

# Die Zelle



Lerntag 14

## 1 Zellmembran und Zellkontakte

### 1.1 Zelle: Überblick

Die Zelle ist die kleinste, selbstständig lebensfähige Baueinheit des Organismus. Sie untergliedert sich in Zellmembran und **Zytoplasma** (S.12). Im Zytoplasma finden sich die **Zellorganellen**, auch Kompartimente genannt, suspendiert vor.

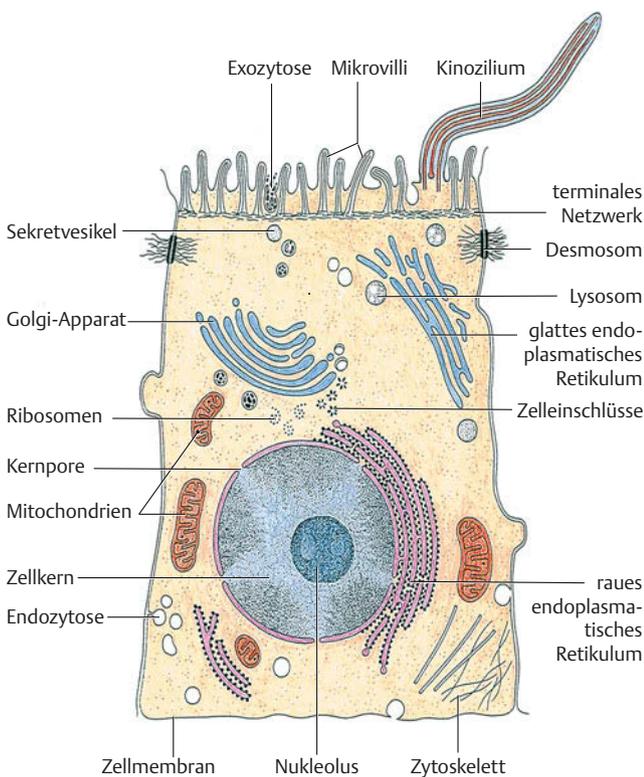


Abb. 1.1 Die Zelle (Schema). [Quelle: Ulfing, Kurzlehrbuch Histologie, Thieme, 2019]

Einzelne Zellen können über gewebsspezifische Zellkontakte (S.10) miteinander verbunden sein.

Das Zytoplasma enthält zudem Glykogen und Lipidtröpfchen sowie Multienzymkomplexe (z. B. Proteasomen zum Abbau zytoplasmatischer Proteine).

### 1.2 Zellmembran

Zelluläre Membranen bestehen aus einer **Lipiddoppelschicht**, in die Proteine eingebettet sind. Das können **integrale Proteine** und **periphere (membranassoziierte) Proteine** (S.8) sein. Letztere sind in die äußere oder innere Lipidschicht eingelagert bzw. innen oder außen der Membran aufgelagert. Alle Säugetierzellen tragen zusätzlich auf der Außenseite eine Schicht aus Kohlenhydraten, die sog. **Glykokalyx**.

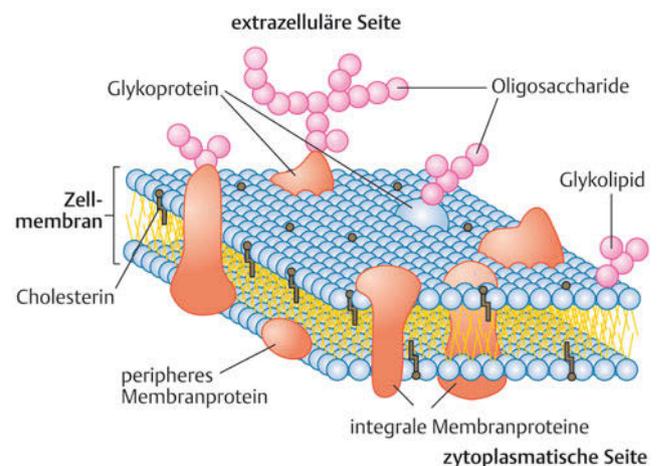


Abb. 1.2 Aufbau der Zellmembran. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

#### 1.2.1 Lipiddoppelschicht

Die Zellmembran ist 0,005–0,01  $\mu\text{m}$  dick und verhindert einen freien, unkontrollierten Stoffaustausch mit der Umgebung.

Den Hauptbestandteil der Lipiddoppelschicht bilden **Phospholipide**. Sie können gesättigt oder ungesättigt sein.

Die Phospholipide besitzen sowohl einen lipophilen (hydrophoben) als auch einen hydrophilen Anteil, dies bezeichnet man als **amphiphil**. Sie neigen zur Ausbildung einer Doppelschicht. Die Grundstruktur der Doppelschicht entspricht einem **bimolekularen Phospholipidfilm**, in dem die Moleküle so angeordnet sind, dass die hydrophilen Köpfe nach außen zum wässrigen Milieu weisen und die lipophilen Schwänze sich zum Inneren der Doppelschicht hin orientieren (Modell der „unit membrane“). Diese innere Schicht bildet die Wasserbarriere zwischen den Zellen und dem Interstitium bzw. zwischen den Zellorganellen und dem Zytoplasma. Elektronenmikroskopisch lassen sich daher 3 Schichten erkennen: Köpfe – Ketten – Köpfe.

Die Lipide dienen hauptsächlich als Barriere für Wasser und andere polar gelöste Substanzen. Die **innere Lipidschicht** wird

von einem höheren Anteil Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Phosphatidylethanolamin gebildet, die **äußere Schicht** enthält mehr Sphingomyelin und Phosphatidylcholin. Enzyme, sogenannte Flippasen bzw. Floppasen, halten die korrekte Verteilung der Phospholipide in den Lipidschichten aufrecht, indem sie ATP-abhängig die Phospholipide von einer Schicht in die andere translozieren. Außerdem gibt es sogenannte Scramblasen (engl. *to scramble* = durcheinanderbringen), die energieunabhängig Lipide in beide Richtungen transportieren. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Membranen ist **Cholesterin** (Cholesterol), das dort nur **unverestert** vorkommt.

### Fluidität der Membranen

Die einzelnen Membrankomponenten sind im Fluss bzw. gegeneinander beweglich. Dieses sog. **Fluid-Mosaik-Modell** wurde 1972 erstmals von Singer und Nicholson vorgestellt: Der Phospholipidfilm ist ein **visköses Lösungsmittel**, in das verschiedene integrale Proteine eingelagert sind, die sich innerhalb der Membran lateral bewegen können.

Je mehr **ungesättigte Fettsäuren** in der Membran vorhanden sind, desto **fluid**er ist sie und desto **leichter können sich Lipide und Membranproteine** mittels Diffusion lateral (innerhalb der Ebene) und im Falle der Phospholipide zusätzlich transversal (Flip-Flop) in der Membran bewegen.

#### Merke: Veränderung der Membranfluidität

**Cholesterin** beeinflusst die Membranfluidität in beide Richtungen. In Membranen mit überwiegend gesättigten Fettsäuren erhöht es die Fluidität. In Membranen, die viele ungesättigte Fettsäuren enthalten, füllt es die Lücken, die durch das Abknicken ungesättigter Fettsäureschwänze entstehen, und senkt damit ihre Fluidität.

Cholesterin ist an der Ausbildung sog. **Lipidflöße (Lipid Rafts)** beteiligt, in denen sich auch Sphingolipide und Glykolipide anreichern. Diese Membranbereiche haben einen hohen Anteil gesättigter Fettsäuren, sodass die Komponenten dichter gepackt sind als in den umgebenden Membranbereichen.

**Caveolae** sind ca. 0,07 µm große Einbuchtungen in den **cholesterin- und sphingolipidreichen Bereichen der Zellmembran**. Sie sind damit ein Spezialtyp der **Lipid Rafts**. Sie kommen in jedem Zelltyp vor, sind aber besonders zahlreich in bestimmten Endothelzellen und Adipozyten zu finden. Das integrale Membranprotein Caveolin bildet und stabilisiert die Caveolae.

### 1.2.2 Kohlenhydrate

Die Proteine und Lipide der äußeren Membran sind häufig mit Kohlenhydraten (Oligosacchariden) verknüpft. So entstehen Glykoproteine und -lipide. Sie ragen in den extrazellulären Raum und bilden in ihrer Gesamtheit die **Glykokalyx**. Die Kohlenhydratreste dienen mit ihrer spezifischen Struktur unter anderem der Zellerkennung und haben auch antigene Eigenschaften.

### 1.2.3 Proteine

Die Proteine können auf unterschiedliche Weise in der Membran verankert sein. Die meisten Membranen besitzen beide Arten von Proteinen: integrale und periphere.

#### Integrale Membranproteine

Sie bilden hydrophobe Proteinstrukturen aus, die mit dem hydrophoben Kernbereich der Lipiddoppelschicht interagieren.

Sog. **polytope Proteine** durchspannen die hydrophobe Membranschicht (Dicke 0,003–0,005 µm) mit einer oder mehreren **Transmembrandomänen (TMD)**, die Transmembranhelices ausbilden. Sie werden deshalb als Transmembranproteine bezeichnet. Beispiele sind:

- **Transportproteine**
- **membranständige Rezeptoren**
- **Glykophorin A** ist ein **integrales Membranprotein** bei **Erythrozyten**.

**Monotope Proteine** sind nur von einer Seite in die Membran eingelagert. Zu ihnen gehören z. B. die Prostaglandin-Enzyme.

#### Membranassoziierte Proteine (periphere Proteine)

Im Gegensatz zu den integralen Membranproteinen interagieren die peripheren Membranproteine nicht mit dem hydrophoben Kernbereich der Lipiddoppelschicht. Sie sind in die äußere oder innere Lipidschicht eingelagert oder innen oder außen der Membran aufgelagert und interagieren über andere Proteine, die an die Membran gebunden sind. Die äußeren peripheren Membranproteine haben Kontakt zum Extrazellulärraum, während die inneren Membranproteine häufig mit dem Zytoskelett verbunden sind. Sie sind in der Regel gut lateral beweglich.

Möglichkeiten für die Verankerung von Proteinen in der Membran sind:

- **Glykosylphosphatidylinositol-Anker (GPI-Anker):** Proteine, die sich auf der Zelloberfläche befinden, werden über Glykosylphosphatidylinositol (GPI) in der Lipiddoppelschicht der Zellmembran verankert (GPI-Anker).
- **Lipidanker.**

### 1.2.4 Funktionen der Zellmembran

- **Permeationsschranke:** Nur kleine, nicht polare Stoffe (z. B. Gase wie O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> oder N<sub>2</sub>) und sehr kleine, polare Stoffe können durch die Membran hindurch diffundieren. Sie wirkt somit als Barriere für größere polare Substanzen und Ionen.
- **Erkennungsfunktion:** Über die Glykoproteine und Glykolipide der Zellmembran können sich Zellen gegenseitig identifizieren. Sie dienen als chemischer Ausweis gegenüber dem körpereigenen Immunsystem. So enthält die Glykokalyx z. B. auf den Erythrozyten als **Antigene** wirkende Moleküle, was u. a. der ABO-Blutgruppenzuordnung zugrunde liegt. Die Erkennungsfunktion wird auch für gezielte Wanderbewegungen genutzt. **Selektine** sind z. B. Proteine, die auf der Endothelzelloberfläche bei Entzündungen exprimiert und daraufhin von Leukozyten erkannt werden. Auf diese Art werden Immunzellen zu einem Entzündungsherd „geloct“. **Lektine** sind zuckerbindende Proteine, die selektiv an Oligosaccharide der Glykokalyx anderer Zellen binden können.
- **Rezeptorfunktion:** Viele Membranproteine erkennen als Rezeptoren chemische Signale anderer Zellen und leiten diese Information über verschiedene Mechanismen in die Zelle hinein.
- **Pumpstation, Reizperzeption und Reizleitung:** Damit zelluläre Vorgänge korrekt ablaufen können, ist häufig eine Ionenungleichverteilung zwischen Zytoplasma und Extrazellulärraum nötig. Diese Ungleichverteilung wird von **transmembranösen Proteinen** (Ionenpumpen, z. B. die **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase**) erzeugt.
- **Elektrische Isolation:** Wo elektrische Ströme fließen, müssen die Informationsleiter voneinander elektrisch isoliert werden. Im Nervensystem erledigen dies Membranen, die vielfach übereinandergewickelt sind (**Myelinscheiden** (S. 49)).

- **Zell-Zell-Kontakte:** Zwischen den Zellmembranen benachbarter Zellen gibt es spezifische Kontakte, die dafür sorgen, dass die Zellen zusammenhalten und miteinander kommunizieren können.

#### IMPP-Fakten

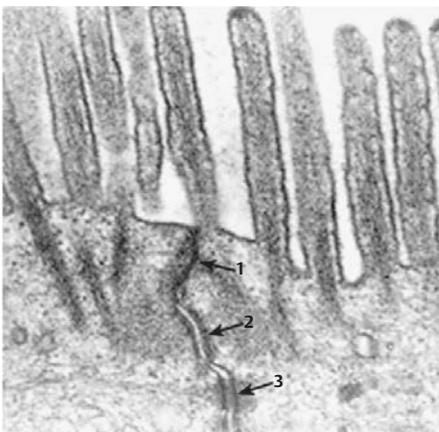


- ! Die **innere Lipidschicht** hat im Vergleich zur äußeren Schicht einen höheren Anteil **Phosphatidylserin**.
- ! **Scramblasen** tauschen Lipide zwischen den beiden Lipidschichten einer Biomembran aus.
- ! In Zellmembranen befindet sich das meiste **unveresterte Cholesterin** (Cholesterol).
- ! **Phospholipide** können sich mittels Diffusion lateral (innerhalb der Ebene) in der Membran bewegen.
- ! **Cholesterin** ist an der Ausbildung von Lipidflößen (Lipid Rafts) beteiligt.
- !! **Caveolae** sind eingesenkte cholesterinreiche Zellmembranbereiche.
- !! Die Zellmembran ist durchlässig für Gase wie **O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> oder N<sub>2</sub>**.
- ! Proteine mit **GPI- Anker** kommen nur in der **Zellmembran** vor.
- !! **Glykokalyx** bezeichnet die Gesamtheit aller Kohlenhydratanteile der äußeren Zellmembran.
- ! Mit Kohlenhydraten verknüpfte Lipide bilden **Glykolipide**, die Bestandteil der Glykokalyx sind.
- ! **Glykophorin A** ist ein integrales Membranprotein bei **Erythrozyten**.
- !! Die Glykokalyx enthält als **Antigene** wirkende Moleküle (z. B. AB0-Blutgruppenantigene).
- ! Die **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase** ist ein typisches Membranprotein.

## 1.3 Oberflächendifferenzierungen von Zellen

### 1.3.1 Mikrovilli

Die fingerförmigen Ausstülpungen sind bis zu 2 µm lang, etwa 0,1 µm dick und dienen bei resorbierenden Epithelien der Oberflächenvergrößerung der Zelle und damit der Resorption. Bei besonders stark resorptiv tätigen Zellen ist ein dichter Rasen gleich langer Mikrovilli im Lichtmikroskop als **Bürstensaum** erkennbar, z. B. auf der apikalen Seite der Enterozyten (Saumzellen) im **Dünndarm** und in den Tubuli der Niere. Kompakte **Aktinfilamentbündel**, die mit dem Aktin des Zytoskeletts verknüpft sind, versteifen die Ausstülpungen, weshalb die Mikrovilli **unbeweglich** sind. Im elektronenmikroskopischen Querschnitt zeigen die **multiplen Mikrovilli** eine unregelmäßige Binnenstruktur ohne wiederkehrendes Motiv.



- 1 Zonula occludens
- 2 Zonula adherens
- 3 Desmosom

Abb. 1.3 Mikrovilli im Längsschnitt. [Quelle: Ulfig, Kurzlehrbuch Histologie, Thieme, 2019]

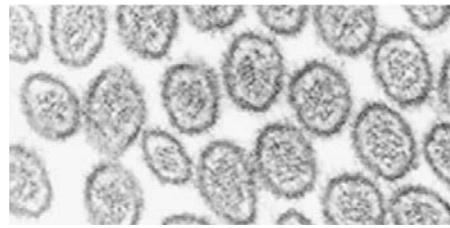


Abb. 1.4 Mikrovilli im Querschnitt. Im Inneren der Darmzellen sind multiple Mikrovilli mit Aktinfilamenten zu erkennen. (Vergrößerung 90 000-fach.) [Quelle: Ulfig, Kurzlehrbuch Histologie, Thieme, 2019]

### 1.3.2 Kinozilien

Zilien, genauer Kinozilien, sind fein bewegliche Zellfortsätze und mit 6–12 µm erheblich länger als Mikrovilli. Wenn sie vorhanden sind, sind sie meist auch **zahlreich** auf einer Zelle vertreten. Ihr Durchmesser beträgt etwa 0,3 µm. Im Inneren der Kinozilien befindet sich das charakteristische „**9 × 2 + 2**“ (S. 14)-System von **Mikrotubuli** (S. 12). Jede Kinozilie ist in einem **Basalkörperchen** (Kinetosom) im Zytoplasma verankert. Kinozilien kommen im Flimmerepithel der Atemwege, im Eileiter und den Ductuli efferentes vor. Für die Motilität der Kinozilien sind die Mikrotubuli und das mit ihnen assoziierte Motorprotein (S. 13) Dynein relevant.

#### Längsschnitt



#### Querschnitt

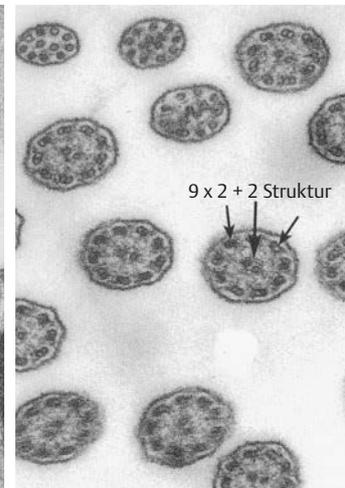


Abb. 1.5 Kinozilien. [Quelle: Heinzeller, Büsing, Histologie, Histopathologie und Zytologie für den Einstieg, Thieme, 2001]

**Geißeln** (S. 13) ähneln in ihrem Feinaufbau den Kinozilien, nur dass sie länger (150 µm) sind und in geringerer Zahl auf Zellen vorkommen.

Kinozilien und Geißeln **transportieren Sekrete** oder **Flüssigkeiten** (z. B. im respiratorischen Flimmerepithel der oberen und unteren Atemwege), dienen der Fortbewegung von Zellen (z. B. Spermien, Protozoa), der Nahrungssuche bei Protozoa und dem Transport des Eies im Eileiter.

### 1.3.3 Stereozilien

Sie sind etwa 4–8 µm lang, unbeweglich und gleichen in ihrem Aufbau den Mikrovilli. Sie beteiligen sich an **Resorptions- und Sekretionsvorgängen**. Stereozilien kommen z. B. im Nebenhodengang vor. Des Weiteren können sie als spezielle Oberflächenstrukturen von Sinneszellen der Aufnahme von Reizen dienen. Solche „Sinneshaare“ finden sich z. B. an den Haarzellen im Innenohr oder an den Riechzellen.

## IMPP-Fakten



- ! In den **Mikrovilli** findet man Aktinfilamentbündel, die im elektronenmikroskopischen Querschnitt als unregelmäßige **Binnenstruktur** erscheinen.
- ! Der Bürstensaum ist eine lichtmikroskopisch sichtbare Struktur aus typischerweise vielen Mikrovilli.
- ! Das basale Labyrinth wird auch als **basale Steifung** bezeichnet. Für die lichtmikroskopisch sichtbare Streifung sind **Mitochondrien** verantwortlich.
- !! Kinozilien sind 6–12 µm lange Zellfortsätze, die, wenn vorhanden, zahlreich auf einer Zelle vertreten und über **Kinetosomen** (Basalkörperchen) im Zytoplasma verankert sind.
- !! Du kannst eine Kinozilie im **Querschnitt** an dem typischen „9 × 2 + 2“-System von Mikrotubuli erkennen.
- ! Im **Längsschnitt** erkennt man Kinozilien an den parallel verlaufenden Protofilamenten.
- !!!! **Kinozilien** kommen im Flimmerepithel der Atemwege vor. Für die **Zilienbewegung** sind die Mikrotubuli und die mit ihnen assoziierten Motorproteine (Dynein und Kinesin) verantwortlich.
- ! **Zilien** und **Geißeln** transportieren Sekrete oder Flüssigkeiten (z. B. im Epithel des Bronchialtrakts), dienen der Fortbewegung von Zellen (z. B. Spermien, Einzeller), der Nahrungssuche bei Einzellern und dem Transport des Eies im Eileiter.

## 1.4 Zellkontakte

In Zellverbänden können die einzelnen Zellen über Zellkontakte untereinander mechanisch und funktionell gekoppelt sein. Verbindungen sind besonders dort ausgeprägt, wo Zellen dichte Verbände bilden (z. B. im Epithelgewebe).

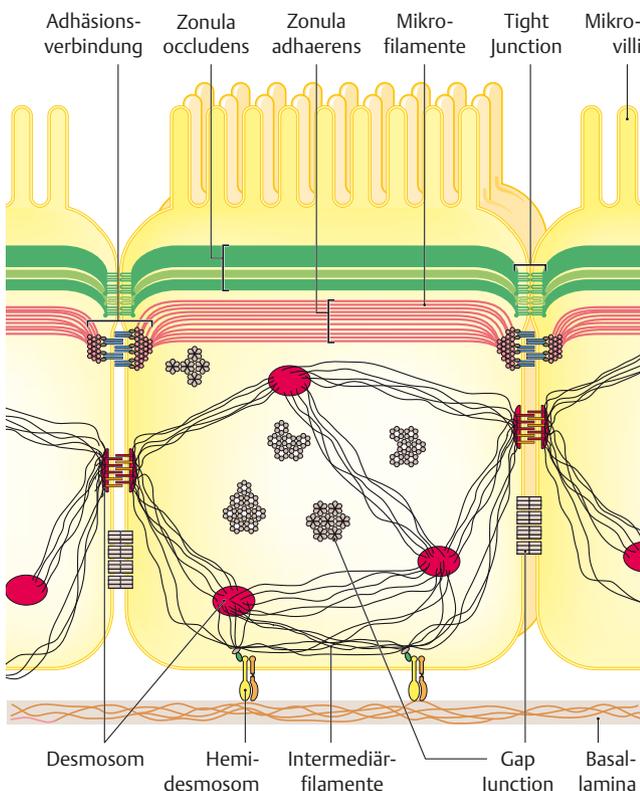


Abb. 1.6 Zell-Zell-Kontakte. Übersicht über die einzelnen Zellkontakte. [Quelle: Rassow et al., Duale Reihe Biochemie, Thieme, 2022]

### 1.4.1 Desmosom (Macula adhaerens)

#### Lern Tipp

##### Zell-Zell-Kontakte

Die Zell-Zell-Kontakte sind ein äußerst beliebtes Thema in der schriftlichen Prüfung. Präge dir ganz genau ein, welche Gemeinsamkeiten diese Kontakte aufweisen und wo die Unterschiede liegen! Besonders gerne fragt das IMPP nach den beteiligten Proteinen und Mikrofilamenten.

**Desmosomen** (Haftplatten, Macula adhaerens) sind runde oder elliptische Haftstellen, die – ähnlich Schweißpunkten – für eine mechanische **Stabilisierung von Zellen** im Zellverband (z. B. Dünndarmepithel) sorgen. Auf der Innenseite der Zellmembran liegt eine sog. Plaque. Sie besteht aus Anheftungs- bzw. **Adapterproteinen** (hier: Plakoglobin, Desmoplakin und Plektin). Zahlreiche Intermediärfilamente strahlen in die Plaque ein.

Desmosomen gibt es in Epithelien und in der Herzmuskulatur, demnach sind die Intermediärfilamente **Keratinfilamente** oder **Desminfilamente**. Die Fixierung der Zellen im Interzellularspalt erfolgt über transmembranöse Verbindungsproteine: die Cadherine (Desmocollin und Desmoglein), die sich in der Mitte zu einem **Mesophragma** verdichten. Die Cadherine werden auch als **Adhäsionsmoleküle** bezeichnet. Intrazellulär sind sie über Desmoplakin, einem Bestandteil der desmosomalen Plaque, mit dem Intermediärfilament **Zytokeratin** (in Epithelien) bzw. **Desmin** (in der Herzmuskulatur) verbunden. Im histologischen Präparat sind Desmosomen als elektronendichte, punktförmige Struktur zwischen 2 benachbarten Zellen zu erkennen.

#### Blick in die Klinik Blasenbildende Hauterkrankungen

Bei der Erkrankung **Pemphigus vulgaris** bilden sich Autoantikörper gegen desmosomale Proteine (Desmoglein). Dadurch wird die Verbindung der Zellen in Epithelien gestört und es bilden sich Blasen in Haut und Schleimhäuten.

Bei einer ähnlichen Erkrankung, der **Epidermolysis bullosa simplex**, treten Mutationen in Keratinen auf. Hierbei lösen bereits minimale Verletzungen Spaltbildungen in den basalen Keratinozyten der Haut aus. Es kommt ebenfalls zur Blasenbildung.

### 1.4.2 Hemidesmosomen

Hemidesmosomen sind sozusagen halbe Desmosomen. Sie befestigen Zellen mithilfe von **Integrinen** auf einem Untergrund, der **Basalmembran** (S. 30). Somit verankern sie die Epithel- oder Endothelzellen an die Basallamina. Die Integrine (z. B.  $\alpha 6 \beta 4$ -Integrin) sind, wie die Cadherine der Desmosomen, auf der zytoplasmatischen Seite über Adapterproteine (zytoplasmatische Plaques) an die **Intermediärfilamente** (S. 14) (Zytokeratin) der Zelle gebunden. Auf der anderen Seite wird die Zelle über diese Integrine auf Höhe der Lamina densa an Laminine und Kollagen-IV- und -VII-Fasern in der Basalmembran verankert.

#### Blick in die Klinik Autoimmundermatose

Beim **bullösen Pemphigoid**, einer erworbenen blasenbildenden Hautkrankheit, kommt es zu einer Autoimmunreaktion gegen einzelne Komponenten von Hemidesmosomen, die an der basalen Seite von Keratinozyten sitzen und diese mit der extrazellulären Matrix verbinden. Dadurch lösen sich Hautschichten ab und es entstehen Blasen. Die antigenen Komponenten sind **BP 230** und

**BP 180**, die auch als Bullöses-Pemphigoid-Antigen 1 und 2 bezeichnet werden. BP 180 entspricht dabei dem **Kollagen XVII**.

### 1.4.3 Adhärenskontakte

**Adhärenskontakte** verbinden zwei Nachbarzellen durch Aktinfilamente. Die integralen Verbindungsproteine dieser Kontakte sind aus der Gruppe der **Cadherine**. Zu den Plaqueproteinen gehören Adapterproteine wie Aktinin, Catenin und ein bisher unbekanntes Molekül, wahrscheinlich Vinculin. In die **Plaque** strahlen Aktinfilamente (sowie auch Myosinfilamente) ein. Eine Untereinheit der Adhäsionsmoleküle bindet an die Adapterproteine, wodurch die Verbindung zu den Aktinfilamenten entsteht. Es gibt drei Formen von Adhärenskontakten:

- Die **Zonula adhaerens** (gürtelförmig, „Adhärensgürtel“) ist eine schmale Kontaktzone (Breite: 0,1–0,5 µm), die wie ein Gürtel um eine Zelle herum verläuft. An diesen Stellen erscheint die Zellmembran optisch verdickt. Dicke Aktinfaserbündel, die Anschluss an das Zytoskelett haben, sind der zyttoplasmatischen Seite aufgelagert und über Adapterproteine (z. B. α-Aktinin, β-Catenin) mit transmembranösen Proteinen (E-Cadherinen) verbunden. Sind bei einem Patienten die **Cadherine** in ihrer Funktion beeinträchtigt, sind oft die **Zonulae adhaerentes** betroffen. Die Zonulae adhaerentes finden sich besonders in Epithelien und erscheinen lichtmikroskopisch (aufgrund der Anfärbbarkeit der Aktinfilamentbündel) als **Schlussleistennetz**.
- Das **Punctum adhaerens** ist eine punktförmige Befestigung, die etwas kleiner ist als ein Desmosom (z. B. Punkt-desmosomen). Adhärenspunkte sind an sehr vielen Zelltypen vorhanden.
- Die **Fascia adhaerens** ist eine platten- oder streifenförmige Kontaktzone. Sie findet sich zwischen Herzmuskelzellen.

### 1.4.4 Tight Junction (Zonula occludens)

Die Zonula occludens besteht aus junctionalen Adhäsionsmolekülen (JAMs), **Claudinen** und **Occludinen**. Die Adhäsionsmoleküle stehen mit dem Aktin des Zytoskeletts in Verbindung. Es handelt sich um eine gürtelförmige Struktur, die den **parazellulären Transport** verhindern soll (= Diffusionsbarriere). An den Stellen, wo eine Zonula occludens vorliegt, rücken die Zellmembranen der benachbarten Zellen so nah zusammen, dass der Interzellularspalt vollständig versiegelt und etwa 0,015 µm dick ist. So entsteht ein Verschlusskontakt, der physiologisch als Diffusionsbarriere wirkt.

Tight Junctions findet man überall dort, wo Körperinneres gegen Körperäußeres abgedichtet werden muss (in Epithelien, z. B. im Darmepithel). Sie sorgen auch dafür, dass eine laterale Diffusion von Proteinen verhindert wird, da Proteine diese „Nähte“ nicht überwinden können (**Verschlusskontakt**). So bildet die Zonula occludens die Grenze zwischen **apikaler** und **basolateraler Membrandomäne** und sorgt für eine **polare Differenzierung** der Zellen.

### Haftkomplex (Junctional Complex)

Ein Komplex aus Zonula occludens, Zonula adhaerens, basal gefolgt von Desmosomen, wird als **Haftkomplex** (= Schlussleistennetz) bezeichnet. Er kommt nur in Epithelien vor.

### 1.4.5 Fokale Kontakte

Fokalkontakte sind punktförmige Strukturen, die den Kontakt zwischen Zellen und der extrazellulären Matrix vermitteln. Im Unterschied zu Hemidesmosomen sind die **Integrine** der Zellmembran über zyttoplasmatische Plaques mit kontraktile **Aktinfilamenten** des Zytoskeletts (sowie Myosinfilamenten) verbunden.

Besonders häufig sind sie im Gefäßendothel von Arterien und im Muskel-Sehnen-Übergang in Skelett- und Herzmuskulatur zu finden.

### 1.4.6 Gap Junctions (Kommunikationskontakte, Nexus)

**Gap Junctions** (alte Bezeichnung: **Nexus**) bestehen aus zahlreichen transzellulären Proteinkanälen mit einem Durchmesser von etwa 1,5 nm (0,0015 µm). Sie dienen dem Stoffaustausch zwischen benachbarten Zellen (z. B. bei Dünndarmepithelzellen) und der elektrischen Kopplung (z. B. bei **glatten Muskelzellen**, Nervenzellen (S. 49) und Herzmuskelzellen) über einen transzellulären Ionenaustausch.

Gap Junctions bestehen aus **zwei** aneinandergelagerten **Connexonen** (pro Zelle eines), die wiederum aus **6** transmembranösen **zylindrischen Proteinen (Connexinen)** bestehen. Dadurch ist ein Austausch kleiner Ionen oder Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 1000–1500 Dalton zwischen den Zellen möglich.

#### IMPP-Fakten



!! Die **Macula adhaerens** (Desmosom) sorgt für eine mechanische **Stabilisierung von Zellen** im Zellverband.

!! **Cadherine** sind Transmembranproteine der Desmosomen.

! **Plektin** ist ein typisches **Begleitprotein** zur Vermittlung der Anheftung der Filamente an die Zellmembran-Proteine.

!!!! Intrazellulär sind die Cadherine über Desmoplakin mit **Intermediärfilamenten** verbunden.

! Im histologischen Präparat sind die **Desmosomen** als elektromendichte, **punktförmige Struktur** zwischen 2 benachbarten Zellen zu erkennen.

!!! Bei der Erkrankung **Pemphigus vulgaris** bilden sich Autoantikörper gegen Proteine der Desmosomen (**Desmoglein**).

!! Der klinisch recht ähnlichen Erkrankung Epidermolysis simplex bullosa liegen **Mutationen in Keratogenen** zugrunde.

!! **Hemidesmosomen** verankern die **Epithel- oder Endothelzellen** in der **Basallamina**.

!!!! Die **Integrine** der Hemidesmosomen sind auf der zytoplasmatischen Seite über Adapterproteine mit **Intermediärfilamenten** verbunden.

!! Bei defekten **Hemidesmosomen** löst sich das Epithel der Haut von der **Basalmembran** ab.

! Beim **bullösen Pemphigoid** bilden sich Autoantikörper gegen Kollagen XVII (BP 180).

!! **Adhärenskontakte** (Zonula adhaerens) verbinden zwei Nachbarzellen durch Aktinfilamente. Die transmembranären Verbindungsproteine dieser Kontakte sind **Cadherine**.

! Die Cadherine epithelialer Adhärenskontakte sind **E-Cadherine**.

! Sind bei einem Patienten die **Cadherine** in ihrer Funktion beeinträchtigt, sind die **Zonulae adhaerentes** am ehesten betroffen.

!!!! Die **Zonula occludens** (Tight Junction) besteht u. a. aus **Claudinen** und **Occludinen**.

!!!! Die **Zonula occludens** verhindert den **parazellulären Transport** von Zellmembranproteinen.

!!!! Die **Zonula occludens** bildet die Grenze zwischen apikaler und basolateraler Membrandomäne und sorgt für eine **polare Differenzierung** der Zellen.

! **Tight Junctions** stehen mit dem Aktin des Zytoskeletts über Adapterproteine in Verbindung.

! Der **Schlussleistenkomplex** im Dünndarmepithel besteht aus: Zonula occludens, Zonula adhaerens und Desmosomen.

!! **Integrine** vermitteln u. a. den Kontakt zwischen dem Aktinzytoskelettsystem und der extrazellulären Matrix.

!! Benachbarte Dünndarmepithelzellen stehen über **Gap Junctions** miteinander in Kontakt.

!!!! **Gap Junctions** bilden Zellkontakte, die über einen transzellulären Ionenaustausch eine **elektrische Koppelung** benachbarter Zellen (elektrische Synapse) ermöglichen.

!!!! Ein Connexon einer **Gap Junction** besteht aus **6 Connexinen**.

! Durch **Gap Junctions** ist der Austausch kleiner Moleküle von ca. **1 kDa** möglich.

## 2 Zytoplasma

### 2.1 Überblick

Das **Zytosol** ist der flüssige Bestandteil des Zytoplasmas. Es enthält viele chemische Substanzen wie Wasser, Proteine, Lipide, Ribonucleinsäure, Kohlenhydrate, Ionen und Enzyme. Der feste Bestandteil ist das Zytoskelett. Zytosol und Zytoskelett zusammen werden als **Zytoplasma** bezeichnet. Das Zytoplasma umgibt die Zellkompartimente; in den Muskelzellen wird es **Sarkoplasma** genannt.

Das **Zytoskelett** setzt sich aus dünnen intermediären und dicken Filamenten sowie aus Mikrotubuli zusammen. Die Bestandteile dieser Filamente sind Aktin, Tubulin und verschiedene andere Filamentproteine. Das Zytoskelett ist der **Stütz- und Bewegungsapparat** der Zelle, der Zellteilung und ist an der Zellmotilität beteiligt.

#### 2.1.1 Funktionen

**Zytosol.** Im Zytosol werden viele **zelluläre Bausteine** wie Aminosäuren, Fettsäuren, Zuckermoleküle und Nucleotide synthetisiert. Auch die **Glykolyse** ist im Zytosol lokalisiert sowie ein Großteil der **Proteinbiosynthese** (Translation). Dabei weisen unterschiedliche Zelltypen auch ein unterschiedliches Muster von zytosolischen Proteinen auf.

Die verschiedenen **Ionen** im Zytosol bilden in der Zelle ein Puffersystem, regulieren die Fluidität des Zytosols und sind für die **Ladungsverteilung** entlang der Membranen verantwortlich.

**Zytoskelett.** Das Zytoskelett erfüllt statische und dynamische Funktionen wie

- Erhaltung der Zellgestalt
- Stützung bestimmter Zellfortsätze
- Stabilisierung der Zellmembran
- Änderung der Zellgestalt
- Zellbewegungen
- Transport von z. B. Organellen und Vesikeln innerhalb der Zelle (z. B. der axonale Transport in Nervenzellen oder der Transport von Substanzen, die sekretiert werden).

Im Wesentlichen werden drei verschiedene Zytoskelett-Elemente unterschieden:

- Mikrotubuli
- Intermediärfilamente (S. 14)
- Aktinfilamente (= Mikrofilamente) (S. 15).

Die **Größenreihenfolge** der Zytoskelettfasern ist folgende: Mikrotubuli > Intermediärfilamente > Mikrofilamente.

#### Lerntipp

##### Zytoskelett

Das Zytoskelett ist ein Thema, zu dem es in nahezu jedem Examen Fragen gibt und mit dem du dich gut auskennen solltest. Besonders zu den Mikrotubuli solltest du alles wissen!

#### Blick in die Klinik Pathologische Veränderungen

In der Histologie lassen sich pathologische Veränderungen auch durch eine Abschwächung der Farbe des Zytoplasmas feststellen. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) erscheint das Zytoplasma im Normalfall gleichmäßig rötlich.

### 2.2 Mikrotubuli

#### 2.2.1 Funktion

Mikrotubuli findet man in Kinozilien (Zilien) (S.9), in **Basalkörpern** (S.13), als Vorläufer der Zentriolen und in den **Teilungsspindeln** bei Mitose und Meiose. Außerdem sind sie am Aufbau von Geißeln, an Transportprozessen und der **Aufrechterhaltung der Zellform** bei Blutzellen (z. B. Thrombozyten (S.67)) beteiligt.

#### 2.2.2 Aufbau

Mikrotubuli sind aus **Heterodimeren** aufgebaut. Heterodimere bestehen aus zwei verschiedenen Untereinheiten, dem  **$\alpha$ - und dem  $\beta$ -Tubulin**. Diese sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Die  **$\alpha$ -Untereinheit** eines Moleküls reagiert mit der  **$\beta$ -Untereinheit** eines weiteren Moleküls, wodurch kettenförmige **Protofilamente**, die Untereinheiten der Mikrotubuli, entstehen. Die Röhrenwand eines Mikrotubulus besteht aus **13 Protofilamenten**. In der Mitte befindet sich ein Hohlraum. Mikrotubuli sind **polar**, da sie an einem Ende eine freie  **$\alpha$ -Untereinheit** (Minus-Ende) und am anderen Ende eine freie  **$\beta$ -Untereinheit** (Plus-Ende) aufweisen.

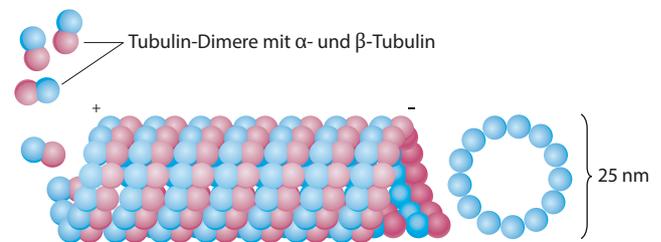


Abb. 2.1 Aufbau der Mikrotubuli. [Quelle: Aumüller et al., Duale Reihe Anatomie, Thieme, 2020]

#### 2.2.3 Entstehung

Mikrotubuli entstehen in einer bestimmten Struktur, dem sogenannten **MTOC** (microtubule organizing center). Es liegt in der Zentrosomenregion in der Nähe des Zellkerns. Das **Minus-Ende** ist am MTOC verankert, von wo aus die Mikrotubuli in Richtung

**Plus-Ende** in der Peripherie wachsen. Durch ständiges Aggregieren und Disaggregieren am Plus-Ende werden Mikrotubuli schnell auf- und abgebaut. Bei der Polymerisation wird **GTP hydrolysiert**, das zuvor an die  $\alpha/\beta$ -Dimere der Mikrotubuli gebunden hat. **MAPs** (microtubule-associated proteins) sind Proteine, die an Mikrotubuli binden können und diese stabilisieren. Außerdem dienen sie der Kontaktaufnahme mit anderen Elementen des Zytoskeletts und mit der Zellmembran.

#### Merke: Mikrotubuli

Am **Plus-Ende** aggregieren die Mikrotubuli, hier befindet sich die  **$\beta$ -Untereinheit** ( $\beta = [\text{B}]_{\text{Plus-Ende}}$ ).

#### Lerntipp

##### Mikrotubuli sind instabil

Mikrotubuli garantieren zwar Zellstabilität, sie sind jedoch selbst höchst instabil, da sie ständig auf- und abgebaut werden. Unter allen Zytoskelettelementen unterliegen die Mikrotubuli dem stärksten Auf- und Abbau. Es lohnt sich, das zu wissen!

## 2.2.4 Transportvorgänge entlang der Mikrotubuli

Mikrotubuli dienen oft auch als „Gleise“ für verschiedene Transportvorgänge (auch Endo- und Exozytose (S.23)). **Vesikel, Makromoleküle und Zellorganellen** (z.B. Mitochondrien) werden über lange Strecken durch die Interaktion der **Motorproteine** Kinesin und Dynein mit den Mikrotubuli gerichtet verlagert. Bei Erreichen eines Zielorganells unterstützen **Erkennungsstrukturen** wie die **Rab-Proteine** (membranegebundene GTPasen), das zielgerichtete Anketten/Andocken und die Membranfusion. Dabei interagieren die Motorproteine Kinesin und Dynein mit den Mikrotubuli.

Transportvorgänge entlang der Mikrotubuli finden z.B. in **Nervenzellen** beim **axonalen Transport** statt: die **Kinesine** transportieren vom Minus- zum Plus-Ende (= anterograde Transport vom Soma zu den Endigungen der Nervenzellfortsätze); **Dyneine** vom Plus- zum Minus-Ende (= retrograde Transport von den Fortsätzen zurück zum Soma).

#### Lerntipp

##### Transport entlang der Mikrotubuli

Das IMPP legt großen Wert auf den zellulären Transport entlang der Mikrotubuli! Merke dir einfach, dass **Kinesine** vom **Minus-Ende** her transportieren. Bei Dyneinen ist es umgekehrt.

## Hemmung der Mikrotubulidynamik

Die Dynamik im Auf- und Abbau der Mikrotubuli kann durch Gifte gestört werden:

- **Colchicin**, ein Alkaloid der Herbstzeitlosen, bindet an freies Tubulin und verhindert so eine Polymerisation der Mikrotubuli und damit auch den intrazellulären Transport. Während der **Mitose** ist es ein Spindelgift: Die Chromosomen können nicht mehr auseinandergezogen werden, und die Zellkernteilung wird in der **Metaphase** angehalten. Colchicin war die erste Substanz, die als Zytostatikum eingesetzt wurde.
- Die Vinca-Alkaloide **Vincristin** und **Vinblastin** werden in der Tumorbehandlung eingesetzt. Sie binden ebenfalls an Tubulin, verhindern die Ausbildung des Spindelapparates in der Mitosephase und hemmen damit die Zellkernteilung.

- **Taxol** verhindert die **Depolymerisierung** von Mikrotubuli, was ebenfalls zu einem Metaphase-Arrest während der Zellteilung führt.

## 2.2.5 Mikrotubuli als Bausteine von Zellorganellen

**Basalkörper und Zentriol.** Diese beiden Zellorganellen werden aus Mikrotubuli aufgebaut und sind nicht von einer Membran umgeben. **Basalkörper** (Kinetosomen) sind der Ursprung von Zilien und Geißeln und können daher in den Zellen in größerer Zahl vorkommen. Sie sind unterhalb der Zellmembran lokalisiert, daher der Name.

Jeweils drei Mikrotubuli lagern sich dabei zusammen und bilden eine **Tripletstruktur**. Von diesen Triplets besteht nur ein Mikrotubulus aus allen 13 Protofilamenten. Die beiden anderen haben nur 10 eigene Protofilamente und benutzen jeweils drei ihres Nachbarn mit. Neun solcher Triplets bilden dann einen ca. 0,5  $\mu\text{m}$  langen Hohlzylinder („**9  $\times$  3“-Struktur**). Radiäre Proteinstrukturen (**Speichen**) verbinden die drei Mikrotubuli eines Triplets und ziehen zum Zylinderinnern. Weiterhin ziehen **Verbindungsproteine** vom A-Tubulus eines Triplets zum C-Tubulus des benachbarten Triplets und wirken stabilisierend.

Das **Zentriol** liegt im **Zentrosom** der Zelle und ist ein Bestandteil des **MTOC** (S.12), in dem auch die Mikrotubuli des Zytoskeletts entspringen. Pro Zelle gibt es ein Zentrosom, das für die Zellteilung dupliziert wird.

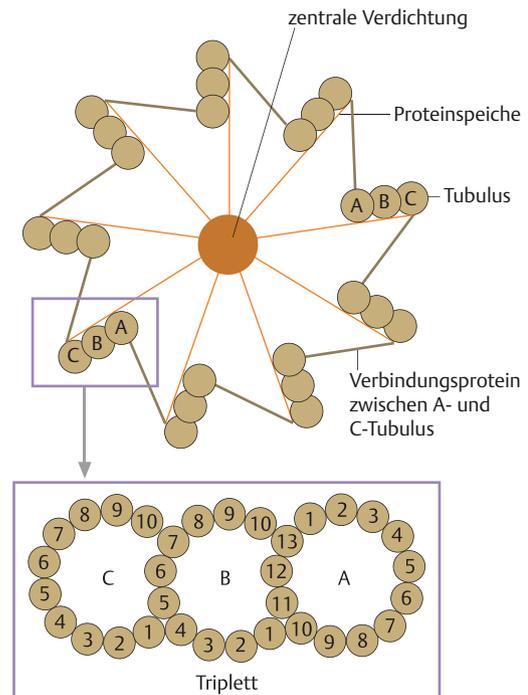


Abb. 2.2 Struktur von Zentriol und Basalkörper. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

**Zilien und Geißeln.** Ausgehend vom Basalkörper werden Zilien (genauer: Kinozilien) und Geißeln gebildet.

- **Zilien** sind kurz (6–12  $\mu\text{m}$ ).
  - **Geißeln** sind 150  $\mu\text{m}$  lang.
- Beide Strukturen sind in dünne Zytoplasmaausläufer eingebettet und von der Zellmembran umgeben.

Bei Zilien und Geißeln geht die Tripletstruktur der Basalkörper (9×3) in eine **Duplettstruktur (9×2)** über. Im Zentrum des Hohlzylinders bilden sich zusätzlich **zwei vollständige Mikrotubulusstränge** aus (9×2+2), die über Proteine miteinander verbunden sind.

### Lerntipp

#### Mikrotubuläre Strukturen

Im Physikum wirst du unter Umständen aufgefordert, bestimmte Strukturen, z. B. in Zilien oder Geißeln, im Bild zu erkennen und zu benennen. Präge dir den Aufbau und die Unterschiede zwischen Mikrotubuli, Basalkörper, Zentriol, Zilien und Geißeln auch anhand der entsprechenden Abbildungen gut ein.

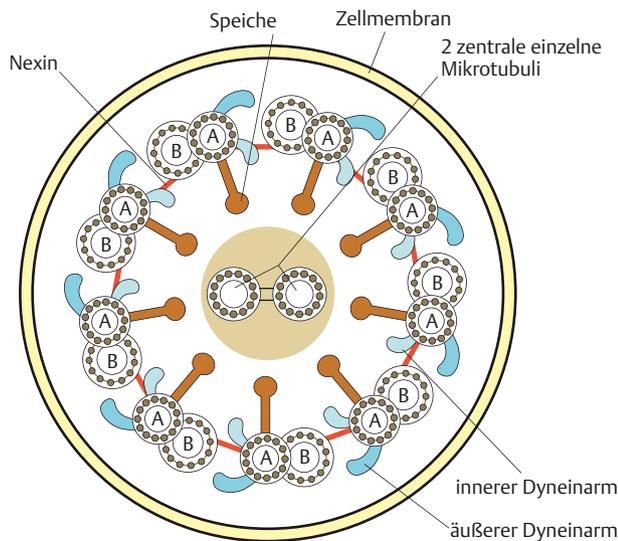


Abb. 2.3 Querschnitt durch eine Geißel. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

Die Dupletts sind über Proteine (**Nexine**) miteinander verbunden. Aus dem A-Tubulus ragen zwei hakenförmige Dyneinarme heraus. Sie können sich mit dem B-Tubulus des benachbarten Dupletts verbinden. Durch ihre **ATPase-Funktion** können sie unter Energieverbrauch (ATP-Spaltung) ihren Winkel so verändern, dass sich die benachbarten Dupletts relativ zueinander verschieben. So entsteht eine **Krümmung der Zilie (oder Geißel)**, die zum **Zilienschlag** führt.

#### Blick in die Klinik Primäre ziliäre Dyskinesie

Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung können die Kinozilien nicht koordiniert zusammenwirken. Das liegt an einer Mutation im DNAH5-Gen, das für die **Dyneinarme** codiert. Die Kinozilien des Flimmerepithels können ihre **selbstreinigende Funktion** dadurch nicht erfüllen, was mit Symptomen einhergehen kann. Dazu gehören u. a. chronisch rezidivierende pulmonale Infekte und eine Unbeweglichkeit der Spermien, die zu **Sterilität** führen kann.

### Lerntipp

#### Strukturunterschiede

Du musst unterscheiden können:

- **Basalkörper** und **Zentriol** haben eine „9×3“-Struktur
- **Zilien** und **Geißeln** haben eine „9×2+2“-Struktur.

### IMPP-Fakten



! Mikrotubuli sind an der Aufrechterhaltung der **Zellform** von Blutzellen (z. B. **Thrombozyten**) beteiligt.

! Die Protofilamente der Mikrotubuli bestehen aus **Tubulin-Heterodimeren**.

! Mit ihrem **Minus-Ende** sind die Mikrotubuli am **MTOC** (microtubule organizing center), also dem **Zentrosom**, verankert.

! Bei der **Polymerisation** wird **GTP** hydrolysiert, das zuvor an die  $\alpha/\beta$ -Dimer-UE der Mikrotubuli gebunden hat.

!!!! Vesikel, Makromoleküle und Zellorganellen (z. B. Mitochondrien) werden über lange Strecken durch die Interaktion der **Motorproteine Kinesin und Dynein** mit den Mikrotubuli gerichtet verlagert.

! **Rab-Proteine** (membranegebundene GTPasen) sind **Erkennungsstrukturen** für den zielgerichteten **vesikulären Transport**.

!! Zum **axonalen Transport** in Nervenzellen müssen sich die Mikrotubuli mit ihrem Plus-Ende in Richtung der Axonterminale orientieren.

!! **Kinesine** transportieren beim anterograden Transport vom **Minus- zum Plus-Ende**.

!!! **Dynein** spielt eine wichtige Rolle beim schnellen **retrograden Transport** von Endozytosevesikeln entlang des Axons zum Zellkörper.

!!!! Zytostatika wie **Colchicin** und **Vinblastin** binden an freies Tubulin und verhindern die Polymerisation.

!!! Während der Mitose wirkt Colchicin wie ein **Spindelgift**: Die Chromosomen können nicht mehr auseinandergezogen werden.

!! Wirkstoffe, die an  $\beta$ -Tubulin binden und dessen Funktion beeinträchtigen, hemmen die **Funktion des Spindelapparats**.

! **Zentriolen** sind Teil des **Organisationszentrums** von Mikrotubuli.

! Ein (Einzel-)Zentriol enthält 9 Tripletts von Mikrotubuli.

!! Die **Mikrotubulidupletts** in Geißeln und Zilien sind über **Nexinbrücken** miteinander verbunden.

!!!! Das Motorprotein **Dynein** ist mit seiner ATPase-Aktivität für den Zilienschlag verantwortlich.

!! Bei **primärer ziliärer Dyskinesie** fehlt häufig das ziliäre Dynein oder ist funktionslos, was bei Männern zu **Sterilität** führen kann.

## 2.3 Intermediärfilamente

### 2.3.1 Struktur und Funktion

Es gibt drei verschiedene Haupttypen von Zytoskelettfasern, die untereinander und mit der extrazellulären Matrix interagieren können. Ihrer Größe nach kann man die Zytoskelettfasern folgendermaßen ordnen:

**Mikrotubuli** > **Intermediärfilamente** > **Mikrofilamente** (z. B. Aktinfilamente).

Alle Intermediärfilamente bestehen zentral aus einer langen  **$\alpha$ -Helix**. Zwei oder mehr  $\alpha$ -Helices winden sich umeinander und lagern sich zu **Dimeren**, Tetrameren und Octameren zusammen (coiled coil). Zwei Dimere wiederum ordnen sich seitlich versetzt an (**Tetramerbildung**) und durch eine anschließende Kopf-Schwanz-Reaktion entstehen große seilartige Proteinbündel. Im Unterschied zu Mikrotubuli und Aktinfilamenten sind Intermediärfilamente nicht polar gebaut. Sie stabilisieren Zellverbände mechanisch (**Zugelastizität**).