

Physiologie

für
veterinärmedizinisch-technische Assistenten

B. Rudelt



3 Zelluläre Kommunikation

Funktion und Leistung einer Zelle beruhen auf einem Netzwerk biochemischer Prozesse. Da oft mehrere tausend chemische Prozesse gleichzeitig ablaufen, bedarf es regulativer Einrichtungen. Bei den Metazoa besteht die Eigenheit, dass nur wenige Zellen mit der Außenwelt kommunizieren. Die anderen Zellen bilden das innere Milieu. Diese sind auf Informationen angewiesen. Mit der Spezialisierung der Zellen wird die Zell-Zell-Kommunikation immer wichtiger. Die Wahrnehmung von Außenweltreizen bleibt bestimmten Zellen überlassen. Sie registrieren die Signale und leiten diese weiter. Dabei bedient sich die Zelle elektrischer und chemischer Vorgänge. An der Targetzelle wird das Signal empfangen und in ein intrazelluläres Signal umgewandelt. So entstehen regelrechte Signalketten. Es kann hier nur auf einige Aspekte der Signaltransduktion eingegangen werden. Das Verständnis der Prozesse ist wichtig für das Begreifen basaler physiologischer Prozesse.

3.1 Aufbau der Membran

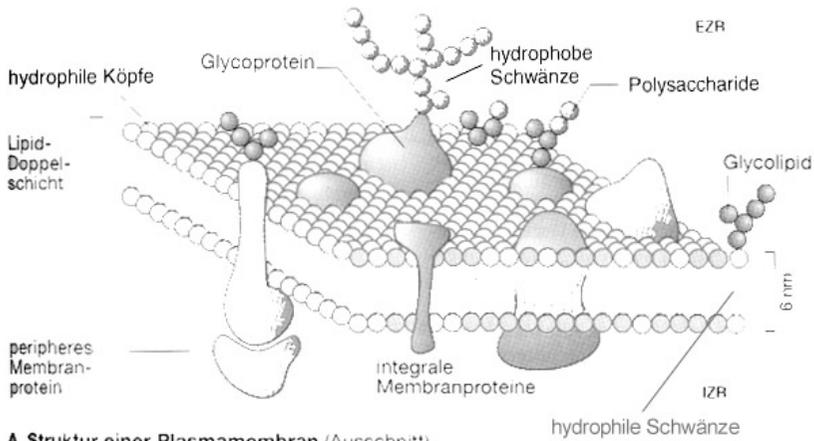
Membranen bestehen aus einer Lipid-Doppelschicht, in der die verschiedensten Membranproteine eingelagert sein können. Die Lipidschicht ist in sich flüssig, so dass jedes Lipidmolekül innerhalb der Schicht diffundieren kann. Die Lipide bestehen aus Phosphorlipiden, Glykolipiden, Cholesterin. Die hydrophilen Köpfchen sind gegen die Grenze der Schicht gerichtet, die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten zeigen nach innen.

Die Membranproteine dienen als Rezeptoren, Transportproteine und Enzyme. Manche Proteine liegen in der Membran, andere liegen auf der Membran. Auf der Oberfläche kommen Oligo- und Polysaccharide vor, welche über kovalente Bindungen mit den Lipiden verbunden sind.

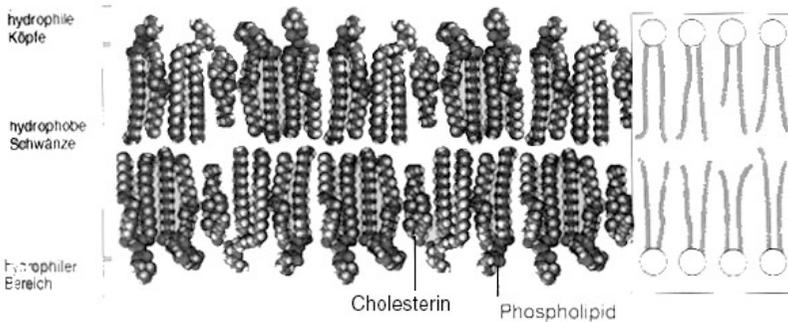
Als Glykokalyx oder Cell-Coat bezeichnet man eine äußere Schicht von Kohlenhydratketten, Proteinen u.a. Stoffen, die sich auf der äußeren Lipidschicht befinden.

3.2 Transmembranale Transportprozesse

Das hydrophobe Binnenmilieu der Membranen bewirkt, dass die meisten polaren Substanzen kaum eine Membran passieren können. Daher haben sich vielfältige Mechanismen herausgebildet, die Transportaufgaben übernehmen. So werden Hormone, Nährstoffe, Stoffwechselabfälle, Ionen zwischen dem EZR und dem IZR ausgetauscht. Neben der reinen Transportfunktion findet auch eine Selektion statt. Man bezeichnet daher die Membran als selektiv permeable Struktur.



A. Struktur einer Plasmamembran (Ausschnitt)



B. Membranlipide

Abb. 1: *Aufbau einer Membran. Sie besteht aus einer Lipiddoppelschicht, in der Proteine und Kohlenhydrate eingelagert sind. Die Membranen werden durch nebeneinander gebundene Lipidmoleküle zusammen gehalten, daher sind die Membranbestandteile gegeneinander beweglich. Das verleiht der Membran einen flüssigen Charakter. Ihre Bestandteile können hin und her diffundieren (modifiziert, aus 12)*

Transport durch Ionophore

Ionophore sind Substanzen, die für bestimmte Ionen selektiv die Permeabilität der Membran erhöhen können. Ionophore sind Moleküle, die als Carrier bzw. Kanalproteine wirken. Carrier sind Trägermoleküle, die in der Lage sind, ein Ion zu binden und damit durch die Membran zu diffundieren. Die andere Variante sind Kanal- bzw. Tunnelproteine, sie bestehen aus mehreren Untereinheiten. Der Durchtritt erfolgt gemäß der Sättigungskinetik. Kanalproteine sind nicht ständig offen, vielmehr bedarf es eines Transmitters, der eine Konformitätsveränderung an den Untereinheiten hervorruft.

Aktiver Transport

Dieser Transportprozess wird katalysiert und läuft unter Energieverbrauch ab. Die Besonderheit besteht darin, dass gegen ein Konzentrationsgefälle transportiert werden kann (Bergauf-Transport). Die Energie wird von ATP bereitgestellt.

Konzentration (von Ionen) und elektrischer Gradient bilden den elektrochemischen Gradienten. An der Membran von Muskelzelle und Nervenzelle liegen die Verhältnisse so, dass die Ladungsverteilung zwischen IZR und EZR sehr unterschiedlich ist. Diese ungleiche Ladungsverteilung wird durch eine Ionenpumpe, der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, aufrecht erhalten.

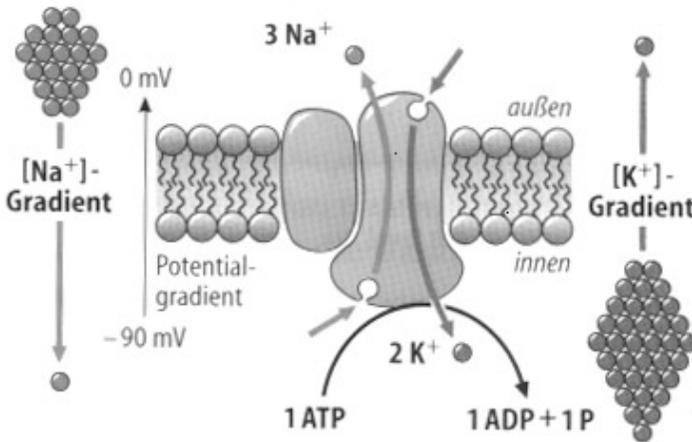
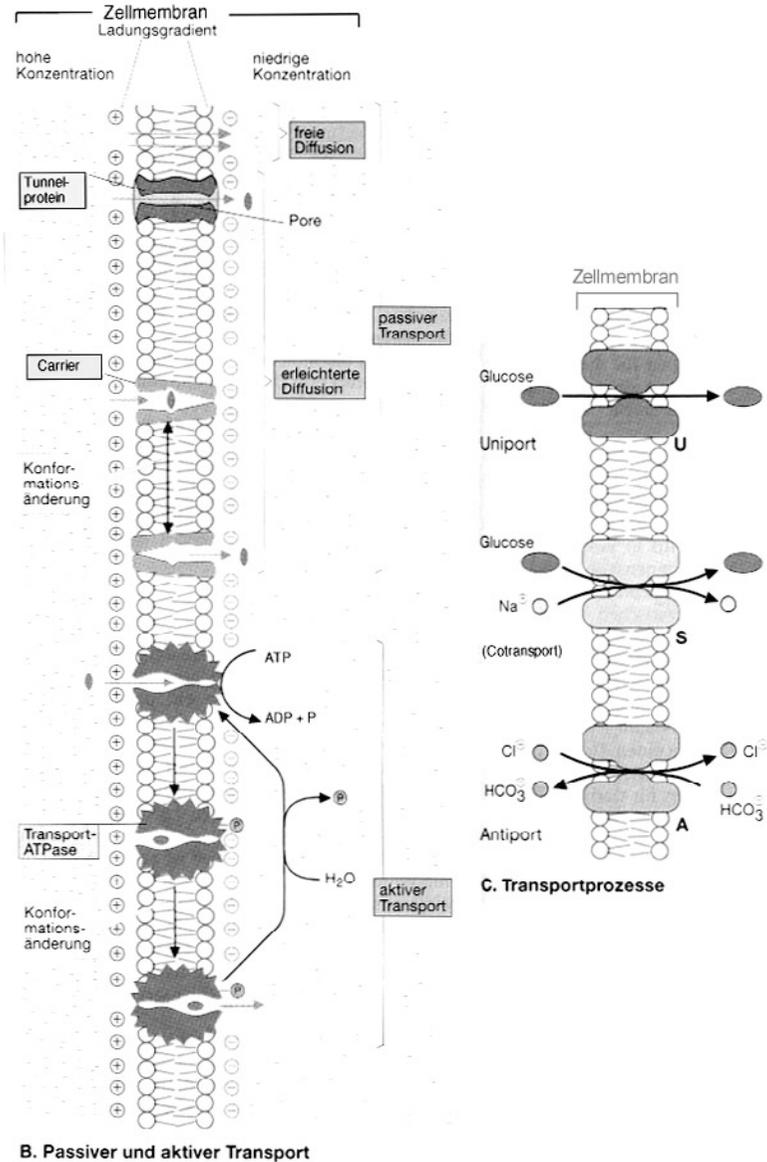


Abb. 2: Schema einer $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$.

Die Na^+ -Pumpe stellt die Grundlage dar, dass ein Membranpotential aufrecht erhalten wird. Na^+ wird gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Zelle transportiert. Bei dem Vorgang wird ATP verbraucht (modifiziert, aus 30).

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

Sie besteht aus mehreren Untereinheiten (Domänen). Eine Domäne liegt transmembranal. Unter ATP-Verbrauch schafft dieses Transportsystem Na^+ aus der Zelle und K^+ in die Zelle. Beides verläuft entgegen dem Konzentrationsgradienten. Auf diese Art und Weise entsteht Ionengradient (Potential).



B. Passiver und aktiver Transport

Abb. 3: Es gibt eine Vielzahl von transmembranalen Transportmechanismen. So können Tunnelproteine Ionen passieren lassen. Carrier binden die zu transportierende Moleküle. Über eine Konformitätsänderung wird der Transport katalysiert. Der Bergauf-Transport arbeitet unter ATP-Verbrauch. Ein Molekül kann als solches die Membran passieren (Uniport), im Huckepackverfahren (Transport) oder im Austauschverfahren (Antiport) passieren. (modifiziert, aus 12)

Spannungskontrollierte Ionenkanäle

Diese finden wir in elektrisch reizbaren Membranen (Muskelzellen, Nervenzellen). Sie bilden die Grundlage für das Aktionspotential. An den Membranen liegt aufgrund der unterschiedlichen Ladungsverteilung ein Membranpotential an. Wir bezeichnen diese Potential auch als Ruhepotential. Die Ionenkanäle sind geschlossen. Im Falle einer Depolarisierung (Na^+ -Einstrom in die Zelle, mit Veränderung des Potentials) öffnen sich die spannungsabhängigen Ionenkanäle. Dies führt zur Öffnung weiterer Kanäle (bursts). Das ist der Grundvorgang des Aktionspotentials. Dieses pflanzt sich über diese Salven fort zu weiter entfernten Zellen.

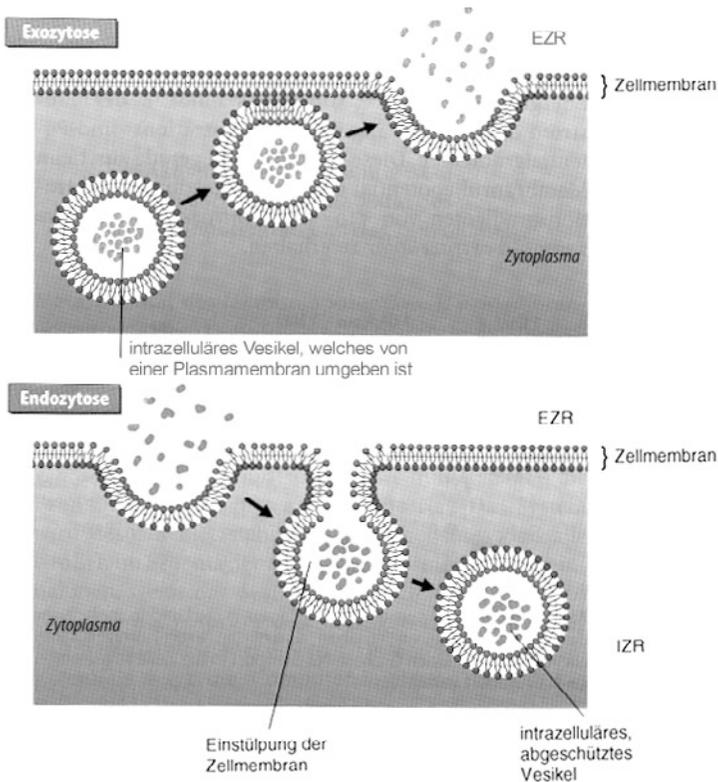


Abb. 4: Exocytose und Endocytose in einer Zelle. (modifiziert, nach 30)

Oben: Ein Vesikel verschmilzt mit der Zellmembran und öffnet sich dem EZR.

Unten: Die Zellmembran stülpt sich ein und schnürt sich partiell ab

Ein Beispiel sind die spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle. Im Falle eines Aktionspotentials öffnen sich die Ca^{2+} -Kanäle, es kommt zum Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Intrazelluläres Ca^{2+} vermag Enzyme zu aktivieren.

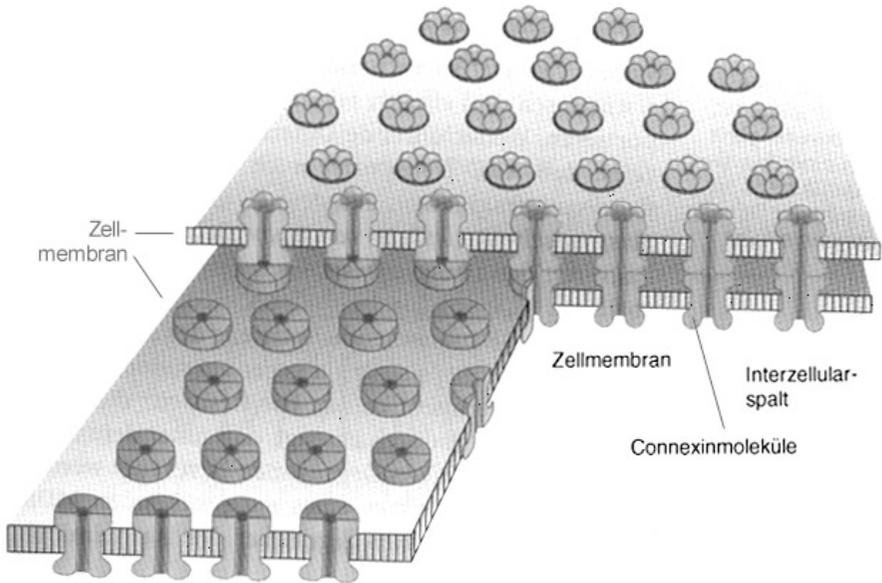


Abb. 5 Die gap-junction bestehen aus hexameren Connexinmolekülen, wobei die Hexamere benachbarter Zellen sich aneinander legen und so den Interzellularspalt überwinden (modifiziert, nach 16)

Transmitterkontrollierte Ionenkanäle

Bei diesem Kanaltyp wird ein Transmitter an einen Rezeptor gebunden. Dies führt zu einer spontanen Öffnung der Kanäle. Ein Beispiel ist der postsynaptische Acetylcholin-kontrollierte Ca^{2+} -Kanal.

Ca^{2+} -Pumpen

Sie pumpen Ca^{2+} aus der Zelle. Dies führt dazu, dass der Ca^{2+} -Gehalt im IZR geringer ist, als im EZR. Die Ca^{2+} -Pumpen arbeiten gegen das Konzentrationsgefälle und verbrauchen ATP.

H^+ - K^+ -ATPase

Diese ATPase kommt in der Magenschleimhaut vor. Die Belegzellen sezernieren HCL. Die Sekretion von

H^+ verläuft als Antiport mit K^+ unter Zuhilfenahme der ATPase. Das in die Zelle gelangte K^+ wird über einen Kotransport mit Cl^- - aus der Zelle sezerniert. So entsteht HCL in dem Magenlumen.

Na⁺-Glucosetransport

Glukose wird im Darm resorbiert. Dazu existiert ein sog. Symport (Ko-Transport). Die Bindung von Na⁺ führt zur Konformitätsänderung des Bindungsmoleküls, damit wird die Affinität zu Glukose gesteigert. Aufgrund des Na⁺- Gradienten kann Na⁺ mit Glukose leicht in die Zelle transportiert werden.

Ionengradienten-angetriebene Transportsysteme

Einige Transportsysteme funktionieren über Ionengradienten. Aufgrund des Na⁺- Gradienten kann Na⁺ im Huckepackverfahren ein weiteres Molekül in die Zelle schleusen (Kotransport). Na⁺ wird über eine ATPase wieder ausgeschleust. Derartige Systeme finden wir im Dünndarm und in der Niere. Andere Systeme fungieren als Austausch (Antiport). So wird z. B. Na⁺ und H⁺ gleichzeitig gebunden und gegeneinander ausgetauscht.

Exocytose

Als Exocytose bezeichnet man die Ausschleusung membranumhüllter Vesikel aus der Zelle. Das Vesikel fusioniert mit der Zellmembran, die Membran öffnet sich, das Vesikel verläßt die Zelle. Die Exocytose wird über Transmitter in Gang gesetzt.

Endocytose

Diese wird in die Pinocytose und die Phagocytose eingeteilt. Letztere spielt im Abwehrverhalten eine Rolle. Die Endocytose umfasst die Bindung, den Transport durch die Membran und den intrazellulären Transport von Vesikeln.

Die Phagocytose umfasst die Aufnahme von Partikeln, wie Mikroben, Zellen etc. Die dazu befähigten Zellen sind die Phagozyten. Zu diesen gehören die Makrophagen, die Mikrophagen, die neutrophilen Granulozyten, die Osteoklasten und Histiocyten. Ein Partikel wird an einen Rezeptor gebunden, über einen intrazellulären Transmitter wird ein Mechanismus in Gang gesetzt, dergestalt, dass es zur Ausbildung von Pseudopodien kommt, diese den Partikel umfassen und aufnehmen. Ähnlich verläuft die Aufnahme von Flüssigkeiten (Pinocytose). Intrazellulär findet die hydrolytische Spaltung statt.

3.3 Zellkontakte

Zwischen des Zellmembranen gibt es dauerhafte oder vorübergehende Kontakte, die als Barriere oder als Mittler zwischen den Zellen dienen. Damit kann ein Zellverband schnell reagieren. Die Haftung benachbarter Zellen erfolgt über membranassoziierte Haftproteine. Zu diesen gehören die Cadherine, Selektine und Integrine. Zellmembranen benachbarter Zellen können sich soweit aneinanderlegen, dass der Interzellularspalt verschwindet (Zonula occludens; tight junction). Hier tritt ein transmembranales Protein (Occludin) in Reißverschlussanordnung auf. Dort, wo das Protein ist,

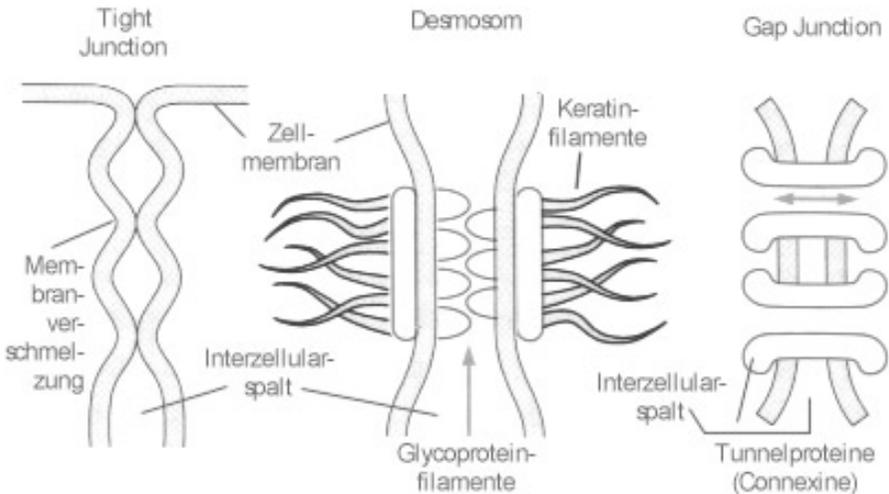


Abb. 6: Formen der Zellkontakte. Die tight junction stellen Kontaktverbindungen dar. Die gap junction bestehen aus Connexin-Molekülen, die einen Tunnel bilden. Desmosomen stellen Kontakte dar, die mit Hilfe intrazellulärer Filamente arrangiert werden (modifiziert, aus 17)

kommt es zur Membranverschmelzung. Diese Zonula occludens stellen Permeationsbarrieren dar. Sie bilden mit Gewebegrenzen, wie z. B. die Blut-Hirnschranke, das Endothel, das Darmepithel. Die Zonula occludens können geöffnet werden, was mit einer erhöhten Permeabilität einhergeht. Darüberhinaus gibt es Zell-Zell-Kontakte unter Einbeziehung des Cytoskeletts, in Form von Haften. Damit wird die Stabilität erhöht. Unter Einbeziehung von Actinfilamenten entstehen Adhäsionsgürtel (Zonula adhaerens), die sich um die integrierenden Zellverbände legen. Für die Anheftung sind Cadherine notwendig. Parallel zur Zellmembran verlaufen Bündel von Actinfilamenten, welche über Anheftungsproteine mit den Membranen verbunden sind. Über Glykoproteine sind sie an der Bildung eines zellübergreifenden Geflechtes beteiligt.

Eine direkte Verbindung zwischen Zellen wird als gap junction (Nexus) bezeichnet. Die gap junction bilden Cluster in den Membranen und bestehen aus Kanalproteinen. Diese bilden eine hexagonale Struktur. Die Kanalproteine benachbarter Zellen legen sich aneinander und bilden so durchgehende Kanäle. Knopfartige Strukturen, die als Fixation der Intermediärfilamente dienen werden als Desmosomen bezeichnet. Hemidesmosomen sind ähnlich aufgebaut.