

Die Plasmamembran hangelt sich dabei von einem Antigen-Antikörper-Komplex zum anderen, bis das Bakterium in eine Membranvakuole (**Phagosom**) eingeschlossen ist. Der Makrophage verschlingt und verdaut seine Beute mit Hilfe der Lysosomen (Abb. 1.26 und S. 35).

Auch Komplement-Komponenten (S. 263) oder Oligosaccharide werden von spezialisierten Rezeptoren erkannt. Eine wichtige Aufgabe der Makrophagen ist es, Zellen, die durch Apoptose (S. 319) abgetötet wurden, aus dem Verkehr zu ziehen. Dabei helfen den Phagocyten Membransignale, um lebende von toten Zellen zu unterscheiden. Letztere verlieren nämlich die asymmetrische Anordnung ihrer Phospholipide in der Membran (S. 7), wodurch negativ geladene Phosphatidylserine an die Außenseite der toten Zellen gelangen und so die Phagocyten anlocken.

1.3.12 Zellkontakte

Höhere Organismen sind **multizellulär**. Unzählige individuelle Zellen bilden Gewebe und Organe, wobei jede Zelle im Kontakt mit ihrer Umgebung am harmonisch funktionierenden Ganzen mitwirken muss. Zu diesem Zweck sind die Zelloberflächen zur **Kommunikation** ausgebildet. Dass Zellen „spüren“, wenn sie eine andere Zelle berühren, zeigt sich in der Zellkultur (Abb. 1.27). Hier wachsen Fibroblasten nur so lange, bis sie an allen Seiten an Zellen anstoßen. Dann stellen sie die Vermehrung ein: **Kontaktinhibition**.

Krebszellen haben diese Reaktionsmöglichkeit verloren. So finden sich z. B. (s. u.) in Tumorzellen **Mutationen** in den Genen für Adhäsionsmoleküle (**Cadherine**) oder deren Adaptermoleküle (**Catenine**). Eine Hypermethylierung des Promotors des E-Cadheringens z. B. bewirkt dessen Produktionsminderung und führt damit zu einer Beeinträchtigung der Zelladhäsion: Zellen wachsen ungehemmt, können ihren Zellverband verlassen und Tochtergeschwülste (**Metastasen**) ausbilden.

Zellkommunikation wird im Wesentlichen durch vier transmembrane Adhäsionsproteingruppen (CAMs = Cell-Adhäsions-Moleküle) vermittelt: **Selektine**, **Integrine**,

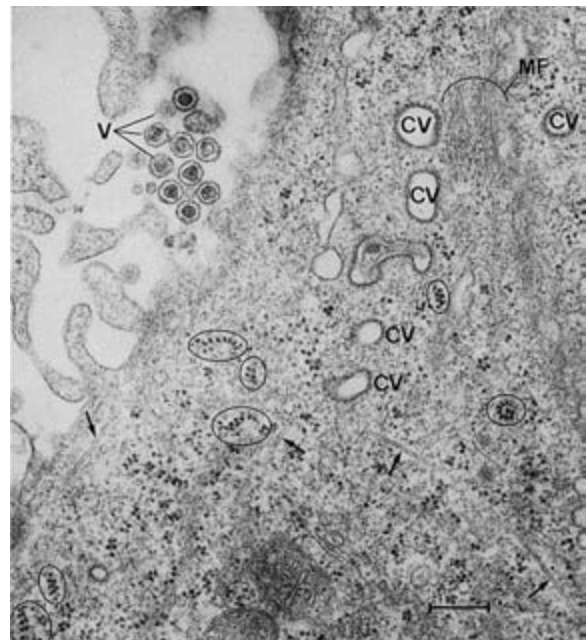


Abb. 1.25 Ausschnitt aus einem Makrophagen mit phagocytierten Viren. CV coated vesicles, MF Actin-Mikrofilamentbündel, V Virus, ↑ Mikrotubuli im Längsschnitt, ○ Kreise umgeben freie Ribosomen (Aufnahme: E. Robbins, D. Sabatini, New York; M: Balken $\triangleq$ 0,25 μ m).

Mitglieder der Immunglobulin-(Ig-)Superfamilie (z. B. das interzelluläre Adhärens-Molekül **ICAM**) und durch **Cadherine**. Dabei können **transiente** (vorübergehende) Kontakte ausgebildet werden, wie z. B. zwischen Leukocyten und Kohlenhydraten auf Endothelzellen (S. 9). Es können gleichartige, aber auch unterschiedliche Adhäsionsmoleküle zum Kontakt interagieren. **Cadherine** (ihre Wirkung wird durch Ca^{2+} beeinflusst: „Calcium adhering“) vermitteln **stabile** Kontakte, wie in den Desmosomen und den Verschlusskontakten, haben aber auch große Bedeutung bei Signaltransduktion und Differenzierung.

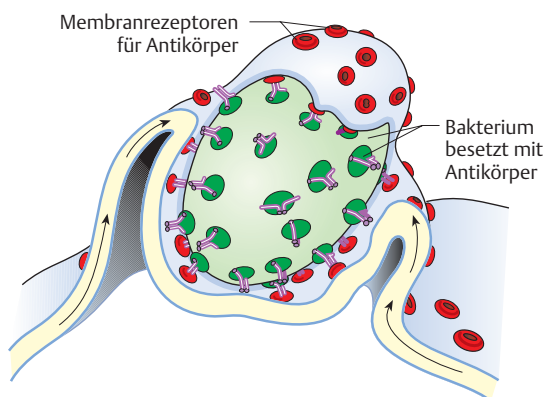


Abb. 1.26 Phagocytose eines Bakteriums (schematische Darstellung). Die Rezeptoren an der Membran-Außenseite binden an Antikörper, die am Bakterium haften. Die Membran bildet eine Vakuole um das Bakterium. Der Vakuolen-Eingang wird immer enger. Schließlich vereinigen sich die Membranen. Die so entstandenen Phagosomen gelangen ins Zellinnere, wo sie mit Verdauungsvesikeln verschmelzen.

Tab. 1.7 Zell-Zell-Kontakte (in multizellulären Organismen)

Name	Synonym	Form	Interzellularraum	Hauptaufgabe
Verschlusskontakt	<i>Zonula occludens</i> , Tight junction	gürtelförmige Nähte	nicht mehr vorhanden	Permeationseinschränkung
Gürtel-Desmosom	<i>Zonula adhaerens</i>	gürtelförmiges Band	normal (20 nm)	mechanischer Zellzusammenhalt
Punkt-Desmosom	<i>Macula adhaerens</i>	druckknopfartig	normal bis breiter (20–30 nm)	mechanischer Zellzusammenhalt
Kommunikations-Kontakt	elektrische Synapse, Nexus, Gap junction	fleckförmig	verengt (2–4 nm)	interzellulärer Substanz-austausch
Hemi-Desmosom		kein eigentlicher Zellkontakt		Verschweißung von Epithelzellen mit Bindegewebe (Basalmembran)

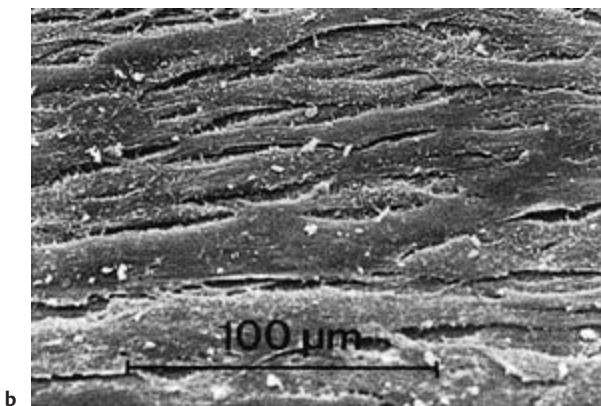
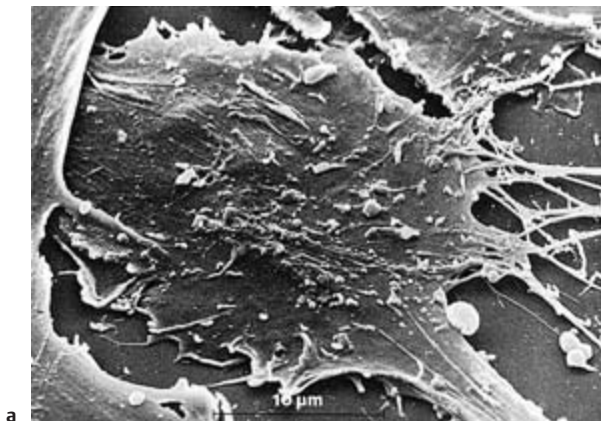


Abb. 1.27 **Fibroblasten in Kultur** (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen). **a** Logarithmisch wachsende Zellen (M: Balken Δ 10 μ m). **b** Kontaktinhibierte Zellen (M: Balken Δ 100 μ m) (Aufnahmen: S. Berger, H. G. Schweiger, Heidelberg).

Zellkontakte (Tab. 1.7) haben verschiedenen Aufbau und verschiedene Funktionen. Sie spielen u.a. eine wesentliche Rolle zwischen Epithelzellen. Diese Zellen bedecken als Gewebe die Oberfläche unseres Körpers und kleiden alle inneren Hohlräume aus.

Entsprechend der Beteiligung von CAMs an verschiedensten Zell-Zell-Interaktionen ergeben sich bei Mutationen in den Genen der entsprechenden Proteine unterschiedlichste Krankheitsbilder. Die Bedeutung der CAMs in der Embryogenese wird z. B. durch die Ausbildung von **Zystennieren** deutlich. In diesem Buch können nur punktuell Beispiele für einzelne Ausfälle angeführt werden. Für weiterführende Informationen sei im Besonderen auf das Lehrbuch der Pathophysiologie von Schwarz et al. verwiesen.

Die interzellulären Verbindungen werden, entsprechend ihren Funktionen, in drei Hauptgruppen unterteilt

- Die **Zonula occludens** (**Verschlusskontakt**, tight junction) macht Zellschichten **impermeabel**. Funktion: Aufrechterhaltung eines interzellulären Milieus, das sich von dem der Umgebung unterscheidet;
- **Zonula adhaerens** bzw. **Macula adhaerens** (Gürtel-Desmosom und Punkt-Desmosom). Funktion: feste Verankerung der Zellen untereinander zum **Schutz gegen Scherkräfte**;
- **Kommunikationskontakte** oder **Nexus** (elektrische Synapse, gap junction) bilden ein Rohrpostsystem zwischen den Zellen. Funktion: Ermöglichung direkten Stoffaustausches von Zelle zu Zelle.

Erregungsfortleitung zwischen Zellen mit Hilfe von **Neurotransmittern** – und deshalb kein Kontakt im engeren Sinn – ist die Funktion einer vierten Gruppe, der chemischen **Synapsen**.

Hemi-Desmosomen sind keine eigentlichen Zellkontakte. Sie verschweißen Epithelzellen mit dem darunter gelegenen Bindegewebe.

Zellkontakte unterscheiden sich

- durch ihre Ausdehnung:
 - **Zonula**: gürtelförmig um die Zelle herumführende Kontaktlinien
 - **Macula**: punktförmige Kontakte zwischen den Zellen
- durch die Breite des interzellulären Spaltes:
 - **Adhaerens**: ein interzellulärer Spalt bleibt erhalten
 - **Occludens**: der interzelluläre Spalt verschwindet

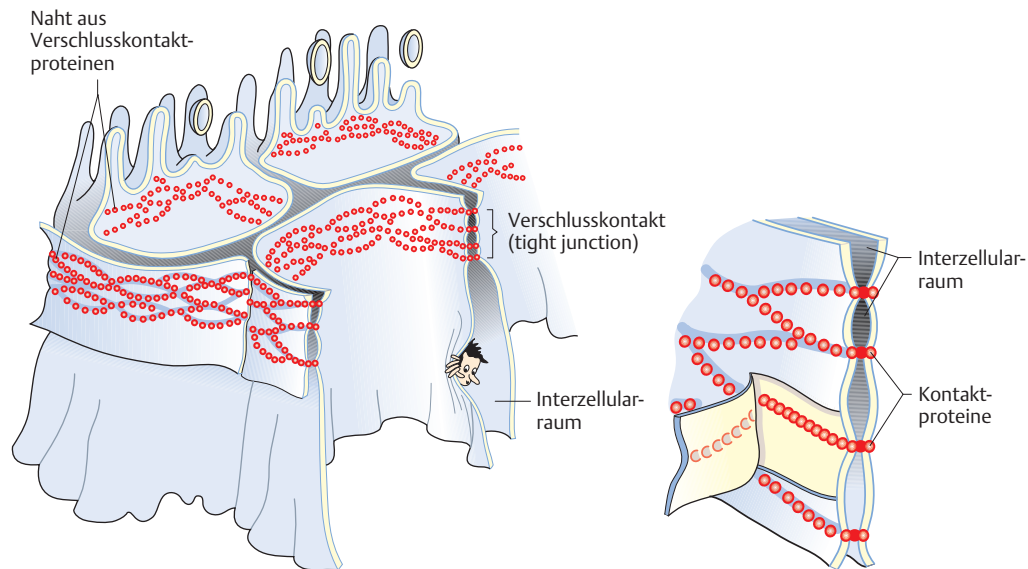


Abb. 1.28 **Verschlusskontakte.** Schematische Darstellung übereinander liegender Reihen von Verschlusskontakten am apicalen Rand von Zellen. Am Ort der Kontakte rücken die Membranproteine

zweier benachbarter Zellen Kopf an Kopf zusammen, sodass zwischen ihnen der Interzellularraum verschwindet. Es bildet sich eine feste Naht.

Verschlusskontakte machen Epithelien undurchlässig

Verschlusskontakte (tight junctions) (Rep. 1.10) bilden **Permeationsschranken**. In diesen Kontakten sind die äußeren Plasmamembran-Schichten zweier benachbarter Zellen so dicht aneinander gerückt, dass der Interzellularraum zwischen ihnen verschwindet (Abb. 1.28). Von beiden Seiten rücken Transmembranproteine (**Occludin**, **Claudin**) Kopf an Kopf dicht zusammen und bilden eine feste Naht, die gürtelförmig um die Zellen verläuft. Je mehr derartige Nähte aneinander gelegt sind, umso undurchlässiger ist der Kontakt (Abb. 1.29).

Repetitorium 1.10

Verschlusskontakte

Aufbau	- Verzahnung von Plasmamembran-Proteinen (Occludin, Claudin) benachbarter Zellen - mehrere Nähte können untereinander liegen und miteinander verzweigen
Aufgaben	- Verschluss des Interzellular-Raumes des Epithels - Permeationsschranke - Einschränkung der Lateraldiffusion von Transportproteinen in einer Membran
häufiges Vorkommen	- in Epithelzellen - des Dünndarms - der Niere - der Blase - der Gehirngefäße (Blut-Hirn-Schranke) - der vorderen Augenkammer

Verschlusskontakte finden sich u.a. an der apicalen Seite von Epithelzellen, die das Dünndarlumen auskleiden (S. 16). In der Epithelzelle findet ein gerichteter, selektiver Transport der Glucose statt: apicale Resorption aus dem Darmlumen und basaler und lateraler Export der Glucose in den Interzellularraum und in die Blutgefäße. Die Verschlusskontakte am apicalen Zellpol verhindern dabei den Rückfluss der Glucose via Interzellularraum. Sie sind eine **Barriere** für die **Lateraldiffusion** der Proteine in der fluiden Membran (S. 8) und ermöglichen so eine regionale Anordnung von Transportproteinen. **Bakterielle Toxine** (z. B. das des Choleraerregers) verändern die Permeabilität der Verschlusskontakte (S. 287). Sie bewirken massive Ionen- und Wasserausscheidung ins Darmlumen (**Diarrhoe**).

Verschlusskontakte sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der **Blut-Hirn-Schranke** beteiligt. Die Blut-Hirn-Schranke schützt das Gehirn vor dem Übertritt schädigender Substanzen aus dem Blutstrom in die empfindliche Gehirnmasse. Außer Glucose und Neurohormonen werden viele Moleküle an der Permeation stark behindert – leider weder Alkohol noch Morphium.

Diese Tatsache bietet ein großes therapeutisches Handicap: Z. B. sind **Antibiotika**, die gegen **Meningitis** eingesetzt werden, nicht in der Lage, diese Schranke zu überwinden. Auch die Behandlung des **Morbus Parkinson** bietet Probleme.

Verschlusskontakte an der **vorderen Augenkammer** sorgen für die Aufrechterhaltung eines hohen Ionenmilieus. Verschlusskontakte wurden schon im Zweizellstadium des Embryos nachgewiesen und sind entscheidend für die ordnungsgemäße **Embryonalentwicklung**.

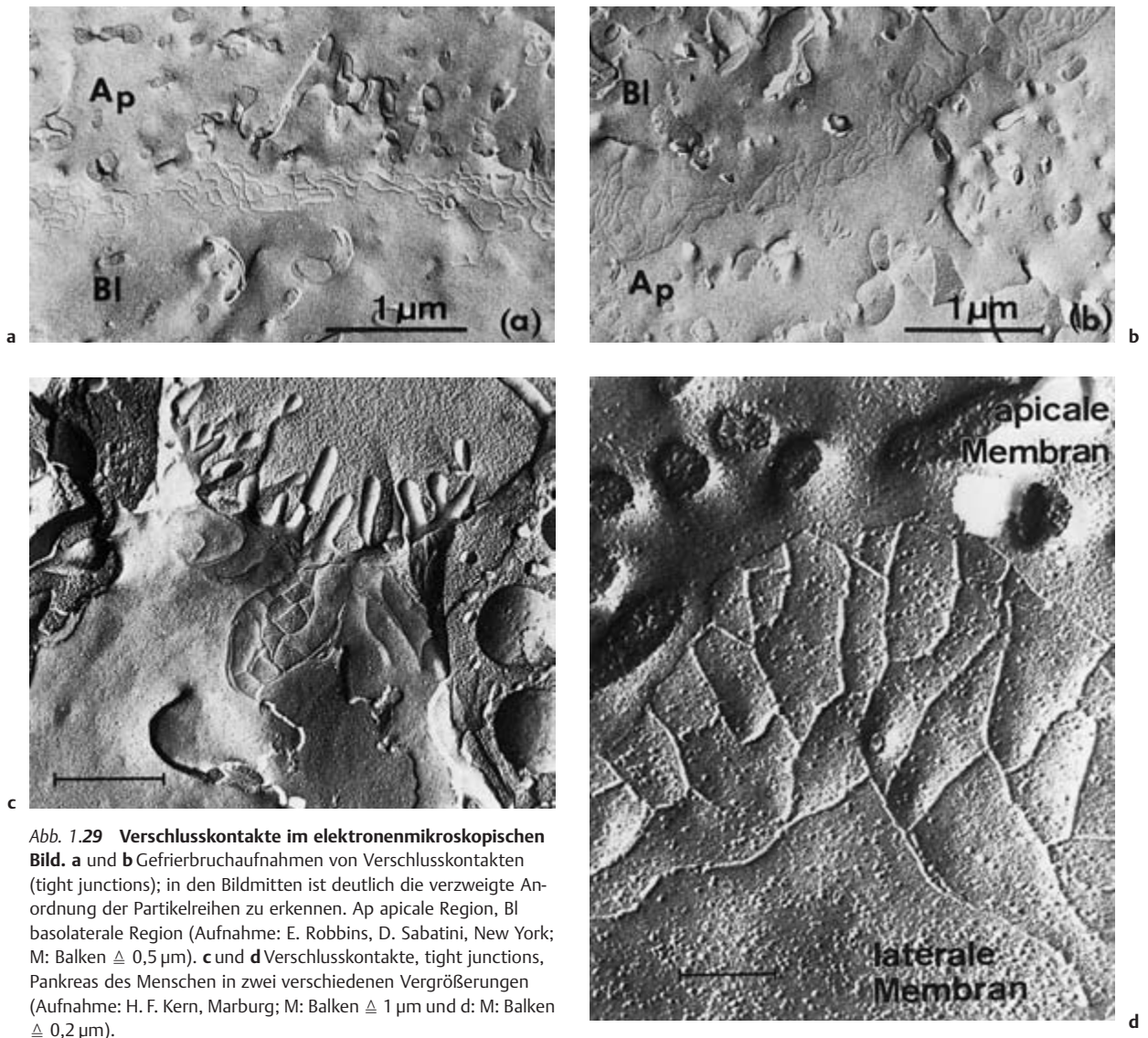


Abb. 1.29 Verschlusskontakte im elektronenmikroskopischen Bild. **a** und **b** Gefrierbruchaufnahmen von Verschlusskontakten (tight junctions); in den Bildmitten ist deutlich die verzweigte Anordnung der Partikelreihen zu erkennen. Ap apicale Region, Bl basolaterale Region (Aufnahme: E. Robbins, D. Sabatini, New York; M: Balken $\triangleq$ 0,5 μ m). **c** und **d** Verschlusskontakte, tight junctions, Pankreas des Menschen in zwei verschiedenen Vergrößerungen (Aufnahme: H. F. Kern, Marburg; M: Balken $\triangleq$ 1 μ m und d: M: Balken $\triangleq$ 0,2 μ m).

Desmosomen sorgen für den mechanischen Zusammenhalt von Gewebszellen

Diese Kontakte (Rep. 1.11) finden sich besonders zwischen Zellen, die einer intensiven mechanischen Belastung standhalten müssen, wie z. B. Epithelzellen und Herzmuskelzellen. Zwei Verbindungsarten können unterschieden werden: **gürtelförmige** und **punktförmige Desmosomen**.

Gürtelförmige Kontakte schließen bei den Epithelzellen bzw. Endothelzellen unmittelbar basalwärts an die Verschlusskontakte an (Abb. 1.30, Abb. 1.31). Hier ist der Interzellularraum wieder vorhanden. Er ist mit filamentösem Material angefüllt. Im Bereich des Desmosomenbandes verlaufen intrazellulär unterhalb der Plasmamembran **kontraktilen Actinfasern**, die über Adapter-Proteine (**Catenine**) an die transmembranen **Cadherine** des Interzellularraums gebunden werden. Diese Art der Kontakte spielt in der **Embryonalentwicklung** eine wichtige

Rolle: Durch Kontraktion dieser Actinfilamente werden linear angeordnete Epithelzellen in ihrem oberen, lumenwärts gerichteten Bereich zusammengerafft und die Epithelzellreihe ordnet sich zu einem Rohr, dem **Neuralrohr** (s. Kap. 8).

Die **punktförmigen Desmosomen** sind wie Druckknöpfe zwischen den Zellen verteilt. Sie sind für ihre Aufgabe, die Zelle gegen mechanische Belastungen widerstandsfähig zu machen, mit einem besonderen Fasersystem ausgerüstet. Der Interzellularraum ist mit Glycoproteinen und Mucopolysacchariden vollgepackt. In der Mitte verdickt sich diese Kittsubstanz zu einem Streifen, dem **zentralen Stratum**. Cytoplasmawärts finden sich an den Membran-Innenseiten plattenartige Verdickungen, in die sich, senkrecht zur Plasmamembran ziehend, Bündel von Fibrillen, sog. **Tonofilamente**, senken. Diese Tonofilamente sind nicht kontraktile. Sie bestehen aus Keratin, durchziehen die ganze Zelle und strukturieren das Cytoplasma.

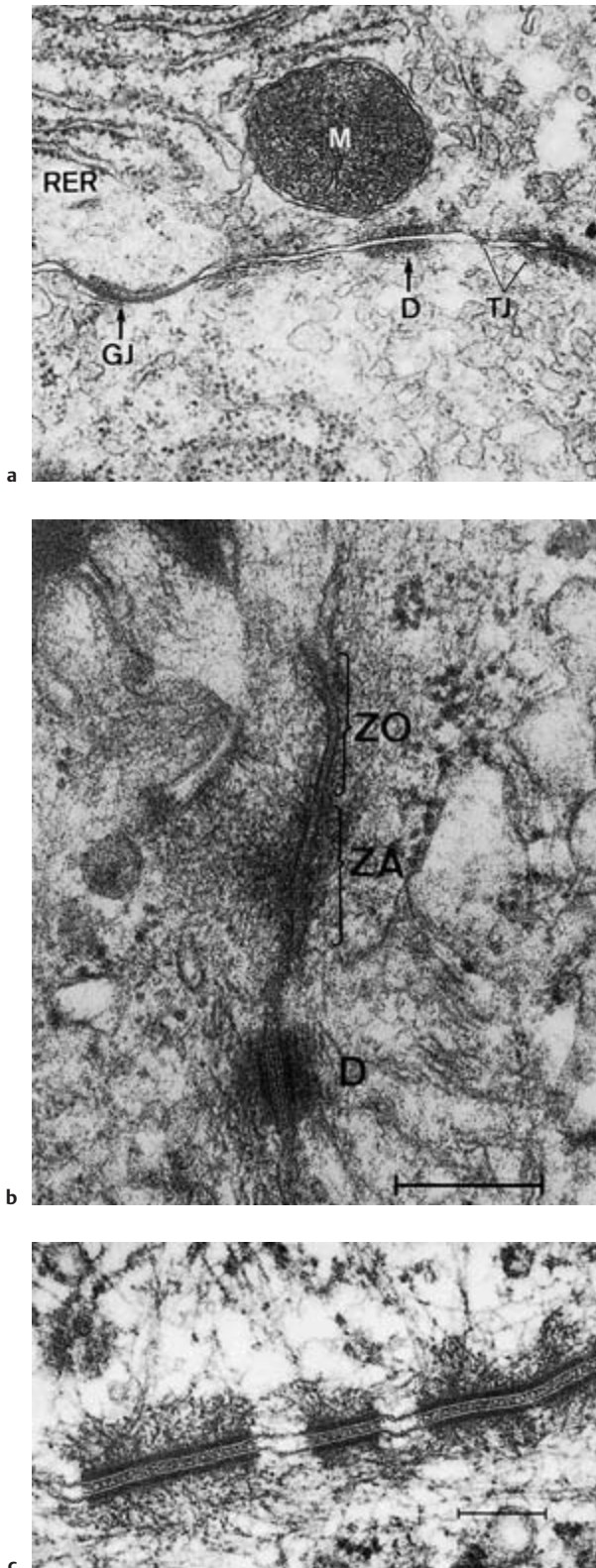


Abb. 1.30 Zellkontakte. **a** Komplex von Kontakten zwischen zwei aneinander grenzenden Hepatocyten unmittelbar im Anschluss an einen Gallenkanal. D Desmosom mit Tonofilamenten, GJ Gap Junction, GK Gallenkanal, M Mitochondrium, RER Raues Endoplasmatisches Reticulum, TJ Tight Junction (Aufnahme: E. Robbins, D. Sabatini, New York; M: Balken $\triangleq$ 0,4 μ m). **b** Verschlusszonen in Azinuszellen, Pankreas der Ratte. D Desmosom, ZA Zonula adhaerens, ZO Zonula occludens. **c** Desmosom und Intermediärfilamente. (Aufnahmen: H. F. Kern, Marburg; M: Balken $\triangleq$ 0,5 μ m und c: M: Balken $\triangleq$ 0,2 μ m).

Auch durch den Interzellularraum ziehen derartige Tonofilamente und verankern sich im zentralen Stratum, in dem Mitglieder der Cadherin-Superfamilie liegen (**Desmoglein** und **Desmocollin**). Diese nehmen über die cytoplasmatischen Plaques Verbindung zu Intermediärfilamenten benachbarter Endothelzellen auf.

Hauptvorkommen der Desmosomen: Herzmuskel, Uterushals und Haut.

Repetitorium 1.11

Desmosomen

Gürtel-Desmosomen

- | | |
|--------------------|--|
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> Interzellularraum gefüllt mit filamentösem Material Actin-Filamente parallel zur Plasmamembran Cadherine und Integrine als transmembrane Zell-Adhäsions-Moleküle (CAMs) Catenine als Adaptor-Proteine |
| Aufgaben | <ul style="list-style-type: none"> mechanischer Zusammenhalt Beteiligung auch an embryonaler Organbildung |
| häufiges Vorkommen | <ul style="list-style-type: none"> Epithelzellen im Anschluss an Verschlusskontakte |

Punkt-Desmosomen

- | | |
|--------------------|--|
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> Interzellularraum normal bis leicht verbreitert, gefüllt mit filamentösem Material – Zentralstratum-Tonofilamente (nicht kontraktile) ankern in scheibenförmigen Verdickungen unter der Plasmamembran – ziehen zum Stratum – strukturieren das Cytoplasma |
| Aufgabe | <ul style="list-style-type: none"> mechanischer Zusammenhalt |
| häufiges Vorkommen | <ul style="list-style-type: none"> Epithelzellen der Haut Epithelzellen des Uterushalses Herzmuskelzellen |

Hemi-Desmosomen: keine Zell-Zell-Kontakte!

- | | |
|-----------|--|
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> scheibenförmige Verdickungen an der cytoplasmatischen Seite der Plasmamembran mit Tonofilamenten |
| Aufgabe | <ul style="list-style-type: none"> Verankerung der Epithelzellen mit der Basalmembran, dem Bindegewebe |
| Vorkommen | <ul style="list-style-type: none"> Basalmembran |

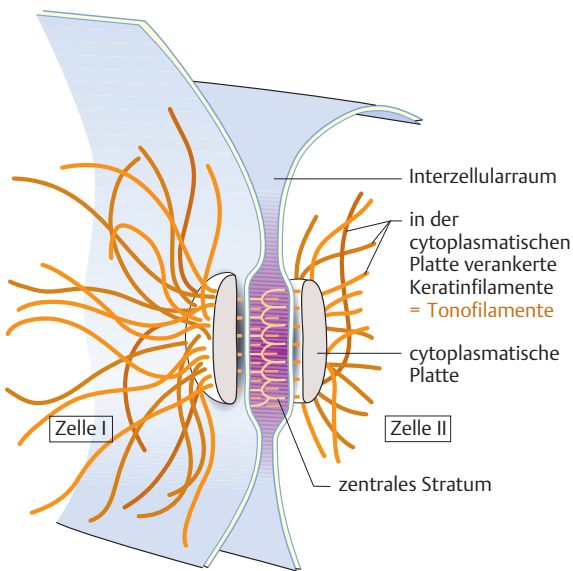


Abb. 1.31 **Desmosomen**. Skizze eines Desmosoms zwischen zwei Zellen. Erweiterter Interzellularraum mit zentralem Stratum. Transmembranfilamente verbinden dieses mit der cytoplasmatischen Platte. Tonofilamente durchziehen die Cytoplasmen und senken sich in die cytoplasmatische Platte ein.

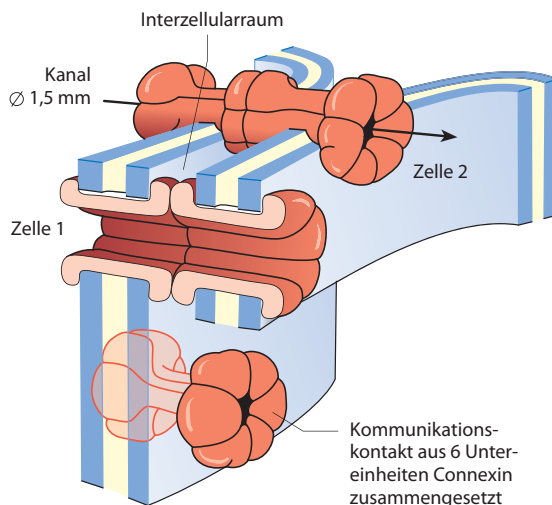


Abb. 1.32 **Kommunikationskontakte**. Die röhrenförmigen Kommunikationskontakte, die aus sechs Untereinheiten zusammengesetzt sind, verbinden Zelle 1 mit Zelle 2. Der Interzellularraum ist dabei stark eingegengt.

Werden vom Patienten **Autoantikörper** gegen **Desmoglein** gebildet, zerstören diese die enge Bindung zwischen den Epithelzellen (Keratinocyten). Es kommt zum Krankheitsbild des **Pemphigus vulgaris** mit **extensiver Blasenbildung an der Haut** (s. Tab. 9.4). Beim schwereren Krankheitsbild des **Pemphigus bullosus** werden **Autoantikörper** gegen Proteine der **Hemi-Desmosomen** gebildet, die die Verbindung zwischen Epithelzellen und Bindegewebe lösen. Diese Erkrankungen bieten ein gutes Beispiel dafür, dass Ausfallser-

scheinungen eines Proteins nicht immer eine genetische Mutation zugrunde liegen muss. Autoantikörper-Reaktionen setzen Proteine ebenfalls außer Kraft.

Kommunikationskontakte ermöglichen den Stoffaustausch zwischen Zellen

Kommunikationskontakte (Nexus, **gap junctions**) (Rep. 1.12), die zum Informationsaustausch zwischen Zellen dienen, sind die häufigsten Kontakte und können überall fleckförmig auf der Zellmembran vorkommen. Der Interzellularraum ist stark eingegengt (2–4 nm) und wird von Proteinen durchquert, die kanalartig die Zellmembranen zweier aneinander grenzender Zellen durchziehen (Abb. 1.32, Abb. 1.33). **Connexin**, für dessen Information mehrere Gene existieren, ist das Hauptprotein, dessen sechs Untereinheiten einen Zylinder bilden; diese Röhren haben eine Porengröße von 1,5 nm und lassen wasserlösliche Moleküle bis zu einer rel. Molekülmasse (Mr) von etwa 1500 direkt hindurch. Zu solchen Molekülen zählen Disaccharide, Aminosäuren, Nucleotide, Vitamine, Steroidhormone und cAMP. Gibt man eine Fluoreszenzmarkierung in eine Zelle, so taucht die Markierung unmittelbar in der benachbarten Zelle auf. Gibt man hingegen die Substanz in den Interzellularraum, dann breitet sie sich zwar zwischen den Zellen aus, erscheint aber nicht intrazellulär.

Die Kommunikationskontakte verbinden Zellen unter Überbrückung des Interzellularraums auf dem kürzesten Weg. Diese Tatsache erklärt ihre Funktion.

Eine Information kann sich von einer Zelle mit hoher Geschwindigkeit auf andere ausbreiten. Dazu gehören elektrische Impulse. Dieser Kontakt wird deshalb auch elektrische Synapse oder Nexus genannt. Die Signale werden ohne Zwischenschaltung eines Neurotransmitters

Repetitorium 1.12

Kommunikationskontakte

Aufbau	- Interzellularraum eingegengt - transmembrane, zylindrische Proteine (Connexin) verbinden Intrazelluläräume, Öffnung 1,5 nm - Ausbildung der Kontakte erst bei Zellberührung, Ca^{2+}-abhängig
Aufgaben	Zellkommunikation: Passage von Disacchariden, Aminosäuren, Nucleotiden, Vitaminen, Steroidhormonen, cAMP möglich - metabolische Synchronisation der Gewebsdifferenzierung und embryonale Wachstumskontrolle elektrische Kopplung: - Erregungsleitung im embryonalen Gewebe; am adulten Myokard; bei der Synchronisation der Dünndarmperistaltik Abkopplung toter Zellen aus dem Zellverband - eventuelle Beteiligung an der Kontakthemmung: einige Krebszelltypen defekt in Kommunikationskontakt-Bildung
Vorkommen	in allen Zellen an beliebigen Stellen der Plasmamembran