

ZUM MECHANISMUS DER INFORMA -  
TIONSVERARBEITUNG UND ENERGIE -  
WANDLUNG IN BIOLOGISCHEN REZEP -  
TOREN

EIN ALLGEMEINES MEMBRANSTRUK -  
TURBEZOGENES TRANSDUCERMODELL

Der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften des Wis-  
senschaftlichen Rates der Technischen Hochschule Otto von  
Guericke Magdeburg zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

am 3. Februar 1975 eingereichte Dissertation

vorgelegt von Dipl.-Ing. Bernd Blobel

Betreuer der Arbeit (komm.): Prof. Dr. rer. nat. habil.  
H. Schuhmann

# INHALTSVERZEICHNIS

## Verzeichnis der verwendeten Formelzeichen

0. Einleitung .....	1
1. Zu Fragen der Informationsverarbeitung im biologischen System .....	4
2. Bereits in der Literatur existierende physikalisch begründete Transducermodelle für biologische Rezeptoren .....	8
2.1. Das Poren-Transducermodell für Mechanorezeptoren .....	8
2.2. Das elektrohydraulische Modell nach TEORELL.	9
3. Probleme der Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Funktion in biologischen Systemen .....	11
4. Zur Morphologie ausgewählter Rezeptoren .....	14
4.1. Das VATER-PACINISCHE Körperchen .....	14
4.2. Der Dehnungsrezeptor des Krebses .....	15
4.3. Die Muskelspindel .....	16
4.4. Photorezeptoren .....	16
4.5. Geschmacksrezeptoren (gustatorische Rezeptoren).....	17
5. Ein allgemeines Modell für den Transduktionsmechanismus in biologischen Rezeptormembranen .....	18
5.1. Die biologische Membran als Grundbaustein im Organismus .....	18
5.1.1. Klassische Membranmodelle für biologische Membranen .....	19
5.1.2. Die Struktur biologischer Membranen - Aktuelle Vorstellungen als Grundlage für das allgemeine Transducermodell .....	22
5.2. Versuch einer thermodynamischen Beschreibung des allgemeinen Transduktionsmechanismus ...	23
5.2.1. Thermodynamische Behandlung des steuernden Systems .....	25

5.2.2.	Energiekopplungsmechanismus bei der Energiewandlung in der Transducermembran biologischer Rezeptoren .....	26
5.2.3.	Zur allgemeinen thermodynamischen Betrachtung des "Rückwärts"-Prozesses bei der Energiewandlung in der Transducermembran biologischer Rezeptoren .....	33
5.3.	Rezeptorproteine .....	33
5.3.1.	Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen .....	34
5.3.2.	Kinetik der Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen .....	37
5.4.	Strukturänderungen in Lipiden .....	37
5.4.1.	Thermotrope Phasenänderungen in Lipiden .	40
5.4.2.	Chemisch induzierte Konformations- und Phasenübergänge in Lipiden .....	43
5.4.2.1.	Wechselwirkungen zwischen Lipiden und (kleinen) Ionen bzw. Gruppen .....	43
5.4.2.2.	Die Rolle des Kalziums bei Konformations- und Phasenübergängen in Lipiden .....	45
5.4.2.3.	Zur Kinetik der Phasen- und Konformationsübergänge in Lipidstrukturen .....	46
5.5.	Das Zwei-Stufen-Transducermodell für den Wandlermechanismus in biologischen Rezeptoren .....	48
5.5.1.	Dynamische Beschreibung der Stufen .....	49
5.5.1.1.	Kopplungsbeziehungen und Gesamtmodell ...	51
5.5.1.1.1.	Externale Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran .....	53
5.5.1.1.2.	Internale Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran .....	54
5.5.1.2.	Kleinsignalanalyse des eigentlichen Transducermodells .....	56
5.5.1.3.	Geschwindigkeitsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren .....	63
5.5.1.3.1.	Grenzphasenabhängige Geschwindigkeitsempfindlichkeit .....	67

5.5.1.3.2.	Ligandenakkumulation im Steuerkompartiment .....	70
5.5.1.3.3.	Rückkopplung der Rezeptorproteinmatrix auf die mechanischen Transducermembranparameter .....	71
5.5.2.	Stationäres Verhalten des Modells - Verallgemeinerte Input-Output-Beziehungen und mögliche Unterschiede in den Transduktionsmechanismen verschiedener Rezeptoren auf der Basis des allgemeinen Transducermodells .....	71
6.	Die Struktur-elektrische Transduktion in der Transducermembran biologischer Rezeptoren .....	77
6.1.	Der passive Ionentransport durch Membranen .....	78
6.1.1.	Mathematische Beschreibung des passiven Ionentransports durch Membranen .....	80
6.1.2.	Gültigkeitsbereich des Elektrodifusionsmodells zur Beschreibung des passiven Ionentransports durch Membranen .....	84
6.2.	Der aktive Ionentransport .....	86
6.2.1.	Mathematische Formulierung des aktiven Transports .....	89
6.2.2.	Gültigkeitsbereich der durchgeführten Betrachtungen zum aktiven Transport und mögliche Vereinfachungen des allgemeinen Modells .....	91
6.3.	Elektrisches Ersatzschaltbild der Transducermembran .....	92
7.	Simulation des dynamischen und stationären Verhaltens von Mechanorezeptoren .....	95
7.1.	Vorverarbeitung des Rezeptorinputs in der Transducermembran .....	95
7.2.	Darstellung des aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleiteten Modells für Mechanorezeptoren .....	97
7.3	Sprungantworten des Ein-Kompartiment- und des 4-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren .....	99

7.4. Kleinsignalanalyse des Ein-Kompartiment- und des 4-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren .....	105
8. Zur Bedeutung und Leistungsfähigkeit des allgemeinen Transducermodells und der aus ihm abgeleiteten Vorstellungen .....	111
8.1. Die Anwendbarkeit der abgeleiteten Beziehungen und Vereinfachungen zur Beschreibung des Transduktionsprozesses in biologischen Rezeptoren .....	113
8.2. Qualitative Überprüfung von Modellaussagen an neuen experimentellen Befunden .....	115
9. Zur technischen Nutzung einiger in biologischen Systemen auftretender Wirkprinzipien mit dem Ziel der Entwicklung neuartiger Bauelemente .....	119
10. Zusammenfassung .....	122
<u>Anhang A1</u>	
Das Poren-Transducermodell für Mechanorezeptoren .....	125
Das elektrohydraulische Modell von TEORELL .....	125
<u>Anhang A2</u>	
Linearisierung des Differentialgleichungssystems zur Beschreibung des eigentlichen Transducers von Mechanorezeptoren (externale Anlagerung der Rezeptorproteine).	130
<u>Anhang A3</u>	
Parametersätze für die rechnergestützte Modellsimulation .....	132
<u>Anhang A4</u>	
Beschreibung des stationären Verhaltens der Rezeptorproteinstruktur durch das allosterische Modell nach MONOD, WYMAN und CHANGEUX .....	136
Literaturverzeichnis .....	140
Thesen	
Lebenslauf	
Eidesstattliche Erklärung	
Danksagung	

## Verzeichnis der verwendeten Formelzeichen

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
A	kcal·mol <sup>-1</sup>	chemische Affinität
A	-	Konformationszustand
A	mol·l <sup>-1</sup>	Konzentration an Einheiten im Zustand A
A	s <sup>-1</sup>	ARRHENIUS-Konstante
A	-	Konstante
A <sub>1</sub>	-	Konstante
$\underline{A}^v$	-	Matrix zur Beschreibung der Transportstruktur v
$\underline{A}$	-	Matrix zur Beschreibung der erregbaren Membran
A <sub>k</sub>	-	Index "Aktivator"
a	mm	Dimension
a	-	Konstante
a	-	Index "außen"
B	-	Konformationszustand
B	mol·l <sup>-1</sup>	Konzentration an Einheiten im Zustand B
B <sub>1</sub>	kcal·mol <sup>-1</sup>	Konstante
$\underline{B}$	-	Matrix zur Beschreibung der erregbaren Membran
b	-	Konstante
b <sub>v</sub>	cm <sup>2</sup> v <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	Beweglichkeit der Ionenart v
b	mm	Dimension (Breite)
C	-	Phasenzustand (Konformationszustand)
C	mol·l <sup>-1</sup>	Konzentration an Einheiten im Zustand C
C <sub>0</sub>	mol·l <sup>-1</sup>	maximale Konzentration an Koppel-molekülen

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$\underline{C}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Matrix der Konzentrationen
$\underline{C}_0$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Matrix der Konzentrationen im Arbeitspunkt
$C_M$	$\mu\text{F}$	Membrankapazität
$c$	$\text{mg} \cdot \text{mm}^{-1}$	Federkonstante (auf Beschleunigung normiert)
$c$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Konzentration
$c_0$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Konzentration im Arbeitspunkt
$D$	-	Phasenzustand (Konformationszustand)
$D$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Konzentration an Einheiten im Zustand D
$D_0$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	maximale Konzentration an Einheiten im Zustand D
$D, D_1$	-	Dämpfungskonstante
$D$	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	Diffusionskoeffizient
$D_0$	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	Maximalwert des Diffusionskoeffizienten
$E$	kcal	Energie eines Systems
$E_A$	$\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	Aktivierungsenergie
$E_{\text{pot}}$	kcal	potentielle Energie
$E_{\text{kin}}$	kcal	kinetische Energie
$E, \mathcal{E}$	$\text{V} \cdot \text{cm}^{-1}$	Feldstärke
$E_{\text{Na}}$	mV	Gleichgewichtspotential der Natrium-Transportstruktur
$E_{\text{K}}$	mV	Gleichgewichtspotential der Kalium-Transportstruktur
$E_{\text{L}}$	mV	Gleichgewichtspotential der Leckstrom-Transportstruktur
$E$	mV	Membranruhepotential
$E(S)$	mV	totales mittleres Rezeptorpotential

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$E_D(S)$	mV	totales mittleres Rezeptorpotential abzüglich der mittleren spontanen Aktivität (Rauschen)
$E_m(S)$	mV	maximales mittleres Rezeptorpotential
$E_0$	mV	mittlere spontane Aktivität (Rauschen)
F	kcal	(HELMHOLTZsche) freie Energie
$\mathcal{F}$	p	Kraft
$F^*$	kcal·mol <sup>-1</sup>	freie Aktivierungsenergie
F	mg	Kraft (auf Beschleunigung normiert)
$\mathcal{G}_{Na}$	mS·cm <sup>-2</sup>	Natriumleitwert
$\mathcal{G}_K$	mS·cm <sup>-2</sup>	Kaliumleitwert
$\mathcal{G}_L$	mS·cm <sup>-2</sup>	Leitwert der Leckstrom-Transportstruktur
H	kcal	Enthalpie
h	-	Überschwingweite
h	-	Index "Hinreaktion"
I	-	Invertierer
I	p·cm <sup>-2</sup>	mechanischer Input
In	-	Index "Inhibitor"
i	µA	Strom
$i_C$	µA	Strom durch eine Kapazität
$i_p$	µA	passiver Strom
i	-	Index "innen"
i	-	Laufindex
j	-	imaginäre Einheit $j^2 = -1$
j	-	Laufindex
$K_{ii}$	cm <sup>2</sup> ·s <sup>-1</sup>	Diffusionskonstante der Ligandendiffusion

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
K	Maßeinheit einer Geschwindigkeitskonstanten richtet sich nach dem Ordnungsgrad der jeweiligen Reaktion	Gleichgewichtskonstante einer Reaktion
K		Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
K <sup>*</sup>		Geschwindigkeitskonstante einer Konformationsänderung
K <sub>i</sub>		Funktionen der allgemeinen linearisierten Diffusionsgleichung
K <sub>1</sub>		Konstanten gemäß Gleichungen (5.54.) und (5.57.)
k <sub>1</sub>	-	Konstante
k	-	Laufindex
L	-	Ligand
L	mol · l <sup>-1</sup>	Ligandenkonzentration
ℒ	-	LAPLACE-Integral
l	mm	Ortsvariable
l <sup>*</sup>	mm	reduzierte Ortskoordinate
l	mm	Dimension (Länge)
l <sub>1</sub>	(mm)	Einheitenlänge gedehnter Einheiten (bezogen auf Ruhe)
l <sub>s</sub>	(mm)	Einheitenlänge ungedehnter Einheiten (bezogen auf Ruhe)
l	-	Laufindex
M	-	Zahl der möglichen Konformationen
<u>M</u>	mM · cm	Matrix der Abhängigkeiten der aktiven Ionenstromdichten von den Konzentrationen
m	-	Konstante (Exponent)
N	-	Gesamtzahl gekoppelter Reaktionen
N	-	Expansionsverhältnis

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$N_I$	$mW \cdot s$	innere Rauschenergie oder eine ihr direkt proportionale Variable
$n$	-	Anzahl der Ionenarten
$n$	mol	Molzahl
$n$	-	Flächenanteil (Volumenanteil)
$n$	-	Konstante (Exponent)
$n$	-	Gesamtzahl der Protomere in einer statistischen Einheit
$P$	$p \cdot cm^{-2}$	Druck
$\underline{P}$	$mA \cdot cm^{-2} mV^{-1}$	Matrix der Abhängigkeiten der aktiven Ionenstromdichten vom Membranpotential
$P_i$	$cm \cdot s^{-1}$	Permeabilität für die i-te Ionenart
$P_0$	-	Protomer
$p$	-	Anzahl energetisch möglicher Konformationen
$p$	$s^{-1}$	LAPLACE-Operator
$p$	-	Index "parallel"
$Q_{rev}$	kcal	reversible Verlustwärme
$Q_{irr}$	kcal	irreversible Verlustwärme
$Q_{verl}$	kcal	Verlustwärme bei unvollständiger Kopplung von Reaktionen
$q$	-	Zahl der möglichen Reaktionsquanten
$q$	-	Konstante
$R$	$k\Omega$	dynamischer integraler Membranwiderstand
$R^{00}$	$k\Omega$	stationärer integraler Membranwiderstand
$r$	mm	Dimension (Radius)
$r$	-	Index "Rückreaktion"

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
S	kcal·grd <sup>-1</sup>	Entropie
S*	kcal·grd <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	Aktivierungsentropie
S	-	Steuerparameter
S	-	Permeationsbarriere im durchgesteuerten Zustand
S	mol·l <sup>-1</sup>	Konzentration an Barrierebestandteilen im durchgesteuerten Zustand
Sp	-	Permeationsbarriere im nichtdurchgesteuerten Zustand
Sp	mol·l <sup>-1</sup>	Konzentration an Barrierebestandteilen im nichtdurchgesteuerten Zustand
Sp <sub>0</sub>	-	gesamte Permeationsbarriere
Sp <sub>0</sub>	mol·l <sup>-1</sup>	Gesamtkonzentration an Permeationsbarrierebestandteilen
S	mW·s	Stimulusenergie oder eine ihr direkt proportionale Variable
<u>S</u> <sub>A</sub>	μA·cm <sup>-2</sup>	Matrix der aktiven Stromdichten
s <sub>A</sub>	μA·cm <sup>-2</sup>	aktive Stromdichte
s <sub>P</sub>	μA·cm <sup>-2</sup>	passive Stromdichte
s	mol·m·V <sup>-1</sup> s <sup>-2</sup> A <sup>-1</sup>	hydraulische Permeabilität für elektroosmotische Kanäle
S	-	Index "seriell"
T	°K	absolute Temperatur
T <sub>U</sub>	°K	Phasenübergangstemperatur
T <sub>G</sub>	°K	Grenztemperatur
T	ms	Zeitkonstante
t	ms	Zeit
U	kcal	innere Energie
U	kcal·mol <sup>-1</sup>	Aktivierungsenergie
U	mV	Membranruhepotential

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$z$	-	Maßzahl für die Stärke der intra- und intermolekularen Wechselwirkungen
$z$	-	vorzeichenbehaftete Ladungszahl eines Ions
$z$	-	Konstante
$z$	mm	Ortsvariable
$\beta$	-	Teilnahmekoeffizient
$\Gamma^*$	$\mu A$	Momentan-Strom-Spannungs-Beziehung
$\delta$	-	Realteil einer komplexen Größe
$\delta$	mm	Membrandicke
$\epsilon$	$As \cdot V^{-1} cm^{-1}$	Dielektrizitätskonstante
$\epsilon$	mV	Diffusionspotential
$\theta$	-	Konstante (Exponent)
$\mu$	$mol \cdot m \cdot V^{-1} A^{-1} s^{-2}$	Überlaufkoeffizient
$\mu$	$kcal \cdot mol^{-1}$	chemisches Potential
$\nu$	$s^{-1}$	Frequenz
$\nu$	-	Laufindex
$\xi$	mol	Einheit für Reaktionsschritte (Reaktionslaufzahl)
$\xi$	-	Steuervariable
$\xi$	$mg \cdot s \cdot mm^{-1}$	Dämpfungskonstante
$\xi$	$mol \cdot m \cdot V^{-1} A^{-1} s^{-2}$	hydraulische Permeabilität für Leckkanäle
$\sigma$	-	POISSON-Verhältnis
$\sigma$	$As \cdot cm^{-3}$	Ladungsdichte
$\tau$	ms	Zeitkonstante
$\psi$	mV	Potential
$\psi_{\infty}$	mV	Potential/ in großer Entfernung von der Membran

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$u$	mV	Spannung
$V$	$\text{mm}^3$	Volumen
$V$	mV	Rezeptorpotential
$v_{\text{Reakt.}}$	$\text{s}^{-1}$	Reaktionsgeschwindigkeit
$\bar{v}$	$\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	mittlere Teilchengeschwindigkeit
$v$	-	Verstärkung
$v_L$	$\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$	Leckfluß
$v_O$	$\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$	Überlauffluß
$v_E$	$\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$	elektroosmotischer Fluß
$v$	-	Laufindex
$W$	kcal	Arbeitsterm
$W_{\text{außen}}$	kcal	auf die Umgebung wirkender Teil von $W$
$W_{\text{diss}}$	kcal	dissipativer Teil von $W$
$W^*$	kcal	steuernder, die Information tragender Arbeitsterm
$W$	mm	Regelabweichung
$w$	$\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$	Gesamtfluß
$X_O$	-	Gesamtzahl der Funktionseinheiten
$X$	-	normierte Stimulusenergie
$X_E$	mm	Input
$X_E$		Input (allgemein)
$x, x_e$		Eingangsgröße
$x$	-	Anteil erregter Regionen an der gesamten Transducermembranfläche
$Z$	-	Zustand eines Systems bzw. Subsystems
$Z$	-	Matrix der Zustandsvariablen
$z$	mW*s	Störgröße

Symbol	Maßeinheit	Bedeutung
$\omega$	*	Imaginärteil einer komplexen Größe
$\omega_0$	$s^{-1}$	Eigenfrequenz
$F = 9,6487 \cdot 10^4$	$As \cdot mol^{-1}$	FARADAY-Konstante
$k = 1,38054 \cdot 10^{-23}$	$J \cdot K^{-1}$	BOLTZMANN-Konstante
$R = 8,3143$	$J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	Gaskonstante

## 0. EINLEITUNG

Die stürmische Entwicklung der Einzelwissenschaften sowie die Schaffung der technischen Voraussetzungen in der Meßtechnik und in der elektronischen Datenverarbeitung zur Behandlung immer komplexerer Zusammenhänge und zur Verarbeitung großer Datenmengen führten nach dem zweiten Weltkrieg zur Entstehung einer prinzipiell neuen, integrierenden Wissenschaft, der Kybernetik. Die Ausgangsthesen und der Gegenstand der Kybernetik - in seiner ursprünglichen Bedeutung entspricht das dem Griechischen κυβερνητης entlehnte Wort der "Steuermannskunst" - wurden von Norbert Wiener 1948 in seinem Buch "Kybernetik oder Steuerung und Kommunikation im Tier und in der Maschine" dargestellt. Ein Zweig der Kybernetik ist die in den letzten 10 bis 20 Jahren entstandene und sich mit großem Tempo entwickelnde Biokybernetik oder biologische Kybernetik, die die theoretische Basis für die gezielte technische Nutzung natürlicher Wirkprinzipien, für die Bionik schaffen soll.

"Die kybernetische Untersuchung des Lebendigen enthüllt sowohl allgemeine Gesetze des adaptiven Wirkens komplizierter Systeme, als auch spezielle Eigenschaften sich anpassender Regelungen von Organen und ganzen Organismen". Somit besteht "der Gegenstand der biologischen Kybernetik in der Untersuchung spezifischer, für lebende Wesen allgemeiner Prinzipien und konkreter Mechanismen zweckmäßiger Regelungen und aktiver Wechselwirkung mit dem umgebenden Milieu". [1]

Bei der biokybernetischen Untersuchung lebender Systeme muß man die reale Struktur, die in ihrer Komplexität i.a. nicht behandelt werden kann, auf ein einfacheres Modell zurückführen. Die Modellierung kann dabei einmal hauptsächlich system- und informationstheoretisch orientiert und zum anderen vorwiegend biophysikalisch-biochemisch erarbeitet werden. Zur Gewährleistung einer übersichtlichen, objektbezogenen Modellierung schließt die eine Behandlungsweise die andere stets mit

ein, wobei die Zielstellung den einzuschlagenden Weg bestimmt. So fordert die Aufklärung beispielsweise eines biologischen Mechanismus eine überwiegend biophysikalische Bearbeitung, während die Beschreibung des Gesamtverhaltens des Systems und Optimierungsprobleme auf eine informationstheoretische und systemtheoretische Behandlung hinführen.

Ein Lebewesen stellt eine hochkomplizierte und vielschichtige, hierarchische, vermaschte Organisation aus Systemen und Subsystemen dar. Jede Hierarchie-Ebene hat ihre besonderen Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Systemorganisation, der Informations- und Regelungsprozesse. KOGAN unterscheidet dabei folgende Hauptebenen der Betrachtung von Lebenserscheinungen, die den Inhalt der Biokybernetik bilden, wobei sich jede Ebene auf die entsprechende biologisch-naturwissenschaftliche Disziplin stützt [1]:

1. Molekulare oder subzelluläre Ebene auf der Basis von Biochemie und Biophysik.
2. Zelluläre Ebene auf der Basis von Zytologie und Physiologie der Zelle.
3. Gewebe-Ebene auf der Basis von Embriologie, Histologie und Histophysiologie.
4. Ebene der Organe und Systeme auf der Basis normaler und pathologischer Physiologie der Pflanzen und Tiere.
5. Organismen als Ganzes auf der Basis der Physiologie der höheren Nerventätigkeit und der ökologischen Physiologie.
6. Biozönotische Ebene auf der Basis ökologischer Botanik und Zoologie.

Gegenstand der durchgeführten Untersuchungen ist die Informationsverarbeitung in biologischen Systemen mit dem Ziel einer biophysikalisch-biochemisch begründeten Modellierung und Aufklärung von Mechanismen der Informationsverarbeitung und der damit verbundenen Energiewandlung in Transducerstrukturen biologischer Rezeptoren.

Die in der vorliegenden Arbeit abgehandelten Betrachtungen beziehen sich folglich auf die erste und zweite Ebene der oben angegebenen Hierarchie, also auf Vorgänge und Prinzipien auf molekularer und zellulärer Ebene. Wo sich die Notwendigkeit zeigt, werden die Untersuchungen auf die dritte und vierte Ebene ausgedehnt und so Stellung und Kopplung des betrachteten Subsystems zum übergeordneten System dargestellt.

## 1. ZU FRAGEN DER INFORMATIONSVERRABBITUNG IM BIOLOGISCHEN SYSTEM

In der Auseinandersetzung mit seiner Umwelt ist jedes biologische System gezwungen, Informationen über die Umwelt und deren Veränderungen sowie über den eigenen Systemzustand zu gewinnen, um zielgerichtet, das heißt auf Erhaltung und Entwicklung des Systems orientiert, auf die Umwelt einwirken zu können. Die Natur hat besondere Strukturen zur Informationsaufnahme und -ververarbeitung entwickelt, die Rezeptoren. In höheren Organismen unterscheidet man zwei Gruppen von Rezeptoren, Rezeptoren zur Aufnahme von Informationen über Umgebungszustandsgrößen (Druck, Licht, Temperatur, Geruch, Geschmack, etc.) und sogenannte Propriozeptoren zur Aufnahme von Informationen über systemimmanente Zustandsgrößen (z.B. Blutdruck, Sauerstoff-, Blutzucker- und Kohlensäurekonzentration, Muskelfaserspannungen). Diese beiden Gruppen von Rezeptoren geben kombinierte Informationen an das Zentralnervensystem (ZNS), das dann eine optimale Verhaltensstrategie für das Gesamtsystem entwickelt [3].

Betrachten wir den Erkenntnisprozeß beim Menschen, die Informationsverarbeitung im kybernetischen System "Mensch". Die Aufnahme der Information aus der Umwelt, die Auswahl und Verarbeitung einer Signal-Teilmenge aus der Gesamtmenge der Signale läßt sich durch folgendes hierarchisches und wohlkoordiniertes System verschiedener Ebenen der Informationsaufnahme und -verarbeitung darstellen [2].

Das multistabile Gesamtsystem besteht aus in verschiedenen Ebenen angeordneten ultrastabilen Teilsystemen.<sup>1)</sup> Auf der untersten Ebene (1) findet die unmittelbare Wechselwirkung zwischen

---

1) Ein multistabiles System besteht aus ultrastabilen Subsystemen, die durch eine Funktion miteinander verbunden sind, die zeitweilig konstante Werte hat. Die Anpassung an eine nicht ständig total verknüpfte und beliebig schnell variable Umwelt erfolgt parallel über differenzierte, selektive Wechselwirkungen durch Subsysteme. Ein ultrastabiles System erreicht seine Stabilität über ein diskretes Abtaeten der möglichen Systemzustände als Stabilitätsannäherung [2].

Organismus und Umwelt, also die Informationsaufnahme durch die Rezeptoren (s) und die Einwirkung des Organismus auf die Umwelt über seine Effektoren (m) statt. Die Ebenen 1 und 2

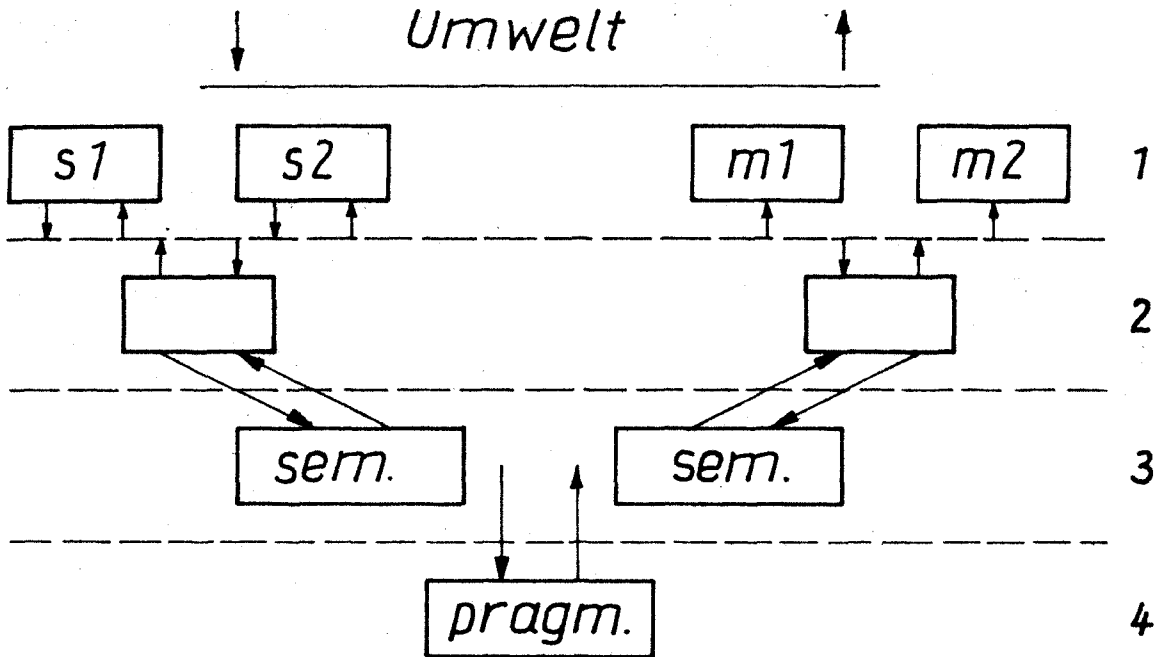


Bild 1.1.: Schematische Darstellung des hierarchischen Systems zur Informationsaufnahme und -verarbeitung im Organismus (Erläuterungen im Text)

sind die Ebenen der unbewussten Informationsaufnahme, -verarbeitung und -verknüpfung sowie der bedingten und unbedingten Reflexe. Die Ebene des eigentlichen Bewußtseins (semantische Ebene) ist die Ebene 3, die von der pragmatischen Ebene 4 gesteuert bzw. geregelt wird. Die Informationsauswahl wird von der semantischen Ebene mit dem Ziel der vollständigen Verbesserung des semantischen Bildes von der Außenwelt, von der pragmatischen Ebene mit dem Ziel einer richtigen Verhaltensstrategie gesteuert. Verfolgen wir nun die direkte Wirkungskette einer Sinnesmodalität ohne Berücksichtigung horizontaler Verknüpfungen nach Bild 1.1.

Nach einer Vorverarbeitung in Transformenstrukturen, wobei die Energieform erhalten bleibt, wird die Information über eine bestimmte Umweltzustandsgröße im Rezeptor in Biopotentiale umgewandelt. Je nachdem, ob der Absolutwert der Zustandsgröße oder ihre Änderung registriert wird, handelt es sich um tonische bzw. phasische Rezeptoren. Die Biopotentiale werden über afferente Nervenfasern nach weiterer Aufbereitung zum ZNS geleitet. Die abgearbeitete Information gelangt vom ZNS über die efferenten Bahnen zu den ausführenden Organen. Die Strukturelemente sind zu Kontroll- und Regelungszwecken untereinander und mit dem ZNS rückgekoppelt. Die Zwischenstrukturen (Neuronennetzwerk) leiten, neben der Informationsaufbereitung, auch Führungsgrößen zur Anpassung davorliegender Elemente ab.

Somit wird der Arbeitspunkt immer in den optimalen Kennlinienbereich der einzelnen Elemente gelegt, was u.a. auch die bemerkenswerte Empfindlichkeit der Sinnesorgane über einen großen Arbeitsbereich erklärt.

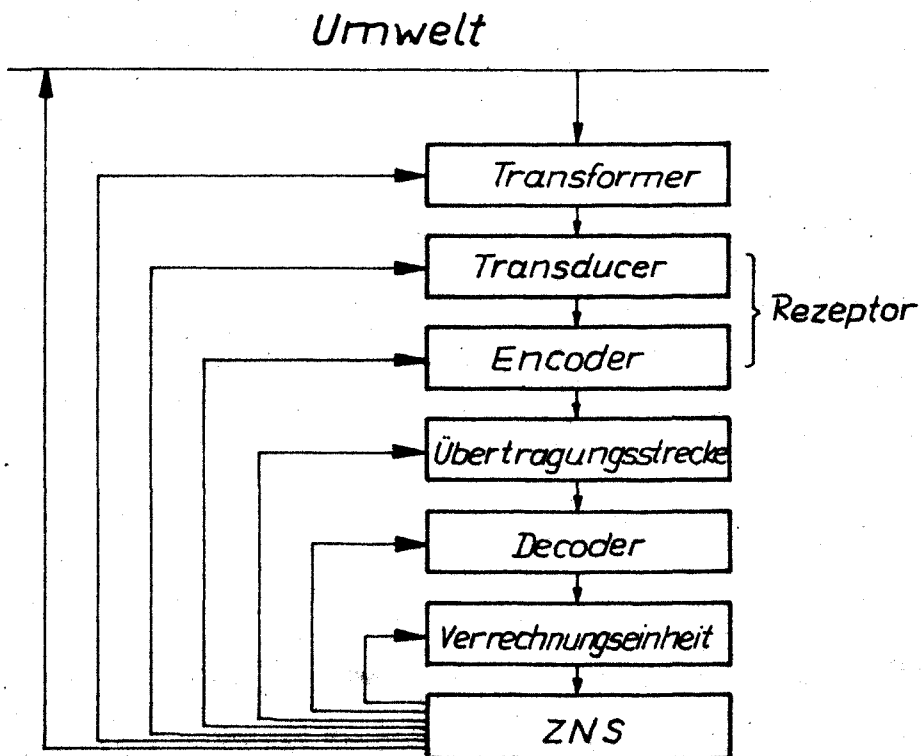


Bild 1.2.: Übersicht über die Anordnung der vom Informationsfluß Umwelt → Organismus zu durchlaufenden Glieder des biologischen informationsaufnehmenden und -verarbeitenden Systems. Es wurden nur die Rückkopplungen vom ZNS aus berücksichtigt [1] (verändert)

Die Strukturen zur Informationsaufnahme und -vorverarbeitung, die Rezeptorfelder und Neuronennetze, sind so verschaltet, daß sie selbst schwache Reizmuster bzw. Signale räumlich und zeitlich aufgelöst aufnehmen und an das ZNS weiterleiten können [3].

## 2. BEREITS IN DER LITERATUR EXISTIERENDE PHYSIKALISCH BEGRÜNDETE TRANSDUCERMODELLE FÜR BIOLOGISCHE REZEPTOREN

Zumindestens annähernd geschlossene Modelle für Transduktionsmechanismen in biologischen Rezeptoren existieren bisher in der Literatur lediglich für Mechanorezeptoren. Diese Transducermodelle für Mechanorezeptoren lassen sich im wesentlichen auf zwei Grundmodelle zurückführen.

### 2.1. Das Poren-Transducermodell für Mechanorezeptoren

Das erste Modell, im folgenden als Poren-Transducermodell bezeichnet, basiert auf dem klassischen Konzept einer chemisch mehr oder weniger inaktiven porösen Membran, die mit einem porösen Gummi vergleichbar ist.

Dieses sehr übersichtliche und anschauliche Modell wurde aus der klassischen Mechanik der Dehnung eines isolierten Loches in einer elastischen Membran, also aus der klassischen Elastizitätstheorie entwickelt [1], [14]. Danach vergrößert sich der Durchmesser einer Pore in einer isotropen HOOKEschen Membran, die einer uniformen Dehnung unterworfen ist, wesentlich mehr als die Membrandimensionen. Dieser Sachverhalt wird oft quantitativ durch ein Expansionsverhältnis ausgedrückt [1]. Die Tatsache, daß der Filtrationskoeffizient vieler biologischer Membranen in Beziehung zur Dehnung ein Maximum durchläuft, kann im Poren-Transducermodell durch gerichtete Dehnung elliptischer Poren berücksichtigt werden [1]. Für das Poren-Transducermodell kann man folgende Wesensmerkmale zusammenfassen:

1. Die mechano-elektrische Transduktion im Poren-Transducermodell ist ein 1-Schritt-Prozeß. Sie findet direkt an der ionentransportierenden Struktur statt.
2. Die Membran selbst zeigt im wesentlichen das Verhalten einer Transformerstruktur.
3. Der adäquate Transducerinput ist eine Membrandehnung.

Das Poren-Transducermodell weist jedoch folgende beträchtliche Nachteile auf:

1. Das Modell ist völlig losgelöst von der realen Struktur biologischer Membranen.
2. Das Modell erklärt weder das differenzierte Verhalten unterschiedlicher Membranregionen des gleichen Objektes [9] noch Unterschiede im Verhalten analoger Membranregionen verschiedener Objekte [2], [3], [4].
3. Die Eigendynamik des Transducers erklärt sich ausschließlich aus der vom Poren-Transducermodell letztlich unabhängigen Kinetik des Transportmechanismus.

## 2.2. Das elektrohydraulische Modell nach TEORELL

Das zweite Modell, das elektrohydraulische Modell von TEORELL, beruht auf einem druckempfindlichen Membranoszillator [15], [16], [17]. Es stellt ebenfalls ein auf einem physikalischen Mechanismus beruhendes Modell dar. Es ist zu beachten, daß TEORELL entgegen experimentellen Befunden über die räumliche Trennung von Transducer- und Encoderregion in verschiedenen Rezeptoren [5], [9], [10] in die mechano-elektrische Transduktion die Kodierung im Rezeptor impliziert.

Das Modell basiert auf der klassischen Elektrokinetik und auf der Theorie nichtlinearer Schwingungen. Die Transducermembran wird dabei als Ionenaustauschermembran angenommen. Das Grundprinzip des TEORELLechen Transducermodells ist das Auftreten der Elektroosmose in Membranen mit festen Ladungssitzen, d.h. ein Wassertransport durch die Membran infolge eines elektrischen Potentialgradienten und eines hydrostatischen Druckgradienten. Ähnlich den kybernetischen Modellen für verschiedene Rezeptortypen, die rein mathematisch aus einer Input-Output-Relation erarbeitet wurden, ohne dabei auf den physikalisch real stattfindenden Mechanismus einzugehen, z.B. [8], [12], dient TEORELL's Transducermodell für Mechanorezeptoren einer an einem physikalischen Prozeß orientierten geschlossenen Simulation des stationären und dynamischen

Verhaltens von Mechanorezeptoren und ermöglicht dadurch eine sehr gute übersichtliche Behandlung des adäquaten Signalen ausgesetzten Transducers im Zusammenwirken mit anderen Systemen. Die Wesensmerkmale des THEORELL'schen Modells sind:

1. Auch das elektrohydraulische Transducermodell von THEORELL stellt energetisch eine einfache Transduktion dar.
2. Das Modell ist eine gute, formale phänomenologische Beschreibung von Mechanotransducern.
3. Der adäquate Transducerinput ist ein Druck.
4. Das Modell ermöglicht eine Simulation des stationären und dynamischen Verhaltens von Mechanotransducern bei adäquater Stimulierung.

Als wesentliche Nachteile des THEORELL'schen Modells wären zu nennen:

1. Das Modell in Form eines druckempfindlichen Membranoszillators widerspricht den Untersuchungen an Insekten-Mechanorezeptoren [13] sowie Befunden über die Nettostromrichtung durch die Transducermembran der entkapselten markscheidlosen Nervenendigung des PACINI'schen Körperchens in Abhängigkeit von der mechanischen Stimulierung in Richtung kleiner oder großer Halbachse (siehe Punkt 4.1.) [6], [7], [11], wonach der adäquate Stimulus der Mechanorezeptoren kein Druck sondern die Dehnung der Transducermembran ist.
2. Aktivierung bzw. Hemmung des Transducers durch inadäquate Reize können nicht bzw. nicht befriedigend erklärt werden.

(Beide Modelle werden im Anhang A1 dieser Arbeit kurz dargestellt).

### 3. PROBLEME DER WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN STRUKTUR UND FUNKTION IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Hauptnachteil und Ursache der wesentlichen Unzulänglichkeiten der bisher vorhandenen Transducermodelle ist, daß sie die Systemstruktur und somit Struktur-Funktions-Beziehungen bei adäquater und inadäquater Beeinflussung des Transducers nicht beachten bzw. erst aus der modellierten Funktion eine dafür geeignete Systemstruktur ableiten. Dadurch geraten sie in Widerspruch zu einer großen Zahl aktueller experimenteller Befunde, wie durch moderne Nachweismethoden aufgezeigte Struktur-Funktions-Beziehungen und Reaktionen auf Systemveränderungen (Temperatur-, pH-Wert-, Milieuänderungen etc), so daß aktuelle Aussagen über ablaufende Mechanismen nicht mehr ableitbar sind.

Die Analyse eines natürlichen Objektes, das Aufdecken seiner Wirkprinzipien ist untrennbar mit der Erforschung seiner Struktur verbunden. Die Struktur in der Natur ist eine Daseinsform der Materie und bestimmt die Funktion des biologischen Objektes.

Die enge Wechselbeziehung zwischen der biologischen Struktur und ihrer Bewegung, nämlich der Funktion, stellt eine Einheit gegensätzlicher Seiten dar, die sich in der Auseinandersetzung mit der Umwelt realisieren und so die Evolution in der Natur bestimmen [2], [3].

"Alles ist und ist auch nicht, denn alles fließt, ist in steter Veränderung, in stetem Werden und Vergehen begriffen.

... wenn wir die Natur, oder die Menschengeschichte oder unsere eigene geistige Tätigkeit der denkenden Betrachtung unterwerfen, bietet sich uns zunächst das Bild einer unendlichen Verschlingung von Zusammenhängen und Wechselwirkungen dar, in der nichts bleibt, was, wo und wie es war, sondern alles sich bewegt, sich verändert, wird und vergeht".

Friedrich Engels [1]

Auf Grund der höheren Qualität der Beziehung von Struktur und Funktion in der Natur im Vergleich zu einfachen chemisch-physikalischen Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung ist man i.a. nicht in der Lage, eine vollständige Analyse dieser Objekte vorzunehmen. Deshalb muß man sich häufig auf eine mathematisch-physikalische Modellierung des Systems beschränken. Zur Vermeidung falscher oder einseitiger Interpretationen infolge des höheren Organisationsgrades der lebenden Systeme muß aber auch dabei die Wechselbeziehung von Struktur und Funktion bis in den molekularen Bereich hinein beachtet und ständig aktualisiert werden [3].

Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, auf der Grundlage eines umfangreichen Literaturstudiums über die Rezeptorproblematik und über experimentelle Befunde an "Modellsystemen" eine systematische physiko-chemische Struktur-Funktions-Analyse durchzuführen und daraus ein bezüglich Rezeptortyp allgemeines membranstrukturbezogenes Transducermodell abzuleiten. Nach einem kurzen Abriss der Morphologie ausgewählter Rezeptorbeispiele wird dazu im Abschnitt 5.1. die als Basis für die weitere Behandlung dienende Vorstellung über die Grobstruktur der Transducermembran entwickelt. Dabei wurden einige wichtige aktuelle Ergebnisse und Modellvorstellungen der Membranologie berücksichtigt. Eine allgemeine thermodynamische Beschreibung des Strukturmodells im Abschnitt 5.2. führt auf die möglichen Verhaltensweisen und Koppelbeziehungen der Subsysteme des Transducers unter dem Blickwinkel der Systemenergetik.

Auf der Basis der allgemeinen Funktionsketten wird das Transducermodell über Konformationsbetrachtungen der Subsysteme konkretisiert und in seinem Verhalten beschrieben. Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Modells werden u.a. auch einige interessante, mit den bisherigen Modellen nicht oder nicht ausreichend erklärbare experimentelle Ergebnisse betrachtet.

Nach dieser Beschreibung des eigentlichen Transduktionsprozesses, d.h. der Informationsverarbeitung und Energiewandlung

bis zur Ableitung des die Membranpermeabilität bestimmenden Parameters, wird im Kapitel 6. die "Struktur-elektrische Transduktion", also der aktive und passive Ionentransport durch die Transducermembran dargestellt. Einer Simulation von Mechanotransducern im Kapitel 7. auf der Grundlage des erarbeiteten Modells folgt im Kapitel 8. eine Einschätzung des allgemeinen Modells und der aus ihm abgeleiteten Formen.

Im Kapitel 9. wird unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse und des gegenwärtigen technischen Standes bionischer Forschung der Versuch unternommen, einen Ausblick auf Möglichkeiten und Varianten zur technischen Nutzung biologischer Prinzipien der Energiewandlung und Informationsverarbeitung in Rezeptoren zu geben.

#### 4. ZUR MORPHOLOGIE AUSGEWÄHLTER REZEPTOREN

In Anbetracht des interdisziplinären Charakters der Arbeit und des daraus resultierenden Leserkreises soll zur Erleichterung der Orientierung in diesem Abschnitt kurz auf die Morphologie ausgewählter Rezeptoren eingegangen werden. Als Beispiele werden Mechanorezeptoren (VATER-PACINISches Körperchen, Dehnungsrezeptor des Krebses, Muskelspindel), ein Photorezeptor und ein Geschmacksrezeptor dargestellt.

##### 4.1. Das VATER-PACINISche Körperchen

Das VATER-PACINISche Körperchen, das ebenso wie z.B. die Dehnungsrezeptoren des Krebses, die Muskelspindel und die Photorezeptoren zur Gruppe der cilienfreien Rezeptoren gehört, ist ein Tastsinnesorgan. Es ist in das Unterhautbindegewebe der Säugetiere eingebettet.

Der eigentliche Transducer des VATER-PACINISchen Körperchens, die markscheidlose Endigung einer afferenten Nervenfasers mit elliptischen Querschnitt, ist von einer lamellaren Kapsel umgeben (Bild 4.1.)

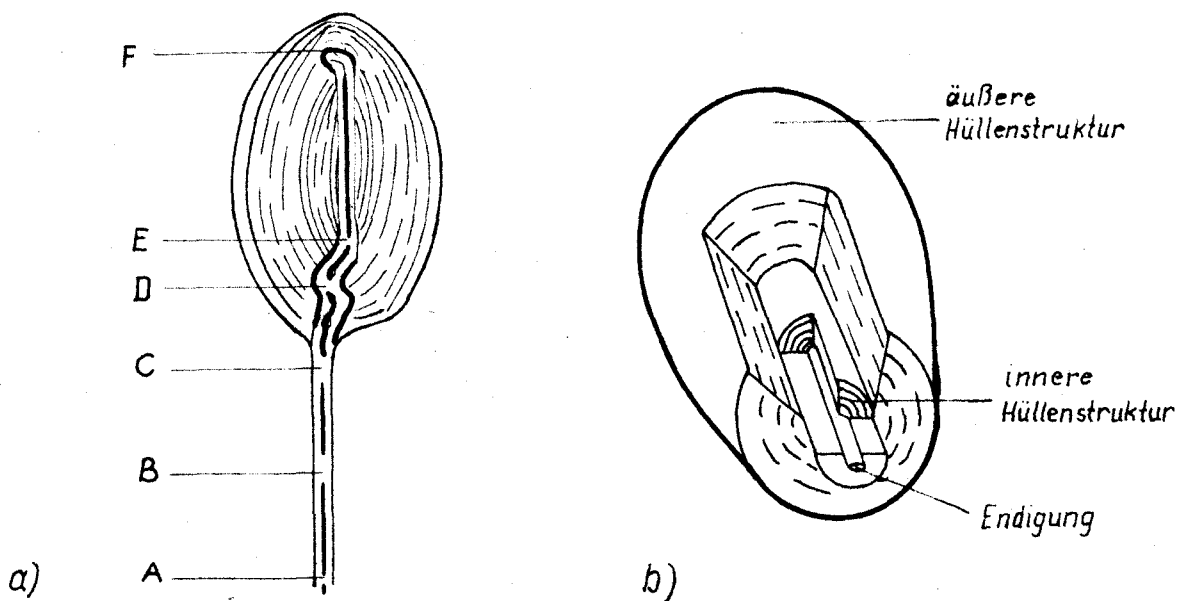


Bild 4.1.: a) Schematische Darstellung des VATER-PACINISchen Körperchens. A, B, C u. D kennzeichnen RANVIERSche Schnürringe. Bis E ist der Nerv von einer Myelinumhülle umgeben. Von E bis F ist der Nerv frei von einer Myelinumhüllung [ 4 ].

b) Schnitt durch ein VATER-PACINISches Körperchen [ 5 ]

Die gegeneinander verschiebbaren Lamellen sind mit einer viskosen Flüssigkeit angefüllt. Die Hülle bildet zusammen mit dem umgebenden Bindegewebe die Transformerstruktur des Rezeptors.

#### 4.2. Der Dehnungsrezeptor des Krebses

Der Dehnungsrezeptor des Krebses, wegen seiner Größe und der relativ leichten Präparation ein bevorzugtes Objekt für Rezeptoruntersuchungen, perzipiert Information über die Lage (langsam adaptierender oder tonischer Rezeptor) bzw. über die Lageänderung oder Bewegung (schnell adaptierender oder phasischer Rezeptor) des abdominalen Segmentes des Krebses. Die Transformerstruktur wird aus dem Rezeptormuskel, dessen Spannungszustand eine Funktion der Gelenkstellung des Chitinpanzers bzw. deren Änderung ist, und den Kopplungsstrukturen zwischen Rezeptormuskel und Nerven [7] gebildet.

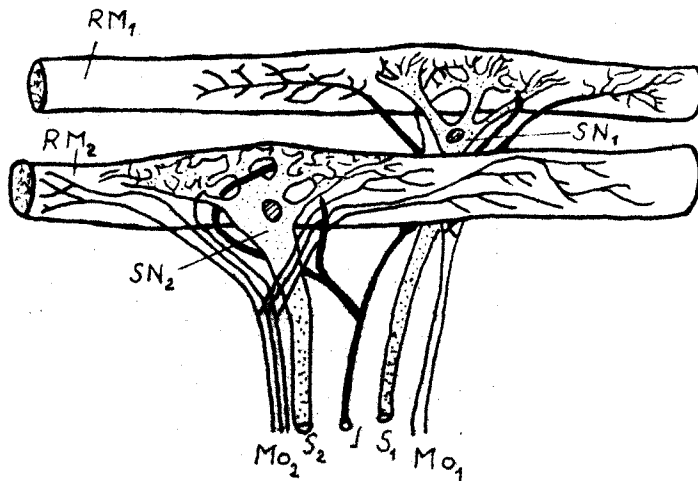


Bild 4.2.: Morphologie des abdominalen Dehnungsrezeptors des Krebses. SN<sub>1</sub> bezeichnet den tonischen und SN<sub>2</sub> den phasischen<sup>1</sup> Rezeptor, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> sind die zugehörigen afferenten Nervenfasern und RM<sub>1</sub> bzw. RM<sub>2</sub> kennzeichnen die entsprechenden Rezeptormuskeln mit den motorischen Nervenfasern Mo<sub>1</sub> und Mo<sub>2</sub>. Vom ZNS ziehen hemmende Nervenfasern (J) zum Rezeptor [2].

Durch motorische Nervenfasern kann der Spannungszustand und somit der Arbeitspunkt der Transformerstruktur eingestellt werden. Durch die Dehnung des Muskels wird der eigentliche Transducer, die zwischen den Muskelfasern liegenden Dendriten der multiterminalen Rezeptorzelle, mechanisch beansprucht (Bild 4.2.).

#### 4.3. Die Muskelspindel

Ähnlich wie der Dehnungsrezeptor des Krebses perzipiert die Muskelspindel Information über den z.B. durch die Gelenkstellung bedingten Dehnungszustand von Muskelfasern. Bild 4.3. zeigt eine schematische Darstellung der innervierten Region einer Froschmuskelspindel. In den Knötchen sind die Nervenendigungen mit den Muskelfasern verbunden. Für die Froschmuskelspindel zeigen die Muskelfasern, also der Transformer, in weiten Bereichen ein P-Verhalten, d.h., die äußere Länge der Spindel ist bei dynamischer Beanspruchung der innervierten inneren Länge proportional [8], [9].

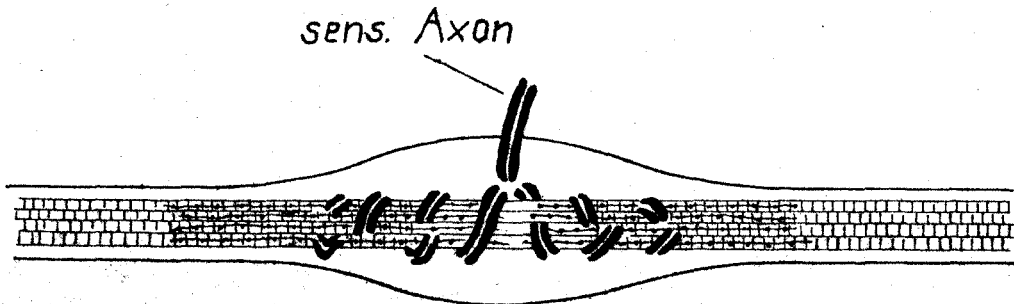


Bild 4.3.: Schematische Darstellung der innervierten Region der Muskelspindel des Frosches [10].

#### 4.4. Photorezeptoren

Bild 4.4. zeigt eine schematische Darstellung eines visuellen Rezeptors. Durch Einfalten der rezeptiven Membran, was zu einer Vermehrung lichtempfindlichen Materials pro Einwirkungsfläche führt, werden sogenannte Scheiben gebildet.

Die Gesamtzelle kann in verschiedene Regionen unterteilt werden. Im Bild 4.4. kennzeichnen 1 die spezialisierte rezeptive Region, 2 eine mit Mitochondrien und anderen Organellen angeereicherte Region, 3 eine Region mit klarem Cytoplasma und dem Zellkern sowie 4 die synaptische Region.

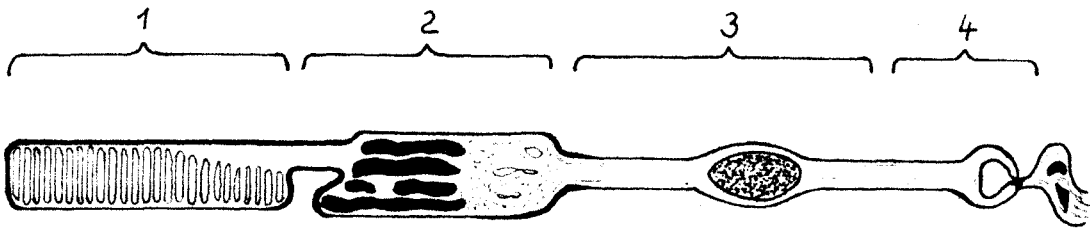


Bild 4.4. Schematische Darstellung eines Photorezeptors [3]

#### 4.5. Geschmacksrezeptoren (gustatorische Rezeptoren)

Als letztes Beispiel zeigt Bild 4.5. eine schematische, morphologische Darstellung eines Geschmacksrezeptors. Für die Rezeptorzelle des Geschmacksrezeptors ist eine der Darstellung des Photorezeptors analoge Untergliederung in Regionen vorgenommen worden.

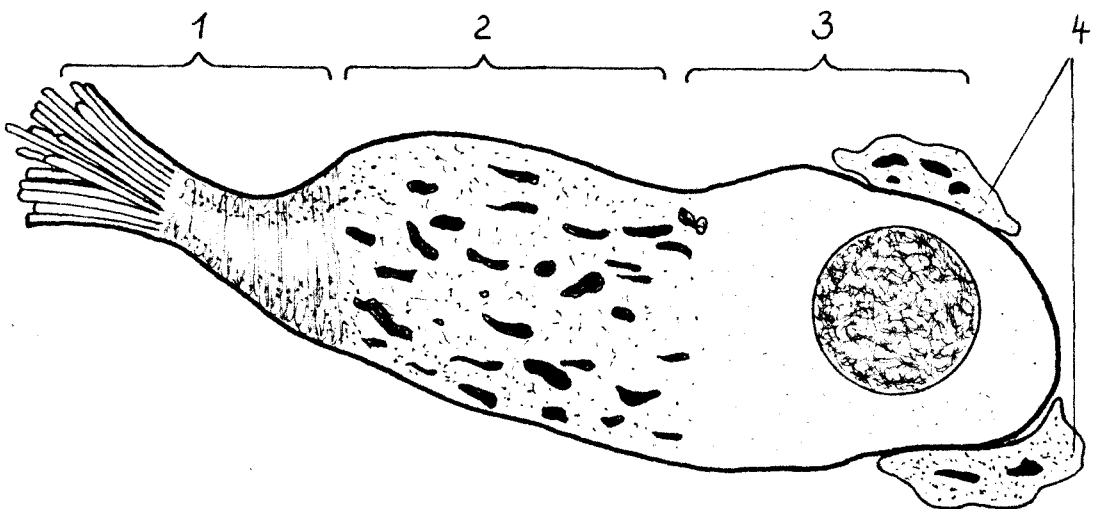


Bild 4.5.: Schematische Darstellung eines Geschmacksrezeptors [3]

Zwecke weiterer Information sei auf die Literatur verwiesen, z.B. [1], [6].

## 5. EIN ALLGEMEINES MODELL FÜR DEN TRANSDUKTIONSMEECHANISMUS IN BIOLOGISCHEN REZEPTORMEMBRANEN

Nach der Diskussion bestehender Vorstellungen über den Transduktionsmechanismus in biologischen Rezeptoren und einer Groborientierung über die Morphologie ausgewählter Rezeptoren sollen im folgenden aus einer systematischen Analyse der Struktur der Transducermembran und ihrer Komponenten mögliche physikalisch begründete Mechanismen für den Transduktionsprozeß abgeleitet werden. Zum Zweck einer geschlossenen Darstellung werden, wo es sich als zweckmäßig erweist, auch bekannte Vorstellungen angeführt.

### 5.1. Die biologische Membran als Grundbaustein im Organismus

Die biologische Membran dient der Trennung und Begrenzung verschiedener Kompartments im Organismus. Doch diese vordergründige Aufgabe, die erstmals 1855 von NAGELI für Zellmembranen erkannt wurde, ist nicht die einzige Funktion der Membran. Auch für die Energietransformation bei Atmung und Photosynthese, für osmotische Regulationen und für die Drüsenfunktionen spielen biologische Membranen die dominierende Rolle.

Die für die in dieser Arbeit behandelte Thematik wesentliche Aufgabe ist die Funktion der biologischen Membran als Ort des Transduktionsvorganges und allgemein des Aufbaus von Biopotentialen bei der sensorischen Informationsverarbeitung.

Die biologische Membran, die Lösungen unterschiedlicher Ionenkonzentration trennt, weist eine bestimmte Permeabilität für verschiedene Stoffe auf.

Verschieden schnell durch die Membran infolge des Gradienten des chemischen Potentials diffundierende Ionen unterschiedlichen Vorzeichens erzeugen eine Ladungsdifferenz. Das dadurch aufgebaute elektrische Feld wirkt seiner Ursache durch die elektrophoretische Kraft entgegen.

Die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen zu beiden Seiten der Membran werden durch Ionenpumpen, die die Ionen entgegen dem Konzentrationsgefälle wahrscheinlich über einen Trägermechanismus transportieren, aufrechterhalten. Die dabei benötigte Energie wird durch Spaltung energiereicher Verbindungen, wie Adenosintriphosphat (ATP) geliefert.

Die Pumpenaktivität ist i.a. vom Membranpotential und von den Ionenkonzentrationen im angrenzenden Milieu abhängig. Sie wird außerdem durch verschiedene Ionen und Verbindungen stimulierend und hemmend beeinflusst.

Es gibt neueste Untersuchungen an biologischen Objekten, die darauf hinweisen, daß der aktive Transport nicht, wie bisher allgemein angenommen, als Membran-Pumpenmechanismus angesehen werden kann, sondern direkt an die Struktur im Zellinnern gebunden ist. Danach entspricht der Zellinnenraum prinzipiell einem Ionenaustauschergummi, dessen Ionenaustauscherkapazität in Wechselwirkung mit dem Zellstoffwechsel und beeinflussenden Ionen gesteuert wird. Doch diese Vorstellungen schränken nicht die Bedeutung der Membran als Sitz der primären sensorischen Mechanismen ein. Auf die für die Transduktionsprozeßanalyse notwendige mathematische Behandlung des aktiven Transports haben die unterschiedlichen Vorstellungen über den wirklichen Mechanismus und Sitz des aktiven Ionentransportes ebenfalls keinen unmittelbaren Einfluß.

#### 5.1.1. Klassische Membranmodelle für biologische Membranen

Grundlage der meisten Membranmodelle, auch der modernen modifizierten Vorstellungen, ist das Membranmodell von DANIELLI aus dem Jahre 1936.

Danach besteht die Membran aus einem bimolekularen Lipidfilm, an den auf beiden Seiten eine Proteinschicht adsorbiert ist. Die Lipide bestimmen dabei die Permeabilitätsparameter der Membran und die Proteine sorgen für die mechanische Stabilität der Membran (Bild 5.1.).

(Die thermodynamische Analyse der Transporterscheinungen ist für eine homogene Lipidschicht aber auch für eine poröse Membran interpretierbar).

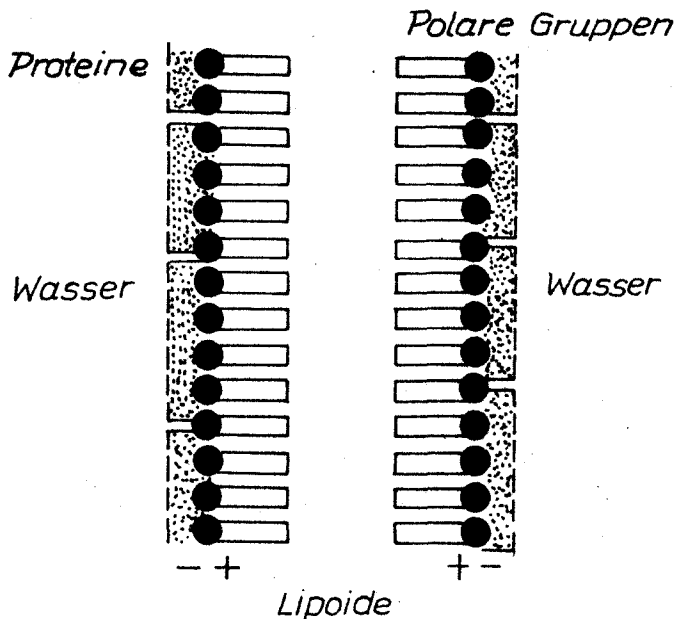


Bild 5.1.: Membranmodell nach DANIELLI [ 31 ]

Eine Weiterentwicklung des Modells von DANIELLI und DAVSON stellt das Membranmodell von HECHTER dar (Bild 5.2.). HECHTER diskutiert die mögliche Rolle des Wassers bei der Organisation von Zellmembranen. Die Polypeptide liegen dabei in hexagonaler Konformation vor und bestehen aus zwei plattenförmigen Proteinuntereinheiten, die so angeordnet sind, daß die Oberfläche der hexagonalen Proteinscheiben hydrophilen Charakter hat. Jede Proteinschicht besteht aus zwei parallelen Schichten solcher Polypeptidscheiben, die durch eine eisähnliche Struktur in ihrer Anordnung stabilisiert werden. Zwischen den Scheiben durchziehen Kanäle die Schichten. Die depolarisierte Membran ist durch einen geringeren Ordnungsgrad der Lipide und des Wassers, sowie der Anordnung der Proteinuntereinheiten gekennzeichnet. Die Protein-Untereinheiten gehen von der Konformation hexagonaler Scheiben zu einer globulär-helikalen Form über, die Lipid-Doppelschicht wandelt sich in eine mehr ungeordnete, micelläre Struktur.

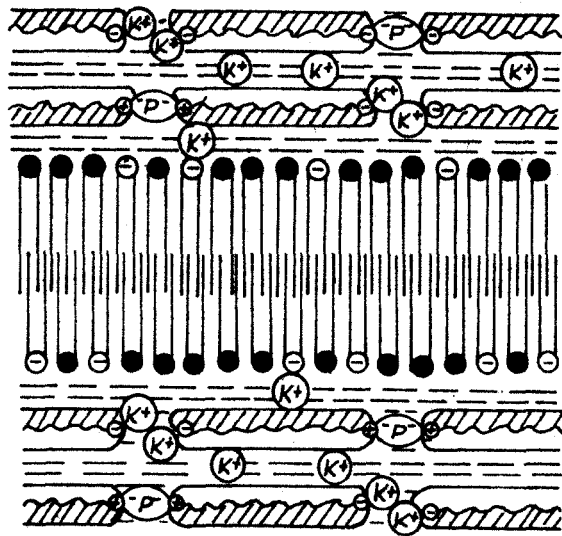


Bild 5.2.: Membranmodell nach HECHTER [15]

Ein weiteres Modell für biologische Membranen, das aus dem DANIELLI'schen Modell hervorgeht, ist das micelläre Modell von LUCY. Die Lipidschicht besteht darin, aus kleinen globulären Micellen und ist beidseitig von einer Protein- und/oder Glycoproteinschicht bedeckt.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten klassischen Membranmodelle können weder die Vielzahl der phänomenologischen Fähigkeiten der biologischen Membranen, wie sensoriale Erregungsbildung, Nervenleitung, Energietransformationen etc. ausreichend beschreiben, noch entsprechen sie den Ergebnissen der modernen Membranologie.

Verfahren, wie z.B. Fluoreszenzanalysen, Kernresonanzspektralanalysen, Absorptionsspektralanalysen, Elektronenspinresonanzmessungen und Röntgenbeugungsanalysen ermöglichen einen Einblick in Struktur und Wechselwirkungen auf molekularer Ebene und lassen daraus auf Funktionsweisen schließen. Dabei sind Fragen nach der Homogenität und Symmetrie, nach Konformationen von Lipiden und Proteinen und den Möglichkeiten und Bedingungen für die Veränderung dieser sterischen Zustände zu beantworten.

### 5.1.2. Die Struktur biologischer Membranen -

#### Aktuelle Vorstellungen als Grundlage für das allgemeine Transducermodell

Die Grundstruktur der biologischen Membran ist eine funktionslose Membran im thermodynamischen Gleichgewicht. Es handelt sich grob um eine symmetrische Struktur, die nur als gradientenfreie Struktur, d.h. bei identischer Zusammensetzung der angrenzenden Milieus stabil ist. Diese biologisch ungünstige Struktur entspricht den klassischen Membranmodellen [2], [3], [40].

Gitter- oder Strukturproteine, die neben den Lipiden Bestandteil der Grundstruktur sind und für die verschiedenen biologischen Membranen eine im wesentlichen gleiche Primärstruktur haben [24], bestimmen den Ordnungszustand der Membran.

Durch die Anlagerung von für eine jeweilige Funktion verantwortlichen Proteinen und anderen Gruppen und deren Wechselwirkung mit der Lipid-Doppelschicht der Grundstruktur, bzw. zumindest z.T. mit einer asymmetrischen Lipid-Doppelschicht (wobei Cholin-Phospholipide und Glycolipide vornehmlich in der externalen Hälfte und Amino- (sowie möglicherweise einige Cholin-)Phospholipide in der zytoplasmatischen Hälfte der Doppelschicht angelagert sind) erreicht die Natur die oben erwähnte großartige Flexibilität der biologischen Membran. Die Anlagerung der "Funktionsproteine" erfolgt direkt oder über Kopplungsmoleküle [24].

Zusammenfassend besitzt die biologisch-funktionierende Membran, die ja an unterschiedliche Außenphasen bezüglich pH-Wert und Ionenkonzentrationen adaptiert ist, eine asymmetrische Struktur und befindet sich im biologischen Fließgleichgewicht. <sup>1)</sup>

---

1) Der größte Teil der Membranproteine, die sehr wahrscheinlich zytoplasmatischen Ursprungs sind, ist mit der inneren Seite assoziiert. Gewöhnlich sind Proteine nicht ausschließlich mit der externalen Hälfte der Lipid-Doppelschicht assoziiert [3].

Entsprechend der Strategie für eine strukturbezogene, physikalisch begründete Analyse der Wirkprinzipien in biologischen Systemen (s. Kapitel 3) sind also folgende Probleme zu klären:

1. Beschreibung der Funktionsproteine. Dazu sind geeignete Zustandsgrößen zu ermitteln.
2. Beschreibung der Lipideinheiten. Dazu sind geeignete Zustandsgrößen zu ermitteln.
3. Beschreibung der Wechselwirkungen (Kopplungen) zwischen Funktionsproteinen und Lipideinheiten. Dazu sind geeignete Zustandsgrößen zu ermitteln.

Erschwerend ist die Tatsache, daß diese drei miteinander verbundenen Teilsysteme, die außerdem mit der Umwelt (Druck, Temperatur, angrenzendes Milieu) gekoppelt sind, selbst eine äußerst komplizierte Struktur aufweisen. Es gilt also stets, das zu untersuchende System so weit als im Rahmen der Zielstellung möglich zu vereinfachen.

## 5.2. Versuch einer thermodynamischen Beschreibung des allgemeinen Transduktionsmechanismus

In der Transducermembran (der grundsätzliche Aufbau der biologischen Membran wurde in dem hier interessierenden Rahmen bereits im vorigen Abschnitt behandelt) ist also der eigentliche Energietransduktionsprozeß lokalisiert. <sup>2)</sup>

Der Versuch, den komplexen Transduktionsmechanismus bis auf die molekulare Ebene hinunter zu verfolgen, läuft auf die Aufgabe hinaus, die Energetik des Transducers zu erfassen.

---

2) Die in der Technik übliche und auch später noch zu diskutierende Unterscheidung zwischen aktiven und passiven Wandlern - also Wandlern, deren Inputenergie zur Steuerung der Outputenergie dient ( $v \text{ i.a. } \gg 1$ ), und Wandlern, die die Inputenergie direkt in die Outputenergie umwandeln ( $v < 1$ ) - sei vorerst zurückgestellt. Erweiterungen sind ohne Schwierigkeiten möglich, jedoch kann man den eigentlichen Transducer im Gegensatz zum Struktur-el. Transducer i.a. als passiven Wandler ansehen.

Der Rezeptor ist als Teil des Organismus thermodynamisch betrachtet selbstverständlich ein offenes System, und der Transduktionsprozeß ist nach dem Prinzip der Irreversibilität natürlicher Prozesse ein thermodynamisch irreversibler Vorgang.

Bild 5.3. gibt vom thermodynamischen Standpunkt aus eine schematische Darstellung des Rezeptors (in der Transducer-region) und seiner Subsysteme.

Betrachtet man die Wechselwirkungen zwischen den den eigentlichen Transduktionsprozeß bewerkstelligenden Membranelementen (im folgenden "eigentlicher Transducer" genannt) und der Umwelt, so kann man folgende Arten von Wechselwirkungen klassifizieren:

- Wechselwirkungen in der die Eingangsinformation tragenden Energieform,
- Wechselwirkungen in der die Ausgangsinformation tragenden Energieform,
- thermische Wechselwirkungen,
- Wechselwirkungen über Störgrößen (wie Änderungen im angrenzenden Milieu, verändertes Adsorptionsverhalten der Membranelemente etc.).

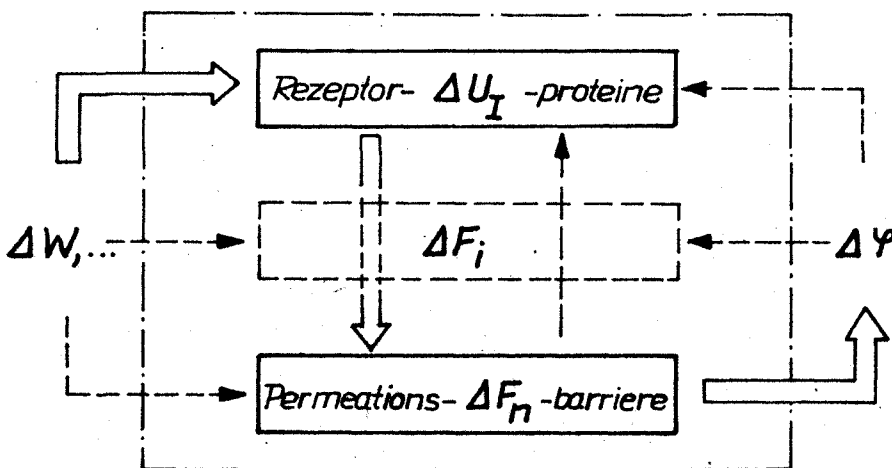


Bild 5.3.: Grobstruktur des Transducers

Kann man die Störgrößen vernachlässigen, so besitzt das Transducersystem also drei äußere Freiheitsgrade.

Da die Voraussetzung, daß die bei der Energietransduktion im dynamischen Bereich ablaufenden Prozesse schnell genug sind, um einen Massenaustausch mit der Umgebung unbeachtet lassen zu können, sowohl durch Konzentrationsmessungen als auch durch Modellierungsergebnisse gerechtfertigt wird, genügt es, den Transduktionsprozeß im geschlossenen System zu betrachten. <sup>3)</sup>

Röntgenstrahl-Beugungsanalysen z.B. von WILLKINS, BLAUROCK und ENGELMANN [53] an Mycoplasma-laidlawii-Membranen zeigten, daß die Dickenabnahme der Membran beim Phasenübergang (melting process) (siehe auch Abschnitt 5.4.) durch eine Vergrößerung der Membranfläche kompensiert wird, so daß die Netto-Volumenänderung klein bleibt.

Nach T.L. HILL kann bei Konformationsänderungen in Makromolekülen generell das unter Umständen zu definierende Volumen als konstant approximiert werden. Somit kann die Volumenarbeit für den thermodynamischen Vorgang der Energietransduktion vernachlässigt werden, was eine wesentliche Vereinfachung darstellt [13].

### 5.2.1. Thermodynamische Behandlung des steuernden Systems

Das steuernde System des Transducers (bis zur Ableitung des Steuerparameters), das in Bild 5.3. schematisch dargestellt wurde, ist ein Teilsystem des Gesamtmembransystems und soll nun behandelt werden.

Für reversible Prozesse in einem N-komponentigen System, dessen Zusammensetzung und Masse veränderlich sind, gilt bekanntlich:

---

3) Es interessiert hier vorerst lediglich die Wechselbeziehung zwischen  $E_{\text{input}} \longrightarrow S$  ( $S \hat{=}$  Steuerparameter). Die Thermodynamik des Ionentransportes, sowohl des aktiven als auch des passiven, wurde in der Literatur ausführlich behandelt.  
Für diese grundlegenden Betrachtungen sei zunächst angenommen, daß die elektrischen Parameter der Membran nicht die hier betrachteten Prozesse I und II beeinflussen.

$$dE = \delta Q_{\text{rev}} + \delta W - \sum_{i=1}^N \mu_i dn_i \quad (5.1.)$$

In der Gleichung entsprechen:

- E - Gesamtenergie des Systems
- W - Arbeitsterm
- $Q_{\text{rev}}$  - reversible Verlustwärme
- $\mu_i$  - chemisches Potential der i-ten Komponente
- $n_i$  - Molzahl der i-ten Komponente

Die Gesamtenergie E setzt sich dabei aus einem potentiellen,  $E_{\text{pot}}$ , einem kinetischen,  $E_{\text{kin}}$ , und einem inneren Energieanteil, U, zusammen

$$E = E_{\text{pot}} + E_{\text{kin}} + U \quad (5.2.)$$

Da für unsere Untersuchungen nur der innere Zustand des Systems interessiert, gilt:

$$E = U \quad (5.3.)$$

Der Arbeitsterm setzt sich aus dem auf die Umgebung wirkenden Anteil  $W_{\text{außen}}$  und dem dissipativen Anteil  $W_{\text{diss}}$  zusammen:

$$W = W_{\text{außen}} + W_{\text{diss}} \quad (5.4.)$$

### 5.2.2. Energiekopplungsmechanismus bei der Energiewandlung in der Transducermembran biologischer Rezeptoren

Beim Transduktionsprozeß erfahren sowohl die Rezeptorproteine <sup>4)</sup> als auch der Rest der Membran (Lipide und Strukturproteine) Veränderungen in ihrer Konformation, das heißt im

4) Der Begriff "Rezeptorprotein" kennzeichnet in dieser Arbeit ganz allgemein das für die spezifische Funktion verantwortliche Protein. Er stellt folglich eine Erweiterung des in der Literatur üblichen Begriffs "Rezeptorprotein" für Proteine mit einem spezifischen Bindungssitz für einen bestimmten Liganden, einen oft als "Schlüssel-Schloß-Prinzip" bezeichneten Mechanismus, dar [36], [37].

sterischen Zustand der Komponenten der Makromoleküle (siehe Abschnitt 5.3.).

Unsere Kenntnis der Membranstruktur (Pkt. 5.1.) und einiger phänomenologischer Fakten (Pkt. 5.3. u. 5.4.) berechtigt uns nun, die Membranfunktionen der Transducermembran für unsere Zwecke auf folgende zwei Prozesse zu reduzieren:

1. Konformationsänderungen in den Rezeptorproteinen als Antwort auf den Rezeptorinput, hier als Prozeß I bezeichnet.
2. Konformationsänderungen der Lipide bzw. allgemein des Gittertyps der Grundmembran (siehe Pkt. 5.1.2.), gekennzeichnet als Prozeß II.

Für thermodynamische Prozesse und ihre Kopplung kann man in Anlehnung an PFISTER's Untersuchung von Myosinbrücken folgende Darstellung geben [42]:

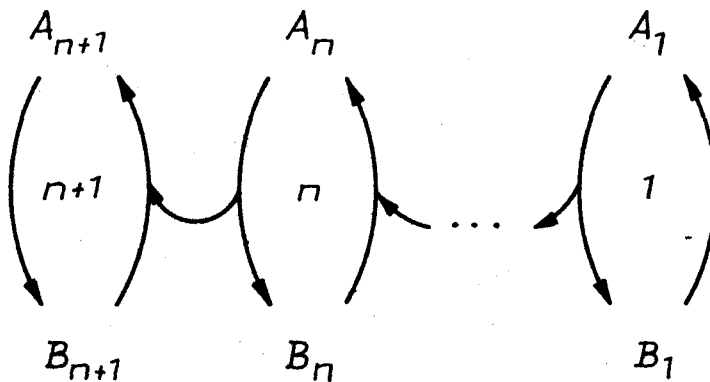


Bild 5.4.: Schematische Darstellung der Kopplung in thermodynamischen Prozessen

Dabei wurde angenommen, daß die Prozesse zwischen jeweils zwei Zuständen ablaufen und Prozeß I den Prozeß II treibt bzw. koppelt, der Prozeß III durch den Prozeß II getrieben bzw. gekoppelt wird etc.

Unter der Voraussetzung eines geschlossenen Systems und der Beschränkung auf zwei Prozesse gilt die Ungleichung von DE DONDER

$$\delta Q_{\text{irr}} = \sum_{i=1}^2 A_i d\xi_i = A_I d\xi_I + A_{II} d\xi_{II} \geq 0 \quad (5.5.)$$

und die GIBBS'sche Fundamentalgleichung ergibt sich zu:

$$A_i d\xi_i = T dS_i - dE_i + \delta W_i \quad i = 1, 2 \quad (5.6.)$$

Nach dem II. Hauptsatz der Thermodynamik folgt für ein geschlossenes System

$$dS = \frac{\delta Q_{\text{rev}} + \delta Q_{\text{irr}}}{T} \quad (5.7.)^*$$

Ein spontaner Prozeß verläuft bekanntlich in Richtung einer Verminderung der inneren Energie, wobei konservative und dissipative Arbeit an die Umgebung abgegeben wird.

Mit den Gleichungen (5.5.) und (5.7.) ergibt sich

$$T dS_{II} = A_{II} d\xi_{II} + \delta Q_{\text{rev}} \quad (5.8.)$$

$dS_{II}$  kennzeichnet die Entropieerzeugung.

Soll der Prozeß II entgegen seiner Tendenz der Energieminimierung von Prozeß I getrieben werden, so muß der Prozeß I dem Teilsystem, das dem Prozeß II unterliegt, den Verlust an innerer Energie und den Entropiezuwachs zumindest kompensieren.

Folglich gilt:

$$-dU_I = dU_{II} - T dS_{II} = dF_{II} \geq 0 \quad (5.9.)$$

$$\text{bzw. } -dU_I = dU_{II} - A_{II} d\xi_{II} - \delta Q_{\text{rev}_{II}} \geq 0$$

Bei unvollständiger Kopplung entsteht ein zusätzlicher Energieverlust, der als Kopplungsverlustwärme  $Q_{\text{verlust II,I}}$  dissipiert. Somit wird aus den Gleichungen (5.9.)

$$\begin{aligned}
 -dU_I &= dU_{II} - TdS_{II} + \delta Q_{\text{verlust II,I}} \\
 &= dU_{II} - A_{II}d\xi_{II} - \delta Q_{\text{rev II}} + \delta Q_{\text{verlust II,I}} \geq 0
 \end{aligned}
 \tag{5.10.}$$

Für den Triebprozeß I lautet die GIBBS'sche Fundamentalgleichung dann

$$A_I d\xi_I = TdS_I - dU_I + \delta W_I > 0
 \tag{5.11.}$$

Stellt man für beide Prozesse, den Triebprozeß I in den Rezeptorproteinen und den getriebenen Prozeß II in der Lipiden bzw. in der veränderten Grundmembran, den zeitlichen Verlauf der inneren bzw. freien Energie dar, so erhält man für den exzitatorischen Prozeß in der Transducermembran die in Bild 5.5. dargestellten qualitativen Verläufe.

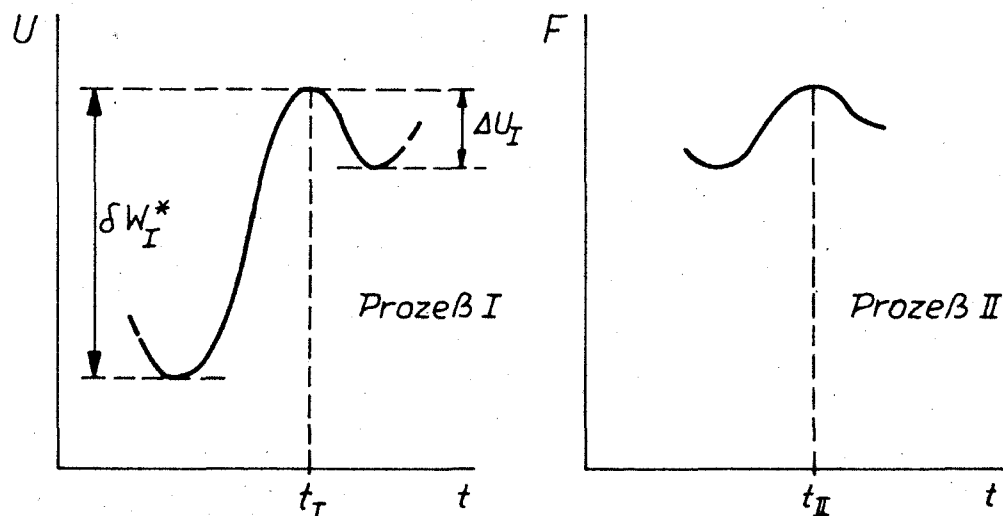


Bild 5.5.: Energieprofile der in der Transducermembran ablaufenden Teilprozesse

Dabei gilt:

$$-\Delta U_I \geq \Delta F_{II}
 \tag{5.12.}$$

Der Prozeß I wird zum besseren Verständnis in zwei Bereichen betrachtet. Für  $t < t_I$  sei  $d\xi = 0$  und folglich

$$dE_I = TdS_I + \delta W^*
 \tag{5.13.}$$

bzw. mit

$$dE_I = dU_I$$

$$dU_I = TdS_I + \delta W_I^* \quad (5.14.)$$

Für  $t > t_I$  seien  $\delta W < 0$  und  $d\xi \neq 0$ .

Somit folgt, wiederum bei Beschränkung an innere Veränderungen

$$dU_I = TdS_I - A_I d\xi_I - \delta W \quad (5.15.)$$

Analog zu den Gleichungen (5.9.) und (5.10.) bei vollständiger bzw. nicht vollständiger Kopplung der Prozesse I und II erhält man also

$$-dU_I = dF_{II} \geq 0 \quad (5.16.)$$

bzw.

$$-dU_I = dF_{II} + \delta Q_{\text{verl}_{I,II}} > 0 \quad (5.17.)$$

Dabei ist der Betrag der Verlustwärme abhängig von der Geschwindigkeit der ablaufenden Reaktion,  $v_{\text{Reakt}}$ .

$$Q_{\text{verl}_{I,II}} = f(v_{\text{Reakt}}) \quad (5.18.)$$

Die thermodynamischen Größen sind in Biomembranen vor allem Funktionen der atomaren Abstände und Valenzwinkel im Molekülverband, also Funktionen von Wechselwirkungen kurzer Reichweite. Bezeichnet man diese intra- und intermolekularen Wechselwirkungen mit  $z$ , so ergibt sich unter Berücksichtigung, daß die innere Energie  $U$ , die reversible Wärme  $Q_{\text{rev}}$  und die Enthalpie  $H$  im allgemeinen Fall Funktionen von  $z$ , sowie  $T$  und der auf das System wirkenden Kraft  $f$  sind,

$$dU = \left( \frac{\partial U}{\partial z} \right)_{f,T} dz + \left( \frac{\partial U}{\partial f} \right)_{z,T} df + \left( \frac{\partial U}{\partial T} \right)_{f,z} dT \quad (5.19.)$$

$$dH = \left( \frac{\partial H}{\partial z} \right)_{T, \tau} dz + \left( \frac{\partial H}{\partial \tau} \right)_{z, T} d\tau + \left( \frac{\partial H}{\partial T} \right)_{\tau, z} dT \quad (5.19.a)$$

$$\delta Q \rightarrow dQ = \left( \frac{\partial Q}{\partial z} \right)_{\tau, T} dz + \left( \frac{\partial Q}{\partial \tau} \right)_{z, T} d\tau + \left( \frac{\partial Q}{\partial T} \right)_{\tau, z} dT \quad (5.20.)$$

Mit den Beziehungen (5.19.) und (5.20.) folgt für die Gleichung (5.16.)

$$\begin{aligned} -dU_I &= \left( \frac{\partial U_{II}}{\partial z_{II}} \right)_{\tau, T} dz_{II} + \left( \frac{\partial U_{II}}{\partial \tau} \right)_{z_{II}, T} d\tau + \left( \frac{\partial U_{II}}{\partial T} \right)_{\tau, z_{II}} dT \\ &- \left( \frac{\partial Q}{\partial z_{II}} \right)_{\tau, T} dz_{II} - \left( \frac{\partial Q}{\partial \tau} \right)_{z_{II}, T} d\tau - \left( \frac{\partial Q}{\partial T} \right)_{\tau, z_{II}} dT \\ &- A_{II} d\xi_{II} \\ &= A_I d\xi_I - T dS_I - \delta W \quad (5.21.) \\ &= - \left[ \left( \frac{\partial U_I}{\partial z_I} \right)_{\tau, T} dz_I + \left( \frac{\partial U_I}{\partial \tau} \right)_{z_I, T} d\tau + \left( \frac{\partial U_I}{\partial T} \right)_{\tau, z_I} dT \right] \end{aligned}$$

Für Gleichung (5.17.) ergibt sich ein ähnlicher Zusammenhang, wobei jedoch die Kopplungsverlustwärme  $\delta Q_{\text{verlust I, II}}$  mit eingeht.

Betrachtet man die letzten Beziehungen, so ergeben sich auf Grund der allgemeinen thermodynamischen Analyse nachstehend aufgeführte Möglichkeiten für den Mechanismus des eigentlichen Transduktionsprozesses: 5)

5) Für eine qualitative Beschreibung kann die reversible Verlustwärme  $\delta Q_{\text{rev}}$  vernachlässigt werden, denn in idiothermen Organismen ist eine Steuerung von Konformationen über abgegebene Wärme unwahrscheinlich [24]. Wir können also einen adiabaten isentropen Prozeß annehmen und  $\delta Q_{\text{rev}} = 0$  setzen.

Bei Prozeß I während Excitation in Rezeptorproteinen perzipieren die Rezeptorproteine Energie in Form von

- a) mechanischer Energie  $\delta W$  (Mechanorezeptoren)
- b) chemischer Energie  $\mu dn$  ( $\Delta \xi$ ) (Chemorezeptoren, Rezeptoren bei Milieuänderung (z.B.  $\Delta Ca^{2+}$  für Mechanorezeptoren bei Annahme, daß Kalziumionen auf den Transduktionsprozeß in Mechanorezeptoren, und nicht nur auf den Ionentransportprozeß wirken))
- c) Wechselwirkungsenergie, die direkt auf  $U_I = f(z)$  z.B. durch Anregung von Elektronen, Dipolinduktion etc. wirkt (z.B. Photorezeptoren).

Die durch das Eingangssignal hervorgerufene Änderung der inneren Energie  $dU_I$  beim Einstellen auf das dem erregten Zustand entsprechende relative Energieminimum kann dann folgendermaßen den Prozeß II, also die Lipidstruktur koppeln, wobei die Mechanismen auch gemeinsam auftreten können:

a)  $z_{II} = f(dU_I = f_1(dz_I))$

Intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Proteinen und Lipiden induzieren Konformationsänderungen in Lipiden bzw. Membrangittertypänderungen über Dipolinduktion etc. Dadurch induzierte anschließende Reaktionen sind nicht ausgeschlossen.

b)  $d\xi_{II} = f(dU_I)$  bzw.  $dn_{II} = f(dU_I)$

Steuerung von Ligandenkonzentrationen, die Konformationsänderungen in Lipiden bzw. Gittertypänderungen hervorrufen.

c)  $d\mathcal{F}_{II} = f(dU_I)$

Verschiebung von globulären Rezeptorproteinen (z.B. Rhodopsin bei Photorezeption) in Richtung der hydrophoben Membran und dadurch in Verbindung mit Mechanismus a) Induktion von Konformationsänderungen in Lipiden bzw. Gittertypänderungen.

### 5.2.3. Zur allgemeinen thermodynamischen Betrachtung des "Rückwärts"-Prozesses bei der Energiewandlung in der Transducermembran biologischer Rezeptoren

Das Eingangssignal in Form von Zufuhr von Inputenergie (bzw. Inputenergieänderung) führt zu einem quasistationären Zustand definierten Energieniveaus. Dieser Prozeß wurde in den vorigen beiden Abschnitten vom Standpunkt der Thermodynamik behandelt. Damit sich wieder der Ausgangszustand einstellen kann, muß gemäß Bild 5.5. dem Prozeß I ein Energiebetrag  $\Delta F_I$  (bzw. bei nicht vollständiger Kopplung von Prozeß II und I der Betrag  $\Delta F_I + \delta Q_{\text{verlust II, I}}$ ) zugeführt werden. Dieser Energiebetrag wird durch drei Komponenten einzeln oder gekoppelt aufgebracht:

- a) durch innere Energie aus dem Prozeß II  $dU_{II}$
- b) durch mechanische Energie  $\delta W_I$ , die z.B. in den elastischen Membrankomponenten gespeichert ist,
- c) Energie aus einer ATP-Spaltungsreaktion  $Ad\xi$

$$dF_I = dU_{II} + \delta W_I + Ad\xi \quad (5.22.)$$

Der beim Rücklauf infolge des niedrigeren relativen Energieminimums, das im Resultat des Rücklaufprozesses erreicht wird, freiwerdende Energiebetrag wird (u.U.) zur ATP-Re-synthese verwendet.

### 5.3. Rezeptorproteine

Nach der allgemeinen thermodynamischen Behandlung der Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen und Lipiden, sowie der Ableitung thermodynamischer Parameter zur Beschreibung der jeweiligen Konformation und der Erarbeitung möglicher Wirkungsketten im Transduktionsmechanismus biologischer Rezeptoren sollen nun die Teilschritte im Transduktionsprozeß unter Beachtung der molekularen Gegebenheiten entsprechend den Erfordernissen unserer Aufgabenstellung analysiert werden.

Zunächst werden Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen (Prozeß I) betrachtet.

### 5.3.1. Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen

Die Vielfalt natürlicher Proteine, die aus einer oder mehreren (i.a. sogar 100-500) Polymerketten (Polypeptidketten) zusammengesetzt sind, resultiert daraus, daß die Polypeptidketten aus 20 Aminosäurearten zusammengesetzt sind, deren Sequenz in den Ketten das entsprechende Protein und seine Funktion charakterisiert. Wechselwirkungen zwischen den Gliedern der Kette, und auch zwischen der Kette und anderen Molekülen, wie z.B. Wasserstoffbrücken, hydrophobe Bindungen, VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen, Ionenbindungen, die dem  $U = f(z)$  und dem  $\xi$  bzw.  $n$  in der thermodynamischen Analyse entsprechen, beeinflussen einander und führen zur kooperativen Stabilisierung (relative Energieminimierung) bestimmter räumlicher Anordnungen oder Konformationen. Diese für das jeweilige Protein einen bestimmten Zustand definierenden (konkreten) räumlichen Anordnungen beziehen sich also nicht nur auf die Aminosäuresequenz, sondern beinhalten auch bestimmte Bindungslängen, Torsionswinkel in Bindungen und Bindungswinkel.

In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl thermodynamischer, statistisch-mechanischer und kinetischer Modelle zur Beschreibung kooperativer Strukturänderungen von Polymeren, besonders für gut untersuchte lineare Kolloide, wie beispielsweise das Kollagen, entwickelt [12], [47].

Für diese linearen Polymere kann man sich auf Wechselwirkungen mit den nächsten Nachbarn beschränken und die Strukturänderungen mit dem linearen ISING-Modell gut behandeln.

Für die Behandlung der Strukturänderungen in den Rezeptorproteinen, die ja meistens globuläre Proteine darstellen, bzw. der Konformationsänderungen, bei denen fibriläre Proteine in globuläre übergehen und umgekehrt, müssen die Wechselwirkungen mit den nächsten Nachbarn und oft auch Fernordnungswirkungen berücksichtigt werden.

Kooperative Konformationsänderungen werden i.a. in einer großen Anzahl von Elementarschritten, die für den Prozeß I in der thermodynamischen Analyse behandelt und vom energetischen Standpunkt in Bild 5.5. dargestellt wurden, ablaufen, wobei gleichzeitig mehrere (in den einzelnen Schritten u.U. verschiedene) thermodynamische Zustandsgrößen als konformationsbestimmende Parameter variieren. Bild 5.5. ist dann durch eine vielstufige Kurve zu ersetzen.

Ein relativ gut meßbarer Parameter zur Bestimmung der Konformation von Proteinen bzw. ihrer Änderung ist die Molzahl von Molekülen oder Ionen, die mit dem Protein in Lösung wechselwirken, gleichgültig, ob die Ionen bzw. Moleküle nur als "Konformationsindikator" fungieren oder in die Funktionsweise des Proteins integriert sind.

Die Konformation des Polypeptides auf einer gewissen Stufe bzw. die Konformation eines Teiles des Proteins im Makromolekül ist eine Funktion der übrigen möglichen Konformationen oder der übrigen auftretenden Konformationen und eine Funktion der Konzentration der im Lösungsmittel bzw. im angrenzenden Milieu enthaltenen Moleküle oder Ionen:

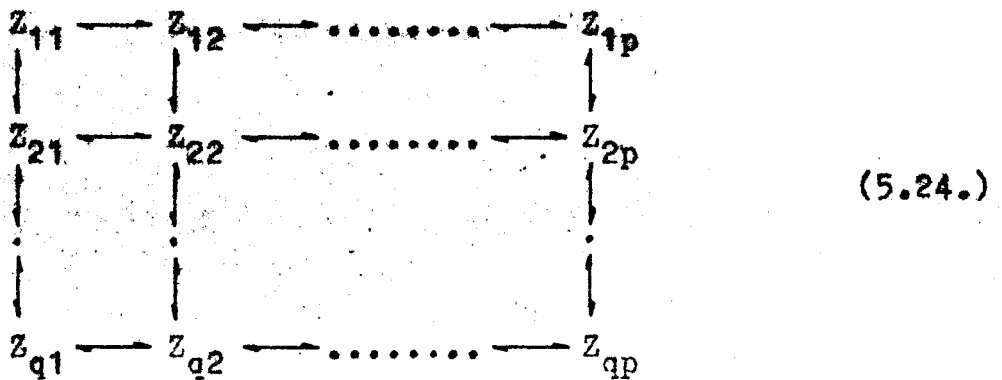
$$Z_{i,j} = f(Z_{k,l}, n_i) \quad \begin{array}{l} (i = 1, 2, \dots, q) \\ (j = 1, 2, \dots, p) \\ (k = 1, 2, \dots, q \quad k \neq i) \\ (l = 1, 2, \dots, p \quad l \neq j) \end{array} \quad (5.23.)$$

q ist die Anzahl der über den gesamten Änderungsbereich möglichen Konzentrationsquanten.

p ist die Anzahl der energetisch möglichen Konformationen.

Man kann auch in der für komplexe Systeme üblichen Weise die jeweiligen Konformationen über einer allgemeinen Konformationskoordinate und die entsprechende Stufe der Wechselwirkung mit Lösungsmolekülen über einer allgemeinen Konzentrationskoordinate auftragen [22], [43].

Dann erhält man folgende "Reaktionsmatrix" für die Beschreibung von Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen [43]



Jeder Zustand  $Z_{i,j}$  entspricht einem Gleichgewichtszustand, einem relativen Energieminimum, um das Fluktuationen auftreten, deren Amplituden nach der Quantentheorie nur definierte diskrete Werte annehmen können.

Treten zwei Konformationen wesentlich häufiger als die Übrigen auf, so sind die Konzentrationen letzterer vernachlässigbar und die zeitlichen Änderungen der in so geringer Konzentration vorliegenden bzw. unwahrscheinlichen Konformationen ebenfalls zu vernachlässigen, und man kann sich auf einen Prozeß gemäß Bild 5.5., also eine Variation zwischen zwei Zuständen (Konformationen) A und B beschränken.

Aus einer Zeile des Schemas (5.24.) wird dann



Für zahlreiche Proteine konnte eine Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konformationen nachgewiesen werden, die eine derartige Vereinfachung rechtfertigt [22], [43].

( $A \hat{=} t < t_1$ ,  $B \hat{=} t > t_1$  in Bild 5.5.)

### 5.3.2. Kinetik der Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen

Die Wahrscheinlichkeit des statistischen Überganges vom Zustand A zum Zustand B in Bild 5.5. ist von der Höhe des Potentialberges zwischen den Zuständen A und B abhängig. Nach der kinetischen Theorie chemischer Reaktionen wird die Übergangsgeschwindigkeitskonstante zwischen den beiden Zuständen durch die ARRHENIUS-Gleichung bestimmt:

$$K = A \cdot \exp(-E_A/RT) \quad (5.26.)$$

K ist dabei die Geschwindigkeitskonstante, A stellt eine Konstante und  $E_A$  die Aktivierungsenergie dar. Für die Übergangsgeschwindigkeit (Zahl der Übergänge pro Zeiteinheit) vom Zustand A in den Zustand B und zurück folgt dann:

*Übergangsgeschwindigkeit*  
*von A nach B*

$$v_{A \rightarrow B} = n_A \cdot K_1^* \cdot \exp(-\Delta F_{A \rightarrow B}^*/RT) \quad (5.27.)$$

bzw.

$$v_{B \rightarrow A} = n_B \cdot K_2^* \cdot \exp(-\Delta F_{B \rightarrow A}^*/RT) \quad (5.28.)$$

$n_A$  und  $n_B$  sind die Molzahlen in den Zuständen,  $K_1^*$  und  $K_2^*$  kennzeichnen Konstanten.

Die Variation der energetischen Barrieren durch katalytische Verbindungen (Enzyme) führt zu einer Veränderung der Übergangsgeschwindigkeiten. Die sich stationär einstellenden Konzentrationen sind jedoch von einer Enzymwirkung unbeeinflusst, da sie nur durch die Differenz der relativen Energieminima bestimmt sind.

### 5.4. Strukturänderungen in Lipiden

Durch die unterschiedlichen Permeabilitäten der Membran für die einzelnen Ionenarten wird eine Potentialdifferenz über der Membran aufgebaut, wobei die Konzentrationsdifferenzen zwischen Innen- und Außenraum durch den aktiven Ionentransport aufrechterhalten wird.

Die Lipide bilden die wesentliche Permeationsbarriere in natürlichen und synthetischen Membranen. Der Organisationsgrad infolge der Nah- und Fernordnungswirkung von Membranproteinen (Struktur- und Funktionsproteine), die Länge und der Sättigungsgrad der Kohlenwasserstoffketten sowie die Struktur der polaren Gruppen der Membranlipide bestimmen die Fluidität und somit die Permeabilitätsparameter der Membran. Neueste Untersuchungen an natürlichen Membranen und an synthetischen Lipid-Mono- und Lipid-Doppelschichten mit genau bekanntem chemischen Aufbau trugen zur Klärung einiger weniger, aber wichtiger Eigenschaften der Lipide, die für die Membranfunktionen von großer Bedeutung sind, bei.

Die wesentlichen Fakten und Funktionsweisen der Lipide, die dem Prozeß II in der thermodynamischen Analyse des Abschnittes 5.2.2. entsprechen, sind zu behandeln und in das allgemeine, strukturbezogene Transducermodell einzubeziehen.

Die Membran stellt eine hochorganisierte Struktur dar. In ihrer planaren Überstruktur können die Lipide grob eingeteilt einmal in einer festkörperähnlichen kristallinen Phase und zum anderen in einer liquiden Phase auftreten.

Die Konformation der einzelnen in der planaren Überstruktur vereinigten Lipidmoleküle muß dabei nicht identisch sein.

Reine Lipidmembranen können in der kristallinen bzw. liquiden Phase als homogen betrachtet werden.

Im Bereich, in dem Phasenumwandlungen vom kristallinen <sup>6)</sup> zum flüssigen Zustand auftreten, handelt es sich um eine in Domänen untergliederte heterogene Struktur, wobei die Grenzen zwischen zwei Domänen besondere Eigenschaften aufweisen.

Der Phasenübergang in der Lipidstruktur, der von den Wechselwirkungen zwischen den in einer Überstruktur vereinigten Lipidmolekülen abhängt, und also letztlich auch Konformationsänderungen in den Lipidmolekülen können

---

6) Der Begriff "kristalline Phase" beinhaltet hier und im folgenden eine hochorganisierte Struktur, die man z. B. in den sogenannten "kristallinen Flüssigkeiten" findet.

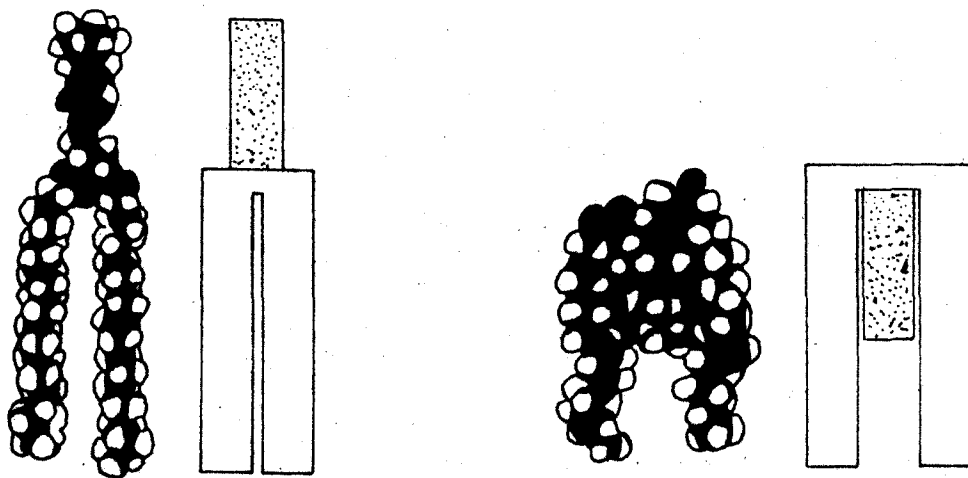
- a) thermisch
- b) chemisch (Wechselwirkungen mit Ionen, kleinen und Makromolekülen)

und/oder c) mechanisch

induziert werden, wobei in erster Näherung reversible Phasenübergänge angenommen werden können. Die Zusammensetzung der Lipidmembran infolge der selektiven Mischbarkeit von Lipiden und die Struktur der einzelnen Lipide bestimmen als "innere" Parameter den Übergangspunkt und die Übergangsintensität bzw. Umwandlungsenthalpie [51].

Die bei der Ableitung des allgemeinen Transducermodells postulierte Induktion von Konformations- und Phasenübergängen in Lipidstrukturen durch Ligandenbindung wurde durch experimentelle Arbeiten von KREUTZ bestätigt [24]. Danach können Lipide in zwei Grundkonformationen existieren.

Diese beiden Grundkonformationen, die sich durch die Lage der polaren Gruppen einmal innerhalb und zum anderen außerhalb des Fettsäurebereiches unterscheiden, sind in Bild 5.6. dargestellt.



externe polare Gruppe

interne polare Gruppe

Bild 5.6.: STUART-BRIGLEB-Modell der beiden Grundkonformationen der Lipide nach KREUTZ [24].

Eine Analyse von Phasenübergängen in synthetischen Lipidmembranen führt in Abweichung der Interpretation von FETTIPLACE und Mitarbeitern [8] ebenfalls zur Annahme eines

größeren hydrophoben Anteils des Lipidmoleküls an der Membranoberfläche durch Einsenken der polaren Gruppen in den Fettsäurebereich des Moleküls [1].

#### 5.4.1. Thermotrope Phasenübergänge in Lipiden

Beim thermotropischen Phasenübergang in Lipiden läßt sich eine Phasenübergangstemperatur  $T_{ij}$  definieren, bei der die Hälfte des Lipidbestandes von kristallinen in den liquiden Zustand umgewandelt worden ist. [41], [50]. Dieser Übergang, in erster Näherung eine endotherme, reversible Strukturumwandlung, verläuft relativ scharf in einem kleinen Temperaturintervall. Wie der Organisationsgrad der Lipidmembran hängt die Übergangstemperatur von der Natur der polaren Gruppen, der Länge und dem Sättigungsgrad der Hydrocarbonketten der Membranlipide sowie von Ligandeneinflüssen ab. Untersuchungen an Phospholipid-Vesikeln zeigten, daß die Grenzregionen zwischen kristallinen und liquiden Domänen im heterogenen Strukturzustand der Membran besondere Eigenschaften aufweisen [41].

Eine Näherung des Grenzübergangs durch eine sprunghafte Änderung der Parameter, eine in der Prozeßanalyse oft getroffene Annahme, ist nicht ohne weiteres möglich, da sich bei Phasenübergängen in Polymeren keine scharfen Phasengrenzen wie z.B. bei festen Phasengemischen (Marmor) herausbilden [14].

Für die relativen Anteile der Membran an kristallinen,  $n_{\text{krist.}}$ , liquiden,  $n_{\text{liqu.}}$ , und Grenzdomänen,  $n_{\text{grenz.}}$ , in Abhängigkeit von der Temperatur gilt:

$$n_{\text{krist.}}(T) + n_{\text{liqu.}}(T) + n_{\text{grenz.}}(T) = 1 \quad (5.29.)$$

bzw.

$$\frac{dn_{\text{krist.}}}{dT} + \frac{dn_{\text{liqu.}}}{dT} + \frac{dn_{\text{grenz.}}}{dT} = 0 \quad (5.30.)$$

Unter der in erster Näherung gültigen Annahme eines Phasenüberganges 1. Ordnung zwischen zwei Zuständen  $L_{\text{krist.}}$  und  $L_{\text{liqu.}}$  für die Membranlipidstruktur [50] folgt für den Anteil  $n_{\text{liquid.}}$  ( $n_{\text{grenz.}}$  vorerst = 0) im Umwandlungsintervall

$$T_1 < T < T_2$$

$$n_{\text{liqu.}} = A e^{-E_A/RT} \cdot n_{\text{krist.}} \quad (5.31.)$$

wobei A eine Konstante ist. Dieser Funktion folgt auch die Zähigkeit einer Flüssigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur.  $E_A$  ist die Aktivierungsenergie zur Überwindung der Potentialschwelle, die die molekularen Zustände voneinander trennt [54].  $T_1$  und  $T_2$  kennzeichnen die Temperaturgrenzen, unterhalb bzw. oberhalb der die gesamte Membran eine kristalline bzw. liquide Struktur aufweist. Bei der qualitativen Betrachtung des thermotropen Phasenüberganges soll nun in ähnlicher Weise wie bei der Behandlung von Kristallisationsprozessen nach OKAWA [14] vorgegangen werden.

Die Grenzdomäne tritt im Bereich

$$0 < n_{\text{krist.}} < n_{\text{krist. max}} = 1 \quad (5.32.)$$

in Erscheinung und erreicht bei  $T_g$  ihr Maximum.

Für  $T_g$  gilt

$$T_1 < T_g < T_2 \quad (5.33.)$$

$n_{\text{grenz.}}$  ist für kleine T im Übergangsbereich  $n_{\text{liqu.}}$  proportional

$$n_{\text{grenz.}} \sim n_{\text{liqu.}} \quad (5.34.)$$

Für große T im Übergangsbereich muß  $n_{\text{grenz.}}$  verschwinden

$$n_{\text{grenz.}} \xrightarrow{T \rightarrow T_2} 0 \quad (5.35.)$$

Zur Interpolation zwischen den beiden Beziehungen (5.34.) und (5.35.) wird der Grenzbereich, dessen volle Herausbildung mit steigender Temperatur unwahrscheinlicher wird, mit einem Wichtungsfaktor  $(1 - e^{B_0/RT})$  belegt.

Für die Anteile des einzelnen Domänen an der Gesamtmembran im Übergangsbereich ergibt sich dann:

$$n_{\text{liqu.}} = \frac{A_1 e^{(E_A - B_1)/RT}}{1 + A_2 e^{E_A/RT}} \cdot \pi (A_3 e^{-B_3/RT} - (1 - e^{-B_0/RT})a)^2 \quad (5.36.)$$

$$n_{\text{krist.}} = \frac{A_4 e^{E_A/RT}}{1 + A_2 e^{E_A/RT}} \left[ 1 - A_5 e^{-B_1/RT} \cdot \pi \cdot a (A_6 e^{-B_3/RT}) (1 - e^{-B_0/RT})a \right] \quad (5.37.)$$

$$n_{\text{grenz}} = \frac{A_1 e^{(E_A - B_1)/RT}}{1 + A_2 e^{E_A/RT}} \cdot A_3 e^{-B_3/RT} \cdot \pi \cdot a (1 - e^{-B_0/RT}) \quad (5.38.)$$

In den Gleichungen (5.30.) bis (5.38.) kennzeichnen die  $A_j$  und  $B_j$  Konstanten.

Als vereinfachende Voraussetzungen bei der vorliegenden Ableitung wurden angenommen:

1. Die Membrandicke bleibe stets konstant.
2. Die schmelzenden Regionen ziehen sich zylinderförmig durch die Membran, vergrößern sich radial und seien homogen über die Membranoberfläche verteilt.
3. Die Stärke  $a$  der Grenzdomäne zwischen zwei Phasen sei konstant.

Eine Interpretation der hier gewonnenen Beziehungen für die Permeabilitätscharakteristika biologischer und synthetischer Membranen erfolgt im Abschnitt 5.5.1.3.1.

#### 5.4.2. Chemisch induzierte Konformations- und Phasenübergänge in Lipiden

---

Neben dem kurz angeschnittenen thermotropen Phasenübergang kann die Struktur der Lipidmembran auch durch die anderen Zustandsvarianten der Beziehung

$$dF = - SdT + \delta W - \sum_i \mu_i dn_i = dU - TdS - SdT \quad (5.39.)$$

gesteuert werden.

Viele biologische Membranen weisen mit großer Wahrscheinlichkeit eine derartige Lipidkomposition auf, daß die Umwandlungstemperaturen für thermotrope Konformations- und Phasenübergänge bei 40 °C und darüber liegen [24]. Bei idiothermen Organismen, deren Temperatur ziemlich konstant bei etwa 37 °C liegt, gewinnen folglich chemisch (und/oder durch Änderung des lokalen pH-Wertes) induzierte isotherme Konformations- und Phasenübergänge eine besondere Bedeutung. Bei chemisch induzierten Konformationsänderungen und Phasenübergängen erfolgt die Struktursteuerung durch Ligandenbindung und/oder durch Änderung des lokalen pH-Wertes. Als Liganden fungieren Kationen, Gruppen [24], aber auch Proteine [8]. Die Wirkung der Liganden wird neben äußeren Einflüssen durch die Membranzusammensetzung und den Aufbau der einzelnen Lipide festgelegt.

##### 5.4.2.1. Wechselwirkungen zwischen Lipiden und (kleinen) Ionen bzw. Gruppen

---

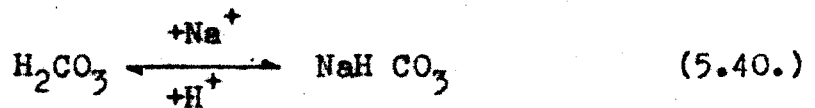
In zahlreichen Arbeiten wurde die Wirkung von Ionen, die nicht oder nicht wesentlich am Ladungstransport durch die Membran beteiligt sind, auf die Permeabilitätscharakteristika der Membran für Natrium-, Kalium- und Chlorionen untersucht [5], [9], [26], [34], [35], [38], [46]. Auch konnte vielfach gezeigt werden, daß die Änderung der Permeabilitätsparameter mit Änderungen in der Membranstruktur korreliert (Siehe Abschnitt 8.).

Für eine detailliertere Aussage über Membranmechanismen interessiert also die Wirkung von Ionen und Molekülen auf den permeabilitätssteuernden Parameter, den Anteil an Lipiden in einem bestimmten Zustand bzw. das Auftreten eines bestimmten Gittertyps in der Membran. Die Lipide variieren in der Intensität ihrer Wechselwirkungen mit Liganden in Abhängigkeit von den polaren Gruppen und anderen Ionen und Molekülen.

Lipide, deren Konformation im wesentlichen durch Ligandenbindung bestimmt wird, kann man nach KREUTZ als dynamische Lipide bezeichnen. Solche dynamischen Lipide sind z.B. Phosphatidyläthanolamin, Phosphatidylsäure, Phosphatidylserin und Phosphatidylinosit.

Kalzium, das in vielen biologischen Prozessen eine dominierende Rolle spielt, ist einer der wichtigsten Liganden für dynamische Lipide. Weitere Liganden sind z.B. Hydrogencarbonat und Aminosäuren [24].

So kann Phosphatidyläthanolamin durch Bindung von Hydrogencarbonat und Kohlensäure einen isothermen Phasenübergang vollziehen. Da nur Hydrogencarbonat und Kohlensäure, die der Reaktionsgleichung



folgen, im Verhältnis 1 : 1 gebunden werden, handelt es sich letztlich um einen pH-abhängigen Phasenübergang. Im Bereich zwischen pH = 5,5 und pH = 7,0 werden mit zunehmender Bindung von NaHCO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, wobei entsprechend dem pH-Wert des Kohlensäuresystems bei pH = 6,3 das Maximum erreicht wird, tubuläre, hexagonale in laminare Micellen umgewandelt, Unterhalb pH = 5,5 und oberhalb pH = 7,0 liegen ausschließlich tubuläre Micellen vor.

Bei den Phasenübergängen bleibt die Konformation des Phosphatidyläthanolamins im wesentlichen erhalten.

Phosphatidylsäure hingegen erfährt eine pH-abhängige Konformationsänderung von der internen zur externen Konformation bei wachsendem pH-Wert, wobei der Gittertyp der Membran jedoch erhalten bleibt. Während diese pH-abhängigen Übergänge für Milieueinflüsse auf die Permeabilitätsparameter biologischer Membranen von Bedeutung sein können, kann der pH-unabhängige Konformationsübergang von der externen zur internen Konformation bei Phosphatidylserin mit wachsender Konzentration der Aminosäure Alanin ein Beispiel für in direkter Kopplung durch Konformationsänderungen in Rezeptorproteinen (also Variation der Akzessibilität der spezifischen Aminosäure) gesteuerte Permeabilitätsänderungen biologischer Membranen sein.

#### 5.4.2.2. Die Rolle des Kalziums bei Konformations- und Phasenübergängen in Lipiden

In zahlreichen Arbeiten wurde auf die bedeutende Rolle des Kalziums bei biologischen Prozessen, wie z.B. der Muskelkontraktion [7], [11], [25], den Excitationsmechanismen in peripheren Nerven [9], [39], und der Energiewandlung in den Mitochondrien [5], [44] hingewiesen.

Neueste Untersuchungen des Adsorptionsverhaltens von Lipidmonoschichten für kleine Ionen bestätigten, daß die Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  an die Phosphatgruppen von Phosphatidylserin- und Phosphatidyläthanolaminmonoschichten, beides typische Vertreter dynamischer Lipide, sowie von Phosphatidylcholinmonoschichten stark von der molekularen Struktur der Lipide im Verband abhängen [48]. Die Affinität dieser Lipide zu  $\text{Ca}^{2+}$  variiert dabei erwartungsgemäß in der Reihenfolge Phosphatidylserin > Phosphatidyläthanolamin » Phosphatidylcholin, d.h., die dynamischen Lipide Phosphatidylserin und Phosphatidyläthanolamin zeigen eine wesentlich stärkere Wechselwirkung mit  $\text{Ca}^{2+}$  in Abhängigkeit von ihrer Konformation als Phosphatidylcholin.

Von KREUTZ durchgeführte Analysen von Konformations- und Phasenübergängen in dynamischen Lipiden unter Einfluß von Kalzium führten zu folgenden Ergebnissen:

Die Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  an Phosphatidyläthanolamin führt im Bereich  $\text{pH} < 7$  zu einer externen Konformation, die laminare, bimolekulare Micellen bildet. Im basischen Bereich hingegen führt die  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung zu einer internen, ebenfalls laminare, bimolekulare Micellen bildenden Konformation. Die Membranstärke nimmt dabei um ca.  $10 \text{ \AA}$  ab. Im neutralen Bereich liegt eine tubuläre Struktur vor.

Bei Phosphatidylsäure führt die zunehmende Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  im gesamten pH-Bereich zum Übergang der internen Konformation in eine externe. Die Steuerung der Phosphatidylsäurekonformation durch  $\text{Ca}^{2+}$  ist ein Beispiel für die Beeinflussung des Prozesses II der thermodynamischen Analyse des Transduktionsprozesses durch Ligandenbindung.

Die Variation der lokalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration kann dabei einmal durch Freisetzung des Liganden (in diesem Falle  $\text{Ca}^{2+}$ ) aus der Rezeptorproteinstruktur, also als Ligandenkopplung zwischen den Prozessen I und II, oder durch externe Milieuänderung, wie sie in physiologischen Experimenten durchgeführt wird, erfolgen.

#### 5.4.2.3. Zur Kinetik der Phasen- und Konformationsübergänge in Lipidstrukturen

Die kinetische Behandlung von Konformationsänderungen in Lipiden entspricht prinzipiell der in Proteinen (siehe Abschnitt 5.3.2.), so daß der Konformationsübergang bei Beschränkung auf die beiden Grundkonformationen der externen und internen Polargruppen - mögliche Zwischenzustände, wie die der abgewinkelten externen Polargruppen seien dabei unberücksichtigt, oder sie treten an die Stelle der bei einem bestimmten Mechanismus nur mit geringer Wahrscheinlichkeit auftretenden Grundkonformation - durch das Reaktionsschema



dargestellt werden kann.

A und B entsprechen den beiden mit der größten Wahrscheinlichkeit auftretenden Zuständen,  $X_i$  kennzeichnet die den Übergang induzierenden Einflußgrößen. (Die Geschwindigkeitskonstanten sind dabei Funktionen der jeweiligen Einflußgrößen). Bei der Betrachtung von Phasenübergängen in der Überstruktur, also Micell- bzw. Gittertypänderungen, die unter der obigen Voraussetzung über relevante Zustände von Lipiden mit der Konformationsänderung der Lipide gekoppelt sein können, kann man sich ebenfalls auf ein 2-Zustände-Modell beschränken [51].

In Ermangelung experimenteller Resultate muß eine Aussage über die Kinetik liganden-induzierter Phasenübergänge auf folgende indirekte Weise ermittelt werden:

Die quantitativ gut untersuchte Permeabilität von Membranen ist. u.a. direkt proportional der Zahl gebildeter "Kanäle" bzw. der Beweglichkeit von Ladungsträgern in bestimmten Membranzonen (siehe Abschnitt 6.1.). Da sich die unterschiedlichen Mechanismen in ihrer mathematischen Behandlung nicht unterscheiden [52], sind die hier getroffenen Aussagen vom schließlich gewählten Modell für den Ionentransport durch die Membran unabhängig.

Sowohl Kanalstrukturen als auch Regionen erhöhter Beweglichkeit für Trägermoleküle und/oder Ionen entsprechen bestimmten induzierten Lipidphasen. Nimmt man nun an, daß die Permeabilitätssteuerung in Transducermembranen zumindest zu einem beträchtlichen Teil durch Wechselwirkungen zwischen Proteinen oder Liganden und Lipiden bewerkstelligt wird, was durch die hier angeführten experimentellen Details aus Modellsystemuntersuchungen unterstützt wird, so kann man aus Untersuchungen des Einflusses z.B. des Kalziums als wichtigen Liganden für dynamische Lipide auf die Permeabilitätsparameter von Membranen Aussagen über die Kinetik ligandeninduzierter Phasenübergänge in Lipiden ableiten. So folgt aus Permeabilitätsuntersuchungen in Abhängigkeit von  $\text{Ca}^{2+}$  [35], daß für  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Phasenübergänge zumindest in erster Näherung eine lineare Kinetik angenommen werden darf.

Somit ergibt sich für die Betrachtung eines Phasenübergangs durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung die einfache Beziehung für die Änderungsgeschwindigkeit von Anteilen der  $\text{Ca}^{2+}$ -bindenden Phase B

$$[\dot{B}] = K_1 \text{Ca} ([B]_0 - [B]) - K_2 \cdot [B] \quad (5.42.)$$

Dabei sind  $K_1$  und  $K_2$  Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten.  $[B]_0$  kennzeichnet den Gesamtlipidbestand.

### 5.5. Das Zwei-Stufen-Transducermodell für den Wandlermechanismus in biologischen Membranen

Nachdem in der grundlegenden thermodynamischen Analyse die Zustandsänderungen der die Membranfunktionen bestimmenden Bestandteile der Membran und die generellen Möglichkeiten für die Kopplung der einzelnen Prozesse herausgearbeitet wurden, und die Teilprozesse unter Berücksichtigung wesentlicher z.Z. verfügbarer experimenteller und theoretischer Fakten behandelt worden sind, kann aus den gewonnenen Ergebnissen ein allgemeines Transducermodell für biologische Rezeptoren synthetisiert werden. Dieses Modell, das in zwei Schritten - einmal den Zustandsänderungen der Proteinstruktur und zum anderen den Zustandsänderungen der Lipidstruktur - wirkt, ist schematisch in Bild 5.7. dargestellt.

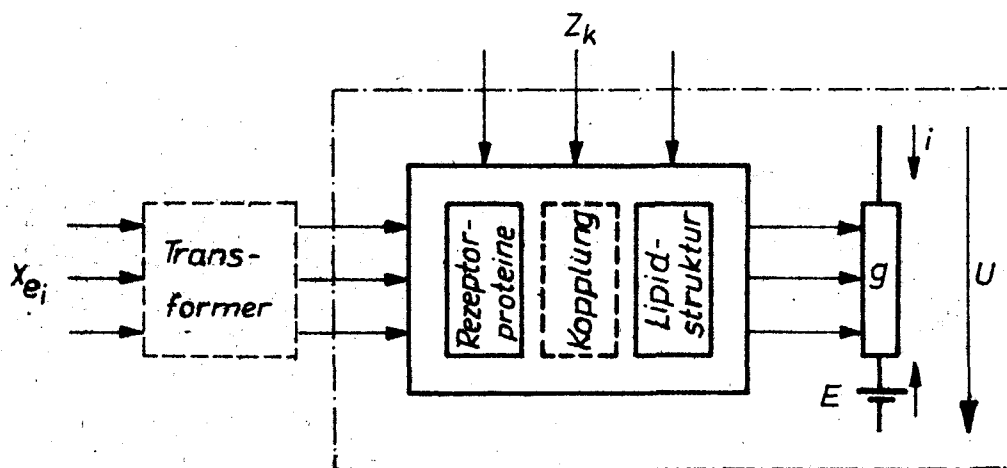


Bild 5.7.: Blockdarstellung des allgemeinen Transducermodells für einen 2-Schritt-Prozess

Im Bild 5.7. bedeuten:  $x_i$  - Eingangsgrößen,  $z_k$  - Störgrößen,  $E$  - Gleichgewichtspotential,  $u$  - Membranpotential,  $i$  - Stromdichte,  $g$  - Membranleitwert. Die Darstellung wurde auf einen zu steuernden "Kanal" beschränkt.

### 5.5.1. Dynamische Beschreibung der Stufen

Nachdem in den vorangehenden Abschnitten Grundgedanken und Probleme bei der Ableitung eines allgemeinen Modells für den Wandlermechanismus, gestützt auf in der Literatur veröffentlichte experimentelle Resultate aus Modellsystemen und biologischen Membranen, behandelt wurden, werden im folgenden die Subsysteme des erarbeiteten Modells und ihre Zusammenschaltung beschrieben.

Unabhängig von der Art der Inputenergie, also unabhängig von der Spezifität des Rezeptors gilt für die Konformationsänderung der Rezeptorproteine das Schema



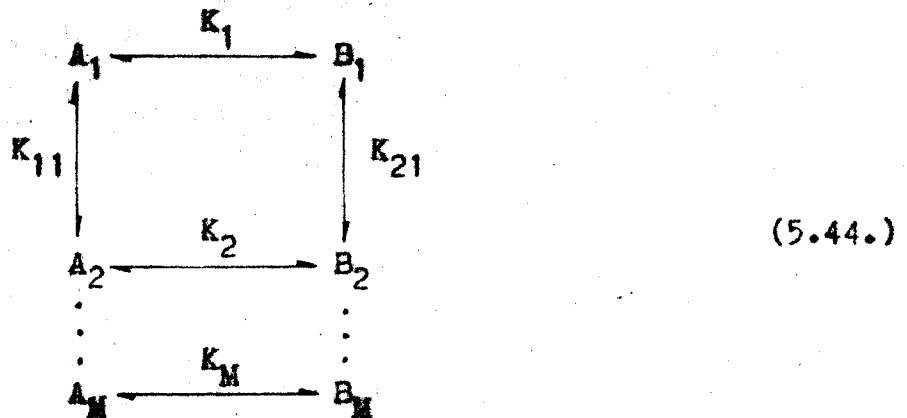
wobei die Gleichgewichtskonstante über eine ARRHENIUS-Beziehung eine Funktion der im Transformer vorverarbeiteten Inputenergie und auf das System einwirkender Störgrößen ist. Über  $K$  koppeln die anderen Strukturen im Verlauf der Transduktion auf die Rezeptorproteinstruktur zurück.

Die Konformation  $B$  entspreche dem erregten Zustand. Sind die Inputs des gekoppelten Systems intermolekulare Wechselwirkungen, so ergibt sich die Erzeugungsgeschwindigkeit von Rezeptorproteinstrukturen im erregten Zustand zu

$$[\dot{B}] = F_1(x_i, z_j) [A] - F_2(x_i, z_j) [B] \quad (5.43.)$$

$F_1(x_i, z_j)$  und  $F_2(x_i, z_j)$  sind die input- ( $x_i$ ) und störgrößenabhängigen ( $z_j$ ) Geschwindigkeitskonstanten für den Übergang  $A \rightleftharpoons B$ .

Sind die Inputs des gekoppelten Systems Ligandenkonzentrationen im Mikrobereich, so ist das Schema (5.25.) auf



zu erweitern.

$A_2 \dots A_M$  und  $B_2 \dots B_M$  kennzeichnen die Konformationen A bzw. B bei Bindung des Liganden  $L_1$  ( $1 = 1, 2, \dots (M-1)$ ). Die  $K_{i,j}$  sind die jeweiligen Gleichgewichtskonstanten der Bindung.

Für den Fall linearer Reaktionen zwischen Liganden und Rezeptorproteineinheiten ergeben sich für die Erzeugungsgeschwindigkeit von Proteineinheiten im Zustand  $A_i$  bzw.  $B_i$  die nichtlinearen Differentialgleichungen

$$\begin{aligned}
 \dot{[A]}_i &= -(K_{i_h} + K_{1(i-1)_r} + K_{1i_h}[L]_i)[A]_i + K_{1(i-1)_h}[L]_{i-1} \cdot \\
 & \quad [A]_{i-1} + K_{i_r}[B]_i + K_{1i_r}[A]_{i+1}
 \end{aligned}
 \quad (5.45.)$$

$$\begin{aligned}
 \dot{[B]}_i &= -(K_{i_r} + K_{2(i-1)_r} + K_{2i_h}[L]_i)[B]_i + K_{2(i-1)_h}[L]_{i-1} \cdot \\
 & \quad [B]_{i-1} + K_{i_h}[A]_i + K_{2i_r}[B]_{i+1}
 \end{aligned}$$

Die  $[A]_i$ ,  $[B]_i$  und  $[L]_i$  sind Konzentrationen an Proteinstrukturen im Zustand  $A_i$ ,  $B_i$  bzw. an Liganden  $L_i$ . Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückreaktion sind durch die Indizes h und r gekennzeichnet.

Index "0" ergibt Wert Null

Ähnlich erhält man für die Entstehungsgeschwindigkeit von Anteilen im Zustand D beim C  $\rightarrow$  D-Übergang in Lipidstrukturen nach Beziehung (5.41.)

$$[\dot{D}] = K_{11} e^{K_1 \Delta F_1} ([D]_0 - [D]) - K_{22} e^{-K_2 \Delta F_2} [D] \quad (5.46.)$$

Die K sind Konstanten, und F ist die freie Energie des Prozesses, die zur Induktion des Überganges notwendig ist. Der Ausdruck (5.46.) gilt für alle Inputenergien. Für den durch Ligandenbindung induzierten Phasenübergang bzw. für ligandeninduzierte Konformationsänderungen in Lipidstrukturen bei geeigneter Wahl des Arbeitspunktes für den Übergang, wodurch der erste Exponentialterm in (5.46.) linearisiert werden kann und der zweite gegen Eins strebt, ergibt sich ähnlich der Beziehung (5.42.)

$$[\dot{D}] = K_1 [L] ([D]_0 - [D]) - K_2 [D] \quad (5.47.)$$

### 5.5.2. Kopplungsbeziehungen und Gesamtmodell

Im Fall der unmittelbaren Kopplung beider Schritte des Transduktionsmechanismus z.B. über intermolekulare Wechselwirkungen gehen die jeweiligen Konformationsanteiländerungen infolge des Transducerinputs x in die Exponenten der Beziehung (5.46.) ein.

$$[\dot{D}] = K_{11} e^{K/(1+\exp(-2x))} ([D]_0 - [D]) - K_{22} e^{-K/(1+\exp(-2x))} [D] \quad (5.48.)$$

Bei geeignetem Arbeitspunkt, der von den z.Z. i.a. nicht bekannten realen Parametern der Transducermembran und vom Input abhängt, vereinfacht sich die Differentialgleichung (5.48.) zu

$$[\dot{D}] = K_{11} [A] [D] - K_{22} [D] \quad (5.49.)$$

Eine Relation gemäß (5.49.) folgt beispielsweise, wenn die Akzessibilität von Proteinteilen, die über eine Aminosäure-

bindung die Lipidstruktur steuert, durch die inputinduzierte Konformationsänderungen vergrößert wird. Dieser Prozess kann mit einer zusätzlichen Ligandenbindung gekoppelt sein (vgl. Kapitel 8.).

Um für den Fall der mittelbaren Kopplung beider Stufen des Transducermodells z.B. über als Liganden fungierende kleine Moleküle oder Ionen eine hinreichend genaue Beschreibung der in der Transducermembran ablaufenden Prozesse geben zu können, sind zuzüglich zu den bisherigen Überlegungen einige weitere Probleme zu beachten. Generell gibt es zwei Möglichkeiten der asymmetrischen Anlagerung von Rezeptorproteinen an die Membran. Einmal können die Rezeptorproteine an die äußere Membranoberfläche (external) und zum anderen an die dem Zellinnenraum zugewandte Membranoberfläche (internal) angelagert sein (Bild 5.8.).

(Die Modellgleichungen lassen sich dann leicht durch eine Kompartimentanalyse ableiten.) Zur Vereinfachung wird im folgenden auf die Konzentrationskennzeichnung durch eckige Klammern verzichtet.

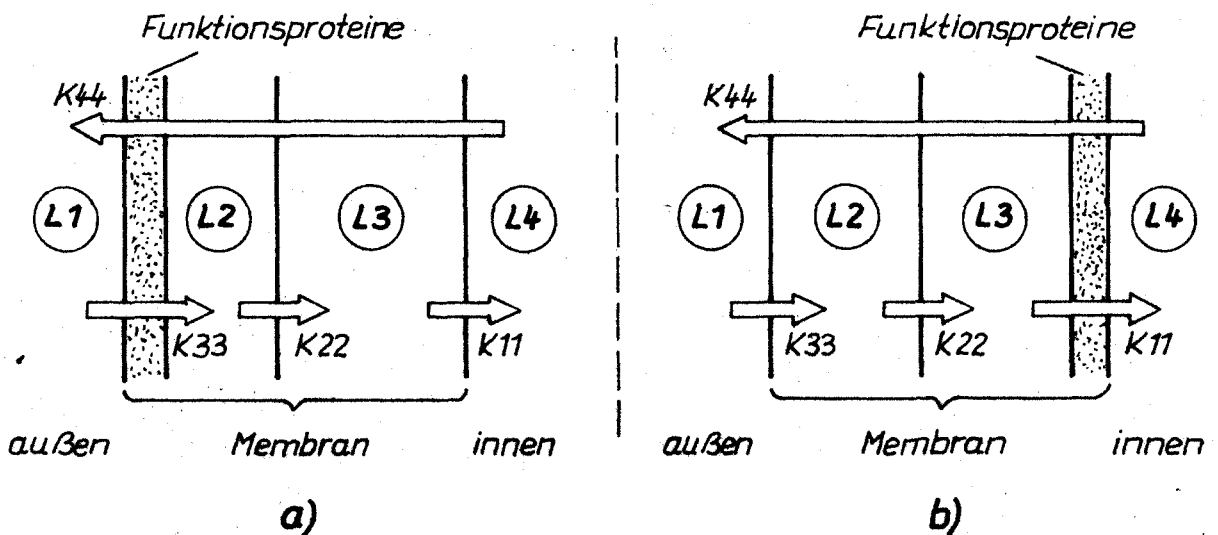


Bild 5.8.: Kompartimentdarstellung der Transducermembran für den Fall der extrazellulären (a) und intrazellulären (b) Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran-Grundstruktur

5.5.1.1.1. Externale Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran

Für den Fall der externalen Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran erhält man über eine Kompartimentanalyse nach Bild 5.8.a, wobei in Anlehnung an reale Gegebenheiten für den Liganden  $Ca^{2+}$  die Ligandenkonzentration im Zellinnenraum kleiner als im die Zelle umgebenden Milieu angenommen wurde [4], folgendes nichtlineares Differentialgleichungssystem.

$$\dot{A}_1 = -(K_{13_a} L_1 + K_{1_h} + K_{13_i} L_2) A_1$$

$$+ K_{1_r} B_1 + (K_{14_a} + K_{14_i}) A_2$$

$$\dot{A}_2 = -(K_{14_a} + K_{14_i} + K_{1_h}) A_2$$

$$+ K_{1_r} B_2 + (K_{13_a} L_1 + K_{13_i} L_2) A_1$$

$$\dot{B}_1 = -(K_{18_a} L_1 + K_{1_r} + K_{18_i} L_2) B_1$$

$$+ K_{1_h} A_1 + (K_{17_a} + K_{17_i}) B_2$$

$$\dot{L}_1 = K_{44} L_4 + K_{33} L_2 - (K_{33} + K_{13_a} A_1 + K_{18_a} B_1) L_1$$

$$+ K_{14_a} A_2 + K_{17_a} B_2$$

(5.50.)

$$\dot{L}_2 = K_{33} L_1 - (K_{22} + K_{33} + K_{Sp_h} Sp + K_{13_i} A_1 + K_{18_i} B_1) L_2$$

$$+ K_{Sp_r} S + K_{22} L_3 + K_{14_i} A_2 + K_{17_i} B_2$$

$$\dot{L}_3 = K_{22} L_2 - (K_{11} + K_{22}) L_3$$

$$\dot{L}_4 = K_{11} L_3 - (K_{11} + K_{44}) L_4$$

$$\dot{S} = K_{Sp_h} L_2 Sp - K_{Sp_r} S$$

$$B_2 = X_0 - (A_1 + A_2 + B_1)$$

$$Sp = Sp_0 - S$$

$$K_{1_h} = f_1(XE), \quad K_{1_r} = f_2(XE) \quad \text{mit } XE = \text{Input}$$

S entspricht dem die Permeabilität (siehe Punkt 6.1.) steuernden Parameter.

$K_{ij}$  ( $i \neq j$ ) sind Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, und die  $K_{ii}$  entsprechenden Diffusionskoeffizienten. Eine Potentialabhängigkeit des Ligandenflusses sowie ein Beitrag des Liganden zum Membranpotential wurden nicht betrachtet, da der durch diese Vereinfachung hervorgerufene Fehler mit etwa 2 % weit unter der experimentell erreichbaren Genauigkeit der Systemparameterbestimmung liegt.

#### 5.5.1.1.2. Internale Anlagerung der Rezeptorproteine an die Membran

---

Bei internal angelagerten Rezeptorproteinen folgt analog der Behandlung für externale Anlagerung das System nichtlinearer Dgl. erster Ordnung.

$$\begin{aligned} \dot{A}_1 = & -(K_{13_a} L_4 + K_{1_h} + K_{13_i} L_3) A_1 \\ & + K_{1_r} B_1 + (K_{14_a} + K_{14_i}) A_2 \end{aligned}$$

$$\dot{A}_2 = -(K_{14_a} + K_{14_i} + K_{1_h})A_2 + K_{1_r}B_2 + (K_{13_a}L_4 + K_{13_i}L_3)A_1$$

$$\dot{B}_1 = -(K_{18_a}L_4 + K_{1_r} + K_{13_i}L_3)B_1 + K_{1_h}A_1 + (K_{17_a} + K_{17_i})B_2$$

$$\dot{L}_1 = K_{44}L_4 + K_{33}L_2 - K_{33}L_1$$

$$\dot{L}_2 = K_{33}L_1 - (K_{22} + K_{33})L_2 + K_{22}L_3 \quad (5.51.)$$

$$\dot{L}_3 = K_{22}L_2 - (K_{11} + K_{22} + K_{Sp_h}Sp + K_{13_i}A_1 + K_{18_i}B_1)L_3 + K_{11}L_4 + K_{Sp_r}S + K_{14_i}A_2 + K_{17_i}B_2$$

$$\dot{L}_4 = K_{11}L_3 - (K_{11} + K_{44} + K_{13_a}A_1 + K_{18_a}B_1)L_4 + K_{14_a}A_2 + K_{17_a}B_2$$

$$\dot{S} = K_{Sp_h}L_3Sp - K_{Sp_r}S$$

$$B_2 = X_0 - (A_1 + A_2 + B_1)$$

$$Sp = Sp_0 - S$$

$$K_{1_h} = f_3(XE), \quad K_{1_r} = f_4(XE) \quad \text{mit } XE = \text{Input}$$

Die Empfindlichkeit des Rezeptors kann durch Anlagerung an die der geringeren Ligandenkonzentration zugewandten Membranoberfläche beträchtlich erhöht werden.

### 5.5.1.2. Kleinsignalanalyse des eigentlichen Transducermodells

Bevor das Modell für den eigentlichen Transducer mit dem Modell für den Ionentransport durch die Transducermembran gekoppelt und die Gesamtsystemsimulation durchgeführt werden, soll das Modell für den Fall eines Mechanorezeptors bis zur Ableitung des permeabilitätssteuernden Parameters einer systemtheoretischen Analyse unterzogen werden. Die Einkopplung des Inputs in das Transduktionssystem geschieht dabei über die elastischen Elemente der Transducermembran.

Die Eingangsgröße  $X_E$  ist die Länge einer Transducermembraneinheit, während der real auf das Transduktionssystem wirkende Input als Bruchteil von  $X_E$  vom zeitvariablen Zustand des eigentlichen Transducers abhängt. Es erfolgt eine Beschränkung auf die nicht so einfach überschaubaren Modelle mit mittelbarer Kopplung zwischen Rezeptorproteinen und Lipidstruktur über Ligandenbindung. Dabei werden folgende drei Fälle unterschieden:

1. Einkompartimentmodell
2. 4-Kompartimentmodell mit external angelagerten Rezeptorproteinen
3. 4-Kompartimentmodell mit internal angelagerten Rezeptorproteinen, das sich leicht analog Fall 2 ableiten läßt und deshalb hier nicht dargestellt werden soll.

Zunächst sind einige Vereinfachungen vorzunehmen:

Die nichtlinearen Differentialgleichungssysteme (5.50.) und (5.51.) sind zu linearisieren (siehe Anhang A2).

Die Einheiten seien elastisch gekoppelt.

Es werden derart große Affinitätsunterschiede des Liganden zu den Ligandenbindungssitzen der Rezeptorproteine in den Zuständen A (Ruhe) bzw. B (Erregung) angenommen, daß sich die Reaktionsmatrix (5.44.) zu

$$A1 \longrightarrow B2 \quad (5.52.)$$

vereinfacht.

So ergibt sich für den Fall des Einkompartimentmodells das in Bild 5.9. dargestellte stark vereinfachte Übertragungssystem

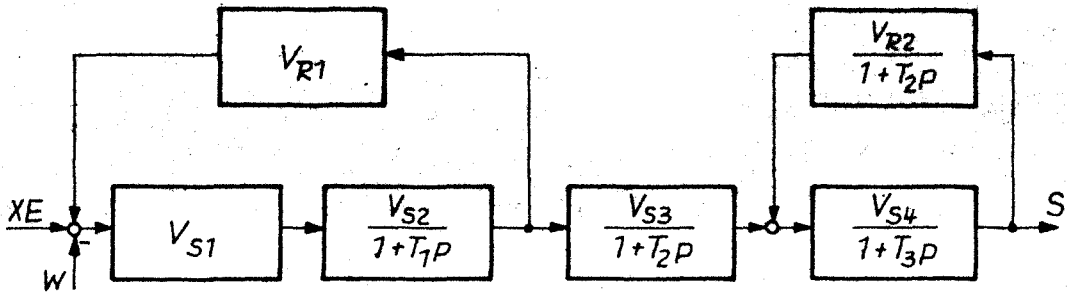


Bild 5.9.: Übertragungssystem des Einkompartimentmodells für Mechanorezeptoren in vereinfachter Form

Die Systemparameter bestimmen sich zu

$$v_{S_1} = C_P \cdot A \cdot K_{1h}^0$$

$$v_{S_2} = I \cdot A_2^0 / K_1 \quad (I = \text{Invertierer})$$

$$v_{S_3} = K_2 / (K_3 + K_4)$$

$$v_{S_4} = K_3 / K_5$$

$$v_{R_1} = K_6$$

$$v_{R_2} = K_5 / (K_3 + K_4)$$

(5.53.)

$$T_1 = 1/K_1$$

$$T_2 = 1/(K_3 + K_4)$$

$$T_3 = 1/K_5$$

$$W = X_0 \cdot l_1$$

mit

$$K_1 = K_{14i} - K_{1h}^0$$

$$\begin{aligned}
 K2 &= K_{14_i} + K_{18_i} \cdot L_2^0 \\
 K3 &= K_{Sp_h} (Sp_0 - S^0) \\
 K4 &= K_{18_i} (X_0 - A_2^0) \\
 K5 &= K_{Sp_r} + K_{Sp_h} \cdot L_2^0 \\
 K6 &= X_0^l - l_s \\
 K_{1_h}^0 &= K_{1_h} \cdot \exp(A \cdot P^0 - K)
 \end{aligned}
 \tag{5.54.}$$

(Der hochgestellte Index "0" kennzeichnet den Parameter im Arbeitspunkt.)

Nach Einführung der folgenden Beziehungen

$$XE' = XE - W$$

$$v = v_{S_1} v_{S_2} v_{S_3} v_{S_4} / \left[ (1 - v_{R_1} v_{S_1} v_{S_2}) (1 - v_{R_2} v_{S_4}) \right]$$

$$T_4 = T_1 / (1 - v_{R_1} v_{S_1} v_{S_2})$$

$$D = \frac{T_2 + T_3}{2} \sqrt{1 / (1 - v_{S_4} v_{R_2}) T_2 T_3}$$

$$T = \frac{1}{1 - v_{S_4} v_{R_2}} \sqrt{(1 - v_{S_4} v_{R_2}) T_2 T_3}$$

ergibt sich für das Gesamtübertragungsverhalten des Übertragungssystem nach Bild 5.9.

$$\frac{S}{XE'} = \frac{v}{(1 + T_4 p)(1 + 2DT_p + T^2 p^2)}
 \tag{5.55.}$$

Somit wird das Gesamtübertragungsverhalten des Einkompartimentmodells für Mechanorezeptoren durch ein Schwingungsglied mit Verzögerung erster Ordnung beschrieben.

Für das 4-Kompartiment-Transducermodell von Mechanorezeptoren bei externer Anlagerung der Rezeptorproteine erhält man das in Bild 5.10. dargestellte Übertragungssystem

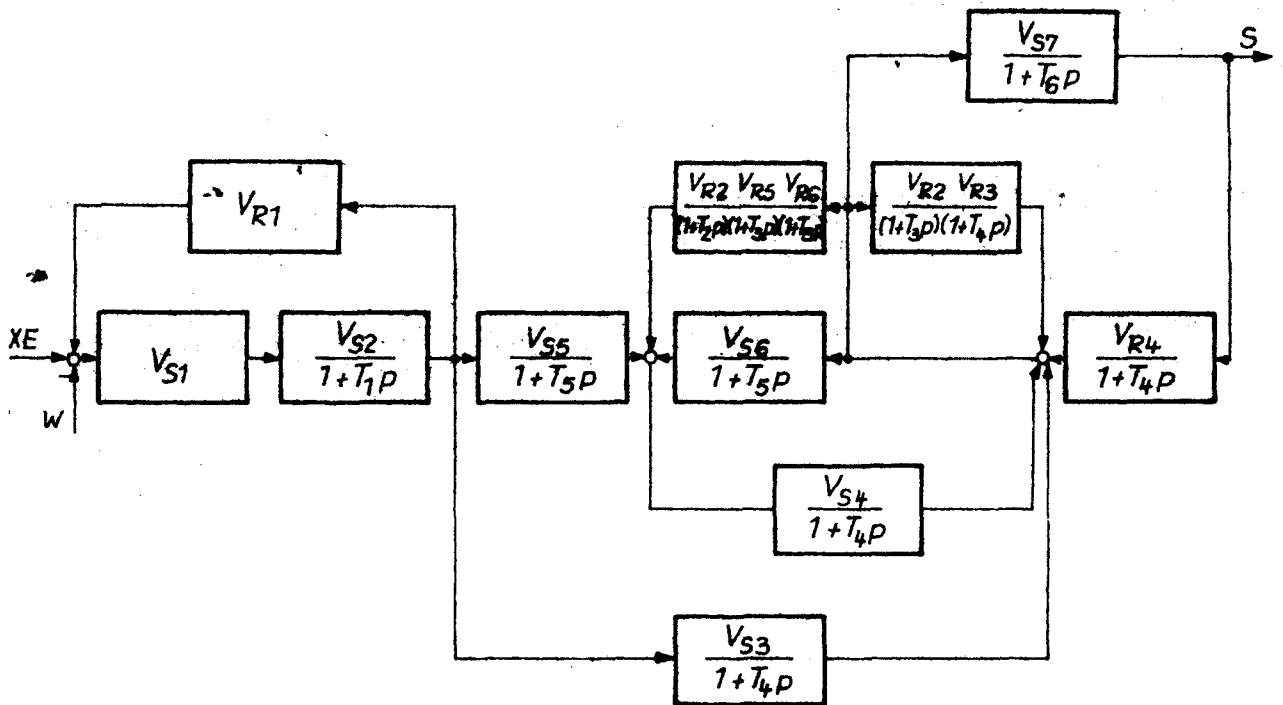


Bild 5.10.: Übertragungssystem des 4-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren bei externer Anlagerung der Rezeptorproteine in vereinfachter Form

Im System sind

$$v_{S1} = C_p \cdot A \cdot K_{1h}^0$$

$$v_{R4} = K_6/K_3$$

$$v_{S2} = I \cdot A_2^0 / K_1 \quad (I = \text{Invertierer})$$

$$v_{R5} = K_{11}/K_{10}$$

$$v_{S3} = K_2/K_3$$

$$v_{R6} = K_{44}/K_5$$

$$v_{S4} = K_{33}/K_3$$

$$T_1 = 1/K_1$$

$$v_{S5} = K_4/K_5$$

$$T_2 = 1/K_{10}$$

(5.56.)

$$v_{S_6} = K_{33}/K_5$$

$$T_3 = 1/K_9$$

$$v_{S_7} = K_6/K_7$$

$$T_4 = 1/K_3$$

$$v_{R_1} = K_8$$

$$T_5 = 1/K_5$$

$$v_{R_2} = K_{22}/K_9$$

$$T_6 = 1/K_7$$

$$v_{R_3} = K_{22}/K_3$$

$$W = X_0 \cdot l_1$$

mit

$$K_1 = K_{14_a} + K_{14_i} - K_{1_h}^0$$

$$K_2 = K_{14_i} + K_{18_i} \cdot L_2^0$$

$$K_3 = K_{22} + K_{33} + K_{Sp_h} (Sp_0 - S^0) + K_{18_i} (X_0 - A_2^0)$$

$$K_4 = K_{14_a} + K_{18_a} \cdot L_1^0$$

$$K_5 = K_{33} + K_{18_a} (X_0 - A_2^0)$$

$$K_6 = K_{Sp_h} (K_{33} - S^0)$$

(5.57.)

$$K_7 = K_{Sp_r} + K_{Sp_h} \cdot L_2^0$$

$$K_8 = \frac{l}{X_0} - l_e$$

$$K_9 = K_{11} + K_{22}$$

$$K_{10} = K_{11} + K_{44}$$

$$K_{1_h}^0 = K_{1_h} \cdot \exp(A \cdot F^0 - K)$$

(Der hochgestellte Index "0" kennzeichnet die Parameter im Arbeitspunkt.)

Die Zeit- und Dämpfungskonstanten für das Gesamtübertragungsverhalten des 4-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren sind äußerst schwer zu ermitteln. Deshalb sei das Gesamtübertragungsverhalten nur qualitativ durch die Beziehung (5.58.) angegeben.

$$\frac{S}{XE'} = \frac{v(1+T_2p)(1+T_3p)}{(1+T_7p)(1+T_8p)(1+2D_1T_9p+T_9p^2)(1+2D_2T_{10p}+T_{10p}^2)} \quad (5.58.)$$

Dabei ergibt sich  $XE'$  aus  $XE' = XE - W$

Die Zeitkonstante  $T_7$  entspricht  $T_4$  im Einkompartimentmodell.

Vergleicht man die drei aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleiteten Modelle für Mechanotransducer, die hier untersucht wurden, bezüglich ihres Übertragungsverhaltens, so gelangt man zu folgenden Ergebnissen:

Untersucht man die Pol-Nullstellen-Verteilung der Systeme, so erhält man für das Einkompartimentmodell einen reellen Pol

$$p_1 = -\delta_1 = -\frac{1}{T_4} \quad \text{und ein konjugiert komplexes Polpaar}$$

$$p_{2,3} = -\delta_E \pm j\omega_E = -D\omega_0 \pm j\omega_0 \sqrt{1 - D^2} \quad . \delta \text{ kennzeichnet Real- und } \omega \text{ Imaginärteil. } D \text{ entspricht der Dämpfung, } \omega_0 \text{ der Eigenfrequenz und } j \text{ ist die imaginäre Einheit } (j^2 = -1).$$

Ist  $\delta_1 > 3\delta_E$ , und somit der Einfluß des reellen Pols vernachlässigbar, wird das System durch die Zeit.bis zum ersten Maximum  $T_m$ , durch die Beruhigungszeit auf 5 % Schwankungen  $T_{5\%}$  und durch die maximale Überschwingweite  $\Delta h$  charakterisiert. Diese Parameter folgen bekanntlich zu

$$T_m = \pi \sqrt{1 - D^2} / \omega_0$$

$$T_{5\%} = 3 / D\omega_0 \quad (5.59.)$$

$$\Delta h = \exp(-\pi D / \sqrt{1 - D^2})$$

(Ist der Einfluß des reellen Poles nicht vernachlässigbar, so wächst  $T_R$ , während  $\Delta h$  reduziert wird.) Bemerkenswert ist, daß durch die Rückkopplung der ligandengebundenen Lipidstruktur auf die freie Ligandenkonzentration eine schnellere Anpassung der Ausgangsgröße an die neue Eingangsgröße erfolgt, als dies durch eine Verzögerung höherer Ordnung möglich wäre. Die Gefahr der Instabilität ist auszuschließen, da in der Evolution der Organismen die Frage nach Stabilitätsgarantie bedeutungsvoll ist.

Wie man an diesem Fall (gleiches gilt auch für die anderen Modellfälle) sieht, kann z.B. durch Milieuänderungen, wie der Veränderung des Ionenmilieus, zusätzlich zu den Effekten direkt auf die Permeationsprozesse, eine Beeinflussung des Verhaltens des eigentlichen Transducers durch Variation der Systemparameter und somit der Bestimmungsgrößen der Übergangsfunktion erfolgen. Derartige interessante Aspekte wurden bisher augenscheinlich nicht betrachtet.

Für das 4-Kompartiment-Transducermodell bei externaler Rezeptorprotein-Anlagerung weist die Pol-Nullstellen-Verteilung zwei reelle Pole  $p_1 = -\frac{1}{T_7}$  und  $p_2 = -\frac{1}{T_8}$ , zwei konjugiert

komplexe Polpaare  $p_{3,4} = -D_1 \omega_{01} \pm j \omega_{01} \sqrt{1-D_1^2}$  bzw.

$p_{5,6} = -D_2 \omega_{02} \pm j \omega_{02} \sqrt{1-D_2^2}$  sowie zwei Nullstellen  $p_{D1} = -\frac{1}{T_2}$

und  $p_{D2} = -\frac{1}{T_3}$  auf.

Somit erhält man für die Übergangsfunktion des Systems

$$h(t) = \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{v(p-p_{D1})(p-p_{D2})}{p(p-p_1)(p-p_2)(p-p_3)(p-p_4)(p-p_5)(p-p_6)} \right\} \quad (5.60.)$$

bzw.

$$h(t) = k_0 + k_1 e^{-p_1 t} + k_2 e^{-p_2 t} + 2/k_3 / e^{-\delta_1 t} \cos(\omega_1 t - \text{arc } k_3) + \\ + 2/k_4 / e^{-\delta_2 t} \cos(\omega_2 t - \text{arc } k_4) \quad (5.61.)$$

$\delta_1$  und  $\delta_2$  sind die Realteile der konjugiert komplexen Polpaare  $p_{3,4}$  bzw.  $p_{5,6}$ .  $\omega_1$ ,  $\omega_2$  sind die entsprechenden Imaginärteile, und die  $k_i$  kennzeichnen Konstanten.

Die Wirkungen von Nullstellen und reellen Polen sind konträr, so daß der dominierende Effekt der Ligandendiffusion oder der Rückkopplung der ligandengebundenen Lipidstruktur auf die freie Ligandenkonzentration erst nach Kenntnis der Systemparameter ermittelt werden kann. Zuzügliche interessante Interpretationen ergeben sich aus diesen Untersuchungen auch für die Geschwindigkeitsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren (siehe Abschnitt 5.5.1.3.).

(Die in der Analyse verwendeten Symbole entsprechen den in den vorhergehenden Abschnitten benutzten. Eine Erläuterung findet sich auch im Anhang A2).

### 5.5.1.3. Geschwindigkeitsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren

Bekanntlich kann man biologische Rezeptoren in drei Gruppen untergliedern. Beim proportionalempfindlichen Rezeptor wandelt der Transducer die Inputamplitude (tonischer Rezeptor). Der geschwindigkeitsempfindliche Rezeptor registriert die Änderung der Inputgröße (phasischer Rezeptor). Ein Beispiel hierfür ist das PACCLINISCHE Körperchen. Der Muskelspindelrezeptor hingegen ist sowohl geschwindigkeits- als auch proportionalempfindlich. Es werden im folgenden phasische Mechanorezeptoren bzw. Mechanorezeptoren mit phasischem Anteil betrachtet. Das differenzierende Verhalten solcher Rezeptoren kann von der Richtung des Inputs, also dem Vorzeichen der Inputenergie abhängen.

Zweirichtungs-geschwindigkeitsempfindliches Verhalten, d.h. Richtungsunabhängigkeit, konnte z.B. für Säugetier- und Amphibien-Muskelspindelrezeptoren, für Barorezeptoren und Iggo-Korpuskel nachgewiesen werden. Die Rezeptoren zeigen mit Ausnahme der Säugetiermuskelspindel Nichtlinearitäten; für symmetrische Inputs zeigen diese Rezeptoren also unsymmetrische

Outputs in Form der Aktionspotentialfrequenz bzw. dem i.a. dazu proportionalen Generatorpotential [27]. Bild 5.11. zeigt als Beispiel für richtungsunabhängiges, geschwindigkeitsempfindliches Verhalten die Frequenzantwort eines primären Muskelspindelrezeptors vom peroneus-tertius-Muskel der Katze.

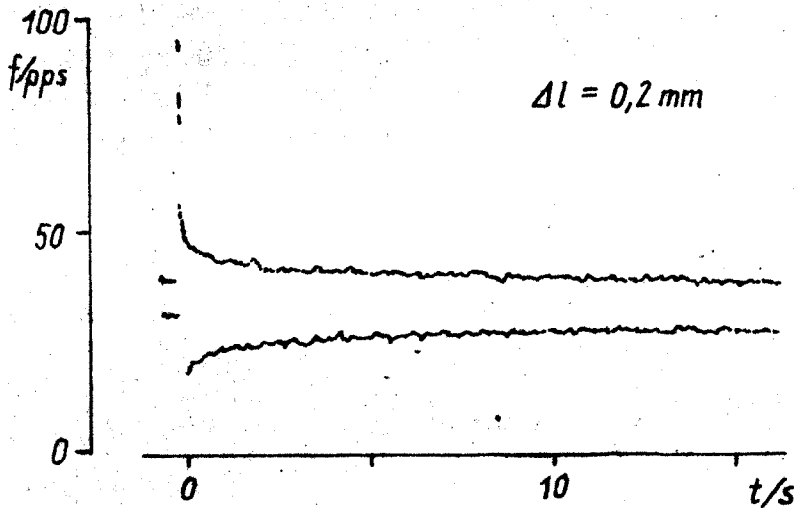


Bild 5.11.: Frequenzantwort eines primären Muskelspindelrezeptors vom peroneus-tertius-Muskel der Katze oben bei Dehnung und unten bei Entdehnung [16]

Bei sprunghörmiger Längung des Muskels zeigen Pulsfrequenz und Generatorpotential ein Überschwingen im transienten Bereich. Bei sprunghörmiger Entdehnung tritt analog ein Unterschwingen auf.

Als Beispiel für einen einrichtungs-geschwindigkeitsempfindlichen, also richtungsabhängigen Mechanorezeptor ist in Bild 5.12. der Generatorpotentialverlauf einer Muskelspindel des Frosches bei sprunghörmiger Dehnung und Entdehnung des Rezeptormuskels dargestellt.

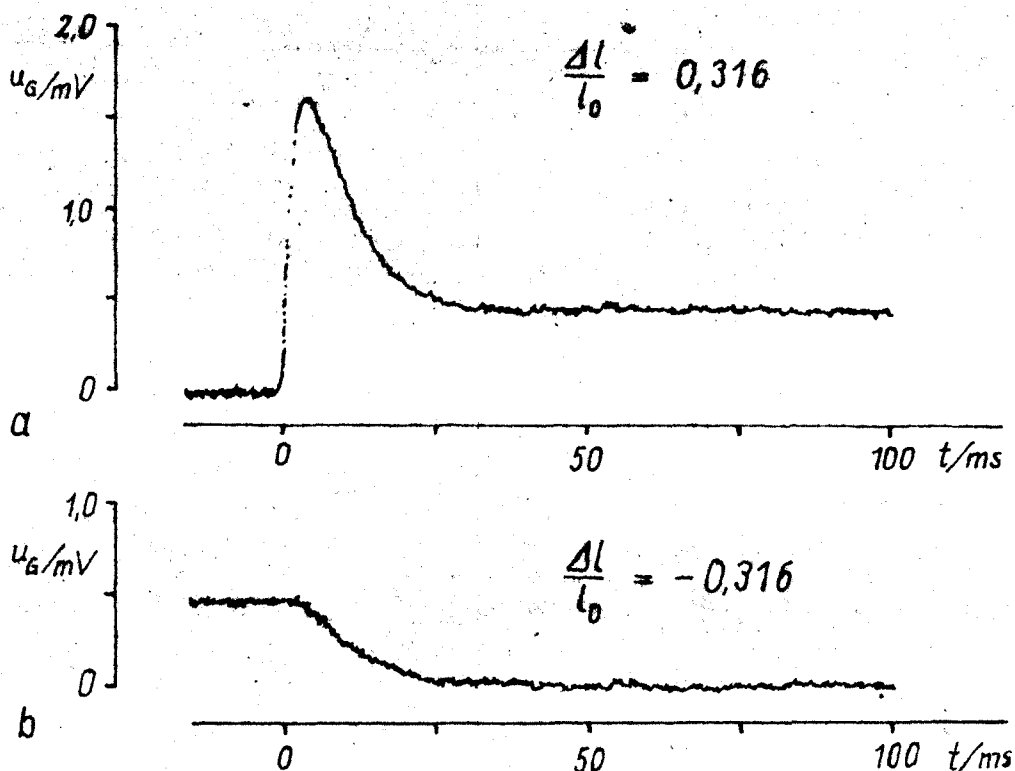


Bild 5.12.: Verlauf des Generatorpotentials einer Froschmuskelspindel bei sprungförmiger Dehnung (a) bzw. Entdehnung (b) [18]

Während bei Dehnung ein Überschwingen zu beobachten ist, läuft das Generatorpotential beim Entdehnen ohne Unterschwingen etwa mit der bei entsprechender Dehnung für das Einpegeln auf den neuen steady-state auftretenden Zeitkonstante asymptotisch gegen den neuen stationären Wert.

Die Geschwindigkeitsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren hat mehrere Ursachen, die i.a. mit unterschiedlicher Wichtung gemeinsam in Erscheinung treten. So wird eine starke differenzierende Vorverarbeitung des Rezeptorinputs in einigen Transformierstrukturen beobachtet. Ein Beispiel hierfür ist die, das markscheidlose Nerventerminal umschließende laminaire Kapsel des PACCINischen Körperchens [21], [29], [30], [31], [33]. Auch das richtungsempfindliche Verhalten des PACCINischen Körperchens resultiert im wesentlichen aus der Hüllenstruktur

mit ihrem elliptischen Querschnitt [31].

Ebenso wurden für Muskelspindeln [18], [19] und Hautrezeptoren [6] Modelle erarbeitet, die die Geschwindigkeitsempfindlichkeit dieser Rezeptoren über die mechanische Filterung des Inputs im Muskel bzw. in den umgebenden Geweben erklären.

HOUK und HENNEMAN konnten jedoch zeigen, daß beispielsweise für Sehnenrezeptoren der Anteil mechanischer Eigenschaften des Transformators als Ursache für die Geschwindigkeitsempfindlichkeit stark reduziert ist [15].

Die Kodierung des Transduceroutputs in eine Impulsfolge, also die Kodiereigenschaft des Rezeptors, bestätigte sich nur für den Dehnungsrezeptor des Krebses, nicht aber für Amphibien- und Säugetier-Muskelspindeln als Teilursache für geschwindigkeitsempfindliche Reaktionen in Mechanorezeptoren.

Es verbleiben noch die eigentliche Transducermembran und die in ihr ablaufenden Mechanismen zur Modellierung der Geschwindigkeitsempfindlichkeit und damit verbundener Richtungsabhängigkeit von Mechanorezeptoren sowie die Rückkopplung elektrisch erregbarer Membranregionen auf die Struktur-elektrische Transduktion des Rezeptors, die jedoch in diesem Abschnitt nicht betrachtet wird (siehe Kapitel 7.).

1969 entwickelt HOUK ein 3-Kompartimentmodell für den in seinem Modell ausschließlich von  $\text{Na}^+$ -Ionen getragenen Generatorstrom durch die Transducermembran unter Berücksichtigung einer elektrisch neutralen Natrium-Kalium-Austauscherpumpe [16]. Unter Voraussetzung sehr unterschiedlicher Volumina und eines nur von Kaliumionen getragenen Generatorstromes vom zytoplasmatischen Transducer-Kompartiment zur axonalen Region des Rezeptors kommt es in unmittelbarer Nähe der Transducermembran auf extrazellulärer Seite zu einer  $\text{Na}^+$ -Verdünnung und im Zytoplasma zu einer  $\text{Na}^+$ -Akkumulation, die wegen der obigen Annahmen nur durch Nachdiffundieren aus einem großen extrazellulären Kompartiment bzw. durch den aktiven Transport abgebaut werden können. Diese  $\text{Na}^+$ -Verdünnung im membranahen Raum und

die  $\text{Na}^+$ -Akkumulation im Zellinnenraum bewirken ein geschwindigkeitsempfindliches Verhalten. Unter Voraussetzung einer 100 %-elektrogenen Pumpe ergibt sich, wie man leicht sieht, ein rein phasisches Verhalten des Rezeptors.

Das in dieser Arbeit dargelegte allgemeine Transducermodell eröffnet eine weitere, bemerkenswerte Interpretation des richtungsabhängigen, geschwindigkeitsempfindlichen Verhaltens von Mechanorezeptoren. Dabei lassen sich drei Mechanismen unterscheiden.

#### 5.5.1.3.1. Grenzphasenabhängige Geschwindigkeitsempfindlichkeit

Unter der Voraussetzung, daß die thermisch induzierten Phasenübergänge in Lipidstrukturen den chemisch induzierten vergleichbar sind, kann man folgenden interessanten Mechanismus ableiten:

Bei der Diffusion niedermolekularer Stoffe durch makromolekulare Strukturen gilt für die Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten allgemein [14].

$$D = D_0 \cdot e^{\frac{-\Delta U}{RT}} \quad (5.62.)$$

Die Aktivierungsenergie  $\Delta U$  beträgt etwa 3...15 kcal/mol. Unter Berücksichtigung der Platzwechselvorgänge bei der Diffusion wird aus Gleichung (5.62.)

$$D = \nu a^2 \cdot e^{\Delta S^*/R} \cdot e^{-\Delta U/RT} \quad (5.63.)$$

bzw., da  $T\Delta S^* - \Delta U = -\Delta F^*$ ,

$$D = \nu_0 a^2 \cdot e^{-\Delta F^*/RT} \quad (5.64.)$$

In den Beziehungen ist  $\Delta S^*$  die Aktivierungsentropie,  $\nu_0$  ist die Frequenz, mit der das diffundierende Molekül in der Potentialmulde eines Platzes schwingt,  $a$  ist die mittlere Entfernung zweier Plätze, und  $\Delta F^*$  entspricht der freien Aktivierungsenergie.

Nimmt man in erster Näherung an, daß das Produkt  $v_{0_i} a_i^2 = C_i$  für einen jeweiligen Zustand  $i$  temperaturunabhängig sei, so ergibt sich für den mittleren Diffusionskoeffizient bei drei möglichen verschiedenen Zuständen entsprechenden Lipidstrukturen

$$D = \sum_{i=1}^3 n_i C_i e^{-\Delta F^*/RT} \quad (5.65.)$$

$n_i$  ist der Anteil einer Domäne an der Gesamtmembran. Da noch keine konkreten Vorstellungen über derartige Phasenübergangsmechanismen existieren, wurde eine allgemeine Beschreibung der Relationen  $n_i = n_i(T)$  in Abschnitt 5.4.1. abgeleitet.

Für den mittleren Diffusionskoeffizienten erhält man durch einfache Untersuchungen aus (5.65.) [41] bei Auftreten der Domänen "kristallin", "grenz" und "liquid" (siehe Abschnitt 5.4.1.)

$$\begin{aligned} \frac{dD}{dT} = \dot{D} = & 1/RT^2 \left[ \Delta F_{\text{krist.}} D_{\text{krist.}} \right. \\ & + n_{\text{grenz.}} (\Delta F_{\text{grenz.}} D_{\text{grenz.}} - \Delta F_{\text{krist.}} D_{\text{krist.}}) \\ & + n_{\text{liqu.}} (\Delta F_{\text{liqu.}} D_{\text{liqu.}} - \Delta F_{\text{krist.}} D_{\text{krist.}}) \\ & + (D_{\text{grenz.}} - D_{\text{krist.}}) dn_{\text{grenz.}}/dT \\ & \left. + (D_{\text{liqu.}} - D_{\text{krist.}}) dn_{\text{liqu.}}/dT \right] \quad (5.66.) \end{aligned}$$

Es gilt nun [41]

$$\begin{aligned} D_{\text{grenz.}} & > D_{\text{krist.}} \\ D_{\text{liqu.}} & > D_{\text{krist.}} \end{aligned} \quad (5.67.)$$

bzw.

$$\begin{aligned} D_{\text{grenz.}} \Delta F_{\text{grenz.}} & > D_{\text{krist.}} \Delta F_{\text{krist.}} \\ D_{\text{liqu.}} \Delta F_{\text{liqu.}} & > D_{\text{krist.}} \Delta F_{\text{krist.}} \end{aligned} \quad (5.68.)$$

Mit den in Abschnitt 5.4.1. abgeleiteten Beziehungen (5.36.) bis (5.38.) erhält man leicht den in Bild 5.13. dargestellten qualitativen Verlauf für den mittleren Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit von der Temperatur

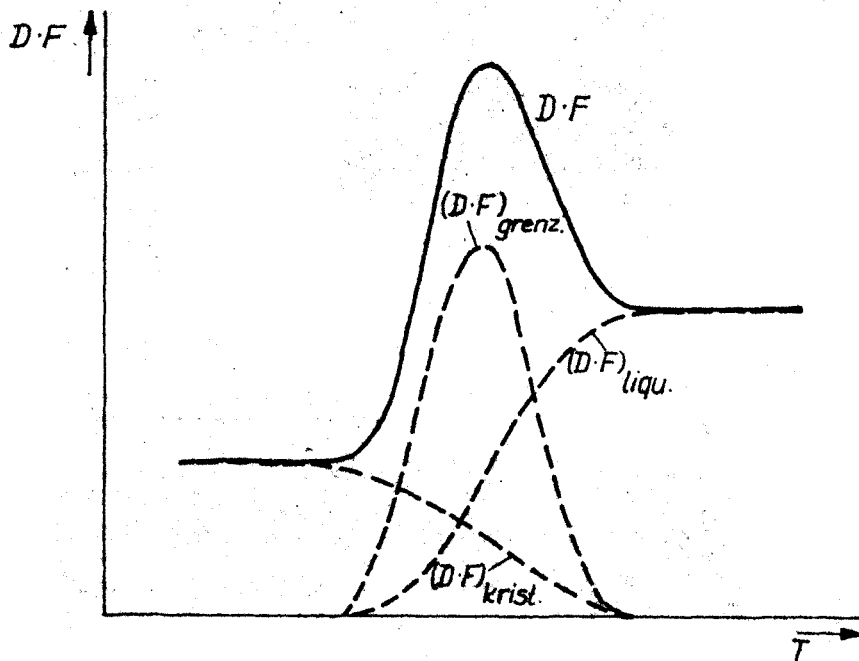


Bild 5.13.: Qualitativer Verlauf des Diffusionskoeffizienten für die Diffusion kleiner Ionen durch Lipidmembranen in Abhängigkeit von der Temperatur

Ein ähnlicher Verlauf ergibt sich für den Permeabilitätssteuerparameter als Funktion der Zeit, denn der Steuerparameter entspricht ja dem Anteil bestimmter Lipidzustände, wobei für den chemisch induzierten Phasenübergang der der Grenzstruktur beim thermotropen Übergang äquivalente Zustand ein instabiler Transientenzustand ist.

Die Wahrscheinlichkeit der zeitlichen Koinzidenz für den Transientenzustand beim Übergang in den einzelnen, auf ein Inputquantum umschaltenden Membranlipideinheiten (vergleichbar mit Monomeren bei Proteinen) wächst mit steigender Änderungsgeschwindigkeit des Inputs bei gegebener Amplitude der Inputänderung. Somit ergibt sich eine geschwindigkeitsempfindliche transiente Phase des Generatorpotentials, die richtungsabhängig ist.

Dieser theoretisch interessante, jedoch bei dem bisherigen Erkenntnisstand über Mechanismen biologischer Membranen rein hypothetische Mechanismus ist sowohl bei direkter als auch bei mittelbarer Kopplung zwischen Rezeptorproteinen und Lipidstruktur möglich.

#### 5.5.1.3.2. Ligandenakkumulation im Steuerkompartiment

Für den Fall einer Ligandenkopplung von Rezeptorproteinen und Lipiden über einen "Transmitter-Mechanismus" zeigt sich ein unter Umständen beachtlicher Anteil des Transduktionsprozesses am geschwindigkeitsempfindlichen Verhalten des Rezeptors.

Die freie kompartmentale Ligandenkonzentration im an die Rezeptorproteine angrenzenden Membrankompartiment, die Lipidstruktur und somit Membranpermeabilität steuert, wird durch folgende Prozesse beeinflusst:

- a) Durch den Transducerinput und durch Rückkopplungen von verschiedenen Transduktions-Teilmechanismen werden die Bindungs- und Dissoziationsprozesse der Liganden an die Rezeptorproteine gesteuert.
- b) Zufluß und Abfluß der Liganden hängen von ihren Diffusionskoeffizienten und den variierenden Konzentrationsgradienten ab.
- c) Die Lipidstrukturen binden oder dissoziieren bei den im Transduktionsprozeß ablaufenden Konformations- und/oder Phasenübergängen Liganden.
- d) Es sind weitere Wechselwirkungen zwischen Liganden und anderen Membranbestandteilen möglich, wobei die freie Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment beeinflusst wird.

So konnte mit linearisierten Mechanotransducermodellen, die aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleitet wurden, im vorhergehenden Abschnitt gezeigt werden, daß durch die Wechselwirkungen infolge der Rückkopplung der ligandengebundenen Lipidstrukturen auf die freie Ligandenkonzentration und der

Liganden-Diffusionsprozesse für bestimmte Systemparameterbereiche eine inputgeschwindigkeitsempfindliche Transientenphase des permeabilitätssteuernden Parameters und somit des Generatorpotentials auftritt.

#### 5.5.1.3.3. Rückkopplung der Rezeptorproteinmatrix auf die mechanischen Transducermembranparameter

Setzt man voraus, daß der erregte Zustand B der Rezeptorproteine, der eine andere (z.B. niedrigere) Affinität seiner Ligandenbindungsspitze zum spezifischen Liganden aufweist, eine größere Einheitenlänge der Rezeptorproteinstruktur in Dehnungsrichtung als die Rezeptorproteineinheiten im Ruhezustand A aufweist,<sup>7)</sup> so ergibt sich durch Übergänge in der Rezeptorproteinstruktur auch bei rein elastischem Verhalten der restlichen, die Rezeptorproteine koppelnden Transducermembran ein geschwindigkeitsempfindliches PD-Verhalten des Transducers. Zusätzlich treten auch andere Komponenten (siehe obige Mechanismen) auf.

#### 5.5.2. Stationäres Verhalten des Modells -

Verallgemeinerte Input-Output-Beziehungen und mögliche Unterschiede in den Transduktionsmechanismen verschiedener Rezeptoren auf der Basis des allgemeinen Transducernmodells

Nachdem in den vorhergehenden Abschnitten das allgemeine membranstrukturbezogene Modell für den Transduktionsmechanismus in biologische Rezeptoren dargelegt wurde, sollen nun das stationäre Verhalten des Modells untersucht und mögliche, außerhalb der Rezeptorproteinstruktur lokalisierte Unter-

---

7) Neueste Untersuchungen [45] an uniterminalen und multiterminalen mechanosensorischen Arthropoden-Neuronen unterstützen diese plausible Voraussetzung durch den Nachweis, daß die Annahme einer Kompression der Nervenendigungen bei Insekten-Mechanorezeptoren entgegen früheren Ansichten nicht aufrechterhalten werden kann, sondern daß eine Dehnung der Transducermembran auftritt.

schiede im Transduktionsmechanismus verschiedener Rezeptortypen auf der Grundlage des allgemeinen Transducermodells aufgezeigt werden.

Dabei empfiehlt es sich, analog zur Ableitung des allgemeinen Modells die einzelnen Schritte der Transduktion getrennt zu analysieren und die verschiedenen Möglichkeiten der Kopplung sowie der Behandlung der Phasenumwandlung in den Lipiden in einer Fallunterscheidung zu untersuchen.

Bei Beschränkung auf zwei mögliche Zustände A und B der Rezeptorproteinstruktur, wobei B dem erregten Zustand entspricht, folgt für die stationäre Input-Output-Relation der Rezeptorproteinstruktur  $B = B(X)$  aus Gleichung (5.43)

$$B = B_0 / (1 + K \cdot \exp(-2X)) \quad (5.69.)$$

wobei  $K = K_2 / K_1$ .

In der Beziehung (5.69.) bedeuten

- B - Konzentration an Rezeptorproteineinheiten im Zustand B
- $B_0$  - Gesamtkonzentration an Rezeptorproteineinheiten
- $K_1, K_2$  - Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückumwandlung
- X - Stimulusenergie oder eine ihr direkt proportionale Variable.

Im Abschnitt 7. werden simulierte stationäre Stimulus-Generatorpotential-Kurven angegeben und mit experimentellen Ergebnissen verglichen.

Da ein geschlossener Ausdruck für das stationäre Verhalten eines biologischen Transducers nach den beiden ausführlichen Modellen für die externale bzw. internale Rezeptorproteinanlagerung (siehe Abschnitt 5.5.1.1.) äußerst unübersichtlich wird, sollen für eine Grobdiskussion verschiedener möglicher Transduktionsmechanismen und einen Vergleich mit bisher in der Literatur veröffentlichten, sämtlich empirisch gewonnenen Beziehungen einige vereinfachende Annahmen getroffen werden:

1. Die Affinitätsunterschiede der im Modell diskutierten Liganden zu den Ligandenbindungssitzen der Rezeptorproteine in den beiden Zuständen seien so groß, daß  $B \sim L$  ( $L$  entspricht der freien Ligandenkonzentration).
2. Die Ligandenfluxe durch die Membran seien auch stationär durch die über die Rezeptorproteinkonformation gesteuerte freie Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment bestimmt. Diese Annahme ist für biologische Objekte unter physiologischen Bedingungen i.a. gut erfüllt, da lokale Konzentrationsveränderungen im relevanten Zeitraum die dominierende Rolle spielen.
3. Lipidphasen- und -konformationsübergänge folgen dem 2-Zustände-Modell.

Das stationäre Verhalten des eigentlichen Transducers von der Inputaufnahme bis zur Ableitung des permeabilitätssteuernden Parameters soll für die im Abschnitt 5.2.2. der allgemeinen thermodynamischen Analyse erarbeiteten möglichen Kopplungsmechanismen für beide Transduktionsschritte wiederum getrennt behandelt werden.

1. Für den Fall der Kopplung zwischen Proteinen und Lipiden über intermolekulare Wechselwirkungen ergibt sich im einfachsten Fall für den permeabilitätssteuernden Parameter  $S$  in normierter Darstellung leicht

$$\frac{S}{S_{\max}} = \frac{1 + K_1 \exp(-2X_0)}{1 + K_1 \exp(-2X_0 / (1 + K_2 \exp(-2X)))} \quad (5.70.)$$

In Gleichung (5.70.) entspricht  $X_0$  der Gesamtkonzentration an Rezeptorproteinen,  $K_1$  und  $K_2$  sind die Gleichgewichtskonstanten für den Übergang vom erregten zum Ruhestand für Lipide bzw. Proteine.  $X$  entspricht der Inputenergie oder einer ihr direkt proportionalen Variablen.

2. Analog erhält man für die mittelbare Kopplung zwischen Rezeptorproteinen und Lipiden über einen als Transmittler wirkenden Liganden

$$\frac{S}{S_{\max}} = \frac{1 + K_1/X_0}{1 + K_1/X_0(1 + K_2 \exp(-2X))} \quad (5.71.)$$

Dabei kennzeichnet  $K_1$  die Gleichgewichtskonstante der Dissoziation zwischen dem Liganden und Lipiden. Die Bedeutung der übrigen Symbole entspricht der im Fall 1.

3. Erfolgt die Kopplung zwischen Rezeptorproteinen und Lipiden z.B. über ein als Koppelmolekül wirkendes globuläres Protein, wobei die Kopplung Rezeptorprotein-Koppelmolekül durch eine lineare Reaktion und die Steuerung der Lipidkonformation über intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Lipiden und Koppelmolekülen beschrieben werden, erhält man für den permeabilitätssteuernden Parameter in bezogener Darstellung

$$\frac{S}{S_{\max}} = \frac{1 + K_0 \exp(-K_3)}{1 + K_0 \exp(-K_3/(1 + K_2 \exp(-2X)))} \quad (5.72.)$$

mit  $K_3 = 2C_0/(1 + K_1/X_0)$

$C_0$  bezeichnet die totale Koppelmolekülkonzentration. Die Bedeutung der anderen Größen entspricht der in den Punkten 1. und 2.  $K_0$  ist die Gleichgewichtskonstante der Wechselwirkung zwischen globulären Proteinen und Lipiden.

Im Zusammenhang mit der Aufklärung von Transducermechanismen wurde früher schon vielfach der Versuch unternommen, Input-Output-Relationen für das qualitative und quantitative Verhalten von peripheren sensorischen Neuronen anzugeben und die Ergebnisse zu verallgemeinern [10], [27], [48], [49], [55]. Beispiele sind das WEBER-PECHNER-Gesetz [10] und die Potenzbeziehung der Psychophysik von STEVENS [48], [49].

Diese empirischen Input-Output-Beziehungen und die daraus resultierenden Verallgemeinerungen sind i.a. aus reinen

Approximationen experimenteller Daten (Regressionsanalysen) [23], [48], [49], [55] bzw. über eine ebenfalls empirisch aufgestellte elektrische Ersatzschaltung [27], [28], [31] gewonnen worden. Ebenso wie bei der Erarbeitung von Transducermodellen wurden physikalische Fakten und neuere Erkenntnisse von der Membranstruktur nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt.

LOEWENSTEIN gab für die Input-Output-Beziehung des PACCINI'schen Körperchens auf der Basis eines elektrischen Modellnetzwerkes folgenden Ausdruck an [28]

$$V = \frac{E b x}{bx + 1} \quad (5.73.)$$

In der Gleichung bezeichnen  $V$  das Rezeptorpotential,  $E$  das Membran-Ruhepotential,  $x$  den erregten Anteil an der Membranfläche und  $b$  eine Konstante, für die gilt

$$b/(b+1) = V_{\max}/E \quad (5.73a)$$

Jedoch beschreibt die Beziehung (5.73.) nur ungenau die Intensitätscharakteristik des PACCINI'schen Körperchens, es sei denn, es besteht eine nichtlineare Beziehung zwischen  $x$  und Stimulusintensität [55].

Ähnliches gilt für das allgemeinere "Self-Shunting-Modell" von LIPETZ [27], das auf zur Beziehung (5.73.) äquivalente Ausdrücke führt. Kürzlich entwickelte ZWISLOCKI [55] über eine empirische, systematische Ableitung aus experimentellen Befunden eine allgemeine Rezeptor-Intensitätscharakteristik. Danach integriert der Transducer zunächst linear eine energieproportionale Variable und führt dann eine Transformation nach einer Potenzfunktion durch. Die allgemeine Funktion ZWISLOCKI's ist in der Gleichung (5.74.) dargestellt:

$$E(S) = E_D(S) + E_0 = E_m \left[ 1 - e^{-(E_0/E_m)(1+S/N_I)^{\theta}} \right] \quad (5.74.)$$

Dabei bedeuten

- $E(S)$  - totales mittleres Rezeptorpotential
- $E_D(S)$  - totales mittleres Rezeptorpotential abzüglich der mittleren spontanen Aktivität (Rauschen)
- $E_0$  - mittlere spontane Aktivität (Rauschen)
- $E_m$  - maximales mittleres Rezeptorpotential
- $S$  - Stimulusenergie oder eine ihr direkt proportionale Variable
- $N_I$  - innere Rauschenenergie oder eine ihr direkt proportionale Variable
- $\theta$  - Exponent,  $\approx 0.5$  bzw. für gustatorische Rezeptoren 1.0

Auch die Beziehung (5.74.) stellt einen letztlich von strukturellen Überlegungen losgelösten Ausdruck dar.

Die aus dem in dieser Arbeit dargestellten allgemeinen, membranstrukturbezogenen Transducermodell für verschiedene Kopplungs- und Strukturbedingungen abgeleiteten stationären Input-Output-Relationen stimmen bei vernünftiger Wahl der Modellparameter (Messwerte liegen i.a. nicht vor) gut mit experimentellen Ergebnissen für verschiedene Rezeptoren mit inputgesteuerter passiver De- bzw. Hyperpolarisation überein (siehe Kapitel 7.).

Ebenso stimmen die Gleichungen (5.70.) bis (5.72.) für verschiedene Fälle des allgemeinen Transducermodells, die zum Vergleich mit bisherigen stationären Intensitätscharakteristiken durch vereinfachende Annahme von der relativ unübersichtlichen allgemeinen Darstellung auf geschlossene Ausdrücke reduziert wurden, in zufriedenstellender Weise mit experimentellen Befunden überein. Simulation und Vergleich mit Meßdaten sind ebenfalls in Kapitel 7. aufgeführt.

## 6. DIE STRUKTUR-ELEKTRISCHE TRANSDUKTION IN DER TRANSDUCER-MEMBRAN BIOLOGISCHER REZEPTOREN

Alle Prozesse sind, wenn man sie bis auf die atomare Ebene hinunter verfolgt, letztlich mit elektrischen Phänomenen verknüpft. Untersuchungen des Elektronentransporters in organischen Halbleitern und biologisch relevanten Makromolekülverbindungen zeigten, daß das Charakteristikum organischer Verbindungen mit großer elektrischer Leitfähigkeit das Vorhandensein einer konjugierten Struktur, d.h., das alternierende Auftreten von Einfach- und Doppelbindungen ist. Die meisten der bekannten funktionellen Moleküle der Natur sind vollständig oder teilweise konjugierte Systeme. Derartige biologisch aktive Verbindungen sind z.B. die Cytochrome, Chlorophyll-a, Luciferin, Pteridin, Phycobiline, Porphyrine, Quinone - alles Materialien, die in der Struktur der gut untersuchten Klasse organischer Halbleiter, den Phthalocyaninverbindungen, ähneln. Die Elektronenleitung basiert auf  $\pi$ -Elektronen, die zwischen der konjugierten Struktur delokalisiert werden. In Proteinen, die aus einer oder mehreren Polypeptidketten bestehen, wie z.B. die Rezeptorproteine, erfolgt die  $\pi$ -Elektronen-Delokalisierung zwischen den individuell konjugierten "N - C = O"-Gruppen der Proteinmatrix durch die Herausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Polypeptidketten oder -ketten-teilen. Da die die konjugierte Struktur der Proteine stabilisierenden Bindungskräfte wesentlich stärker sind, als die recht schwachen VAN-DER-WAALS-Kristallkräfte beispielsweise in dem organischen Halbleiter Anthracen, ergeben sich für Proteinstrukturen im Vergleich zu Anthracen breitere Valenz- und Leitungsbänder [34], [48]. Beim Prozeß der Elektronenleitung, aber auch bei externer Beeinflussung, also Änderung der thermodynamischen Zustandsgrößen, erfährt das Proteinsystem Konformationsänderungen, die ihrerseits Energiebänder und somit die Elektronenleitung beeinflussen und den Elektronenfluß steuerbar gestalten. Derartige Prozesse spielen bei der Energiewandlung in der respiratorischen Kette der

Mitochondrien, der auf Nahrungsbasis arbeitenden dezentralisierten "Kleinstkraftwerke" im Organismus, beim aktiven Transport durch Membranen, wahrscheinlich für potentialabhängige Konformationsübergänge in Membranstrukturen erregbarer Membranen sowie für Wirkung und Kopplung von funktionellen Membranbestandteilen (z.B. Rezeptorproteinen) eine Rolle [39]. Versuche, Membranprozesse unter Beachtung derartiger atomarer Details z.B. bei der Behandlung von Konformationsänderungen über erweiterte Dipol-Modelle [2], [29] zu betrachten, sind, da sie z.Z. auch nicht in der im allgemeinen Transducermodell integrierten und in der übergeordneten Struktur analysierten Form experimentell ausreichend verifizierbar sind, gegenwärtig kaum fruchtbar. Nach einer experimentellen Abarbeitung der im allgemeinen Transducermodell entwickelten Stufen dürften diese Prozesse jedoch - vor allem hinsichtlich einer technischen Nutzung biologischer Prinzipien - stark an Bedeutung für die Charakterisierung von Transduktionsmechanismen bei der Informationsverarbeitung in der belebten Natur gewinnen. Die oben angesprochene Gruppe elektrischer Phänomene soll in der nachfolgenden Behandlung aber unberücksichtigt bleiben. Hier interessieren vorläufig nur elektrische Vorgänge, die mit dem Ionentransport durch die Membran und das angrenzende Milieu verbunden sind. Derartige Vorgänge sind Änderungen in der Milieukonzentration und in der Leitfähigkeit der Membran für verschiedene Ionen, sowie die daraus resultierenden Änderungen im Membranpotential. Es gilt nun, die komplexen Transportvorgänge durch eine geeignete Modelldarstellung zu beschreiben.

#### 6.1. Der passive Ionentransport durch Membranen

Die als Ladungsträger fungierenden wasserlöslichen Ionen werden passiv entlang ihres Konzentrationsgradienten durch die die eigentliche Permeationsbarriere bildende hydrophobe Lipidregion der Membran transportiert. Über den Mechanismus des Ionentransports durch biologische Membranen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten unter Stützung auf synthetische

Modellsysteme bekannten strukturellen Aufbaus eine kaum überschaubare Zahl von Arbeiten veröffentlicht.

Alle diese Modelle können prinzipiell einer der folgenden beiden Gruppen zugeordnet werden:

a) Transport durch permeationsbegünstigende Regionen oder Strukturen der Membran.

Derartige Regionen oder Strukturen können proteinausgekleidete Lipidporen bzw. transmembrane Proteinstrukturen (z.B. die biologisch interessanten Granicidin-A-Channel) [17], [25], [27], [44-46], transmembran aneinandergereihte fixe Sitze [1], [8], [40], oder tubuläre bzw. micelläre Lipidstrukturen im weitesten Sinne sein [28], [23]. Da diese Strukturen einen gewissen "Transportpfad" darstellen, werden sie i.a. unter der Bezeichnung "Kanalstruktur" zusammengefaßt.

b) Transport über einen fettlöslichen Träger-Ion-Komplex.

Über Versuche mit synthetischen Modellsystemen konnten Makromoleküle ermittelt werden, die als Ionenträger wirken. Derartige Träger sind z. B. die makrozyklischen Antibiotika Nonactin, Monactin, Dinadin und Trinadin [11], [27], [41] sowie das Valinomycin [26].

Reine Diffusionsmodelle dürften wegen der nachgewiesenen Heterogenität biologischer Membranen [7], [12] - Relaxationsanalysen führten für biologische Membranen auf Redistributionszeiten in der Größenordnung von  $\leq 10 \mu\text{s}$ , was einer Ionenbeweglichkeit von ungefähr  $> 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{Vs}$  und somit einem Anteil von ca. 1 % der Membranfläche am Ionentransport entspricht - kaum für exaktere Beschreibungen hinsichtlich des Mechanismus geeignet sein [7].

Während die bei (biologischen) Membranen beobachtete Selektivität für verschiedene Ionen [3] mit der Träger-Hypothese durch die Annahme unterschiedlicher Gleichgewichtskonstanten der Bindung der Ionen an die Trägermoleküle für die jeweiligen Ionen leicht erklärbar sind, sind bei Kanalstrukturen

wesentlich kompliziertere Mechanismen zu berücksichtigen. So können negative Ladungen in der Membran zu einer geringeren Anionpermeabilität führen [10], [42].

Neben Ladungswechselwirkungen spielt die Geometrie der Kanalstruktur für die Ionenselektivität der Membran eine wesentliche Rolle [23]. Der Einfluß anderer Ionen bzw. Moleküle ist für beide Hypothesen u.a. auf kompetitive und/oder nicht-kompetitive Hemmreaktionen zurückzuführen [10].

### 6.1.1. Mathematische Beschreibung des passiven Ionentransportes durch Membranen

Bei der mathematischen Beschreibung des Ionentransportes durch Membranen geht man zweckmäßigerweise von einem einfachen Elektrodifusionsmodell aus [4]. Unter den im nächsten Abschnitt angegebenen Voraussetzungen bezüglich des Gültigkeitsbereiches lassen sich sowohl Modelle mit Kanalstrukturen als auch Trägermodelle durch ein einfaches Elektrodifusionsmodell darstellen, wobei Modifikationen leicht möglich sind.

Die Diffusion, also der Prozeß der Einstellung von Konzentrations-Gleichgewichtsverteilungen innerhalb der Phasen, hängt von den äußeren Kräften und dem Temperaturgradienten im Phasenübergangsbereich als Funktion des Ortes und der Zeit ab. Somit kann man für die zeitliche Änderung der Konzentration der  $v$ -ten, Ionenart in Abwesenheit äußerer Kräfte und eines Temperaturgradienten nach Linearisierung folgende partielle Differentialgleichung angeben: <sup>1)</sup>

$$\frac{\partial c_v}{\partial t} = b_v \nabla (K_1 \nabla c_v + K_2 \frac{\nabla P}{P} + K_3 \frac{\nabla T}{T} + z_v F c_v \nabla \psi) \quad (6.1.)$$

$$v = 1, 2, \dots$$

1) Gleichung 6.1. beschreibt den allgemeinen linearisierten Fall der Diffusion analog der Gleichung 5.1. der thermodynamischen Analyse des Steuersystems. In Übereinstimmung mit Vereinfachungen in der Behandlung des permeabilitätssteuernden Systems bei bestimmten Stimulation können Einflußgrößen vernachlässigt werden.

Bei konstanter Temperatur ergibt sich dann aus (6.1.)

$$\frac{\partial c_v}{\partial t} = b_v \operatorname{div} (RT \operatorname{grad} c_v + c_v \bar{v} \operatorname{grad} P - z_v F c_v \mathcal{E}) \quad (6.2.)$$

$v = 1, 2, \dots$

mit

$$\mathcal{E} = \operatorname{grad} \varphi \quad \text{und} \quad \operatorname{div} \mathcal{E} = \frac{\rho}{\epsilon} = \sum_v z_v c_v \quad (6.3.)$$

In den Gleichungen (6.1.) bis (6.3.) entsprechen  $c_v$  der Konzentration der  $v$ -ten Ionenart,  $P$  dem Druck,  $\bar{v}$  der mittleren Teilchengeschwindigkeit,  $R$  der universellen Gaskonstanten,  $z$  der (vorzeichenbehafteten) Ladungszahl der Ionen,  $F$  der FARADAY-Konstanten,  $\varphi$  dem elektrischen Potential,  $b_v$  der Beweglichkeit der  $v$ -ten Ionenart,  $e$  der Elementarladung und  $\epsilon$  der Dielektrizitätskonstanten.  $K_i$  sind Konstanten bzw. Funktionen.

Es ist üblich, eine Membran unendlich großer Ausdehnung anzunehmen und die Betrachtung auf den eindimensionalen Fall mit der Ortsvariablen senkrecht zur Membranoberfläche zu beschränken. Für stationäre Verhältnisse ergibt sich dann mit  $E = |\mathcal{E}|$  für die durch den Transport der Ionenart  $v$  hervorgerufene Stromdichte  $s_v$  zu

$$s_v = -Fz_v b_v \left( \frac{RT}{F} \frac{\partial c_v}{\partial x} + c_v \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) \quad (6.4.)$$

Die  $v$ -te Ionenart kann dabei durch  $v$  verschiedene Kanal- bzw. allgemein Transportstrukturen transportiert werden, die sich in ihren Permeabilitätsparametern für die entsprechende Ionenart unterscheiden.

Durch Integration und Umstellen erhält man für die Stromdichte aus der  $v$ -ten Ionenart durch die  $v$ -te Transportstruktur

$$s_v^I = b_v^I \frac{RT}{F} \frac{-I \exp\left(\frac{\varphi^I z_v F}{RT}\right) - \frac{II}{c_v} \exp\left(\frac{\varphi^{II} z_v F}{RT}\right)}{\int_0^d \exp\left(\frac{\varphi(x) z_v F}{RT}\right) dx} \quad (6.5.)$$

$\bar{c}_v^I$  und  $\bar{c}_v^{II}$  sind dabei die Grenzflächenkonzentrationen der  $v$ -ten Ionenart in der Phase I bzw. II.  $\varphi^I$  und  $\varphi^{II}$  kennzeichnen die entsprechenden Potentiale, während  $\varphi(x)$  den Potentialverlauf durch die Membran der Dicke  $\delta$  beschreibt.

Die Beziehung zwischen den Grenzflächenkonzentrationen  $\bar{c}_v^I$ ,  $\bar{c}_v^{II}$  und "bulk"-Konzentrationen  $c_v^I$  bzw.  $c_v^{II}$  geben die folgenden Gleichungen wieder

$$\begin{aligned} \bar{c}_v^I &= c_v^I \beta_v^v \exp\left(\frac{z_v F}{R T} (\varphi_{\infty}^I - \varphi^I)\right) \\ \bar{c}_v^{II} &= c_v^{II} \beta_v^v \exp\left(\frac{z_v F}{R T} (\varphi_{\infty}^{II} - \varphi^{II})\right) \end{aligned} \quad (6.6.)$$

$\varphi_{\infty}^I$  und  $\varphi_{\infty}^{II}$  sind die "bulk"-Potentiale in der Phase I bzw. II.  $\beta_v^v$  ist der sogenannte "Teilnahmekoeffizient" für die  $v$ -te Ionenart zwischen der Lösung und der  $v$ -ten Transportstruktur [3], [11], [19].

Bezeichnet man mit  $u = \varphi_{\infty}^I - \varphi_{\infty}^{II}$  die Potentialdifferenz zwischen den beiden durch die Membran getrennten Lösungen und setzt entsprechend den Verhältnissen in Rezeptor- und Neuronzellen  $\varphi_{\infty}^{II} = 0$ , so ergibt für die totale passive Stromdichte in  $v$  Kanalstrukturen, die durch  $v$  Ionenarten hervorgerufen wird:

$$s_{\text{pass}} = \frac{R T}{F} \sum_v \sum_v b_v^v \beta_v^v \frac{c_v^I - c_v^{II} \exp(-\frac{z_v F u}{R T})}{\int_0^{\delta} \exp(\frac{z_v F \varphi(x, u)}{R T}) dx} \quad (6.7.)$$

Eine für viele praktische Fälle ausreichende Approximation stellt die Annahme dar, daß das Potential linear von  $x$  abhängt, d.h., die Feldstärke innerhalb der Membran konstant ist und die Spannungsabfälle an den Grenzschichten vernachlässigbar sind. Damit folgt aus der Gleichung (6.7.) die von GOLDMAN eingeführte Konstant-Feld-Beziehung.

$$s_{\text{pass}} = \frac{uF^2}{RT} \sum_v \sum_v P_v^V \frac{c_v^I - c_v^{II} \exp(-\frac{z_v Fu}{RT})}{1 - \exp(-\frac{z_v Fu}{RT})} \quad (6.8.)$$

wobei sich die Permeabilität  $P_v^V$  zu

$$P_v^V = \frac{b_v^V \beta_v^V}{\delta} \frac{RT}{F} \quad (6.9.)$$

bestimmt [4].

Die Permeabilitäten der Transportstrukturen sind Funktionen des Membranzustandes, gekennzeichnet durch einen Zustandsvektor Z:

$$P_v^V = P_v^V(Z) \quad (6.10.)$$

Berücksichtigt man, daß der die Permeabilitätsparameter bestimmende Membranzustand durch Gittertyp bzw. Gittertypverteilung festgelegt wird, läßt sich die Permeabilität des v-ten Kanal für die v-te Ionenart bei Beachtung der Untersuchungen in Abschnitt (5.4.) in der Form

$$P_v^V = P_v^V(S) \quad (6.11.)$$

darstellen.

Stark ionenspezifische Transportmechanismen, wie z.B. Ionenaustauschermodelle lassen sich für unsere Betrachtungen ebenfalls durch Beziehung (6.7.) beschreiben, wobei die Modellspezifität in die Permeabilität und u.U. in das Integral im Nenner der Gleichung eingeht.

Für die Beeinflussung der Permeabilitätsparameter durch die über den Transducerinput induzierten Gittertypänderungen in der Membran sind für die möglichen Transport- und Steuermechanismen beim passiven Ionentransport durch die Membran folgende physikalische Interpretationen möglich:

#### 1. Steuerung der Transportstruktur-Dichte.

Für fixe, selbstverständlich statistisch schwankende und Translationen unterworfenen Transportstrukturen, ent-

spricht der Fall der Steuerung (Erzeugung, Auslöschung) der Anzahl von Kanalstrukturen oder freien Austauschersitzen, also der Steuerung (Erhöhung, Verringerung) der effektiv am Ionentransport beteiligten Membranfläche. Analog entspricht bei Trägermechanismen die Steuerung der Transportstruktur-Dichte einer Veränderung freier Träger.

2. Steuerung der effektiv wirksamen Ionenkonzentration.

Hierunter fällt die Veränderung der Teilnahmekoeffizienten bzw. bei fixen und mobilen Austauschersitzen Veränderungen der Gleichgewichtskonstanten der Bindung für die verschiedenen Ionenarten.

3. Steuerung der Ionenbeweglichkeiten.

Die Beweglichkeiten von Ionen in Kanälen und auch die Beweglichkeiten von Ion-Träger-Komplexen durch die Lipidregion hängen von der Struktur der Membran ab und können durch  $S$  verändert werden.

6.1.2. Gültigkeitsbereich des Elektrodifusionsmodells zur Beschreibung des passiven Ionentransportes durch Membranen

Die Einschätzung des Elektrodifusionsmodells als hinreichend exakte Möglichkeit für die Beschreibung des realen Ionentransportes durch Membranen muß in erster Linie folgende beiden Probleme berücksichtigen:

1. Welchen Einfluß hat der Ionenflux auf den Potentialverlauf durch die Membran?

Unter welchen Bedingungen gilt das Elektrodifusionsmodell bei Auftreten eines Nettostromes?

2. Inwieweit sind die Ionen-Grenzflächenkonzentration hinreichend genau durch "bulk"-Konzentrationen gemäß Gleichung (6.6.) festgelegt?

Untersuchungen von MICHAELIS, der für ein Elektrodifusionsmodell Potential- und Konzentrationsverlauf als Funktion des Ortes unter Stromzufluß analysierte und eine asymptotische /

Lösung der HEINSP-PLANCK- und POISSON-Gleichungen angab [30], zeigten, daß unter normalen physiologischen Bedingungen der Feldverlauf im Elektrolyten durch den Stromzufluß nur unwesentlich beeinflusst wird, die Beschreibung mittels Elektrodifusionsmodell also auch bei nicht verschwindendem Nettostrom durch die Membran hinreichend genau ist. Verzerrungen des Feldverlaufes durch den Strom wachsen dabei mit steigender Nettostromdichte und fallender Gesamtkonzentration der den Stromzufluß bewirkenden Ionenart. Die Analyse wurde unter Voraussetzung konstanter Dielektrizitätskonstanten, konstanter Ionenbeweglichkeit in Lösung und konstanter Aktivitätskoeffizienten durchgeführt. Messungen von GLÄSER und Mitarbeitern [20], [47] in Erythrocytenmembran-Emulsionen ergaben jedoch, daß sich die Beweglichkeit von Kalium- und Natriumionen in der Nähe einer Membranoberfläche u.a. als Folge von Oberflächenladungen ändert.

Die Tatsache, daß sich die Ströme durch die einzelnen Transportstrukturen praktisch nicht gegenseitig beeinflussen [24], unterstreicht, daß es in den Membrantransportstrukturen kaum zu einer Ionenakkumulation und somit kaum zu einer Beeinflussung des Feldverlaufes in der Membran kommt. Eine theoretische Analyse des Ionenkonzentrationsprofils und des Potentialverlaufes senkrecht zur Zellmembran [9] unterstützt dieses durch die Resultate, daß die Verbiegungen von Konzentrationsprofil und Potentialverlauf für elektrisch neutrale Membranen mit einer relativ geringen Anzahl diskreter Diffusionssitze niedriger Dielektrizitätskonstante und einem mittleren Verhältnis Membrandicke zu Membran-Dielektrizitätskonstante  $> 10 \text{ \AA}$  im Vergleich zum homogenen Elektrodifusionsmodell praktisch vernachlässigbar sind. Für ein Verhältnis Membrandicke / Membran-Dielektrizitätskonstante  $< 10 \text{ \AA}$  bzw. bei einer großen Anzahl kleiner Diffusionssitze wächst hingegen der durch die vorgeschlagene Modellbehandlung auftretende Fehler.

Unter Berücksichtigung aller dieser Untersuchungen bei der Betrachtung realer Membranen läßt sich ein stromabhängiger

Zusammenhang zwischen dem Potentialabfall über der eigentlichen Membran und der Potentialdifferenz zwischen den durch die Membran getrennten "bulk"-Lösungen angeben. Ähnliches gilt unter physiologischen Bedingungen auch für die Beziehung zwischen "bulk"-Konzentration und Ionenkonzentration, an der Membranoberfläche zumindestens für die maßgebend am Ladungstransport beteiligten Ionen  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$ . Das Elektrodifusionsmodell erlaubt somit eine hinreichend genaue Beschreibung des passiven Ionentransport durch Membranen. Auch für die Annahme eines Trägermodells für den Transportmechanismus kann man zur Beschreibung des Transportprozesses auf ein Elektrodifusionsmodell zurückgreifen, wenn es sich um einen Trägermechanismus in der sogenannten "Gleichgewichtsdomäne", d.h., um eine hinreichend große Trägerkonzentration handelt [11], [41]. Für den Fall der "kinetischen Domäne" sind einige Modifikationen vorzunehmen [41].

## 6.2. Der aktive Ionentransport

Die bisherigen Betrachtungen des Ionentransportes durch Membranen waren auf Analysen des passiven Ionentransportes beschränkt.

Um die Zelle im Zustand des Fließgleichgewichtes entfernt vom thermodynamischen Gleichgewicht, also am Leben, zu erhalten, muß ihr ständig freie Energie zugeführt werden [19]. Wie schon in Abschnitt 5.1. aufgeführt, kann das thermodynamische Ungleichgewicht an extra- und intrazellulären Ionen nur durch einen freie Stoffwechselenergie verbrauchenden aktiven Ionentransport aufrechterhalten werden. Jedoch ist nicht jeder Konzentrationsgradienten hervorrufende oder Stoffwechselenergie verbrauchende Prozeß aktiver Ionentransport im hier geforderten Sinn. So kann z.B. ein "countertransport" bei einem kompetitiven passiven Trägermechanismus einen Konzentrationsgradienten erzeugen, so daß der Nachweis eines "u<sub>phill</sub>"-Prozesses als Kriterium für den aktiven Transport unzureichend ist. Andererseits tritt manchmal eine Stoffwechselenergie verbrauchende erleichterte Diffusion "facilitated diffusion"



In Bild 6.2. ist ein Porenmodell nach SKOU für den aktiven Ionentransport schematisch dargestellt.

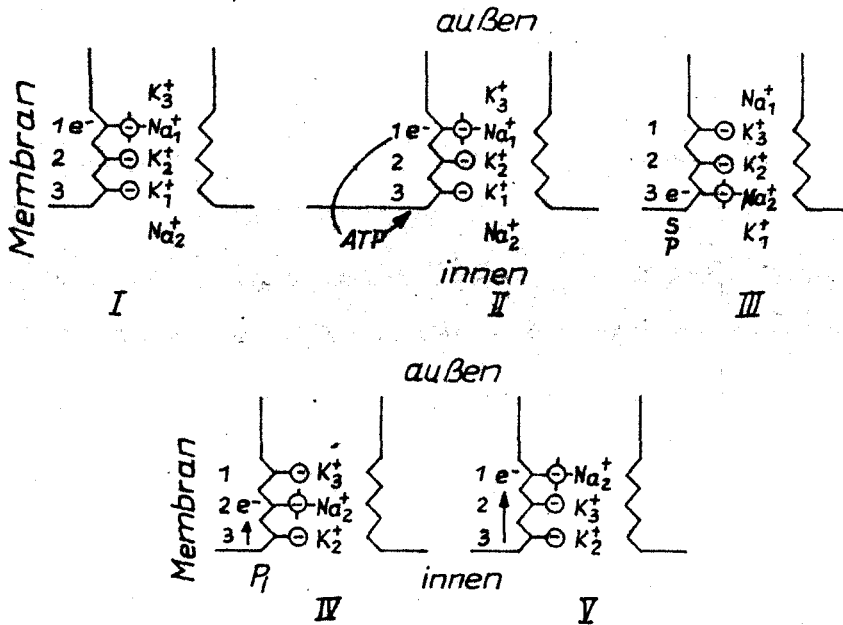


Bild 6.2.: Hypothetisches Schema für den aktiven Kalium- und Natriumtransport; Elektronenübertragung, verbunden mit ATP-Hydrolyse, modifiziert die Feldstärke und somit die Ionenelektivität der fixen, negativ geladenen Gruppen [10]

Für beide Grundmodelle ist die Frage nach dem molekularen Mechanismus mit einer Auseinandersetzung mit dem Prinzip von CURIE-PRIGOGINE verbunden. Dieses Prinzip besagt, daß es unmöglich ist, eine Kraft gegebener Tensor-Ordnung mit einem Flux höherer Tensor-Ordnung zu koppeln. Bei makroskopischer Betrachtung wird eine chemische Reaktion als skalares Phänomen angesehen, während der Flux durch die Membran ein vektorielles Phänomen ist, eine Kopplung also, die dem CURIE-PRIGOGINE-Prinzip widerspricht. Der Widerspruch löst sich bei einem anisotropen System. MITCHELL wies [32] darauf hin, daß es sich bei enzymatischen Reaktionen auf molekularer Ebene um vektorielle Phänomene handelt, folglich das CURIE-PRIGOGINE-Prinzip nicht verletzt wird.

Diese Fakten, die experimentell bestätigte Tatsache, daß ATP in Mitochondrien eine Elektronenübertragung hervorrufen kann [10] (siehe Punkt 4.0) und die Untersuchungsergebnisse über die Ionenselektivität von anorganischen [15], [16] und organischen [14] Materialien, wonach die Elektronenverteilung eines Moleküls die Feldstärke seiner anionischen Gruppen und damit die Ionenselektivität ändert, bilden die Basis für die Modellierung der Mechanismen, die mit dem aktiven Transport verbunden sind (siehe auch Abb. 6.2.). Auch die kürzlich diskutierten Vorstellungen, daß der aktive Transport auf einem zytoplasmatischen Austauschmechanismus basiert, wobei Konformation zytoplasmatischer Proteine und die Affinität von Ionen zu Austauschersitzen milieu-, stoffwechsel- und unter Umständen auch potentialabhängig sind. [13], [22] stützen sich für die Steuerprozesse auf derartige Mechanismen. Für detaillierte Angaben sei auf die Literatur verwiesen [6], [10], [39]. Doch auch diese kurzen Ausführungen zeigen mögliche Wechselwirkungen zwischen den Vorgängen bei der Transduktion und den Steuerprozessen beim aktiven Transport, die durch einige Modifikationen in das hier dargelegte Gesamtmodell der Transducermembran impliziert werden können.

#### 6.2.1. Mathematische Formulierung des aktiven Transportes

Die Behandlung des aktiven Ionentransportes durch Membranen soll in Anlehnung an die Arbeiten von MICHAELIS für das Verhalten elektrisch erregbarer Membranen durchgeführt werden [31]. Die Abhängigkeit des relativen aktiven Natriumtransportes von der extrazellulären Kaliumionenkonzentration für die Membran des Riesenaxons des Tintenfisches Octopus ist in Bild 6.3. dargestellt. Diese Beziehung folgt bekanntlich einer MICHAELIS-MENTEN-Kinetik.

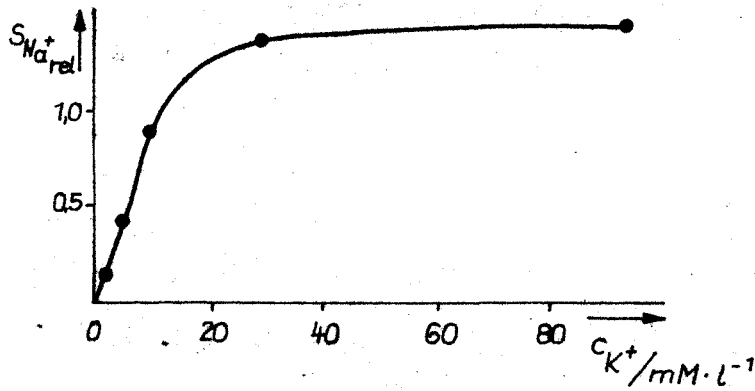


Bild 6.3.: Abhängigkeit des relativen aktiven Natriumtransportes von der extrazellulären Kaliumkonzentration für die Membran des Riesenaxons des Tintenfisches [3]

Die normale extrazelluläre Kaliumkonzentration beträgt etwa 10 m Mol/l, so daß die Pumpe im steilsten, nahezu linearen Teil der Kennlinie (Bild 6.1.) arbeitet. Ebenso besteht für die Abhängigkeit des relativen aktiven Natriumtransportes von der intrazellulären Natriumkonzentration eine lineare Beziehung. Da auch für die anderen Ionenarten lineare Abhängigkeiten angenommen werden, reicht also ein lineares Modell zur Beschreibung des aktiven Transports durch die Membran aus, vorausgesetzt, die Verhältnisse der elektrisch erregbaren Membran sind auf die Transducermembran übertragbar. Nach [31] gilt dann für die Stromdichten der aktiv transportierten Ionen

$$\begin{pmatrix} s_{A1} \\ s_{A2} \\ \dots \\ s_{An} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s_{AO1} \\ s_{AO2} \\ \dots \\ s_{AO_n} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_1^I} & \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_2^I} & \dots & \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_n^I} \\ \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_1^I} & \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_2^I} & \dots & \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_n^I} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial s_{An}}{\partial c_1^I} & \frac{\partial s_{An}}{\partial c_2^I} & \dots & \frac{\partial s_{An}}{\partial c_n^I} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1^I - c_{O1}^I \\ c_2^I - c_{O2}^I \\ \dots \\ c_n^I - c_{On}^I \end{pmatrix} \quad (6.12.)$$

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_1^{II}} & \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_2^{II}} & \dots & \frac{\partial s_{A1}}{\partial c_n^{II}} \\ \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_1^{II}} & \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_2^{II}} & \dots & \frac{\partial s_{A2}}{\partial c_n^{II}} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial s_{AR}}{\partial c_1^{II}} & \frac{\partial s_{AR}}{\partial c_2^{II}} & \dots & \frac{\partial s_{AR}}{\partial c_n^{II}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1^{II} - c_{O1}^{II} \\ c_2^{II} - c_{O2}^{II} \\ \dots \\ c_n^{II} - c_{On}^{II} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial s_{A1}}{\partial u} \\ \frac{\partial s_{A2}}{\partial u} \\ \dots \\ \frac{\partial s_{AR}}{\partial u} \end{pmatrix} (u - U_R)$$

AP  AP

bzw.  $s_A = s_{AO} + \underline{M}^I (c^I - c_O^I) + \underline{M}^{II} (c^{II} - c_O^{II}) + \underline{P}(u - U_R)$  (6.13.)

$c_v^I$  kennzeichnet die zytoplasmatische Konzentration an Ionen der Art  $v$  und  $c_v^{II}$  die entsprechende externe Konzentration.  $s_{AO}$ ,  $c_O$  und  $U_R$  kennzeichnet die Werte der aktiven Stromdichte, der Konzentration bzw. des Membranpotentials im Arbeitspunkt AP.

Ein aktiver Transport konnte auch für  $Ca^{2+}$  und  $Cl^-$  experimentell nachgewiesen werden [5], [18], [35].

**6.2.2. Gültigkeitsbereich der durchgeführten Betrachtungen zum aktiven Transport und mögliche Vereinfachungen des allgemeinen Modells**

Beim Modell für den aktiven Transport handelt es sich um ein lineares Modell. Es ist auch für die Transducermembran als sicher anzunehmen, daß die  $Na^+ - K^+$ -Pumpe im etwa linearen Teil der Flux-Konzentrations-Kennlinie arbeitet. Die zweite Voraussetzung des linearen Modells ist eine näherungsweise lineare Abhängigkeit der Pumpe vom Membranpotential, also eine Beschränkung auf kleine Potentialabweichungen um das Ruhepotential bzw. eine Beschränkung auf hinreichend kurzzeitige Potentialabweichungen vom Ruhepotential, denen der aktive Flux mit einer ohnehin geringen Potentialabhängigkeit nicht zu folgen vermag. Die in Beziehung (6.12.) dargestellte

Potentialabhängigkeit des aktiven Fluxes beruht auf dem nicht verschwindenden aktiven Nettostrom durch die Membran infolge aktiven 3:2-Kalium-Natrium-Transportes, stellt folglich den sogenannten "elektrogenen" Anteil der Pumpe dar. Theoretische Untersuchungen von SCHWARTZ [37] zeigten jedoch, daß auch bei verschwindendem aktiven Nettostrom Wechselwirkungen zwischen aktivem Flux und Membranpotential auftreten können. Auf Grund experimenteller Werte kann man sich auf die Abhängigkeit des aktiven Transports von internaler und externaler Ionenkonzentration beschränken.

### 6.3. Elektrisches Ersatzschaltbild der Transducermembran

Auf der Grundlage der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Zusammenhänge ergibt sich dann bei Berücksichtigung der Membrankapazität  $C_M$  folgendes einfachstes Ersatzschaltbild zur Beschreibung des elektrischen Verhaltens einer Transducermembraneinheit (elektrisch nicht erregbare Membran)

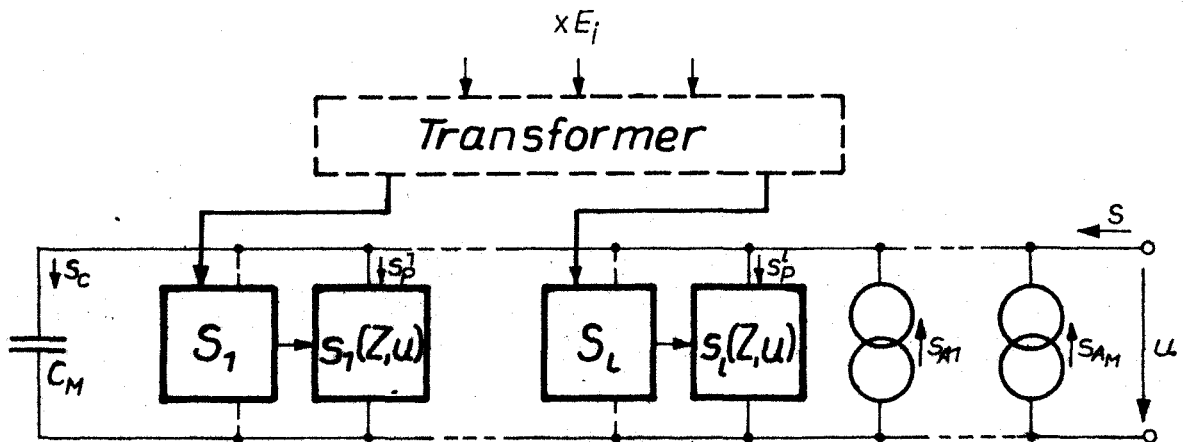


Bild 6.4.: Ersatzschaltbild für eine Transducermembraneinheit (elektrisch nicht erregbare Membran)

In Bild 6.4. sind  $s_{A\nu}$  die durch Stromgeneratoren dargestellten aktiven Ströme der Ionenart  $\nu$  und  $s_{p\nu}$  kennzeichnen die passiven Ströme der Ionenart  $\nu$  durch die  $\nu$ -te

**Transportstruktur.**

Für die Strombilanz des Systems,  $s$ , folgt dann

$$s = C_M \frac{du}{dt} + \sum_v \sum_v s_{P_v}^v - \sum_v s_{A_v} \quad (6.14.)$$

$s_{P_v}^v$  in Gleichung (6.14.) ergibt sich nach Beziehung (6.8.) zu

$$s_{P_v}^v = \frac{uF^2}{RT} P_v^v \frac{c_v^I - c_v^{II} \exp(-\frac{z_v Fu}{RT})}{1 - \exp(-\frac{z_v Fu}{RT})}$$

mit  $P_v^v = P_v^v(\underline{z})$  (6.10.)

wobei  $\underline{z}$  den input-(und störgrößen-)abhängigen Membranzustand charakterisiert.

$\underline{s}_A = \sum_v s_{A_v}$  folgte aus Gleichung (6.13.) zu

$$\underline{s}_A = \underline{s}_{A0} + \underline{M}^I (\underline{c}^I - \underline{c}_0^I) + \underline{M}^{II} (\underline{c}^{II} - \underline{c}_0^{II}) + \underline{P}(u - U_R)$$

Experimente an biologischen Rezeptormembranen [21] zeigten unterschiedliche Regionen der Rezeptormembran auf, die sich in elektrisch erregbare und elektrisch nicht erregbare gliederten. Das Verhältnis der elektrisch nicht erregbaren Membraneinheiten (Transducermembran) zur Gesamtmembranfläche in der entsprechenden Zone nahm ausgehend von der Transducerregion in Richtung Encoderregion ab, während das Verhältnis elektrisch erregbarer Membraneinheiten zur dazugehörigen Gesamtmembranfläche gegen Eins strebte.

Da es infolge der Kleinheit biologischer Transducer und anderer experimenteller Schwierigkeit zumindest z.Z. noch nicht möglich ist, Transducerparameter frei von Encodereinflüssen zu bestimmen, müssen für Vergleiche mit experimentellen Daten die bei der Messung mit erfaßten Einflüsse elektrisch erregbarer Membranregionen durch Parallelschaltung eines elektrisch erregbaren Membranelementes berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der verallgemeinerten Ersatzschaltung für elektrisch erregbare Membranen nach [31] erhält man das in Bild 6.5. dargestellte Ersatzschaltbild zur Beschreibung des elektrischen Verhaltens einer Rezeptormembraneinheit.

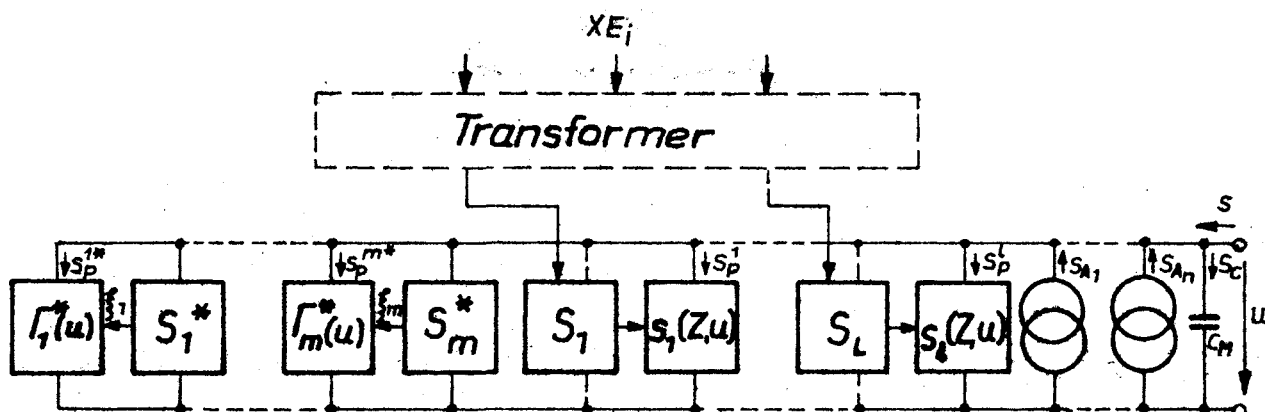


Bild 6.5.: Ersatzschaltbild für eine Rezeptormembraneinheit

$\Gamma_i^*$  (u) kennzeichnet dabei die Momentan-Strom-Spannungs-Beziehung der i-ten Transportstruktur [31] und entspricht der über die transportierten Ionenspezies summierten Beziehung (6.3.).

Die passiven Ströme  $s_p^{v*}$  durch die elektrisch erregbare Membranregion folgen zu

$$s_p^{v*} = \xi_v \Gamma_v^*(u) \quad (6.15.)$$

wobei  $\xi_v$  den potentialabhängigen Parameter zur Permeabilitätssteuerung der jeweiligen Ionentransportstruktur darstellt [31] (siehe auch Kapitel 7.).

## 7. SIMULATION DES DYNAMISCHEN UND DES STATIONÄREN VERHALTENS VON MECHANOREZEPTOREN

Nachdem Modelle für die zur Funktion wesentlichen Strukturen der Transducerregion biologischer Rezeptoren entwickelt und Beziehungen zur Beschreibung des Verhaltens dieser Strukturen und ihrer Kopplungen abgeleitet wurden, sollen in diesem Kapitel ausgewählte Simulationsergebnisse dargestellt werden. Die Simulation hat für die Einschätzung der Leistungsfähigkeit und die daraus folgende Verbesserung des Modells, aber auch für die theoretische Bestimmung von Systemparametern Bedeutung. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit wird diese Darstellung auf die Behandlung von Mechanotransducer-Simulationen mittels der entsprechenden, aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleiteten Vorstellungen beschränkt. Eine ähnliche Betrachtung für andere Rezeptortypen ist ohne Schwierigkeiten möglich.

Teiluntersuchungen am eigentlichen Transducer wurden auf Analogrechnern vom Typ "endin 2000" und "MEDA 42TAA" durchgeführt. Die Simulation des eigentlichen Transducers und die Behandlung des Gesamtmodells auf der EDVA "BESM 6" wurde unter Verwendung des nach einem RUNGE-KUTTA-Verfahren arbeitenden Simulationsprogramms SIM nach MICHAELIS [4] durchgeführt.

### 7.1. Vorverarbeitung des Rezeptorinputs in der Transducermembran

Untersuchungen der Mechanotransduktion in Insektenneuronen [7] bestätigten im Gegensatz zum TEBRELL'schen Mechanotransducermodell und zu den Vorstellungen THURM's über die Funktion von Insektenmechanorezeptoren [8], daß der adäquate Stimulus zumindest für die meisten Mechanorezeptoren die Verformung der Transducermembran ist (siehe auch Kapitel 2. und 5.).

Das auch der Behandlung von Mechanorezeptoren in dieser Arbeit zugrunde liegende Konzept der Dehnung der Transducer-

membran als adäquater Stimulierung findet weitere Unterstützung in der Interpretation experimenteller Befunde vom PACCHINI'schen Körperchen. Danach bewirken kleine Kompressionen der Nervenendigung (Dendrit), deren eher inkompressibles Axoplasma von einer relativ elastischen Oberflächenmembran (Transducermembran) umgeben ist, entlang der kleinen elliptischen Achse einen vorherrschend einwärtigen Strom durch die Membran. Kleine Kompressionen entlang der großen elliptischen Achse bewirken hingegen einen vorwiegend auswärts gerichteten Strom [3].

Die Umsetzung der geometrischen Verformungen in eine Kraft erfolgt über die viskoelastischen Membraneinheiten und in einigen Fällen auch zuzüglich über Transformerstrukturen (z.B. Rezeptormuskel) und das koppelnde Gewebe zwischen Transformer und Transducermembran.

Die viskoelastischen Eigenschaften der Transducermembran und, soweit erforderlich, der Transformer- und/oder Koppelstrukturen lassen sich z.B. durch ein MAXWELL-Element beschreiben (Bild 7.1.).

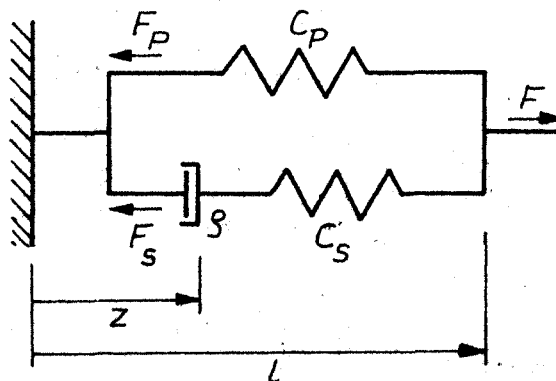


Bild 7.1.: MAXWELL-Element zur Beschreibung der viskoelastischen Eigenschaften der Transducermembran (Erläuterungen im Text)

Aus Bild 7.1. folgen unmittelbar die Beziehungen

$$F_s = \zeta \cdot \dot{z}^{\frac{1}{2}} = c_s (1-z)^{\frac{1}{2}} \quad (7.1.)$$

$$F_p = c_p \cdot l^p \quad (7.2.)$$

$$\rightarrow F = F_s + F_p \quad (7.3.)$$

mit  $c_s$  und  $c_p$  als serielle und parallele Federkonstante sowie  $\gamma$  als Dämpfungskonstante.

Da das Ziel dieser Arbeit in der Aufklärung und Beschreibung von Transduktionsmechanismen besteht, wird zur deutlicheren Herausarbeitung der Anteile des eigentlichen Transducers am dynamischen Gesamtverhalten des Rezeptors vorerst lediglich ein elastisches Element ( $c_p$ ) berücksichtigt, was in einigen Fällen durch Simulationsergebnisse auch quantitativ gerechtfertigt wurde.

## 7.2. Darstellung des aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleiteten Modells für Mechanorezeptoren

Da es gegenwärtig noch nicht experimentell möglich ist, die zur eindeutigen Aufklärung und quantitativen Modellierung des Transduktionsprozesses erforderlichen Daten über Systemstruktur und -parameter zu ermitteln, basiert die folgende Simulation von Mechanotransducern auf dem andere mögliche Wirkungsketten mitbeinhaltenden Modell mittelbar gekoppelter Transduktionsstufen (Ligandenkopplung bzw. Transmitterprinzip). Diese Wirkungskette entspricht auch phänomenologischen Befunden an verschiedenen Modellsystemen und Rezeptorneuronen, z.B. [6].

Soweit als möglich wurden die Systemparameter in Anlehnung an vergleichbare, experimentell ermittelte Daten gewählt. Bei Vorlage detaillierterer Informationen über die Systemstruktur und Systemparameter ist das Modell gegebenenfalls zu adaptieren und bietet sehr gute Möglichkeiten konkreterer Voraussagen über noch nicht zugängliche, zu erwartende experimentelle Ergebnisse.

Setzt man voraus, daß die Steuerung der Lipidstruktur bei Dehnung der Transducermembran nur über die Rezeptorprotein-

struktur erfolgt - der direkte Einfluß der Dehnung auf die Lipidstruktur und somit auf die Permeabilitätsparameter der Membran kann durch eine entsprechende Modellerweiterung ohne große Schwierigkeiten berücksichtigt werden - ergeben sich die Funktionen

$$K_{1h} = f(XE) \text{ und } K_{1r} = f(XE)$$

in den Differentialgleichungssystemen (5.50.) bzw. (5.51.) bei Beachtung der Längen-Kraft-Transformation gemäß Abschnitt 7.1. zu

$$K_{1h} = K_{1h}^* \exp(+A \cdot F - K) \quad (7.4.)$$

$$K_{1r} = K_{1r}^* \exp(-A \cdot F + K) \quad (7.5.)$$

mit

$$F = F_s + F_p \quad (7.3.)$$

$$F_s = \varphi \cdot z^{\frac{1}{n}} = c_s (1-z)^{\frac{1}{m}} \quad (7.1.)$$

$$F_p = c_p l^{\frac{n}{p}} \quad (7.2.)$$

$$XE = l + (A_1 + A_2)l_s + (B_1 + B_2)l_1 \quad (7.6.)$$

$K_{1h}^*$  und  $K_{1r}^*$  sind die Geschwindigkeitskonstanten der Übergänge  $A_1 \rightarrow B_1$ ,  $A_2 \rightarrow B_2$  bzw.  $B_1 \rightarrow A_1$ ,  $B_2 \rightarrow A_2$  der Rezeptorproteine bei  $F = 0$ ,  $K = 0$  (Ruhezustand).  $A$  und  $K$  sind Konstanten,  $l$  und  $z$  stellen Wegkoordinaten dar,  $l_s$  und  $l_1$  kennzeichnen die Einheitenlänge der Rezeptorproteineinheiten im ungedehnten bzw. gedehnten Zustand bei eindimensionaler (linearer) Anordnung der Einheiten.

Der Input  $XE$  entspricht der Länge einer Rezeptormembraneinheit in Dehnungsrichtung.

### 7.3. Sprungantworten des Ein-Kompartiment- und des 4-Kompartiment-Transducermodells

Bild 7.2. zeigt Reaktionen (Generatorpotentiale) des Ein-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren auf sprungförmige Dehnungen der Transducermembran (und gegebenenfalls der Transformerstruktur).<sup>1)</sup>

Zur Diskussion der Anteile der einzelnen Mechanismen am dynamischen Verhalten des Transducers siehe auch Punkt 5.5.1.2.

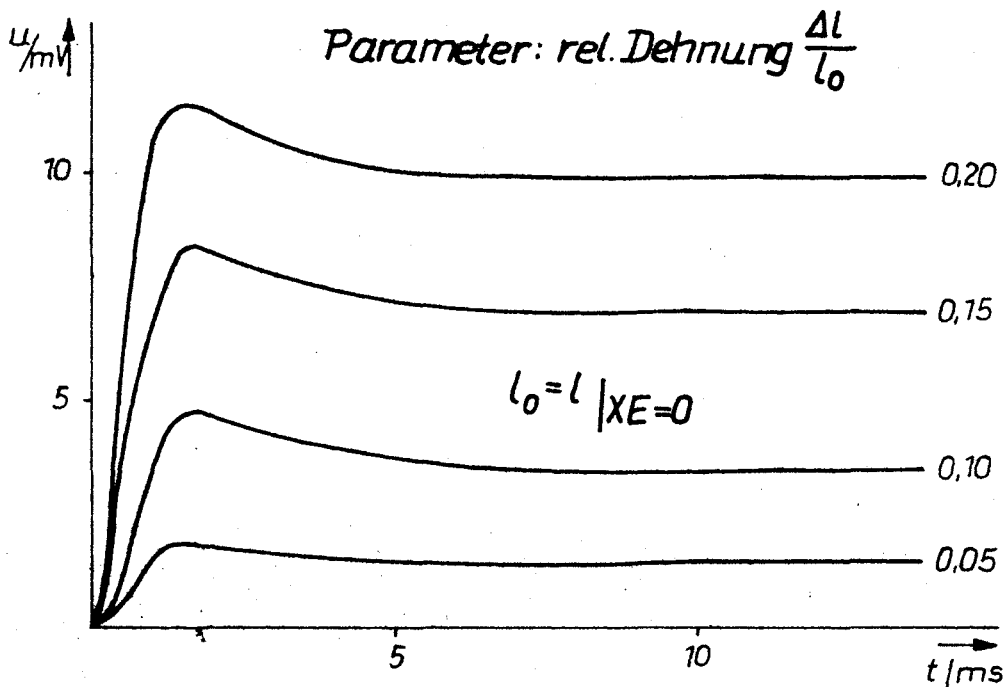


Bild 7.2.: Sprungantworten des Ein-Kompartiment-Transducermodells

Bei Berücksichtigung der Ligandendiffusion (4-Kompartiment-Modell) zeigt sich in den Sprungantworten im Vergleich zum Ein-Kompartiment-Transducermodell eine deutliche Erhöhung des Generatorpotential-Spitzenwertes infolge der mit der Ligandendiffusion gekoppelten Einflüsse (Bild 7.3.).

<sup>1)</sup> Die Parametersätze für die in diesem Kapitel dargestellten Simulationen sind im Anhang A3 aufgeführt. Weitere Simulationen und Diskussionen auf der Basis der hier dargestellten Modelle finden sich in [1].

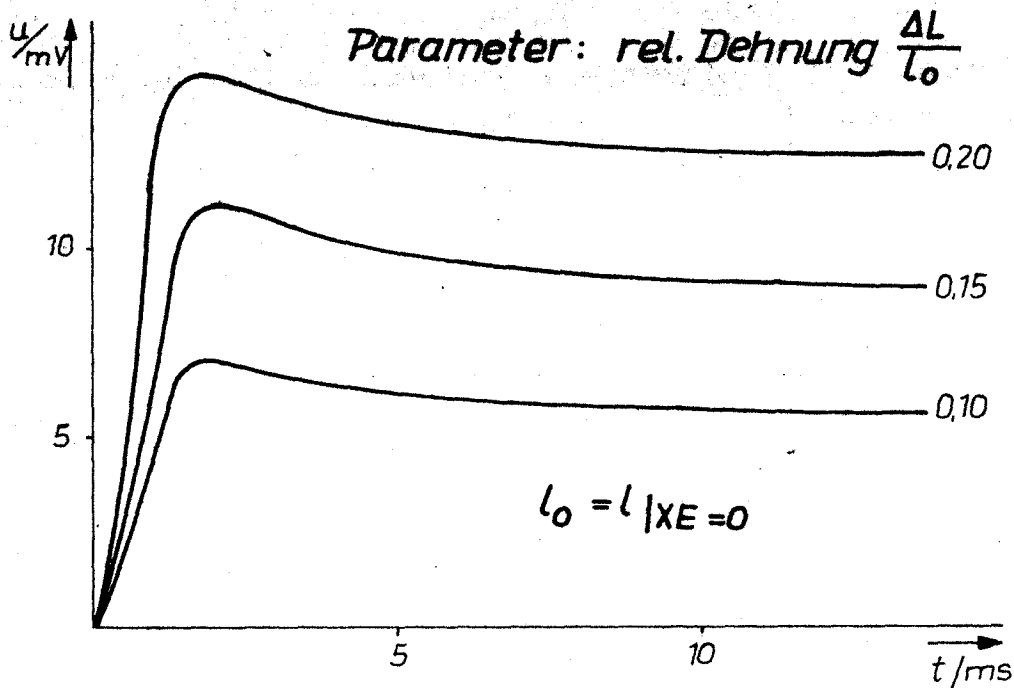


Bild 7.3.: Sprungantworten des 4-Kompartiment-Transducermodells

Im Punkt 6.3. wurde bereits angeführt, daß die Rezeptormembran sowohl elektrisch unerregbare als auch elektrisch erregbare Regionen aufweist, wobei die Dichte der elektrisch erregbaren Membranregionen in Richtung Axon zunimmt. Die elektrisch erregbaren Membranregionen werden durch potentialabhängige Transportstrukturen für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $(\text{Ca}^{2+})$ ,  $\text{Cl}^-$  repräsentiert. Somit ist das Ein- bzw. 4-Kompartiment-Transducermodell um die Beziehung (6.15.)

$$s_p^{v*} = \xi_v \Gamma_v^*(u) \quad (6.15.)$$

mit

$$\dot{z}^{v*} = A^v(u) z^{v*} + B^v(u) \quad (7.1.)$$

$$\xi_v = f(z^{v*})$$

zu erweitern [5].

Der Vektor der Zustandsvariablen  $z^{v*}$  kennzeichnet den Zustand der elektrisch erregbaren Membranstruktur.

$\underline{A}^V$  und  $\underline{B}^V$  sind Matrizen mit potentialabhängigen Elementen. Betrachtet man in der elektrisch erregbaren Membranregion lediglich einen Natrium-, einen Kalium- und einen Leckstromkanal, bezeichnet mit den Indices 1 bis 3, so erhält man aus den HODGKIN-HUXLEY-Gleichung zur Beschreibung des elektrischen Verhaltens der Membran des Riesenaxons des Tintenfisches für (7.1.) und (7.2.) [5].

$$\begin{pmatrix} z_1^1 \\ z_1^2 \\ z_2^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1^1 & 0 & 0 \\ 0 & a_1^2 & 0 \\ 0 & 0 & a_2^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1^1 \\ z_1^2 \\ z_2^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} b_1^1 \\ b_1^2 \\ b_2^2 \end{pmatrix} \quad (7.3.)$$

$$\xi_1 = (z_1^1)^4 \quad \xi_2 = (z_1^2)^3 \cdot z_2^2 \quad \xi_3 = 1 \quad (7.4.)$$

$$\Gamma_1^* = g_K(u-E_K) \quad \Gamma_2^* = g_{Na}(u-E_{Na}) \quad \Gamma_3^* = g_L(u-E_L) \quad (7.5.)$$

$g_i$  und  $E_i$  in Gleichung (7.5.) entsprechen der Leitfähigkeit bzw. dem Gleichgewichtspotential ( $s_V(E_V) = 0$ ) der i-ten Transportstruktur. Die Impulsauslösung in der elektrisch erregbaren Membranstruktur (Encoder) wurde bei Simulation durch einen großen ansteuernden Leitwert unterdrückt.

Bild 7.4. zeigt die Sprungantwort des Ein-Kompartiment-Transducermodells bei parallel geschalteter elektrisch erregbarer Membranstruktur. Zur Verdeutlichung des zusätzlichen Anteils des Encoders am dynamischen Verhalten des Transducers ist der entsprechende Generatorpotentialverlauf ohne Encoderanteil mit eingezeichnet.

Bild 7.5. und Bild 7.6. zeigen den Verlauf der Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment (externale Anlagerung der Rezeptorproteine) bei rampenförmiger Dehnung des Transducers als Funktion der Rampenamplitude bzw. der Rampenanstiegsgeschwindigkeit (Analogrechnersimulation).

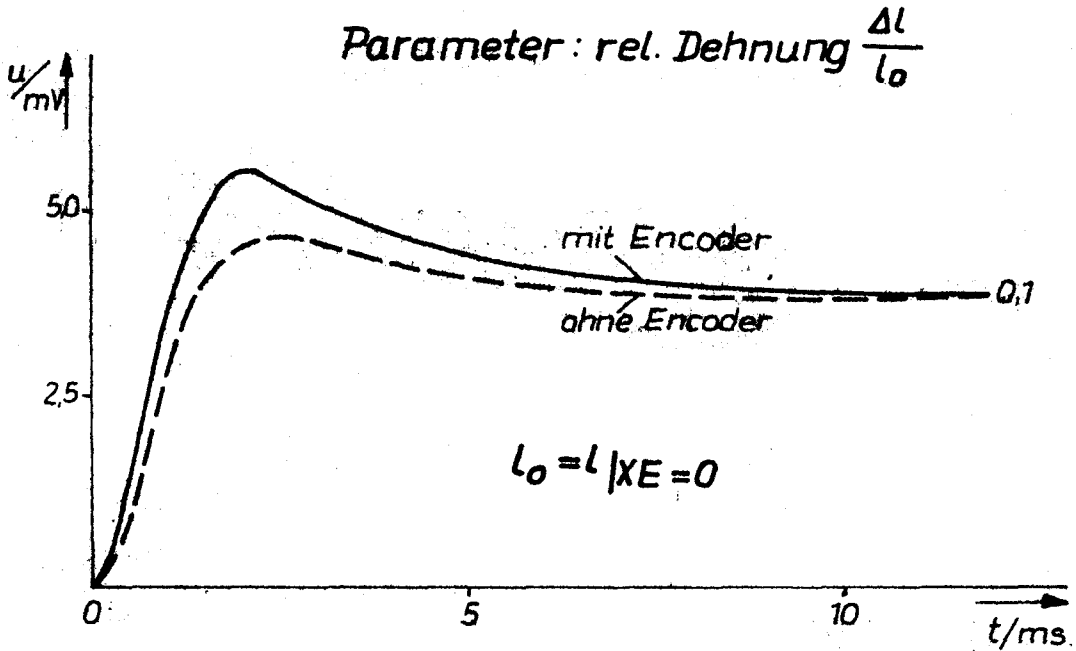


Bild 7.4.: Sprungantworten des Einkompartiment-Transducermodells mit angekoppeltem Encoder

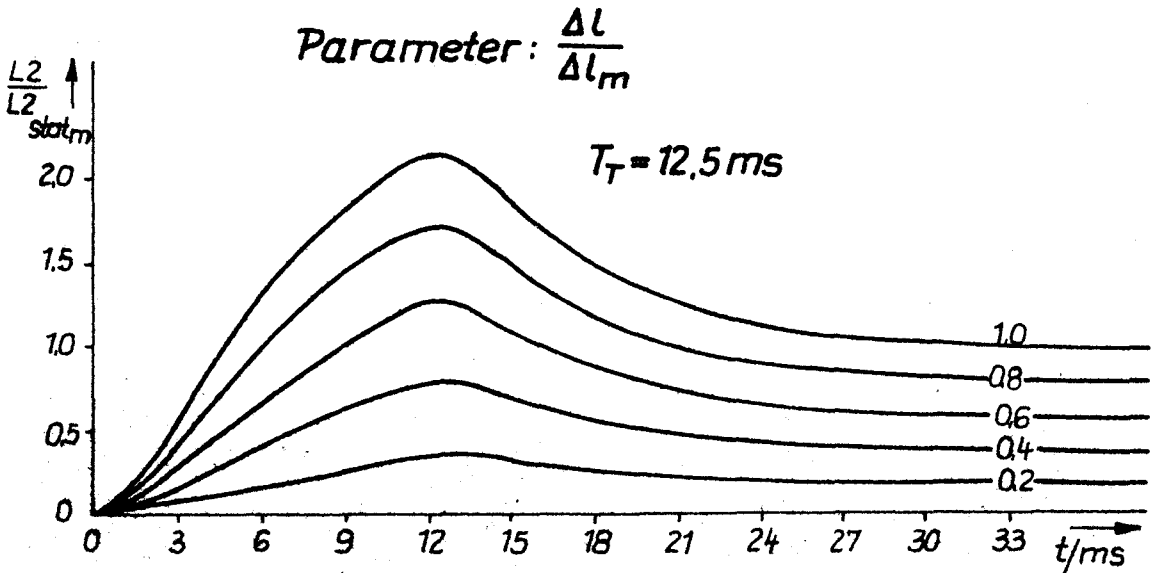


Bild 7.5.: Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment in Abhängigkeit von der Reizamplitude bei rampenförmiger Dehnung (in rel. Einheiten)

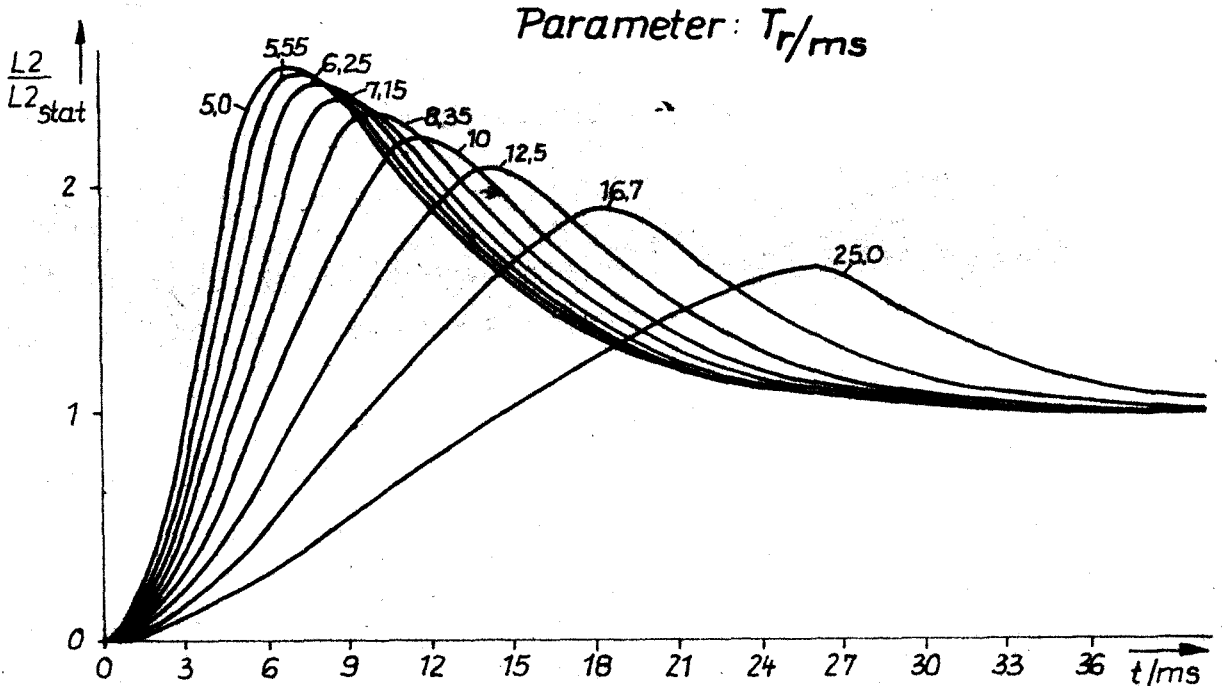


Bild 7.6.: Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment in Abhängigkeit von der Rampenanstiegsgeschwindigkeit (in rel. Einheiten)

Stellt man die Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment bzw. im Zellinnenraum bei internaler Anlagerung der Rezeptorproteine in Abhängigkeit von der Dehnung der Transducermembran dar, so erhält man für die stationären bzw. Spitzenwerte der Konzentrationen bei rampenförmiger Stimulation die im Bild 7.7. gezeigten Verläufe (Analogrechnersimulationen).

Für den Fall der externalen Anlagerung der Rezeptorproteine ergeben sich analoge Verläufe, wobei selbstverständlich die Reaktion (relative Konzentrationsänderung) mit wachsender Ruhekonzentration des Liganden schwächer wird.

Bild 7.8. stellt für den Fall external angelagerter Rezeptorproteine das Generatorpotential in Abhängigkeit von aufgebrauchten sprungförmigen Dehnungen für das Ein-Kompartiment- bzw. 4-Kompartiment-Transducernmodell dar.

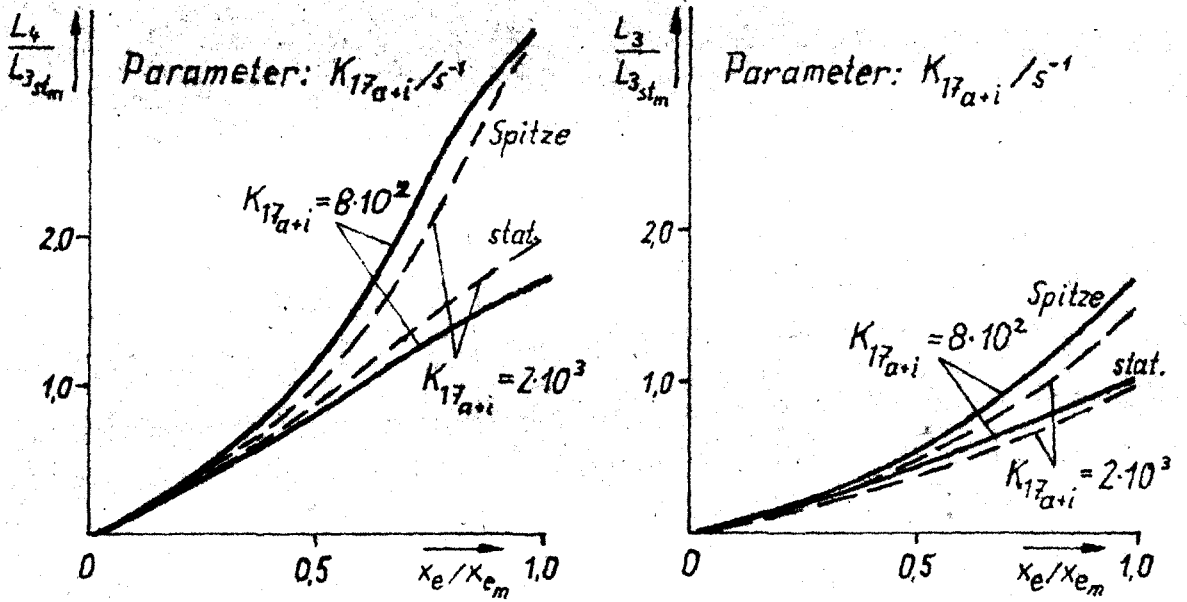


Bild 7.7.: Kompartmentale Ligandenkonzentration in Abhängigkeit von der Längenänderung der Transducermembraneinheit (in rel. Einheiten)

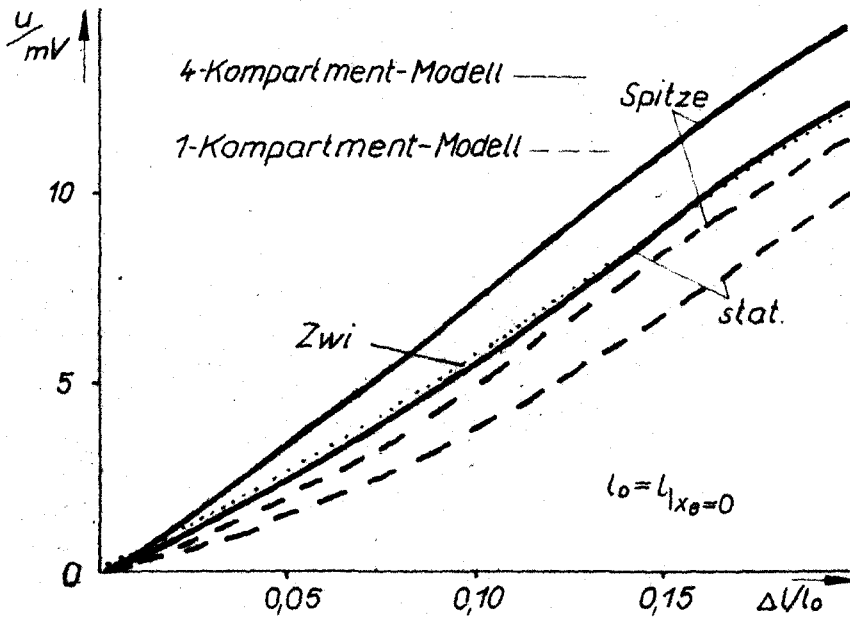


Bild 7.8.: Generatorpotential für das Ein-Kompartiment- bzw. 4-Kompartiment-Transducermode'll in Abhängigkeit von der Dehnung der Transducermembraneinheit

Zum Vergleich ist auch die entsprechende, sich aus der ZWISLOCKI'schen Funktion ergebende Kurve eingezeichnet (siehe Punkt 5.5.2.).

Bild 7.9. zeigt ein Beispiel für richtungsabhängige Geschwindigkeitsempfindlichkeit der Ligandenkonzentration im Steuerkompartiment für das 4-Kompartiment-Transducermodell (siehe auch Punkt 5.5.1.3.) bei entsprechender Parameterwahl.

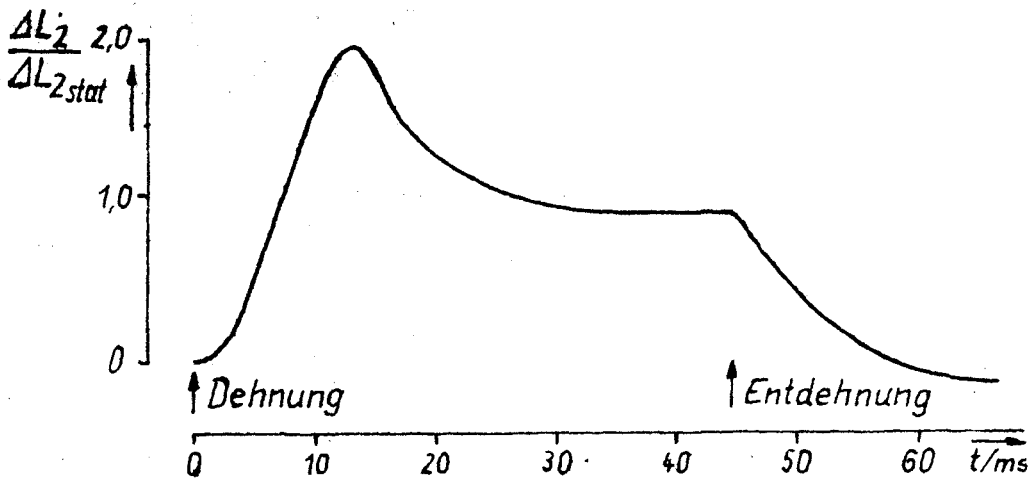


Bild 7.9.: Verlauf der kompartimentalen Ligandenkonzentration bei Dehnung und Entdehnung für eine richtungsabhängige Geschwindigkeitsempfindlichkeit des 4-Kompartiment-Transducermodells

#### 7.4. Kleinsignalanalyse des Ein-Kompartiment- und des 4-Kompartiment-Transducermodells für Mechanorezeptoren

Linearisiert man die den Transducer beschreibenden Gleichungen, so kann man ohne Schwierigkeiten das Kleinsignalverhalten der aus dem allgemeinen Transducermodell abgeleiteten Modelle für Mechanotransducer analysieren (siehe auch Punkt 5.5.1.2. und Anhang A2).

In Bild 7.10. bis Bild 7.13. sind die Frequenzgänge verschiedener aus den allgemeinen Beziehungen abgeleiteter Modelle für Mechanotransducer dargestellt. Die Amplitude wurde dabei stets auf den Wert bei stationärer Verstärkung

bezogen. Zur Diskussion des Kleinsignalverhaltens der Mechanotransducermodelle siehe Punkt 5.5.1.2. und [1].

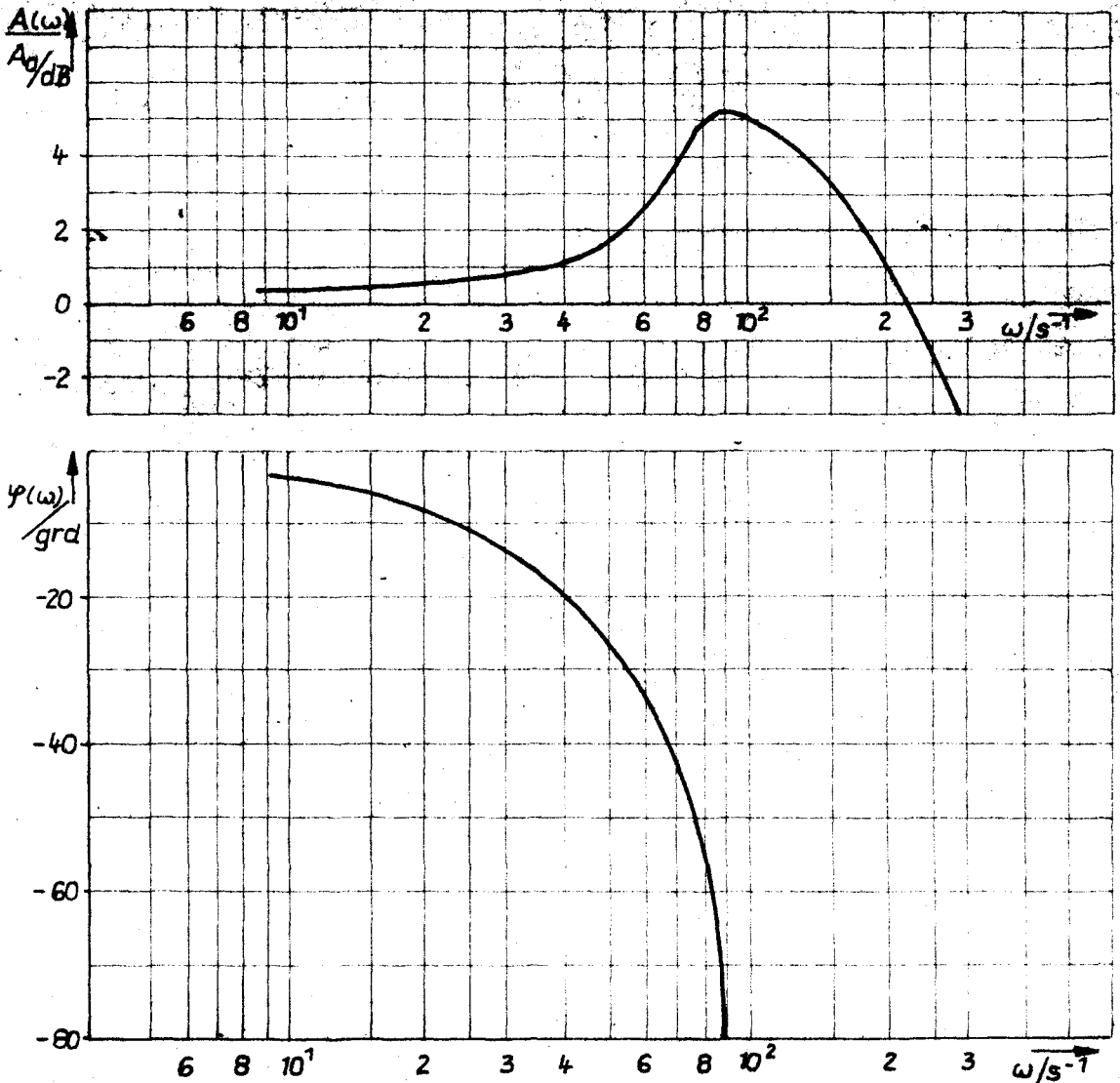


Bild 7.10.: Frequenzgang des Ein-Kompartiment-Transducermodells bei externaler Anlagerung der Rezeptorproteine

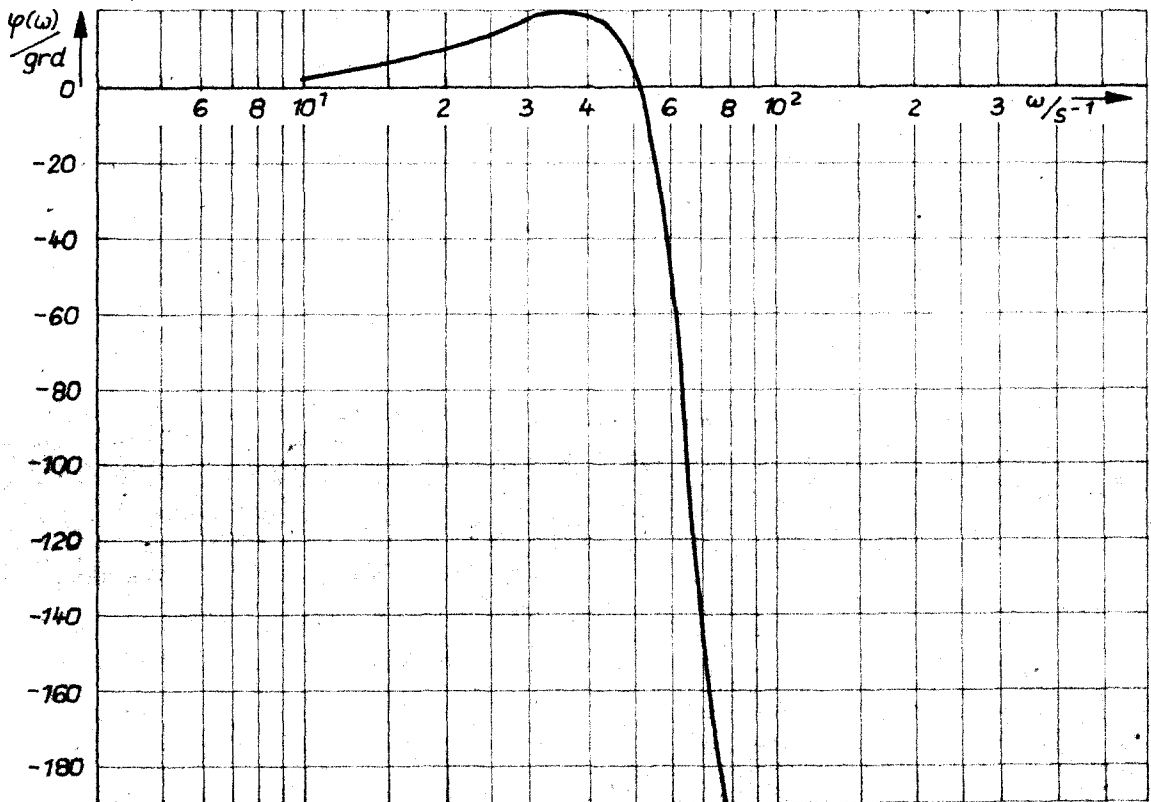
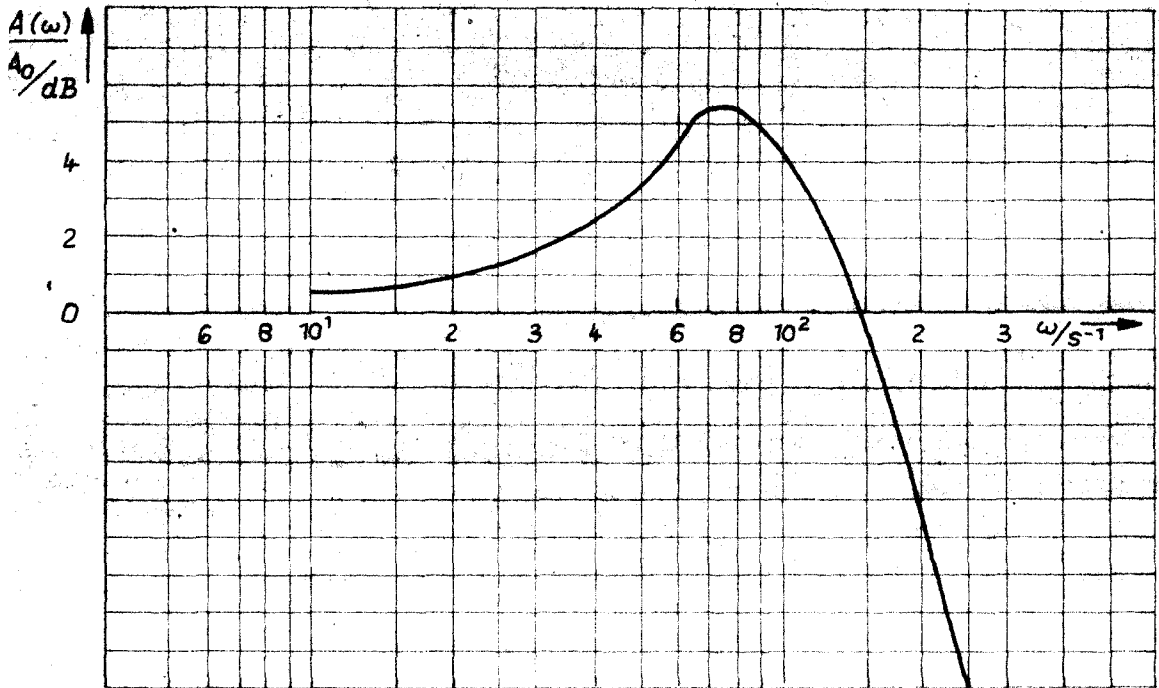


Bild 7.11.: Frequenzgang des 4-Kompartiment-Transducermodells bei externer Anlagerung der Rezeptorproteine

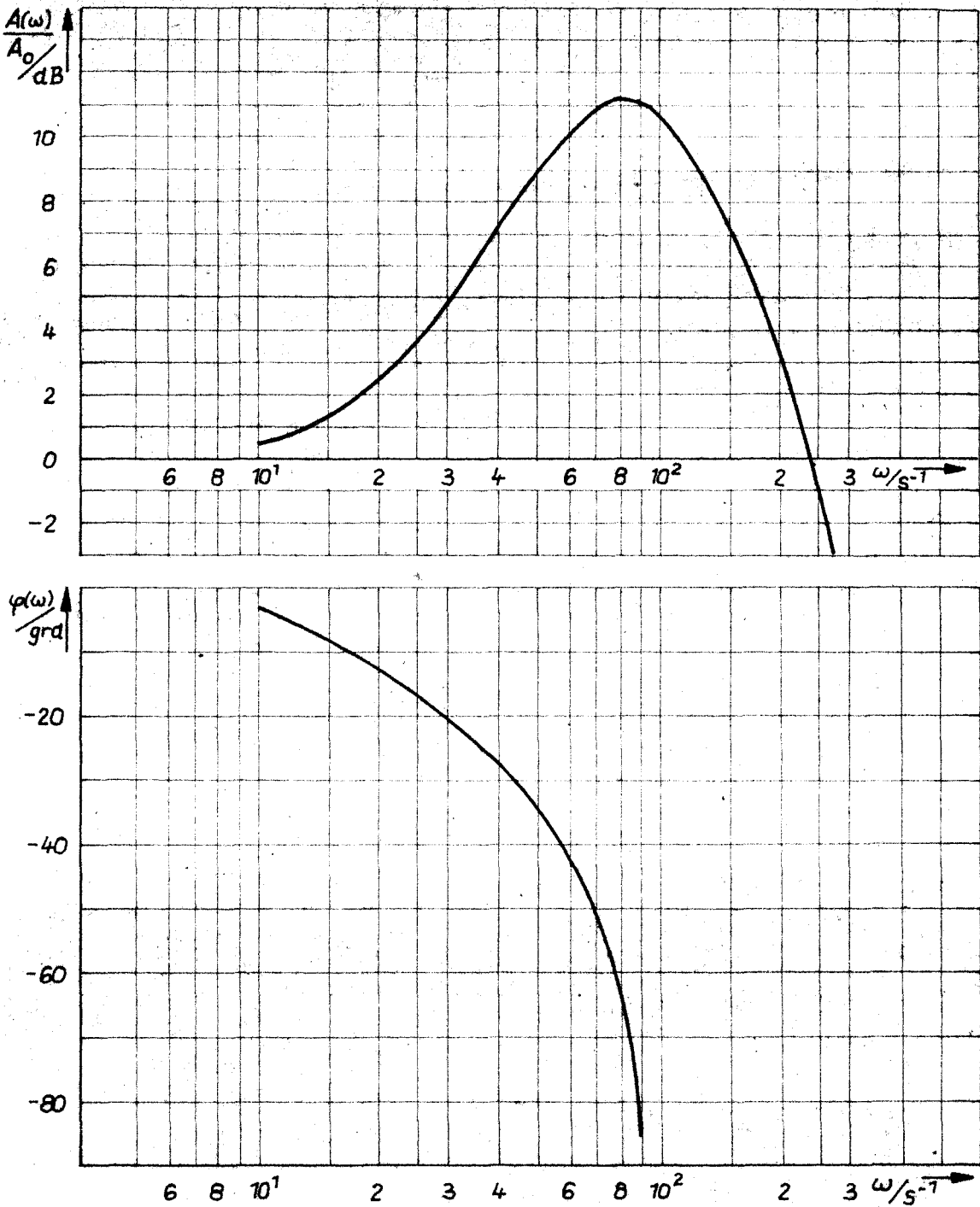


Bild 7.12.: Frequenzgang des Ein-Kompartiment-Transducermodells bei externer Anlagerung der Rezeptorproteine mit angekoppeltem Encoder

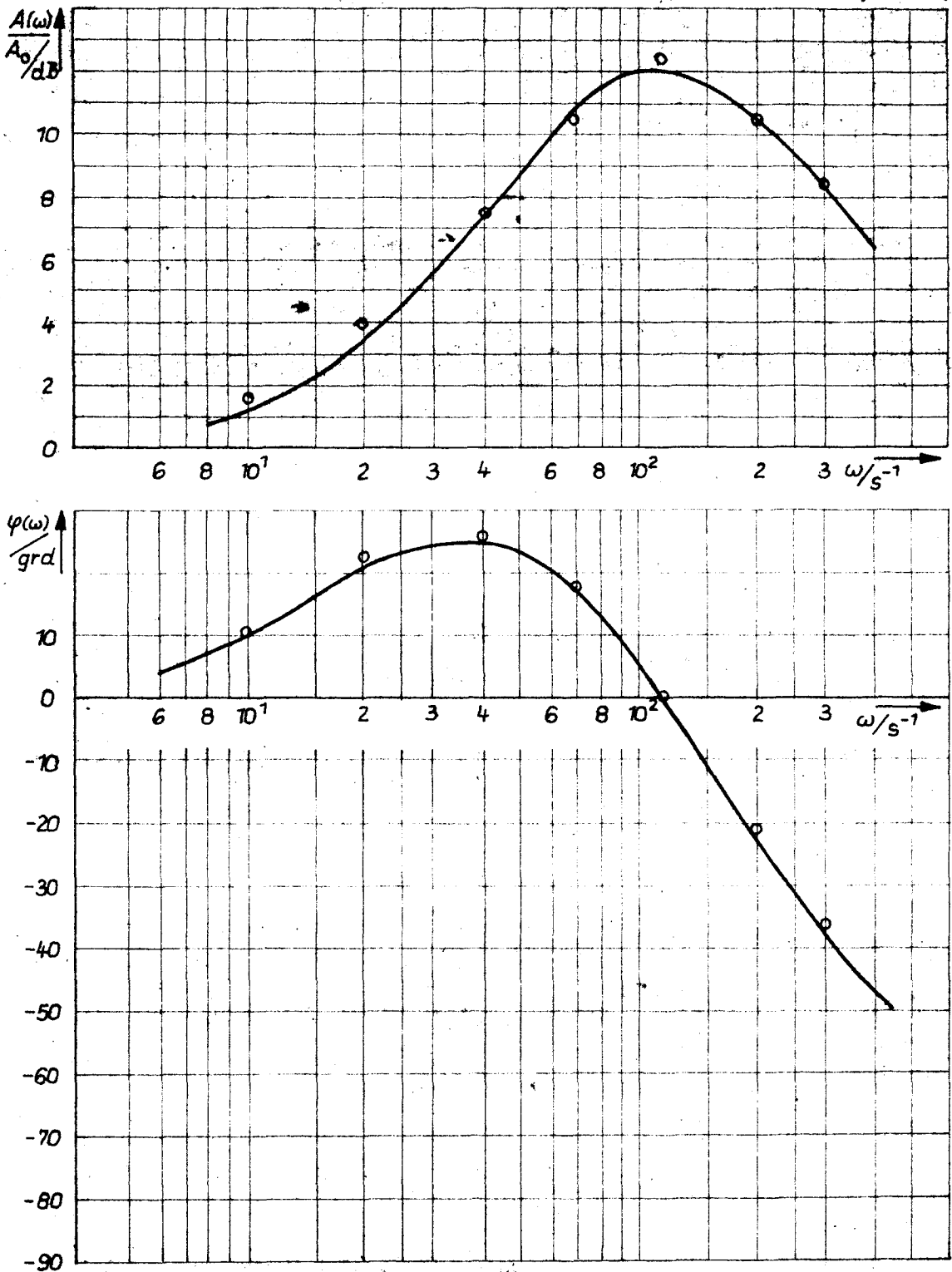


Bild 7.13.: Frequenzgang des 4-Kompartiment-Transducermodells bei externer Anlagerung der Rezeptorproteine (Parametersatz der Analogrechner-simulation). Zum Vergleich sind Meßwerte von der Muskelspindel des Frosches nach [2] eingetragen

Auf eine Anpassung der Simulation an experimentell ermittelte Reaktionsverläufe (Sprungantworten, Frequenzgänge etc.) wurde in dieser Arbeit weitgehend verzichtet, obwohl dies z.B. mit einem Parametersuchprogramm bei der relativ großen Zahl frei wählbarer Parameter durchaus möglich wäre. Da nur Daten für das "Über-Alles-Verhalten" der Rezeptoren vorliegen, käme diese Verfahrensweise jedoch nur einer mathematischen Approximation gleich. Auf Grund der zum großen Teil noch fehlenden Daten über Struktur und Teilprozesse sowie deren Parameter war das Ziel der vorliegenden Arbeit, auf der Basis einer systematischen Struktur-Funktions-Analyse Vorstellungen über mögliche Wirkungsketten beim Transduktionsmechanismus zu erarbeiten und diese soweit als möglich zu verifizieren. Bei Vorlage einiger Systemparameter kann dann die Simulation zur Bestimmung und Vorhersage weiterer Systemparameter über eine Kurvenapproximation genutzt werden. Zur Zeit jedoch wären quantitative Anpassung und Vergleich der Modellreaktionen mit experimentellen Ergebnissen nur bedingt von Wert.

## 8. ZUR BEDEUTUNG UND LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES ALLGEMEINEN TRANSDUCERMODELLS UND DER AUS IHM ABGELEITETEN VOR- STELLUNGEN

Die Feststellung von UNGAR und Mitarbeitern, daß Nervenproteine eine reversible Denaturierung durchmachen, die mit Nervenimpulsen einhergeht [10], konnte inzwischen durch verschiedene moderne Nachweismethoden mehrfach bestätigt werden [18], [19]. Die Struktur der Nervenmembran bzw. deren Änderung und die Funktion des Neurons sind also miteinander verknüpft.

Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten, annähernd geschlossenen Modellen (siehe Kapitel 2.) stellt die in dieser Arbeit durchgeführte Modellierung einen Versuch dar, ausgehend von aktuellen Vorstellungen über die Struktur biologischer Membranen über eine systematische Analyse der Struktur-Funktions-Wechselbeziehungen in der Transducermembran wahrscheinliche Mechanismen für den Transduktionsprozeß in biologischen Rezeptoren abzuleiten.

Da z. Z. noch detaillierte experimentelle Befunde von Transducermembranen fehlen, mußte sowohl bei der Erarbeitung der Modelle als auch bei der folgenden Betrachtung der Leistungsfähigkeit der Modelle und der Überprüfung von Modellvorausagen auf Modellsysteme, also synthetische Strukturen bzw. einfachere biologische Systeme zurückgegriffen werden.

Zunächst seien zur besseren Übersicht analog der Betrachtung in Abschnitt 2.1. bzw. 2.2. die Wesensmerkmale des allgemeinen Transducermodells und der aus ihm abgeleiteten Modelle zusammengefaßt:

1. Der Transduktionsprozeß in biologischen Rezeptoren gliedert sich in Teiltransduktionsmechanismen, d.h., im Verlauf der Transduktion tritt mindestens eine Zwischenenergieform auf. (Besonderheiten gelten evtl. für Chemorezeptoren, die jedoch hier nicht behandelt werden sollen). Der Rezeptorinput, im Transformer vorverarbeitet, steuert also nicht direkt die Membranpermeabilitäten für ver-

schiedene Ionenarten, sondern wird über die Rezeptorproteine in die Zwischenenergieform umgewandelt. Diese Zwischenenergieform bestimmt ihrerseits die Lipidstruktur und damit die Permeabilitätscharakteristika der Transducermembran. Dieser Prozeß der Inputaufnahme durch die Rezeptorproteine und der Umwandlung des Inputs bis zur Ableitung der permeabilitätssteuernden Parameter wurde in dieser Arbeit als eigentliche Transduktion bezeichnet. Im weiteren Mechanismus werden aus dem Lipidzustand Membranpermeabilität und somit die elektrischen Membranparameter abgeleitet.

2. Die Spezifität des Transducers für den rezeptoradäquaten Stimulus hängt von den Rezeptorproteinen und der Art ihrer Kopplung untereinander sowie mit intramembranen und extrazellulären Strukturen ab.
3. Eine nicht adäquate Beeinflussung des Transducers (z.B. Temperatur-, pH-Wert- und Milieuänderungen) kann in allen Funktionseinheiten erfolgen. Es können dabei in Abhängigkeit von den Einflußgrößen und von den Systemparametern sowohl Aktivierungen als auch Hemmungen des Transduktionsprozesses bzw. verschiedener Teilmechanismen auftreten.
4. Die Kopplung der Prozesse in den Rezeptorproteinen mit denen in der Lipidstruktur kann direkt oder indirekt (z.B. über Liganden) erfolgen.
5. Die Dynamik des Transducers (ohne Transformer!) wird bestimmt durch:
  - die Kopplung der Rezeptorproteine untereinander sowie mit intramembranen und extrazellulären, eigentlich dem Transformer zuzurechnenden Strukturen
  - die Kopplungsbedingungen des Rezeptorprotein-Lipid-Systems
  - die Eigendynamik der Rezeptorprotein- und Lipidstruktur
  - die Dynamik des passiven und aktiven Ionentransportes durch die Transducermembran
  - die Rückkopplungen der Encoderregion und synaptische Einflüsse auf den Transducer.

Die Bedeutung der Anteile für den Gesamtprozess hängt von den jeweiligen Systemparametern ab.

6. Der adäquate Stimulus des Mechanotransducers ist eine Dehnung der Transducermembran.

### 8.1. Die Anwendbarkeit der abgeleiteten Beziehungen und Vereinfachungen zur Beschreibung des Transduktionsprozesses in biologischen Rezeptoren

Bei der Erarbeitung der Beziehungen zur qualitativen und quantitativen Beschreibung des Transduktionsprozesses auf der Grundlage einer allgemeinen Struktur-Funktions-Analyse und der dabei ermittelten Wirkungsketten für wahrscheinliche Mechanismen in Biotransducern mußten einige einschneidende Voraussetzungen und Vereinfachungen getroffen werden. Diese Vereinfachungen betreffen z.B. die Anisotropie der realen Struktur, die in isotrope, getrennt behandelte Subsysteme untergliedert wurde, um das System noch beschreiben zu können. Desweiteren wurden die möglichen Zustände der Subsysteme (Rezeptorproteine, Lipidstruktur) auf zwei Zustände größter Auftrittswahrscheinlichkeit reduziert. Diese Zwei-Zustände-Behandlung ("Alles-oder-Nichts-Prinzip") wird jedoch durch zahlreiche Befunde an Modellsystemen gerechtfertigt (z.B. [16], [20]).

Für die Rezeptorprotein- und Lipidstruktur bei mittelbarer Kopplung (Ligandensteuerung) wurden bei der Analyse nur aktivierende oder nur hemmende Sitze betrachtet, Eventuell ist diese Vereinfachung in einigen Fällen zur Beschreibung des Transducers bei nicht adäquater Stimulierung (z.B. Milieuvaryation) aufzuheben, vorausgesetzt, es liegen detailliertere Untersuchungen der konkreten Transducerstruktur vor. Eine Betrachtung der Rezeptorproteinstruktur auf der Grundlage des allosterischen Modells nach MONOD und Mitarbeitern [12] bei Vorhandensein mehrerer antagonistischer Ligandenbindungssitze findet sich im Anhang A4 dieser Arbeit.

Neueste Untersuchungen rechtfertigen auch die getroffene Vereinfachung der Beschreibung der Rezeptorproteinprozesse

durch Reaktionen erster Ordnung. So konnten FASENKO und Mitarbeiter [3] zeigen, daß es sich bei der Photopigmentkinetik entgegen anderen Befunden um Reaktionen erster Ordnung handelt. Die Zeitkonstanten der photochemischen Reaktion liegen in einer Größenordnung  $< 10$  m sec.

Konkrete quantitative Aussagen über Anteile des Transducers und des Encoders z.B. an dem im Soma des Dehnungsrezeptors des Krebses bei Blockung der Encoderaktivität durch TTX meßbaren dynamischen Verhalten des Transducers können z.Z. noch nicht getroffen werden, da die dazu notwendigen experimentellen Daten fehlen oder zu ungenau sind. Die durchgeführten Untersuchungen ergaben jedoch, daß die Anteile der verschiedenen Membrantypen am meßbaren dynamischen Verhalten einer bestimmten Transducerregion in erster Näherung dem Flächenanteil dieser Membrantypen an der Gesamtmembranfläche der betrachteten Region proportional sind. Von besonderem Interesse für zukünftige Untersuchungen dürfte die Behandlung des allgemeinen Modells für den Transduktionsmechanismus in biologischen Rezeptoren und der aus ihm abgeleiteten Vorstellungen mit verteilten Parametern sein. Eine derartige Betrachtung gewinnt vor allem bei multiterminalen ausgedehnten Neuronen (Neuronen mit Dendriten) an Bedeutung, da zumindest z.Z. dort nur das zusammengesetzte Rezeptorpotential bestimmbar ist und Leitungsprozesse nicht mehr vernachlässigt werden können. Ausgedehnte multiterminale Neuronen sind durch einen größeren Output, verglichen mit kleinen uniterminalen Neuronen, und durch eine Linearisierung der im Soma gemessenen Input-Output-Beziehung des Transducers charakterisiert.

Für eine Beschreibung des Verhaltens einer begrenzten Transducerregion reichen die, in dieser Arbeit angestellten Untersuchungen mit konzentrierten Parametern völlig aus.

Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß auch der Fall der vom Transducerinput abhängigen Steuerung des aktiven Ionentransports durch die Transducermembran nach entsprechenden Erweiterungen ohne Schwierigkeiten mit dem allgemeinen Transducernmodell behandelt werden kann.

## 8.2. Qualitative Überprüfung von Modellaussagen an neuen experimentellen Befunden

Die aus einer systematischen Struktur-Funktions-Analyse biologischer Transducer ermittelten möglichen Wirkungsketten stellen eine Hypothese für wahrscheinliche Transduktionsmechanismen dar.

Durch unabhängig von dieser Analyse durchgeführte und inzwischen veröffentlichte neuerere experimentelle Befunde konnten einige dieser interessanten Wirkungsketten und Effekte bestätigt werden. Im folgenden sollen einige dieser Befunde und ihr Bezug zum Modell sowie einige bekannte ältere Befunde, die mit den Modellannahmen übereinstimmen, kurz angeführt werden.

Zunächst sei lediglich der Fall der Steuerung des passiven Ionenfluxes durch die Membran betrachtet.

Aus der allgemeinen thermodynamischen Analyse des Transducers im Abschnitt 5.2. folgten drei mögliche Wirkungsketten für die Steuerung der Membranpermeabilität durch den Rezeptorinput, wobei die dritte Variante in die erste impliziert werde.

Im ersten Fall beeinflusst der Rezeptorinput die Konformation von Rezeptorproteinen und steuert dadurch die Wechselwirkungen zwischen Rezeptorproteinen und Lipiden. Die daraus resultierenden Zustandsänderungen in der Lipidstruktur entsprechen Änderungen der Permeabilitätsparameter der Membran.

KIMMELBERG und PAPANADJOPOULOS [3] untersuchten das Permeabilitätsverhalten von Phospholipiden für Natrium und Kalium und konnten zeigen, daß die Natriumpermeabilität von Phospholipid-Monoschichten mit dem "Eindringen" von bestimmten Proteinen in die Phospholipidstruktur korreliert ist. So führen die Phospholipid-Protein-Wechselwirkungen für Lysozym und für Cytochrom c zu einer selektiven Erhöhung der Natriumpermeabilität auf das 800- bzw. 560-fache des proteinfreien Zustandes.

Ähnliche hydrophobe Protein-Lipid-Wechselwirkungen konnten kürzlich für das Verhalten von Rhodopsin, einem Photopigment, in Lipidstrukturen nachgewiesen werden [4]. Danach tritt

durch die Anregung des Rhodopsins eine Vergrößerung VAN-DEB-WAALS'scher Wechselwirkungen zwischen der hydrophoben Lipidregion und Proteinteilen auf. Diese Befunde stimmen auch mit den Ergebnissen von MONTAL überein, wonach konformationsabhängige, vorwiegend elektrostatische Wechselwirkungen zwischen geladenen Polypeptiden (Polylysin) und Doppelschicht-Lipidmembranen (anionisches Cholesterol-Dodecylphosphat) schon bei geringen Polypeptidkonzentrationen von  $10^{-8}$  mol/l die spezifische Membranleitfähigkeit von  $10^{-8}$  mho/cm<sup>2</sup> auf  $10^{-5}$  mho/cm<sup>2</sup> erhöhen und ein kationisches Membranpotential von mehr als 50 mV entwickeln [13].

Nach der zweiten aus der allgemeinen thermodynamischen Analyse abgeleiteten Wirkungskette steuert die inputinduzierte Konformationsänderung der Rezeptorproteine über eine Änderung der Affinität ihrer Ligandenbindungssitze zu spezifischen Liganden die freie, die Lipidstruktur bestimmende Ligandenkonzentration im Mikrobereich. Somit kommt es zu einer inputabhängigen Steuerung der Membranpermeabilität. Die Mechanismen der zweiten Wirkungskette können auch mit denen der ersten hemmend oder aktivierend gekoppelt sein.

Einer der biologisch interessantesten Liganden ist das Kalzium. Z.B. bewirkt  $Ca^{2+}$  in Nervenmembranen ähnliche Konformationsänderungen wie die elektrische Stimulation [10] und koppelt zusammen mit Hydrogenbindungen von Wassermolekülen Lipide und Proteine in Membranen [2]. Dies führte dazu, daß sich die meisten in der Literatur veröffentlichten Arbeiten auf die Wirkungen von Kalzium auf Membranen bezogen.

Untersuchungen an synthetischen Phosphatidylserin- und Phosphatidylglycerolmembranen ergaben für reine Phospholipidmembranen bei einem pH-Wert von 7 ein Verhältnis für die Diffusionsgeschwindigkeit von  $K^{+}$  zu der von  $Na^{+}$  von ungefähr 10. Während durch Proteine (Cytochrom c, Lysozym) die Natriumpermeabilität der Membran auf das 100- bis 1000-fache ansteigt, begünstigt  $Ca^{2+}$  die  $K^{+}$ -Diffusion durch die Phospholipidvesikel. Bezüglich des Membranpotentials könnte man also von antagonistischen Effekten sprechen [15]. Demgegenüber ergaben Betrachtun-

gen an Phosphatidylserin- bzw. Phosphatidylserin/Phosphatidylcholinvesikeln, daß, während unter alleiniger Wirkung des Proteins Spektrin lediglich bei einem pH-Wert von 7 ein Steuereinfluß auf die  $\text{Na}^+$ -Permeabilität zu beobachten war, unter zusätzlicher Anwesenheit von Kalzium sich der in gleicher Richtung steuerbare Bereich auch auf pH-Werte  $< 7$  erstreckte [7]. Es treten also synergistische Effekte auf.

Nicht nur die Resultate von Experimenten an Modellsystemen, sondern auch die Ergebnisse neuer Untersuchungen an rezeptiven biologischen Strukturen unterstützen die in dieser Arbeit behandelten Wirkungsketten. So erscheint z.B. ein der zweiten Wirkungskette analoger Mechanismus in Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) wahrscheinlich. Nach Untersuchungen von JOSHIKAMI und HAGINS [21] könnte die Photoerregung von Scheibenmembranen ein Entlassen von Kalzium bewirken, das seinerseits mit der Plasmamembran in Wechselwirkung tritt und dabei den Membranleitwert steuert. Ähnliche Befunde erhielten auch BOWNS und Mitarbeiter [1]. Für eine Kopplung der beiden allgemeinen Wirkungsketten in verschiedenen biologischen Strukturen, die bei geringen Modifikationen mit den im Kapitel 5. dargestellten Beziehungen zu behandeln ist, sprechen Befunde von synaptischen Plasmamembranen. Danach induziert dort Kalzium einen Übergang bestimmter Membrannakromoleküle von einem hydrophilen zu einem hydrophoben Zustand [11].

Das allgemeine Modell für den Transduktionsmechanismus und die aus ihm abgeleiteten spezifischen Modelle führten folglich auf hypothetische Mechanismen und auf zunächst vorwiegend qualitative Voraussagen für zu erwartende experimentelle Befunde, die in letzter Zeit sowohl durch Untersuchungen an synthetischen und natürlichen Modellsystemen als auch an rezeptiven Strukturen Unterstützung fanden bzw. bestätigt wurden. Sowohl Konkretisierungen der Modelle (z.B. die Betrachtung aktiver  $\text{Ca}^{2+}$ -Akkumulation) als auch die Zusammenschaltung mehrerer hier behandelte Stufen (evtl. für Photorezeptoren [9]) sind ohne Schwierigkeiten möglich und ändern nichts an den prinzipiellen Aussagen dieser Arbeit. Derartige

Erweiterungen setzen jedoch das Vorhandensein ausreichender experimenteller Ergebnisse über die Struktur und das Verhalten biologischer Transducer voraus. Auch eine eventuelle direkte Beeinflussung der Membranpermeabilität durch den Input unter Annahme einer gefalteten Transducermembranstruktur (z.B. bei Mechanorezeptoren) ist über vorhandene Untersuchungen [17] leicht an die hier dargestellten Betrachtungen in Form einer zuzüglichen Transportstruktur anzukoppeln. Die Bedeutung eines derartigen Mechanismus für die Transduktion in Mechanorezeptoren dürfte jedoch äußerst gering sein.

Untersuchungen an rezeptiven Strukturen zeigten Einflüsse der permeierenden Ionen auf das Verhalten der Transportstruktur [5], [6], [14]. Diese Ioneneffekte bezüglich des adaptiven Verhaltens von Rezeptormembranen, meist als Aktivierung bzw. Inaktivierung bestimmter "Kanäle" bezeichnet, soll im hier behandelten physiologischen Bereich unberücksichtigt bleiben. Die Betrachtung dieser Erscheinungen, die über die Beschreibung der Wechselwirkungen der Ionen mit verschiedenen Transducersubsystemen (Einführen weiterer Sitze in bestimmte Stufen) leicht in die dargestellten Modelle integriert werden kann, ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit und soll späteren Modellierungen bei Vorhandensein ausreichender experimenteller Werte vorbehalten bleiben.

## 9. ZUR TECHNISCHEN NUTZUNG EINIGER IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN AUFTRETENDEN WIRKPRINZIPIEN MIT DEM ZIEL DER ENTWICKLUNG NEUARTIGER BAUELEMENTE

Nach der Darstellung und einer - soweit als möglich und sinnvoll - quantitativen Behandlung der mit großer Wahrscheinlichkeit ablaufenden Prozesse bei der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in biologischen Transducern soll in diesem Kapitel zur Abrundung der Betrachtungen einiges zu den Möglichkeiten einer technischen Nutzung der untersuchten Mechanismen gesagt werden.

Rolle und Nutzen der Wechselbeziehung zwischen den Naturwissenschaften, und hier in bedeutendem Maße zwischen der Biologie einerseits und zum anderen der Technik, sind in letzter Zeit Thema zahlreicher Spekulationen, aber auch Gegenstand international breit angelegter Forschung, die bereits zu beachtlichen Ergebnissen führte.

Für die Einschätzung der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in biologischen Systemen ist besonders interessant, daß die meisten, oft gänzlich voneinander verschiedenen Prozesse in Membranen mit im wesentlichen gleichen Grundaufbau ablaufen. Die großartige Vielfalt und Flexibilität biologischer Membranen wird durch "Dotierung" der Grundstruktur mit organischen und anorganischen Ionen und Molekülen erreicht. Aus diesem "Baukastenprinzip" ergeben sich unter Beachtung der in der Arbeit behandelten möglichen Wirkungsketten für den Transduktionsprozeß in Biomembranen folgende prinzipielle Varianten für den Aufbau neuartiger, nach biologischen Prinzipien arbeitender Bauelemente zur Informationsverarbeitung und Energiewandlung in der Technik.

Generell würden derartige technische Wandler aus einer organischen Grundstruktur bestehen, die bereits auf spezifische Inputs (Felder, Ionen etc.) reagieren kann. Durch "Dotierung" mit bestimmten Ionen oder Molekülen, in den meisten Fällen wird man inputspezifische Makromoleküle (Rezeptorproteine) einsetzen, kann die Spezifizierung des Wandlers verstärkt

bzw. ein grundstruktur-unspezifisches in ein grundstruktur-spezifisches Signal umgewandelt werden. Der von der Grundstruktur abgeleitete Output kann einmal direkt, z.B. durch die Darstellung des Strukturzustandes mit optischen Mitteln, und zum anderen indirekt über eine struktur-elektrische Transduktion, z.B. durch Ionenpermeationssteuerung oder Oberflächenpotential-Variation, als Potential und/oder Leitwert abgenommen werden. Die letztere Möglichkeit, die auf einen einheitlichen, nämlich elektrischen Output des Wandler führt, wird wegen ihrer Vorteile bei der Weiterverarbeitung generell in biologischen informationsverarbeitenden Systemen genutzt. Das bekannteste Beispiel für eine technische Entwicklung zur Informationsspeicherung und -darstellung, das auf einer organischen, feldempfindlichen Grundstruktur bei direkter (optischer) Abnahme des Systemzustandes als Wandleroutput beruht, sind Anzeigeelemente auf Flüssigkristall-Basis [1], [2], [4-7].

Während die technischen, nicht auf biologischen Prinzipien fußenden Aufnehmer für einige physikalische Größen (z.B. Druck, Länge) den analogen biologischen Rezeptoren bezüglich Empfindlichkeit und oft auch Zuverlässigkeit weit überlegen sind, oder in der Natur keine Analogen entwickelt wurden (z.B. für radioaktive Strahlung), ergeben sich für Fotoelemente, Chemosensoren, Lichtquellen und elektro-mechanische Wandler beispielsweise noch nicht überschaubare Möglichkeiten für hochleistungsfähige technische Entwicklungen auf der Grundlage biologischer Wirkprinzipien.

Somit dient die in den letzten Jahren verstärkte Arbeit mit Modellsystemen, wie synthetischen Membranen und Flüssigkristallstrukturen neben der Untersuchung wichtiger, bisher ungeklärter Phänomene an natürlichen Membranen auch der schrittweisen Nachbildung biologischer Funktionen durch gezielte Dotierung dieser synthetischen Systeme mit entsprechenden Makromolekülen. Z.B. gelang bereits die Herstellung einfacher photoempfindlicher Membranen, die in ihren Eigenschaften niederen biologischen Vorbildern entsprachen [8]. Auch

für chemo-mechanische Wandler auf organischer Grundlage existieren interessante experimentelle Voruntersuchungen [3]. Neben den diskreten biologischen Transducern bieten die Prinzipien der Informationskodierung und der Informationsverarbeitung, bzw. -vorverarbeitung und -verdichtung in den Neuronennetzen technisch äußerst interessante Aspekte und Varianten an, die jedoch hier unberücksichtigt bleiben sollen.

Die Arbeit mit organischen Modellsystemen auf der Basis biologischer Wirkprinzipien bringt selbstverständlich auch Probleme mit sich. Die Hauptschwierigkeit dürfte im Erreichen der notwendigen Systemstabilität des neuen Wandlers liegen. Bekanntlich treten bestimmte Systemzustände und damit Funktionen in biologischen Strukturen nur in ganz begrenzten Temperaturintervallen und einem entsprechenden Milieu auf, so daß sich vor allem für industriell einsetzbare Wandler wegen der geforderten Temperaturkonstanz und dem Schutz vor schädigendem Milieu eventuell aufwendigere Entwicklungen (Thermostat, Schutzgas etc.) erforderlich machen.

## 10. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Fragen der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in biologischen Rezeptoren. Z.Z. existieren lediglich für Mechanorezeptoren annähernd geschlossene Modelle für den Transduktionsmechanismus.

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Vorstellungen über Mechanotransducer lassen sich im wesentlichen auf zwei Grundmodelle zurückführen: das Poren-Transducermodell und das elektrohydraulische Modell von THEORELL.

Diese Modellierungen tragen jedoch den Charakter phänomenologischer, von der realen Struktur abstrahierender Betrachtungen. Sie können zwar bestimmte Verhaltensweisen des untersuchten Systems beschreiben und sind somit infolge ihrer meist einfachen Struktur für systemtheoretische Behandlungen und Integrationen in übergeordnete Systeme gut geeignet, jedoch stehen diese Modelle im Widerspruch zu vor allem neueren experimentellen Befunden und erklären nicht die komplexe Natur biologischer Transducer.

Für die Aufklärung von Mechanismen bis auf die molekulare Ebene hinunter ist es folglich unumgänglich, die Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Funktion im biologischen System entsprechend dem aktuellen Stand der Erkenntnisse weitgehend zu berücksichtigen.

Die vorliegenden Ableitungen und Untersuchungen allgemeiner Transduktionsprinzipien basieren auf einem Transducermembranmodell, wonach an die Membrangrundstruktur, bestehend aus Lipiden und Gitter- bzw. Strukturproteinen, asymmetrisch internal oder external funktionspezifische Rezeptorproteine (die Bedeutung des Begriffs "Rezeptorproteine" ist gegenüber der traditionellen Terminologie erweitert) angelagert sind. Die Lipidregion der Membran bildet die Hauptpermeationsbarriere für den passiven transmembranen Ionentransport. Die Lipidstruktur und damit die Permeabilität der Transducermembran kann gesteuert werden, indem Einflußgrößen direkt

oder/und über Rezeptorproteine indirekt auf die Lipide einwirken. Letzterer Fall ist für die vielfach inputspezifischen Transduktionsmechanismen in biologischen Rezeptoren von besonderer Bedeutung.

Die Kopplung der Rezeptorprotein-Prozesse mit den Vorgängen in der Lipidstruktur kann gemäß einer allgemeinen thermodynamischen Analyse, die bei Vorlage geeigneter experimenteller Befunde für weiterführende Funktionsuntersuchungen auf energetischer Grundlage dienen könnte, unmittelbar über intermolekulare Wechselwirkungen oder mittelbar über variable Ligandenbindungen erfolgen.

Da die Häufigkeitsverteilung der auftretenden Zustände bei Konformations- und Phasenübergängen in vielen Protein- bzw. Lipidstrukturen zwei deutliche Maxima aufweist, genügt für eine dieser Arbeit entsprechende grundsätzliche Betrachtung eine Beschränkung der Strukturparameter der Teilsysteme auf zwei Zustände ("Alles- oder -Nichts-Prinzip"). Erweiterungen und die Berücksichtigung evtl. auftretender allosterischer Effekte sind ohne Schwierigkeiten möglich.

Somit läßt sich der allgemeine eigentliche Transducer, der die Prozesse von der Inputaufnahme durch die Transducermembran bis zur Ableitung der permeabilitätssteuernden Parameter umfaßt, im einfachsten Fall durch ein System nichtlinearer Differentialgleichungen erster Ordnung beschreiben. Konzentrationsgradienten der Liganden bei mittelbarer Kopplung zwischen Rezeptorproteinen und Lipiden werden in einer Kompartimentanalyse berücksichtigt, wodurch sich das Gleichungssystem nur unbedeutend erweitert.

Für das Verhalten des Transducers bei adäquater Stimulierung ergeben sich für die verschiedenen transducerinternen Wirkungsketten keine qualitativen Unterschiede, so daß die Entscheidung zugunsten eines Teilmodells für einen bestimmten Rezeptortyp von der zukünftigen Bereitstellung ausreichender experimenteller Resultate abhängig ist.

Die Analyse des stationären Verhaltens des allgemeinen Transducermodells führt zu guten Ergebnissen, verglichen mit vorhandenen funktionsabhängigen Input-Output-Relationen.

Das System der Transducermembran zur Steuerung der Membranpermeabilität für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$ , also der eigentliche Transducer, arbeitet in mindestens zwei Schritten, wobei mindestens eine Zwischenenergieform auftritt <sup>1)</sup>. Es weist daher entgegen verbreiteten Ansichten eine Eigendynamik auf.

Eine Untersuchung der an verschiedenen Mechanorezeptoren beobachteten Geschwindigkeitsempfindlichkeit führt zusätzlich zu den bekannten transducereexternen Anteilen auf geschwindigkeitsempfindliche, dem eigentlichen Transducer zugehörige Parameter. Die Betrachtung der Entwicklung von Grenzdomänen bei thermotropen Phasenübergängen in Lipidstrukturen, die nach neuen experimentellen Befunden von Bedeutung für die Permeabilitätscharakteristik der Membran ist, ergibt einen weiteren interessanten Aspekt für die Behandlung geschwindigkeitsempfindlichen Verhaltens von Transducern.

Die "Struktur-elektrische Transduktion" läßt sich durch quantitative Modelle für den passiven und aktiven Ionentransport durch die Membran beschreiben. Die Kopplung des eigentlichen Transducers mit dem Modell für die "Struktur-elektrische Transduktion" ermöglicht eine vollständige Analog- und Digitalsimulation des dynamischen und stationären Verhaltens von Transducern, wie am Beispiel von Mechanorezeptoren gezeigt wird. Die Leistungsfähigkeit des aus einer systematischen Struktur-Funktions-Analyse erarbeiteten allgemeinen Modells für den Transduktionsmechanismus in biologischen Rezeptoren und der aus diesem allgemeinen Modell abgeleiteten rezeptorspezifischen Vorstellungen zeigt sich sowohl in der Anpassung an bekannte experimentelle Resultate als auch in einigen Fällen in der Bestätigung von Modellannahmen und -aussagen durch neuere, unabhängig gewonnene Befunde an Modellsystemen.

Auf der Basis der beschriebenen Prinzipien ergeben sich interessante Möglichkeiten für die Entwicklung neuartiger technischer Bauelemente (z.B. Meßwandler) auf organischer Grundlage.

---

1) Eine Ausnahme stellen evtl. Chemorezeptoren dar, die jedoch hier nicht betrachtet werden.

## Anhang A1

### Das Poren-Transducermodell für Mechanorezeptoren

Das Verhältnis  $N$  der linearen Expansion eines isolierten Loches zu der einer isotropen HOOKESchen Membran, von BURTON als Expansionsverhältnis bezeichnet, ergibt sich zu

$$N = \frac{2 - 2\sigma}{1 - 2\sigma} \quad (\text{A.1.})$$

wobei

$$\sigma = \frac{\Delta l}{\Delta b} \cdot \frac{1}{b} \quad (\text{A.2.})$$

das POISSON-Verhältnis eines Membranstreifens bei reiner Längsdehnung angibt.  $l$  entspricht der Länge,  $b$  der Breite des Membranstreifens. Die Tatsache, daß der Filtrationskoeffizient vieler biologischer Membranen in Beziehung zur Dehnung ein Maximum durchläuft, kann durch gerichtete Dehnung einer elliptischen Pore berücksichtigt werden. Das Expansionsverhältnis ergibt sich dann zu

$$N = 1 + 2 \cdot r_{\min} / r_{\max} \quad (\text{A.3.})$$

$r_{\min}$  und  $r_{\max}$  sind der kleine bzw. große Radius der Ellipse. Die Dehnung wirkt in Richtung der großen Achse [2].

### Das elektrohydraulische Modell von TEORELL

Der Mechanorezeptor kann nach TEORELL als Druckrezeptor angesehen werden.

Der mechanische Input  $I$  des Rezeptors ruft eine Deformation der Transducermembran und somit eine Änderung des intrazellulären Volumens  $V$  hervor

$$\Delta V = f(I) \quad (\text{A.4.})$$

Dadurch ändert sich der intrazelluläre hydrostatische Druck bzw. die transmembrane Druckdifferenz  $\Delta P$ .

### Die Beziehung

$$\dot{\Delta V} = \frac{1}{q} \cdot \dot{w} \quad (\text{A.5.})$$

drückt den Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der intrazellulären Volumenänderung und der Gesamtfluß-Geschwindigkeit  $\dot{w}$  aus.  $q$  ist eine Konstante, die von der Beziehung

$$\Delta V = f(\Delta P) \quad (\text{A.6.})$$

abhängt.

Der Gesamtfluß  $w$  setzt sich dabei aus dem in die Zelle gerichteten elektroosmotischen Fluß  $v_E$ , dem aus der Zelle gerichteten Leckfluß  $v_L$  und dem bei sehr großem Volumen hinzukommenden Überlauffluß  $v_O$  zusammen

$$w = v_E + v_L (+ v_O) \quad (\text{A.7.})$$

Der elektroosmotische Fluß  $v_E$  passiere geladene Kanäle, der Leckfluß  $v_L$  dagegen neutrale. Da auch der Überlauffluß durch neutrale Kanäle geht, wird er in der weiteren Behandlung in  $v_L$  impliziert.

Die Flußgeschwindigkeiten ergeben sich dann unter Voraussetzung fester negativer Ladungen zu

$$\dot{v}_E = s \cdot \sigma E - s \Delta P \quad (\text{A.8.})$$

bzw.

$$\dot{v}_L = -\xi \Delta P - \mu \cdot \Delta P \quad (\text{A.9.})$$

Das transmembrane elektrische Potential  $E$  folgt dabei zu

$$E = i \cdot R + \epsilon \quad (\text{A.10.})$$

Die verwendeten Symbole haben folgende Bedeutung:

$\epsilon$  = Diffusionspotential

$i$  = elektrische Stromdichte

$R$  = dynamischer integraler Membranwiderstand, wobei

$$\frac{dR}{dt} = \tau (R^{\infty} - R) \quad (\text{A.11.})$$

und  $R^{\infty} = f(v_E)$  (A.12.)

- $\xi$  = hydraulische Permeabilität für Leckkanäle
- $R^{\infty}$  = stationärer integraler Membranwiderstand
- $\sigma$  = Ladungsdichte der festen Ladungen
- $s$  = hydraulische Permeabilität für elektroosmotische Kanäle
- $\mu$  = Überlaufkoeffizient
- $\tau$  = Zeitverzögerungskonstante

Somit ist die Kopplung zwischen Druckänderung, Änderung des Wasserflusses durch die Membran und Änderung der Membranleitfähigkeit hergestellt.

Die Beziehung (A.12.) entspricht einer "Dynatron-Charakteristik", ist also stark nichtlinear.

$v_E$ ,  $v_L$ ,  $E$ ,  $\Delta P$ ,  $R$  und  $\Delta V$  sind die Zustandsgrößen des Membransystems.

Faßt man die Differentialgleichungen zweier Zustandsgrößen, eines Inputs (z.B.  $\Delta V$ ) und eines Outputs (z.B.  $E$ ), zusammen, so entsteht eine nichtlineare Differentialgleichung zweiter Ordnung, also eine Schwingungsgleichung.

Im obigen Fall wurde die Änderung des intrazellulären Volumens als Input angenommen. Die Steuerung der Membranleitfähigkeit kann aber auch durch die anderen Parameter der Gleichungen (A.8.) und (A.9.), z.B. durch die kinetische Änderung der Ladungsdichte, erfolgen.

In der Anwendung seiner Modelle auf biologische Rezeptoren unterscheidet TEORELL zwei Varianten der mechano-elektrischen Transduktion,

- a) den "1-Schritt-Prozeß",
- b) den "2-Schritt-Prozeß".

Im Fall a) führt die Veränderung der Membranleitfähigkeit als Folge des mechanischen Inputs direkt zu Aktionspotentialen,

d.h. die Transducerstruktur bewerkstelligt zugleich die Kodierung.

Im Fall b) wird als Zwischenstufe ein Generatorpotential aufgebaut, das einen lokalen Strom hervorruft. In der von der Transducerregion getrennten Encoderregion werden dadurch eine Änderung der Membranleitfähigkeit und somit Aktionspotentiale erzeugt.

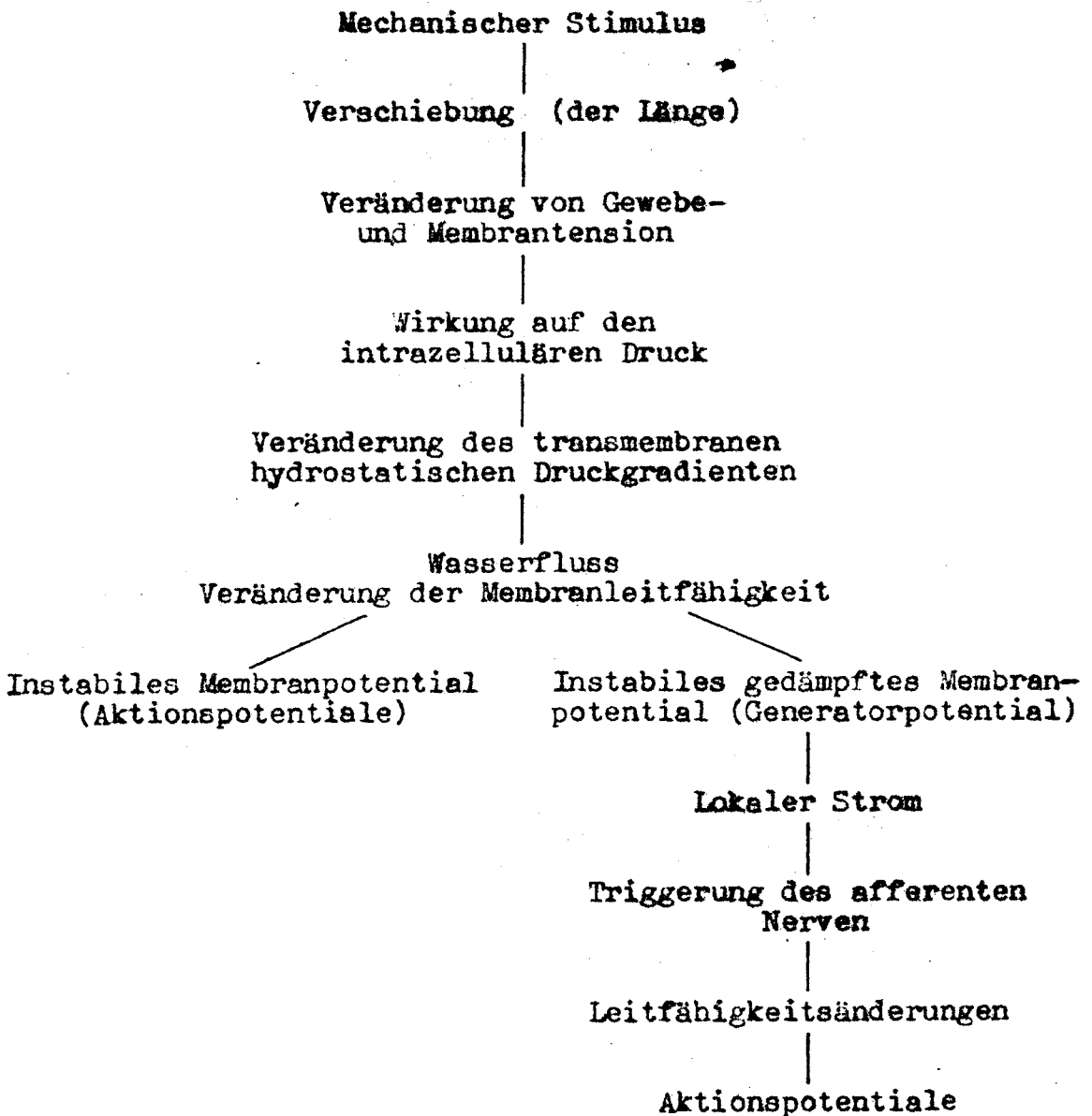


Bild A.1.: Schematische Darstellung der mechano-elektrischen Transduktion nach TROBELL

Die Membran wird in allen Fällen als oszillatorisch betrachtet. Der Membranzosillator ist im Fall der separaten Kodierung jedoch in der Transducerregion stark bedämpft, so daß sich kein Aktionspotential, sondern lediglich ein Generatorpotential aufbauen kann [6-8].

Anhang A2

Linearisierung des Differentialgleichungssystems zur Beschreibung des eigentlichen Transducers von Mechanorezeptoren (externale Anlagerung der Rezeptorproteine)

1. Ein-Kompartiment-Modell

Unter Berücksichtigung der im Abschnitt getroffenen Voraussetzungen ergibt die Linearisierung des Gleichungssystems (5.50.) sowie der Beziehungen (7.4.) bis (7.6.) um den Arbeitspunkt AP für das Ein-Kompartiment-Transducermodell von Mechanorezeptoren

$$l^* = 1 - (l_s A_2 + l_1 B_1)$$

$$F = c_p l^*$$

$$K_{1h} = K_{1h} A \cdot F \cdot \exp(A \cdot F |_{AP} - K)$$

$$K_{1r} = K_{1r} A \cdot F \cdot \exp(-A \cdot F |_{AP} + K)$$

$$A_2 = (K_{14i} + K_{1h} |_{AP}) A_2 - K_{1h} A_2 |_{AP}$$

$$B_1 = (K_{1r} |_{AP} + K_{18i} L_2 |_{AP}) B_1 - (K_{1r} - K_{18i} L_2) B_1 |_{AP}$$

(A.13.)

$$L_2 = K_{Sp_r} S + K_{Sp_h} (L_2 |_{AP}^S + L_2 (S |_{AP} - Sp_0)) + K_{14i} A_2 - K_{18i} (B_1 |_{AP} L_2 + B_1 L_2 |_{AP})$$

$$S = K_{Sp_h} ((Sp_0 - S |_{AP}) L_2 - L_2 |_{AP}^S) - K_{Sp_r} S$$

$$X_0 = A_2 + B_1$$

2. 4-Kompartiment-Modell

Analog zum Ein-Kompartiment-Modell erhält man für das linearisierte 4-Kompartiment-Modell des eigentlichen Transducers

$$I^* = I - (I_a A_2 + I_i B_1)$$

$$F = c_p I^*$$

$$K_{1h} = K_{1h} A \cdot F \cdot \exp(A \cdot F |_{AP} - K)$$

$$K_{1r} = K_{1r} A \cdot F \cdot \exp(-A \cdot F |_{AP} + K)$$

$$A_2 = - (K_{14a} + K_{14i}) A_2 - K_{1h} |_{AP} A_2 - K_{1i} A_2 |_{AP}$$

$$B_1 = - (K_{18a} L_1 |_{AP} + K_{18i} L_2 |_{AP} + K_{1r} |_{AP}) B_1 - (K_{18a} L_1 + K_{18i} L_2 + K_{1r}) B_1 |_{AP}$$

$$L_1 = - (K_{33} + K_{18a} B_1 |_{AP}) L_1 - K_{18a} B_1 L_1 |_{AP} + K_{33} L_2 + K_{44} L_4 + K_{14a} A_2 \quad (A.14.)$$

$$L_2 = K_{33} L_1 - (K_{22} + K_{33}) L_2 + K_{22} L_3 + K_{Sp_r} S - K_{Sp_h} (S + Sp_0) + K_{14i} A_2 - K_{18i} B_1$$

$$L_3 = K_{22} L_2 - (K_{11} + K_{22}) L_3$$

$$L_4 = K_{11} L_3 - (K_{11} + K_{44}) L_4$$

$$S = K_{Sp_h} ((Sp_0 - S |_{AP}) L_2 - S \cdot L_2 |_{AP}) - K_{Sp_r} S$$

$$X_0 = A_2 + B_1$$

(Die Verwendung der Symbole entspricht der in Kapitel 5. bis 7.)

Anhang A3

Parametersätze für die rechnergestützte Modellsimulation

Die im Kapitel 7. dargestellten Simulationsergebnisse wurden unter Verwendung folgender Parametersätze ermittelt:

1. Digitalrechnersimulation

$c_p = 5,0$	$\text{mg} \cdot \text{mm}^{-1}$	$l_s = 9,9 \cdot 10^{-4}$	$\text{mm} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$
$n_p = 1,0$		$l_1 = 1,65 \cdot 10^{-3}$	$\text{mm} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$
$c_B = 0,0$	$\text{mg} \cdot \text{mm}^{-1}$	$A = 10^4$	$\text{mg}^{-1}$
$\varphi = 0,5$	$\text{mg} \cdot \text{s} \cdot \text{mm}^{-1}$	$K = 0,0$	
$m = 1,0$		$n = 1,0$	
$K_{13_a} = 0,0(50,0)$	$\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$K_{11} = 0,0(1,33)$	$\text{s}^{-1}$
$K_{13_1} = 10^5$	$\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$K_{22} = 0,0(2,0)$	$\text{s}^{-1}$
$K_{14_a} = 0,0(2,0)$	$\text{s}^{-1}$	$K_{33} = 0,0(0,005)$	$\text{s}^{-1}$
$K_{14_1} = 24,6$	$\text{s}^{-1}$	$K_{44} = 0,0(350,0)$	$\text{s}^{-1}$
$K_{17_a} = 0,0(25,6)$	$\text{s}^{-1}$	$K_{1_h} = 1,0$	$\text{s}^{-1}$
$K_{17_1} = 702,0$	$\text{s}^{-1}$	$K_{1_r} = 10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{18_a} = 0,0(100,0)$	$\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$K_{\text{Sp}_h} = 2 \cdot 10^3$	$\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{18_1} = 10^5$	$\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$	$K_{\text{Sp}_r} = 10^5$	$\text{s}^{-1}$
$X_0 = 1,0$	$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$	$\text{Sp}_0 = 50,0$	$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$\varepsilon_K = 36,0$	$\text{mS} \cdot \text{cm}^{-2}$	$C_M = 5 \cdot 10^3$	$\text{mV} \cdot \text{cm}^2 / \mu\text{A}^{-1} \text{s}^{-1}$
$\varepsilon_{\text{Na}} = 120,0$	$\text{mS} \cdot \text{cm}^{-2}$	$C_{M_E} = 10^4$	$\text{mV} \cdot \text{cm}^2 / \mu\text{A}^{-1} \text{s}^{-1}$
$\varepsilon_L = 0,3$	$\text{mS} \cdot \text{cm}^{-2}$	$z_{\text{Na}} = 1,0$	
$E_K = 12,0$	$\text{mV}$	$z_K = 1,0$	
$E_{\text{Na}} = -115,0$	$\text{mV}$	$U_R = 63,2$	$\text{mV}$
$E_L = -10,613$	$\text{mV}$		

$$\begin{aligned}
 P_{Na} &= 1,493 \cdot 10^{-8} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} & P_{Na_T} &= 1,493 \cdot 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \\
 P_K &= 8,632 \cdot 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} & P_{K_T} &= 8,632 \cdot 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}
 \end{aligned}$$

Anfangswerte:

$$\begin{aligned}
 c_{Na}^I &= 13,74 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & z_1 &= 0,324 \\
 c_{Na}^{II} &= 114,5 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & z_2 &= 0,07 \\
 c_K^I &= 120,0 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & z_3 &= 0,6 \\
 c_K^{II} &= 2,5 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & z &= 0,0 & \text{mm} \\
 A_1 &= 0,19246 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & L_1 &= 0,0(0,16) & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \\
 B_1 &= 7,8852 \cdot 10^{-4} & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & L_2 &= 1,0516 \cdot 10^{-3} & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \\
 A_2 &= 0,80605 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & L_3 &= 0,0(6,10^{-4}) & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \\
 S &= 1,0514 \cdot 10^{-2} & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} & & L_4 &= 0,0 & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \\
 S_{A_{Na}} &= -0,4836 & /\mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2} & & L_4 &= (2,26 \cdot 10^{-6}) & \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \\
 S_{A_K} &= 12,161 & /\mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2} & & & & 
 \end{aligned}$$

Für das 4-Kompartiment-Modell veränderte Werte sind in Klammern angegeben!

2. Analogrechnersimulation

Rezeptorproteine				
		innen	außen	
$K_{13a}$	=	$2 \cdot 10^5$	$2,5 \cdot 10^4$	$1 \cdot \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{13i}$	=	$10^5$	$10^5$	$1,4 \cdot \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{14a}$	=	$10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{14i}$	=	$10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{17a}$	=	$10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{17i}$	=	$10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{18a}$	=	$4 \cdot 10^3$	$5 \cdot 10^4$	$1 \cdot \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{18i}$	=	$2 \cdot 10^3$	$10^4$	$1 \cdot \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{Spr}$	=	$8,5714 \cdot 10^4$	$8,5714 \cdot 10^4$	$\text{s}^{-1}$
$K_{Sph}$	=	$10^3$	$10^3$	$1 \cdot \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
$K_{1h}$	=	$2,7 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$\text{s}^{-1}$
$K_{1r}$	=	$2 \cdot 10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$
$K_{11}$	=	$2,5 \cdot 10^2$	$2,5 \cdot 10^2$	$\text{s}^{-1}$
$K_{22}$	=	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$\text{s}^{-1}$
$K_{33}$	=	5,26	5,26	$\text{s}^{-1}$
$K_{44}$	=	$10^3$	$10^3$	$\text{s}^{-1}$

Bezugswerte:

$L_1$	=	$2 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-2}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$
$L_2$	=	$10^{-3}$	$10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$
$L_3$	=	$5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$
$L_4$	=	$10^{-4}$	$10^{-4}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$
$A_1$	=	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$
$A_2$	=	$3 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$

		Rezeptorproteine		
		innen	außen	
B <sub>1</sub>	=	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	mol·l <sup>-1</sup>
B <sub>2</sub>	=	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	mol·l <sup>-1</sup>
S	=	5·10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	mol·l <sup>-1</sup>
Sp <sub>0</sub>	=	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	mol·l <sup>-1</sup>
A·F	=	3,0	5,0	

#### Anhang A4

### Beschreibung des stationären Verhaltens der Rezeptor- proteinstruktur durch das allosterische Modell nach MONOD, WYMAN und CHANGEUX

Ein grundlegendes Modell zur Beschreibung von Konformations-  
änderungen in Proteinen ist das allosterische Modell nach  
MONOD, WYMAN und CHANGEUX [5].<sup>1)</sup>

Das Modell fordert als wesentliche Annahme, daß es sich bei  
dem Protein um ein oligomeres Protein handelt, d.h., daß es  
aus identischen Untereinheiten oder Protomeren aufgebaut ist.  
Diese Symmetriebedingung bedeutet, daß ein Gleichgewicht  
zwischen wenigstens zwei sterischen Zuständen existiert, und  
daß alle Untereinheiten gemeinsam die Konformationsänderung  
vollziehen. Jeder Ligand bindet vorzugsweise an eine be-  
stimmte Konformation an einem Sitz.

Das Modell von KOSHLAND, NEMETHY und FILLMER [4] stellt eine  
Erweiterung des allosterischen Modells von MONOD et al. [5]  
dar, indem es hybride Proteinkonformationen zuläßt.

Mit Hilfe des allosterischen Modells läßt sich die Wirkung  
der Rezeptorproteine wie folgt beschreiben.

Das Protomer  $P_0$  kann im Zustand  $A_0$  und im Zustand  $B_0$  existie-  
ren. Beide Konformationen unterscheiden sich im sterischen  
Zustand und in der Affinität des Liganden L zum jeweiligen  
Bindungssitz.

Die beiden Zustände befinden sich in Abwesenheit von L im  
Gleichgewicht.

Es gilt dann die Beziehung (5.25.)

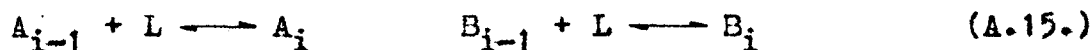


1) Ein allosterisches Protein besitzt die Fähigkeit, koope-  
rative Wechselwirkungen zwischen stereospezifischen Li-  
ganden zu vermitteln.

Die Gleichgewichtskonstante  $K$  ist dabei wiederum eine Funktion der verschiedenen Parameter, die die innere Energie des Systems bestimmen.

Auf Grund der Symmetriebedingung und der Unabhängigkeit der Bindung eines Ligandenmoleküls von der Bindung anderer sind die mikroskopischen Gleichgewichtskonstanten der Dissoziation für alle homologen Bindungssitze in den beiden Konformationen gleich. Die mikroskopischen Dissoziationskonstanten des an den Sitz im Zustand A bzw. B gebundenen Liganden werden mit  $K_A$  bzw.  $K_B$  bezeichnet.

Kennzeichnet man mit  $A_i$  und  $B_i$  den Komplex des  $i$ -ten Protomers im Zustand A bzw. im Zustand B mit dem  $i$ -ten Ligandenmolekül - (pro Protomer sei ein Bindungssitz angenommen) -, so folgt:



mit  $i = 1, \dots, n$  (bei  $n$  Protomeren)

bzw. unter Berücksichtigung des Wahrscheinlichkeitsfaktors für die Dissoziation der Komplexe

$$B_0 = K \cdot A_0 \quad (\text{A.16.})$$

$$A_i = A_{i-1} \cdot \frac{n-(i-1)}{i} \cdot \frac{L}{K_A} \quad B_i = B_{i-1} \cdot \frac{n-(i-1)}{i} \cdot \frac{L}{K_B} \quad (\text{A.17.})$$

Der relative Proteinanteil im Zustand A ergibt sich dann zu

$$A_{\text{rel}} = \frac{\sum_{i=0}^n A_i}{\sum_{i=0}^n (A_i + B_i)} \quad (\text{A.18.})$$

$$A_{\text{rel}} = \frac{(1 + \frac{L}{K_A})^n}{K(1 + \frac{L}{K_B})^n + (1 + \frac{L}{K_A})^n} \quad (\text{A.19.})$$

Für den relativen Anteil an Protomeren im Zustand B erhält man analog

$$B_{\text{rel}} = \frac{K(1 + \frac{L}{K_B})^n}{K(1 + \frac{L}{K_B})^n + (1 + \frac{L}{K_A})^n} \quad (\text{A.20.})$$

Betrachtet man eindimensional in Dehnungsrichtung angeordnete, mechanorezeptive Proteine, so ist die Gleichgewichtskonstante  $K$  des Übergangs  $A \rightleftharpoons B$  eine Funktion des mechanischen Inputs der Proteinstruktur.

Ordnet man neben der unterschiedlichen Affinität der Ligan- denbindungssitze im Zustand A bzw. B den beiden Zuständen eine unterschiedliche Dimension in Dehnungsrichtung als Konformationscharakteristikum zu, ergibt sich für die mittlere Länge  $l$  einer statistischen Einheit, in Dehnungsrichtung bestehend aus  $n$  Protomeren

$$l = l_A A_{\text{rel}} + l_B B_{\text{rel}} \quad (\text{A.21.})$$

bzw. mit (A.19.) und (A.20.)

$$l = \frac{l_A(1 + \frac{L}{K_A})^n + l_B K(1 + \frac{L}{K_B})^n}{K(1 + \frac{L}{K_B})^n + (1 + \frac{L}{K_A})^n} \quad (\text{A.22.})$$

Dabei kennzeichnet  $l_A$  die Dimension eines Protomers im Zustand A und  $l_B$  die eines Protomers im Zustand B in Dehnungsrichtung.

Die Beziehung (A.22.) steht in Analogie zur HILL'schen Gleichung für die Länge einer statistischen Einheit bei linearen Polymeren.

Durch Aneinanderfügen von Untereinheiten entsteht eine Struktur, die dem autonomen Modell nach T.L. HILL [3], das durch von HIPPEL und KATCHALSKY weiterentwickelt wurde, (Zur weiteren Diskussion siehe auch [1]), entspricht.

Untersucht man das Verhalten des Rezeptorproteins bei Anwesenheit dreier allosterischer Liganden, wobei der die Nutzsinalübertragung vermittelnde Ligand L z.B. mit einer mikroskopischen Dissoziationskonstanten  $K_A$  nur an Untereinheiten im Zustand A binde, der hemmende Ligand In nur eine Affinität zu Untereinheiten im Zustand B mit der mikroskopischen Dissoziationskonstanten  $K_{BI}$  habe und der aktivierende Ligand Ak nur an Untereinheiten im Zustand A mit der mikroskopischen Dissoziationskonstanten  $K_{AA}$  binde, erhält man für (A.19.)

$$A_{rel} = \frac{(1 + L/K_A)^n}{K \frac{(1 + In/K_{BI})^n}{(1 + Ak/K_{AA})^n} + (1 + L/K_A)^n} \quad (A.23.)$$

Die allosterische Konstante  $K((1 + In/K_{BI})/(1 + Ak/K_{AA}))^n$  wird also durch die Wechselwirkungen zwischen Aktivator und Inhibitor einerseits sowie Protein andererseits beeinflusst.

Somit ändert sich die "Sättigungsfunktion", die den Anteil wirklich von informationstragenden Liganden gebundenen Sitzen angibt, und bei Anwesenheit nur eines allosterischen Liganden zu

$$\bar{Y}_1 = \frac{K \frac{L}{K_B} (1 + \frac{L}{K_B})^{n-1} + \frac{L}{K_A} (1 + \frac{L}{K_A})^{n-1}}{K (1 + \frac{L}{K_B})^n + (1 + \frac{L}{K_A})^n} \quad (A.24.)$$

folgt, für den Fall der Anwesenheit dreier allosterischer Liganden zu

$$\bar{Y}_3 = \frac{\frac{L}{K_A} (1 + \frac{L}{K_A})^{n-1}}{K \frac{(1 + In/K_{BI})^n}{(1 + Ak/K_{AA})^n} + (1 + L/K_A)^n} \quad (A.25.)$$

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

0. Einleitung

- [1] КОГАН, А.: Биологическая кибернетика,  
Издательство "Высшая школа", Москва 1972.

1. Zu Fragen der Informationsverarbeitung im biologischen System

- [1] DRISCHEL, H.: Einführung in die Biokybernetik,  
Akademie-Verlag, Berlin 1972.
- [2] KLAUS, G.: Kybernetik und Erkenntnistheorie,  
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972.
- [3] OPPELT, W., VOSSIUS, G.: Der Mensch als Regler,  
VEB Verlag Technik, Berlin 1970.

2. Bereits in der Literatur existierende, physikalisch begründete Transducermodelle für biologische Rezeptoren

- [1] BURTON, A.C.: In: Bolis, L., Katchalsky, A., Keynes, R.D.,  
Loewenstein, W.R., Pethica, B.A. (Edrs.): Permeability  
and Function of Biological Membranes,  
North-Holland Publishing Company, Amsterdam-  
London 1970.
- [2] CATTON, W.T.: *Physiol. Reviews* **50**, 3, 297-318 (1970).
- [3] GOLDMAN, D.E.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook  
of Sensory Physiology, Vol. I*, Springer Verlag,  
Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [4] GRUNDFEST, H.: *Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol.*  
**30**, 1-14 (1965).
- [5] GRUNDFEST, H.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook  
of Sensory Physiology, Vol. I*, Springer Verlag,  
Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [6] ИЛЬМИНСКИЙ, О.Б.: Вопросы физиологии сенсорных  
систем - механорецепторы, Издательство  
"Наука", Ленинград 1973.

- [7] ИЛЬМИНСКИЙ, О.Б.: Физiol. ж. СССР им. И.М. Сеченова LII - № 1, 99-107 (1966).
- [8] KRISCHER, C.C.: Zeitschrift für Naturforschung 266, 12, 1322-1335 (1971).
- [9] LOEWENSTEIN, W.R.: J. Neurophysiol. 24, 150-158 (1961).
- [10] LOEWENSTEIN, W.R., TERZUOLO, C.A., WASHIZU, Y.: Science 142, 1180-1181 (1963).
- [11] LOEWENSTEIN, W.R.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [12] NUDELMAN, H.B., AGARWAL, G.: Kybernetik 11, 179-184 (1972).
- [13] RICE, H.J., GALUN, R., FINLAYSON, L.H.: Nature New Biology 241, 28, 286-288 (1973).
- [14] SHIRLEY, H.H., Jr., WOLFRAM, C.G., WASSERMAN, K., MEYERSON, H.S.: Am. J. Physiol. 190, 189-193 (1957).
- [15] TEORELL, T.: J. Gen. Physiol. 42, 831-863 (1959).
- 16 TEORELL, T.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 950-966 (1966).
- [17] TEORELL, T.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.

### 3. Probleme der Wechselbeziehung zwischen Struktur und Funktion in biologischen Systemen

- [1] ENGELS, F.: Herrn Eugen Dürings Umwälzung der Wissenschaft, Werke Bd.20 S.20, Dietz Verlag, Berlin 1968.
- [2] HOLLITSCHER, W.: Tierisches und Menschliches - Essays, Globus Verlag, Wien 1971.
- [3] TENNER, E.: Philosophische Probleme der Wechselbeziehung von Struktur und Funktion in der Biologie, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1969.

### 4. Zur Morphologie ausgewählter Rezeptoren

- [1] БРОНШТЕЙН, А.А., ИЛЬМИНСКИЙ, О.Б. отв. ред., ОСТРОВСКИЙ, М.А.: Механизмы работы рецепторных элементов органов чувств, Издательство "Наука", Ленинградское отделение, Ленинград 1973.

- [2] BURKHARDT, D.: *Ergebn. Biol.* 20, 27-66 (1958).
- [3] FUORTES, M.G.F.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [4] GRAY, J.A.B.: *Progress in Biophysics* 9, 285-324 (1959).
- [5] LOEWENSTEIN, W.R.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [6] LOEWENSTEIN, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [7] NADOL, J.B., de LORENZO, A.J.: *J. Comp. Neurol.* 137, 19-48 (1968).
- [8] OTTOSON, D., SHEPHERD, G.M.: *Nature (London)* 220, 912-914 (1968).
- [9] OTTOSON, D.: *Acta physiol. scand.* 82, 545-554 (1971).
- [10] OTTOSON, D.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.

##### 5. Ein allgemeines Modell für den Transduktionsmechanismus in biologischen Rezeptoren

---

- [1] BLOBEL, B.: Diplomarbeit, TH Magdeburg, Sekt. 9 1973.
- [2] BRETSCHER, M.S.: *Nature New Biology* 236, 11-12 (1972).
- [3] BRETSCHER, M.S.: *Science* 181, 622-629 (1973).
- [4] CALDWELL, P.C.: *Physiol. Reviews* 48, 1, 1-64 (1968).
- [5] CASWELL, A.H.: *J. Membrane Biol.* 1, 53-78 (1969).
- [6] CATTON, W.T., PETOE, N.: *J. Physiol.* 187, 35-49 (1966).
- [7] EBASHI, S., ENDO, M.: *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 18, 125-183 (1968).
- [8] FETTIPLACE, R., ANDREWS, D.M., HAYDON, D.A.: *J. Membrane Biol.* 5, 277-296 (1971).
- [9] ГЕРАСИМОВ, В.Д.: *Биофизика* 18, 5, 850-856 (1973).
- [10] GRANIT, R.: *Receptors and Sensory Perception*, Yale University Press, New Haven 1955.

- [11] HAN, N.H., HENSON, E.S.: Biochem. biophys. Res. Comm. 38, 3, 378 (1970).
- [12] HILL, T.L.: J. Chem. Phys. 20, 1259-1274 (1952).
- [13] HILL, T.L.: Thermodynamics of Small Systems, Vol. I, W.A. Benjamin Inc., New York - Amsterdam 1963.
- [14] HOLZMÜLLER, W., ALTENBURG, K.: Physik der Kunststoffe, Akademie-Verlag, Berlin 1961.
- [15] HOUK, J.C., HENNEMAN, E.: zit.: Houk, J.C. (1969).
- [16] HOUK, J.C.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 156, 901-916 (1969).
- [17] HÜBNER, G., JUNG, K., WINKLER, E.: Die Rolle des Wassers in biologischen Systemen, WTB Band 78, Akademie-Verlag, Berlin 1970.
- [18] HUSMARK, I., OTTOSON, D.: J. Physiol. 212, 577-592 (1971).
- [19] HUSMARK, I., OTTOSON, D.: J. Physiol. 218, 257-269 (1971).
- [20] ИЛЬНИКОВ, О.Б.: Физiol. ж. СССР им. И.М. Сеченова XLIX - № 2, 201-207 (1963).
- [21] ИЛЬНИКОВ, О.Б.: Физiol. ж. СССР им. И.М. Сеченова LII - № 1, 99-107 (1966).
- [22] JOLY, M.: A Physico-chemical Approach to the Denaturation of Proteins, Academic Press, London - New York 1965.
- [23] KNIBESTÖL, M.: J. Physiol. 232, 427-452 (1973).
- [24] KREUTZ, W.: Angew. Chem. 84, 13, 597-614 (1972).
- [25] LAKE, K.: Contractile Proteins and Muscle, Marcel Dekker Inc., New York 1971.
- [26] LEW, V.L.: Biochim. biophys. Acta 233, 827-830 (1971).
- [27] LIPETZ, L.E.: In: Loewenstein, W.R. (Ed.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [28] LOEWENSTEIN, W.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 94, 510-534 (1961).
- [29] LOEWENSTEIN, W.R., MENDELSON, M.: J. Physiol. 177, 377-397 (1965).
- [30] LOEWENSTEIN, W.R., SKALAK, R.: J. Physiol. 182, 346-378 (1966).

- [31] LOEWENSTEIN, W.R.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [32] LUCY, J.A.: In: Chapman, D. (Edr.): *Biological Membranes - Physical Fact and Function*, Academic Press, London - New York 1968.
- [33] МАЛЕНДИТАН, С.М., МИРКИН, А.С., МУЖИМ, В.А.: *Автометрия* 5, 123-132 (1968).
- [34] MOORE, L.E.: *Am. J. Physiol.* 221, 1, 131-137 (1971).
- [35] MOORE, L.E., JACOBSON, E.: *J. theor. Biol.* 33, 77-89 (1971).
- [36] NACHMANSOHN, D.: *J. Gen. Physiol.* 54, 187-224 (1969).
- [37] NACHMANSOHN, D.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [38] NARAHASHI, T.: *J. Physiol.* 156, 389-414 (1961).
- [39] NEUFELD, A.H., MILLER, W.H., BITENSKY, M.W.: *Biochim. biophys. Acta* 266, 67-71 (1972).
- [40] PAPAHA DJOPOULOS, D., OHKI, S.: *Science* 164, 1075-1077 (1969).
- [41] PAPAHA DJOPOULOS, D., JACOBSON, K., NIR, S., ISAC, T.: *Biochim. biophys. Acta* 311, 330-348 (1973).
- [42] PFISTER, E.: Dissertation, TH Magdeburg 1971.
- [43] POHL, F.M.: *Angew. Chem.* 84, 19, 931-943 (1972).
- [44] RASMUSSEN, H., CHANCE, B., OGATOS, E.: *Information Exchange Group No 1* - 384.
- [45] RICE, M.J., GALUN, R., FINLAYSON, I.H.: *Nature New Biology* 241, 28, 286-288 (1973).
- [46] ROMERO, P.J., WHITTAM, R.: *J. Physiol.* 214, 481-507 (1971).
- [47] RUBIN, M.M., PIEZ, K.A., KATCHALSKY, A.: *Biochemistry* 8, 3628-3637 (1969).
- [48] SEIMIYA, T., OHKI, S.: *Biochim. biophys. Acta* 298, 546-561 (1973).
- [49] STEVENS, S.S.: *Science* 170, 1043-1050 (1970).

- [50] STEVENS, S.S.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [51] TRÄUBLE, H.: *Naturwissenschaften* 58, 277-284 (1971).
- [52] TSIEN, R.W., NOBLE, D.: *J. Membrane Biol.* 1, 248-273 (1969).
- [53] WILKINS, M.H.F., BLAUROCK, A.E., ENGELMAN, D.M.: *Nature New Biology* 230, 72-73 (1971).
- [54] WOLKENSTEIN, M.W.: *Struktur und physikalische Eigenschaften der Moleküle*, B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig 1960.
- [55] ZWISLOCKI, J.J.: *Kybernetik* 12, 169-183 (1973).

6. Die Struktur-elektrische Transduktion in der Transducermembran biologischer Rezeptoren

---

- [1] ADAM, G.: *Z. Naturforsch.* 23 b, 181 (1968).
- [2] ALMEIDA, S.P., BOND, J.D., WARD, T.C.: *Biophys. J.* 11, 995-1001 (1971).
- [3] BARRY, P.H., DIAMOND, J.M.: *J. Membrane Biol.* 4, 295-330 (1970).
- [4] BEIER, W.: *Biophysik*, VEB Georg Thieme, Leipzig 1968.
- [5] BLAUSTEIN, M.P., HODGKIN, A.L.: *J. Physiol.* 200, 497-527 (1969).
- [6] BOLLIS, L., KATCHALSKY, A., KEYNES, R.D., LOEWENSTEIN, W.R., PETHICA, B.A. (Edrs.): *Permeability and Function of Biological Membranes*, North-Holland Publishing Company, Amsterdam - London 1970.
- [7] BRETSCHER, M.S.: *Science* 181, 622-629 (1973).
- [8] BRUNNER, L.J.: *Biophysik* 6, 241-256 (1970).
- [9] BUYSMAN, J.R., KOIDE, F.T.: *J. theor. Biol.* 32, 1-23 (1971).
- [10] CEREIJIDO, M., ROTUNNO, C.A.: *Introduction to the Study of Biological Membranes*, Gordon and Breach Science Publishers Inc., New York - London - Paris 1970.
- [11] CIANI, S., EISENMAN, G., SZABO, G.: *J. Membrane Biol.* 1, 1-382 (1969).

- [12] COLE, K.S.: Membranes, Ions and Impulses, Univ. of California Press, Berkeley - Los Angeles 1968.
- [13] DAMADIAN, R.: Biophys. J. 11, 739-785 (1971).
- [14] DIAMOND, J.M., WRIGHT, E.M.: Ann. Rev. Physiol. 31, 581-646 (1969).
- [15] EISENMAN, G.: In: Kleinzeller, A., Kotyk, A. (Eds.): Membrane Transport and Metabolism, Academic Press, New York 1961.
- [16] EISENMAN, G.: Biophys. J. 2, 259 (1962).
- [17] FALCONE, A.B., HADLER, H.I.: Archs Biochem. Biophys. 124, 91-121 (1968).
- [18] FINKELSTEIN, J.D., SCHACHTER, D.: Am. J. Physiol. 203, 873 (1962).
- [19] GLASER, R.: Einführung in die Biophysik, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1971.
- [20] GLASER, R., LAUSSMANN, D., PETZOLDT, R., WOLF, H.: The Biophysical Properties of the Unstirred Layer near the Membrane of Human Erythrocytes, IV. Intern. biophys. Kongreß, Moskau 1972.
- [21] GRUNDFEST, H.: Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol. 30, 1-14 (1965).
- [22] GULATI, J., OCHSENFELD, M.M., LING, G.F.: Biophys. J. 11, 973-980 (1971).
- [23] HILLE, B.: J. Gen. Physiol. 59, 637-658 (1972).
- [24] HOKIN, L.E.: J. Gen. Physiol., 327s-342s (1970).
- [25] KEMP, G., JACOBSON, K.A., WENNER, C.E.: Biochim. biophys. Acta 255, 493-501 (1972).
- [26] КОМЕТИАНН, З.П.: Украинский Биохим. ж. 1, 53-59 (1971).
- [27] KRASNE, S., EISENMAN, G., SZABO, G.: Science 174, 412-415 (1971).
- [28] KREUTZ, W.: Angew. Chem. 84, 13, 597-614 (1972).
- [29] MARCELJA, S.: Nature 241, 451-453 (1973).
- [30] MICHAELIS, B., CHAPLAIN, R.A.: Mathematical Biosciences 18, 285-299 (1973).
- [31] MICHAELIS, B., CHAPLAIN, R.A.: Kybernetik 12, 119-132 (1973).

- [32] MITCHEL, P.: In: Brown, H. D. (Edr.): Cell Interface Reactions, Scholar's Library, New York 1963.
- [33] OHKI, S.: In: Snell, F., Wolken, J., Iverson, G., Lam, J. (Edrs.): Physical Principles of Biological Membranes, Gordon and Breach Science Publishers Inc., New York - London - Paris 1970.
- [34] PETHIG, R.: electronics + power 19, 18, 445-449 (1973).
- [35] RUSSEL, J. M., BROWN, A. M.: J. Gen. Physiol. 60, 519-533 (1972).
- [36] SCHONER, W.: Angew. Chem. 83, 23, 947-955 (1971).
- [37] SCHWARTZ, T. L.: Biophys. J. 11, 944-960 (1971).
- [38] SINGER, S. J., NICOLSON, G. L.: Science 175, 720-731 (1972).
- [39] СМУЛACHEВ, В. И.: Трансформация энергии в биомембранах, Издательство "Наука", Москва 1972.
- [40] STARZAK, M. E.: J. Membrane Biol. 13, 37-60 (1973).
- [41] SZABO, G., EISENMAN, G., CIANI, S. M.: In: Snell, F., Wolken, J., Iverson, G., Lam, J. (Edrs.): Physical Principles of Biological Membranes, Gordon and Breach Science Publishers Inc., New York - London - Paris 1970.
- [42] TEORELL, T.: Progr. Biophys. 3, 305 (1953).
- [43] TOBIN, T., BANERJEE, S. P., SEN, A. K.: Nature 225, 21, 745-746 (1970).
- [44] URRY, D. W.: In: Bolis, L., Katchalsky, A., Keynes, R. D., Loewenstein, W. R., Pethica, B. A. (Edrs.): Permeability and Function of Biological Membranes, North-Holland Publishing Company, Amsterdam - London 1970.
- [45] URRY, D. W., GOODALL, M. C., GLICKSON, J. D., MAYERS, D. F.: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 68, 8, 1907-1911 (1971).
- [46] URRY, D. W.: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 69, 6, 1610-1614 (1972).
- [47] WOLF, H., GLASER, R., BLOTTNER, St.: The Behavior of Univalent Ions near the Membrane of Human Erythrocytes, IV. Intern. biophys. Kongress, Moskau 1972.
- [48] WOLKENSTEIN, M. W.: Struktur und physikalische Eigenschaften der Moleküle, B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig 1960.

**7. Simulation des dynamischen und stationären Verhaltens von Mechanorezeptoren**

---

- [1] HONKA, B.: Diplomarbeit, TH Magdeburg, Sekt. 9 1974.
- [2] KIRKWOOD, P.A.: J. Physiol. 222, 135-160 (1972).
- [3] LOEWENSTEIN, W.R.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): **Handbook of Sensory Physiology**, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
- [4] MICHAELIS, B.: Simulationsprogramm SIM, TH Magdeburg, Sekt. 9 1972.
- [5] MICHAELIS, B., CHAPLAIN, R.A.: Kybernetik 13, 119-132 (1973).
- [6] NEUFELD, A.H., MILLER, W.H., BITENSKY, M.W.: Biochim. biophys. Acta 266, 67-71 (1972).
- [7] RICE, N.J., GALUN, R., FINLAYSON, L.H.: Nature New Biology 241, 28, 286-288 (1973).
- [8] THURN, U.: Symp. zool. Soz. London 23, 199-216 (1968).

**8. Zur Bedeutung und Leistungsfähigkeit des allgemeinen Transducermodells und der aus ihm abgeleiteten Vorstellungen**

---

- [1] BOWNS, D., GORDON-WALKER, A., GAUDE-HUGUENIN, A.-C., ROBINSON, W.: J. Gen. Physiol. 58, 225-237 (1971).
- [2] CEREIJIDO, M., ROTUNNO, C.A.: **Introduction to the Study of Biological Membranes**, Gordon and Breach Science Publishers Inc., New York - London - Paris 1970.
- [3] ФЕСЕНКО, Е.Е., ОРЛОВ, Н.Я., ФЕСЕНКО, Н.К.: Из: Бронштейн, А.А., Ильинский, О.Б. отв. ред., Островский, М.А.: **Механизмы работы рецепторных элементов органов чувств**, Издательство "Наука", Ленинградское отделение, Ленинград 1973.
- [4] HONG, K., HUBBELL, W.L.: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 69, 9, 2617-2621 (1972).
- [5] HUSMARK, I., OTTOSON, D.: Acta physiol. scand. 83, 486-494 (1971).
- [6] HUSMARK, I., OTTOSON, D.: J. Physiol. 218, 257-269 (1971).
- [7] JULIANO, R.L., KIMMELBERG, H.K., PAPAHAJIOPOULOS, D.: Biochim. biophys. Acta 241, 894-905 (1971).

- [8] KIMMELBERG, H.K., PAPAHA DJOPOULOS, D.: Biochim. biophys. Acta 233, 805-809 (1971).
- [9] LEVINSON, J.Z.: In: Fuortes, M.G.F. (Edr.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/2, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1972.
- [10] LUXORO, M., ROJAS, E., WITTIG, E.: J. Gen. Physiol. 46, 1109-1121 (1963).
- [11] MADEIRA, M.C., ANTUNES-MADEIRA, M.C.: Biochim. biophys. Acta 323, 396-407 (1973).
- [12] MONOD, J., WYMAN, J., CHANGEUX, J.-P.: J. Mol. Biol. 12, 88-118 (1965).
- [13] MONTAL, M.: J. Membrane Biol. 7, 245-266 (1972).
- [14] OTTOSON, D.: Acta physiol. scand. 87, 38 A - 39 A (1973).
- [15] PAPAHA DJOPOULOS, D.: Biochim. biophys. Acta 241, 254-259 (1971).
- [16] POHL, F.M.: Angew. Chem. 84, 19, 931-943 (1972).
- [17] RICHARDSON, I.W., LICKO, V., BARTOLI, E.: J. Membrane Biol. 11, 293-308 (1973).
- [18] TASAKI, I., WATANABE, A., SANDLIN, R., CARNAY, L.: J. Physiol. 61, 883-888 (1968).
- [19] TASAKI, I.: Changes in Membrane Structure during Nerve Excitation, IV. Intern. biophys. Kongreß, Moskau 1972.
- [20] TRÄUBLE, H.: Naturwissenschaften 58, 277-284 (1971).
- [21] YOSHIKAMI, S., HAGINS, W.A.: Abstracts of the Biophysical Society 15th Annual Meeting New Orleans, Louisiana 47a (1971).

9. Zur technischen Nutzung einiger in biologischen Systemen auftretenden Wirkprinzipien mit dem Ziel der Entwicklung neuartiger Bauelemente

---

- [1] DEMUS, D., KUSCHEL, F.: Nachrichtentechnik - Elektronik 23, 7, 270-272 (1973).
- [2] GESNER, R., PFÜTZNER, G.: rfe 22, 14, 466-470 (1973).
- [3] KATCHALSKY, A., OPLATKA, A.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.

- [4] MÜLLER, W.: rfe 22, 2, 42-44 (1973).
- [5] SCHIEKEL, M.: Internat. Elektron. Rdsch. 26, 2, 27-30 (1972).
- [6] SCHIEKEL, M.: Internat. Elektron. Rdsch. 27, 8, 181-184 (1973).
- [7] STEINSTÖSSER, R., POHL, L.: Angew. Chem. 85, 16, 706-720 (1973).
- [8] TRISSEL, H.W., LÄUGER, P.: Biochem. biophys. Acta 282, 40-54 (1972).

### Anhang

- [1] BIOBEL, B.: Diplomarbeit, TH Magdeburg, Sekt.9 1973.
- [2] BURTON, A.C.: In: Bolis, L., Katchalsky, A., Keynes, R.D., Loewenstein, W.R., Pethica, E.A. (Edrs.): Permeability and Function of Biological Membranes, North-Holland Publishing Company, Amsterdam - London 1970.
- [3] HILL, T.L.: Chem. Phys. 20, 1259-1275 (1952).
- [4] KOSHLAND, B.E., Jr., NEMETHY, G., FILLMER, D.: Biochemistry, N.Y., 5, 365 (1966).
- [5] MONOD, J., WYMAN, J., CHANGEUX, J.-P.: J. Mol. Biol. 12, 88-118 (1965).
- [6] TEORELL, T.: J. Gen. Physiol. 42, 831-863 (1959).
- [7] TEORELL, T.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 950-966 (1966).
- [8] TEORELL, T.: In: Loewenstein, W.R. (Edr.): Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.

# T H E S E N

## Zur Dissertation "Zum Mechanismus der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in biologischen Rezeptoren Ein allgemeines membranstrukturbezogenes Transducermodell"

von Bernd Blöbel

1. Die Untersuchung und Aufklärung der Funktionsprinzipien bei der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in biologischen Rezeptoren, die in eine Modellbildung mündet, hat folgende wesentliche Zielstellungen und Bedeutungen:
  - Durch die physikalisch begründete Modellierung lassen sich Rückschlüsse auf den realen Mechanismus ziehen und Voraussagen für zu erwartende experimentelle Befunde ableiten beziehungsweise experimentelle Analysen stimulieren.
  - Aus Erkenntnissen über Wirkprinzipien in biologischen Strukturen, die technischen Bauelementen in vielen Fällen hinsichtlich Empfindlichkeit, Miniaturisierung und Energiebedarf, Zuverlässigkeit und Realisierung des Bausteinprinzips noch weit überlegen sind, lassen sich grobe Funktionsketten für die technische Nutzung biologischer Mechanismen und Prinzipien entwickeln.
- 2.1. Die bereits in der Literatur vorliegenden, annähernd geschlossenen und zum Teil physikalisch begründeten Transducermodelle für Mechanorezeptoren kann man im wesentlichen auf zwei Grundmodelle zurückführen:
  - Auf das auf der Dehnung eines isolierten Loches in einer HOOKEschen Membran basierende Poren-Transducermodell.
  - Auf das "elektrohydraulische Transducermodell" nach TEORELL.
- 2.2. Da die vorliegenden Modelle nicht oder nur unzureichend die modernen Vorstellungen über die Struktur biologischer Membranen berücksichtigen, geraten sie in Widerspruch zu einer großen Zahl aktueller experimenteller Befunde

der Membranologie beziehungsweise können diese Ergebnisse nur unzureichend simulieren.

- 3.1. Entsprechend aktuellen Erkenntnissen hat die biologische Membran eine grob symmetrische Grundstruktur, die eine funktionslose Membran im thermodynamischen Gleichgewicht darstellt.
- 3.2. Gitter- oder Strukturproteine, die neben den Lipiden Bestandteil der Grundstruktur sind und für die verschiedenen biologischen Membranen eine im wesentlichen gleiche Primärstruktur besitzen, bestimmen den Ordnungszustand der Membran.
- 3.3. Durch Anlagerung von für eine jeweilige Funktion verantwortlichen Funktionsproteinen und anderen Gruppen und deren Wechselwirkung mit der Lipid-Doppelschicht der Grundstruktur erreicht die Natur die großartige Flexibilität der biologischen Membran.

Aus diesen strukturellen Befunden lassen sich durch eine systematische Struktur-Funktions-Analyse folgende Aussagen über den Transduktionsprozeß in biologischen Rezeptormembranen ableiten:

- 4.1. An die Grundstruktur der Transducermembran sind spezifische Rezeptorproteine angelagert. Der Begriff "Rezeptorproteine" wurde gegenüber der NACHMANSOHNschen Bedeutung erweitert.
- 4.2. Der Transduktionsprozeß in biologischen Rezeptoren gliedert sich in Teiltransduktionsmechanismen, das heißt: im Verlauf der Transduktion tritt mindestens eine Zwischenenergieform auf.
- 5.1. Der Rezeptorinput, im Transformer vorverarbeitet, steuert nicht direkt die Membranpermeabilität für die verschiedenen Ionenarten, sondern wird über die Rezeptorproteine in die Zwischenenergieform umgewandelt. Diese Zwischenenergieform bestimmt ihrerseits die Lipidstruktur und damit die Permeabilitätscharakteristika und also im weiteren Mechanismus die elektrischen Parameter der Transducermembran.

- 5.2. Die Spezifität des Transducers für den rezeptoradäquaten Stimulus hängt von den jeweiligen Rezeptorproteinen und von der Art ihrer Kopplung untereinander sowie mit intra- und extramembranen Strukturen ab.
- 5.3. Eine nichtadäquate Beeinflussung des Transducers (z. B. Temperatur-, pH-Wert- oder Milieuänderungen) kann in allen Funktionseinheiten erfolgen. Es können dabei in Abhängigkeit von den Einflußgrößen und von den Systemparametern sowohl Aktivierungen als auch Hemmungen des Transduktionsprozesses beziehungsweise verschiedener Teilmechanismen auftreten.
- 6.1. Die Zustandsänderungen der Transducer-Teilsysteme lassen sich in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden im allgemeinen durch ein Zwei-Zustände-Modell ("Alles-oder-Nichts-Prinzip") beschreiben.
- 6.2. Während der Exitation perzipieren die Rezeptorproteine Energie in Form von:
- Mechanischer Energie  $\delta W$  (z. B. für Mechanorezeptoren).
  - Chemischer Energie  $\mu dn$  ( $Ad\xi$ ) (z. B. für Chemorezeptoren, für Rezeptoren bei Milieuänderung unter Voraussetzung indirekter (mittelbarer, durch Liganden vermittelter) Kopplung).
  - Wechselwirkungsenergie  $dz$  (z. B. für Photorezeptoren).
- 6.3. Die Kopplung zwischen dem treibenden Prozeß (I) in den Rezeptorproteinen und dem getriebenen Prozeß (II) in der Lipidstruktur kann
- als direkte (unmittelbare) Kopplung  

$$z_{II} = f(dU_I = f_1(dz_I)) \text{ und/oder } dT_{II} = f(dU_I)$$
  - als indirekte (mittelbare) Kopplung  

$$d\xi_{II} = f(dU_I) \text{ beziehungsweise } dn_{II} = f(dU_I)$$
- erfolgen.
- 7.1. Bei der Behandlung der mittelbaren Kopplung der Prozesse in der Rezeptorproteinstruktur mit den Prozessen in der Lipidstruktur über Liganden variabler Mikroba-

reichs-Konzentration sind die Varianten der internalen und der externalen Anlagerung der Rezeptorproteine an die Grundstruktur der Membran zu unterscheiden.

7.2. Eine Kompartimentanalyse bei mittelbarer Kopplung der Teilprozesse führt unter Berücksichtigung des Konzentrationsgradienten des Liganden im einfachsten Fall auf ein System nichtlinearer Differentialgleichungen erster Ordnung.

8.1. Die Dynamik des Transducers ohne Berücksichtigung des Transformers wird bestimmt durch:

- Die Kopplung der Rezeptorproteine untereinander sowie mit intra- und extramembranen, "eigentlich dem Transformer zuzurechnenden Strukturen.
- Die Kopplungsbedingungen des Rezeptorprotein-Lipid-Systems.
- Die Eigendynamik der Rezeptorprotein- und der Lipidstruktur.
- Die Dynamik des passiven und aktiven Ionentransportes durch die Transducermembran.
- Die Rückkopplungen der Encoderregion und synaptische Einflüsse auf den Transducer.

8.2. Für die Geschwindigkeitsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren lassen sich zusätzlich zu den bekannten möglichen Ursachen (Verhalten des Muskels bzw. des umgebenden Gewebes, Rückkopplung des Encoders, Akkumulation von für die Potentialentstehung wesentlichen Ionen) aus der durchgeführten Modellierung folgende weiteren interessanten Faktoren ableiten:

- Grenzphasenabhängige Geschwindigkeitsempfindlichkeit im Verlauf der Phasenänderung in der Lipidstruktur der Membran.
- Ligandenakkumulation im Steuerkompartiment bei mittelbarer Kopplung der Prozesse in den Rezeptorproteinen mit denen in der Lipidstruktur.

- Rückkopplung der Rezeptorproteinmatrix auf die mechanischen Transducermembranparameter.

- 8.3. Für das stationäre Verhalten des allgemeinen Transducermodells kann man näherungsweise verallgemeinerte Input-Output-Beziehungen in Abhängigkeit von den jeweiligen konkreten Kopplungs- und somit Transduktionsmechanismen ableiten. Diese Beziehungen vermeiden wesentliche Mängel der "klassischen" Input-Output-Relationen vor allem bezüglich des Gültigkeitsbereiches und ermöglichen eine gute Annäherung an experimentell ermittelte Werte.
- 9.1. Die Struktur-elektrische Transduktion in der Transducermembran läßt sich durch ein Elektrodifusionsmodell bei gleichzeitiger Berücksichtigung des aktiven Transportes beschreiben.
- 9.2. Infolge der bei vielen dendritentragenden Rezeptoren vorhandenen strukturellen und funktionellen Heterogenität der Transducermembran (Vorhandensein elektrisch erregbarer Membrananteile) am Meßort muß bei der Anpassung der Transducermodellsimulation an experimentelle Werte eventuell der Anteil elektrisch erregbarer Membranregionen am dynamischen Verhalten des Rezeptors, dargestellt durch das Generatorpotential, berücksichtigt werden. Bei Messungen im Soma des Dehnungsrezeptors des Krebses beträgt dieser Anteil ca. 50%. Eine Erweiterung auf ein Modell mit verteilten Parametern wäre dabei nach genauerer Vergabe von gemessenen Modellparametern zu empfehlen.
10. Die postulierten Teilprozesse können bereits zum Teil durch in jüngster Zeit gewonnene experimentelle Befunde von natürlichen und synthetischen Membranen gestützt werden.

## LEBENS LAUF

Ich heiße Bernd Blobel und wurde am 1. Oktober 1947 in Magdeburg geboren. Mein Vater, Gerhard Blobel, ist an der TH Magdeburg als Betriebsingenieur beschäftigt. Meine Mutter, Alma Blobel, ist Telefonistin bei der Technischen Überwachung Magdeburg.

Von 1954 bis 1964 besuchte ich die Goethe-Oberschule in Magdeburg. 1964 wurde ich in die Spezialklasse für Mathematik und Naturwissenschaften der TH Magdeburg aufgenommen und legte dort 1966 das Abitur ab. Von 1966-bis 1971 studierte ich an derselben Einrichtung Elektronik. 1970 nahm ich ein Forschungsstudium auf dem Gebiet der rechnergestützten Prozeßmeßtechnik auf. Aus hochschulinternen Gründen begann ich 1971 ein neues Forschungsstudium auf dem Gebiet der Biokybernetik. Ich beschäftigte mich mit biophysikalischen und biochemischen Grundlagen der Informationsverarbeitung und Energiewandlung in peripheren Nervensystem. 1973 diplomierte ich im Rahmen des Forschungsstudiums über Mechanismen in biologischen mechano-elektrischen Wandlern. Während des Studiums wurde ich u.a. mit dem Wilhelm-Pieck-Stipendium und der Artur-Becker-Medaille ausgezeichnet.

Ich bin Mitglied der Gesellschaft für physikalische und mathematische Biologie der DDR.

Seit dem 1. Juli 1974 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Allgemeine und Kommunalhygiene der Medizinischen Akademie Magdeburg tätig.

Ich bin Mitglied der FDJ, des FDGB und der DSP. Während meiner Zugehörigkeit zur TH Magdeburg arbeitete ich in verschiedenen Organen und Arbeitsgruppen der Hochschulleitung der FDJ, der Hochschul-Gewerkschaftsleitung und des Rektors mit. In der Medizinischen Akademie Magdeburg wurde ich mit ähnlichen Aufgaben betraut. 1971 wurde ich zum Leutnant der Reserve ernannt.

Magdeburg, im Februar 1975

Bernd Blobel

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die darin angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Weiterhin versichere ich, daß von mir bisher weder diese noch eine andere Dissertation an der Technischen Hochschule "Otto von Guericke" Magdeburg oder anderen Ortes für eine Promotion eingereicht wurde.

Magdeburg, im Februar 1975

*Bernd Blobel*

Es ist mir eine angenehme Aufgabe, meinen Freunden und Kollegen an der Sektion Technische Kybernetik und Elektrotechnik der Technischen Hochschule Magdeburg, vor allem aber meinen Freunden in der Arbeitsgruppe Biokybernetik für ihre Unterstützung zu danken.

Mein besonderer Dank gilt den Herren Dr.-Ing. B. Michaelis, Dr. rer. nat. B. Frommelt und Dr. rer. nat. E. Pfister für zahlreiche Hinweise und viele wertvolle wissenschaftliche Diskussionen.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Habil. H. Schuhmann für sein reges Interesse und seine wertvolle Unterstützung.

Bernd Blobel