



Physiologie

Mechanismen und Triebkräfte des passiven
Transports durch die Zellmembran;
elektrochemischer Gradient



<http://www.uni-wuerzburg.de/fachschaftmedizin>
Email: fachschaftmedizin@mail.uni-wuerzburg.de

©Michael Zeller, Mai 1998

Alle Angaben ohne Gewähr



Mechanismen und Triebkräfte des passiven Transports durch die Zellmembran; elektrochemischer Gradient

1. Passive Diffusion: Das Diffusionsgesetz

Die Diffusion ist für die meisten Moleküle in wässriger Lösung der wichtigste Austauschprozess über kleine Entfernungen. Sie wird ermöglicht durch die für den flüssigen Aggregatzustand charakteristische freie Beweglichkeit der Atome und Moleküle innerhalb von Lösungen.

Liegen zwei Lösungen vor, die einen Stoff in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten und durch eine permeable Membran getrennt sind, so gleichen sich die unterschiedlichen Konzentrationen mit der Zeit ohne mechanische Einwirkung aus. Man spricht von *einfacher (passiver/freier) Diffusion*. Innerhalb des Systems liegt ein *Konzentrationsgradient* vor, der sich allmählich abschwächt.

Die *Diffusionsfähigkeit* und *-geschwindigkeit* eines Moleküls hängt u.a. von seiner Größe, der Viskosität des Lösungsmittels und dessen Temperatur ab. Eine entscheidende Rolle spielt aber auch die Zusammensetzung der trennenden Membran und deren Porengröße.

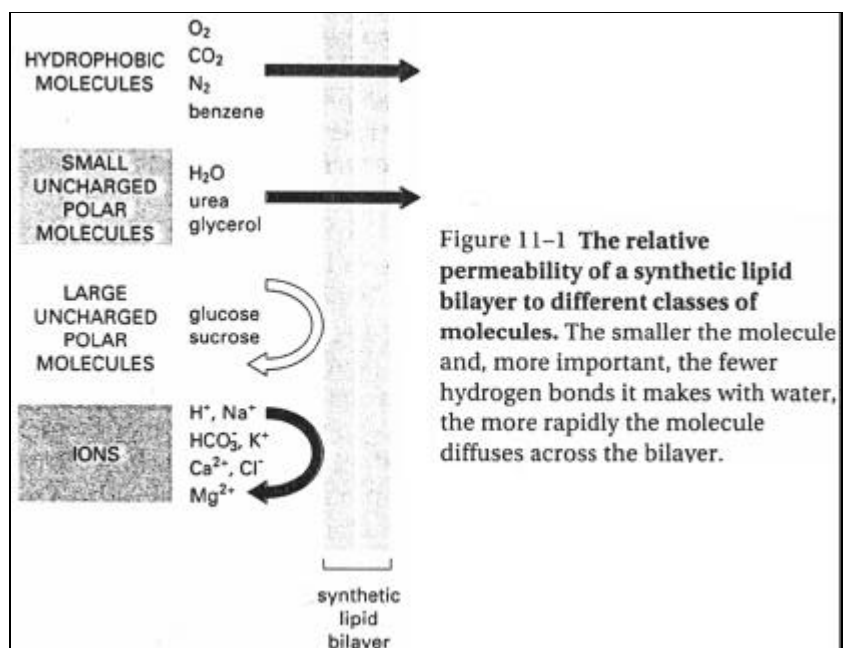
Allgemein gilt für einen Konzentrationsunterschied Δc über die Strecke Δx :

$$Dm/Dt = -D \cdot A \cdot Dc/Dx \quad (1),$$

wobei A die Fläche der trennenden Membran, m die Menge des Stoffes, t die Zeit und D der Diffusionskoeffizient ist, der vom jeweiligen Stoff, dessen Lösungsmittel und dessen Temperatur abhängt und einen konstanten Wert hat. Das Vorzeichen ist negativ, weil die Konzentrationsänderung in x-Richtung negativ ist.

2. Permeation: Das 1. Fick'sche Gesetz

Zellen werden von einer Lipidmembran umgeben, durch die viele Stoffe wie z. B. Wasser und darin gelöste Gase (O_2 , CO_2) ungehindert passieren können. Lipophile Stoffe diffundieren ebenso gut durch die Zellmembran wie kleine polare Moleküle wie Ethanol und Harnstoff, während schon Zucker kaum die Doppellipidschicht passieren können. Für kleine anorganische Ionen sind Plasmamembranen praktisch impermeabel, ebenso für Moleküle über einer gewissen Größe (ab 180 Daltons). Betrachtet man nun die Diffusion



Alle Angaben ohne Gewähr

über eine Plasmamembran der Dicke d , so erhält man nach (1) das *erste Fick'sche Diffusionsgesetz*:

$$Dm/Dt = -D*A*Dc/d \quad (2).$$

Es ist üblich die Charakteristika der Membran und des diffundierenden Stoffes (D bzw. d) durch die *Permeabilität* zusammenfassend zu beschreiben:

$$P = D/d \quad (3)$$

Setzt man nun (3) in (2) ein, so erhält man das modifizierte erste Fick'sche Diffusionsgesetz

$$Dm/Dt = -P*A*Dc \quad (4).$$

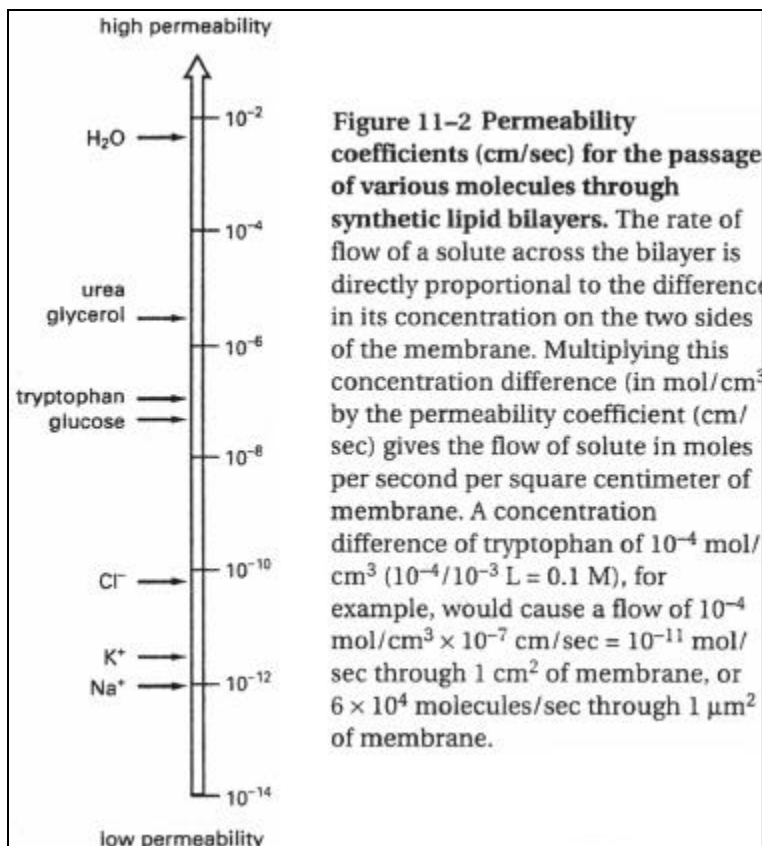
Die Permeabilität verschiedener Stoffe ist rechts dargestellt und reicht von knapp 10^{-2} cm/s für Wasser bis hin zu 10^{-12} cm/s für Na^+ (beachte: Faktor 10^{10} !).

Ein Rechenbeispiel für den Diffusionsstrom an Tryptophan-Molekülen findet sich im Kommentar zur Abbildung rechts:

Betrachtet wird der Fluss der Aminosäure Tryptophan bei einem Konzentrationsunterschied von 10^{-4} mol/cm³ (d.i. 10^{-4} mol/10⁻³ L = 0,1 M). Tryptophan besitzt eine Permeabilität von 10^{-7} cm/sec. Bei einer Betrachtung von 1cm² Plasmamembran und einer Zeit von 1 sec erhält man nach (4):

$\Delta m = 10^{-7}$ cm/sec * 1cm² * 10^{-4} mol/cm³ und damit einen Molekülfluss von $\Delta m = 10^{-11}$ mol pro Sekunde.

Wenn man bedenkt, dass 1 mol = $6,02 \cdot 10^{23}$ Moleküle enthält, ergibt sich, dass in einer Sekunde ca. 60.000 Moleküle durch eine Fläche von 1 μm^2 diffundieren



3. Erleichterte Diffusion über Membranen: Kanäle und Transporter

Wie oben besprochen, stellt die Plasmamembran für bestimmte Stoffe ein erhebliches Diffusionshindernis dar. Durch diese Abgrenzung des Zellinnern von der Umwelt wurde Leben allerdings erst möglich. Eine Zelle ohne Konzentrationsgradienten wird als tot angesehen. Die Separierung ermöglicht den kontrollierten Ein- und Ausstrom von Molekülen und damit dessen funktionelle Nutzung zur Energiegewinnung und -speicherung.

Um einen Gradienten in einem konstanten Umgebungsmedium überhaupt aufzubauen, erfordert es Energie. Um ihn anschließend gewinnbringend zu nutzen, benötigt die Zelle ähnlich eines Wasserkraftwerks Wehre, Schleusen und Turbinen. Die Turbinen befinden sich meist in eigenen intrazellulären Membransystemen, den Organellen und benutzen die anfallende Energie weitgehend zur Ankurbelung von Syntheseprozessen.

Die Schleusen ähneln weitgehend denen des Modells: Auch sie lassen sich öffnen und schließen, die Moleküle „fließen“ nur bergab (entlang des Konzentrationsgradienten), der Strom ist meist schnell, kann aber auch hochselektiv sein. Beim *passiven Transport durch Membranen* unterscheidet man grundsätzlich zwei verschiedene Transportsysteme: *Kanäle* und *Transporter*.

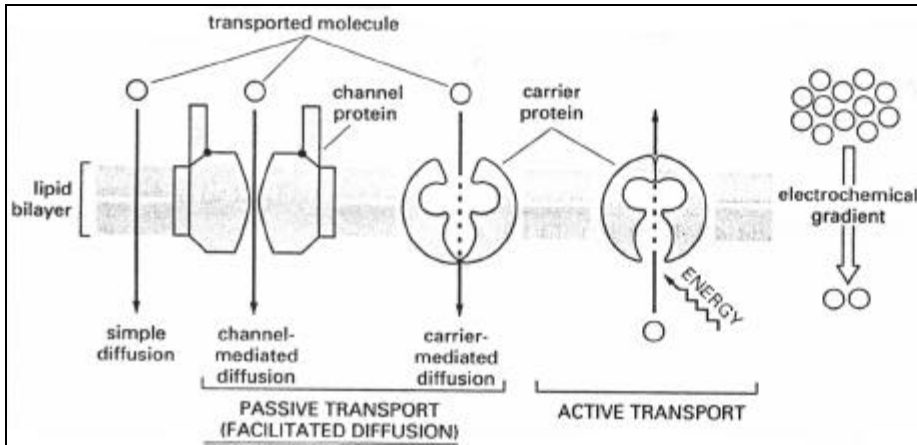


Figure 11-4 Comparison of passive transport down an electrochemical gradient with active transport against an electrochemical gradient. Whereas simple diffusion and passive transport by membrane transport proteins (facilitated diffusion) occur spontaneously, active transport requires an input of metabolic energy. Only carrier proteins can carry out active transport, but both carrier proteins and channel proteins can mediate facilitated diffusion.

a) Kanäle (Ionophoren)

Kanalproteine bilden wässrige Poren durch die Doppellipidschicht und gestatten es anorganischen Ionen bestimmter Größe und Ladung so, die Membran entlang ihres elektrochemischen Gradienten zu passieren. Diese Ionenkanäle sind reguliert und öffnen ihre Poren üblicherweise als Reaktion auf Liganden, Membranpotentiale oder mechanischen Druck.

Eine wichtige Eigenschaft ist dabei ihre hohe Selektivität. Dies setzt voraus, dass ihre Poren eng genug sein müssen, um die einströmenden Ionen nah an die Porenwände zu drücken, so dass nur bestimmte Ionen passieren können. Die Ionen treten dabei in Wechselwirkungen mit der Kanalwand, wie in der Abbildung für den K^+ -Kanal beschrieben.

Wie schon bemerkt, bestehen Kanäle aus einer die Doppellipidmembran durchspannenden Untereinheit, die meist aus α -Helices aufgebaut ist und in der Aminosäuresequenz an ihrer Hydrophobizität zu erkennen ist. Als Beispiel dient die in Mitochondrien auftretende ATP-Synthase.

Häufig finden sich in der dem Lumen zugewandten Abschnitten Ladung tragende Abschnitte, die als Stellventile des Transmembranproteins angesehen werden können.

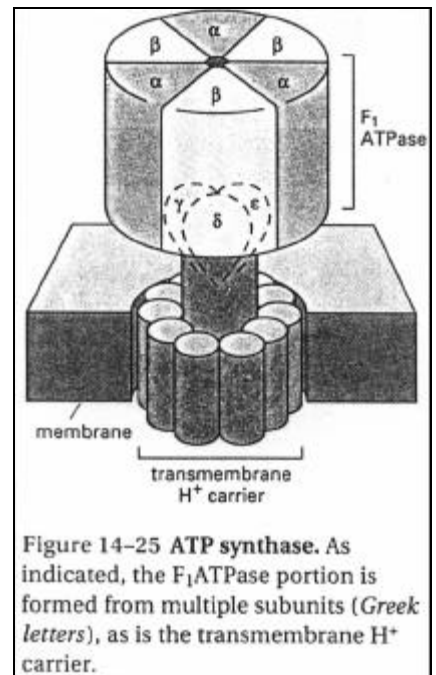
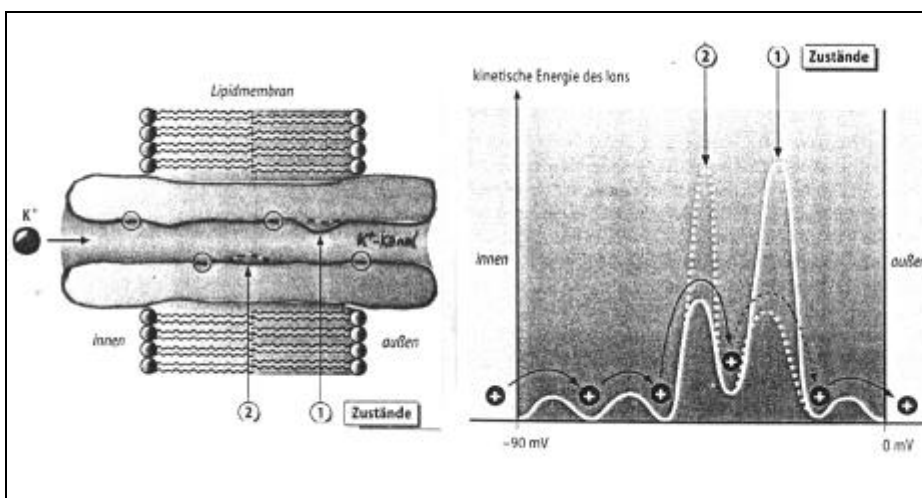


Figure 14-25 ATP synthase. As indicated, the F₁ATPase portion is formed from multiple subunits (Greek letters), as is the transmembrane H⁺ carrier.



Schema eines K^+ -Kanals in der Lipidmembran, mit 4 negativen Ladungen in der Kanalwand und einem K^+ -Ion am inneren Kanaleingang. Darunter Energieprofil des Kanals. Die Ordinate gibt die für eine Passage notwendige kinetische Energie eines Ions an, die Abszisse den Weg von der Innenseite zur Außenseite der Membran. Energieminima entsprechen Bindungsstellen des positiven Ions an die negativen Festladungen der Kanalwand. Die Energiemaxima entsprechen Diffusionshindernissen innerhalb des Kanals. Es wird angenommen, daß die Konformation des Kanalproteins spontan oszilliert und das Energieprofil abwechselnd die ausgezogenen und die gestrichelten Profile einnehmen kann, was die Überwindung der Energiebarriere für tie vor der Barriere gebundenen Ionen sehr erleichtert.

b) Transporter (Uniporter)

Transporter erinnern sehr stark an Enzyme. Wie diese binden sie hochspezifisch einen Liganden für den sie eine spezielle Bindestelle besitzen. Im Gegensatz zu Enzymen modifizieren die Transporter ihre Liganden allerdings nicht. Sie vollführen lediglich eine Konformationsänderung, die die Bindungsstellen abwechselnd der Außen- und der Innenseite der Membran präsentieren. Aufgrund des Konzentrationsgradienten lösen sich auf der einen Seite weniger Moleküle vom Transporter ab, als wieder anbinden, bis dieser gefüllt ist. Nach der Konformationsänderung lösen sich auf der anderen Seite mehr Moleküle, als wieder binden. So ergibt sich ein Nettotransport entlang des Konzentrationsgefälles. Dies ist aus der Betrachtung der Verhältnisse mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes leicht zu erkennen ('T' = Transporter; 'L' = Ligand):

$$\begin{aligned}K &= [T] * [L]_a / [TL]_a \\K &= [T] * [L]_i / [TL]_i \\[L]_a / [TL]_a &= [L]_i / [TL]_i \\ \text{da } [L]_a &> [L]_i \text{ gilt} \\ [L]_a / [TL]_a &< [L]_i / [TL]_i \\ [TL]_a &> [TL]_i\end{aligned}$$

Da nun innen weniger TL-Komplexe vorliegen, die T-Konzentration allerdings gleich bleibt, geht daraus hervor, dass sich L von T ablöst.

Einer der wichtigsten Vorgänge im menschlichen Körper, die Aufnahme von Glucose aus dem Extrazellularraum folgt diesem Muster.

Wirken Transporter hochspezifisch, so ist ihre Transportleistung allerdings sehr gering. Im Vergleich zu den Kanälen können sehr viel weniger Moleküle durch die Membran gelangen und bei Transportern wird relativ rasch eine maximale Geschwindigkeit erreicht, wie auf der nebenstehenden Skizze angedeutet ist. Die maximale Geschwindigkeit V_{\max} hängt zum einen von der Ligandenkonzentration im Außenmedium ab, zum andern aber auch von der Dauer, die der Transporter selbst für den Durchtritt durch die Membran benötigt. Der letzte Wert vor allem erreicht schnell ein Maximum, das nicht mehr überschritten werden kann.

Da sich die Funktion asymptotisch der maximalen Geschwindigkeit nähert, ist es sinnvoll, die sogenannte halbmaximale Geschwindigkeit $1/2V_{\max}$ zu betrachten. Die korrelierende Abszisse zeigt bei $1/2V_{\max}$ die Bindungskonstante K_M . Diese ist ein Wert für die Bindungsaffinität des Liganden an den Transporter.

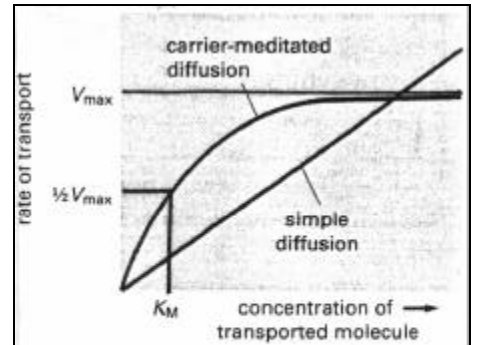


Figure 11-7 Kinetics of simple diffusion compared to carrier-mediated diffusion. Whereas the rate of the former is always proportional to the solute concentration, the rate of the latter reaches a maximum (V_{\max}) when the carrier protein is saturated. The solute concentration when transport is at half its maximal value approximates the binding constant (K_M) of the carrier for the solute and is analogous to the K_M of an enzyme for its substrate. The graph applies to a carrier transporting a single solute; the kinetics of coupled transport of two or more solutes (see text) are more complex but show basically similar phenomena.

4. Elektrochemischer Gradient: Die Nernst'sche Gleichung

Wie schon angedeutet handelt es sich bei den diffundierenden Molekülen meist um Ionen. Der Fluss dieser Kationen und Anionen durch ein Kanalprotein wird vom entsprechenden *elektrochemischen Gradienten* angetrieben. Dieser Gradient hängt sowohl vom Ladungsunterschied als auch vom Konzentrationsgefälle des Ions ab. Gleichen sich diese beiden Elemente aus, beträgt der elektrochemische Gradient des Ions null, was bedeutet, dass kein *Nettofluss* auftritt. Der entsprechende Spannungsgradient heißt *Gleichgewichtspotential* und entspricht dem Membranpotential. Berechnet wird er nach der *Nernst'schen Gleichung*:

$$V = RT/zF * \ln Dc \quad (5),$$

Alle Angaben ohne Gewähr

wobei R die allgemeine Gaskonstante ($R = 8,3 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$), T die absolute Temperatur in Kelvin, z die Ladungswertigkeit des Ions und F die Faraday'sche Konstante ($9,5 \cdot 10^4 \text{ J}/(\text{V}\cdot\text{mol})$) ist.

Da die Nernst'sche Gleichung bei der Besprechung des Membranpotentials noch näher betrachtet wird, hier nur noch folgendes:

Betrachten wir ein einwertiges Kation ($z = +1$) bei einem Konzentrationsgradienten $\Delta c = 10$ und Körpertemperatur von 37°C . So ergibt sich ein Gleichgewichtspotential

$$V = 8,3 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K}) \cdot 310 \text{ K} / (+1 \cdot 9,5 \cdot 10^4 \text{ J}/(\text{V}\cdot\text{mol})) \cdot \ln 10$$
$$V = +62,4 \text{ mV}$$

Für ein einwertiges Anion wäre der Betrag des Gleichgewichtspotentials gleich, das Vorzeichen allerdings negativ ($z = -1$).

Allgemein ist die auf ein Ion einwirkende austreibende Kraft für ein bestimmtes Membranpotential V_M proportional zur Differenz zwischen V_M und dem Gleichgewichtspotential des Ions V_I .

5. Physiologische Bedeutung elektrochemischer Gradienten

Die physiologische Bedeutung der passiven Diffusion durch Membranen entlang eines Konzentrationsgefälles ist unendlich hoch: Ohne elektrochemische Gradienten wäre Leben nicht möglich; alles Leben erlischt mit dem totalen Konzentrationsausgleich zwischen Intrazellular- und Extrazellularraum.

Es folgen nun einige Beispiele für die Funktion und das Auftreten elektrochemischer Gradienten:

a) Photosynthese

Die Photosynthese ist einer der wichtigsten Vorgänge auf unserem Planeten. Aus CO_2 und Wasser entsteht unter Ausnutzung des Sonnenlichts Zucker, Wasser und als Abfallprodukt Sauerstoff.

Die absorbierte Energie des Lichts wird weitgehend zur Gewinnung von ATP verwendet, das den Antrieb für viele Syntheseprozesse liefert, vor allem aber für die Kohlenstofffixation in Zucker, Fettsäuren und Aminosäuren.

Das ATP wird beim Einstrom von Protonen in die Matrix aus dem Thylakoidraum durch Transmembranproteine, die ATP-Synthasen erzeugt. Der H^+ -Gradient selbst wird durch aktiven Transport aufgebaut, der seine Energie aus den Photosystemen der Elektronentransportkette erhält, die wiederum durch Photonen angeregt werden.

b) Mitochondriale ATP-Gewinnung

Ähnlich wie bei der Photosynthese wird bei der metabolischen ATP-Gewinnung ebenfalls ein H^+ -Gradient zum Syntheseantrieb benutzt. Hier stammt er allerdings aus der Energie, die bei der Oxidation von Kohlenhydraten anfällt. Diese treibt membrangebundene Protonenpumpen, die H^+ im Intermembranraum anreichern. Über einen transmembranären Kanal, die ATP-Synthase strömen die Protonen unter ATP-Bildung in die Matrix zurück, wo sie sich mit OH^- zu Wasser verbinden.

c) Impulserzeugung bei Neuronen

Die wohl bekannteste Verwendung elektrochemischer Gradienten findet sich in den Zellen des Nervensystems: Hier wird der Unterschied zwischen intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen dazu verwendet, bei Erregung einen Strom fließen zu lassen. Wird im Soma des Neurons eine spezifische Impulsschwelle erreicht, läuft ein Aktionspotential über das Axon, das durch die lineare durch einströmende Ionen induzierte Öffnung von Kanälen und der Ausnutzung verschiedener Gradientenrichtungen erzeugt wird. Dieses Aktionspotential läuft bis zu einer Synapse, wo der Strom die Schüttung von Neurotransmitter in den synaptischen Spalt verursacht.

Alle Angaben ohne Gewähr



Diese öffnen spezifische Rezeptoren, durch die wiederum Ionen einströmen, wodurch sich spannungsabhängige Ionenkanäle öffnen.

d) Muskelkontraktion

Beim Muskel verhält es sich ähnlich: Der Transmitter der neuromuskulären Endplatte öffnet ebenso spezifische Rezeptoren; die einströmenden Ionen induzieren auch hier die Öffnung spannungsabhängiger Kanäle. Das über die Zelle laufende Potential erreicht den DHP-Rezeptor, der (wohl) mechanisch den Ryanodin-Rezeptor des sarkoplasmatischen Retikulums aktiviert, so dass das im sR angereicherte Ca^{2+} ausströmen kann und über weitere Mechanismen die Myofilamente zur Kontraktion bringt.

6. Quellen

- a) Bruce Alberts, Dennis Bray et al., Molecular Biology of the Cell, 3rd edition 1994, Garland Publishing, New York & London
- b) Robert F. Schmidt, Gerhard Thews, Physiologie des Menschen, 26. Auflage 1995, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York
- c) A. Benninghoff, Anatomie - Band 1, 15. Auflage 1994, Urban & Schwarzenberg München - Wien - Baltimore
- d) Axel Zeeck, Chemie für Mediziner, 2. Auflage 1992, Urban & Schwarzenberg München - Wien - Baltimore
- e) Latscha, Klein, Chemie für Mediziner, 6. überarbeitete Auflage 1983, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York
- f) Wolf-Dieter Keidel, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 6. überarbeitete Auflage 1985, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York
- g) Schütz/Caspers/Speckmann, Physiologie - Lehrbuch für Studierende, 16. Auflage 1982, Urban & Schwarzenberg München - Wien - Baltimore

Abbildungen aus a), Seiten 508, 509, 510, 512, 673 bzw. aus b), Seite 7.

Michael Zeller, Praktikum der Physiologie, Mai 1998

Alle Angaben ohne Gewähr



PERMEABILITÄT UND FUNKTIONEN DES PASSIVEN TRANSPORTS durch die Zellmembran; elektrochemischer Gradient

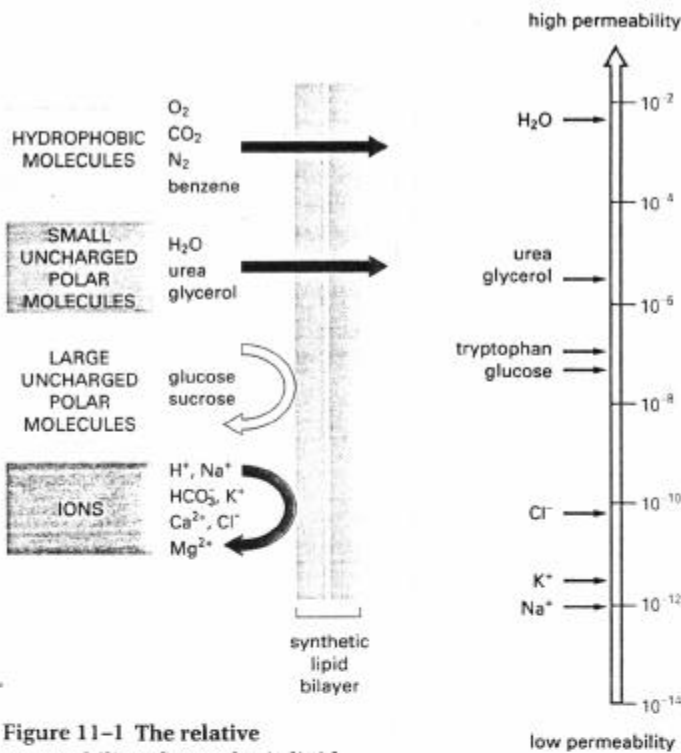


Figure 11-1 The relative permeability of a synthetic lipid bilayer to different classes of molecules.

Figure 11-2 Permeability coefficients (cm/sec) for the passage of various molecules through synthetic lipid bilayers.

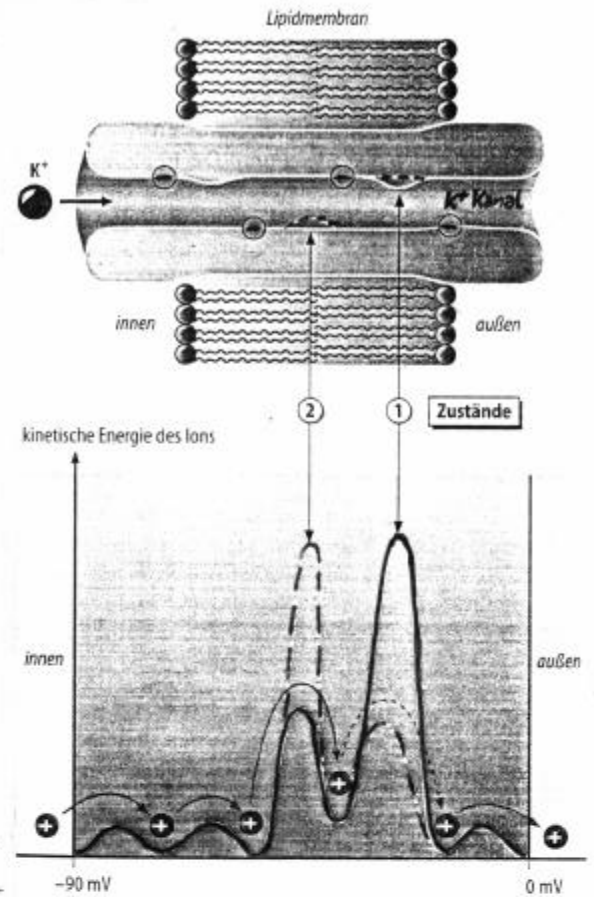


Abb. 1-5. Oben Schema eines K⁺-Kanals in der Lipidmembran,

Figure 11-4 Comparison of passive transport down an electrochemical gradient with active transport against an electrochemical gradient. Whereas simple diffusion and passive transport by membrane transport proteins (facilitated diffusion) occur spontaneously, active transport requires an input of metabolic energy. Only carrier proteins can carry out active transport, but both carrier proteins and channel proteins can mediate facilitated diffusion.

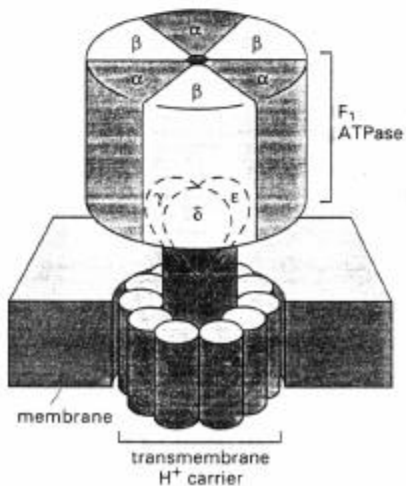
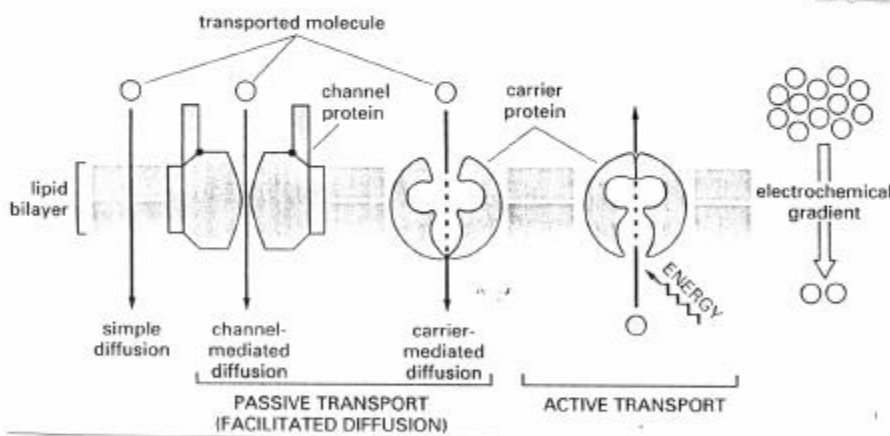


Figure 14-25 ATP synthase.

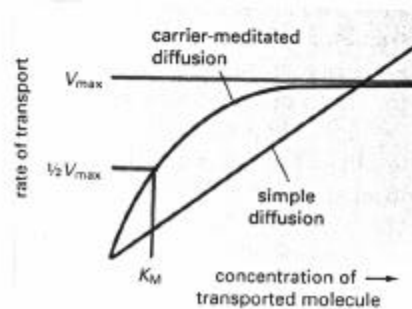


Figure 11-7 Kinetics of simple diffusion compared to carrier-mediated diffusion.

Alle Angaben ohne Gewähr



Provided by Fachschaft Medizin 2000 • Julius-Maximilians-Universität • Würzburg