wird. Flüsse von Bicarbonat beeinflussen wegen dessen Pufferfunktion (S.372) stets auch den Säure-Base-Haushalt!

► **Grundregeln für Gleichgewichtspotenziale.** Aus dem bisher Gesagten ergeben sich zwei Grundregeln für Gleichgewichtspotenziale:

1. Das elektrochemische Potenzial (die „treibende Kraft“) für ein Ion ist stets durch den Abstand des aktuellen Membranpotenzials vom Gleichgewichtspotenzial ($E_M - E_{Ion}$) gegeben.
2. Bei jeder Erhöhung der Permeabilität für eine bestimmte Ionenart, z. B. durch Öffnung selektiver Ionenkanäle, nähert sich das Membranpotenzial dem Gleichgewichtspotenzial der jeweiligen Ionenart.

Verschiebungen des Membranpotenzials zu positiveren Werten bezeichnet man als **Depolarisation**; Verschiebungen in negativer Richtung werden **Hyperpolarisation** genannt.

Beispiel: das Membranpotenzial einer ruhenden Zelle sei -70 mV. Jetzt werden Kaliumkanäle geöffnet ($E_K^+ = -95$ mV). Es besteht also ein elektrochemisches Potenzial von 25 mV, das Kaliumionen nach außen treibt (die Zelle ist ja positiver als das Gleichgewichtspotenzial). Das Membranpotenzial wird durch den nach außen gerichteten Kaliumstrom also negativer. Maximal kann es -95 mV erreichen, denn am Gleichgewicht erlischt jede „treibende Kraft“ für K^+ . Welcher Wert tatsächlich erreicht wird, hängt von den gleichzeitig vorhandenen Leitfähigkeiten für andere Ionen (S.91) ab. Würde man die Zelle künstlich negativer als -95 mV machen, so käme es zum Einstrom von K^+ , da dann E_M negativer als E_K^+ wäre (Gleichgewichtspotenzial = Umkehrpotenzial).

3.3.3 Das Ruhemembranpotenzial

Das **Membranpotenzial** einer Zelle ergibt sich aus den Gleichgewichtspotenzialen für alle relevanten Ionen, wobei K^+ , Na^+ und Cl^- die wichtigste Rolle spielen. Wie stark jede Ionenart zum resultierenden Potenzial beiträgt, ergibt sich aus der **relativen Permeabilität** der Membran für die verschiedenen Ionen (► Abb. 3.1c). Da diese Membraneigenschaft bei verschiedenen Zellen sehr unterschiedlich ist, differieren auch die Membranpotenziale stark.

Die **Permeabilität** P ist durch den molaren Fluss eines Ions bei einem gegebenen Konzentrationsgradienten über die Membran definiert: $J_{ion} = P \cdot \Delta c$. Sie hat die Einheit cm/s und lässt sich nicht nur für Ionen, sondern für jede membrangängige Substanz bestimmen. Für Ionen ergibt sich aus der Permeabilität die **elektrische Leitfähigkeit**, wobei die Ladungszahl und die Konzentration eingerechnet werden müssen.

Existieren in der Plasmamembran einer Zelle überwiegend Kaliumkanäle, so wird das Membranpotenzial in der Nähe des Kaliumgleichgewichts liegen. Wenn zusätzlich Kanäle mit selektiver Permeabilität für Natrium oder Chlorid vorhanden sind, wird sich das resultierende Membranpotenzial in Richtung auf das Gleichgewichtspotenzial dieser Ionen verschieben (vgl. ► Abb. 3.1c). Formal ist dieser Zusammenhang in der **Goldmann-Hodgkin-Katz-Gleichung** erfasst, die die Beiträge jedes Ions mit deren relativer Membranpermeabilität wichtet und daraus das **Ruhemembranpotenzial** berechnet.

$$E_M = -61mV \cdot \log \frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_o}{P_{K^+} \cdot [K^+]_o + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_o + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i}$$

Die Indizes „i“ und „o“ beziehen sich auf die intra- bzw. extrazellulären Ionenkonzentrationen, die relative Permeabilität für jedes Ion wird durch den Gewichtungsfaktor P_{ion} ausgedrückt. Die Konzentration der Chloridionen geht wegen deren negativer Ladung umgekehrt in die Gleichung ein als die Konzentrationen der Kationen. Die Goldmann-Hodgkin-Katz-Gleichung setzt vereinfachend voraus,

- dass das elektrische Feld über der Membran linear abfällt (*constant field theory*),
- dass die Ionenkonzentrationen an der Grenzfläche zwischen wässrigem Milieu und Lipidmembran unmittelbar ein Verteilungsgleichgewicht erreichen und
- dass die Ionen sich beim Durchtritt durch die Membran (bzw. die Ionenkanäle) nicht wechselseitig beeinflussen.

Keine dieser Voraussetzungen stimmt hundertprozentig. Dennoch liefert die Gleichung korrekte Voraussagen und gilt als gute Näherung. Dies trifft jedoch nur auf das Gleichgewicht von **passiven Ionenflüssen** durch semipermeable Membranen zu. Primär oder sekundär aktive Transportprozesse von Ionen stellen keine Gleichgewichtszustände dar und können zu erheblichen Abweichungen des Potenzials vom berechneten Wert führen. Die Na^+/K^+ -ATPase vermittelt aufgrund der 3:2-Stöchiometrie ($Na^+:K^+$) (S. 57) selbst einen solchen elektrogenen Transport und hyperpolarisiert die Membran von Zellen um bis zu 10 mV. Umgekehrt kann durch den Na^+ -gekoppelten Einwärtstransport von Substraten eine starke Depolarisation (Positivierung des Membranpotenzials) entstehen, besonders in Epithelien, die dem Massentransport dienen (Niere, Darm).



Abbildung ► Abb. 3.1c zeigt die Abhängigkeit des Ruhemembranpotenzials von der extrazellulären K^+ -Konzentration. Nimmt man eine konstante Leitfähigkeit für K^+ an, so führt eine Erhöhung von $[K^+]_e$ zur Depolarisation, eine Erniedrigung zur Hyperpolarisation. Kaliumkonzentration außerhalb der Norm können schwerwiegende Störungen im Erregungsablauf des Herzens und des Nervensystems verursachen, die besonders bei plötzlichen Änderungen lebensbedrohlich sind. Sie werden – stellvertretend für den gesamten Extrazellulärraum – als **Hypokaliämie** oder **Hyperkaliämie** mittels der Kaliumkonzentration im Blutplasma diagnostiziert (Normwert: 3,5–5 mmol/l). Ein entsprechendes Fallbeispiel haben wir am Anfang des Kapitels besprochen, weitere Einzelheiten werden in den Kapiteln 4.2.3 (S. 145), 10.6.7 (S. 407) und 11.7 (S. 463) genannt. Besonders gefährdet sind Patienten mit Einschränkung der für die Kalium-Bilanz wichtigen Nierenfunktion, deren „Kaliumwerte“ daher engmaschig überwacht werden müssen. Dies gilt auch bei Einnahme von Diuretika, extremer Ernährungsweise, Stoffwechselerkrankungen, ausgedehnten Verletzungen, Verbrennungen sowie unter Infusionstherapie.

Spannungsdifferenzen entstehen auch an anderen Grenzflächen im Körper. Intrazelluläre Kompartimente wie das endoplasmatische Retikulum, Mitochondrien oder exozytotische Vesikel weisen gegenüber dem Zytosol abweichende Potenziale auf, die für Transportprozesse genutzt werden. Auch über ganzen Epithelien können Potenzialdifferenzen bestehen, die dann Ionenflüsse zwischen getrennten extrazellulären Räumen treiben (z. B. in der Niere) (S. 398). Ein extremes Beispiel ist die Scala media des Innenohrs, die mit einer kaliumreichen Flüssigkeit (Endolymphe) (S. 744) gefüllt und gegenüber den anderen Extrazellulärräumen stark positiv geladen ist.

In den meisten Zellen wird das Ruhemembranpotenzial von der Permeabilität für K^+ dominiert. Demzufolge liegt der Wert des Ruhemembranpotenzials in der Nähe des negativen Gleichgewichtspotenzials für K^+ . Molekulare Grundlage der hohen K^+ -Permeabilität sind kaliumselektive Ionenkanäle der Plasmamembran (S. 100).

Die Permeabilität der Zellmembran für K^+ wird vor allem durch zwei Typen von K^+ -selektiven Ionenkanälen (S. 100) erreicht: Tandemporen- (K_{2P} -) Kanäle und **einwärts gleichrichtende** (*inwardly rectifying*) **K_{IR} -Kanäle** (► Abb. 3.3c und ► Abb. 3.3d). In vielen Zellen spielen darüber hinaus Na^+ und Cl^- eine wichtige Rolle: Ruhende Nervenzellen haben eine signifikante **Na^+ -Leitfähigkeit**. Skelettmuskelzellen exprimieren **Cl^- -Kanäle** und haben eine hohe Chloridleitfähigkeit. Diese für Anionen selektiven Kanäle entstammen einer eigenen Genfamilie mit mindestens 9 homologen Vertretern. Viele Epithelzellen exprimieren den *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (**CFTR**), der ebenfalls eine Chloridleitfähigkeit vermittelt. Mutationen in diesem Gen können zum Krankheitsbild der **zystischen Fibrose** führen; vgl. Kap. 8.2.5 (S. 310) und Kap. 12.6.3 (S. 514).

Obwohl das Ruhemembranpotenzial der meisten Zellen im Prinzip auf einem Überschuss an negativen Ladungen im Zellinneren beruht, ist der absolute Konzentrationsunterschied zum Extrazellulärraum verschwindend gering! Relevant ist lediglich der Konzentrationsgradient in **unmittelbarer Nähe der Plasmamembran**. Auf die dreidimensionale Zelle umgerechnet ergeben sich kaum messbare Differenzen der Gesamtkonzentration negativer und positiver Ionen. Darum ist die **Na⁺/K⁺-ATPase** auch **fortwährend** (konstitutiv) **aktiv** und muss nicht nach jeder Potenzialschwankung eigens aktiviert werden

um die Ionenverteilung wieder neu herzustellen. Relevante Konzentrationsänderungen von Ionen ergeben sich lediglich bei sehr starker elektrischer Aktivität oder bei langfristigem Ausfall der Na⁺/K⁺-ATPase.

Manche Zellen haben gar kein stabiles Ruhemembranpotenzial. Ein Beispiel sind **Schrittmacherzellen** des Herzens, die spontan regelmäßige Aktionspotenziale ausbilden; Details dazu in Kap. 5.10 (S. 201). Ähnliches gilt für viele endokrine Zellen, die rhythmisch Hormone freisetzen und für manche Zellen des ZNS, die Oszillationen in neuronalen Netzwerken ausbilden; Näheres dazu in Kap. 25.3.3 (S. 934).

Zusammenfassung Kap. 3.3

Ionengradienten, Umkehrpotenziale und Ruhemembranpotenzial

Nahezu alle Zellen besitzen ein **intrazellulär negatives Potenzial** im Vergleich zum Extrazellulärraum. Dieses Membranpotenzial ist für zahlreiche **Signal-** und **Transportprozesse** von entscheidender Bedeutung.

Ursachen für die Entstehung des Membranpotenzials sind die **selektive Permeabilität** der Plasmamembran für unterschiedliche Ionen und die Aktivität der **Na⁺/K⁺-ATPase**, die K⁺ im Zellinneren anreichert. In der Folge entstehen ein **chemischer Gradient** für K⁺ von innen nach außen und ein entsprechender Diffusionsstrom der Ionen in den Extrazellulärraum. Dadurch wird die Zelle innen negativ geladen, bis die elektrische Anziehung von K⁺ für einen gleich großen entgegen gerichteten Strom sorgt. Bei dem so entstandenen **Gleichgewichts-** oder **Umkehrpotenzial** halten sich Diffusions- und elektrischer Gradient die Waage. Mit Hilfe der **Nernst-Gleichung** kann für alle Ionenarten aufgrund ihrer intra- und extrazellulären Konzentration das Gleichgewichtspotenzial berechnet werden.



Neben K⁺ tragen besonders Na⁺ und Cl⁻ zum Membranpotenzial bei. Der Wert des **Membranpotenzials** ergibt sich aus der relativen Permeabilität der Ionenarten und ihrem Konzentrationsgradienten. Er ist mit der **Goldmann-Hodgkin-Katz-Gleichung** zu berechnen. Aktive elektrogene Transportprozesse können das Membranpotenzial allerdings noch verändern, wie zum Beispiel die konstitutiv aktive Na⁺/K⁺-ATPase, die das Membranpotenzial um einige mV negativiert.

Die Ionenströme, die zum Membranpotenzial beitragen, werden durch **ionenselektive Kanäle** vermittelt. Die hohe basale Kaliumleitfähigkeit vieler Zellen beruht dabei auf besonderen Kaliumkanälen. Störungen der Kaliumkonzentration sind klinisch sehr wichtig, da sie die Erregbarkeit von Herzmuskelzellen beeinflussen und schwere Rhythmusstörungen auslösen können. Daneben spielen – besonders in Muskelzellen – Chloridkanäle eine wichtige Rolle für das Ruhepotenzial.

3.4 Aktionspotenziale

Erregbare Zellen (Nerven-, Sinnes- oder Muskelzellen) sind durch ihre Fähigkeit zur Ausbildung von **Aktionspotenzialen** definiert, die den aktivierten Zustand der Zellen anzeigen und Signalfunktion für andere Zellen haben (► Abb. 3.2). Aktionspotenziale sind schnelle, stereotyp ablaufende Änderungen des Membranpotenzials. Dabei kommt es typischerweise zu einem Einstrom von Na⁺-Ionen durch natriumselektive Kanäle, der das Membranpotenzial positiv macht (**Depolarisation**). Anschließend öffnen sich kaliumselektive Kanäle, durch die K⁺-Ionen nach außen strömen und das Potenzial wieder zu negativen Werten verschieben (**Repolarisation**). Wir werden zunächst die Struktur und Funktion dieser Natrium- und Kaliumkanäle besprechen. Hieraus ergeben sich unmittelbar die grundlegenden Eigenschaften des Aktionspotenzials. Anschließend werden wir sehen, wie durch differentielle Expression vielfältiger Isoformen von Ionenkanälen verschiedene Formen von Aktionspotenzialen zustande kommen, die für den jeweiligen Zelltyp charakteristisch sind.

3.4.1 Spannungsabhängige Natriumkanäle

Die steile **Depolarisation** des Aktionspotenzials wird durch Natriumkanäle vermittelt (► Abb. 3.3a; ► Abb. 3.4). Dies sind große transmembranäre Proteine, die im Inneren eine hydrophile, selektiv für Na⁺-Ionen durchlässige Pore bilden können. Die Pore ist im Ruhezustand nicht geöffnet, sondern wird erst bei einer positiven Verschiebung des Membranpotenzials freigegeben, weshalb man diese Natriumkanäle als **spannungsabhängige Ionenkanäle** bezeichnet. Sie gehören zu einer großen Familie phylogenetisch verwandter Proteine, die alle einem einheitlichen Strukturmotiv folgen. Die 9 bekannten Isoformen von Natriumkanälen werden als Na_v1.1 bis Na_v1.9 bezeichnet.

In der Porenregion entsteht die **Ionenselektivität**: am Eingang des Kanals werden Anionen bereits durch negativ geladene Aminosäuren abgestoßen. Innerhalb der Pore wird zwischen verschiedenen Kationen durch ihre Größe selektiert, wobei die Hydrathülle der Ionen an den engsten Stellen des Kanals verloren geht (*stripping*). Durch Interaktion mit den polaren Aminosäuren der Kanalwand

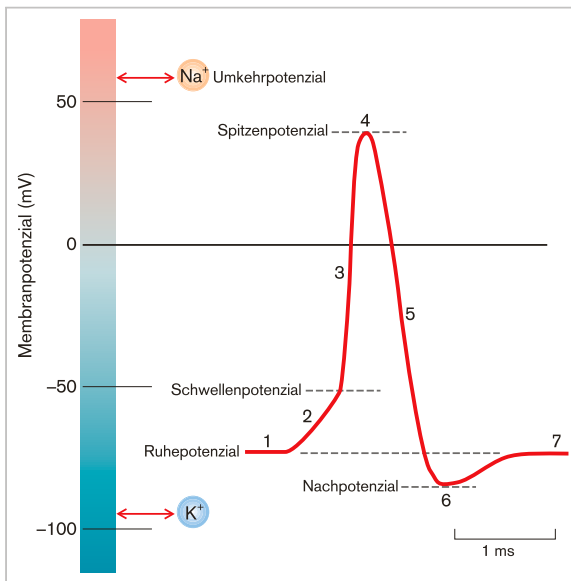


Abb. 3.2 Das Aktionspotenzial. Dargestellt ist ein typisches Aktionspotenzial einer Nervenzelle. Vom Ruhepotenzial (Phase 1) kommt es (z. B. durch Aktivierung erregender Synapsen) zu einer Depolarisation (2), die bei ca. -50 mV das Schwellenpotenzial erreicht und durch Aktivierung spannungsabhängiger Natrium-Kanäle den steilen Aufstich des Aktionspotenzials (3) erzeugt. Das Spitzenpotenzial liegt bei ca. $+30$ mV (4), anschließend kommt es durch Inaktivierung der Natrium-Kanäle und Aktivierung von Kalium-Kanälen zur Repolarisation (5). Am Ende des Aktionspotenzials ist die K^+ -Leitfähigkeit noch erhöht, sodass ein hyperpolarisierendes Nachpotenzial entsteht (6). Anschließend schwingt die Zelle wieder auf das alte Ruhepotenzial ein (7). Links sind die Umkehrpotenziale für Na^+ und K^+ angedeutet, die die „treibenden Kräfte“ für die jeweiligen Potenzialänderungen definieren.

entsteht die Selektivität für Na^+ . Dieser Prozess kostet Zeit (einige Nanosekunden = 10^{-9} s), er begrenzt so die Zahl der pro Zeiteinheit passierenden Ionen und damit die Leitfähigkeit des Kanals. Das spannungsabhängige Öffnungsverhalten ist eine Funktion der Spannungssensoren im vierten Transmembransegment (S4), das gehäuft positiv geladene Aminosäuren aufweist. Bei einer Depolarisation des Zellinneren wird dieses Segment in Richtung Extrazellulärraum getrieben. Die Konformationsänderung bedingt eine Umlagerung anderer Transmembransegmente, was schließlich zur Freigabe der Pore führt.

Um **präzise Signalverarbeitung** zu gewährleisten, müssen Ionenkanäle zu definierten Zeiten wieder **abgeschaltet** werden. Bei den Natriumkanälen kommt es 1–2 ms nach der Öffnung zu einer spontanen Inaktivierung. Dies wird durch eine intrazelluläre Proteindomäne zwischen der dritten und vierten Gruppe von Transmembransegmenten vermittelt, die die Pore von Innen verstopft. Die Inaktivierung kann nur dadurch aufgehoben werden, dass die Membran wieder hyperpolarisiert und der „Stopfen“ entfernt wird. Darum können die Natriumkanäle erst nach einigen Millisekunden wieder durch eine erneute

Depolarisation aktiviert werden – diese Eigenschaft führt zur Refraktärzeit erregbarer Zellen (S.99), die die maximale Frequenz von Aktionspotenzialen begrenzt (► Abb. 3.3b). Aus den Eigenschaften des Natriumkanals folgt also, dass spannungsabhängige Natriumströme schnell ansteigen, um dann mit dem Zeitverlauf der Inaktivierung wieder abzunehmen und für einige Zeit nicht erneut aktivierbar zu sein (► Abb. 3.4c).

3.4.2 Spannungsabhängige Kaliumkanäle

In der **späten Phase** eines Aktionspotenzials öffnen sich spannungsabhängige kaliumselektive Ionenkanäle (► Abb. 3.3b und ► Abb. 3.5). Dies führt, nach den Grundregeln für Gleichgewichtspotenziale (S.93), zu einer Annäherung des Membranpotenzials an das Gleichgewichtspotenzial für K^+ , also zu negativen Werten (Phase der **Repolarisation**). Die zuständigen Ionenkanäle werden als **verzögert gleichrichtender Typ** (**delayed rectifier**) bezeichnet. Der Name drückt aus, dass sie nach Depolarisation der Zellmembran deutlich langsamer reagieren als die Natriumkanäle (verzögerte Aktivierung) und dass sie praktisch nur Auswärtsströme von Kaliumionen leiten (Gleichrichtung des Stroms). Würden sie nämlich gleichzeitig mit den Natriumkanälen aktiviert, so würden sich Na^+ -Einwärts- und K^+ -Auswärtsströme neutralisieren. Dies wäre funktionell sinnlos und würde die zur Ionen-trennung eingesetzte Energie verschwenden. Trotz dieser Unterschiede ähnelt der grundlegende Aufbau der **delayed rectifiers** demjenigen der phylogenetisch verwandten Natriumkanäle. Allerdings bestehen Kaliumkanäle aus vier vollkommen **getrennten Proteinen**, von denen jedes sechs Transmembransegmente besitzt. Erst in der Zusammenlagerung der vier Untereinheiten entsteht als quartärer Proteinkomplex die Topologie von **vier mal sechs Transmembrandomänen** wie bei den Natriumkanälen (vgl. ► Abb. 3.3).

Die Zusammensetzung aus je vier Untereinheiten ermöglicht die Bildung einer Vielzahl von verschiedenen **Isoformen von Kaliumkanälen** (► Abb. 3.3). Aus den ca. 25 bekannten Untereinheiten der Familie spannungsgesteuerter Kaliumkanäle lassen sich theoretisch mehrere hunderttausend verschiedene tetramere Kanäle aufbauen! Obwohl in unseren Zellen nur ein kleiner Teil davon tatsächlich realisiert wird, ist das Expressionmuster von Kaliumkanälen insgesamt sehr heterogen (S. 100) und trägt zur Vielfalt von Aktionspotenzialformen in verschiedenen Zellen bei.

Ein wichtiger funktioneller Unterschied zwischen Kalium- und Natriumkanälen ist ihre **Ionenselektivität**. Kaliumselektive Ionenkanäle verschieben das Membranpotenzial in Richtung auf E_{K^+} , also ca. -95 mV. Damit wirken sie Depolarisationen entgegen, die z. B. durch vorherigen Einstrom von Natriumionen vermittelt wurden. Die meisten Kaliumkanäle schließen sich wieder, nachdem durch ihre eigene Aktivität die Membran so weit hy-

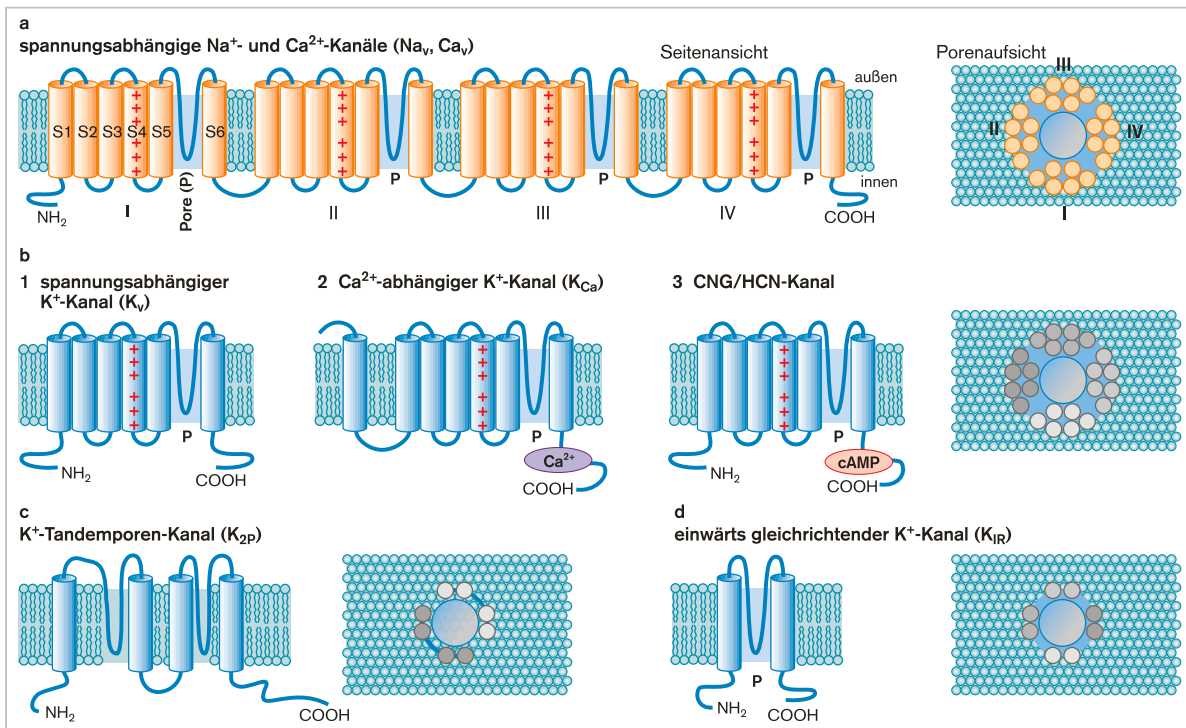


Abb. 3.3 Einteilung spannungsabhängiger Kationenkanäle. In der Abbildung sind die Faltung der porenbildenden α -Untereinheiten in der Membran und die Zusammenlagerung zu einem funktionellen Kanal (Topologie) dargestellt. Wie in den Porenaufsichten rechts veranschaulicht, bestehen Na_v - und Ca_v -Kanäle aus vier großen Domänen („Untereinheiten“ I–IV), von denen jede wiederum aus sechs hydrophoben α -helikalen Segmenten (S1–S6) aufgebaut ist. Die S4 Segmente tragen positive Ladungen und stellen Spannungssensoren dar, die durch Änderung des transmembranären Potentials verschoben werden und damit die Konformationsänderung zur Porenöffnung einleiten. Die P-Regionen zwischen S5 und S6 sind an der Bildung von Pore und Selektivitätsfilter beteiligt. Bei den anderen Kanälen, deren Untereinheiten aus Einzeldomänen (bzw. aus Dubletten bei K_{2P}) bestehen, wird die Pore durch Zusammenlagerung gleicher (Homomere) oder verschiedener Isoformen (Heteromere) gebildet.

- a Spannungsabhängige Na^+ - und Ca^{2+} -Kanäle;
- b Spannungs- und Ca^{2+} -abhängige K^+ -Kanäle sowie Kationenkanäle, die durch zyklische Nukleotide aktivierbar sind;
- c K^+ -Tandemporen-Kanäle (K_{2P});
- d Einwärts gleichrichtende K^+ -Kanäle (K_{IR}).

perpolarisiert wurde, dass der depolarisierende Reiz für die Öffnung verloren geht (► Abb. 3.5). Sie zeigen also, im Gegensatz zu Natriumkanälen, **keine eigentliche Inaktivierung** und schalten daher auch erst mit einer gewissen Verzögerung ab. Somit bleibt die Leitfähigkeit für K^+ am Ende des Aktionspotenzials noch für einige Zeit gegenüber dem vorherigen Ruhezustand erhöht. Dies ist Grundlage des in ► Abb. 3.2. gezeigten hyperpolarisierenden Nachpotenzials.

Allerdings zeigen bestimmte Isoformen von Kaliumkanälen doch eine **spannungsabhängige Inaktivierung**, ähnlich der von Natriumkanälen. Dies wird durch eine geladene intrazelluläre Domäne am N-terminalen Ende der Aminosäurekette bedingt, die in die Porenregion hineingezogen wird. Solche inaktivierende Kaliumkanäle beeinflussen die Abfolge von Aktionspotenzialen in Nervenzellen (vgl. Kap. 3.4.4) (S. 100). Für das grundlegende Verständnis einzelner Aktionspotenziale ist dieser Effekt jedoch nicht maßgeblich.

3.4.3 Eigenschaften des Aktionspotenzials

► **Verlauf eines Aktionspotenzials.** Aus dem Verhalten der spannungsgesteuerten Natrium- und Kaliumkanäle können wir nun das **Aktionspotenzial** herleiten (► Abb. 3.2). Wir betrachten hierzu eine erregbare Nerven- oder Muskelzelle, die in ihrer Membran beide Kanal-typen in ausreichender Dichte exprimiert. Um spannungsgesteuerte Ionenkanäle zu aktivieren, muss die Zelle zunächst so weit **depolarisiert** werden, dass einige Natriumkanäle aktiviert werden. Dies wird typischerweise durch erregende synaptische Potenziale (S.116), Gap Junctions (S.125) oder durch die Signaltransduktion in Sinneszellen (vgl. Kap. 17.2) (S.705) bewirkt. Anschließend kommt es zu einem stereotypen Ablauf, der durch Spannungsabhängigkeit und Kinetik der Natrium- und Kaliumkanäle bestimmt ist (► Abb. 3.2. bis ► Abb. 3.4).

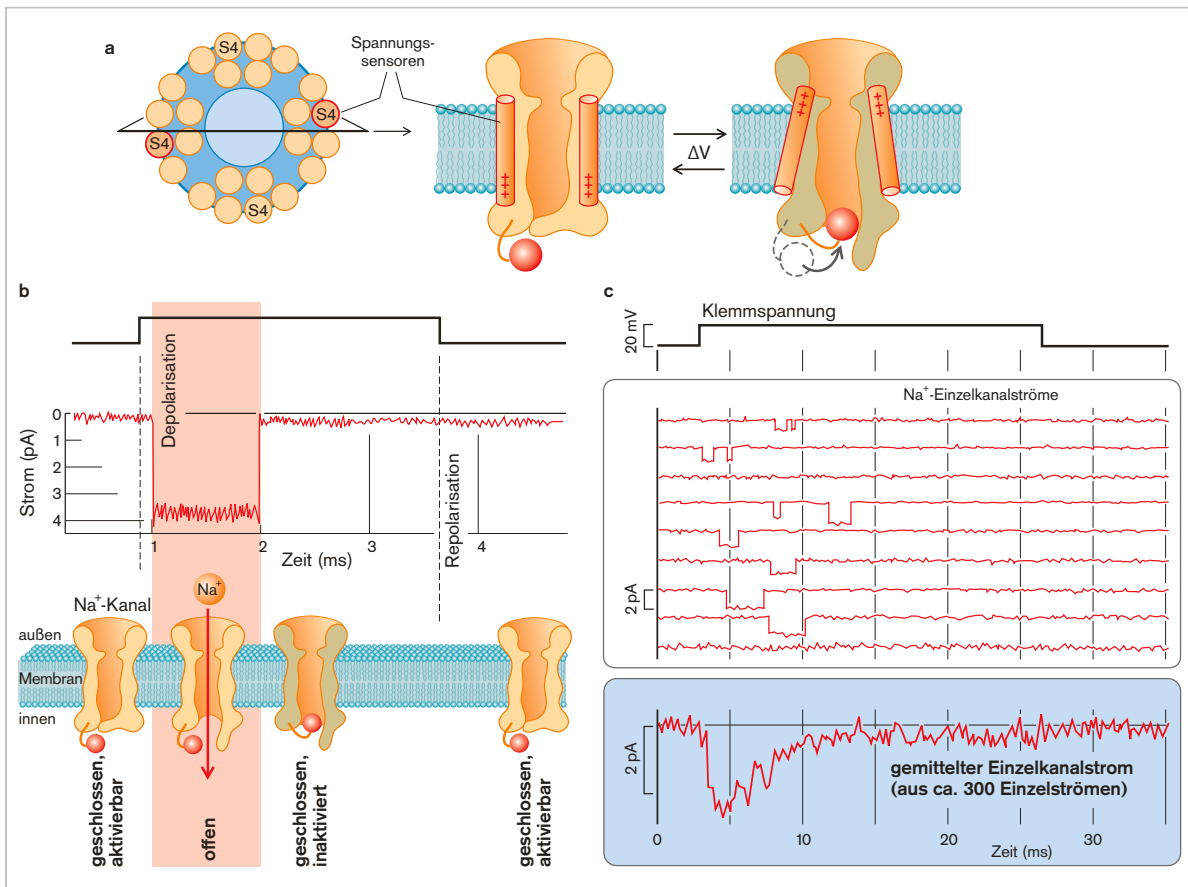


Abb. 3.4 Funktion spannungsabhängiger Natriumkanäle.

- a zeigt vereinfacht die Topologie der Transmembransegmente in der Aufsicht sowie die Aktivierung und Inaktivierung des Kanals bei Änderungen des Membranpotenzials (ΔV). Bei Depolarisation wird durch Verschiebung der positiv geladenen Spannungssensoren (Transmembransegmente S4) die Pore geöffnet. Kurz danach schwingt die intrazelluläre Domäne für die Inaktivierung in Richtung Kanalmündung und begrenzt damit die Offenzeit.
- b ist die Darstellung einer Reaktionssequenz des Kanals bei Depolarisation: geschlossen $\rightarrow$ offen $\rightarrow$ inaktiviert. Bei Depolarisation geht der Kanal kurz in den offenen Zustand über, um danach zu inaktivieren. Die Erholung von der Inaktivierung (De-Inaktivierung) erfolgt erst nach der Repolarisation und ist für die Refraktärzeit erregbarer Zellen verantwortlich.
- c zeigt ein Voltage-Clamp-Experiment in Patch-Clamp-Technik (S.53), bei dem Ströme durch einzelne Natriumkanäle gemessen werden. Hier wurden wiederholt Membranpotenzialsprünge von -65 mV auf -45 mV vorgegeben. Dadurch kommt es jeweils zur Öffnung von Natriumkanälen, die durch die Inaktivierung nach kurzer Zeit nicht mehr auftreten. Die untere Kurve zeigt den gemittelten Natriumstrom, der sich bei Aktivierung vieler Natriumkanäle ergibt. Die schnelle Anschließkinetik der Kanäle und die exponentielle Abnahme des Stroms durch Inaktivierung bestimmen den Verlauf der Depolarisation beim Aktionspotenzial.

Die Öffnung der ersten Natriumkanäle **verstärkt die Depolarisation** und erhöht so den Öffnungsreiz auf die noch geschlossenen Natriumkanäle. Beim kritischen **Schwellenpotenzial** (typischerweise etwa -50 mV) kommt es dadurch zu einem lawinenartigen Anstieg der Natriumleitfähigkeit, bis alle verfügbaren Natriumkanäle geöffnet sind. Kleinere, „unterschwellige“ Depolarisationen lösen keine Aktionspotenziale aus. Da nach Erreichen der Schwelle praktisch alle verfügbaren Kanäle aktiviert werden, ist der Potenzialverlauf in einer Zelle stets sehr einheitlich – dies wird als „**Alles-oder-Nichts-Regel**“ bezeichnet. Durch die hohe Natriumleitfähigkeit wird das

Membranpotenzial in extrem kurzer Zeit (< 1 ms) stark positiviert, typischerweise bis etwa $+30$ mV ($\blacktriangleright$ Abb. 3.2). Die Entdeckung des in den positiven Bereich „überschießenden“ Potenzials (**overshoot**) war historisch für das Verständnis des Aktionspotenzials wichtig: ein einfacher Zusammenbruch des Ruhemembranpotenzials hätte bei 0 mV geendet, während der positive Wert auf spezifischere Mechanismen hinweist (dennoch hat sich der Ausdruck „Entladung“ bzw. „*discharge*“ bis heute in der Fachliteratur gehalten). Wegen der schnellen **Inaktivierung** der Natriumkanäle und der **ansteigenden Kaliumleitfähigkeit** wird das Gleichgewichtspotenzial E_{Na+}

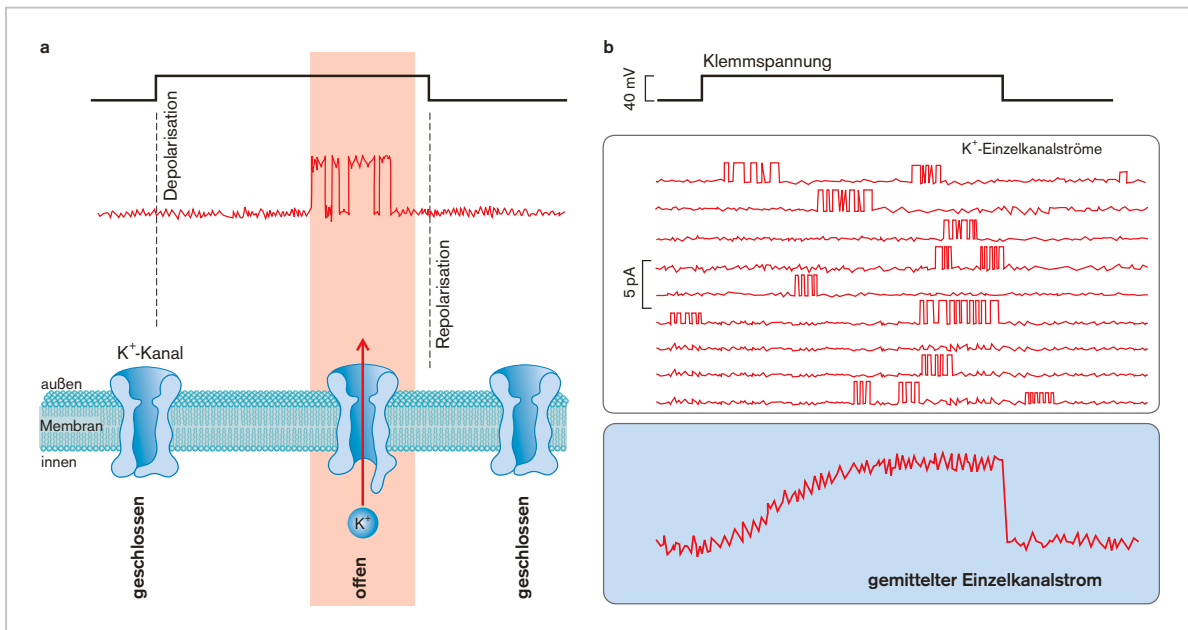


Abb. 3.5 Funktion spannungsabhängiger Kaliumkanäle.

- a zeigt schematisch den Strom durch einen einzelnen Kaliumkanal, der durch Depolarisation der Membran geöffnet und nach Repolarisation wieder geschlossen wird. Im Gegensatz zu Natriumkanälen (► Abb. 3.4) gibt es bei diesen *delayed rectifier* Kanälen keine Inaktivierung.
- b zeigt ein analoges *Voltage-Clamp*-Experiment wie in ► Abb. 3.4. Depolarisation der Membran führt zur Öffnung der Kanäle, die allerdings wesentlich langsamer schalten als Natriumkanäle. Dafür kommen bis zum Ende des depolarisierenden Kommandos Öffnungen vor, da der Kanal nicht inaktiviert. Zu beachten ist, dass die Ströme hier als Auswärtsströme (nach oben aufgetragen) erscheinen, da die Membran positiv gegenüber E_K ist. In der Summe ergibt sich ein langsam aktivierender Auswärtsstrom, wie er bei der Repolarisation des Aktionspotenzials auftritt.

von +60 mV nicht voll erreicht. An der Spitze des Aktionspotenzials beginnt schon der Auswärtsstrom durch die verzögernd gleichrichtenden Kaliumkanäle, der zur Wiederherstellung des negativen Membranpotenzials führt (► Abb. 3.2). Die typische Dauer eines Aktionspotenzials in Nerven- und Skelettmuskelzellen beträgt 1–2 ms, die Amplitude vom Ruhemembranpotenzial bis zur Spitze ca. 100 mV. Oft entsteht noch ein kurzes hyperpolarisierendes **Nachpotenzial**, bis die zusätzlich aktivierten Kaliumkanäle wieder geschlossen sind.

► **Refraktärzeit.** Nach Ablauf des Aktionspotenzials dauert es einige Millisekunden, bis die Inaktivierung der Natriumkanäle (S.96) wieder aufgehoben ist. Die Zelle ist in dieser **Refraktärzeit** nicht erregbar, insbesondere in der frühen Phase nach dem Aktionspotenzial, in der auch stärkste Depolarisationen kein Aktionspotenzial auslösen können (**absolute Refraktärzeit**). Anschließend kommt es zur **relativen Refraktärzeit**, in der erst ein Teil der Kanäle wieder aktivierbar ist, sodass die Schwelle erhöht ist und das Aktionspotenzial nicht die volle Amplitude erreicht. Hier gilt die Alles-oder-Nichts-Regel also nicht! Die Refraktärzeit **begrenzt die Frequenz**, mit der erregbare Zellen „feuern“ können. Bei einer Aktionspotenzial-Dauer von 1 ms und einer Refraktärzeit von 3 ms würde der mi-

nimale Abstand zweier Aktionspotenziale 4 ms betragen. Die maximale Entladungsfrequenz wäre also 250 Hz. In einigen spezialisierten Nervenzellen werden mit Hilfe spezieller Kombinationen von Ionenkanälen, die die Repolarisation beschleunigen und die Refraktärzeit begrenzen, kurzfristig bis zu 800 Hz erreicht. Darüber hinaus sorgt die Refraktärzeit dafür, dass Aktionspotenziale räumlich nur **in einer Richtung** weitergeleitet werden können – dort, wo die Membran soeben erregt war, kann ja kein Aktionspotenzial entstehen. Dies legt die Ausbreitungsrichtung von Aktionspotenzialen in Axonen von Nervenzellen fest (vgl. Kap. 3.4.5) (S.105) und sorgt für die geordnete Ausbreitung der Erregung im Herzen (Kap. 5.10) (S.201).

Die explosionsartige Aktivierung aller verfügbaren Natriumkanäle am Anfang des Aktionspotenzials entsteht durch **positive Rückkopplung** (jeder geöffnete Kanal verstärkt durch den Natriumeinstrom den Öffnungsreiz für weitere Natriumkanäle). Positive Rückkopplungen erzeugen Instabilitäten und sind im Organismus sehr selten anzutreffen, da die meisten Vorgänge auf Homöostase angelegt sind und durch negative Rückkopplungswirkungen stabilisiert werden (vgl. Kap. 1.3.4) (S.37). Beim Aktionspotenzial soll aber eine extrem schnelle, standardisierte Antwort der Zelle ausgelöst werden. Die Begrenzung der Reaktion erfolgt hier zeitlich durch die **Inaktivierung der Natriumkanäle**.

Die ionalen Mechanismen des Aktionspotenzials wurden in den 50er Jahren von Andrew F. Huxley und Alan Hodgkin durch Messungen an Axonen des Tintenfischs aufgeklärt. Zur Erklärung ihrer Befunde entwickelten sie ohne die Hilfe von Computern ein mathematisches Modell, mit dem sich Aktionspotenziale durch Überlagerung von spannungsabhängigen Natrium- und Kalium-Leitfähigkeiten rekonstruieren lassen. Das Hodgkin-Huxley-Modell ist im Wesentlichen bis heute gültig. Obwohl Ionenkanäle damals noch nicht bekannt waren, nehmen die Gleichungen viele molekulare Eigenschaften der Kanäle vorweg. Zum Beispiel enthalten sie einen Term m^3 für die Aktivierung von Natriumkanälen. Aufgrund moderner Struktur-Funktions-Analysen wissen wir, dass dies eine angenäherte Beschreibung der vier kooperativen Spannungssensoren (S4-Segmente) der Natriumkanäle ist. Hodgkin und Huxley erhielten für ihre Pionierleistung 1963 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ([3], [4]).

► **Konsequenzen für die Signalverarbeitung.** Die wesentlichen Eigenschaften des Aktionspotenzials sind somit **Schwellenpotenzial, Alles-oder-Nichts-Regel, overshoot, Nachpotenziale** und **Refraktärzeit**. Daraus ergeben sich grundlegende Konsequenzen für die Signalverarbeitung im Nervensystem: Da die Amplitude weitgehend standardisiert ist, können Informationen nicht durch graduell abgestufte Aktionspotenziale codiert werden. Vielmehr spielt die **zeitliche Folge** der Aktionspotenziale eine entscheidende Rolle:

- Die Stärke von Sinnesreizen in afferenten Fasern wird typischerweise durch die **Frequenz der Aktionspotenziale** repräsentiert. Messbereich und Auflösung sind dabei durch die Refraktärzeit und die Zahl **rekrutierbarer Fasern** begrenzt (vgl. Kap. 4.2.5 (S. 152) und Kap. 22.3.2) (S. 830). Ähnliches gilt für die efferente Ansteuerung von Muskeln, deren Kontraktionsstärke ebenfalls durch die Entladungsfrequenz und Anzahl der aktivierten Motoneurone (S. 151) bestimmt wird. Auch im zentralen Nervensystem wird die Frequenz von Aktionspotenzialen moduliert (wie in dem Interneuron in ► Abb. 3.6a).
- Komplexere Verarbeitungsprozesse werden jedoch offenbar erst durch ebenso komplexe **zeitliche Muster** von Aktionspotenzialen in verteilten neuronalen Netzwerken ermöglicht. Oft werden dabei viele Zellen durch **gemeinsame rhythmische Potenzialschwankungen** koordiniert. Diese Rhythmen sind im Elektroenzephalogramm messbar; das EEG wird in Kap. 25.2 (S. 927) beschrieben.

Wie schon bei der Besprechung des Membranpotenzials gesagt, benötigt man zur Erzeugung einer Spannungsdifferenz an der Zellmembran sehr wenige Ladungsträger. Die Konzentration der Natrium- und Kaliumionen in der Zelle bzw. im umgebenden Extrazellulärraum ändert sich also bei einzelnen Aktionspotenzialen kaum. Entsprechend muss die Na^+/K^+ -ATPase nicht hinter jedem einzelnen Aktionspotenzial „aufräumen“ sondern ist konstitutiv aktiv. Bei längeren hochfrequenten Serien von Aktionspotenzialen kommt es aber doch zu spürbaren **Anreicherungen von Na^+ im Zellinneren**, besonders in kleinen Kompartimenten (z. B. Axonen). Dies führt wiederum zu verstärkter Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, sodass im Regelfall schnell wieder normale Verhältnisse hergestellt werden.

Massive Aktivität von Nervenzellen kann durch die repolarisierenden Kalium-Auswärtsströme zur lokalen **Anhäufung von K^+ im Extrazellulärraum** führen. Durch die resultierende Verminderung des K^+ -Gradienten werden die umgebenden Neurone depolarisiert (vgl. ► Abb. 3.1b) und in der Folge erregt, sodass ein *circulus vitiosus* entsteht. Extrazelluläre Akkumulation von Kaliumionen wird daher als pathophysiologischer Mechanismus epileptischer Anfälle diskutiert. Bei physiologischen Aktivitätsmustern werden die anfallenden K^+ -Ionen im Gehirn von Astrogliazellen (S. 130) aufgenommen und durch Gap Junctions (S. 125) untereinander verteilt (sog. funktionelle Pufferung oder *spatial buffering*).



Diagnostisch nutzen wir aus, dass der Einstrom positiver Ionen bei jedem Aktionspotenzial einen kurzfristigen Verlust positiver Ladungen im Extrazellulärraum bedeutet. Hierdurch kommt es zu einer Negativierung in der Umgebung der Zelle, die sich durch die leitfähigen Medien des Extrazellulärraums fortpflanzt und an der Körperoberfläche gemessen werden kann. Dies gilt besonders dann, wenn viele Zellen gleichzeitig aktiviert werden, zum Beispiel im Herzen. Das **Elektrokardiogramm (EKG)** (S. 204) misst die extrazelluläre Spannungsschwankung bei massenhafter Aktivierung von Herzmuskelzellen (**Summenaktionspotenzial**) und gibt daher Auskunft über Entstehung und Ausbreitung der Erregung im Herzen (vgl. ► Abb. 3.8). Das **Elektromyogramm (EMG)** (S. 152) des Skelettmuskels zeigt die elektrische Aktivierung motorischer Einheiten und kann daher über den Grad einer (neuro-)muskulären Störung informieren. Zu beachten ist aber, dass bei diesen rein elektrodagnostischen Verfahren keine direkten Aussagen über die mechanische Funktion von Herz- oder Skelettmuskel möglich sind! Zur Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit peripherer Nerven werden **Summenaktionspotenziale** im **Elektro-neurogramm (ENG)** oder Aktionspotenziale einzelner Nerven als **Mikroneurogramm** (S. 711) gemessen, für zentralnervöse Leitungszeiten nutzt man **evokierte Potenziale** (S. 930) oder die **transkranielle Magnetstimulation** (S. 850).

3.4.4 Die Vielfalt von Ionenkanälen und Aktionspotenzialen

In den vorherigen Abschnitten haben wir das Aktionspotenzial aus den Eigenschaften spannungsaktivierter Natrium- und verzögert gleichrichtender Kaliumkanäle hergeleitet. Von dieser Standardform gibt es in zahlreichen Zellen Abweichungen, die durch die heterogene Expression verschiedener Ionenkanäle entstehen. Tatsächlich kennt man über 100 genetisch codierte Untereinheiten spannungsabhängiger Ionenkanäle (vgl. ► Abb. 3.3), die oft noch durch Kombination mit akzessorischen Proteinen und durch posttranslationale Modifikationen (z. B. durch Phosphorylierung) variiert werden. Dadurch ent-

stehen unterschiedliche Formen und Muster von Aktionspotenzialen, die charakteristisch für bestimmte Zelltypen oder Funktionszustände sind, und die eine wichtige Grundlage für die **Spezifität der Signalverarbeitung** im Nervensystem bilden. Wir werden im Folgenden einige der wichtigen „Kanalfamilien“ vorstellen (vgl. ► Abb. 3.3 und ► Abb. 3.6).

Die Entschlüsselung der Primärstruktur von Kanalproteinen (Klonierung und Sequenzierung der zugrunde liegenden cDNA) und die hochauflösende elektrophysiologische Charakterisierung (*Patch-Clamp*-Technik) (S. 53); Kap. 3.7 (S. 127) haben eine genaue Analyse der **Struktur-Funktions-Beziehung** dieser Proteine erlaubt. Die molekulare Sequenzanalyse zeigt bereits wichtige Eigenschaften wie Häufungen hydrophober Aminosäuren (Hinweis auf Transmembransegmente) oder geladener, polarer Domänen (Spannungssensor, Selektivitätsfilter). Durch gezielte Mutagenese und anschließende Messung der Kanalfunktion konnten die strukturellen Determinanten der Ionenselektivität und des Öffnungs- und Schließverhaltens einiger Kanäle mit hoher Genauigkeit ermittelt werden. In jüngerer Zeit sind Röntgenstrukturanalysen von kristallisierten Ionenkanälen gelungen (hierfür erhielt Roderick MacKinnon 2003 den Nobelpreis für Chemie; vgl. [12]). Zugleich hat die gezielte Suche nach homologen Sequenzen zur Entdeckung großer Genfamilien geführt. Die heterogene Expression von Ionenkanälen in verschiedenen Zelltypen eröffnet die Möglichkeit, selektiv wirksame Pharmaka mit reduzierten Nebenwirkungen zu entwickeln. Ein wichtiger systemphysiologischer Ansatz sind gezielte genetische Mutationen von Ionenkanälen in Versuchstieren (meist Mäusen), mit der Folge veränderter Expressionsmuster oder elektrophysiologischer Prozesse. An diesen Tieren lässt sich anschließend anhand der auftretenden Veränderungen die Funktion der jeweiligen Kanäle im gesamten Organismus untersuchen. Die biologische Bedeutung und das therapeutische Potenzial der Vielfalt von Ionenkanälen sind bei Weitem noch nicht ausreichend erforscht!

► **Natriumkanäle.** Es gibt mindestens **9 Isoformen** von Natriumkanälen (► Abb. 3.3a), die in verschiedenen Zellen differentiell exprimiert werden. Neben den oben besprochenen **schnell inaktivierenden** Natriumströmen findet man in vielen Zellen auch eine **persistierende Stromkomponente** (I_{NaP}). Dies liegt vermutlich an der Expression spezieller Isoformen (z. B. $Na_v1.8$ und $Na_v1.9$). Durch persistierende Natriumströme kann eine tonische Aktivierung erregbarer Zellen entstehen. Für Natriumkanäle gibt es zudem akzessorische Untereinheiten, die die Schaltkinetik beeinflussen.



Erhöhte Expression von nicht inaktivierenden Natriumkanälen im nozizeptiven System könnte einer der Gründe für die **Chronifizierung von Schmerzen** sein; Näheres zu Schmerzformen in Kap. 17.10.1 (S. 733). Dieses Beispiel zeigt das große therapeutische Potenzial der Heterogenität von Ionenkanälen. Wenn es gelingt, Medikamente zu finden, die selektiv auf solche pathophysiologisch bedeutsamen Isoformen von Kanälen wirken (hier also $Na_v1.8$ und $Na_v1.9$), lassen sich pathologische Zustände wie chronische Schmerzerkrankungen gezielt beeinflussen, ohne starke Nebenwirkungen befürchten zu müssen!

► **Kaliumkanäle.** Die mit Abstand größte Familie von ca. **80 Kanalproteinen** besteht aus Untereinheiten von Kaliumkanälen, die in fast allen Körperzellen vorkommen und neben dem Membranpotenzial an vielen weiteren Funktionen (Ionenhomöostase, Osmoregulation, Sekretionsvorgänge etc.) beteiligt sind. Alle Untereinheiten von Kaliumkanälen besitzen die porenbildende P-Domäne, die von zwei Transmembransegmenten flankiert wird. Nach der Zahl weiterer Transmembransegmente und dem Grad der phylogenetischen Verwandtschaft lassen sich drei große Struktur motive unterscheiden:

- Kanäle aus vier getrennten Untereinheiten mit je sechs Transmembransegmenten entsprechen dem Strukturmotiv der Natriumkanäle (vgl. ► Abb. 3.3a und ► Abb. 3.3b). Es gibt rund 25 Untereinheiten dieser **spannungsabhängigen Kaliumkanäle** (K_v für *voltage-dependent potassium channels*), darunter die für die Repolarisation des Aktionspotenzials besonders wichtigen **delayed rectifiers**. Auch die stark verzögert repolarisierenden Kanäle der Herzmuskulatur (KCNQ, HERG u. a.) (S. 194) und **Calcium-aktivierte Kaliumkanäle** (K_{Ca}) fallen in diese Klasse. Letztere werden bei Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} aktiviert und schützen die Zelle vor übermäßiger Erregung.
- **Einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle** (K_{IR} für *inwardly rectifying*) bestehen aus nur zwei Transmembransegmenten und einer verbindenden P-Schleife (► Abb. 3.3d). Der Name zeigt, dass sie besonders gut Einwärtsströme leiten. Bei starker Depolarisierung der Membran wird die leitfähige Pore durch Polyamine und Mg^{2+} -Ionen verstopft, sodass Auswärtsströme blockiert sind. Beim Ruhemembranpotenzial leiten sie aber noch genug K^+ nach außen, um das Membranpotenzial zu stabilisieren. Trotz ihres Namens tragen sie also durch Auswärtsströme von K^+ zum Ruhemembranpotenzial vieler Zellen bei. Zur selben Familie gehören die **ATP-sensitiven Kaliumkanäle**, die in β -Zellen des Pankreas die Freisetzung von Insulin (S. 630) regulieren.
- Die zahlreichen Isoformen der „**Tandemporen-Kanäle**“ (K_{2P}) haben in jeder Untereinheit zwei P-Domänen (► Abb. 3.3c). Sie bilden somit bereits als Dimere vollständige Kanäle mit 4 porenbildenden Domänen. K_{2P} tragen ebenfalls zum Ruhemembranpotenzial bei.

Leider gibt es bis heute keine einheitliche und übersichtliche **Nomenklatur** der verwirrenden Fülle von Kaliumkanälen und -strömen. Hier überlagern sich mindestens drei Traditionen:

- die Benennung von Strömen aufgrund ihrer **physiologischen Eigenschaften** (z. B. als *delayed rectifier*);
- die Benennung **molekular definierter Untereinheiten** aufgrund ihrer Besonderheiten (z. B. *ether-a-gogo* für einen Kaliumkanal, dessen Mutation in Drosophila-Fliegen unter Äthereinfluss seltsame Tanzbewegungen auslöst);
- die **phylogenetische Systematik** nach dem genetischen Verwandtschaftsgrad (z. B. die nummerierten Untereinheiten $K_{v1.1}$ bis $K_{v9.3}$).