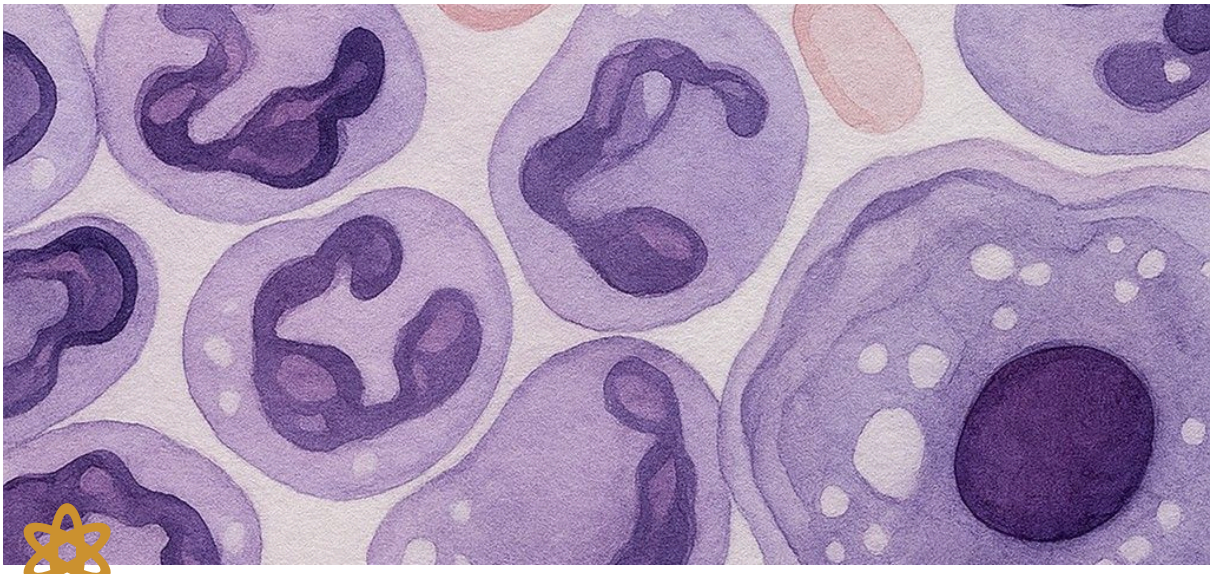


Zellphysiologie - Münzer

- VL1 - Abgrenzungen & Transportprozesse
  - Biologische Membranen
  - Intrazelluläre Kompartimentierung und Vesikeltransport
    - Der Stofftransport zwischen Membranen erfolgt oft über Vesikel:
  - Transportprozesse
    - Passiver Transport (ohne Energieaufwand)
    - Aktiver Transport (mit Energieaufwand)
    - Osmose und Ionenkanäle
- VL2 - Elektrische Kommunikation
  - Elektrische Grundlagen & Ruhemembranpotential
    - Diffusionspotenzial
    - Membranpotenzial
    - Elektrochemisches Gleichgewicht
    - Elektrochemische Triebkraft
    - Nernst'sche Gleichung
    - Ruhemembranpotenzial (V_{memb})
    - Beeinflussung des Membranpotenzials

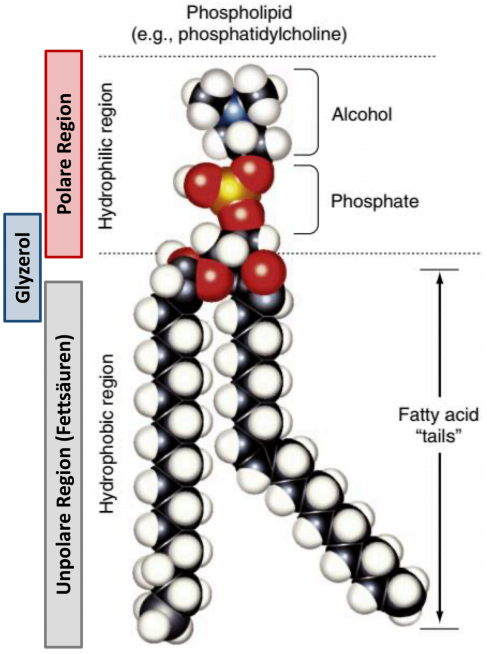
        - Ersatzschaltbild der Membran
    - Aktionspotenzial
        - Aufbau eines Neurons (Signalweg)
        - Spannungsaktivierte Ionenkanäle
        - Ablauf des Aktionspotenzials
        - Refraktärzeit
    - Erregungsleitung
        - Kabeleigenschaften des Axons
        - Kontinuierliche Erregungsleitung
        - Saltatorische Erregungsleitung
    - Elektrische Kopplung – Konnexone & Gap Junctions
        - Synaptische Übertragung – zwei Typen
        - Konnexone & Gap Junctions
- VL3 - (Bio)chemische Kommunikation
    - Biochemische Signale – Übersicht
    - Zytoplasmatische Kernrezeptoren
    - Membranrezeptoren – Übersicht
    - Tyrosinkinase-Rezeptoren (JAK/STAT-Signalweg)
    - G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)
        - G-Proteine
    - Second Messenger (2nd Messenger)
        - cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat)
        - Bioaktive Lipide – PIP_2 & PIP_3
        - DAG & IP_3
        - cGMP / NO-Signalweg
    - Ca^{2+}-Signale
        - Ca^{2+}-Signalosom
    - Chemische Synapse
        - Elektrische vs. Chemische Synapsen
        - Ablauf der chemischen synaptischen Übertragung

        - Postsynaptische Potenziale – EPSP & IPSP
        - Summation
- VL4 - Prozesse der Bewegung
    - Bewegungsprozesse – Übersicht
    - Molekulare Motoren – Aktinzytoskelett
        - Myosin
        - Myosin-Querbrückenzyklus (Kraftschlag)
        - Muskelkontraktion
        - Stressfasern
    - Molekulare Motoren – Mikrotubuli
        - Dynein
        - Kinesin
        - Axonaler Transport (Cargo-Transport)
    - Vesikeltransport – Cargo-Transport
        - Rezeptorvermittelte Endozytose
        - Pinozytose ("Zelltrinken")
        - Phagozytose ("Zellessen")
        - Exozytose
        - Transzytose ("Endo- & Exozytose")
    - Zellmotilität – Migration
        - Zellmigration
        - Chemotaxis
        - Haptotaxis
    - Zellmotilität – Geißelbewegung
        - Flagellen & Cilien
        - Geißelaufbau
        - Flimmerepithel

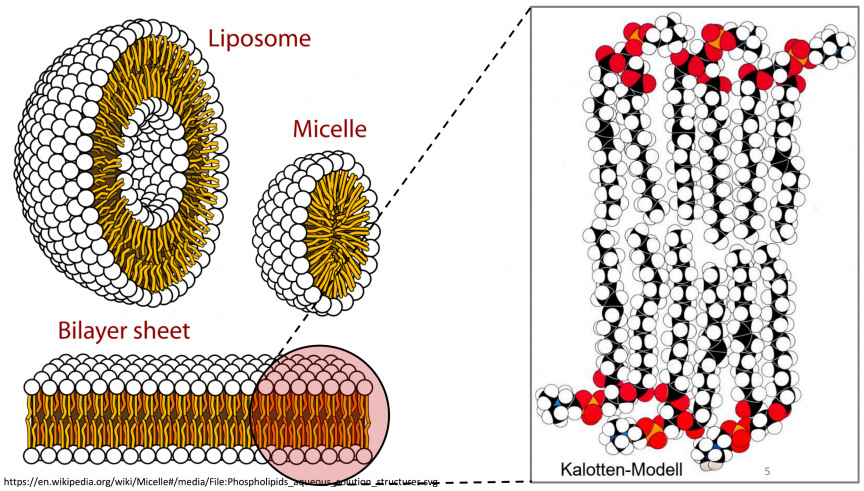
VL1 - Abgrenzungen & Transportprozesse

Biologische Membranen

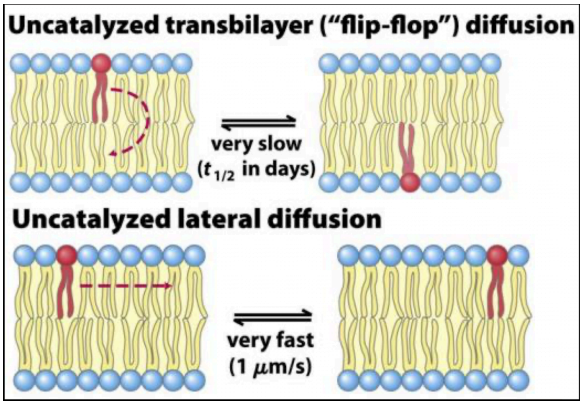
- “Türsteher” der Zelle - hochdynamisches Gebilde, das bestimmt, wer rein darf und wer nicht
  - dynamische Barriere, die das Zellinnere vom Außenraum abgrenzt
- Komponenten:
  - Phospholipide (z.B. Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin)
  - Glykolipide
  - Cholesterin
  - integrale und periphere Membranproteine
- Grundstruktur: Sie besteht aus einer `Phospholipid-Doppleschicht.` Die Lipide sind amphiphil, besitzen also einen polaren (hydrophil) Kopf und unpolare (hydrophob) Fettsäureschwänze



- Self-Assembly: In Wasser ordnen sie sich spontan zu Mizellen, Liposomen oder Doppelschichten (Bilayer-Sheets)



- Cholesterol-Funktion: Lagert sich zwischen Phospholipide ein und beeinflusst die Membranfluidität
- Membrandynamik:
  - Membrankontinuum: ständiger Fluss von Membranstrukturen (von ER weg)
  - Laterale Diffusion: Moleküle “schwimmen” sehr schnell innerhalb ihrer Schicht (ca. 1µm/s)
  - Transversaler Austausch (”Flip-Flop”): Der Wechsel der Schichtseite ist ohne Enzyme extrem langsam (Tage)



Intrazelluläre Kompartimentierung und Vesikeltransport

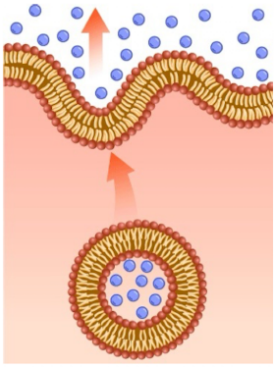
Zellen sind in funktionelle Räume (Organellen) unterteilt

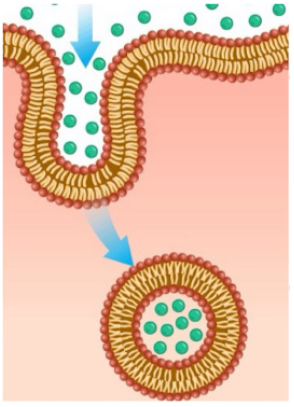
Organell	Hauptfunktion
Zellkern (Nucleus)	Genom-Speicher, DNA- & RNA-Synthese

Organell	Hauptfunktion
Mitochondrien	Kraftwerke der Zelle: ATP-Synthese, Ca^{2+}-Speicher
Rauhes ER	Proteinbiosynthese (für Membranen oder Export)
Glattes ER	Lipidsynthese, Ca^{2+}-Speicher
Golgo-Apparat	Modifikation, Sortierung und Versand von Proteinen/Lipiden
Lysosom	Müllabfuhr: Intrazellulärer Abbau
Endosom	Aufnahme von SToffen (z.B. Cholesterol, Rezeptoren)

Der Stofftransport zwischen Membranen erfolgt oft über Vesikel:

- Exozytose: Abgabe von Stoffen nach Außen durch Verschmelzen von Vesikeln mit der Plasmamembran
- Endozytose: Aufnahme von Stoffen durch Einstülpung der Membran. Ein spezifischer Mechanismus ist die Clathrin-abhangige Endozytose





Transportprozesse

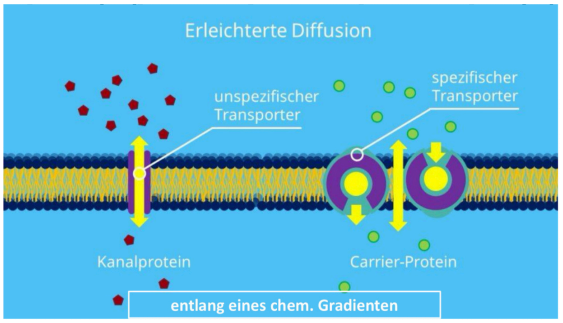
Stoffe müssen selektiv die Membran passieren. Man unterscheidet physikalische Prozesse und proteinvermittelte Transporte (nach Energieaufwand und Richtung):

Passiver Transport (ohne Energieaufwand)

Erfolgt immer entlang eines Konzentrationsgradienten

- **Einfache Diffusion**: Kleine, fettlösliche Stoffe (z.B. Steroide, Gase) schlüpfen direkt durch die Lipidschicht

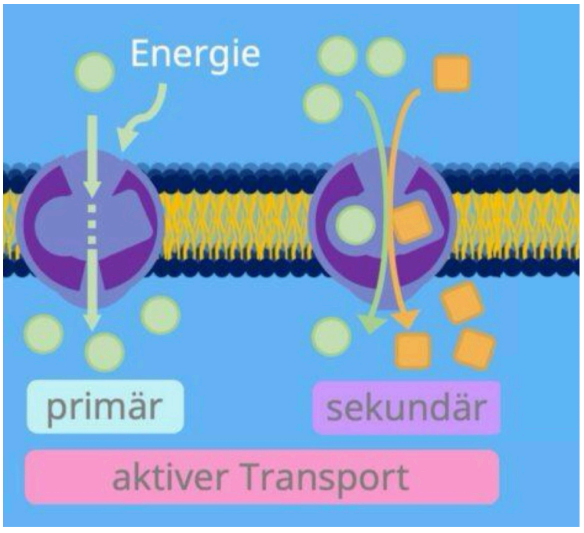
- **Erleichterte Diffusion**: Benötigt spezifische Proteine wie Kanäle oder Carrier für wasserlösliche Stoffe (Ionen, Glukose)



- **Konvektion**: Teilchentransport durch Strömung (verursacht durch Druck- oder Temperaturunterschiede)

Aktiver Transport (mit Energieaufwand)

Hier werden Stoffe gegen ihren Gradienten gepumpt

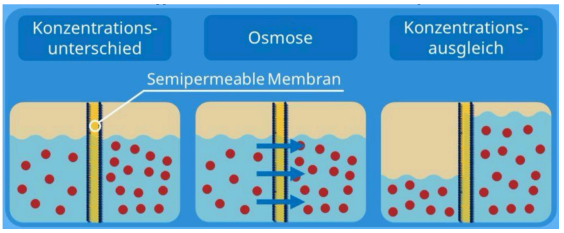


- **Primär aktiv**: Nutzt direkt ATP (z.B. $Na^+ - K^+$ - Pumpe, die 3 Na^+ raus und 2 K^+ rein befördert)
- **Sekundär aktiv**: Nutzt den Gradienten eines anderen Stoffes (oft Na^+), der vorher unter Energieaufwand aufgebaut wurde (z.B. Na^+-Glukose-Symport)

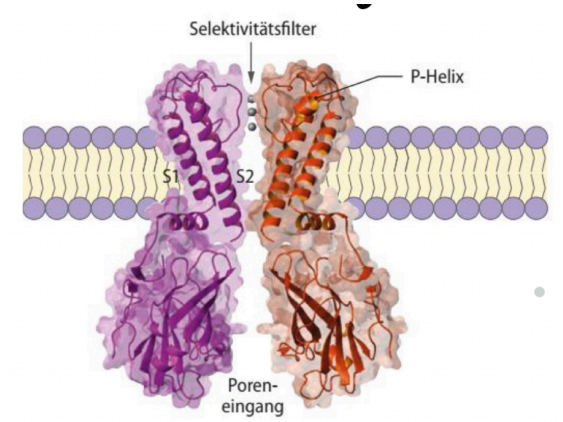
Osmose und Ionenkanäle

Speziell für Wasser und geladene Teilchen gibt es eigene Regeln:

- **Osmose**: Die Diffusion von Wasser durch eine semipermeable Membran in Richtung der höheren Teilchenkonzentration
  - Van’t-hoff’sches Gesetz für den osmotischen Druck:
    $$\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T$$



- **Ionenkanäle:** Selektive Proteinporen, die für Membranpotentiale (ruhe- und Aktionspotentiale) entscheidend sind
  - Röhrenförmig
  - lassen meist nur Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^- durch
  - **Regulation:** Ihre Öffnung wird gesteuert durch:
    - Änderung der Membranspannung (spannungsaktiviert)
    - Bindung von Botenstoffen (ligandengesteuert)
    - Mechanische Reize (Druck)
    - Chemische Modifikationen (z.B. Phosphorylierung)



💡 **Key Concept: Die Natrium-Kalium-Pumpe ($Na^+ - K^+$-ATPase)**

- **Typ:** Primär aktiver Transport (verbraucht direkt ATP)

- **Mechanismus:** Befördert $3\ Na^+$ aus der Zelle hinaus und $2\ K^+$ in die Zelle hinein
- **Bedeutung:** Baut den chemischen Gradienten auf, der für das Ruhemembranpotential und den sekundär aktiven Transport (z. B. von Glukose) essenziell ist

---

VL2 - Elektrische Kommunikation

Elektrische Grundlagen & Ruhemembranpotential

Diffusionspotenzial

Entsteht durch drei Voraussetzungen:

1. **Ungleiche Ionenverteilung** zwischen Extra- und Intrazellulärraum
2. **Selektive Permeabilität** der Membran für eine Ionenspezies (z. B. K^+)
3. **Aufladen der Membran** bis zum elektrochemischen Gleichgewicht → es entsteht eine Spannung E_K

Membranpotenzial

- Ionenverteilung über die semipermeable Membran:
  - **Extrazellulär**: viel Na^+ (140 mM), Cl^- (110 mM), K^+ (5 mM), Ca^{2+} (1 mM)
  - **Intrazellulär**: viel K^+ (150 mM), wenig Na^+ (10 mM), Cl^- (30 mM), Ca^{2+} (10^{-4} mM)
- Messbar z. B. mit der **Patch-clamp-Technik** (Konfigurationen: cell-attached, whole-cell, outside-out, inside-out)

Elektrochemisches Gleichgewicht

- **Chemischer Gradient**: Ionen diffundieren entlang ihres Konzentrationsgradienten

- **Elektrischer Gradient**: Ladungstrennung erzeugt ein elektrisches Feld, das der Diffusion entgegenwirkt
- Im Gleichgewicht heben sich beide Kräfte auf → kein Nettostrom

Elektrochemische Triebkraft

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

- R: Allgemeine Gaskonstante
- T: Absolute Temperatur
- C_1/C_2: Konzentrationsgradient
- z_c: Ladung und Valenz des Ions
- F: Faraday-Konstante
- E_m: aktuelles Membranpotenzial

Nernst'sche Gleichung

Beschreibt das **Gleichgewichtspotenzial** für ein einzelnes Ion:

$$E_{Ion} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[Ion]_a}{[Ion]_i} = \frac{61}{z} \cdot \log \frac{[Ion]_a}{[Ion]_i}$$

- Vereinfachte Form gilt bei Körpertemperatur (310 K)
- Für jedes Elektrolyt separat berechenbar (z. B. Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+})

Ruhemembranpotenzial (V_{memb})

- Liegt nahe am Gleichgewichtspotenzial von K^+ (E_K), weil die Membran in Ruhe hauptsächlich für K^+ permeabel ist
- Typische Werte:
  - Neurone: **−70 mV**
  - Gliazellen: **−90 mV**
  - Skelett- & Herzmuskel: **−90 mV**
  - Tubulusepithel Niere: **−70 mV**

Ion	Extra-zellulär	Intra-zellulär	Gleichgewichtspotenzial (ca.)
Na^+	140 mM	10 mM	+60 mV
K^+	5 mM	150 mM	-90 mV
Cl^-	110 mM	30 mM	-30 bis -40 mV
Ca^{2+}	1 mM	10^{-4} mM	+120 mV

- Die Na^+/K^+-ATPase hält die Ionengradienten aktiv aufrecht

Beeinflussung des Membranpotenzials

- Öffnung verschiedener Ionenkanäle verschiebt V_{memb} in Richtung des jeweiligen Gleichgewichtspotenzials:
  - K^+-Kanäle → Hyperpolarisation (Richtung $E_K \approx -90$ mV)
  - Na^+-Kanäle → Depolarisation (Richtung $E_{Na} \approx +60$ mV)
  - Ca^{2+}-Kanäle → starke Depolarisation (Richtung $E_{Ca} \approx +120$ mV)
  - Cl^--Kanäle → Stabilisierung nahe Ruhepotenzial ($E_{Cl} \approx -40$ mV)
  - NSC (nicht-selektive Kationenkanäle) → Depolarisation (Richtung $E_{NSC} \approx 0$ mV)

Ersatzschaltbild der Membran

- Der Zellkörper kann elektrisch als **Plattenkondensator** (Lipiddoppelschicht = Isolator) parallel zu einem **Widerstand** (Ionenkanäle = Leitfähigkeit) modelliert werden
- Jede Ionenspezies wird als eigene Batterie (E_K, E_{Na}) mit Schalter (Kanal) dargestellt

---

Aktionspotenzial

Aufbau eines Neurons (Signalweg)

1. **Input** – Dendriten empfangen Signale
2. **Integration & Kodierung** – Am Axonhügel werden Signale verrechnet
3. **Leitung** – Aktionspotenzial wird über das Axon weitergeleitet
4. **Output** – Synapse überträgt Signal an nächste Zelle

Spannungsaktivierte Ionenkanäle

- Besitzen **Spannungssensoren** mit positiv geladenen Aminosäuren (His, Lys, Arg)
- Änderung der Membranspannung → Positionsänderung der Sensoren → Kanal öffnet/schließt

Ablauf des Aktionspotenzials

Beteiligte Ionenkanäle:

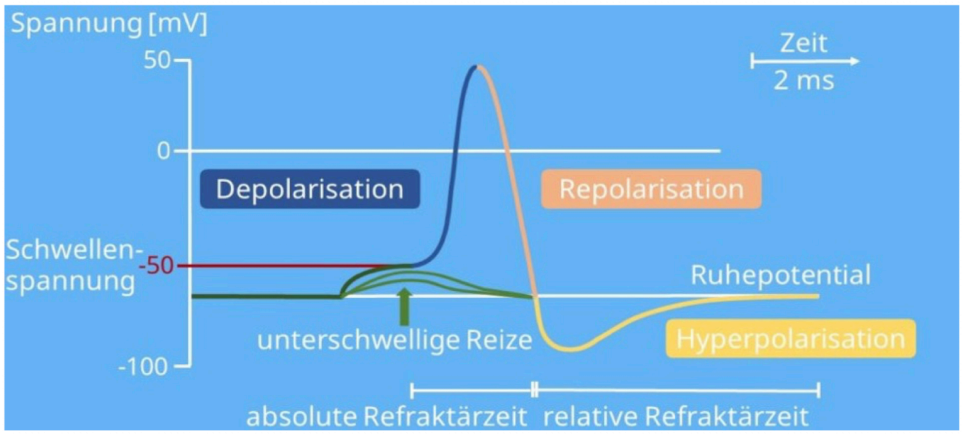
- K_{ir} (Einwärtsgleichrichter-Kaliumkanäle) – halten das Ruhepotenzial
- Na_v (spannungsgesteuerter Na^+-Kanal) – schnelle Depolarisation
- K_v (spannungsgesteuerter K^+-Kanal) – Repolarisation

Phasen:

1. **Ruhepotenzial** (ca. −90 mV): K_{ir} offen
2. **Schwellenwert** erreicht (ca. −60 mV): Na_v-Kanäle öffnen sich
3. **Depolarisation**: massiver Na^+-Einstrom → Membranpotenzial steigt auf ca. +30 mV
4. **Repolarisation**: Na_v inaktivieren, K_v öffnen → K^+-Ausstrom
5. **Hyperpolarisation**: kurzzeitig unter Ruhepotenzial, dann Rückkehr

⚡ **Alles-oder-Nichts-Prinzip**: Wird der Schwellenwert erreicht, feuert ein volles AP. Unterhalb passiert nichts.

Refraktärzeit



Der schnelle Na^+-Kanal hat 3 Zustände:

- **Geschlossen (aktivierbar) → Offen (aktiviert) → Geschlossen (inaktiviert)**

Daraus ergeben sich zwei Phasen:

- **Absolute Refraktärzeit**: Kein neues AP möglich, egal wie stark der Reiz (Na^+-Kanäle inaktiviert)
- **Relative Refraktärzeit**: Neues AP nur bei überschwellig starkem Reiz möglich

Die Dauer ist **zellspezifisch**:

- Neuron: ca. 2 ms
- Skelettmuskel: ca. 5 ms
- Herzmuskel: ca. 200 ms (verhindert Tetanus!)

Erregungsleitung

Kabeleigenschaften des Axons

Die **Leitungsgeschwindigkeit** hängt ab von:

- **Membrankapazität** (C_m)
- **Membranwiderstand** (r_m)
- **Längswiderstand** des Axons

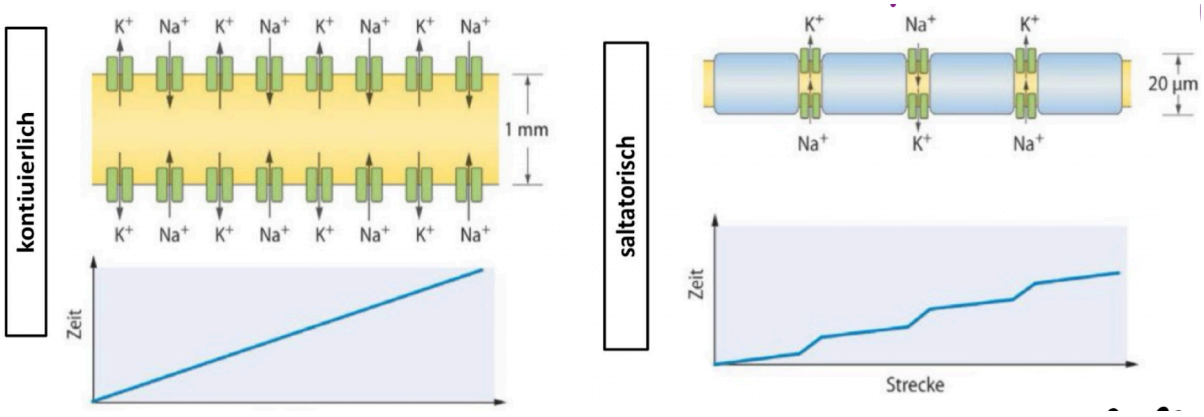
Kontinuierliche Erregungsleitung

- Bei **marklosen Axonen** (unmyelinisiert)

- AP wird Abschnitt für Abschnitt durch benachbarte Na^+/K^+-Kanäle weitergeleitet
- **Langsam**, da jedes Membransegment einzeln depolarisiert werden muss
- Leitungsgeschwindigkeit proportional zu $\sqrt{r}$ (r = Faserradius)
  - Riesenaxon Tintenfisch (1 mm) → ca. 20 m/s
  - Mensch (max. 1 µm unmyelinisiert) → ca. 1 m/s

Saltatorische Erregungsleitung

- Bei **markhaltigen Axonen** (myelinisiert)
- **Myelinisierung**: Schwannzellen umwickeln das Axon spiralförmig mit einer Markscheide (Myelin)
  - **Ranvier'sche Schnürringe**: Lücken zwischen Schwannzellen (Ionenkanäle konzentriert)
  - **Internodium**: myelinisierter Abschnitt dazwischen (300–2000 µm)
- Effekt der Myelinisierung:
  - ↓ Membrankapazität und ↑ Membranwiderstand am Internodium
  - Stromschleifen springen von Schnürring zu Schnürring
- **Deutlich schneller** als kontinuierliche Leitung (bis ca. 120 m/s beim Menschen)
- Die Na^+/K^+-ATPase stellt die Ionengradienten nach jedem AP wieder her



🧠 **Klinische Relevanz**: Bei Demyelinisierung (z. B. Multiple Sklerose) wird die saltatorische Leitung unterbrochen → verlangsamte oder blockierte Signalweiterleitung

---

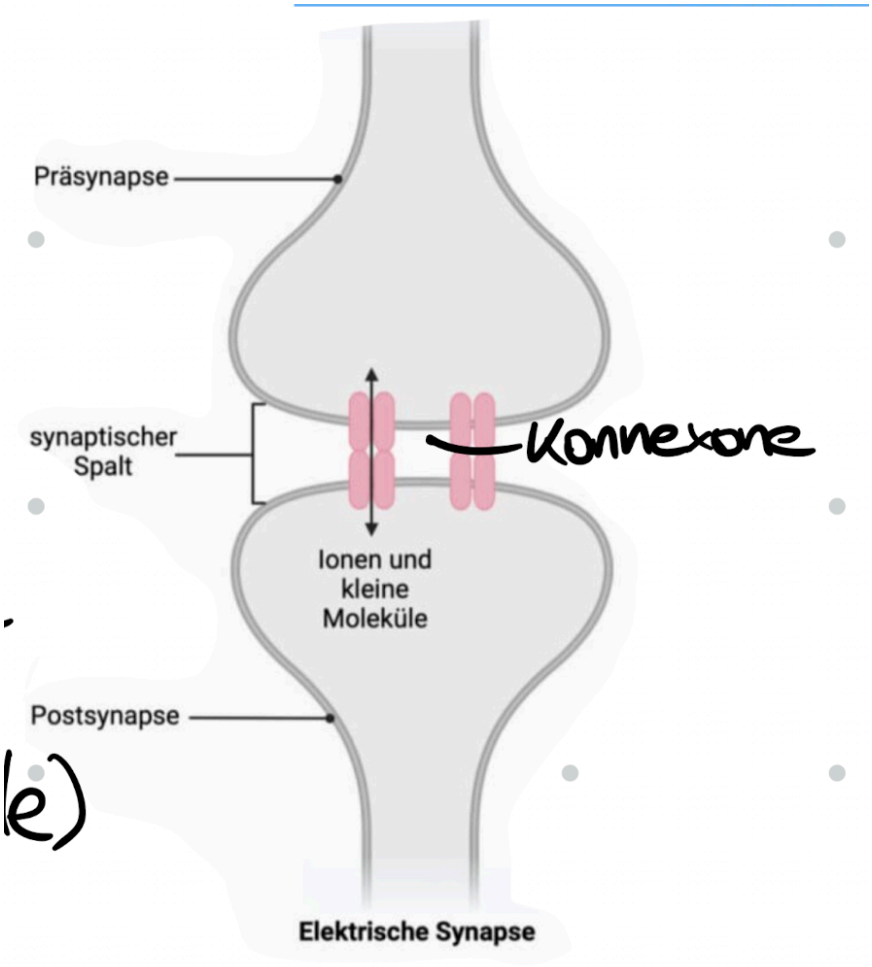
Elektrische Kopplung – Konnexone & Gap Junctions

Synaptische Übertragung – zwei Typen

- **Chemische Synapse**: Transmitter werden aus Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt → binden an Rezeptoren der Postsynapse → Ionenkanäle öffnen sich (Na^+/K^+ oder Cl^-)
- **Elektrische Synapse (Gap Junction)**: Direkter Ionenfluss zwischen Zellen über Konnexone

Konnexone & Gap Junctions

- Ein **Konnexon** (Hemikanal) besteht aus **6 Connexin-Untereinheiten**
- Zwei Konnexone benachbarter Zellen bilden einen kompletten **Gap-Junction-Kanal**
- Kanal: ca. 8 nm lang, Spalt zwischen Zellen: ca. 2 nm
- Lassen **Ionen und kleine Moleküle** direkt passieren → schnelle elektrische Kopplung
- Wichtig für synchronisierte Erregung (z. B. Herzmuskel, glatte Muskulatur)

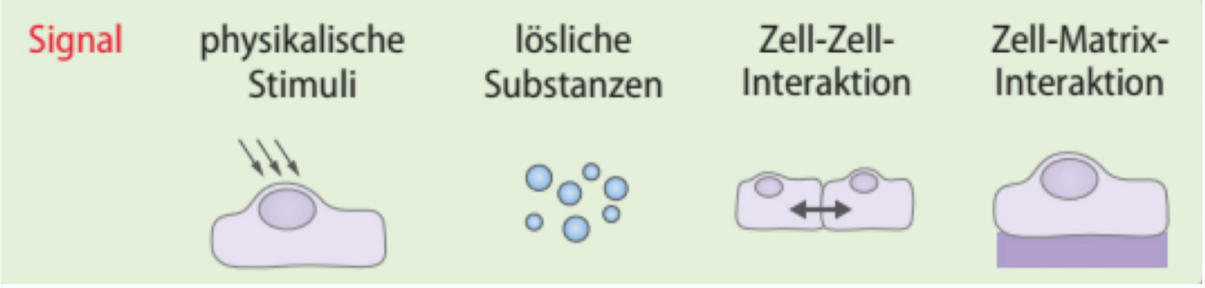


VL3 - (Bio)chemische Kommunikation

Biochemische Signale – Übersicht

Zellen empfangen Signale aus ihrer Umgebung und leiten diese über Rezeptoren weiter. Der allgemeine Signalweg:

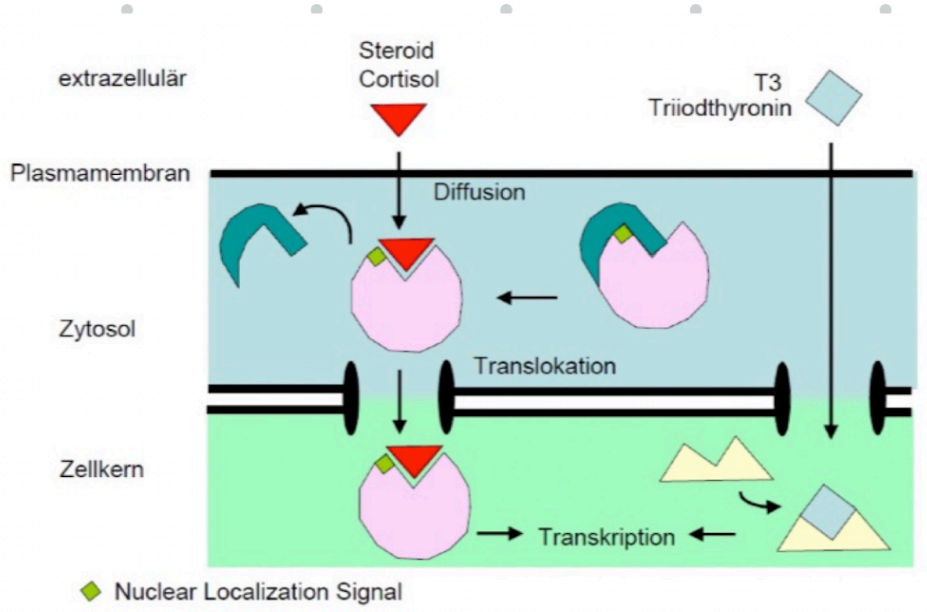
1. **Signal** – physikalische Stimuli, lösliche Substanzen, Zell-Zell-Interaktion, Zell-Matrix-Interaktion
2. **Rezeptor** – erkennt und bindet das Signal an der Membran
3. **Signaltransduktion** – Ionenkanäle, G-Proteine, Kinasen, Lipasen → Second Messenger
4. **Funktionelle Konsequenz** – Proliferation, Migration, Apoptose, Differenzierung, Genexpression, Transport



Rezeptoren sind molekulare Zellstrukturen/-komplexe, die spezifisch Signalmoleküle binden und das Signal weiterleiten.
Zwei Haupttypen: **Membrangebunden** und **zytosolisch exprimiert** (Kernrezeptoren)

Zytoplasmatische Kernrezeptoren

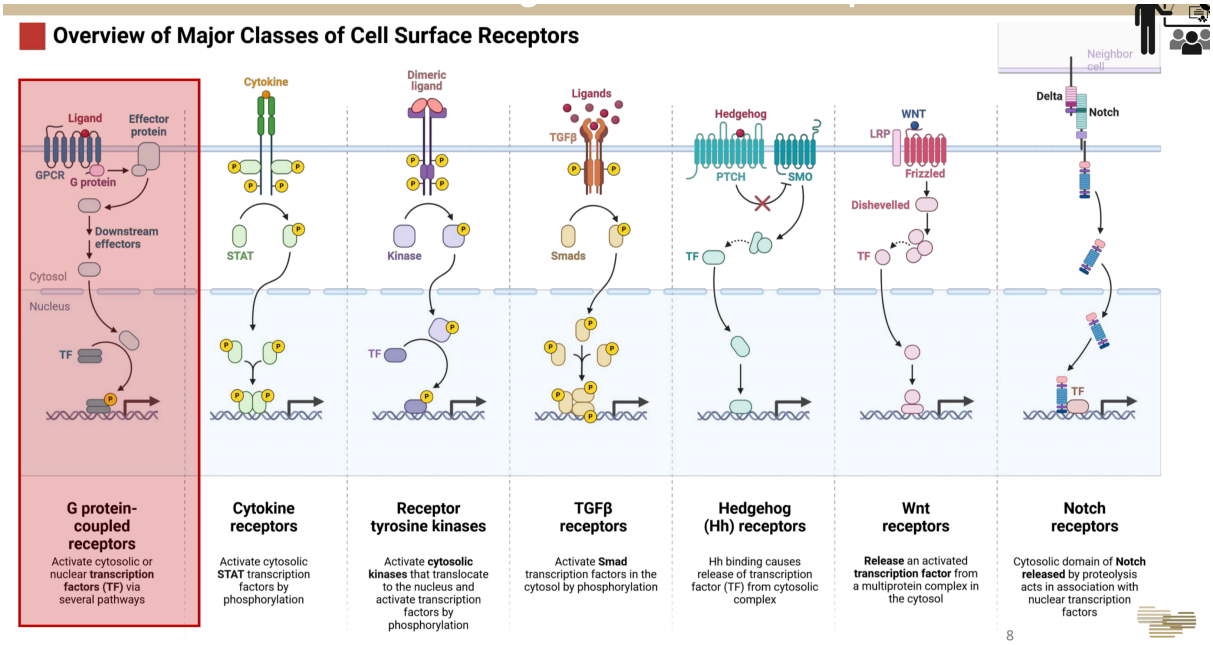
- Lipophile Signalmoleküle (z. B. **Steroidhormone**, **Schilddrüsenhormone**) können die Membran durchqueren
- Im Zytoplasma binden sie an **zytosolische Rezeptoren**
- Rezeptor-Hormon-Komplex wandert in den **Zellkern**
- Dort bindet er an **HRE** (Hormone Response Elements) auf der DNA
- Ergebnis: Aktivierung der **Transkription** → **Translation** → induzierte Proteine
- Beispiele:
  - Glucocorticoid-Rezeptor (mit HSP90 im Zytoplasma stabilisiert)
  - Thyroidhormon-Rezeptor (bereits im Kern, Dimerisierung mit Retinoid-X-Rezeptor)



Membranrezeptoren – Übersicht

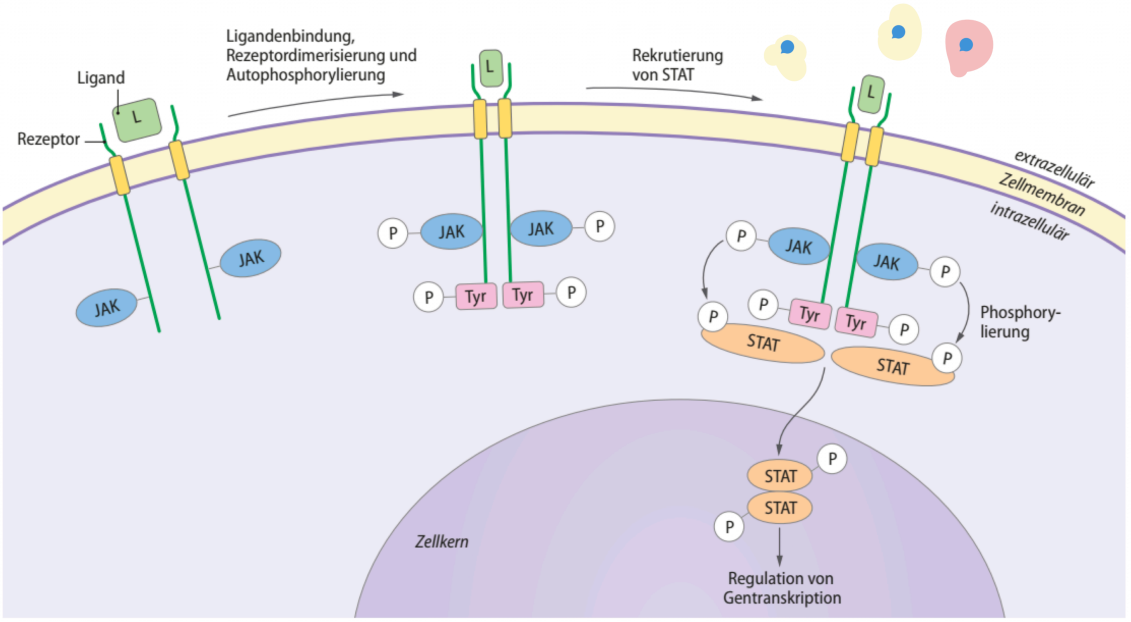
Wichtige Klassen von Zelloberflächenrezeptoren:

Rezeptortyp	Mechanismus
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	Aktivieren zytosolische oder nukleäre Transkriptionsfaktoren über verschiedene Signalwege
Cytokin-Rezeptoren	Aktivieren zytosolische STAT-Transkriptionsfaktoren durch Phosphorylierung
Rezeptor-Tyrosinkinasen	Aktivieren zytosolische Kinasen, die in den Kern translozieren und Transkriptionsfaktoren aktivieren
TGFβ-Rezeptoren	Aktivieren Smad-Transkriptionsfaktoren im Zytosol durch Phosphorylierung
Hedgehog (Hh)-Rezeptoren	Hh-Bindung setzt Transkriptionsfaktoren aus zytosolischem Komplex frei
Wnt-Rezeptoren	Setzen aktivierte Transkriptionsfaktoren aus Multiproteinkomplex frei
Notch-Rezeptoren	Zytosolische Domäne wird durch Proteolyse freigesetzt und wirkt mit nukleären Transkriptionsfaktoren



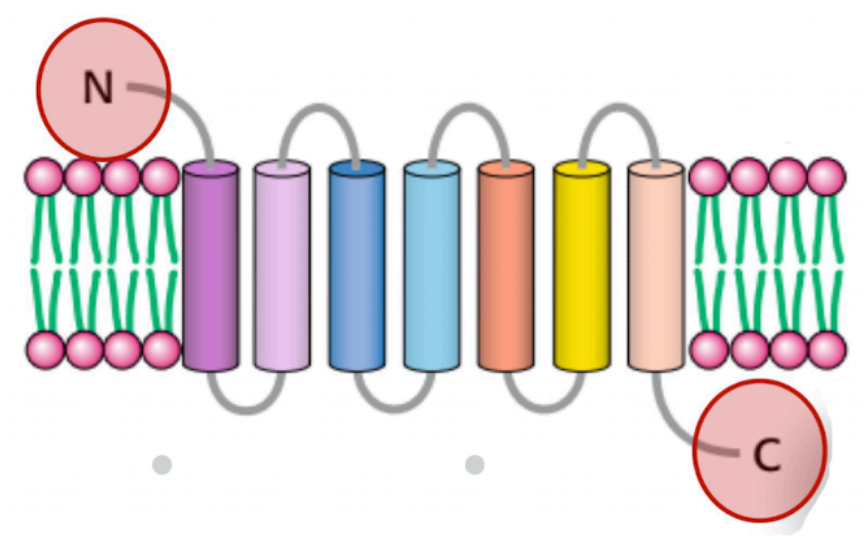
Tyrosinkinase-Rezeptoren (JAK/STAT-Signalweg)

- Ligandenbindung → **Rezeptordimerisierung** und **Autophosphorylierung**
- **JAK** (Januskinase) wird rekrutiert und phosphoryliert den Rezeptor an Tyrosinresten
- **STAT**-Proteine (Signal Transducers and Activators of Transcription) binden an phosphorylierte Tyrosine
- STAT wird selbst phosphoryliert → **Dimerisierung**
- STAT-Dimer wandert in den **Zellkern** → **Regulation der Gentranskription**



G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)

- **Größte Proteinsuperfamilie** (ca. 1000 verschiedene Mitglieder)
- Struktur:
  - **7 Transmembrandomänen** (7TM)
  - ca. 20 AS pro TM-Domäne, α-Helices
  - **Extrazellulär:** N-Terminus (Ligandenbindung)
  - **Intrazellulär:** C-Terminus (G-Protein-Kopplung)



G-Proteine

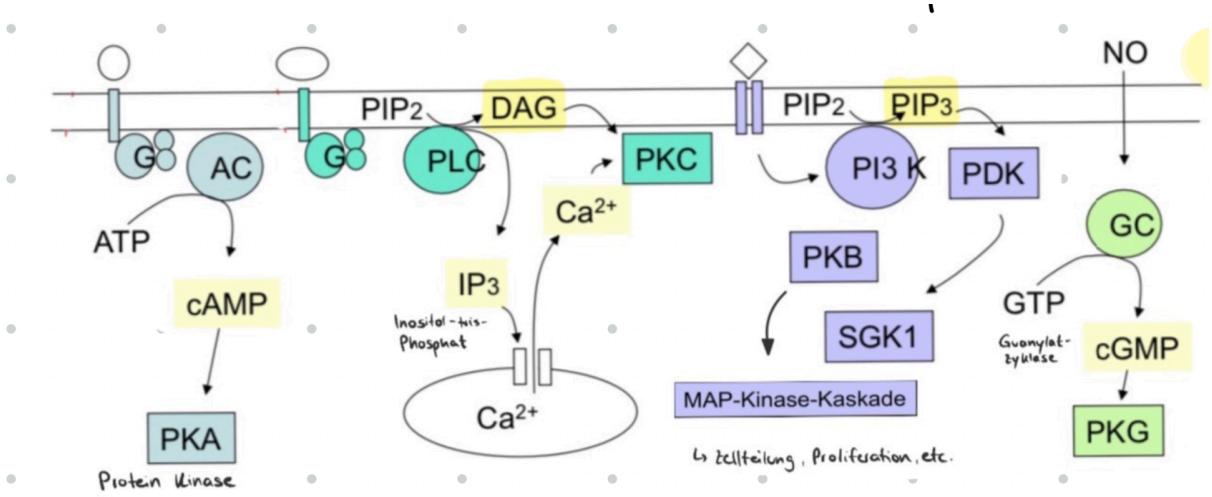
- Bestehen aus **3 Untereinheiten**: α, β, γ
- **Inaktiver Zustand**: α-Untereinheit bindet GDP, Komplex ist am Rezeptor assoziiert
- **Aktivierung**:
  1. Hormon bindet an Rezeptor
  2. GDP wird gegen **GTP** ausgetauscht an der α-Untereinheit
  3. α-GTP löst sich vom $\beta\gamma$-Komplex → **beide Teile können Effektoren aktivieren**
  4. Intrinsische GTPase-Aktivität hydrolysiert GTP → GDP → Reassoziation

❤️ **Klinisches Beispiel:** Herzschlag & Gefäßtonus werden über GPCR-Signalwege (z. B. adrenerge Rezeptoren) reguliert

---

Second Messenger (2nd Messenger)

Second Messenger sind intrazelluläre Signalmoleküle, die das extrazelluläre Signal **verstärken** und **weiterleiten**.



cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat)

- **Synthese:** ATP → cAMP durch **Adenylylcyclase** (aktiviert durch G_s-Protein)
- **Abbau:** cAMP → 5′-AMP durch **Phosphodiesterase**
- **Effektor:** cAMP aktiviert die **Proteinkinase A (PKA)**
  - PKA phosphoryliert Zielproteine → **Hormonwirkung in der Zelle**
  - Phosphatasen können die Phosphorylierung rückgängig machen

Stimulierende Hormone (H_s über G_s)	Hemmende Hormone (H_i über G_i)
ACTH, Adenosin (A_{2A}, A_{2B}), Adrenalin (β), Dopamin (D_1, D_5), FSH, Glucagon, Histamin (H_2), Oxytocin, Prostacyclin, Prostaglandine, Serotonin (5-HT_4, 5-HT_7), VIP u. a.	Acetylcholin (M_2, M_4), Adenosin (A_1, A_3), Adrenalin (α_2), Angiotensin II, Dopamin (D_2, D_3, D_4), Melatonin, Prostaglandine, Serotonin (HT_1), Somatostatin u. a.

⚠️ **Toxine:** Choleratoxin hemmt die GTP-Hydrolyse von G_s → Daueraktivierung der Adenylylcyclase.
Pertussistoxin hemmt die GTP-Bindung an G_i → fehlende Hemmung.

Bioaktive Lipide – PIP_2 & PIP_3

- **Phosphatidylinositole** sind Membranlipide, die als Signalmoleküle dienen
- **PI3-Kinase (PI3K)** phosphoryliert $PIP_2 \rightarrow PIP_3$
  - PIP_3 rekrutiert **Akt/PKB** über PH-Domäne → Substratphosphorylierung
  - Signalweg: PI3K → PIP_3 → PDK1 → **Akt** → mTOR, TSC1/2 etc.
  - Gegenregulation durch **PTEN** (Phosphatase: $PIP_3 \rightarrow PIP_2$)
- **Phospholipase C (PLC)** spaltet PIP_2 in **DAG** und IP_3

DAG & IP_3

- **PLC** wird über den Rezeptor-G-Protein-Komplex (G_q) aktiviert und spaltet PIP_2:
  - **DAG** (Diacylglycerin) – bleibt in der Membran
    - Aktiviert die **Proteinkinase C (PKC)** (zusammen mit Ca^{2+})
    - PKC → Substratphosphorylierung
  - IP_3 (Inositoltrisphosphat) – wird ins Zytosol freigesetzt
    - Bindet an IP_3**-Rezeptoren** am ER
    - → Ca^{2+}-Freisetzung aus intrazellulären Speichern
    - Ca^{2+} aktiviert **CaMK** (Calmodulin-abhängige Kinase → Phosphorylierung) und **CaN** (Calcineurin → Dephosphorylierung)

cGMP / NO-Signalweg

- Hormon → Rezeptor → G_q-Protein → **Phospholipase C** → IP_3 → Ca^{2+}-Freisetzung
- Ca^{2+} aktiviert die **NO-Synthetase**: Arginin + NADPH + O_2 → **NO** + Citrullin
- **NO** diffundiert in die Zielzelle und aktiviert die **Guanylylcyclase**

- GTP → **cGMP** → aktiviert **Proteinkinase G (PKG)**
- Wirkung: z. B. **Vasodilatation** (Gefäßerweiterung)

Ca^{2+}-Signale

Ca^{2+} ist ein universeller Second Messenger mit Bedeutung für:

- **Skelettmuskelkontraktion**
- **Herzschlag** (Erregungsbildung & -leitung)
- **Synaptische Übertragung**
- **Gefäßwiderstand**

Ca^{2+}-Signalosom

Das Ca^{2+}-Signalosom beschreibt das Zusammenspiel aller Ca^{2+}-Transportproteine und -kanäle:

Ca^{2+}-Einstrom (von extrazellulär):

- **Spannungsgesteuerte Kanäle** (V_{gated})
- **Rezeptor-vermittelte Kanäle**
- **TRPC-Kanäle** (durch DAG aktiviert)
- **Orai1-Kanäle** (Store-Operated Calcium Entry – SOCE)

Ca^{2+}-Freisetzung (aus intrazellulären Speichern):

- **IP_3-Rezeptoren** (IP_3R) am ER
- **VDAC** (Voltage-Dependent Anion Channel) an Mitochondrien

Ca^{2+}-Entfernung / Rücktransport:

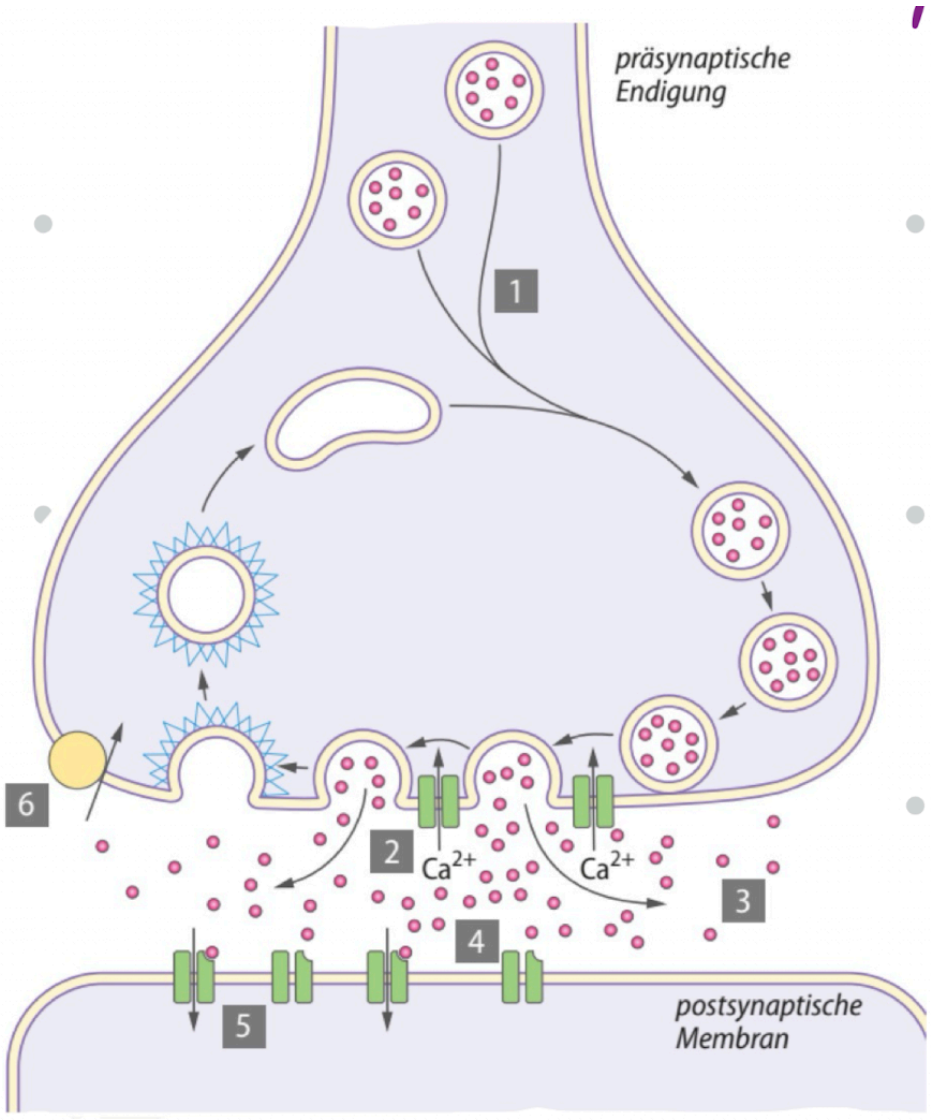
- **SERCA** (Sarko-/Endoplasmatisches Retikulum Ca^{2+}-ATPase) → pumpt Ca^{2+} zurück ins ER
- **Ca^{2+}-ATPase** an der Plasmamembran → pumpt Ca^{2+} nach extrazellulär
- **Na^+/Ca^{2+}-Austauscher** → sekundär aktiver Transport
- **Ca^{2+}-bindende Proteine** → Pufferung im Zytosol

📊 **Ca^{2+}-Signalmuster:** Zellen können Ca^{2+} in verschiedenen Mustern freisetzen – als **Oszillationen** (rhythmisch wiederkehrende Peaks) oder als **einzelner transienter Anstieg**. Das Muster kodiert die Information.

Chemische Synapse

Elektrische vs. Chemische Synapsen

Merkmal	Chemische Synapse	Elektrische Synapse
Übertragung	Über Neurotransmitter im synaptischen Spalt	Direkter Ionenfluss über Gap Junctions
Geschwindigkeit	Langsamer (synaptische Verzögerung)	Sehr schnell
Richtung	Unidirektional	Bidirektional
Modulation	Hohe Plastizität	Wenig modulierbar



Ablauf der chemischen synaptischen Übertragung

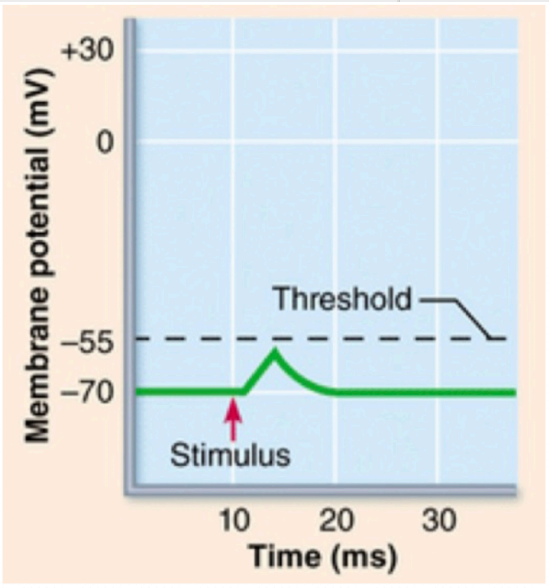
1. **Vesikeltransport** – Transmitter-gefüllte Vesikel werden zur präsynaptischen Membran transportiert
2. **AP →** Ca^{2+}**-Einstrom** – Aktionspotenzial öffnet spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle
3. **↑ präsynaptische** Ca^{2+}**-Konzentration → Vesikelfusion** – Vesikel verschmelzen mit der Membran (Exozytose)
4. **Transmitter diffundiert** durch den synaptischen Spalt
5. **Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren:**
    - **Ionotrop:** Rezeptor-gekoppelter Kanal (schnell)

- **Metabotrop:** Stimulation einer Signalkaskade (langsamer, aber modulierbar)

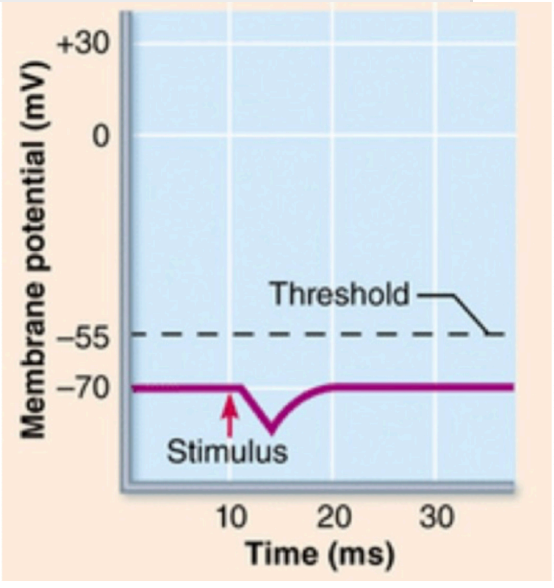
6. **Beendigung der Transmitterwirkung** – enzymatischer Abbau, Wiederaufnahme oder Diffusion

Postsynaptische Potenziale – EPSP & IPSP

Typ	Beschreibung
EPSP (exzitatorisch)	Lokale **Depolarisation** der postsynaptischen Membran. Bringt das Neuron näher an den AP-Schwellenwert. Transmitterbindung öffnet Kanäle für Na^+ und K^+
IPSP (inhibitorisch)	Lokale **Hyperpolarisation** der postsynaptischen Membran. Entfernt das Neuron vom AP-Schwellenwert. Transmitterbindung öffnet Kanäle für K^+ oder Cl^-



EPSP (exzitatorisch bzw. erregend)

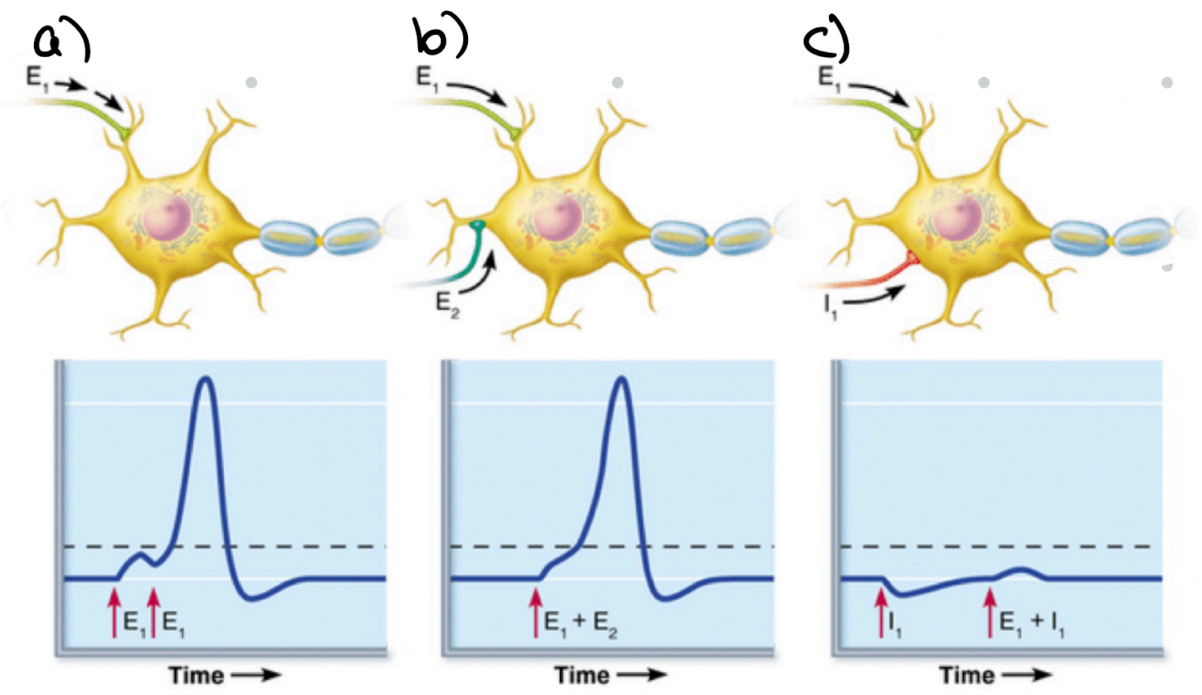


IPSP (inhibitorisch bzw. hemmend)

Summation

Art	Beschreibung
Keine Summation	2 zeitlich getrennte Stimuli erzeugen EPSPs, die sich nicht addieren
Zeitliche Summation (a)	2 exzitatorische Stimuli **kurz hintereinander** an derselben Synapse → EPSPs addieren sich

Art	Beschreibung
Räumliche Summation (b)	2 **gleichzeitige** Stimuli an **verschiedenen Synapsen** → EPSPs addieren sich
Räumliche Summation (EPSP + IPSP) (c)	Gleichzeitiges EPSP und IPSP können sich **gegenseitig aufheben**



🧠 **Schlüsselprinzip:** Am Axonhügel werden alle eingehenden EPSPs und IPSPs **verrechnet**. Nur wenn die Summe den Schwellenwert überschreitet, wird ein Aktionspotenzial ausgelöst.

VL4 - Prozesse der Bewegung

Bewegungsprozesse – Übersicht

Bewegung findet auf **drei Ebenen** statt:

- **Molekular** – intrazellulärer Transport durch Motorproteine entlang von Zytoskelett-"Schienen"
- **Zellulär** – Zellwanderung (Migration)

- **Organismus** – Kontraktilität & Lokomotion (Muskelbewegung)

Grundlage aller Bewegungsprozesse: **Zytoskelett** (Aktin, Mikrotubuli, Intermediärfilamente) und **Motorproteine** (Myosin, Dynein, Kinesin)

Molekulare Motoren – Aktinzytoskelett

Myosin

Myosin ist das Motorprotein des **Aktinfilament-Systems**. Es wandelt chemische Energie (ATP-Hydrolyse) in mechanische Arbeit um.

- **Aufbau:**
  - **Kopf** (Motordomäne) – enthält die **Aktinbindungsstelle** und die **Nukleotidbindungsstelle** (ATP/ADP)
  - **Schwanz** – vermittelt Dimerisierung und Frachtkopplung
  - **Leichte Ketten** – essenzielle und regulatorische leichte Ketten (Calmodulin)
- **Wichtige Myosin-Klassen:**
  - **Myosin I** – Kopf + Schwanz + leichte Ketten (Calmodulin) → intrazellulärer Transport
  - **Myosin II** – schwere und leichte Ketten → **Muskelkontraktion**
  - **Myosin V** – schwere Ketten + leichte Ketten (Calmodulin) → Vesikeltransport

Myosin-Querbrückenzyklus (Kraftschlag)

1. **ATP bindet** an Myosinkopf → Myosin löst sich vom Aktin
2. **ATP-Hydrolyse** (ATP → ADP + P_i) → Myosinkopf wird "gespannt" (Konformationsänderung)
3. **Myosin bindet erneut an Aktin** (schwache Bindung)
4. **P_i-Freisetzung** → **Kraftschlag** (Power Stroke): Myosinkopf kippt und verschiebt Aktinfilament
5. **ADP-Freisetzung** → starke Bindung (Rigor-Zustand) → neuer Zyklus mit ATP

Muskelkontraktion

Der Muskel ist ein hochorganisierter Komplex aus Aktin und Myosin:

- **Sarkomer:** kleinste funktionelle Einheit des Muskels (Z-Scheibe bis Z-Scheibe)
  - **A-Bande:** Bereich mit Myosinfilamenten (konstante Länge)
  - **I-Bande:** nur Aktinfilamente (variable Länge)
  - **H-Zone:** nur Myosin, kein Aktin-Überlapp (variable Länge)
  - **M-Bande:** Quervernetzung der Myosinfilamente
- **Gleitfilamenttheorie:** Aktin- und Myosinfilamente gleiten durch den Querbrückenzyklus aneinander vorbei → Sarkomer verkürzt sich
- **Titin:** elastisches Protein, das Myosin an der Z-Scheibe verankert und als molekulare Feder wirkt
- Muskeltypen:
  - **Skelettmuskulatur** – willkürliche Bewegung
  - **Glatte Muskulatur** – Gefäßtonus, Darmbewegung

Stressfasern

Hoch geordnete Zytoskelettstrukturen (1–2 µm lang) in **Nicht-Muskelzellen**, bestehend aus:

- Aktinfilamente
- Myosin-Motorproteine
- Kreuzvernetzende Proteine

4 Arten (je nach Lokalisation in der Zelle):

- Dorsale Stressfasern
- Ventrale Stressfasern
- Transverse Bögen
- Perinukleäre Aktinkappen

Funktionen:

- Mechanische Dehnung/Transduktion

- Zellmotilität
- Zell-Adhäsion (fokale Adhäsionspunkte)
- Morphogenese
- Ständiger Auf- und Abbau

Molekulare Motoren – Mikrotubuli

Dynein

- Großes Motorprotein mit **AAA-Domänen**, Superhelix und assoziierten Ketten
- Bewegt sich entlang von Mikrotubuli zum **Minusende** (retrograd)
- **Funktionen:**
  - Transport von Fracht/Vesikeln: **Zellperipherie → Zellzentrum**
  - **Cilien- und Flagellenschlag** → Zelloberfläche (Flimmerepithel)
- Benötigt den **Dynaktin-Komplex** als Adapter für den Vesikeltransport

Kinesin

- Bewegt sich entlang von Mikrotubuli zum **Plusende** (anterograd)
- **Funktionen:**
  - Transport von Fracht/Vesikeln: **Zellzentrum → Zellperipherie**
  - Kinesinbewegung ist ein **hochprozessiver Prozess** (viele Schritte ohne Ablösung)
- **Klassen:** Monomere, Dimere und Tetramere (z. B. Kinesin-1, -3, -5, -14)
- **Schrittmechanismus** ("Hand-over-Hand"): Die beiden Köpfe wechseln sich ab; ATP-Bindung am vorderen Kopf löst den hinteren → 8-nm-Schritt pro ATP

Axonaler Transport (Cargo-Transport)

Motorproteingekoppelter Transport in **Axonen von Neuronen** entlang mikrotubulärer Leitschienen:

- **Kinesin → Anterograd** (Zellkörper → Zellperipherie, + Ende)

- **Dynein** → **Retrograd** (Zellperipherie → Zellkörper, – Ende)

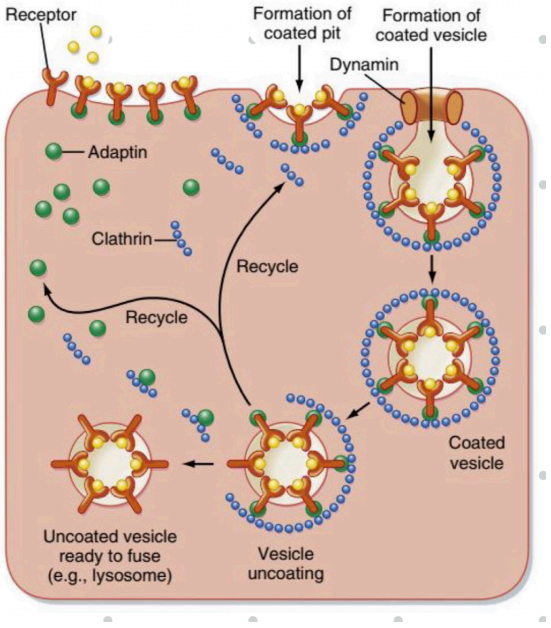
> 💡 **Zusammenfassung Motorproteine:**
> **Myosin** → Aktinfilamente (Kontraktion, intrazellulärer Transport)
> **Kinesin** → Mikrotubuli, anterograd (+ Ende)
> **Dynein** → Mikrotubuli, retrograd (– Ende) + Cilien/Flagellen

---

Vesikeltransport – Cargo-Transport

Rezeptorvermittelte Endozytose

- Aufnahme zellfremden Materials (Moleküle) über **Rezeptoren** an der Zelloberfläche
- **Spezifische Aufnahme** → Bildung von **Coated Vesikeln**
- Mechanismus:
  1. Ligand bindet an Rezeptor → Rezeptoren sammeln sich in **Coated Pits**
  2. **Clathrin** bildet eine Hülle um die Einstülpung
  3. **Dynamin** schnürt das Vesikel ab
  4. **Vesicle Uncoating** → Clathrin wird entfernt
  5. Vesikel fusioniert z. B. mit Lysosom oder wird recycelt



- 2 Sonderformen: **Pinozytose** und **Phagozytose**

Pinozytose ("Zelltrinken")

- Aufnahme **flüssiger** und darin gelöster Bestandteile (z. B. Resorption von Nahrungsbestandteilen)
- Umschließen der Flüssigkeit durch Membran

- **ATP-abhängig**
- 2 Formen: **Makropinozytose** und **Mikropinozytose**

Phagozytose ("Zellessen")

- Aufnahme **großer Partikel** und **Mikroorganismen** (Antigenpräsentation, Immunabwehr)
- Umschließen der Partikel/Mikroorganismen → Bildung eines Phagosoms
- Abbau der Mikroorganismen (Fusion mit Lysosom)
- 3 Zelltypen: **Makrophagen**, **Granulozyten** und **dendritische Zellen**

Exozytose

Ausschleusen von Stoffen aus der Zelle (z. B. chemische Synapse, Hormone, Histaminfreisetzung):

- Ca^{2+}- und **Motorprotein-abhängig**
- Anheftung und Verschmelzung mit Plasmamembran über spezifische Proteinstrukturen (z. B. **SNARE-Komplex**)
- **2 Formen:**
  - **Konstitutive Exozytose** – kontinuierlicher Membran- und Proteinnachschub
  - **Stimulierte Exozytose** – bei Bedarf, z. B. durch Hormonreiz oder Ca^{2+}-Signal

Transzytose ("Endo- & Exozytose")

- **Rezeptorvermittelter Transport durch Zellen** (insbesondere Makromoleküle: Immunglobuline, Insulin etc.)
- Kombination aus Endozytose an einer Seite und Exozytose an der gegenüberliegenden Seite
- v. a. in **Epithelien**
- Eintrittsmechanismus vieler **Pathogene**

📦 **Übersicht Cargo-Transport:**
Endozytose – Aufnahme spezifisch über Rezeptoren (Clathrin-

vermittelt)
Pinozytose – Aufnahme von Flüssigkeit
Phagozytose – Aufnahme großer Partikel (Immunzellen)
Exozytose – Abgabe von Stoffen (SNARE-abhängig)
Transzytose – Transport durch die Zelle hindurch

Zellmotilität – Migration

Zellmigration

Aktive Ortsveränderung von Zellen innerhalb eines Organismus unter Energieverbrauch:

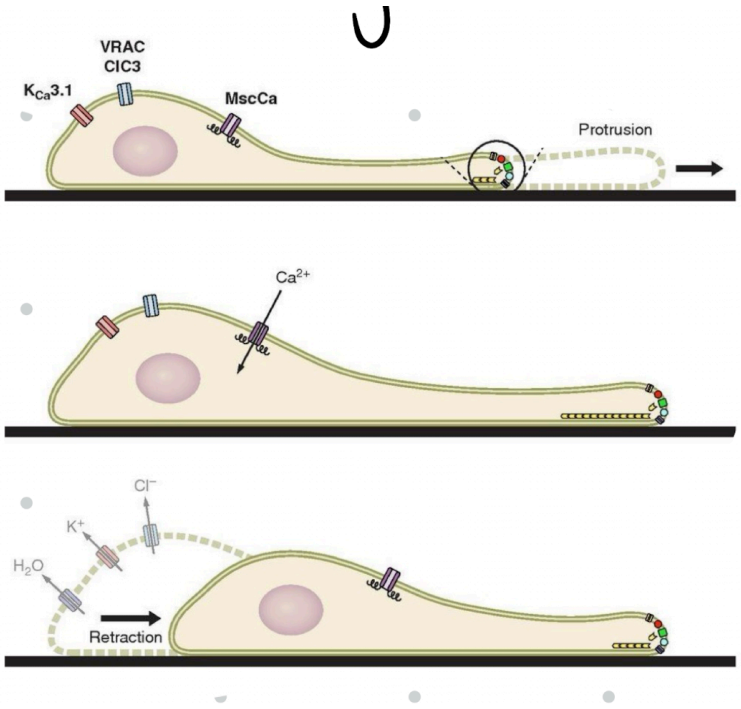
- **Spontan** (ungerichtet)
- **Gerichtet** (z. B. Chemo-/Haptotaxis)

Beteiligte Strukturen:

- **Zytoskelett** (Aktin, Mikrotubuli, Intermediärfilamente)
- **Motorproteine** (Myosine, Kinesine)
- **Volumenaufnahme** (Protrusion) bzw. **–abnahme** (Retraktion)

Mechanismus der Migration (Schritte):

1. **Protrusion** (Front): Aktinpolymerisation bildet **Lamellipodium** und **Filopodium** → Zelle streckt sich in Bewegungsrichtung
2. **Adhäsion**: Bildung neuer **fokaler Adhäsionspunkte** am Leitsaum
3. **Translokation**: Zellkörper und Zellkern werden nachgezogen (Aktin-Myosin-Kontraktion über Stressfasern)
4. **Retraktion** (Schwanz): Ablösung am hinteren Ende, Volumenabnahme



Chemotaxis

Durch Ausschüttung bzw. Bildung von Botenstoffen (**Chemokine**) hervorgerufene **gerichtete Anlockung** von Zellen (v. a. Immunsystem):

- Beeinflussung der **Migrationsrichtung** entlang eines Konzentrationsgradienten
- **Chemotaktische Botenstoffe:**
  - Zytokine
  - Bakterielle Bestandteile
  - Leukotriene
  - Komplementsystem
- Ablauf: Resting → Gradient Sensing → Polarisierung → Chemotaxis → Chemokinesis, Degranulation, Phagozytose

Haptotaxis

Gerichtete Zellbewegung entlang eines Konzentrationsgefälles **strukturgebundener Adhäsionstellen** (z. B. extrazelluläre Matrix):

- Adhäsionsmoleküle: **Kollagene**, **Lamine**, **Fibronektin** etc.
- Rolle bei:

- **Wundheilung**
- **Angiogenese**
- **Tumorzellinvasion**

🔬 **Chemotaxis vs. Haptotaxis:**
Chemotaxis = gerichtete Bewegung entlang eines **löslichen** Botenstoffgradienten
Haptotaxis = gerichtete Bewegung entlang eines **immobilisierten** Adhäsionsmolekülgradienten

---

Zellmotilität – Geißelbewegung

Flagellen & Cilien

- **Flagellum** (Geißel): propellerartige Drehbewegung → z. B. Mikrobenbewegung, **Spermienbewegung**
- **Cilien** (Wimpern): rhythmisches Vor- und Zurückschlagen (back and forth beating)

Geißelaufbau

- Grundstruktur: **Mikrotubuli** + **Dynein**
- **Axonem** (9×2+2-Struktur):
  - 9 äußere **Mikrotubulidupletts**
  - 2 zentrale **Einzelmikrotubuli**
  - **Dynein-Arme** (innere und äußere) → erzeugen die Schlagbewegung
  - **Nexin** (Linkerprotein) → verbindet benachbarte Dupletts
  - **Radialspeichen** → verbinden Dupletts mit Zentralpaar
- **Kinetosom** (Basalkörperchen, 9×3+0): intrazelluläre Verankerung des Axonems
- **Mechanismus:** Dynein bewegt benachbarte Mikrotubulidupletts → durch Nexin-Quervernetzung entsteht statt Gleiten eine **Biegung** → Cilienschlag

Flimmerepithel

Spezialisiertes Epithel mit beweglichen Flimmerhärchen (Zilien) am apikalen Zellpol:

- **Vorkommen:**
  - **Atemwege** → Transport von Schleim und Fremdstoffen in Richtung Rachen durch koordinierte Schlagbewegung (mukoziliäre Clearance)
  - **Eileiter & Samenwege**
- **Becherzellen** (Goblet Cells) produzieren das muköse Sekret, das von Zilien transportiert wird

⚠️ **Klinische Relevanz:** Beim **Kartagener-Syndrom** (primäre Ziliendyskinesie) sind die Dynein-Arme defekt → gestörte Zilienfunktion → chronische Atemwegsinfektionen, Situs inversus und männliche Infertilität