

1. Zellphysiologie

Sheldon: „Was ist Physik? Physik wird von dem altgriechischen Wort »Physika« abgeleitet. »Physika« bedeutet »die Wissenschaft von den natürlichen Dingen«. Und genau dort im antiken Griechenland soll unsere Geschichte beginnen. Es ist ein warmer Sommerabend ca. 600 v. Christus, du bist zum Einkaufen auf dem Markt – oder der »Agora« – und du siehst hinauf zum nächtlichen Himmel und da, einige der Sterne scheinen sich zu bewegen. Und deswegen nennst du sie »Planeten« – oder »Wanderer«.“

Penny: „Hat das irgendwas zu tun mit dem, was Leonard macht?“

Sheldon: „Das ist der Beginn unserer 2600 Jahre währenden Reise.“

The Big Bang Theory

Ganz so weit müssen wir zwar nicht zurück, dennoch solltet ihr euch zu Beginn eurer Reise durch die Physiologie klarmachen, was Physiologie eigentlich ist. Und dafür ist es unvermeidlich, dass wir einige Grundlagen klären, auch wenn sie vielleicht schon aus Biologie oder Chemie bekannt sein könnten. Und falls sich jemand – wie Penny – fragt: „Hat das irgendwas zu tun mit den anspruchsvollen Themen, die später kommen?“, Dieses Seminar dient als Voraussetzung für alle späteren Themenkomplexe. Nur wer hier alles versteht, hat gute Chancen, die späteren Kapitel vollständig zu durchschauen.

Übrigens:

Auch „Physiologie“ kommt aus dem Altgriechischen und leitet sich von „physis“ und „logos“ ab, was so viel wie „Naturkunde“ bedeutet.

Kevin de Silva

1.1 Diffusion	2
1.2 Transport	8
1.3 Membranpotential.....	13
1.4 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle	18
1.5 Aktionspotential.....	21
1.6 Signalwege über die Membran	25

1.1 Diffusion

Fast jeder Prozess, der in unserem Körper abläuft, entsteht durch den Transport von Teilchen, häufig Ionen. Die einfachste Form des Transports ist die Diffusion, bei der die Teilchen passiv entlang eines Konzentrationsunterschiedes fließen.

Doch welche Ionen sind im Menschen eigentlich vorherrschend?

Ionenkonzentrationen und Gradienten

Zu den relevanten Ionen im menschlichen Körper gehören Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- und HCO_3^- (Bikarbonat).

Im Extrazellularraum (außerhalb der Zelle) und im Intrazellularraum (innerhalb der Zelle) liegen diese Ionen jedoch nicht in gleicher Konzentration vor (sh. Abb. 1.1).

Merke:

	Extrazellulär:	Intrazellulär:
Na^+ :	150 mmol/L	10 mmol/L
K^+ :	4 mmol/L	150 mmol/L
Ca^{2+} :	2 mmol/L	100 nmol/L
Cl^- :	100 mmol/L	10 mmol/L
HCO_3^- :	24 mmol/L	20 mmol/L

Verhältnisse:

Na^+ :	15:1
K^+ :	2:75
Ca^{2+} :	20.000:1
Cl^- :	10:1

Gradienten. Betrachtet man die absoluten Zahlen, sieht man, dass Calcium mit Abstand am wenigsten vorhanden ist. Das Verhältnis des Calciumunterschiedes ist jedoch enorm. Calcium liegt extrazellulär in einer Konzentration von 2 Millimol / L ($= 2 \times 10^{-3}$ M) vor, intrazellulär in einer Konzentration von 100 Nanomol / L ($= 100 \times 10^{-9}$ M $= 10^{-7}$ M). Das Verhältnis beträgt damit 20.000:1 und ist von den genannten Ionenverhältnissen mit Abstand das größte. Calcium besitzt also einen besonders großen Konzentrationsgradienten.

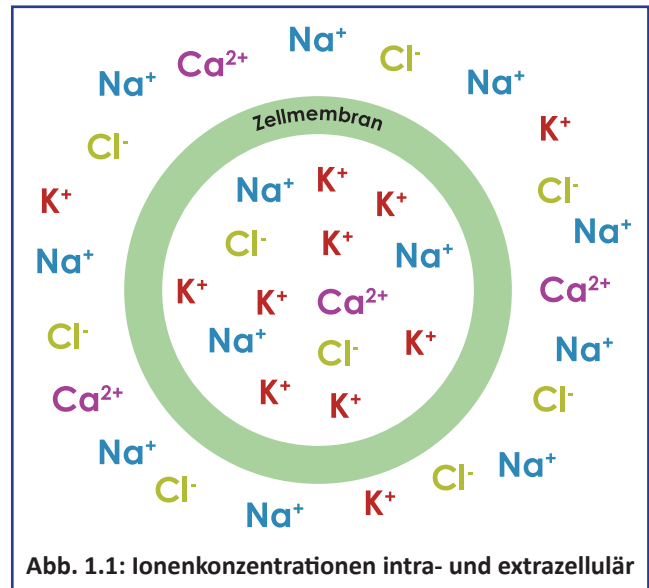


Abb. 1.1: Ionenkonzentrationen intra- und extrazellulär

Merke:

Als Konzentrationsgradienten bezeichnet man den Konzentrationsunterschied eines Stoffes.

Ein Konzentrationsgradient stellt immer eine Triebkraft dar. Triebkräfte sind Kräfte, die Energie für eine Vielzahl von Prozessen im Körper bereitstellen. Je höher der Konzentrationsgradient eines Ions, desto größer dessen Triebkraft. Es verwundert daher sicher nicht, dass viele wichtige Abläufe im Körper, wie beispielsweise die Freisetzung von Neurotransmittern in Nervenzellen, durch Calcium gesteuert werden.

Übrigens:

Die exakten Konzentrationen dieser Ionen schwanken je nach Zelltyp, Aktivität der Zelle und Individuum. Die Grenzwerte, zwischen denen die Ionenkonzentrationen physiologischerweise schwanken, hängen unter anderem auch von der Messmethode ab. Daher finden sich in unterschiedlichen Büchern auch unterschiedliche Werte. Wir haben uns hier für charakteristische und leicht zu lernende Werte entschieden.

Anionenlücke. Laut dem Prinzip der **Elektroneutralität** muss innerhalb einer Elektrolytlösung immer Elektroneutralität herrschen. Das bedeutet, dass es gleich viele positiv wie negativ geladene Teilchen

geben muss. Betrachten wir nun die extrazelluläre Ionenverteilung, fällt auf, dass mehr positive Ionen (Kationen) als negative Ionen (Anionen) aufgelistet sind. Diese sogenannte Anionenlücke kann durch die Anwesenheit weiterer – nicht gemessener – Anionen erklärt werden. Dazu gehören Phosphat, Sulfat und Laktat. Die Anionenlücke errechnet sich durch:

$$\text{Anionenlücke} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Proteine. Ein ähnliches Phänomen stellt sich ein, wenn man die Ionenverteilung in der Zelle betrachtet. Auch hier scheint es einen Überschuss positiver Teilchen zu geben. Die Lösung für dieses Problem stellen die intrazellulären Proteine dar. Im Cytosol einer lebenden Zelle herrscht im Normalfall ein pH-Wert von etwa 7. Bei diesem pH-Wert liegen Proteine vorwiegend als Anionen vor. So kann also auch intrazellulär Elektroneutralität gewahrt werden.

Vom random walk zur Diffusion

Brown'sche Molekularbewegung. 1827 entdeckte der Botaniker Robert Brown, als er Pollen in einem Wassertropfen mikroskopierte, dass diese unregelmäßig zuckende Bewegungen machten. Etliche Jahre später erkannten andere Wissenschaftler, darunter Einstein und Perrin, dass dahinter nicht etwa eine vormals vermutete Lebenskraft der Teilchen steckt, sondern ein Prozess, der heute als Brown'sche Molekularbewegung bekannt ist: Moleküle und Atome bewegen sich zufällig im Raum mit einer Intensität, die temperaturabhängig ist. Was steckt dahinter?

Stellen wir uns vor, wir befinden uns in einem Fußballstadion voller Menschen und werfen einen Luftballon auf die Menschenmenge. Die Menschen, gut gelaunt wie sie sind, werden den Luftballon immer weiter schlagen. Immer, wo der Luftballon landet, schlägt der Mensch, der ihn erwischt, den Ballon in eine zufällige Richtung. Der Luftballon wird also bei jedem Kontakt in eine zufällige Richtung geworfen. Statistisch gesehen sollte sich der Ballon nicht bewegen (oder anders gesagt: nicht in eine bestimmte Richtung bzw. nicht weg vom Ausgangsort bewegen), weil die Bewegung in jede Richtung gleich wahrscheinlich ist.

Betrachten wir nun basierend auf diesem Beispiel die Brown'sche Molekularbewegung von Teilchen. Unser Luftballon ist ein Ion, die Menschen sind die Moleküle, die das Medium bilden, in dem sich das Teilchen befindet (zum Beispiel Wassermoleküle). Ein Ion stößt pro Sekunde etwa 10^{21} -mal mit dem Lösungsmittelmolekül (hier: Wassermolekül) zusammen. Bei jedem

Zusammenstoß wird es in eine zufällige Richtung gestoßen. Weil das Teilchen sich also zufällig bewegt, spricht man vom **random walk** (Abb. 1.2).

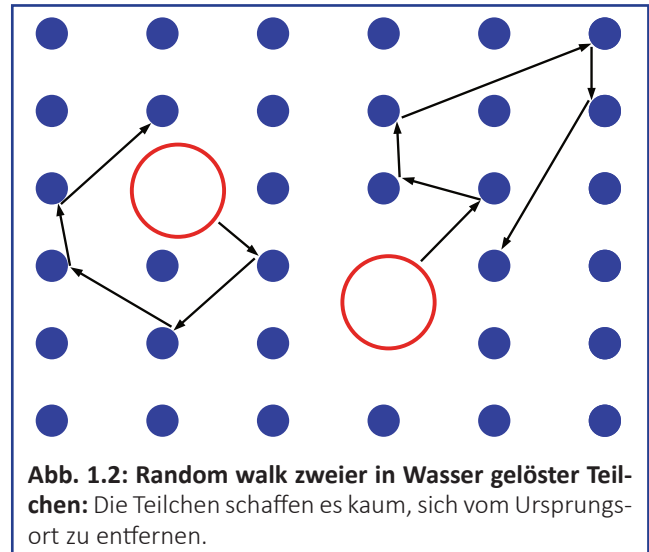


Abb. 1.2: Random walk zweier in Wasser gelöster Teilchen: Die Teilchen schaffen es kaum, sich vom Ursprungsort zu entfernen.

Diffusion. Was hat nun der random walk mit der Diffusion zu tun? Diffusion ist eine gerichtete Bewegung. Veranschaulichen kann man es sich dadurch, dass man einen Tropfen Tinte in ein Glas klares Wasser fallen lässt. Der obere Teil des Wassers, wo der Tropfen gelandet ist, färbt sich tiefblau, während das übrige Wasser immer noch klar ist. Nach einiger Zeit jedoch hat sich das gesamte Wasser gleichmäßig hellblau gefärbt.

Ist ein Teilchen in einem Medium ungleich gelöst, also in einem Teil des Mediums höher konzentriert als in einem anderen, setzt eine Art gerichtete Bewegung ein. Die Teilchen bewegen sich vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration, bis sie im gesamten Medium die gleiche Konzentration haben: **Diffusion**.

Vom random walk zur Diffusion. Wie lassen sich nun random walk und Diffusion vereinbaren? Random walk ist eine zufällige Bewegung, Diffusion eine gerichtete Bewegung.

Nehmen wir an, wir haben 1000 Teilchen im oberen Teil des Glases und 10 Teilchen im unteren Teil des Glases. Alle Teilchen bewegen sich nach der Brown'schen Molekularbewegung zufällig im Raum. Demnach besteht natürlich auch die (geringe) Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Teilchen vom oberen Teil des Glases nach unten bzw. vom unteren Teil des Glases nach oben bewegt.

Da wir oben jedoch deutlich mehr Teilchen haben als unten, ist insgesamt die Wahrscheinlichkeit, dass sich

ein Teilchen von oben nach unten bewegt, größer. Es wandern also insgesamt mehr Teilchen nach unten als nach oben.

Sind irgendwann alle Teilchen gleich verteilt, erfolgt statistisch gesehen keine Bewegung der Teilchen mehr, da die Bewegung in jede Richtung nun wieder gleich wahrscheinlich geworden ist.

Merke:

Stoffe streben stets einen Konzentrationsausgleich an.

Fick'sches Diffusionsgesetz

Natürlich kann man die Diffusion auch quantifizieren. Hierbei hilft das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz:

$$flux = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

flux [mol/s] bezeichnet die Diffusion. *F* [cm²] ist die Fläche, über welche die Diffusion erfolgt, *d* [cm] entspricht der Entfernung. *c* ist die Konzentration [mol/cm³].

Wie schon angesprochen, stellt der Konzentrationsgradient die Triebkraft für die Diffusion dar. Eine größere Fläche bietet zudem mehr Raum, auf der sich der Konzentrationsausgleich abspielen kann. Sie lässt sich mit einem „Tunnel“ vergleichen. Je größer bzw. höher der Tunnel, desto mehr Teilchen können in der

gleichen Zeit von A nach B gelangen. Die Entfernung dagegen spiegelt die Länge unseres „Tunnels“ wieder. Je länger der Tunnel, desto länger brauchen Teilchen, um von A nach B zu gelangen, was die Diffusion verlangsamt.

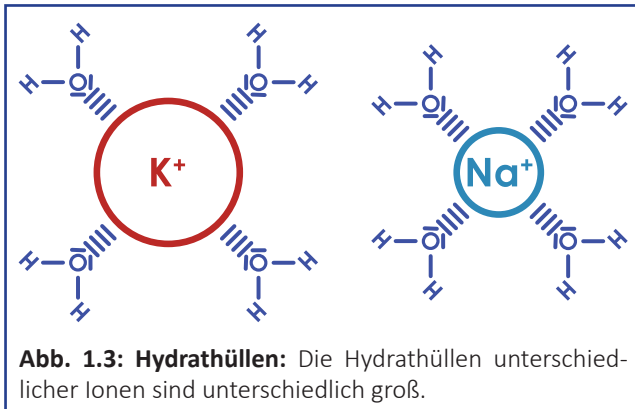
Diffusionskoeffizient. Als *D* wird der Diffusionskoeffizient (cm²/s) bezeichnet. Er sagt aus, wie gut ein bestimmter Stoff in einem bestimmten Medium diffundieren kann. Duftstoffe können in Luft beispielsweise viel besser diffundieren als in Wasser. Tinte dagegen diffundiert in Luft praktisch nicht, in Wasser dagegen sehr gut.

Hydrathülle. Die Zellen unseres Körpers werden von einer biologischen Membran umgrenzt. Sie setzt sich aus einer **Phospholipid-Doppelschicht** zusammen und ist an den Außenseiten hydrophil, innen hydrophob. Die Ionen liegen in unserem Körper in der Regel im Medium (z.B. Extrazellulärflüssigkeit, Cytosol) gelöst vor. Sie besitzen dann eine sogenannte Hydrathülle. Diese Hydrathülle entsteht dadurch, dass die geladenen Ionen Wassermoleküle (Wassermoleküle sind Dipole) durch elektrostatische Kräfte (eine sogenannte Ion-Dipol-Wechselwirkung) anziehen, bis sich eine Hülle um die Ionen gebildet hat (*sh. Abb. 1.3*).

Damit Ionen die Membran überqueren können, müssen sie ihre Hydrathülle abgeben. Dafür muss allerdings eine Dehydratationsenergie aufgewendet werden, die in der Regel sehr hoch ist. Daher passieren Ionen die Zellmembran in der Regel kaum.



Hingegen können Gase, wie Stickstoffmonoxid (NO), die keine Hydrathülle besitzen, die Zellmembran nahezu ungehindert überwinden.



Die Zellmembran ist für unterschiedliche Teilchen also nicht in gleichem Maße permeabel.

Sheldon: „Jemand war an meiner Tafel. Oh Gott, meine Tafel! Leonard! Leonard!“

Leonard: „Hey, was ist denn passiert?“

Sheldon: „Meine Gleichung! Jemand hat meine Gleichung verändert.“

Leonard: „Bist du sicher?“

Sheldon: „Natürlich bin ich mir sicher. Sieh dir die β -Funktion der Quantenchromodynamik an. Die Vorzeichen wurden geändert.“

Leonard: „Tatsache. Aber löst das nicht das Problem, das du damit hattest?“

Sheldon: „Bist du wahnsinnig? Hast du den Verstand verloren? ... Hey, das löst ja das Problem, das ich damit gehabt habe.“

The Big Bang Theory

Permeabilitätskonstante. Da die Entfernung d durch die Dicke der Membran festgelegt ist und diese im Grunde bei jeder Zelle (zumindest annäherungsweise) konstant ist, ist es sinnvoll, das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz durch Zusammenfassen von D und d zur Permeabilitätskonstanten P zu vereinfachen:

$$flux = -P \times F \times \Delta c$$

Die Permeabilitätskonstante betrachtet die unterschiedliche Diffusionsfähigkeit von Teilchen über die Zellmembran. Die Dicke ist also schon einberechnet.

Vorzeichen. Jetzt müssen wir nur noch klären, wieso die Gleichung ein negatives Vorzeichen hat: **Vorzeichen geben in der Physik eine Richtung an.** Da Diffusion die spontane Teilchenbewegung vom Ort der höheren zum Ort der niedrigeren Konzentration bezeichnet, wird das Minus verwendet.

Osmose

Die Diffusion von Wasser funktioniert nach demselben Prinzip, bedarf jedoch weiterer Erklärung. Reines Wasser hat eine Konzentration von etwa 55 mol/L. Je mehr Stoffe darin gelöst sind, desto stärker wird das Wasser verdünnt.

Stellen wir uns vor, dass zwei Kammern mit Wasser gefüllt sind. Im Wasser sind jedoch noch beliebige Teilchen gelöst, allerdings nicht in gleicher Konzentration. Die Teilchenkonzentration in Kammer B ist höher als in Kammer A. Das bedeutet, dass die Wasserkonzentration in Kammer A höher ist als in Kammer B.

Nun verbinden wir die beiden Kammern durch eine **semipermeable Membran**. Diese ist durchlässig für Wasser, nicht aber für die gelösten Teilchen.

Und so kommt es zur Osmose: Das Wasser hat das Bestreben, seinen eigenen Konzentrationsunterschied auszugleichen und diffundiert in Richtung der niedrigeren Konzentration (*sh. Abb. 1.4*). Osmose ist also nur eine besondere Form der Diffusion.

Osmotischer Druck. In unserem Beispiel würde Wasser von Kammer A in Kammer B diffundieren. Die Kraft, die die Osmose antreibt, wird **osmotischer Druck** genannt.

Durch die Diffusion von Wasser (Osmose) steigt jedoch die Höhe des Wasserstandes (die Wassersäule) in Kammer B. Dies bewirkt eine Erhöhung des sogenannten **hydrostatischen Drucks**. Er entsteht durch die zusätzliche Menge Wasser, die von oben auf die Membran drückt.

Der hydrostatische Druck wirkt dem osmotischen Druck entgegen. Mit ablaufender Osmose wird der osmotische Druck immer kleiner und der hydrostatische Druck immer größer. Sind beide Drücke gleich groß, stoppt die Osmose, auch wenn noch kein vollständiger Konzentrationsausgleich stattgefunden hat.

Der osmotische Druck Π lässt sich ausdrücken durch:

$$\Pi = c \times R \times T$$

c bezeichnet die Konzentration der Lösung, R die universelle Gaskonstante und T die absolute Temperatur in Kelvin.

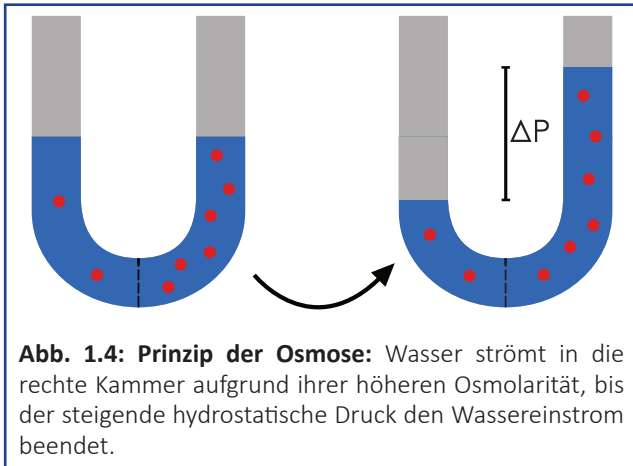


Abb. 1.4: Prinzip der Osmose: Wasser strömt in die rechte Kammer aufgrund ihrer höheren Osmolarität, bis der steigende hydrostatische Druck den Wassereinstrom beendet.

Osmolarität. Um zu quantifizieren, wie osmotisch aktiv eine Lösung ist, gibt man ihre Osmolarität bzw. osmotische Konzentration an. Die Osmolarität einer Lösung entspricht der Stoffmenge der gelösten osmotisch aktiven Teilchen pro Liter.

1 Liter Wasser, in das man 1 mol Zucker löst, hätte demnach eine Osmolarität von 1 osmol/L. 1 Liter Wasser, in das man 1 mol Speisesalz löst, hat jedoch eine Osmolarität von 2 osmol/L. Die chemische Schreibweise von Speisesalz ist NaCl. 1 mol Salz setzt sich also aus 1 mol Na⁺ und 1 mol Cl⁻ zusammen. Löst man Salz in Wasser auf, dissoziiert das Salz und die Ionen trennen sich. Man hat also insgesamt 2 mol

osmotisch aktive Teilchen (1 mol Na⁺ + 1 mol Cl⁻) pro Liter.

Das Medium mit der höheren Osmolarität entzieht dem Medium mit der geringeren Osmolarität Wasser. In unserem Fall würde das Wasser, wären die beiden Medien durch eine semipermeable Membran getrennt, vom zuckerhaltigen Medium zum salzhaltigen Medium diffundieren.

Übrigens:

Osmolarität beschreibt die Menge osmotisch aktiver Teilchen in Bezug auf ein bestimmtes Volumen, z.B. 1 osmol/Liter. Osmolalität dagegen beschreibt die Menge osmotisch aktiver Teilchen in Bezug auf ein bestimmtes Gewicht, z.B. 1 osmol/kg. Da in unserem Körper das Medium, in dem Osmose ablaufen kann, Wasser ist und 1 Liter Wasser 1 kg wiegt, sind in diesem Fall Osmolarität und Osmolalität identisch.

KLINIK: Cystische Fibrose (Mucoviszidose)

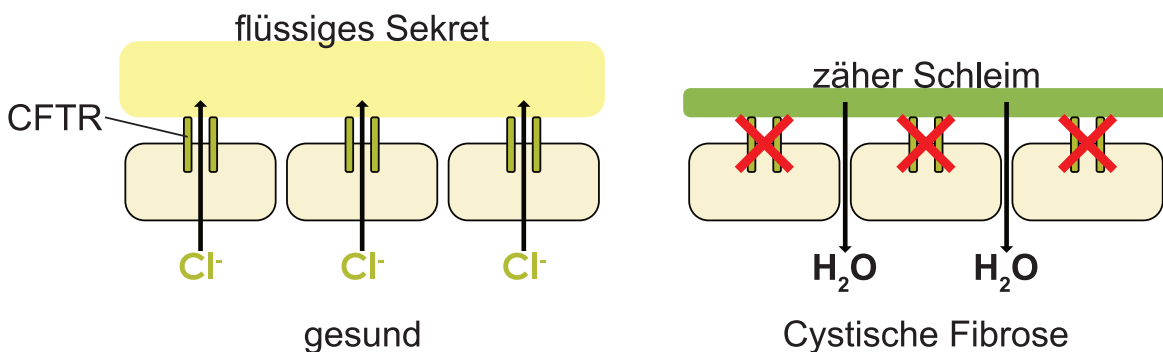
Cystische Fibrose ist eine nicht heilbare Erbkrankheit. Ein Gen auf Chromosom 7, welches für den **Chloridtransporter CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) kodiert, ist geschädigt.

In exokrinen Drüsen wird mit Hilfe des CFTR Chlorid in das Sekret transportiert. Unterbleibt dies bei Cystischer Fibrose, sinkt die Osmolarität des Sekrets.

Abb. 1.5: Cystische Fibrose:

Links: Ein intakter CFTR ermöglicht die Bildung eines dünnflüssigen Sekrets.

Rechts: Bei defektem CFTR gelangt Chlorid nicht ins Lumen. Aufgrund der erniedrigten Osmolarität im Lumen strömt Wasser aus dem Lumen zurück ins Interstitium und ein dickflüssiges Sekret entsteht.



Daher diffundiert Wasser – gemäß dem Prinzip der Osmose – aus dem Sekret zurück in die Zelle (sh. Abb. 1.5).

Verstärkt wird dies durch eine vermehrte Aufnahme von Natriumionen in die Zelle, was die Osmolarität des Sekrets zusätzlich senkt. Durch den verringerten Wassergehalt kommt es so zu einer **Viskositäts-erhöhung** des Sekrets. Bemerkbar macht sich das vor allem in Lunge, Pankreas und Samenkanälchen des Mannes. In der Lunge beispielsweise entsteht ein zäher Schleim, der nicht mehr abtransportiert werden kann, die Atmung behindert und Bakteriennistplätze begünstigt.

Therapiert wird durch Krankengymnastik, Inhalation und Medikamente.

Übrigens:

Dadurch, dass den Sekreten das Wasser entzogen wird, sind die darin enthaltenen Teilchen sehr viel konzentrierter als normal. Auffällig ist das beim Schweiß. Bereits im Mittelalter wusste man, dass Kinder mit stark salzig schmeckendem Schweiß nur eine geringe Überlebenschance haben.

Zusammenfassung:

Teilchen unterliegen der Brown'schen Molekularbewegung und streben stets den Konzentrationsausgleich durch Diffusion an. Qualitative Aussagen lassen sich mit dem Fick'schen Diffusionsgesetz treffen:

$$flux = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

Intrazellulär und extrazellulär haben wir unterschiedliche Ionenkonzentration. Der Gradient für Calcium ist dabei mit 20.000:1 besonders groß. Osmose bezeichnet die Diffusion von Wasser. Ist in zwei – durch eine semipermeable Membran getrennten – Räumen die Wasserkonzentration unterschiedlich groß, strömt Wasser in den Raum mit der geringeren Wasserkonzentration. Bei Cystischer Fibrose ist der Chloridkanal CFTR defekt. Durch niedrigere Osmolarität des Sekrets diffundiert Wasser aus dem Sekret und erhöht damit dessen Viskosität.

1.2 Transport

Wie wir bereits gelernt haben, ist die Zellmembran für Ionen aufgrund ihrer Hydrathülle ein Diffusionshindernis. Der Transport von Ionen über die Membran ist jedoch für viele Prozesse in der Zelle entscheidend und damit überlebenswichtig. Wir benötigen daher Hilfsmittel, die den Ionentransport erleichtern.

Transporter

Diese Aufgabe übernehmen Transporter. Es handelt sich bei ihnen um **integrale Membranproteine**, also Proteine, die in die Zellmembran eingebaut sind. Sie sind asymmetrisch in die Membran integriert. Das bedeutet, dass sie auf unterschiedlichen Regionen der Zellmembran einer Zelle nicht immer gleich häufig vorkommen.

Wir unterscheiden Ionenkanäle, Carrier und ATPasen, die wir im Folgenden unter die Lupe nehmen werden. Sie unterscheiden sich in Aufbau und Aktivität und erfüllen damit verschiedene Funktionen. Transporter sind in der Regel für eine bestimmte Teilchenart spezifisch (können also nur diese transportieren).

Ionenkanäle

Passiver Transport. Ionenkanäle sind das, was ihr Name vermuten lässt: Kanäle. Und als solche ermöglichen sie einen **passiven** Transport von Ionen entlang ihres Gradienten über die Membran (sh. Abb. 1.6).

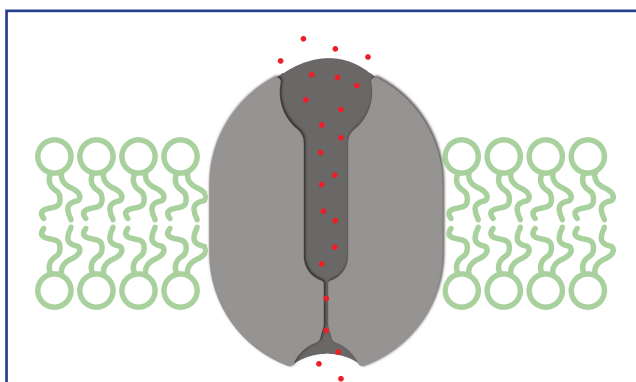


Abb. 1.6: Schema eines Ionenkanals: Ionen und Moleküle können Kanäle nutzen, um über Membran diffundieren zu können.

Das bedeutet jedoch gleichzeitig auch, dass durch einen Kanal ein Gradienten nur abgebaut werden kann, nie aufgebaut. Um einen Gradienten aufzubauen, muss nämlich Energie verbraucht werden.

Kanaleigenschaften. Die Funktionsweise eines Ionenkanals stützt sich auf drei Grundpfeiler.

1. Effektive Permeationsrate. Ionen, welche den Kanal passieren, müssen ihre Hydrathülle verlieren. Eine energetische Barriere muss also überwunden werden (das Abstreifen der Hydrathülle benötigt Energie). Das Kanalprotein bedient sich dabei eines Tricks. Es täuscht eine wasserähnliche Struktur vor, welche der Hydrathülle ähnelt. Wie die Finger einer Hand setzt sich dieser sogenannte **Selektivfilter** an der Pore des Kanals auf das Ion. Bestimmte Aminosäuren (typischerweise in der Reihenfolge Glycin-Tyrosin-Glycin) geben eine energetisch günstige Passform vor. Der Sauerstoff dieser Aminosäuren ersetzt die Hydrathülle. Theoretisch (und nur theoretisch!) ist es, als würde das Ion seine Hydrathülle nicht verlieren. Auf diese Weise können bis zu 10^7 Ionen die Membran in nur einer Sekunde überwinden ($10^7 / s$).

2. Selektivität. Viele Kanäle sind für ein Ion spezifisch. Ionen sind unterschiedlich groß. Durch die Tatsache, dass je nach Ionenkanal der Selektivfilter unterschiedlich weit ist, kann nur eine bestimmte Ionensorte den Kanal passieren. Na^+ kann beispielsweise einen K^+ -Kanal nicht passieren, weil die Pore zu groß ist (K^+ ist größer als Na^+) und der Selektivfilter nicht ansetzen kann (sh. Abb. 1.7).

Die Selektivität beträgt 10^3 . Das bedeutet, dass bei 10^3 Ionen, die den Kanal passieren, lediglich ein Ion fehlerhaft durchkommt.

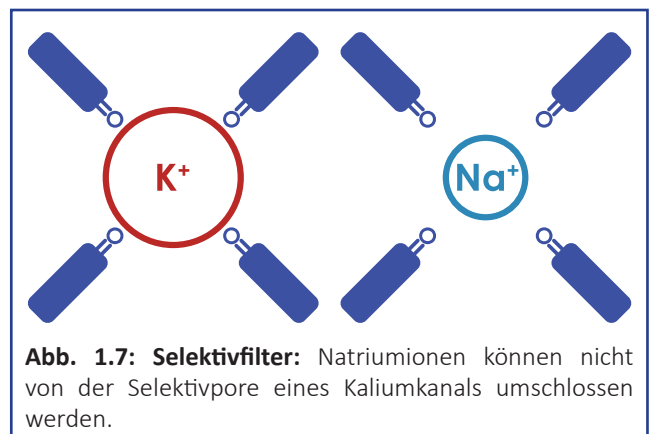


Abb. 1.7: Selektivfilter: Natriumionen können nicht von der Selektivpore eines Kaliumkanals umschlossen werden.

3. Schaltung / Tor. Kanalproteine können durch verschiedene Stimuli (chemisch, elektrisch und/oder mechanisch) geöffnet oder geschlossen werden, indem Transmembran-Helices, also bestimmte Abschnitte der Peptidkette des Kanals, die durch die Membran verlaufen, verlagert werden. Eine Schaltung dauert in der Regel 10^{-3} s. Die Schaltung von Ionenkanälen wird oft auch als **Gating** bezeichnet.

Die Effizienz eines Kanals ist durch seine ausgeklügelte Struktur also sehr bemerkenswert. Er ist sowohl in der Lage eine hohe Permeationsrate als auch eine präzise Selektivität zu gewährleisten.

Übrigens:

Es gibt nicht nur Ionenkanäle, die speziell für eine Ionensorte permeabel sind, sondern auch unspezifische Kationen- bzw. Anionenkanäle. Diese lassen alle Ionen der gleichen Ladung (also entweder Kationen oder Anionen) passieren. Das ermöglichen sie durch einen Ladungsring, der die Pore umgibt. Ein Anionenkanal besitzt einen Ring aus positiven Ladungen, der Kationen abstößt. Ein Kationenkanal besitzt einen Ring aus negativen Ladungen, der Anionen abstößt.

Aquaporine

Aquaporine sind besondere Kanalproteine, die den Transport von Wasser über eine Membran ermöglichen. Die polaren Wassermoleküle können Lipidmembranen ohne Hilfe nämlich nicht (bzw. nur sehr eingeschränkt) überwinden. Aquaporine sind (wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß) in fast allen Zellen vorhanden. Eine Ausnahme stellen beispielsweise bestimmte Tubulusepithelzellen in der Niere dar, die wasserundurchlässig sind.

In unserem Körper gibt es keine aktiven Transportmechanismen für Wasser. Die einzige Möglichkeit, Wasser in eine bestimmte Richtung zu transportieren, ist es daher, einen osmotischen Gradienten aufzubauen. Erhöht man am Zielort die Osmolarität, indem man osmotisch aktive Teilchen dorthin transportiert, kann Wasser durch Aquaporine nachströmen (Osmose).

Carrier

Merke:

Man unterscheidet:

- Symporter
- Antiporter
- Uniporter

Im Gegensatz zu Ionenkanälen ermöglichen Carrierproteine den Transport auch gegen einen Gradienten. Während durch Ionenkanäle die Teilchen lediglich durchdiffundieren, durchlaufen Carrier beim Transport eine Konformationsänderung. Das kostet Zeit. Sie arbeiten daher wesentlich langsamer.

Symporter und Antiporter. Symporter und Antiporter sind in der Lage, Stoffe gegen ihren elektrochemischen Gradienten zu transportieren. Wie wir gelernt haben, verbrauchen alle Transportprozesse, die gegen einen Gradienten ablaufen, Energie. Carrier koppeln diesen Prozess daher mit einem zweiten Transportvorgang, der seinem Gradienten folgt und daher freiwillig abläuft.

Das Prinzip ähnelt dem einer Mühle. Die Energie des Flusses versetzt das Rad der Mühle in Bewegung. Die auf die Mühle übertragene Energie kann dann genutzt werden, um beispielsweise Getreide zu mahlen.

Bei Symportern und Antiportern wird die Energie beim Transport eines Stoffes entlang seines Gradienten ausgenutzt, um einen zweiten Stoff entgegen seinen Gradienten zu transportieren.

Bei **Symportern** werden die Stoffe in die gleiche Richtung transportiert, bei **Antiportern** in entgegengesetzte Richtungen. In beiden Fällen handelt es sich um einen **Kotransport**, da zwei oder mehr Stoffe transportiert werden.

Wie kann man sich diesen Transport bildlich vorstellen? Sowohl bei Symportern als auch bei Antiportern docken zuerst beide Stoffe an. Anschließend dreht sich das Protein um 180° und entlässt die Bindungspartner wieder (*sh. Abb. 1.8*).

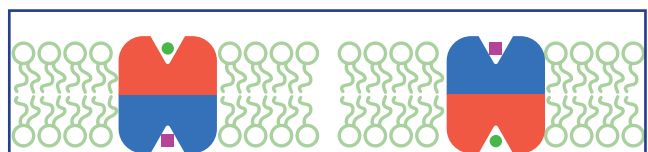


Abb. 1.8: Funktionszyklus eines Antiporters: Nachdem der Antiporter seine Liganden gebunden hat (*links*), dreht er sich um 180° und entlässt sie wieder (*rechts*).

Uniporter. Uniporter zählen zwar auch zu den Carriern, unterscheiden sich aber von Symportern und Antiportern, weil sie nur den Transport in Richtung eines Gradienten ermöglichen. Sie verändern die Konformation des Moleküls, sodass dieses leichter über die Membran diffundieren kann. Man spricht von **vereinfachter Diffusion**.

Ein Beispiel für Uniporter wären GLUT (**glucose t**ransporter). Wie der Name schon andeutet, handelt

es sich dabei um Glucose-Transporter, die in vielen Zellen dafür zuständig sind, Glucose aufzunehmen. Es gibt unterschiedliche Typen von GLUT. GLUT4 wird zum Beispiel in Anwesenheit von Insulin in die Zellmembran eingebaut. Auf diese Weise senkt Insulin den Blutzuckerspiegel.

Sättigung. Carrier (und Pumpen) unterscheiden sich dadurch von Ionenkanälen, dass sie gesättigt werden können. Steigert man die Konzentration der Substrate, steigt anfangs auch die Transportrate. Je höher die Konzentration, desto mehr können die Transportproteine transportieren. Irgendwann ist jedoch eine Konzentration erreicht, bei der die Carrier und Pumpen nicht mehr schneller arbeiten können. Sie sind dann gesättigt. Die Transportrate bleibt nun konstant, auch wenn man die Konzentration noch weiter erhöht.

Pumpen

Aktiver Transport. Bei Pumpen handelt es sich um Proteine, die Stoffe **aktiv** über die Membran transportieren können. Sie verbrauchen dafür Energie in Form von ATP. Das Prinzip der Pumpe soll an ihrem prominentesten Vertreter, der **Na⁺/K⁺-ATPase**, erläutert werden.

Schleusenprinzip. Die Na⁺/K⁺-ATPase funktioniert nach dem **2-Gate-Schleusenprinzip** (sh. Abb. 1.9). Wenn die Pumpe ATP gebunden hat, ist Gate 1 geöffnet, wodurch 3 Natriumionen aus dem Zellinneren aufgenommen werden können. ATP wird dann in

ADP und P gespalten, wobei nur der Phosphatrest gebunden bleibt. Dadurch schließt Gate 1. Na⁺ ist damit zwischen Gate 1 und Gate 2 festgesetzt (Na⁺-Okklusion). Die Pumpe durchläuft nun eine Konformationsänderung, wodurch sich Gate 2 öffnet und das Natrium in den Extrazellulärraum entlassen werden kann. Durch das immer noch geöffnete Gate 2 gelangen nun zwei Kaliumionen in die Pumpe, bevor Gate 2 schließt. Dabei wird der Phosphatrest wieder abgegeben. Das Öffnen von Gate 1, wodurch Kalium ins Zellinnere abgegeben wird, ist nun wieder mit der Bindung von ATP verbunden. Im Anschluss wird wieder Natrium aufgenommen. Dieser Zyklus kann – solange ATP vorhanden ist – unbegrenzt ablaufen.

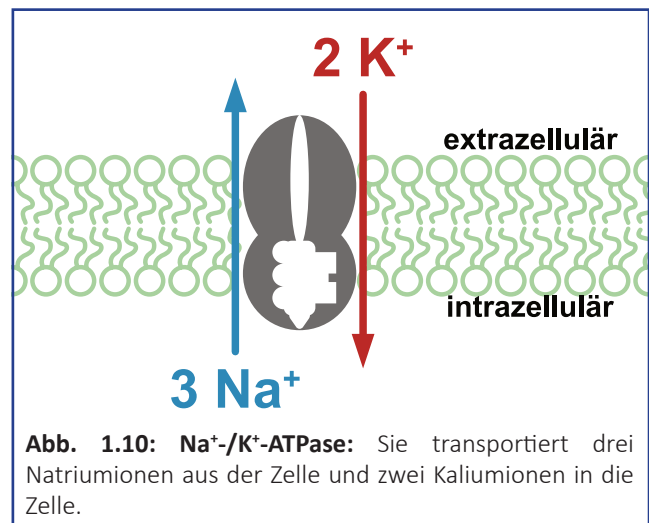
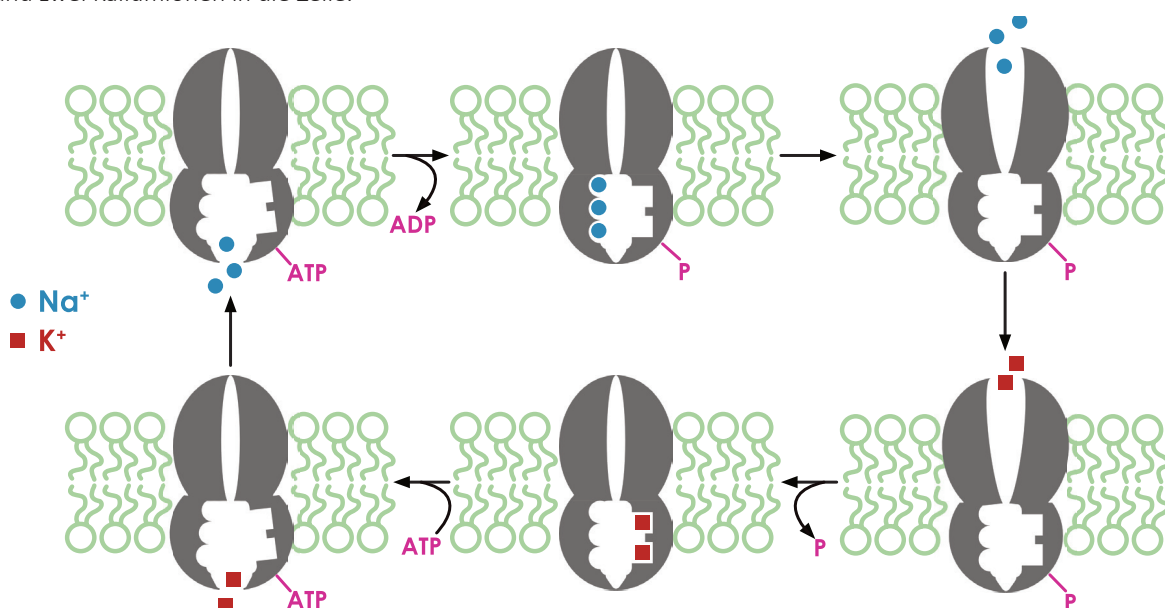


Abb. 1.9: Arbeitszyklus einer Na⁺/K⁺-ATPase: Die Pumpe transportiert unter ATP-Verbrauch drei Natriumionen aus der Zelle und zwei Kaliumionen in die Zelle.



Merke:

Die Na^+/K^+ -Ionenpumpe transportiert unter ATP-Verbrauch 3 Na^+ nach außen, 2 K^+ nach innen.

Stimuliert wird der Vorgang durch entsprechende Änderung der Na^+ - und K^+ -Konzentration. Ein durch andere Transporter verursachter Ausstrom von Kalium beispielsweise erhöht die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, um das Kalium wieder zurück in die Zelle zu transportieren. Weil die Pumpe so essentiell ist, um den Natrium- und Kaliumgradienten aufrechtzuerhalten, kommt sie auf praktisch allen Zellen unseres Körpers vor.

Da ein Durchlauf dieses Zyklus Zeit in Anspruch nimmt, arbeiten Pumpen wesentlich (100.000-fach) langsamer als Kanäle. Sie transportieren nur 10^2 Ionen (zur Erinnerung: Kanäle dagegen 10^7) in der Sekunde ($10^2/\text{s}$).

Übrigens:

Es gibt unterschiedliche Typen von Pumpen, die sich in ihrer Struktur unterscheiden: P-Typ-, F-Typ und V-Typ-ATPasen und ABC-Transporter. Während die P-, F- und V-Typ-ATPasen nur Ionen transportieren, können ABC-Transporter auch kleinere Moleküle transportieren. Die Na^+/K^+ -ATPase gehört zu den P-Typ-ATPasen.

Primär, sekundär und tertiär aktiver Transport

Primär aktiver Transport. Der Transport von Pumpen wird auch primär aktiver Transport genannt, weil sie ATP bei ihrem Transportmechanismus direkt verbrauchen.

Beispiel: Na^+/K^+ -ATPase

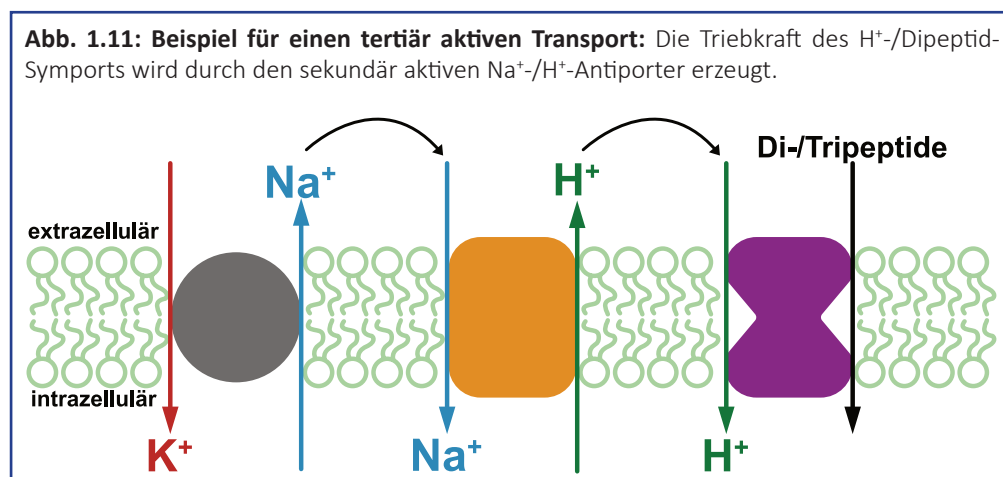
Jede Zelle verfügt über eine Na^+/K^+ -ATPase. Sie erhält die Konzentrationsgradienten für Kalium und Natrium aufrecht, die wir im ersten Thema besprochen hatten.

Sekundär aktiver Transport. Beim sekundär aktiven Transportmechanismus wird mittels Symporter oder Antiporter die elektrochemische Triebkraft eines freiwillig ablaufenden Transportprozesses genutzt, um einen anderen Stoff aktiv zu transportieren. Es wird also nicht direkt ATP verbraucht. Man spricht von sekundär aktiv, weil der Gradient des Transportprozesses, der die Energie bereitstellt, im Regelfall durch einen primär aktiven Transport erzeugt wurde.

Beispiel: $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Symporter (SGLT)

In vielen Epithelien wird die Triebkraft von Natriumionen benutzt, um Glucose in die Zelle zu transportieren. In den Nieren werden beispielsweise SGLT-Proteine (**S**odium **g**lucose **c**otransporter) genutzt, um die Glucose, die in den Urin filtriert wird, im Symport mit Natrium wieder zurück ins Blut zu transportieren.

Tertiär aktiver Transport. Auch der tertiär aktive Transport erfolgt durch Symporter und Antiporter. Es wird wieder die elektrochemische Triebkraft eines freiwillig ablaufenden Transportprozesses genutzt, um ein anderes Teilchen entgegen seines Gradienten zu transportieren. Die elektrochemische Triebkraft jedoch, die genutzt wird, wird nicht durch eine ATPase aufgebaut (wie es beim sekundär aktiven Transport der Fall ist),



sondern durch einen sekundär aktiven Transport. Das heißt: Ein sekundär aktiver Transport benutzt einen Gradienten, der durch eine ATPase aufgebaut wurde, um einen anderen Gradienten aufzubauen. Und dieser wird nun durch einen tertiär aktiven Transport genutzt.

Beispiel: H^+ -/Dipeptid-Symporter

Dieser in der apikalen Membran des Dünndarms gelegene Carrier kann mithilfe eines Protonengradienten Di- und Tripeptide in die Zelle transportieren. Dieser H^+ -Gradient jedoch wird seinerseits durch einen Na^+ -/ H^+ -Antiporter aufgebaut. Der Natriumgradient wird – wie schon erwähnt – durch eine Na^+ -/ K^+ -ATPase erzeugt (sh. Abb. 1.11).

KLINIK: Hemmstoffe der Na^+ -/ K^+ -ATPase

Bei einer Herzinsuffizienz werden häufig **Digitalis-Präparate** wie Quabain (= g-Strophantin) eingesetzt. Diese hemmen die Na^+ -/ K^+ -ATPase. Durch die reduzierte Aktivität dieser Ionenpumpe verbleibt mehr Natrium innerhalb der Zelle und außerhalb der Zelle findet sich weniger Natrium als üblich. Der Na^+ -Gradient ist also geringer. Eben jenes Konzentrations-

gefälle wird allerdings von einem Na^+ -/ Ca^{2+} -Antiporter genutzt. Er transportiert 3 Na^+ nach innen, ein Ca^{2+} nach außen. Die Triebkraft des Natriums wird also benutzt, um Calcium aus der Zelle zu schleusen. Der erniedrigte Natriumgradient sorgt nun für eine verminderte Aktivität des Antiporters. Es verbleibt mehr Ca^{2+} in der Zelle (sh. Abb. 1.12). Wie wir später noch sehen werden, sind Calciumionen eine wichtige Voraussetzung für die Muskelkontraktion. Durch die erhöhte Calciumkonzentration steigt also die Herzmuskelkraft.

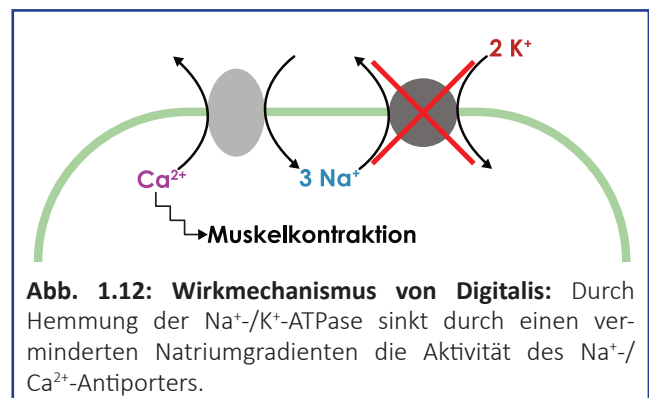


Abb. 1.12: Wirkmechanismus von Digitalis: Durch Hemmung der Na^+ -/ K^+ -ATPase sinkt durch einen verminderten Natriumgradienten die Aktivität des Na^+ -/ Ca^{2+} -Antiporters.

Zusammenfassung:

Ionenkanäle ermöglichen den passiven Transport von Ionen. Sie besitzen eine hohe Transportrate, sind für bestimmte Ionensorten selektiv und können durch verschiedene Stimuli geöffnet oder geschlossen werden.

Symporter, Antiporter und Uniporter sind Carrier. Symporter transportieren zwei Teilchen (oder mehr) in die gleiche Richtung, Antiporter in entgegengesetzte Richtung. Uniporter erleichtern die Diffusion eines Teilchens.

Pumpen dienen dem aktiven Transport. Die Na^+ -/ K^+ -Ionenpumpe transportiert unter ATP-Verbrauch 3 Na^+ nach außen, 2 K^+ nach innen.

Primär aktiver Transport verbraucht ATP. Beim sekundär aktiven Transport wird die Triebkraft eines Teilchens genutzt, um ein anderes entgegen des Gradienten zu transportieren. Tertiär aktiver Transport nutzt die Triebkraft eines Teilchens, die durch einen sekundär aktiven Transport hergestellt wurde, um ein anderes Teilchen entgegen seines Gradienten zu transportieren.

Digitalis-Präparate hemmen die Na^+ -/ K^+ -ATPase und erhöhen so indirekt die Calciumkonzentration. Dadurch steigt die Kontraktionskraft des Herzens.

1.3 Membranpotential

Kondensator

Geht man von der rein fiktiven Modellvorstellung aus, dass in Zellen bzw. an Membranen ein stationärer Zustand herrscht (keine Ionenkanäle, Carrier oder Pumpen), entspricht die Zelle bzw. die Membran einem Kondensator.

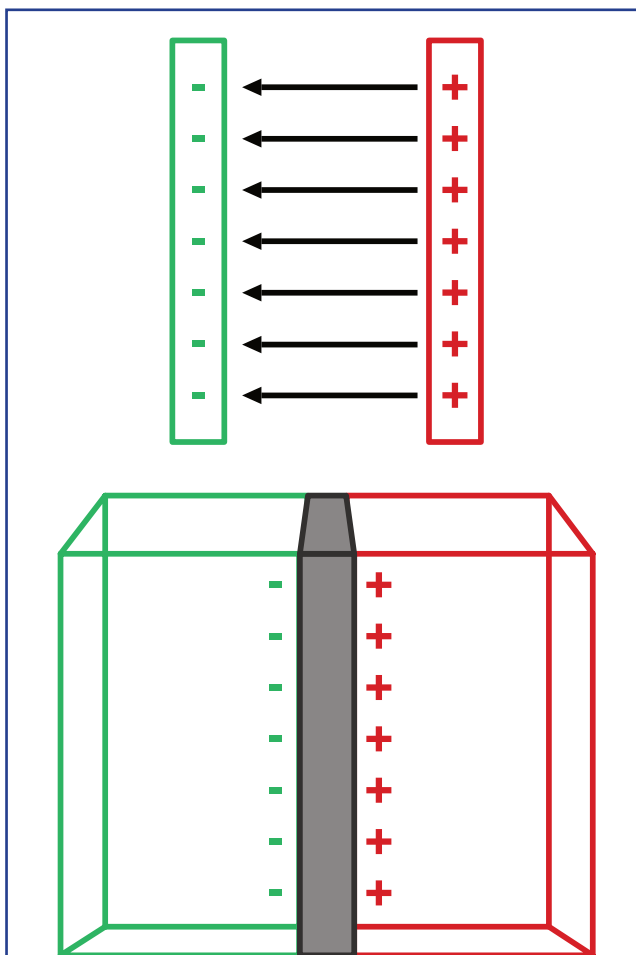


Abb. 1.13: Schema eines Kondensators:

Oben: Wird eine Gleichspannung angelegt, laden sich die beiden Platten gegenpolig auf. Dadurch entsteht einerseits eine Spannung zwischen den beiden Platten (Ladungsunterschied), andererseits entsteht aber auch ein elektrisches Feld (durch die Pfeile dargestellt).

Unten: Auch die Zellmembran kann als Kondensator wirken, indem die beiden Seiten der Membran unterschiedlich geladen werden. Auch so entsteht eine Spannung.

Ein Kondensator ist ein passives Bauelement mit der Fähigkeit, elektrische Ladung und dadurch Energie zu speichern. Ein Plattenkondensator besteht aus zwei

parallel stehenden Metallplatten, welche durch einen Isolator getrennt sind. Wird zwischen den beiden Platten eine Spannung erzeugt, dann sammeln sich auf den Metallplatten negative bzw. positive Ladungen. Dazwischen entsteht ein elektrisches Feld (sh. Abb. 1.13).

In der Zelle nimmt die Zellmembran die Funktion des Isolators ein. Intra- und extrazelluläres Milieu entsprechen den beiden Metallplatten. Entlang der Zellmembran sammeln sich in Ruhe intrazellulär negative und extrazellulär positive Ladungen. Das entstehende Potential ließe sich dann beschreiben durch:

$$\Delta V = \frac{Q}{C}$$

Dabei steht ΔV für die Spannung, Q für das Potential und C für die Kapazität des Kondensators. Die Kapazität ist eine Größe, die vom Aufbau des Kondensators abhängt.

Triebkräfte

Wie bereits erwähnt ist ein stationärer Zustand jedoch nur ein Fantasieprodukt. Ausschlaggebend für das Zustandekommen eines Membranpotentials ist das sogenannte Diffusionspotential. Grundlage für die Entstehung dieses Diffusionspotentials ist die ungleiche Verteilung einer Ionenart intra- und extrazellulär, wobei die Zellmembran für dieses Ion durch Transportproteine selektiv permeabel ist.

Betrachten wir dies einmal am Beispiel von Kalium und gehen davon aus, dass die Zelle ausschließlich für Kalium permeabel ist.

Chemische Triebkraft. Intrazellulär finden sich 150 mmol/l Kalium, extrazellulär dagegen nur 4 mmol/l. Wir haben also einen **Konzentrationsgradienten**. Die Kaliumionen diffundieren nun entlang des Gradienten nach außen. Weil Kalium positiv geladen ist, wandern positive Ladungen nach außen. Die Ladung der Zelle wird dadurch immer negativer, während der Extrazellulärraum eine positivere Ladung erhält. Eine **Potentialdifferenz** baut sich auf. Und eben jene Potentialdifferenz ist es, die wir als elektrische Spannung oder Membranpotential bezeichnen.

Elektrische Triebkraft. Nun gibt es nicht nur eine **chemische Triebkraft** (Konzentrationsgradient), sondern auch eine **elektrische Triebkraft** (Potentialdifferenz). Aufgrund der Potentialdifferenz (der Extrazellulärraum ist positiver geladen als der Intrazellulärraum), wird das positiv geladene Kalium vom

Extrazellulärraum abgestoßen und vom Intrazellulär-
raum angezogen. Die elektrische Triebkraft bewirkt
also einen Einstrom von Kalium.

Je mehr Kalium wegen der chemischen Triebkraft nach
außen diffundiert, desto stärker wird die elektrische
Triebkraft und desto mehr Kalium diffundiert wieder
nach innen.

Merke:

Ob und wohin ein Ion diffundiert, hängt von
seinem elektrochemischen Gradienten ab.
Dieser setzt sich aus dem Konzentrations-
unterschied und dem Ladungsunterschied
zusammen.

Gleichgewichtszustand. Ein Gleichgewichtszustand
ist erreicht, wenn genauso viele Kaliumionen aufgrund
der chemischen Triebkraft nach außen diffundieren
wie wegen der elektrischen Triebkraft nach innen (*sh.*
Abb. 1.14).

Dies lässt sich auch mathematisch betrachten. Dabei
gilt:

Triebkraft der Diffusion (chemischer Gradient)

$$-R \times T \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

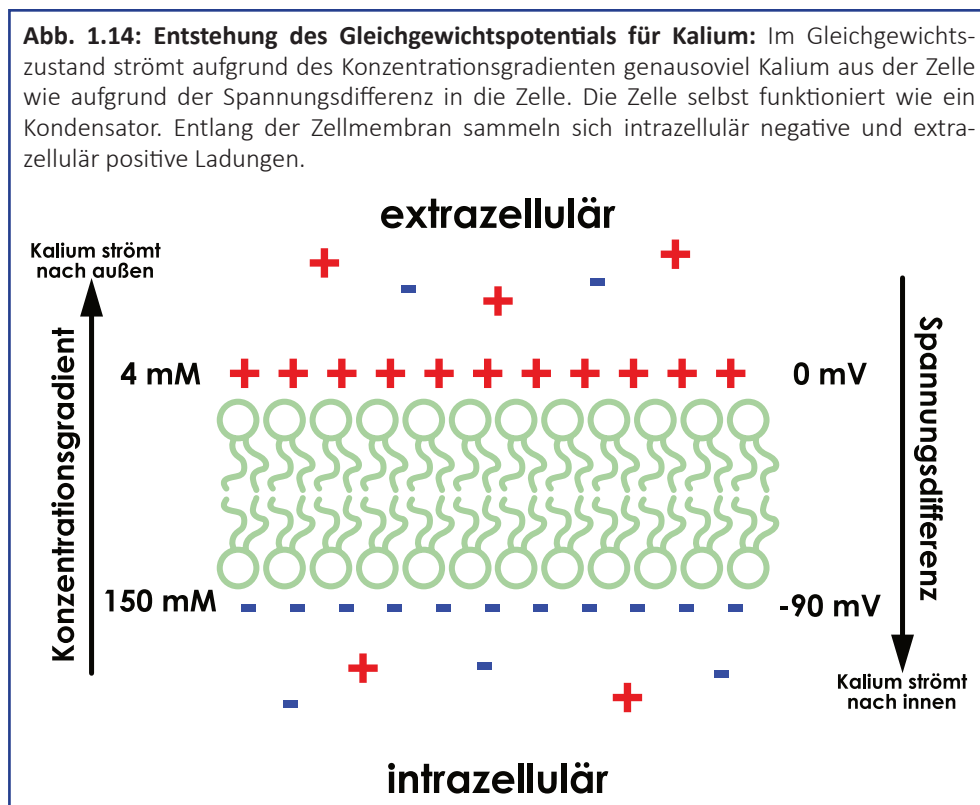
R ist die allgemeine Gaskonstante, T die absolute
Temperatur in Kelvin. $\ln(X_o/X_i)$ quantifiziert das Ver-
hältnis der Ionenkonzentration außen zu innen: $[X_o]$
steht für die extrazelluläre, $[X_i]$ für die intrazelluläre
Konzentration; „o“ steht für „outside“, „i“ für „inside“.

Triebkraft des elektrischen Drifts (elektrischer Gradient)

$$-z \times F \times U$$

F ist die Faradaykonstante und z die Valenz der Ladung.
 K^+ ist beispielsweise nur einfach positiv geladen. Seine
Valenz beträgt 1. Ca^{2+} dagegen ist zweifach positiv ge-
laden. Seine Valenz beträgt 2. Je höher die Valenz eines
Ions, desto stärker ist dessen elektrischer Gradient
also. U gibt die Spannung, also die Potentialdifferenz
an, die letztlich ausschlaggebend für den elektrischen
Gradienten ist.

Gleichgewichtspotential. Ist ein Gleichgewichts-
zustand erreicht, sind chemische und elektrische





Triebkraft, wie bereits erwähnt, identisch. Man kann die beiden Formeln dann gleichsetzen:

$$-R \times T \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]} = -z \times F \times U$$

Durch Gleichsetzen und Auflösen nach **U** ergibt sich die **Nernst'sche Gleichung**. **U** wird in der Regel durch **E** ersetzt (**E** für equilibrium potential = Gleichgewichtspotential).

$$E = \frac{R \times T}{z \times F} \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Durch Zusammenfassen der Konstanten ergibt sich die etwas einfachere Version:

Merke:

$$E = \frac{61mV}{z} \times \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Merke:

Für jeden Konzentrationsgradienten eines Ions X gibt es ein energetisch äquivalentes Gleichgewichtspotential, das sich mit der Nernst-Gleichung berechnen lässt.

Als Faustregel gilt dabei: Bei einem einfach geladenen Kation (Na^+ , K^+) entspricht ein Konzentrationsverhältnis von 10:1 etwa |60| mV. Ist die Konzentration eines Kations extrazellulär größer als intrazellulär, ist das Gleichgewichtspotential positiv. Ist dagegen die intrazelluläre Konzentration größer, ist das Gleichgewichtspotential negativ.

Das Gedankenmodell, das wir für Kalium gesponnen haben, lässt sich natürlich auch auf alle anderen Ionen anwenden.

Setzt man die entsprechenden Konzentrationen ein, ergibt sich etwa:

$$\begin{aligned} E(\text{K}^+) &= -90,1 \text{ mV} \\ E(\text{Na}^+) &= +61 \text{ mV} \\ E(\text{Cl}^-) &= -61 \text{ mV} \\ E(\text{Ca}^{2+}) &= +131 \text{ mV} \end{aligned}$$

Die Gleichgewichtspotentiale können wir nutzen, um Aussagen über die elektrochemische Triebkraft eines

Ions zu treffen. Als Faustregel können wir uns dabei merken: Je weiter das Membranpotential vom Gleichgewichtspotential eines Ions entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions. Wir können uns vorstellen, dass jedes Ion das Membranpotential an das eigene Gleichgewichtspotential angleichen „will“. Im Ruhezustand der Zelle ist diese besonders für Kalium und Chlorid permeabel. Deshalb ist auch das Ruhepotential der Zelle meistens bei etwa -90 mV. Im Ruhezustand der Zelle hat beispielsweise Natrium eine sehr hohe Triebkraft. Denn das Gleichgewichtspotential von Natrium ist mit +61 mV sehr weit vom Ruhepotential entfernt und hat deshalb eine sehr hohe Triebkraft. Öffnen sich Natriumkanäle, will Natrium das Membranpotential der Zelle also von -90 mV auf +61 mV anheben. Weil Natrium positiv geladen ist, muss es, um das Potential anzuheben, in die Zelle strömen.

Die Gleichgewichtspotentiale können wir also nicht nur nutzen, um eine Aussage über die Triebkraft zu treffen, wir können uns auch herleiten, ob ein Ion in die Zelle diffundieren will oder aus ihr heraus, indem wir betrachten, ob ein Ion das Membranpotential anheben oder absenken möchte.

Merke:

Je weiter das Membranpotential vom Gleichgewichtspotential eines Ions entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions.

Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung. Das **Membranpotential** beschreibt das aktuelle Potential einer Zelle. Eine Zelle ist im Normalfall ja nicht nur für ein Ion permeabel sondern für mehrere. Alle Ionen, für die die Zelle in ihrem aktuellen Zustand permeabel ist, tragen zum Membranpotential bei.

Im Ruhezustand ist die Zelle besonders für Kalium und Chlorid permeabel, aber kaum für Natrium und Calcium. Deshalb liegt das sogenannte **Ruhepotential** der meisten Zelle bei etwa -90 mV und damit nahe am Gleichgewichtspotential von Kalium und Chlorid.

Die Permeabilität der Zellmembran für ein Ion hängt von der Anzahl an offenen bzw. aktiven Transportproteinen ab. Im Ruhezustand der Zelle sind beispielsweise besonders viele Kalium- und Chloridkanäle geöffnet, die meisten Natrium- und Calciumkanäle sind aber zu.

Howard: „Bist du mit der Drake-Gleichung vertraut?“

Sheldon: „Die, die die Wahrscheinlichkeit abschätzt, Kontakt mit Wesen von einem anderen Planeten aufzunehmen, indem man das Produkt einer zunehmenden restriktiven Serie von fraktionalen Werten berechnet, wie die Sterne mit Planeten und jene Planeten, auf denen sich Leben entwickeln könnte? N mal R mal FP mal NE mal FL mal FI mal FC mal L?“

(Stille)

Howard: „Genau die. Man kann sie modifizieren, um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der wir heute Abend Sex haben werden, in dem man die Anzahl der Single-Frauen in Los Angeles, die Zahl derer, die uns attraktiv finden könnten und den, wie ich ihn nenne Wolowitz- Koeffizienten multipliziert.“

The Big Bang Theory

Zum Glück beschäftigen wir uns mit weitaus trivialeren Problemen. Unsere Formel ist daher nicht ganz so kompliziert wie die von Sheldon erwähnte Drake-Gleichung:

Mit der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung können wir das Membranpotential einer Zelle berechnen. Sie ist eine Modifikation der Nernst-Gleichung, bei der wir die Gleichgewichtspotentiale der wichtigsten Ionen in Relation zu ihrer aktuellen Permeabilität setzen.

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

oder vereinfacht:

Merke:

$$E = 61mV \times \log \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$$

P steht für die Permeabilität des entsprechenden Ions. Die Konzentration des Ions wird also mit seiner Permeabilität multipliziert, um auszudrücken, wie viel das Ion zum Membranpotential beiträgt. Wie schon bei der Erklärung zum Fick'schen Diffusionsgesetz erläutert, errechnet sich P als Quotient von Diffusionskonstante und Membrandicke:

$$P = \frac{D}{d}$$

Im Ruhezustand ist P_K etwa 40fach größer als P_{Na} .

Übrigens:

Die für das Ruhepotential wichtigen Kaliumkanäle K_{ir} und K_{2p} werden in Kapitel 2 behandelt.

Euch ist vielleicht aufgefallen, dass bei Chlorid die Konzentrationen außen und innen im Zähler und Nenner vertauscht sind. Grund hierfür ist, dass Cl^- einfach negativ geladen ist. Seine Valenz ist also -1 . Die Valenz kommt in der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung – im Gegensatz zur Nernst-Gleichung – jedoch nicht vor. Dennoch will man die Valenz in die

Formel mit einbringen. Im Falle von Natrium und Kalium ist dies kein Problem. Ihre Valenz beträgt 1 und ändert damit an der Formel nichts (mal 1 oder geteilt durch 1 hat keinen Einfluss auf das Ergebnis). Bei Chlorid mit seiner Valenz von -1 ist das anders. Dieses Problem behebt man daher durch das Vertauschen von Zähler und Nenner bei Chlorid.

Ruhepotential. Die Höhe des Ruhepotential hängt von der Art der Zelle ab. Während Muskelzellen und Gliazellen ein Ruhepotential von etwa -90 mV haben, liegt das Ruhepotential vieler Neuronen bei -70 mV und ist bei Lymphozyten sogar etwa -30 mV. Verantwortlich dafür sind zum Einen abweichende Verteilungen der Ionen und zum Anderen unterschiedliche Permeabilitäten für die Ionen. Nicht jede Zelle ist mit den gleichen Transportern ausgestattet. Einige kommen nur auf bestimmten Zellen vor. Da viele dieser Transporter in den Natrium- oder Kaliumhaushalt eingreifen, kann dies zu abweichenden Ionenkonzentrationen führen. Außerdem kann sich die Aktivität dieser Transporter unterscheiden. Dies hat Einfluss auf die Permeabilität, die ja auch in die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung mit einfließt. Wenn ein Zelltyp nun also beispielsweise einen gesteigerten Transport von Natrium in die Zelle aufweist (erhöhte Permeabilität für Natrium), ist das Ruhepotential höher.

Zusammenfassung:

Kaliumionen diffundieren entsprechend ihres Konzentrationsgradienten solange nach außen, bis durch die Umverteilung der Ladung die elektrische Triebkraft – aufgrund derer Kalium nach innen diffundiert – gleich der chemischen Triebkraft geworden ist.

Für den Konzentrationsgradienten eines jeden Ions ergibt sich aufgrund dieses Mechanismus ein Gleichgewichtspotential, das durch die Nernst'sche Gleichung errechnet wird:

$$E = \frac{61mV}{z} \times \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Da an der Entstehung des Ruhepotentials von -90 mV mehrere Ionen beteiligt sind, wird diese Gleichung zur Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung erweitert:

$$E = 61mV \times \log \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$$

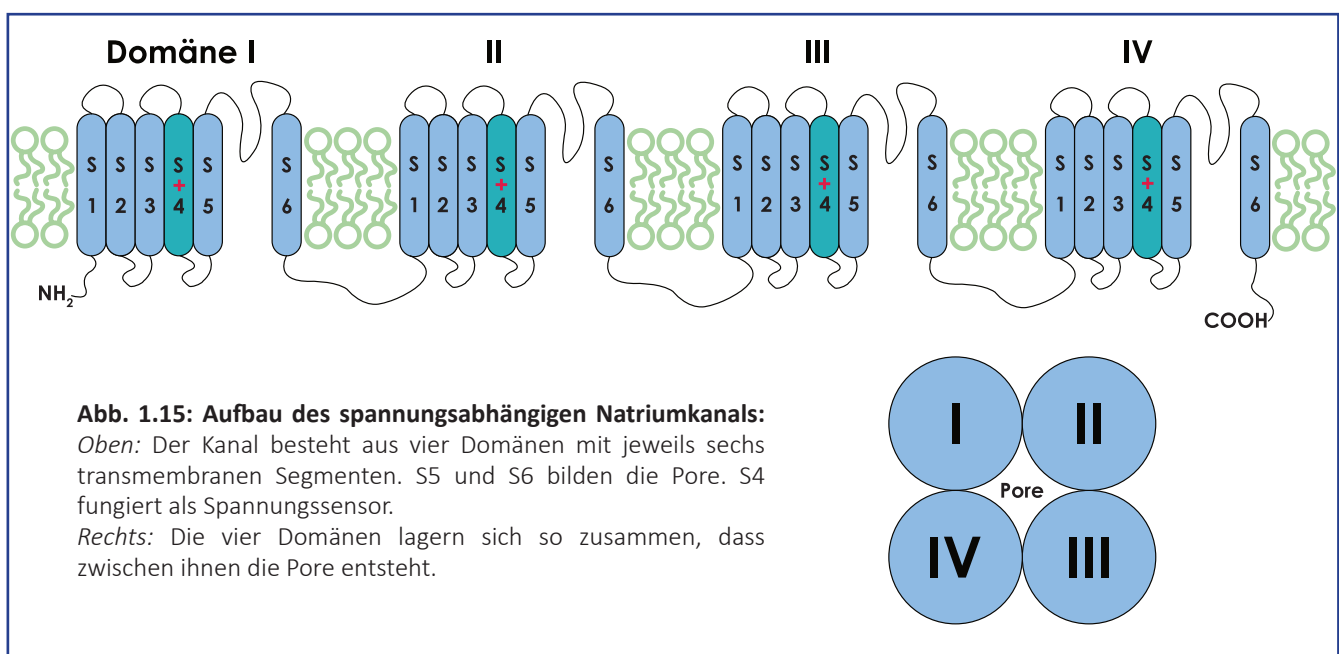
1.4 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

Die Aktivität vieler Transportproteine wird reguliert. Ein wichtiges Beispiel dafür sind spannungsgesteuerte Ionenkanäle, die uns in der Physiologie noch häufig begegnen werden. Ihre Aktivität ist abhängig vom Membranpotential. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle werden oft durch ein „v“ für „voltage“ gekennzeichnet, z.B. Na_v .

Natrium-Kanäle

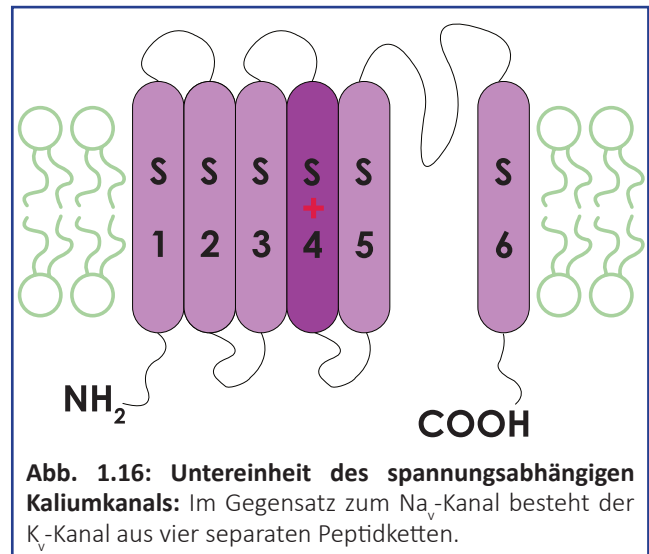
Spannungsaktivierte Natriumkanäle (Na_v) bestehen aus einer **Proteinkette**, die sich in vier miteinander verbundenen Domänen (I, II, III, IV) unterteilen lässt. Die vier Domänen sind kreisförmig angeordnet, sodass zwischen ihnen der Kanal entsteht. Jede Domäne wiederum besitzt **6 Transmembransegmente** (S1-S6). Ein Transmembransegment besteht typischerweise aus einer hydrophoben Alpha-Helix, welche die Zellmembran durchspannt. Die Pore des Kanals wird aus der Verbindung von S5 und S6 geformt.

Die N- und C-terminale Enden des Proteins (Proteine haben an einem Ende einen freien Amino-Terminus N und am anderen Ende einen freien Carboxy-Terminus C) befinden sich auf intrazellulärer Seite (sh. Abb. 1.15).



Kalium-Kanäle

Der spannungsgesteuerte Kaliumkanal (K_v) ist prinzipiell ähnlich aufgebaut. Er besteht aus **4 separaten Untereinheiten**, von denen jede aus **6 Segmenten** besteht (sh. Abb. 1.16). Der wesentliche Unterschied zum Na_v liegt also darin, dass keine kontinuierliche Peptidkette vorliegt, sondern vier einzelne.



Übrigens:

Es gibt auch Kaliumkanäle (z.B. den 2-P-Domänen-Kanal), bei denen eine Kanaluntereinheit aus nur 2 Transmembransegmenten besteht, die S5 und S6 entsprechen. Da ihnen der Spannungssensor S4 (mehr dazu gleich) fehlt, sind sie nicht spannungsgesteuert.

Calcium-Kanäle

Die unterschiedlichen Typen spannungsgesteuerter Calciumkanäle bestehen aus 5 Untereinheiten. Jede Untereinheit besteht aus vier Transmembransegmenten.

Spannungssteuerung ... wie?

Spannungssensor. Der Spannungssensor wird von S4 gebildet. Jede dritte Aminosäure ist hier Arginin oder Lysin. Diese sind als **basische Aminosäuren positiv geladen**.

Im Ruhezustand sind die erwähnten spannungsgesteuerten Kanäle geschlossen. Wird eine Zelle durch ein Aktionspotential stimuliert, verändert sich die Ladungsverteilung an der Zellmembran. Bei der Stimulation (Depolarisation) wird das Zelläußere negativ geladen, weshalb sich S4 – durch die positive Ladung angezogen – nach außen bewegt. Geht die Zelle wieder in den Ruhezustand über (Repolarisation), wird das Zelläußere wieder positiver, sodass sich der Sensor dementsprechend nach innen bewegt. Dieser **mechanische Zug** von S4, der sich v.a. auf die Segmente S5 und S6 auswirkt (die ja die Pore bilden), kann den Kanal öffnen (Depolarisation) oder schließen (Repolarisation).

Merke:

Durch Umladung der Membran im Zuge einer Depolarisation oder Repolarisation wird durch das positiv geladene S4 eine mechanische Zugbelastung auf den Kanal ausgewirkt und dieser so geöffnet oder geschlossen.

Während der Bewegungsablauf der S4-Helix bei Na⁺- und K⁺-Kanälen weitestgehend gleich ist, unterscheidet sich jedoch die Geschwindigkeit, mit der sich

die Pore öffnet. Bei Na⁺-Kanälen läuft sie in weniger als einer Millisekunde ab, bei K⁺-Kanälen kann es mehrere zehn Millisekunden dauern.

Schwellenpotential. Spannungsgesteuerte Kanäle besitzen typischerweise ein Schwellenpotential. Die Zelle muss dieses Membranpotential erreichen, damit die spannungsgesteuerten Kanäle aktiviert werden.

Inaktivierung. Noch bevor die Repolarisation einsetzt und der Kanal regulär schließt (deaktiviert), kommt es zur sogenannten **Inaktivierung**. Selbst wenn man die Zelle also theoretisch unbegrenzt lange stimulieren würde, würde der Kanal nicht unbegrenzt lange durchgängig bleiben. Auf zytoplasmatischer Seite besitzt der spannungsgesteuerte Kanal Domänen, die funktionell wie ein Stöpsel wirken. Öffnet der Kanal bei einer Depolarisation, setzt sich dieser „Stöpsel“ von innen an einen Rezeptor in der Pore. Diese Bewegung ist jedoch langsamer als das Öffnen der Pore. Ansonsten würde diese ja sofort wieder verschlossen werden, bevor Ionen sie passieren können.

Die Inaktivierung sorgt also dafür, dass ein spannungsgesteuerter Kanal nur kurz durchgängig bleibt, auch wenn die Erregung der Zelle länger dauert.

Erst wenn die Repolarisation einsetzt, löst sich durch die von S4 eingeleitete Konformationsänderung des Kanals der „Stöpsel“ wieder. Der Kanal ist dann nochmals kurz offen (= reopening), bevor er endgültig geschlossen wird, weil das Lösen des „Stöpsels“ schneller geschieht als das Schließen des Kanals.

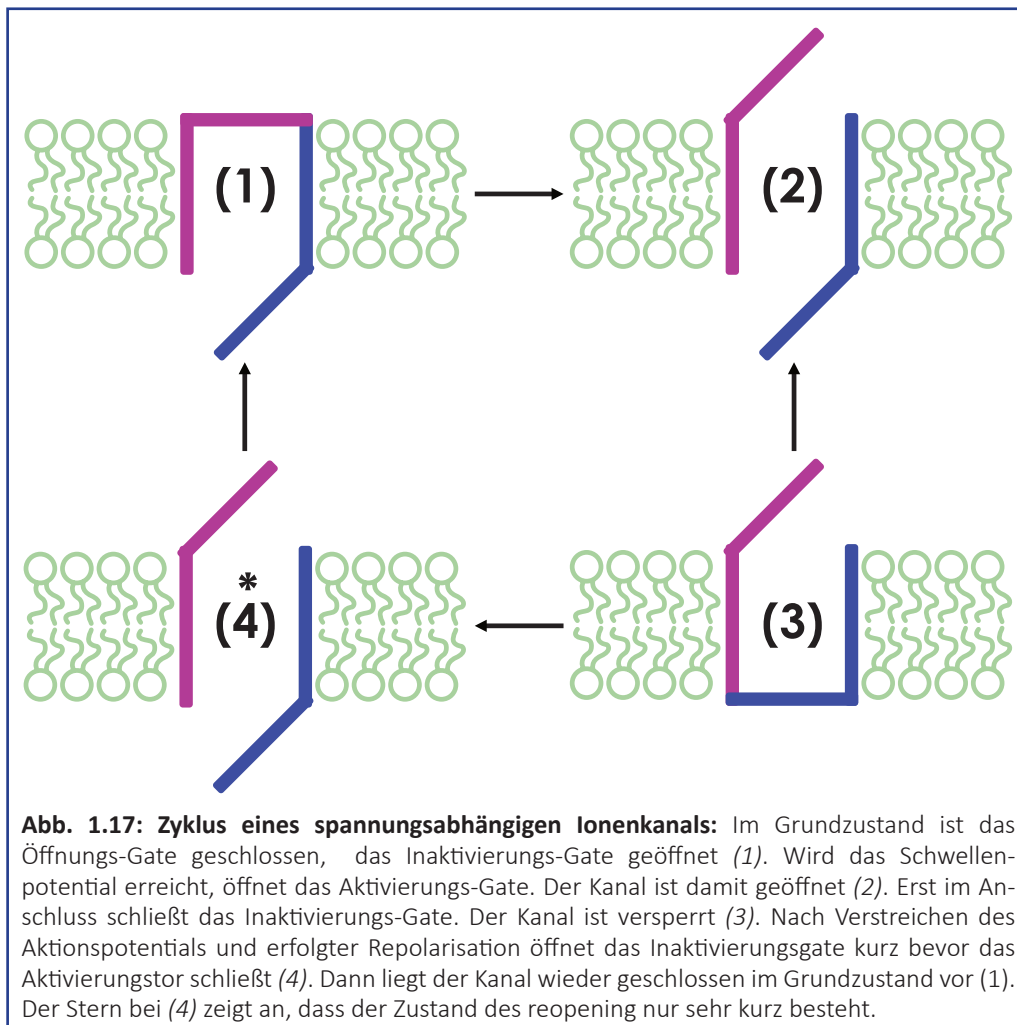
Merke:

Verwechsle nicht Inaktivierung und Schließen (= Deaktivierung) eines Kanals. Es ist nicht dasselbe!

Gates. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle haben also zwei Gates (sh. Abb. 1.17). Das Öffnungs-Gate befindet sich auf der extrazellulären Seite des Kanals. Das Inaktivierungs-Gate ist auf Seiten des Zytoplasmas lokalisiert.

Merke:

Damit ein spannungsgesteuerter Ionenkanal nach einer Depolarisation wieder aktivierbar ist, muss die Zellmembran erst repolarisiert werden, um die Inaktivierungsblockade zu lösen.



Zusammenfassung:

Der spannungsgesteuerte Natriumkanal besteht aus einer Peptidkette, die sich in 4 Domänen mit je 6 Segmenten unterteilen lässt. Der spannungsgesteuerte Kaliumkanal dagegen besteht aus 4 einzelnen Unter-einheiten mit je 6 Segmenten.

Der Spannungssensor befindet sich in Segment 4, der durch basische Aminosäuren positiv geladen ist. Durch Änderung des Membranpotentials entsteht ein Zug an Segment 4, welcher sich auf die Pore auswirkt und diese öffnet oder schließt.

Eine gewisse Zeit nach Aktivierung des Kanals verstopft eine intrazelluläre Domäne die Pore und führt damit zur Inaktivierung.

1.5 Aktionspotential

Das Aktionspotential

Ein Aktionspotential ist eine vorübergehende Änderung des Membranpotentials einer Zelle von ihrem Ruhepotential. Es lässt sich in drei Phasen unterteilen:

Merke:

1. Depolarisation
2. Repolarisation
3. (Nach-)Hyperpolarisation

Teilweise wird von der Depolarisationsphase noch eine **Initiationsphase**, während welcher das Schwellenpotential erreicht und überwunden wird, abgegrenzt.

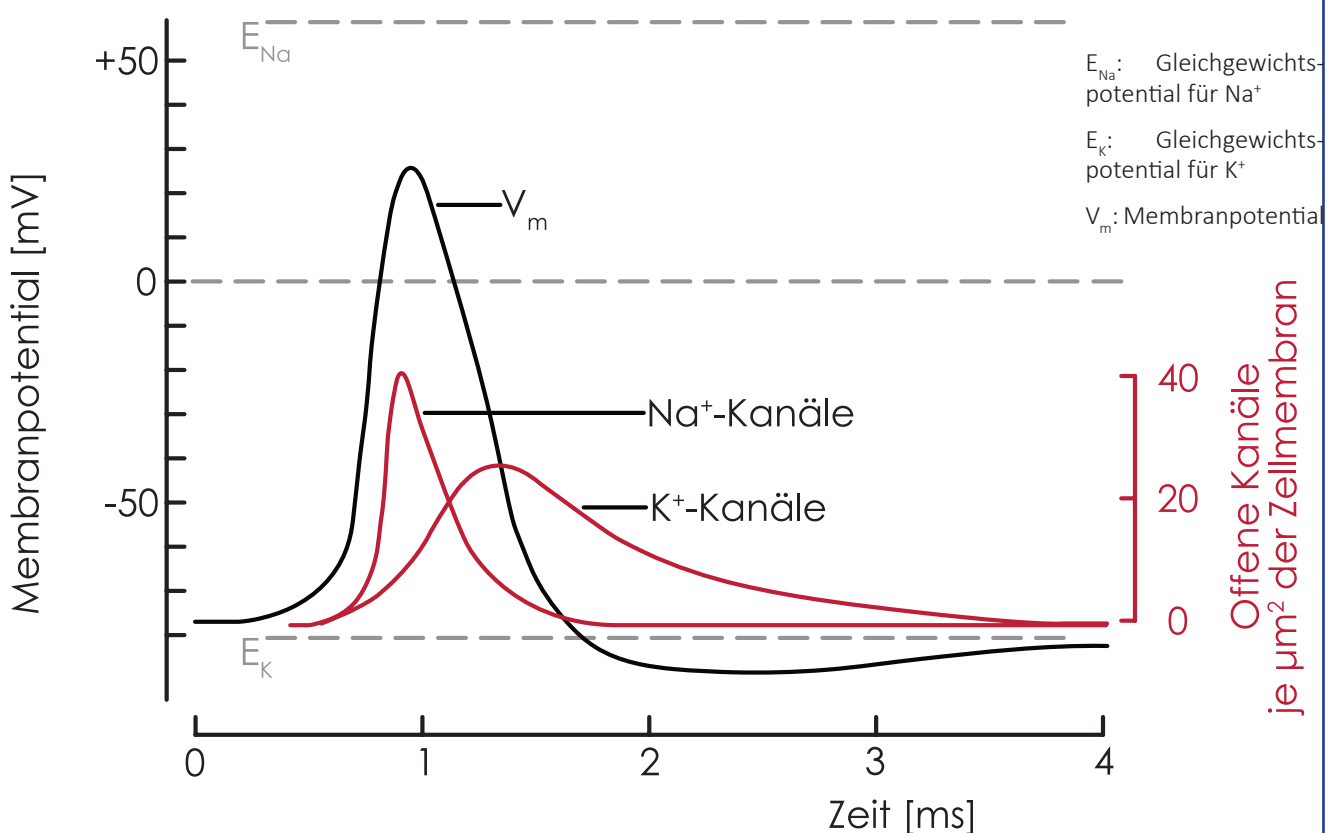
Depolarisation

Um ein Aktionspotential auszulösen, muss die Zelle durch ein Anheben des Membranpotentials zunächst stimuliert werden. Welche Stimuli dies erreichen können, werden wir zu einem späteren Zeitpunkt besprechen. Ab einer Spannung, die etwa 20 mV positiver ist als das Kaliumgleichgewichtspotential (ca. -90 mV) werden K^+ -Kanäle, die für das Ruhepotential verantwortlich sind (z.B. K_{ir}), geschlossen. Bei etwa -60 mV wird das Schwellenpotential der **spannungsgesteuerten Na^+ -Kanäle Na_v** erreicht und sie öffnen, was zu einem Einstrom von Natriumionen in die Zelle führt. Da jedes Natriumion eine positive Ladung in die Zelle mitbringt, erhöht sich das Membranpotential. Dies wird als Depolarisation bezeichnet.

Das lässt sich auch durch Berücksichtigung der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung beschreiben: Das Potential verschiebt sich aufgrund der höheren Permeabilität von Natrium in die Richtung des Natriumgleichgewichtspotentials (ca. 60 mV).

Bei einem Aktionspotential können Höchstwerte von 0 bis 40 mV (**overshoot**) erreicht werden. Das Gleich-

Abb. 1.18: Ablauf eines Aktionspotentials: Der schwarze Graph kennzeichnet den Verlauf eines Aktionspotentials. Die roten Graphen zeigen die Anzahl der offenen Ionenkanäle im zeitlichen Zusammenhang mit dem Aktionspotential.



gewichtspotential für Natrium kann nicht erreicht werden, weil die Natriumkanäle vorher inaktivieren.

Da durch den Einstrom von Natriumionen das Membranpotential steigt, wird die Aktivierung der Natriumkanäle noch verstärkt. Der Prozess schaukelt sich selbst gewissermaßen hoch. Diese **positive Rückkopplung** ermöglicht einen rapiden Natriumeinstrom.

Repolarisation

Das Öffnen der **spannungsgesteuerten K⁺-Kanäle K_v** wird gleichzeitig mit den Na_v-Kanälen in Gang gesetzt. Wie bereits erwähnt, benötigt das Öffnen der Kaliumkanäle jedoch wesentlich länger. Die Natriumkanäle sind daher bereits teilweise inaktiviert, wenn die Kaliumkanäle öffnen. Kalium strömt nun aus der Zelle. Da die Zelle positive Ladungen verliert, sinkt das Membranpotential wieder. Dieser Vorgang wird Repolarisation genannt.

Am Ende des Aktionspotentials werden die K_v-Kanäle inaktiviert. Die K_{ir}-Kanäle dagegen, die für das Ruhepotential verantwortlich sind und zu Beginn des Aktionspotentials geschlossen werden, werden aktiv, um so wieder die für das Ruhemembranpotential notwendige Kaliumleitfähigkeit zu gewährleisten. Die Na_v-Kanäle – und schließlich auch die K_v-Kanäle – kehren in den aktivierbaren Geschlossen-Zustand zurück, um für das nächste Aktionspotential bereitzustehen.

(Nach-) Hyperpolarisation

Häufig kommt es zur sogenannten Hyperpolarisation, in der das Potential noch negativer als ursprünglich wird. Dies liegt an einer erhöhten Kaliumleitfähigkeit.

Durch die Depolarisation werden mehr spannungsgesteuerte Kaliumkanäle aktiviert als es aktive Kaliumkanäle während des Ruhezustands der Zelle gibt. Die Leitfähigkeit für Kalium ist also größer als normal und die Zelle verlässt mehr Kalium als im Ruhezustand.

Ionenströme und Leitfähigkeiten

Ohm'sches Gesetz. Natürlich kann man auch das Aktionspotential quantifizieren. Die Amplitude und Richtung eines Ionenstroms (I_x) ergeben sich aus dem Produkt der Leitfähigkeit g_x (gleichzusetzen mit dem Begriff der Permeabilität) und der treibenden Kraft ($V_m - E_x$):

$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

x ist dabei der Platzhalter für das Ion, das man betrachtet. Wie wir schon einmal besprochen haben, ist die treibende Kraft bzw. Triebkraft der Abstand zwischen dem aktuellen Membranpotential V_m und Gleichgewichtspotential für Ion X (E_x).

Übrigens:

Betrachtet man nur die treibende Kraft unabhängig vom Ionenstrom, kann diese sowohl durch $(V_m - E_x)$ als auch als $(E_x - V_m)$ berechnet werden. Da für die treibende Kraft nur der Betrag von Bedeutung ist und nicht das Vorzeichen, sind beide Varianten gültig.

Die angegebene Formel ist letztlich nur eine Umwandlung des **Ohm'schen Gesetzes**:

$$R = \frac{U}{I} \quad \text{bzw.} \quad I = \frac{U}{R}$$

Die Triebkraft ($V - E_x$) steht für die Spannung U . g_x dagegen ist die Leitfähigkeit bzw. Leitwert. Der Leitwert aber ist nichts anderes als der Kehrwert des Widerstands. g_x ist also $1/R$.

Also:

$$I = \frac{U}{R} = U \times L = (V_m - E_x) \times g_x$$

Triebkraft. Um zu verstehen, welche Bedeutung die Quantifizierung der Triebkräfte hat, ist es sinnvoll, die Triebkräfte für Natrium und Kalium in den verschiedenen Phasen des Aktionspotentials einmal beispielhaft zu errechnen. Das Vorzeichen gibt dabei an, ob die Triebkraft zu einem Ausstrom (positives Vorzeichen) oder Einstrom (negatives Vorzeichen) führt.

Ruhephase:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = -80 - 60 = -140 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = -80 - (-90) = 10 \text{ mV}$$

Maximale Depolarisation:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = 40 - 60 = -20 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = 40 - (-90) = 130 \text{ mV}$$

Repolarisation:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = -20 - 60 = -80 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = -20 - (-90) = 70 \text{ mV}$$

Die Triebkraft trifft Aussage über das Maß des Ionenflusses. Je weiter das aktuelle Membranpotential vom Potential eines Ions X entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions. Während der Ruhephase hat Natrium also die höhere Triebkraft, da das Membranpotential mit -90 mV weit entfernt vom Ruhepotential für Natrium mit +60 mV ist. Das Ruhepotential für Kalium stimmt dagegen beinahe mit dem Membranpotential überein. Die Triebkraft ist daher fast 0.

Während der Depolarisation sinkt die Triebkraft für Natrium, während sie für Kalium zunehmend größer wird. Das Entgegengesetzte gilt für die Repolarisation.

Ob das Ion dann auch tatsächlich fließt, ist abhängig davon, ob die Membran auch permeabel ist. Während der Ruhephase hat Natrium zwar eine sehr hohe Triebkraft, die Membran ist aber kaum permeabel dafür. Kalium dagegen hat eine kleinere Triebkraft, jedoch eine deutlich höhere Permeabilität, was der Grund dafür ist, dass während der Ruhephase der Ionenstrom von Kalium dominiert.

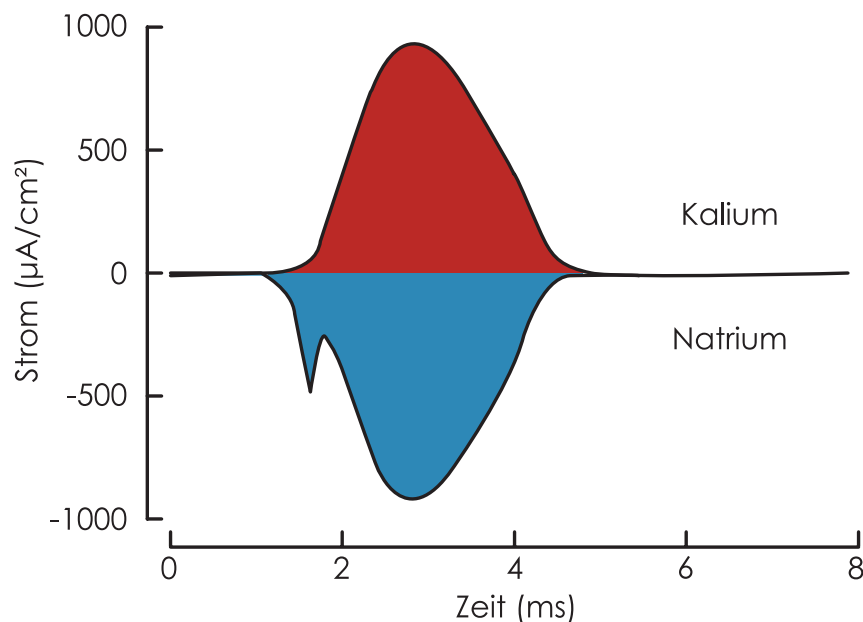
Ionenströme beim Aktionspotential. Betrachtet man am Graphen den Ionenstrom für Natrium I_{Na} fällt die kleine Zacke auf (sh. Abb. 1.19). Der kurzzeitige Einbruch des Ionenstroms fällt zeitlich mit dem Zeitpunkt maximaler Depolarisation (overshoot) zusammen. Die Triebkraft ist hier gering, was zu einem Rückgang des Natriumstroms führt. Danach beginnt jedoch die Repolarisation. Hier steigt die Triebkraft für Natrium wieder, da das Membranpotential fällt und dadurch die Triebkraft für Natrium wieder zunimmt. Da die Na_V -Kanäle teilweise noch geöffnet sind, steigt der Natriumstrom noch einmal kurz schlagartig an, bevor es zur Inaktivierung kommt.

Wissenswertes

Alles-oder-Nichts-Gesetz. Erreicht das Membranpotential das Schwellenpotential, wird ein Aktionspotential ausgelöst, das stets stereotyp abläuft. Die Stärke der Erregung hat also keinen Einfluss auf den Ablauf oder die Stärke des Aktionspotentials. Eine Erregung, welche das Schwellenpotential nicht erreicht, hat keine Auswirkungen. Eine übermäßig starke Erregung beschleunigt zwar die Initiationsphase (also die Zeit, in der das Schwellenpotential erreicht wird), hat aber sonst keine Folgen für das Aktionspotential.

Refraktärzeit. Wie bereits erwähnt, werden während der Repolarisationsphase die Na_V -Kanäle zwischenzeitlich inaktiviert. Für 2 ms nach Auslösen des Aktionspotentials kann daher keine erneute Depolarisation stattfinden, weil es keine aktivierbaren Natriumkanäle gibt. Man spricht von der **absoluten Refraktärzeit**. Daran schließt sich die **relative Re-**

Abb. 1.19: Ionenströme während eines Aktionspotentials: Ein positiver Strom steht für einen Ausstrom und ein negativer Strom für einen Einstrom. Bei einem Aktionspotential kommt es zunächst zu einem Natriumeinstrom und zeitlich verzögert zu einem Kaliumausstrom. Die Zacke beim Ionenstrom von Natrium entsteht durch die abnehmende Triebkraft für Natrium während der Depolarisation, die im Zuge der Repolarisation wieder zunimmt.



fraktärzeit, in der ein Teil der Natriumkanäle wieder aktivierbar ist. Der Inaktivierungsblock der Natriumkanäle wird bei Repolarisation nämlich nicht bei allen Kanälen gleichzeitig gelöst, sondern nach und nach. Die Zahl der aktivierbaren Kanäle steigt also auch erst nach und nach. Während dieser ist die Reizschwelle erhöht (es ist ein stärkerer Stimulus notwendig, um ein Aktionspotential auszulösen) und die Amplitude eines Aktionspotentials ist reduziert (da nun weniger Natriumkanäle beteiligt sind, werden weniger hohe Potentiale erreicht). In der relativen Refraktärzeit gilt das Alles-oder-Nichts-Gesetz also nicht. Die Refraktärzeit begrenzt ein Aktionspotential und schützt vor Übererregung.

Aktionspotentialdauer. In Neuronen dauert ein Aktionspotential nur etwa 1 ms, in Skelettmuskeln dagegen etwa 10 ms. Ursache sind unterschiedlich schnell aktivierbare Na_v -Kanäle. In Neuronen öffnen die Natriumkanäle deutlich schneller. Das Aktionspotential im Herzmuskel weicht vom „klassischen“ Aktionspotential, wie es in diesem Kapitel beschrieben wird, ab. Es dauert mit etwa 300 ms nicht nur deutlich

länger, sondern besitzt auch eine andere Form, weil andere Kanäle beteiligt sind.

KLINIK: Mutationen von Na_v -Kanälen

Gain of function. Gain-of-function-Mutationen am Na_v -Kanal in Schmerzneuronen verhindern dessen komplette Inaktivierung. Folgen sind familiäre Formen der Allodynie und Hyperalgesie. Dies führt zur PEPD (**p**aroxysmal **e**xtrême **p**ain **d**isorder) mit anfallsartigen schweren Schmerzattacken im Gesichts- und Rektalbereich. **Allodynie** ist eine Erkrankung, bei der eigentlich schmerzlose Reize Schmerz verursachen. Bei **Hyperalgesie** werden schmerzhafte Reize als übermäßig schmerzhaft empfunden. Behandelt wird in beiden Fällen u.a. mit Natriumkanalblockern, wie Carbamazepine.

Loss of function. Loss-of-function-Mutationen des gleichen Kanals dagegen führen zu einer kompletten **Schmerzlosigkeit**. Der Na_v -Kanal kann bei dieser Störung überhaupt nicht mehr geöffnet werden.

Zusammenfassung:

Erreicht das Membranpotential einen Schwellenwert, öffnen sich spannungsabhängige Natriumkanäle. Der Natriumeinstrom führt zur Depolarisation. Zeitversetzt öffnen spannungsabhängige Kaliumkanäle, die – in Verbindung mit der Inaktivierung der Natriumkanäle – zur Repolarisation und anschließend zur Hyperpolarisation führen.

Wie hoch die Triebkraft eines Ions zu einem bestimmten Zeitpunkt ist, lässt sich berechnen:

$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

Gemäß dem Alles-oder-Nichts-Gesetzes läuft ein Aktionspotential nach Erreichen des Schwellenwertes immer gleich ab.

Nach Inaktivierung der Natriumkanäle befinden wir uns in der absoluten Refraktärzeit. Daran schließt sich die relative Refraktärzeit, in der ein Teil der Natriumkanäle wieder aktivierbar ist.

Gain-of-function-Mutationen von Natriumkanälen können zur Hyperalgesie, loss-of-fuction-Mutationen dagegen zur Schmerzlosigkeit führen.

1.6 Signalwege über die Membran

Ionotrop vs. metabotrop

Die Zellmembran besitzt eine Vielzahl von Rezeptoren, die Signale an die Zelle weitergeben.

Wir unterscheiden ionotrope und metabotrope Membranrezeptoren. Bei ionotropen Rezeptoren handelt es sich um Ionenkanäle, die durch einen Liganden aktiviert werden. Metabotrope Rezeptoren dagegen sind keine Kanäle, sondern an eine Signalkaskade gekoppelt, die in der Zelle bestimmte Prozesse reguliert. Ein wichtiges und häufiges Beispiel sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR = **G**-**P**rotein **c**oupled **r**eceptor).

Übrigens:

Ionotrop bedeutet so viel wie „auf den Ionenhaushalt wirkend“. Metabotrop bedeutet entsprechend „auf einen metabolischen Vorgang wirkend“, weil durch die Aktivierung dieser Rezeptoren second messenger (z.B. cAMP, sh. unten) gebildet werden.

Acetylcholin wird oft als Paradebeispiel erwähnt, weil es für diesen Transmitter sowohl ionotrope, als auch metabotrope Rezeptoren gibt. Ionotrope Acetylcholinrezeptoren werden auch als **nikotinerge** Acetylcholinrezeptoren bezeichnet, weil sie nicht nur durch Acetylcholin, sondern auch durch Nikotin stimuliert werden können. Entsprechend dazu werden metabotrope Acetylcholinrezeptoren auch **muskarinerge** Acetylcholinrezeptoren genannt, da auch Muskarin an sie binden kann.

Die Adrenorezeptoren, die der Sympathikus mit seinen Transmittern **Adrenalin** und **Noradrenalin** stimuliert, sind metabotrop. Wir werden den β_1 -Adrenorezeptor als Beispiel besprechen.

Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR)

Aufbau. Wie bereits erwähnt, handelt es sich hier um einen ionotropen Rezeptor. nAChRs sind **ligandengesteuerte Ionenkanäle**. Sie werden also nicht durch das Membranpotential sondern durch einen Liganden

(in diesem Fall Acetylcholin) aktiviert. Sie bestehen aus 5 Untereinheiten und sind damit Pentamere (sh. Abb. 1.20). Der Rezeptor des Skelettmuskels besteht aus 2 α -Untereinheiten und je 1 β -, μ - und δ -Untereinheit. Im Nervensystem dagegen setzt er sich aus 2 α - und 3 β - bzw. 3 α - und 2 β -Untereinheiten zusammen. Jede Untereinheit besitzt **4 Transmembrandomänen** (M1-4), wobei M2 die Pore begrenzt.

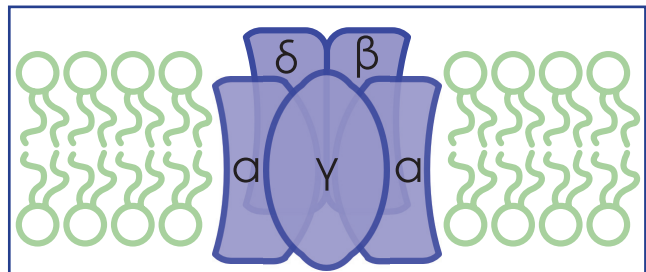


Abb. 1.20: Aufbau des nikotineren Acetylcholinrezeptors: Der ionotrope Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten.

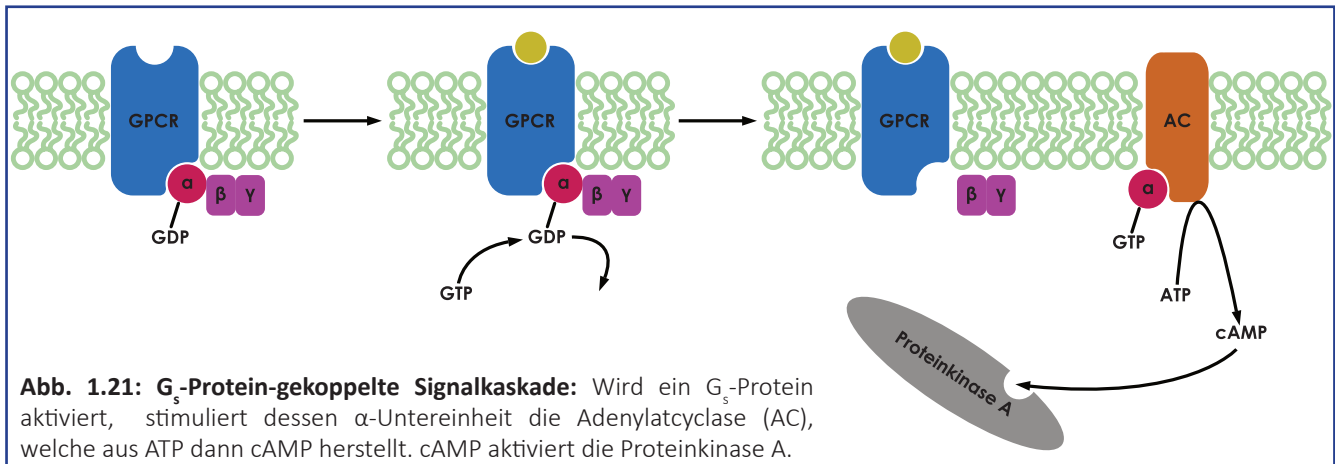
Steuerung. In Abwesenheit des Agonisten Acetylcholin ist der Kanal geschlossen. Dessen Anheften an die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne kann den Ionenkanal jedoch aktivieren. Die Bindung sorgt für eine Konformationsänderung (in Form einer **Drehung**) des Proteins, welche die Pore öffnet. Löst sich Acetylcholin, schließt der Kanal. Ebenso wie beim spannungsgesteuerten Ionenkanal ist auch ein frühzeitiges „Verstopfen“ des Kanals möglich, sollte der Ligand zu lange am Rezeptor verweilen. Sie wird hier jedoch nicht als Inaktivierung sondern als **Desensitisierung** bezeichnet.

Kanaleigenschaften. Der nAChR ist ein unspezifischer Kationenkanal. Das heißt, dass nach seiner Öffnung Kationen durch den Kanal strömen können. Die Aktivierung des nAChR führt deshalb nicht nur zu einem Natriumeinstrom, sondern beispielsweise auch zu einem Calciumeinstrom.

Der β_1 -Adrenorezeptor

Aufbau. Dieser metabotrope Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor. Er durchspannt die Membran 7-fach mit 7 transmembranen Helices. Das G-Protein, das an den Rezeptor gekoppelt ist, besteht aus drei Untereinheiten: α , β und γ .

Das G-Protein hat seinen Namen, weil im inaktiven Zustand die α -Untereinheit GDP (**G**uanosin**d**iphosphat) gebunden hat. Bindet jedoch ein Ligand an den Rezeptor (im Falle vom β_1 -Rezeptor Adrenalin), wird



GDP durch GTP (**G**uanosin**t**riphosphat) ausgetauscht. Der GPCR wirkt also als GDP/GTP-Austauscher. Durch Bindung von GTP wird das G-Protein aktiviert. Die α -Untereinheit löst sich und hinterlässt ein β/γ -Dimer.

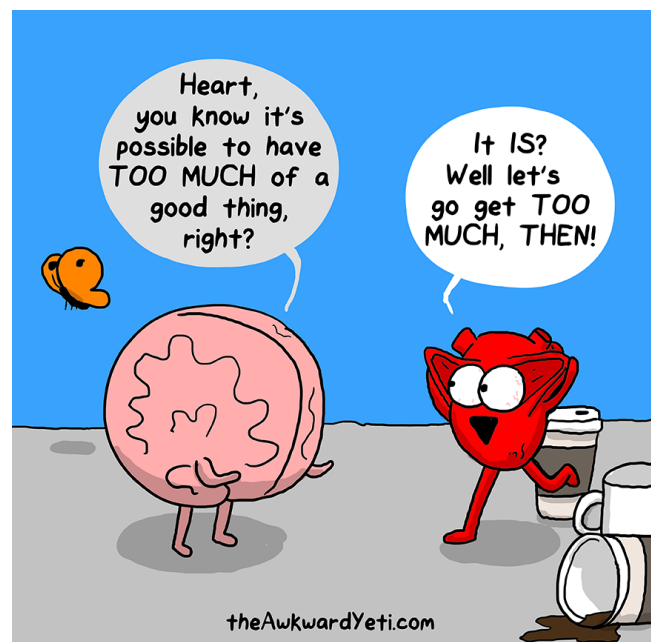
G_s-vermittelte Kaskade. Es gibt verschiedene Typen von α -Untereinheiten. Der erwähnte β_1 -Rezeptor verfügt über eine α_s -Untereinheit. Das G-Protein wird dementsprechend als G_s bezeichnet. Die unterschiedlichen G-Proteine aktivieren unterschiedliche Signalkaskaden in der Zelle. Wir wollen nun erstmal die Signalkaskade des G_s-Proteins betrachten.

Die α_s -Untereinheit kann das Enzym **Adenylatcyclase** stimulieren (daher das „s“). Diese formt ATP zum cyclischen AMP (cAMP) um. cAMP ist ein potenter second messenger. Er trägt die Wirkung des first messengers (Ligand) in die Zelle. cAMP aktiviert die **Proteinkinase A** (PKA) (sh. Abb. 1.21). Die PKA kann u.a. Ionenkanäle und weitere Transportproteine phosphorylieren und deren Aktivitätszustand dadurch erhöhen.

Signalkaskade. Ein GPCR aktiviert nicht nur ein G-Protein, sondern mehrere. Und ein G_s-Protein aktiviert zahlreiche Adenylatcyclasen, die wiederum etliche cAMP-Moleküle produzieren, usw. Ein einzelner Ligand führt also in der Zelle zu einer enormen Signalverstärkung, weshalb man auch von einer Signalkaskade spricht.

Abschaltung der Kaskade. Die α -Untereinheit besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität. Nach gewisser Zeit wird GTP zu GDP gespalten. Die α -Untereinheit deaktiviert sich damit selbst und vereinigt sich mit β und γ wieder zum trimeren G-Protein. Es gibt jedoch auch andere Möglichkeiten zur Abschaltung der Signalkaskade. Eine **Phosphodiesterase** spaltet beispielsweise cAMP zu AMP und inaktiviert dieses so (Kaffeekonsum verhindert übrigens genau diesen Vor-

gang). Der GPCR kann durch Phosphorylierung und Bindung von Arrestin auch schlichtweg ins Zellinnere transportiert werden. Damit können keine weiteren G-Proteine aktiviert werden.



G_i und G_q

Zwei wichtige andere Typen von G-Proteinen, sind G_i und G_q mit ihrer α_i - bzw. α_q -Untereinheit.

G_i. α_i inhibiert (darum „i“) die Adenylatcyclase, statt sie zu aktivieren (sh. Abb. 1.22). G_i ist also ein direkter Gegenspieler von G_s. Doch auch das β/γ -Dimer ist nicht untätig. Es ist in der Lage, den Kaliumkanal GIRK zu öffnen, der z.B. im Sinusknoten des Herzens eine Rolle spielt.

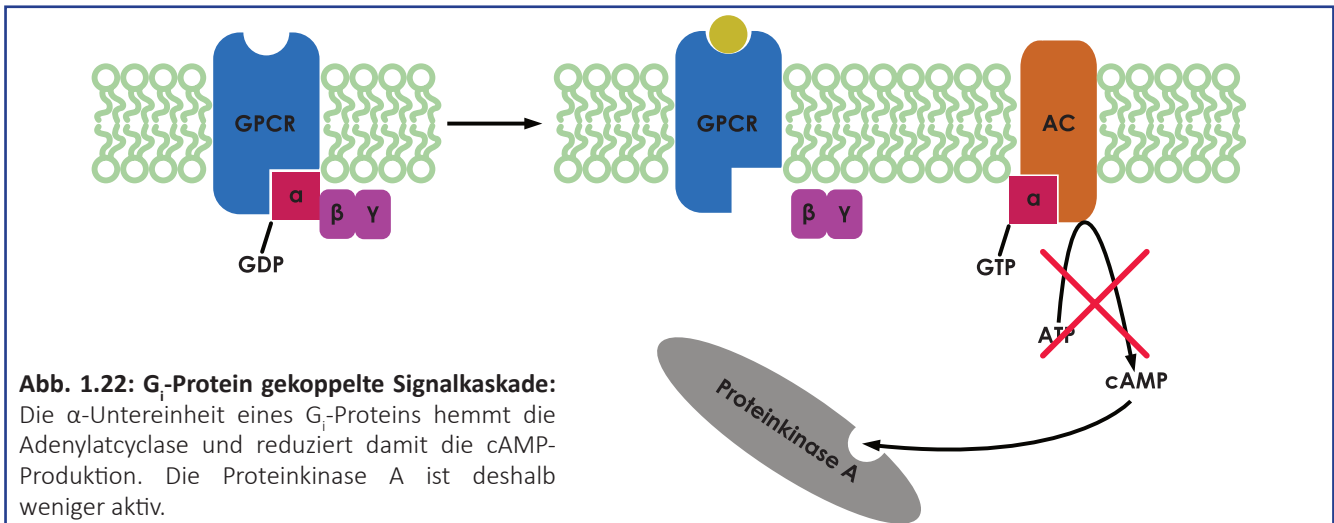


Abb. 1.22: G_i-Protein gekoppelte Signalkaskade: Die α-Untereinheit eines G_i-Proteins hemmt die Adenylatcyclase und reduziert damit die cAMP-Produktion. Die Proteinkinase A ist deshalb weniger aktiv.

Übrigens:

Auch der **muskarinerge Acetylcholinrezeptor Typ M₂**, der zum Beispiel am Herzen vorkommt, ist an ein G_i-Protein gekoppelt.

Übrigens:

Die Wahl des Buchstaben „q“ ist rein willkürlich.

Wo die unterschiedlichen G-Proteine vorkommen und welche Wirkung sie schließlich genau besitzen, wird Thema in den *Kapiteln 2, 3 und 4* sein.

G_q. G_q aktiviert die **Phospholipase C** (PLC). Diese spaltet das Membranlipid **Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat** (PIP₂) zu **Inositoltriphosphat** (IP₃) und **Diacylglycerin** (DAG). IP₃ führt zur Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern und DAG zur Aktivierung der **Proteinkinase C** (PKC) (sh. Abb. 1.23).

Übrigens:

Ein Beispiel für einen Rezeptor, der an ein G_q-Protein gebunden ist, wäre der **α₁-Adrenorezeptor**, der an Gefäßen vorkommt und durch den Sympathikus via Noradrenalin stimuliert wird.

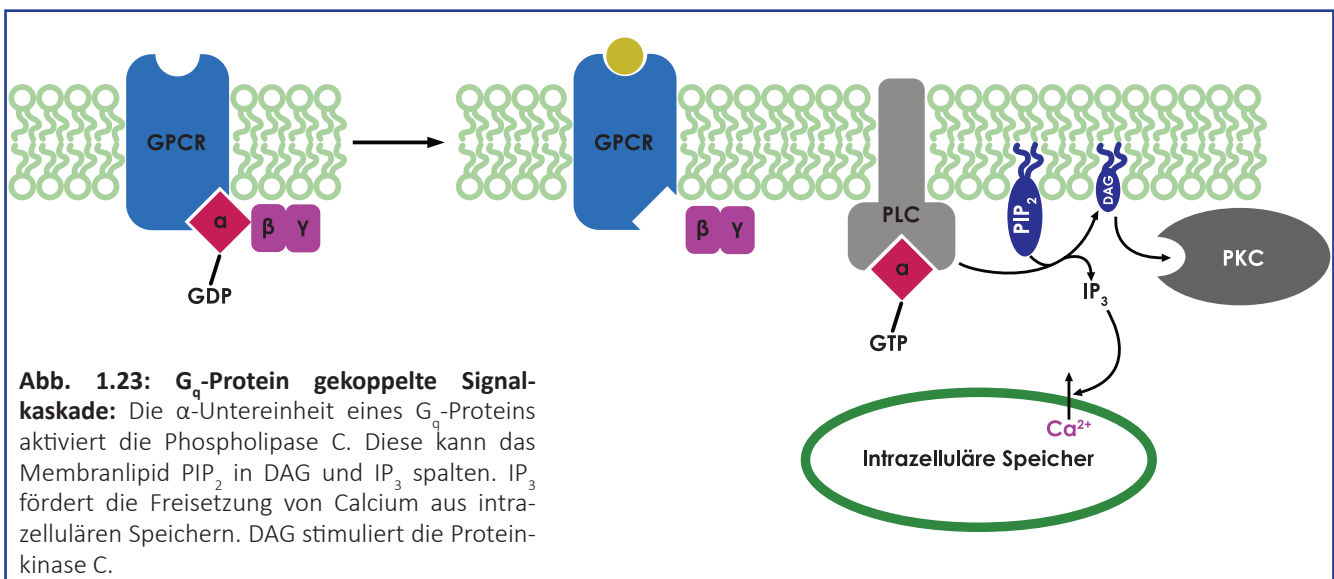


Abb. 1.23: G_q-Protein gekoppelte Signalkaskade: Die α-Untereinheit eines G_q-Proteins aktiviert die Phospholipase C. Diese kann das Membranlipid PIP₂ in DAG und IP₃ spalten. IP₃ fördert die Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern. DAG stimuliert die Proteinkinase C.

Merke:

Der Vorteil metabotroper Rezeptoren ist der Aufbau einer Signalkaskade. Die Bindung weniger Liganden führt zu einer steten Verstärkung des Signals. Beispielsweise aktiviert ein GPCR nicht nur ein G-Protein, sondern mehrere.

Andere Membranrezeptoren

Neben dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor gibt es natürlich auch einige andere metabotrope Membranrezeptoren, wie zum Beispiel den **Tyrosin-Kinase-Rezeptor**. Wie der Name schon vermuten lässt, hat er Tyrosinkinase-Aktivität. Bindet ein Ligand an den Rezeptor, kommt es zu seiner Dimerisierung (zwei Rezeptoren lagern sich zu einem Dimer zusammen). Jeder Rezeptor phosphoryliert nun Tyrosinreste des anderen Rezeptors. Man spricht auch von Auto-phosphorylierung. Intrazellulär wird nun eine Signalkaskade aktiviert, die das Signal an die Zelle weitergibt.

Ein bedeutender Vertreter der Tyrosin-Kinase-Rezeptoren ist der **Insulin-Rezeptor**.

G-Proteine und Cholera

Cholera ist eine Infektionskrankheit, die durch das Bakterium **Vibrio cholerae** verursacht wird und vor allem den Dünndarm angreift. Durch verunreinigtes Trinkwasser oder infizierte Nahrung gelangt das Bakterium in den Körper. Die Erkrankung spielt daher vor allem in Ländern der Dritten Welt eine Rolle und zeigt unbehandelt eine hohe Letalitätsrate.

Vibrio cholerae sondert ein Gift ab, das eine ADP-Ribosyl-Gruppe auf die α -Untereinheit von G_s -Proteinen überträgt. Ihre **GTPase-Aktivität** wird dadurch **gehemmt**. Da GTP nicht mehr bzw. kaum noch zu GDP gespalten wird, bleibt das G-Protein nahezu dauerhaft aktiv. Die Adenylatcyclase im Darmepithel sorgt so für eine massive Produktion von cAMP. Auf diese Weise werden **Chloridkanäle** aktiviert. Das vermehrt ins Darmlumen sezernierte Chlorid zieht Wasser mit sich (Osmose). Dies führt zu schwerer Diarrhö und Erbrechen.

Zusammenfassung:

Ionotrope Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle. Ein Beispiel dafür ist der nikotinerge Acetylcholinrezeptor. Er besteht aus 5 Untereinheiten. Nach einer gewissen Öffnungsperiode ist er durch Desensibilisierung nicht mehr aktivierbar.

Metabotrope Rezeptoren sind an eine intrazelluläre Signalkaskade gekoppelt. Der β_1 -Adrenorezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Der siebentransmembrane Rezeptor aktiviert ein G_s -Protein, indem er an der α -Untereinheit GDP gegen GTP austauscht. Die α -Untereinheit trennt sich vom β -/ γ -Dimer und aktiviert die Adenylatcyclase, welche durch Produktion von cAMP die Proteinkinase A aktiviert.

Die α -Untereinheit spaltet mit ihrer intrinsischen GTPase-Aktivität GTP zu GDP und deaktiviert sich damit selbst. Die drei Untereinheiten vereinigen sich dann wieder zum trimeren G-Protein.

G_i -Proteine hemmen die Adenylatcyclase. G_q -Proteine führen durch Aktivierung der Phospholipase C zur Spaltung von PIP_2 in DAG und IP_3 .

Bei Cholera wird eine ADP-Ribosyl-Gruppe auf die α_s -Untereinheit von G-Proteinen übertragen, was ihre GTPase-Aktivität hemmt. Die G-Proteine sind damit dauerhaft aktiv und führen zu Diarrhö und Erbrechen.