

# 1 Biophysik der Zelle

## 1.1 Nenne Zellenorganellen und ein Stichwort zu deren Funktionen

Organellen erfüllen (analog zu den Organen der Organismus) spezifische, für die Funktion der Zelle als Ganzes wesentliche Aufgaben.

*ev. Abbildung 1.1*

**Ribosomen:** erfolgt die molekulare Umsetzung der Gene außerhalb des Zellkerns

**Mitochondrien:** sind große, häufig als Zellen-in-der-Zelle bezeichnete Organellen. Sie enthalten eigenes genetisches Material (DNA inkl. Ribosomen) zur Synthese der universellen Energieträgers  $\rightarrow$  ATP (Adenosintriphosphat) aus Bestandteilen der Nahrung. Auch dienen sie zur Speicherung spezieller  $\rightarrow$  Enzyme.

**Golgi-Apparat:** für den Membranaufbau wesentliche Depotfunktionen

**Vakuolen:** Depotfunktionen

**endoplasmatisches Redikulum:** schafft eine Verbindung des Extrazellulärraum hin zum Zellkern, indem es das Cytoplasma durchsetzt.

## 1.2 Welche verschiedenen Gewebetypen gibt es? Kurze Beschreibung der Eigenschaften.

**dicht gepackte Gewebe:** *ev. Abbildung 1.4*

**Epithelgewebe:** Haut, elektrisch isolierend aufgrund ihres Aufbaus

**glattes Muskelgewebe:** zu finden in der Wandung von Hohlorganen (Herz, Luftröhre, ...)

**quergestreiftes Muskelgewebe:** es besteht aus 10 bis  $100\mu\text{m}$  dicken, zylinderförmigen Muskelfasern. Es handelt sich dabei um einen anomalen Zelltyp, indem jede Faser eine Vielzahl von Zellkernen enthält. Ist anisotrop bezüglich der elektrischen Leitfähigkeit und Permittivität. Besitzt weiters mechanisches Kontraktionsvermögen.

**Fettgewebe:** der Fetttropfen füllt die Zelle weitgehend aus und verdrängt das Cytoplasma und den Zellkern an die Peripherie. Dient der Energiespeicherung, der thermischen Isolation und dem mechanischen Schutz der Organe, wie dem Rückenmark, wobei die hohe Druckelastizität von spezifischem Vorteil ist.

**Nerven:** besteht aus einer hohen Zahl von gebündelt verlaufenden Axonen

**Gewebe geringer Zellpackungsdichte:** *ev. Abbildung 1.5*

**Bindegewebe:** mechanischer Zusammenhalt der Zellen über extrazelluläre Faserstoff-Matrix Fasern und zeigen zum Teil elastisches Verhalten und bestimmen somit globale Elastizität von Organe, beispielsweise die Haut

**Knorpelgewebe:** tritt ebenfalls in vielen Formen auf. Stoffwechsel besorgen die Zellen über Diffusionsvorgänge durch weitgehend starre Grundsubstanz

**Blut:** gehört strukturell gesehen ebenfalls hinzu. Plasma mit darin suspendierenden roten Blutzellen.

### 1.3 Bindungsarten, Sekundär- und Tertiärstrukturen

**Primärstrukturen:** sind durch eine kettenförmige Aneinanderreihung von Aminosäuren gegeben. R steht hierbei für den Aminosäurenrest, welcher in 20 Varianten auftreten kann und in: **elektrisch inaktive Reste** (symmetrisch aufgebaut, hydrophob), **polare Reste** (unsymmetrisch aufgebaut und zeigen ein lokales Dipolmoment  $p$ , hydrophil) und **geladene (ionale) Reste** (beinhalten dissoziierte Positionen mit Ionencharakter und zeigen starke Bereitschaft zur Wechselwirkung) unterschieden werden kann.

**Sekundärstrukturen:** die periodisch aufeinanderfolgenden Positionen der Basiskette können zu einer intramolekularen Wechselwirkung führen, beispielsweise zu einer Helixstruktur. Sie wird durch Wasserstoffbrücken durch periodisch auftretende H- und O-Positionen stabilisiert. Weitere Strukturvariante wäre die Faltblattstruktur.

*Abbildung 1.13*

**Tertiärstruktur:** besteht aus mehreren Sekundärstrukturen, eine dreidimensionale Struktur, Beispielsweise: *Myoglobin* (Funktion solcher Moleküle kann die richtige Besetzung einzelner Positionen ebenso Voraussetzung sein wie ein einzelnes Element der Tertiärstruktur), *Prionen* (BSE-Syndrom)

*Abbildung 1.14*

**Bindungsarten:** *Abbildung 1.15*

1. *Kovalente Bindung:* durch von Bindungspartnern gemeinsam genutzte Elektronen im Sinn einer festen chemischen Verknüpfung
2. *Ionale Bindung:* durch ein Paar in Nachbarschaft geratene geladene Positionen (meist ein überschüssiges Proton oder Elektron)
3. *Polare Bindung:* durch ein Paar von Dipolpositionen (wie im Fall von Wasserstoffbrücken) bzw. mit verstärkter Wirkung durch eine Dipolposition und eine geladene Position
4. *Hydrophobe Bindung:* durch ein Paar symmetrischer aufgebauter und damit elektrisch inaktiver Positionen (z.B.: Kohlenwasserstoffbindungen)
5. *Van der Waals'sche Bindung:* durch ein Paar im Zeitmittel elektrisch inaktiver Positionen mit fluktuierenden Dipolcharakter (einer von mehreren Mechanismen)

Je mehr bzw. stärkere Bindungen bei einer Struktur beitragen, desto größer wird die Gesamtstabilität. Sie ist wesentlich beim Auftreten von Denaturierungen. Damit ist der Ordnungsverlust der Konformation gemeint.

Ursache ist beispielsweise:

- *Anstieg von thermischer Energie*
- *Anstieg des pH-Wert:* Durch sinkende Protonenzahl kann die Ionale Bindung verloren gehen. Eine Destabilisierung kann dazu führen, dass das Molekül seine Funktionsfähigkeit verliert, weil z.B. die KLK-Passung zu einem Partner verloren geht. Eine Wiederherstellung des pH-Werts führt zu einem Reparatursprozess.

*Abbildung 1.16* zeigt den Mechanismus der Denaturierung. Konformation K1 beinhaltet 2 Helix- und 2 Faltblattsegmente. Erster Defektschritt führt zur Auflösung der Faltblattsegmente (K2) und der nächste zur Destabilisierung der Helixsegmente (K3).

#### 1.4 Schematischer Aufbau einer Zellenmembran(Biomembran)?

Grundschema ist einer wassergefüllte Kugel, die von einer membranartigen Lipiddoppelschicht umschlossen ist. Bei einer Lipidlänge von 3nm ist die Zellmembran 6nm breit. Die Streufelder der äußeren Köpfe werden durch die Moleküle des umgebenen Wassers abgesättigt. Die Schwanzenden sind in hydrophober Wechselwirkung konzentriert und somit störungsfrei. Unterschied zur Lipiddoppelschicht ist, dass in den Zellwänden Proteine ein- und angelagert sind. *Abbildung 1.18*

Dabei unterscheidet man 3 Tendenzen: *Abbildung 1.19*

1. **Global elektrisch aktive:** polare bzw. geladene Proteine. Werden an der Membranoberfläche angelagert und können damit sowohl mit den Lipidköpfen und den Wassermolekülen wechselwirken. Membrandicke 8 - 10nm
2. **an einem Ende aktive:** hier werden polare bzw. geladene Proteine bis zum Membranzentrum eingelagert. Ersetzen mehrere Lipidmoleküle
3. **an beiden Enden aktive:** im zentralen Bereich inaktive Proteine. Sie durchdringen die gesamte Membran und bilden die Grundlage für Membranporen.

Diese Membranstruktur tritt innerhalb des Organismus sowohl in bei der Einhüllenden der Zellen, sowie bei der den Organellen usw. auf → Unit Membrane

#### 1.5 Enzyme/Lipide?

**Lipid:** *ev. Abbildung 1.10* sind fettähnlich in Wasser unauflösliche Substanzen die für den Aufbau zellulärer Strukturen essentiell sind. Weist 2 deutlich unterschiedlich strukturierte Teile auf:

- *Schwanzteil:* dieser besteht aus 2nm langen Kohlenwasserstoffketten, deren Aufbau hochgradig symmetrisch ist → der Schwerpunkt von Protonen und Elektronen fällt zusammen. Dadurch, dass kein polares Verhalten vorliegt, weist die Struktur ein hydrophobes Verhalten auf, was sich im Wasser dadurch äußert, dass sich die Molekülketten in Einheiten zusammenrotten.

- *Kopfteil*: hier liegt keine volle Symmetrie vor und somit weist es ein polares Verhalten auf, welches einem Multipol entspricht. Weiters liegt ein Zwitterion vor, ein Ionenpaar unterschiedlichen Ladungsvorzeichens. Er ist somit zur Wechselwirkung mit Wasser hervorragend geeignet und weist ein hydrophiles Verhalten auf.

Werden Lipide in Wasser emulgiert, ordnen sie sich spontan zu spezifischen Strukturen deren Bildung durch Ultraschalleinstrahlung gefördert werden kann. Untereinander treten die Kopfteile ebenso in Wechselwirkung wie mit dem Wasser. *Abbildung 1.11*

**Enzym:** Hierbei handelt es sich um Proteine, welche zum Teil ein Schwermetallion, welches die Wahrscheinlichkeit einer molaren Reaktin steuert, eingeschlossen hat.

Substrat heißt die vom Enzym beeinflusste Struktur. Wenn man davon ausgeht, dass es sowohl die Konformation K1 (mit dem Energieinhalt W1) als auch K2 (W2) einnehmen kann, ist ein Konformationsübergang von K1 zu K2 umso unwahrscheinlicher, je größer die Energie  $W_{max}$  ist. Bei der Unterstützung durch ein Enzym erfolgt die Herabsetzung von  $W_{max}$  womit die Wahrscheinlichkeit der molekularen Reaktion sprunghaft ansteigt. *Abbildung 1.24*

weitere Enzyme: *Abbildung 1.25*

- *Schneideenzym*: Substrat liegt als gestrecktes Molekül vor und durch ein KLK angelagertes Enzym wird wenn es komplementäre Ladungspositionen mit größeren Abständen hat, durch die elektrostatischen Kräfte das Molekül gestreckt. Hierbei kann es zu einer Aufspaltung in zwei Hälften kommen(entspricht K2). Das Enzym verändert seine eigene Konformation nicht.
- *reduzierendes bzw. oxidierendes Enzym*: dieses Enzym kann Elektronen abgeben bzw. aufnehmen, wobei seine eigene Ladung erhöht bzw. erniedrigt wird. Beispielsweise kann bei einer U-förmigen Konformation durch Abgabe eines Elektrons das Molekül gestreckt werden was einer Konformationsänderung von K1 auf K2 entspricht.

## 1.6 Strukturformel für ein beliebiges Peptid?

Die Primärstruktur ist durch eine kettenförmige Aneinanderreihung von Aminosäuren gegeben. *Abbildung 1.12a*

Je nachdem, welchen Rest nun auftritt entsteht eine andere Art von Peptid. *Abbildung 1.12b*

- R1 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>) ... Alanin
- R2 (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>) ... Asparaginsäure
- R3 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>) ... Serin
- R4 (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ... Lysin

## 1.7 Antigen/Antikörper?

Abbildung 1.21

Dienen im Immunsystem zur Erkennung und Abwehr von, für den betrachteten Organismus fremden Material, zellulärer oder molekularer Art.

Bei Bakterien findet man in der Membran verankerte Verbindungsmoleküle und Membran durchdringende Porenmoleküle. Es finden sich somit in der Membran verankerte Protein Komplexe, sogenannte **Antigene** (antikörpergenerierend). Diese fungieren als Ankoppelstellen für entsprechende **Antikörper**. Antikörper bestehen aus 6 über kovalente Bindungen verknüpfte Einzelketten. Sie weisen 2 nutzbare Bindungsenden auf über die der Antikörper die schädliche Antigenwirkung neutralisieren kann. Weiter kann das Fußende der Antikörper als Andockstelle von spezieller Abwehrzellen (weiße Blutkörperchen, Freßzellen) dienen, welche die Fremdzelle vernichten.

## 1.8 Zeichnen Sie eine Aminosäure mit beliebigem Rest?

siehe 1.6

## 1.9 Welche 3 Typen von Resten lassen sich bei der Aminosäure unterscheiden?

Abbildung 1.12

1. **Elektrisch inaktiver Rest:** Sie sind symmetrisch aufgebaut, somit nicht polar und zeigen ein hydrophobes Verhalten. siehe R1
2. **Polare Reste:** Sie sind unsymmetrisch aufgebaut und zeigen aufgrund ihres lokalen Momentes  $p_L$  hydrophiles Verhalten. siehe R3
3. **Geladene (Ionale) Reste:** sie beinhalten dissoziierte Positionen mit Ionencharakter und zeigen somit starke Bereitschaft zu elektrostatischen Wechselwirkungen. R2 überschüssiges Elektron, R4 überschüssiges Proton

## 1.10 Molekulare Ordnung?

Die wahrscheinlichste Anordnung ist jene, die ein Minimum des Energieinhaltes zugeschrieben wird.

Dazu werden die polaren und ionalen Moleküle als geladene Teilchen interpretiert, die über elektrostatische Kräfte in Wechselwirkung stehen. Energie  $W$  ist nun jene Arbeit die erforderlich ist die Partikel aus dem Unendlichem herbeizuholen und in die Struktur zu ordnen. Die entspricht dem Energieinhalt des im Raum resultierenden elektischen Feldes.

$$W = \int_V w_L \cdot dV = \int_V \frac{D \cdot E}{2} dV = \int_V \frac{D^2}{2\epsilon_0 \epsilon_r} dV$$

$W$  ... Feldenergie

$D$  ... elektrische Flussdichte

$E$  ... elektrische Flussstärke

$\epsilon_r$  ... relative Permittivität

Ein Fall stabiler Ordnung ist dadurch gekennzeichnet, dass die von den Partikeln generierte Felder in optimaler gegenseitiger Absättigung stehen. Ein Minimum von  $W$  erklärt sich nun damit, dass hohe Werte von  $w_L$  auf intermolekuläre Bereiche beschränkt sind.

$$w_L = \frac{D \cdot E}{2} \rightarrow w = \frac{1}{V} \int_V w_L \cdot dV$$

$w_L$  ... lokale Feldenergiedichte

$w$  ... über  $V$  gemittelte Feldenergiedichte

Es ist jene Molekülanordnungen am wahrscheinlichsten, die das geringste  $w$  aufweist.

**Beispiel Wasser:** Die Atombindung H-O-H liegt in einem Dreieck mit einem Öffnungswinkel von  $105^\circ$  vor. Das resultierende Moment  $p$  weist vom Sauerstoffatom weg und ist die Voraussetzung für die Ausbildung von Ordnungsstrukturen. *Abbildung 1.7*

Bei *Eis* sind Moleküle so angeordnet, dass die Wassermoleküle mit einem oder zwei Atomen in elektrostatischer Wechselwirkung steht  $\rightarrow$  Wasserstoffbrücke. Somit zeigt diese Struktur eine hochgradige Ordnung, weil die Moleküle so angeordnet sind, dass sie sich optimal absättigen.

Bei *flüssigem Wasser* bilden sich Cluster, welche nur 100ps bestehen, aber rund 50% ausmachen. Die Wassermoleküle sind aber auch an polare/ionale Positionen anderer Molekülararten gebunden. *Abbildung 1.8*

### 1.11 KLK?

bedeutet Konformations/Ladungs-Komplementarität. *Abbildung 1.20*

**Konformations-Komplementarität:** Sie ist dadurch gegeben, dass das Molekül B eine kerbenartige Konformation (räumliche Atomanordnung) aufweist, für welche A geometrische Passung zeigt. Sie entspricht dem mechanischen Schloss-Schlüssel Prinzip.

**Ladungs-Komplementarität:** Das Molekülende A weist elektrisch geladene Endpositionen auf, die auf komplementäre Positionen von B treffen. Die entsprechende elektrostatische Kraftwirkung fördert die Ankopplung und letztlich liegt eine Konformation vor, die durch eine starke Reduktion der Feldenergie ausgezeichnet ist. Ladung steht hier für alle Arten elektrischer Wechselwirkungsenergie. Durch das allgegenwärtige Wasser sind die Bindungskräfte gegenüber dem leeren Raum um 2 Größenordnungen reduziert.

Alle Varianten der biologischen Informationsverarbeitung basieren auf KLK.

### 1.12 Skizzieren Sie ein RNA Molekül. Wo kommt es zur Anwendung?

Die biologische Informationsverarbeitung besteht darin, die an den Chromosomen abgelegte Erbinformation an den Sitz der Ribosomen zu führen und in die molekulare Struktur der Proteine umzusetzen. Dies basiert auf DNA und RNA.

RNA (ribonucleic acid, Ribonukleinsäure) ist eine Kette aus aufeinanderfolgenden Nucleotiden. Jedes Nucleotid besteht aus einer negativ geladenen *Phosphorsäure* und einer *Ribose* (Zucker). Informationsgehalt wird durch eine Base angegeben:

Adenin(A), Cytosin(C), Guanin(G) und Uracil(U).

Beispiele RNA Moleküle:

- **mRNA:** kopiert die in einem Gen auf der DNA liegende Information und trägt sie zum Ribosom, wo mit Hilfe dieser Information die Proteinbiosynthese stattfinden kann. Jeweils drei im Leseraster des Polynucleotidstrang nebeneinander liegende Nucleotide helfen, damit sich die spezifische Aminosäure, die in ein Protein eingebaut werden soll, eindeutig bestimmen lässt. *Abbildung 1.26b*
- **tRNA:** dient als Hilfsmolekül bei der Proteinbiosynthese. Ist ein Komplex aus an einer aus drei Positionen aktiven RNA und der entsprechenden Aminosäure. *Abbildung 1.30 rechts oben* Besteht aus einem Komplex einer an drei Positionen aktiven RNA und der entsprechenden Aminosäure.

Wie bereits erwähnt werden die beiden RNA Moleküle Proteinsynthese, die den Expression der Chromosomen dient verwendet. Die Aminosäure wird dabei so transferiert, dass die dem Gen entsprechende Aminosäurefolge entsteht. Der Transfer bzw. die gesamte Synthese wird durch das Ribosom koordiniert, das der mRNA schrittweise entlang wandert. (*Abbildung 1.30*)

### 1.13 DNA-Molekül

DNA ... desoxidribonucleic acid (Desoxidribonukleinsäure)

Hier liegt ein anderer Zucker vor und sie besteht aus den Basen

Adenin(A), Cytosin(C), Guanin(G) und *Thymin(T)*.

Ein weiterer Unterschied zur RNA ist, dass sie aus 2 Primärketten besteht, welche sich in einer zusammengesetzten Sprossenleiter ausbilden die außerdem zu einer Doppelhelix gewunden ist. Dabei liegt eine KLK-Komplementarität zwischen A und T bzw. G und C vor. *Abbildung 1.27*

- **Ladungskomplementarität:** A-T besteht aus 2 Wasserstoffbrückenbindungen und G-C aus 3
- **Konformationskomplementarität:** besteht aus übereinstimmenden gleichen Abständen zwischen den polaren Enden (Ringstruktur) und der gleichen Gesamtlänge der Basen (kurze + lange Komponente)

### 1.14 Wie läuft die DNA-Verdopplung (Replikation) ab?

*Abbildung 1.28* Hier wird enzymatisch eine Entspiralisierung und eine Aufbrechen der Bindungen eingeleitet. Dabei geht die elektrostatische Absättigung verloren und es werden Nucleotide des komplementären Basentyps eingefangen. Somit dient jeder Teilstrang als Matrize für ein Replike welches ihn zu einer vollständigen DNA ergänzt.

Trotz der hohen Geschwindigkeit von 1000 Positionen/Sekunde sind Fehlbesetzungen selten, aber falls sie auftreten führen sie bei weiteren Verdopplungen zu Mutationen.

### 1.15 Genetischer Code - Proteincodierung?

Die Nucleotide einer RNA codieren die Aminosäuren des entsprechenden Typs. Den 20 Aminosäuren-Resttypen stehen hierbei 4 Basentypen gegenüber (geringe Informationsdichte). Zur eindeutigen Codierung reichen somit 3 Positionen ( $4^3 = 64$ ) aus (Triplettsystem). Für die Expression (Realisierung) ist die richtige Besetzung aller 3 Positionen Voraussetzung.

Dabei ist die dritte Position in vielen Fällen ohne Bedeutung und führt somit zu einer Reduktion der Mutationen. Zuordnung der Nucleotide zu den entsprechenden Molekülen siehe *Tabelle 1.2*

Generell ist die genetische Information in den Chromosomen abgelegt, welche die DNA in einer Proteinmatrix verpackt enthalten.

### 1.16 Prinzip der Proteinsynthese (DNA → Protein)?

6 Positionen, d.h. ein begrenzter DNA-Abschnitt entsprechen einem Gen, welches für das Protein codiert. Die Expression erfolgt in 7 Funktionsschritten *Abbildung 1.29*:

1. Der im Gen enthaltene DNA Abschnitt wird freigelegt.
2. Der zu Ablesung relevante Matrizenstrang wird durch lokale Schwächung der elektronischen Basenbindung ausgeklappt, womit sich ein elektrisches Streufeld aufbaut.
3. Analog zur DNA-Verdopplung wird an den ausgeklappten Matrizenstrang Nucleotide über KLK angelagert.
4. Die Nucleotide werden chemisch (kovalent) verbunden, womit eine mRNA entsteht.
5. Nach der Abkopplung der mRNA schließt sich die DNA. Die mRNA wandert vom Zellkern in das Cytoplasma.
6. Die mRNA bindet sich an eine Ribosom (*Abbildung 1.30*) Hier verläuft die Synthese des Proteins, indem einzelne Aminosäuren in Kette geschaltet werden. Dies geschieht dadurch, dass die mRNA für jedes Triplet durch elektrostatische Anziehung eine komplementäre tRNA anlagert. Dabei wird die Aminosäure so transferiert, dass die dem Gen entsprechende Aminosäure entsteht. Der gesamte Vorgang wird durch das Ribosom koordiniert.
7. Nach der kovalenten Verknüpfung der Aminosäuren und Abkopplung von den tRNAs ergibt sich das Protein.

### 1.17 Einschleusen eine Fremdgen?

**Rekombinationstechnik** (*Abbildung 1.33*):

1. Die DNA wird in einer wässrigen Lösung durch ein Schneideenzym in Fragmente geteilt. Dabei schneidet das Enzym z.B. um 4 Positionen versetzt. Nun ergeben sich beispielsweise 3 Fragmente: F, G und H. Deren Enden sind elektrisch nicht abgesättigt und somit aktiv.



2. In der selben Weise werden Vektoren (DNA-Trägermoleküle) Plasmaide (es eignen sich auch Viren z.B.  $\lambda$ -Virus) aufgetrennt und es ergibt sich der Strang P.
3. Bei einer Vermischung der beiden Lösungen tritt eine Rekombination der Fragmente auf und es entstehen statistisch verteilte Verknüpfungen von F, G, H und P. Unter anderem entsteht die Kombination G+P und ergibt einen geschlossenen Ring, welcher ein um G erweitertes Plasmaid ergibt.
4. Durch Permeabilisierung werden diese DNA Strukturen in die Zellen eingeschleust, wobei G+P ebenfalls eindringt und somit das Erbgut durch das Gen erweitert.
5. Zellen werden zum Stoffwechsel und zur Teilung angeregt und somit zur Expression
6. Zellen ohne Fremden werden abgetötet und jene mit werden kultiviert. Diese dienen nun zur Produktion des entsprechenden Gens.

### 1.18 Geben Sie gentechnologische Verfahren an?

**Zellfusion:** Verknüpfung der Zellen A und B. elektrische Variante (*Abbildung 1.34*):

1. Ein wäßriges Medium enthält gleichermaßen A und B Zellen. Voraussetzung: elektrische Leitfähigkeit ist unter jenem der interzellulären Flüssigkeit.
2. Durch 2 Elektroden wird nun ein hochfrequentes elek. Wechselfeld mit der Feldstärke  $E_f$  angelegt. Frequenz muss so hoch sein, damit die hochohmigen Zellmembranen durch Verschiebungsströme überbrückt werden (größer 100kHz). Es kommt zu einer Polarisation und somit zu einer Anziehungskraft zwischen den Zellen. Somit entstehen Zellketten, welche energetisch günstig sind und Stromwege minimaler Impedanz bilden.
3. Die Membrankontaktstellen bilden einen Flaschenhals der Stromführung und somit wird die molekulare Ordnung der Zellen (Lipidköpfe, Proteinpositionen... ) durch Krafteinwirkung gestört. Nun wird ein Gleichfeldimpuls eingepreßt der zu einer vollständigen Zerstörung der lokalen Ordnung führt. Dies bewirkt einen Kanal zwischen den in Kontakt stehenden Zellen.
4. Es kommt nun zum Verwachsen der Membranränder und somit zur Fusion.
5. Nun bilden sich Hybridzellen A+B aus, welche jedoch das Gesamtvolumen beider Zellen und die Summe des genetischen Materials aufweisen. Eine Vereinigung wird nun durch eine Zellteilung erreicht, wobei einer Stabilität der resultierenden Zellen nicht garantiert ist.
6. Eine Wiederholung der Schritte liefert mit steigender Wahrscheinlichkeit Mehrfusionen.

**Klonierung:**

*siehe Rekombinationstechnik!*

**praktische Bedeutung:**

- Vervielfachen und Anreichen weitgehend beliebiger DNA-Sequenzen
- Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Krankheitserscheinungen und den relevanten Genen um somit gezielte Produktion von Medikamenten, Hormonen, Enzymen, Antibiotika und Impfstoffen zu ermöglichen
- Gentherapie: durch Einbringen von Genen in einen Körper (z.B. zur Vernichtung von Tumorzellen)
- Herstellung neuartiger Organismen (Pflanzen höheren Ertrags, gesteigerter Resistenz,...)

## 2 Analytische Methoden der Biophysik

### 2.1 Auflösungen von TEM, REM, Lichtmikroskop? jeweils ein Betrachtungsbeispiel

Methode	$\lambda_{min}$ [nm]	$\Delta x_{opt}$ [nm]	Beispiele auflösbarer Strukturen
Lichtmikroskopie	400	200	Zellen, Blutzellen, Bakterien, Mitochondrien
Röntgenmikroskopie	5	50	Knochenstrukturen, lebende Zellen
Rasterelektronenmikroskopie (Auflicht)	0,01	3	Gestalte von Blutzellen, Organellen von Gefrierbruchpräparaten
Transmissionselektronenmikroskopie	0,001	0,3	Membranstrukturen, DNA-Strukturen
Tunnelmikroskopie		0,3	Makromoleküle, Atome von Festkörpern
Röntgenstrukturanalyse	0,154	0,1	Abstände zwischen Atomen mit hoher Genauigkeit

### 2.2 Lichtmikroskop? Formel? Was ist Apertur?

*Abbildung 2.1* Die Probe ist mit einem Deckglas abgedeckt und bei einem von unten eingestrahlt Licht, ergibt sich durch die Beugung einen aufgeweiteten Strahl, dessen Erfassung mit dem Objektiv-Öffnungswinkel  $\alpha$  begrenzt ist. Weiters wird das durch den unterschiedlichen Brechungsindex  $n$  von Luft und Deckglas laut  $n_1 \cdot \sin(\alpha_1) = n_2 \cdot \sin(\alpha_2)$  gebrochen.  $n_{Luft} = 1, n_{Glas} = 1.5$   
Abhilfe: Immersionsöl auf das Deckglas

Die Auflösung beträgt:  $\Delta x = \frac{K \cdot \lambda}{n_{OR} \cdot \sin(\alpha)}$  wobei der Ausdruck im Nenner Apertur genannt wird.

$\lambda$  ... Wellenlänge der Strahlung

$K$  ... Objektstrukturfaktor (biologische Proben 0,6)

$n_{OR}$  ... Brechungsindex des Objektraumes

### 2.3 Lichtmikroskop: Kontrast?

Kontrast ist gegeben, wenn sich an unterschiedlichen Aufpunkten  $x, y$  unterschiedliche Werte für die Intensität  $I$  ergeben.

$$I(x, y) = I_0 \cdot e^{-(C \cdot [M] \cdot \varepsilon \cdot d)}$$

wobei  $C$  den dimensionsbehafteten Faktor darstellt.

Somit wird der Kontrast durch

- ortsabhängige Konzentration  $[M]$  absorbierender Moleküle,
- unterschiedliche Extinktion (Absorptionsquerschnitt)  $\varepsilon$  der Moleküle und
- Schwankungen der Dicke  $d$  gebildet.

In biologischen Proben ergeben sich durch die leichten Elemente O,C und N nur geringe Kontrastschwankungen (ähnliches  $\epsilon$ ).

Abhilfe bietet: *Anfertigung von Dünnschnitten, Färbung, Verwendung von UV-Licht*

## 2.4 Wie der pH-Wert definiert? Was gibt dieser an? Färbung?

Der pH-Wert ergibt sich durch:

$$pH = -\lg[p]$$

wobei  $[p]$  die Protonenkonzentration in  $\frac{1}{mol}$  entspricht. Der *pH - Wert* ist ein Maß dafür, ob die wäßrige Lösung sauer oder alkanisch reagiert.

**Färbung:** wird dazu verwendet um eine Kontrastierung vorzunehmen. Beim Prinzip der Elektronenabsorbation werden durch Anlagerung von Partikel an ein Substrat Konzentrationsunterschiede erreicht. Unterschiedliche isoelektrische Punkte  $pI$  bewirken Anlagerungen der Molekültypen  $M1$  und  $M2$ . 3 Fälle der *Abbildung 2.2*:

- $pH = 7$ : es werden alle Strukturen markiert, da die Molekülladung negativ ist und der *pH - Wert* über  $pI_1$  sowohl  $pI_2$  liegt.
- $pH = 5$ : hier liegt der Wert zwischen  $pI_1$  und  $pI_2$  somit lagern sich nur  $M2$  Moleküle an.
- $pH = 3$ : in diesem Fall tritt keinerlei Färbung auf, weil der die positiven Färbepartikel abgestoßen werden.

**Abhängigkeit der Beweglichkeit  $b$  der Proteine vom pH-Wert:** *Abbildung 2.30* Proteine zeigen für ein *niedriges pH* hohe Beweglichkeit, weil die hohe Konzentration von Protonen (Wasserstoffionen) des Milieus zu einer Anlagerung (Adsorption) von Protonen an Positionen der Aminosäuren führt. Der Vorgang kann als Diffusion angesehen werden. (R4)

Umgekehrtes Auftreten für *hohes pH*, denn hier werden Protonen abgesetzt und damit ist das Protein negativ geladen. (R2)

Beim *isoelektrischen Punkt pI* ist die Gesamtladung 0 und das Molekül kann hierbei ein Zwitterion repräsentieren.  $pI$  kann sehr unterschiedlich ausfallen und stellt somit ein Charakteristikum des Proteintyps dar.

## 2.5 UV-Licht bei Lichtmikroskop?

$\lambda = 10 \dots 380nm$  *Abbildung 2.4*

- **UV-Mikroskopie:** bestimmte Molekülararten absorbieren langwelliges UV-Licht und somit zeichnen sich Protein- und Molekülstrukturen ab.
- **Fluoreszenzmikroskopie:** bestimmte Stoffe absorbieren das UV-Licht und emittieren sichtbares Licht. Mit diesen Partikeln werden jenen Antikörper angeheftet die zur interessierenden Struktur eine KLK besitzt.

## 2.6 REM/TEM/Tunnelmikroskop?

### Transmissionselektronenmikroskopie (TEM): *Abbildung 2.5*

Das Mikroskop besteht aus einer Glühkatode und durch eine angelegte Spannung (50kV ... 1MV) an der Anode werden die Elektronen beschleunigt. Nach der Kondensatorlinse tritt der Strahl durch die Probe, danach durch das Objektiv und wird dann durch die Projektivlinse aufgeweitet. Der Strahl trifft nun auf einen Fluoreszenzschirm, wobei die Probe unmittelbar sichtbar gemacht werden kann. Die Wellenlänge des TEM-Verfahrens beträgt:

$$\lambda = \frac{h}{\sqrt{2 \cdot m_e \cdot e \cdot U}}$$

die mit steigender Spannung abnimmt.

Weiters bestehen folgende Ansprüche an die Proben:

- die Strahlung besteht aus geladenen Teilchen und somit tritt eine starke Wechselwirkung mit der Probe auf. Es entsteht eine starke Absorption → Probendicke von 50nm.
- für eine höhere Kontrastierung werden Schweratome eingebracht
- die Proben müssen thermisch beständig und wasserfrei sein um dem Vakuum standzuhalten (Ausnahme: Feuchtkammern). Meiste werden die Proben auf ein 2 bis 3mm großes Metallgitternetz aufgebracht.

### Rasterelektronenmikroskopie (REM:) *Abbildung 2.8*

Unterschied ist, dass die unterste Magnetlinse Ablenkspulen erhält. Durch sägezahnförmige Spulenströme erfolgt eine Ablenkung in die x und y Richtung. Bei dieser Methode werden die hochenergetischen Elektronen zum Teil rückgestreut und Sekundärelektronen freigemacht. Diese werden an einen Detektor geleitet und in Photonen umgewandelt. Am Ausgang des PM-Verstärkers entsteht ein elektrisches Signal  $s$ . Entsprechend seinem Abtastpunkt wird es auf einer Bildröhre heller oder dunkler angezeigt.

Mit dieser Methode können die Oberflächen unbegrenzt dicker Proben analysiert werden. Der entstehende Kontrast hängt von dem *Einfallswinkel des Elektronenstrahls* und der *Lage des Elements gegenüber dem Detektor* ab. Probleme entstehen, wenn die Probe elektrisch geladen ist → Bedampfung mit Gold. Weiters wird die Probe mit der Gefrierbruchtechnik aufbereitet.

**Tunnelmikroskopie:** *Abbildung 2.10* Die oberflächlichen Atome der Probe werden mit einer Sonde nachgewiesen, die selbst nur aus einem Atom besteht.

Über ein elektronenleitende Probe ist die Sonde auf einem Piezokristalldreibein angebracht. Mit den Spannungen  $U_x, U_y, U_z$  werden die Kristalle längengeändert.

Aus der Unschärfetheorie kann man herleiten, dass der Aufenthaltsort eines Elektrons zu einem betrachteten Zeitpunkt einer Unsicherheit unterliegt. Daraus folgt, dass der Abstand  $d$  zwischen Sonde und Probe von Elektronen durchtunnelt werden kann.

Liegt nun eine Spannung  $U$  zwischen Sonde und Probe, entsteht ein  $d$ -abhängiger Tunnelstrom der Stärke  $I$ . Nun kann bei konstantem  $z$  der Strom  $I(x, y)$  zu Bildgebung verwendet werden.

Es lassen sich folgende Kontrastmechanismen unterscheiden:

1. *Topografiekontrast*, indem der Sitz eines Atoms durch ein lokales Maximum von  $I$  gekennzeichnet ist.
2. *chemischer Kontrast*, indem das Extremum von  $I$  die Atomeigenschaften charakterisiert.

## 2.7 Wie funktionieren Magnetlinsen?

Die Linse besteht im Prinzip aus einer Spule mit Magnetkernring, welche im Inneren ein inhomogenes Magnetfeld mit der magnetischen Flussdichte  $B$  erzeugt. Ein eintretendes Elektron trifft auf dieses Magnetfeld und zu  $t_1$  ergibt sich eine Ablenkung durch die Lorentz-Kraft  $F_1 = e \cdot B_1 \times v_1$  die das Elektron aus der Senkrechten abgelenkt. Zum Zeitpunkt  $t_2$  weist die Kraft  $F_2 = e \cdot B_2 \times v_2$  eine in Richtung der Achse orientierte Komponente auf. Schlussendlich ergeben sich schraubenförmige Bahnen, welche in einen Brennpunkt münden.

*Abbildung 2.6*

## 2.8 Röntgenmikroskopie

**Vorteile** der Röntgenmikroskopie

- Wellenlänge  $\lambda = 100\text{nm} \dots 0,01\text{nm} \rightarrow$  hohe Auflösung
- geringe Wechselwirkung mit der Materie, womit die Objektstärke unkritisch ist und durch keine vorausgesetzte Evakuierung können biologische Präparate untersucht werden.

**Rasterprinzip:** *Abbildung 2.13a*

Der Strahl fällt auf eine  $\mu\text{m}$  dicke Kupferfolie wobei die getroffene Region zu einem Röntgenstrahler wird. An der Unterseite entsteht eine punktförmige Strahlungsquelle, welche sich rasterförmig bewegt. Unterhalb der Folie liegt die Probe, deren lokale Absorption durch einen Detektor erfasst wird. Die weitere Signalverarbeitung entspricht dem REM-Prinzip.

**Projektionsverfahren:** *Abbildung 2.13b*

Hier ist die Probe in einem Abstand zur Targetfolie angeordnet und wird somit mit einem aufgeweiteten Strahl durchsetzt  $\rightarrow$  vergrößertes Abbild auf dem Fluoreszenzschirm.

**hochauflösende Röntgenmikroskope:** *Abbildung 2.15*

Die wird der Strahl durch Zonenplatten fokussiert. Hierbei handelt es sich um eine Platte, welche in zyklischer Abwechslung kreisförmige Zonen geringer bzw. hoher  $\varepsilon$  aufweist. Beim Einfall einer Strahlung mit der Wellenlänge  $\lambda$  werden die Zonenkanten selbst zu Quellen. Damit diese

einen gemeinsamen Brennpunkt aufweisen, muss in diesem positive Interferenz gegeben sein. Zwei benachbarte Zonen weisen den Wegabstand  $\lambda$  auf. Interessant ist das *Wasserfenster*:  $\varepsilon$  steigt bei steigendem  $\lambda$  und in diesem Fenster ist durch ein stark unterschiedliches  $\varepsilon$  von Wasser und Proteinen gut für zelluläre Proben geeignet → hoher Kontrast

## 2.9 Eigenschaften und Prinzip der Röntgenstrukturanalyse? Erklärung Laue Bedingungen. Größen definieren.

Es ist kein mikroskopisches Verfahren, denn das Abbild erfolgt erst nach mathematischer Aufbereitung. Es erlaubt die maßstabgetreue Vermessung von biologischen Molekülen. Die Probe muss kristallin sein.

**Prinzip:** *Abbildung 2.18* Die Röntgenquelle besteht aus einer Glühkatode und diese werden auf ein Kupfertarget beschleunigt, wobei die Elektronen aus der innersten K-Schale geschossen werden, welche durch die nachrückenden L-Elektronen ersetzt werden → Entstehung einer  $K\alpha$ -Strahlenquants, wobei diese eine Röntgenstrahlung darstellt ( $\lambda=0,154\text{nm}$ ). Die Probe wird nun mit dem Röntgenstrahl durchleuchtet und auf einem Detektorschirm entstehen Reflexe, die einen Rückschluss auf die Probe ermöglichen.

**Laue-Bedingung:** wenn diese erfüllt ist, tritt maximale Interferenz auf.

$$d \cdot \sin(\Theta) = n \cdot \lambda$$

$d$  ... Atomabstand

$\Theta$  ... Streuwinkel

Auf dem Detektorschirm treten nun maximale Strahlungsintensität  $I$  auf und dank der Laue-Bedingung lässt sich nun die Struktur der Probe beschreiben. Die Schwierigkeit ist nun, dass biologische Proben die Forderung nach kristalliner Struktur nur in eine Richtung erfüllen und Detektoren nur in der Lage sind die, Intensität, jedoch nicht die Phasenlage zu bestimmen. Deswegen werden folgende Verfahrensschritte durchgeführt:

1. Die Reflexpunkte einer in eine Glaskapillare eingebrachten Probe werden durch einen bewegten Detektor nach örtlich Verteilung und  $I$  aufgenommen.
2. Durch die Fouriersynthese wird die räumliche Verteilung der Elektronendichte  $\rho$  durch die Koordinaten  $x, y, z$  beschrieben um die Elementarzelle der Probe zu bestimmen.
3. Orientierungspunkte werden durch den Einbau von Schweratomen geschaffen.
4. Die Lösung von  $\rho(x, y, z)$  (Elektronendichteverteilung) wird zunächst auf gestaffelte Ebenen  $\rho(x, y, z_k)$  beschränkt und versucht die Molekülhauptachsen oder andere Strukturelemente ausfindig zu machen.

## 2.10 Beschreiben Sie das Prinzip der Elektrophorese anhand einer Skizze? Welche Spannungen sind nötig? Welche Trägermaterialien gibt es?

Es ist ein Verfahren, das auf der Wanderung von elektrisch geladenen Teilchen in einem definiert elektrolytisch leitenden Träger beruht, indem eine elektrisch Gleichfeldstärke  $E$  wirkt. Weiters dient es zur Auftrennung von molekularen Gemischen. Biologische Medien weisen keine Elektronenleitung auf und die Leitfähigkeit ergibt sich durch den hohen Gehalt an verschiedenen Ionen.

Leitfähigkeit  $\gamma$  errechnet sich durch das *Ohmsche Gesetz der Elektrolyte*:

$$S = \sum_k [J_i] \cdot z_i \cdot e \cdot b_i \cdot E = \gamma \cdot E$$

$S$  ... Stromdichte

$z_i$  ... ionenabhängige Anzahl der Elementarladungen  $e$

$b_i = \frac{v_i}{E} = \frac{z_i \cdot e}{6 \cdot \pi \cdot r_i \cdot \eta}$  ... Beweglichkeit im Trägermedium

$v_i$  ... Geschwindigkeit

$\eta$  ... Viskosität

$r_i$  ... effektiver Ionenradius

**Grundprinzip:** *Abbildung 2.23, 2.24*

Die zwischen den Elektroden auftretende Gleichspannung beträgt einige kV und der mit Elektrolyt durchsetzte Papierstreifen erfährt die elektrische Feldstärke  $E = \frac{U}{l}$ . Die Proben werden auf den Startstrich aufgetragen und ungeladenen bzw. in Summe neutrale Moleküle werden auf diesem verharren. Die positiven werden mit  $v$  in Feldrichtung und die negativen in die Gegenrichtung wandern. Kleine Ionen sind innerhalb weniger Minuten am Streifenende angelangt. Die Auswertung erfolgt durch Sonden, welche in über den Streifen wandern. Neben horizontalen Anordnungen kommen auch vertikale zum Einsatz.

Als Trägermaterialien werden: Agarose- und Polyacrylamid-Gele, Flüssigkeiten und Feststoffe verwendet.

## 2.11 Wie läuft die DNA-Kartierung?

Es handelt sich hierbei um eine Charakterisierung größerer Molekülabschnitte anhand der Verteilung enzymatischer Schnittstellen.

**Verfahrensschritte:** *Abbildung 2.26*

1. DNA wird angereichert
2. Die 5' Enden werden radioaktiv angereichert und eine Molekülende wird enzymatisch abgeschnitten
3. Durch spezifische Enzyme a,b,... werden die Moleküle bei bestimmten Sequenzen abgeschnitten.
4. Die Proben werden durch die Gelelektrophorese aufgetrennt wobei es zur Fragmetwanderung entgegen der elektrischen Feldstärke  $E$  kommt. Die erzielte Verteilung radioaktiver Fragmente entspricht letztlich der Verteilung der spezifischen Schnittstellen.
5. die Angabe sämtlicher Schnittstellen ergibt die das Molekül charakterisierende Kartierung



## 2.12 Wie läuft eine DNA-Sequenzierung? Prinzip mittels Elektrophorese, in einzelnen Prozessschritten!

Ihr Ziel besteht in der Aufklärung der einzelnen Positionen einer vorgegebenen Molekülkette. Die Positionszahl  $N$  ist hier durch die Auflösung der Elektrophorese beschränkt, wobei das Auftreten großer (langsamer) Fragmente in Nähe der Startposition ein Problem darstellt. **Ablauf:** *Abbildung 2.28*

1. DNA wird angereichert
2. Die 5' Enden werden radioaktiv markiert. Die Probe wird auf 4 Reagenzgläser aufgeteilt, an denen die Schneideenzyme a, c, g und t zum Einsatz kommen, welche die Aufgaben haben die Positionen A, C, G und T zu zerstören. Es entstehen 4 Scharen von Fragmenten, deren Längen den Positionszahlen  $n$  der 4 Nucleotide entsprechen
3. Die Proben werden in separierten Spuren der Gelelektrophorese der begrenzten Zahl  $n$  Porenweite aufgetrennt. Die erzielte Verteilung markierte Banden liefern dabei die Verteilungen der spezifischen Schnittstellen.
4. Die lokale Zuordnung von A, C, G und T entlang der untersuchten DNA liefert die *interessierte Sequenz*.

## 2.13 Was ist die 2D Elektrophorese, SDS Elektrophorese, Elektrofokussierung?

**Elektrofokussierung:** *Abbildung 2.31*

Hier wird die starke Streuung des  $pI$  genutzt. Es wird im Träger ein Gradient von  $pH$  aufgebaut, indem einer sauren Anode eine stark basische Katode gegenübersteht. Die aufgebrauchten Proteine bewegen sich nun so lange, bis sie einen Ort erreicht haben, der durch  $pH = pI$  gekennzeichnet ist. Das Ergebnis sind verteilte Banden, die eine besondere Schärfe aufweisen, da abdiffundierende Moleküle ihre Null-Ladung verlieren und somit in die Bande zurückwandern.

**SDS-Elektrophorese:** Proteine werden durch negativ geladenes SDS (sodium dodecyl sulfate) so stark markiert, dass der Betrag der Gesamtladung  $Q$  proportional zur Anzahl  $N$  der Aminosäurepositionen ausfällt. Die Trennmethode für Nucleinsäuren kann somit auch hier zur Bestimmung der Molekülgröße bzw. des Molekulargewichts herangezogen werden.

**2D-Elektrofokussierung:** Das isoelektrische Molekülgemisch wird als Startbande auf ein SDS-Gel aufgetragen und weiter aufgetrennt. Die Methode liefert Elektropherogramme, die hunderte Proteinspots enthalten. Isoelektrofokussierung über Stop der Wanderung im isoelektrischen Punkt. Proteine werden über Anteile aus sauren und basischen Aminosäurereste aufgetrennt (Separation nach dem isoelektrischen Punkt des jeweiligen Proteins)

2 Varianten:

1. am Träger (Gel) immobilisierte pH-Gradienten (IPG) Polyacrylamidmatrix mit auf der einen Seite sauren, auf der anderen Seite mit alkalischen funktionellen Gruppen zugesetzt.

2. Trägerampholyte = frei beweglich in einem Gelstreifen vorliegend  
erst im elektrischen Feld bildet sich ein pH-Gradient

## 2.14 Prinzip des Massenspektroskopie(MALDI)? Wie können große Moleküle ionisiert werden?

Verfahren zum Messen des Masse-zu-Ladung-Verhältnisses  $\frac{m}{q}$  von Teilchen. Bei bekannter Ladung  $q$  kann daraus die Masse  $m$  der Teilchen ermittelt werden.

*Abbildung 2.33*

### Ionisation:

- Elektronen-Stoß-Ionisation (5 bis 200 eV)
- ESI (Elektrospray-Ionisation)
- Chemischen Ionisation (CI)
- Feldionisation (FI)
- Felddesorption (FD)
- Fast Atom Bombardement (sekundärionen-Massenspektrometrie)
- Laserlicht (Sekundär-Neutralteilchen-Massenspektrometrie)
- **MALDI** (Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization): gepulstes Laserlicht  
Moleküle werden in eine Matrix von UV-absorbierenden Fremdmolekülen eingebracht. Diese wird mit einem UV-Laserlicht beschossen, für den die Matrix hohe Absorption aufweist. Die Folge ist eine Desorption (Absetzung) und Ionisation der Moleküle, welche mit hoher  $U$  (kV) in die Analysekammer geschossen werden.  
Zur Auswertung gelangt die zum Erreichen des Detektors benötigte Flugzeit  $t$  einer meterlange Driftstrecke.  $t$  nimmt mit der Wurzel von  $\frac{m}{z}$  zu und ist somit ein Maß für die Molekülmasse. Es wird über größere Impulsanzahl gemittelt.
- Thermische Ionisation (TIMS, Thermische Ionisations Massenspektrometrie)
- durch ein induktiv gekoppeltes Plasma (Inductively Coupled Plasma, ICP)
- GDI: (Glow Discharge Plasma)

## 2.15 Diagramm von $\varepsilon$ unterschiedlicher Materialien. $\alpha, \beta, \gamma$ Dispersion einzeichnen

*Abbildung 2.36*

## 2.16 Komplexe Permittivität? (Definition und Ortskurve)

$$\varepsilon_C = \varepsilon - j\varepsilon'' = \varepsilon_{HF} + \varepsilon_{HF} \frac{h}{1+\omega^2 \cdot \tau^2}$$

$h$  ... Dispersionshub, gibt den relativen Anstieg der Permittivität in Richtung der sinkenden Frequenz an.

$\tau$  ... Zeitkonstante, lässt die Dispersionsfrequenz  $f_D = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \tau}$  errechnen

Der Imaginärteil ist außerhalb des Dispersionsbereiches gleich Null, innerhalb zeigt er einen einer Spektrallinie entsprechenden Frequenzverlauf.

Im Fall der  $\beta$ -Dispersion gilt:

$$\varepsilon'' = \varepsilon_{HF} \frac{h \cdot \omega \cdot \tau}{1 + \omega^2 \cdot \tau^2}$$

Ortkurve: *Abbildung 4.20*

## 2.17 (Diagramm Permittivität gegeben) Erklären Sie anhand der Skizze die Dispersion. Welche Dispersionstypen gibt es bei biologischen Medien? Wodurch werden die Dispersionstypen hervorgerufen?

**Dispersion:** spezifische Veränderung biologischer Medien in eng begrenzten Frequenzbereichen bei biologischen Medien zeigt sich die stärkste f-Abhängigkeit hinsichtlich der Permittivität  $\varepsilon$ .

**$\gamma$ -Dispersion:** Mikrowellenbereich (typ. Ab 30 GHz), polare Moleküle  
*Oberhalb:* Verschiebungspolarisation ist einziger Polarisationsmechanismus.  
*Unterhalb:* Orientierungspolarisation tritt in zunehmenden Maße auf.

**$\beta$ -Dispersion:** Hochfrequenzbereich (typ. 1-10 MHz) charakteristisch für membranbehaftete zelluläre Strukturen  
*Oberhalb:* Membran wird überbrückt durch Verschiebungsströme und dadurch wird die Kapazität der Zelle nur durch intrazelluläre Flüssigkeit bestimmt.  
*Unterhalb:* Kapazität der Zelle wird durch geringe Membranleitfähigkeit durch Serienschaltung der beiden Membranen ausgemacht

**$\alpha$ -Dispersion:** Niederfrequenzbereich (typ. 1-10 kHz)  
Erklärbar durch Umverteilung der Ionenwolke in der Zelle. Ist durch die Elektrodenimpedanz überlagert .

## 2.18 Verschiebungspolarisation/Orientierungspolarisation, Phasengrenzen Metall/Elektrolyt im Zusammenhang mit Dispersion?

**Verschiebungspolarisation:** Elektronenpolarisation, Feldstärke E bewirkt in Materie eine Verschiebung des Schwerpunktes der Elektronen gegenüber jenem der Protonen. Sehr geringe Trägheit - Zeitkonstante im Femtosekunden-Bereich

**Orientierungspolarisation:**  $\gamma$ -Dispersion, Ausrichtung polarer Moleküle (z.B. asymmetrischer Molekülstruktur) am Feld E

**Phasengrenze Metall-Elektrolyt:** An den Elektrolyten zu erwartende Besetzung der Phasengrenze Metall/Elektrolyt bei Ansatz einer negativen Kontaktspannung  $\phi_M - \phi_E$ : *Abbildung 2.39*

## 3 Neurobiophysik

### 3.1 passive Membraneigenschaften? Kabelmodell? Leitwert der Membran über der Frequenz?

Bei den Membranen handelt es sich um ein dynamisch bewegtes fluides Grundgerüst. Es gibt eingelagerte Proteine, welche die Funktion von Membranen übernehmen.

**Passiver Membrantyp:** *Abbildung 3.2* Er ist von kleinen Ionen passierbar, welche unter der Einwirkung einer Diffusionskraft und einer elektrostatischen Kraft stehen. Die Membranen sind überwiegend elektrisch negativ geladen und (pI liegt unter dem pH-Wert der Umgebung) → Affinität für positiv geladene Teilchen:  $Na^+$  und  $K^+$

**Leitfähigkeitsbelag  $G'_M$ :** sehr niedrig

**Kapazitätsbelag  $C'_M$ :** sehr hoch, weil die Membran extrem dünn ist

**Kabelmodell:** *Abbildung 3.4, 3.5* zeigt die Fasern als Vierpol (induktive Komponente vernachlässigt). Es erlaubt die Abschätzung der passiven Ausbreitung (Fernwirkung) einer an einem Ort  $x$  vorgegebenen der Ruhespannung  $U$  überlagerten  $u(x)$ .  $G'_M$  und  $C'_M$  sind nun auf die Länge bezogen.

### 3.2 Wie entsteht die Ruhemembranspannung in einer Zelle?, Messung

**Messung:** erfolgt laut *Abbildung 3.8*. Hierbei wird eine Mikroelektrode in die Zelle gestochen und eine Kontaktfläche auf die Zelle gelegt. Das Voltmeter zeigt nun  $U_m = \phi_i - \phi_e = -70mV$  an. Jedoch besteht die gemessene Spannung aus  $U_m = U_{k,ME} + U - U_{k,IE}$  die durch die Kontaktspannungen vom interessierten Wert  $U$  abweicht → Verwendung von Bezugs Elektroden weist gleiche Werte von  $U_k$  auf

**Voraussetzung** für die Entstehung

- unterschiedliche Ionenkonzentration intra- bzw. extrazellulär
- Unterschiedliche, auf die Fläche bezogenen Membran-Permeabilität  $g$  für die beteiligten Ionenarten.  $g$  entspricht dabei der Dichte ionendurchlässiger Membranporen.

**Zusandekommen:** Beobachtung einer Pore, welche zum Zeitpunkt 0 geöffnet wird. Da im Intrazellulärraum eine stärkere Konzentration von K-Ionen vorhanden als im Extrazellulärraum ( $[K^+]_i \gg [K^+]_e$ ) diffundieren sie infolge der Diffusionskraft  $F_d$  nach außen. Es baut sich nun eine Spannung  $U$  mit der Feldstärke  $E = \frac{U}{d_m}$  ( $d_m$  Membrandicke) auf welche zu einer elektrostatischen Rückhaltekraft  $F_d$  führt, welche die Ionenwanderung zum Stillstand führt.

Es ergibt sich nun eine elektrische Doppelschicht auf der Membran: Schicht positiver  $\rho$  (Raumladungsdichte) an der Membranaußenseite und negatives  $\rho$  an der -innenseite. *ev. Abbildung 3.9, 3.10*

**Beschreibung :**

*unvollständige Beschreibung:* nur die Wanderung von K-Ionen:

$$\text{Nernst-Gleichung: } U = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = 58mV \cdot \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = -83mV$$

$R$  ... Gaskonstante

$T$  ... absolute Temperatur in [K]

$F$  ... Faradaykonstante

*vollständige Beschreibung:* die Membran ist für die  $Na^+$  und  $Cl^-$  ebenfalls permeabel.

$$\text{Goldmann-Gleichung: } U = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{g_K \cdot [K^+]_e \cdot g_{Na} \cdot [Na^+]_e \cdot g_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{g_K \cdot [K^+]_i \cdot g_{Na} \cdot [Na^+]_i \cdot g_{Cl} \cdot [Cl^-]_e} = -70mV$$

**3.3 Ionenpumpe**

Sie sorgt dafür, dass überschüssig ortsgewechselte Ionen auf anderen Wegen zurücktransportiert werden. Dazu dient spezielle Membranporen, welche ein asymmetrisch aufgebautes Protein mit ionenspezifischen Wirkgruppen. Siehe *Abbildung 3.11*

Zunächst ist die Wirkgruppe im Zellinneren für Na-Ionen aktiv (KLK) und gibt nach Translokation diese wieder im Extrazellulärraum frei. Nun entsteht eine Affinität für K-Ionen und einer Translokation dieser im Intrazellulärraum.

**3.4 Membranpotential allgemein und mit Cl berechnen**

**Ersatzschaltbild der Membranruhespannung:** *Abbildung 3.12*

Am stärksten wirkt  $U_K$  weil hier der Schleifer vom Innenleitwert  $G_K$  am höchsten ist. Die Spannungsquellen sind die Urspannungen.

**Berechnung der Urspannungen:** Verwendung der Nernst-Gleichungen für Na und Cl.

**3.5 Wie entsteht Aktionspotential? Wie breitet sich dieses aus?**

Neuronen und Muskelzellen weisen elektrisch erregbare Membranen auf.

**Messung:** *Abbildung 3.13*

Hier wird eine Reizstromstärke angelegt im Abstand  $x$  wird über ein analoges Elektrodenpaar die Registrierung der durch den Reiz veränderten Membranspannung  $u(t)$  vorgenommen.

**Erklärung durchs Kabelmodell:** *Abbildung 3.14*

**Ablauf:** *Abbildung 3.15*

Der Stromimpuls führt dabei im Abstand  $x$  zu einer von der Membranruhespannung (-80mV) ausgehenden Hyperpolarisation, deren Ausmaß mit steigendem  $x$  abnimmt. Nach dem Erreichen der Schwellenfront (-60mV) tritt eine sehr steil verlaufende Depolarisationsfront, gefolgt von einem kurzen Überschuss (pos. Spannungsbereich) auf. Dieser erklärt sich mit der Öffnung von Na-Poren.

Auf den Überschuß folgt ein steil verlaufende Repolarisationsfront, welche sich ebenfalls mit dem Schließen der Na-Poren erklärt. Unterstützt wird dies durch die lang dauernde Öffnung der K-Poren. Durch den Ausstrom des  $K^+$  ist die Membran nach dem Aktionsimpuls (AI) refraktär, daher nur sehr begrenzt neu reizbar. Während des gesamten Impulses besteht Refraktärverhalten.

**Ausbreitung:** *Abbildung 3.18a,b*

Während unterschwellige Reize mit Störungen der Membranruhespannung beantwortet werden, und mit steigendem  $x$  vom Reizort mit der Raumkonstante  $\lambda$  exponentiell abnehmen, zeigt der AI ungedämpfte Ausbreitung.

Die nach dem Ohmschen Gesetz resultierende Depolarisation wird nach dem Erreichen der Schwelle von einem AI beantwortet. An  $X$  kehrt sich die Stromdichte  $S$  um und ist nun nach innen gerichtet, deswegen treten zu beiden Seiten von  $X$  nach außen gerichtete Ausgleichsströme auf. An den Orten  $Y$  und  $Z$  erfolgt eine Depolarisation und somit liegt eine weitere Ausbreitung des AI von  $Y$  und  $Z$  aus vor.

### 3.6 Was sind myelinisierte Fasern? (Skizze) Warum sind sie schneller?

*Abbildung 3.18c*

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit  $v$  ist umso größer, je weiter die Ausgleichsströme in die Peripherie hinausgreifen und sie steigt mit zunehmenden Faserdurchmesser  $D$  unterproportional an. Für eine rasche Informationsweiterleitung, wäre dicke Fasern wegen ihrer Größe jedoch ungeeignet.

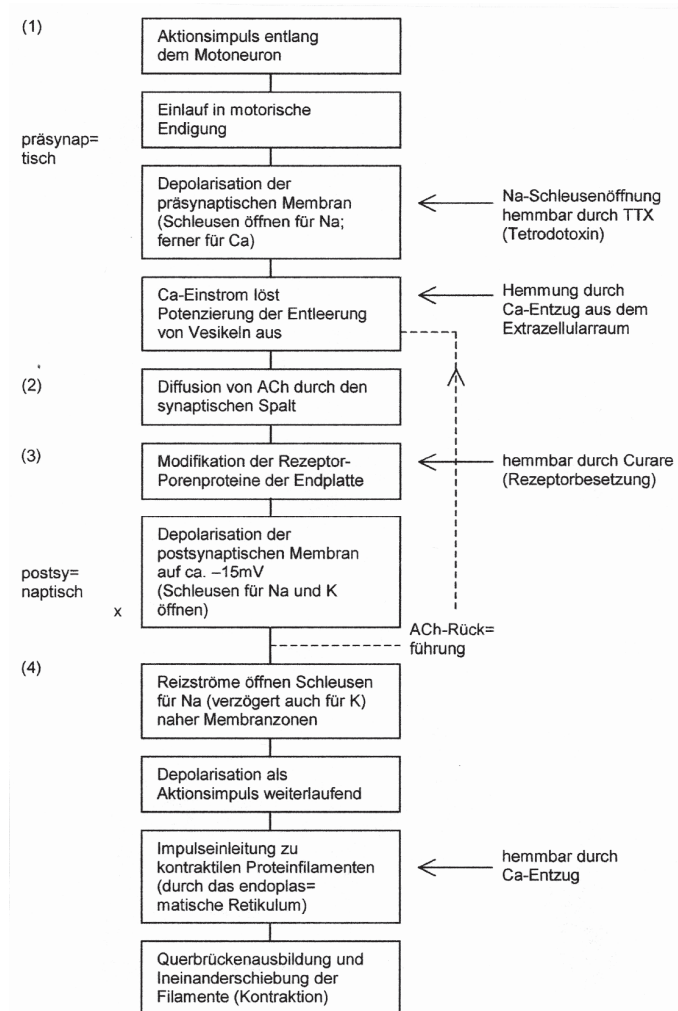
Abhilfe sind die myelinisierten Fasern, welche bei einem  $D$  von  $10\mu m$  hohes  $v$  von bis zu  $100\frac{m}{s}$  liefern. Der Beschleunigungsmechanismus ergibt sich nun dadurch, dass um die Fasern abschnittsweise flache Glia-Zellen, die eigentlich elektrisch isolierend wirken, gewickelt sind. Pro Umwicklung ergeben sich 2 zusätzliche Membranschichten. Der Ausgleichsstrom kann sich somit im wesentlichen nur an den kurzen nichtisolierten Abschnitten (Schnürringe) schließen.

Als Resultat werden millimeterlange Abschnitte sprunghaft überbrückt, wobei die lokale Stromkonzentration zur Erreichung der Schwelle ausreichende Stromdichtewerte garantiert.

**Kabel-Ersatzschaltbild:** *Abbildung 3.19*

Besteht ein AI am Schnürring 1 entsprechend einer nach innen gerichteten Stromstärke  $I_{AI} > 0$ , so ergibt sich am Schnürring 2 ein depolarisierender Strom der Stärke  $I_D < \frac{I_{AI}}{2}$ . Dazwischen fließt durch die Membran nur sehr geringer Strom, da  $G'_M$  und  $C'_M$  um einen Faktor  $2k+1$  reduziert ausfallen (Schraffierung).

### 3.7 Erklären Sie die Kontraktion einer Muskelfaser auf eine elektrische Reizung.



#### Kurzfassung:

1. präsynaptischer Impuls führt zum Einstömen von  $Ca^{2+}$  zur Aktivierung von Vesikeln. Sie enthalten Transmittermoleküle die in den synaptischen Spalt wandern. *Abbildung 3.22*
2. Andockung der Transmitter durch KLK an die Rezeptoren. Somit öffnen sich nun die Poren und bewirken ein Einströmen von  $Na^+$  und ein Ausströmen von  $K^+$ . *Abbildung 3.23*
3. Die Folge der Ionenströme ist ein EPSP, wobei die Ausgleichsströme zu AIs an den Muskelfasern führen.
4. Impulse laufen zu den Fasern und die entstehende Kontraktion bewirkt eine Verkürzung der Muskelfasern.



### 3.8 Drei Unterschiede Aktionsimpuls zu EPSP?

**exzitatorische postsynaptische Potentialdifferenzänderung EPSP:** *Abbildung 3.25*

- hier freigegebene Poren öffnen für  $K^+$  und  $Na^+$  gleichzeitig
- die Membran wird auf  $-15mV$  depolarisiert, ein Wert der in etwa dem Mittelwert von  $U_K$  und  $U_{Na}$  entspricht.
- EPSP-Ausgleichsströme sind in der Lage in einigem Abstand von der Synapse AI zu generieren

### 3.9 Muskelkontraktionsmechanismus und wie kann man diesen regeln/steuern?

**Aufbau einer Muskelfaser:** *Abbildung 3.27*

Die von der Zellmembran umhüllte Muskelfaser zerfällt in dünne Fibrillen. Die bestehen aus A-Banden und I-Banden. Die I-Banden lassen sich teleskopartig in die A-Banden hineinschieben, was eine Faserverkürzung ergibt. Die maximale Faserverkürzung beträgt etwa ein Drittel der Ausgangslänge. Im erschlafften Zustand hat der Muskel nur einen geringen, im angespannten einen sehr großen Dehnungswiderstand.

**Kontraktion:** *Abbildung 3.26*

Die von den Synapsen generierten AI breiten sich entlang der Muskelmembran mit  $1 \frac{m}{s}$  aus und von der Depolarisation erfasste Regionen kommen am Ende des AI zu Kontraktion. Bei einer hohen Frequenz der Impulse (ab 50Hz) zeigt sich ein statisches Aufrechterhalten des Kontraktionszustandes.

**Dosierung** von Kontraktionen und Kraftentfaltung:

- Aktivierung unterschiedlicher Anteile der dem Muskel angehörigen Faser
- Aktivierung unterschiedlich vieler Synapsen auf einer Faser (bei cm großen Abständen)
- Variation der AI-Impulsfolge-Frequenz und der Impulsfolge-Dauer und somit der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des I-Bandeinzugs.

### 3.10 Exzitatorische Synapse erklären?

Die grundlegende Funktion entspricht jener der neuromuskulären Synapsen. Dort werden an die 200 Vesikeln ausgeschüttet. Damit wird die Membranspannung  $u$  auf die durch  $U_K$  und  $U_{Na}$  festgelegte Zielspannung  $U_{Ziel}$  von etwa  $15mV$  angehoben.

Das EPSP baut sich etwa 1ms nach dem präsynaptischen Aktionsimpuls auf und erreicht seine Amplitude  $\Delta u$  nach einigen ms. Der Wert von  $\Delta u$  steigt mit steigender Kontaktfläche  $A$  an und hat im gezeigten Fall eine Größenordnung von nur etwa 5mV. Die lokale Membranspannung erreicht einen Absolutwert von

$$u = U_A + \Delta u < U_{Ziel} \approx -15mV$$

Dabei ist  $U_A$  jene lokale Ausgangsspannung, die zum Zeitpunkt des Beginnenden EPSP an der postsynaptischen Membranregion herrscht. Je nach dem zeitlich/räumlichen Zusammenwirken aller übrigen Synapsen kann  $U_A$  dabei von der Membranruhespannung  $U$  (z.B. -70mV) deutlich abweichen. Jedenfalls aber hat die betrachtete Synapse depolarisierende Wirkung in Richtung  $U_{Ziel}$   
*Abbildung 3.32a*

### 3.11 Inhibitorische (hemmende) Synapsen erklären?

Die entsprechenden Transmitterstoffe bewirken, dass sich postsynaptische Poren öffnen, welche für  $K^+$  geringfügig, aber auch für  $Cl^-$  durchlässig sind. Somit kommt es zu einem K-Ausstrom, der von einem sehr begrenzten Cl-Einstrom begleitet ist. *Abbildung 3.33*

Es ergibt sich eine Zielspannung  $U_{Ziel}$  von etwa -80mV nahe  $U_{Na} = -83mV$ . Die geringe Abweichung erklärt sich mit dem schwachen Mitwirken von  $U_{Cl} = 66mV$ . Das bedeutet, dass die Synapse für den meist vorliegenden Fall  $U_A > U_{Ziel}$  ein hyperpolarisierendes IPSP (inhibitorisch postsynaptische Potentialdifferenzänderung)  $\Delta u < 0$ . Die lokale Membranspannung  $u$  drängt aber generell in die Richtung  $U_{Ziel}$  entsprechend

$$u = U_A + \Delta u \rightarrow U_{Ziel} \approx -80mV$$

Daraus folgt, dass die Synapse für  $U_A \approx U_{Ziel}$  wirkungslos ist und dass sie für  $U_A < U_{Ziel}$  sogar depolarisierend wirkt. *Abbildung 3.32b*

### 3.12 Durch das Gift Tetrodotoxin (TTX) aus dem Kugelfisch werden selektive spannungsgesteuerte Natriumkanäle blockiert. Verändert sich hierdurch das Membranruhepotential?

TTX ist ein natürliches Toxin, das die Funktion der spannungsabhängigen Natriumkanäle beeinträchtigt. TTX verstopft die  $Na^+$ -durchlässige Pore, indem es fest an eine spezifische Stelle an der Außenseite des Kanals bindet. TTX blockiert somit vollständig die Erzeugung der Aktionspotenziale an dem betreffenden Neuron.

Eine Veränderung des Membranruhepotentials tritt deswegen auf, weil sich der Leitwert von  $Na$  auf 0 ändert.

### 3.13 Was bewirkt, das Gift der Schwarzen Witwe, wenn unkontrolliert $Ca^{2+}$ ausströmt?

Infolgedessen kommt es zu unkontrolliertem Kalzium-Einstrom. Normalerweise erfolgt dieser Influx von  $Ca^{2+}$  durch spannungsabhängige Ionenkanäle, die durch ankommende Aktionspotentiale geöffnet werden. Dies wiederum ist das Signal für die postsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern, die an der Gegen-synapse Aktionspotentiale auslösen und somit Reizinformationen weiterleiten.

Durch das Gift werden also fortwährend Aktionspotentiale ausgelöst, was zu Krämpfen und Schmerzen führt. Wenn der Transmittervorrat erschöpft

ist können keine echten Reizinformationen mehr weitergeleitet werden. Konsequenz dessen sind Lähmungserscheinungen. Der Tod tritt ein, wenn durch diese Lähmungen das Atemzentrum betroffen ist.

### 3.14 Wie kommt es zur Refraktärphase nach einem Aktionsimpuls?

K-Poren sind während des AI über langen Zeitraum geöffnet. Durch den entsprechenden Ausstrom des  $K^+$  schließen sich an den eigentlichen AI sogenannte Nachpotentiale an, während denen die Membran nach dem AI refraktär ist, d.h. nur sehr begrenzt neu reizbar.

### 3.15 Superpositionsgesetz erklären? (Feuerregel)

Das Grundprinzip der Informationsverarbeitung liegt darin, dass die durch Befuerung mit AIs an den postsynaptischen Membranen ausgelösten PSPs (EPSPs und IPSPs) Ausgleichsströme summarisch wirksam werden. Am Axonhügel (AH) kommt es zu einem Stromfluss, der umso stärker ausfällt, je größer die Kontaktfläche  $A$  (in weiterer Folge  $\lambda_k$  als angepasste Raumkonstante) ist und je kleiner die Entfernung  $a$  zwischen den Synapsen und dem AH ausfällt.

$$\Delta u_{AH,k} = \Delta u_k \cdot e^{-\frac{a_k}{\lambda_k}}$$

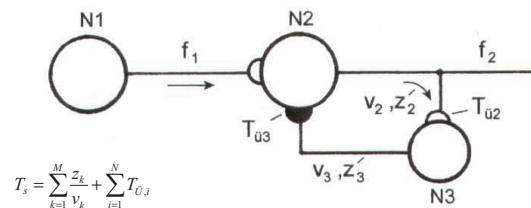
Eine große Anzahl von EPSPs, bei einer geringen Gegenwirkung von IPSPs, müssen zusammenwirken, damit die Schwelle  $U_{S,AH}$  erreicht wird und zu einer AI Auslösung am AH führt. Es kommt zu einer zeitlichen und räumlichen Intergration über alle  $N$  PSPs.

Bezüglich des Zusammenwirkens der Synapsen gilt das Superpositionsprinzip. Als Feuerregel ergibt sich damit, dass ein AI zu jenem Zeitpunkt  $t$  ausgelöst wird, an dem die AH-Spannung

$$u_{AH} = U_{A,AH} + \Delta u_{AH} = U_{A,AH} + \sum_N \Delta u_k \cdot e^{-\frac{a_k}{\lambda_k}} > U_{S,AH}$$

gilt. Weiters gilt eine Verzögerung der Impulse am AH von 1ms.

### 3.16 Skizzieren Sie eine mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich zeitlich Kontrastierung ergibt.



Über N3 wird auf N2 rückgekoppelt und entspricht einer Gegenkopplung. Der Sinn dieser Schaltung ist, dass der Einsatz von neuen Informationen, Ereignissen oder Störungen voll registriert werden. Die bereits registrierten und eventuell schon verarbeiteten und durch Gegenmaßnahmen beantwortete Aufrechterhaltung hingegen wird als nachrangig behandelt. Das zentrale Nervensystem belastende Datenmengen werden somit eingeschränkt.

### 3.17 Skizzieren Sie eine mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich räumliche Kontrastierung ergibt.

Abbildung337.pdf

Skizziert sind 2 zueinander parallel Bahnen, welche die Informationen zweier peripherer Rezeptoren A und B über jeweils 2 Umschaltstellen an das Gehirn führen. An beiden Stellen wirken inhibitorische Zwischenneuronen in die jeweils andere Bahn, woraus ein Verhalten gegenseitiger Rivalität resultiert.

#### Bedeutung:

Tritt an A Erregung auf, so werden an B schon bestehende schwache Erregungen unterdrückt und im Sinne der Gewichtung nicht mehr weitergeleitet. So wird ein Dauerschmerz nicht mehr wahrgenommen, wenn eine aktuelle Verletzung auftritt.

Eine von B herrührende Erregung wird gegenüber einer schwächeren von A in genereller Weise überproportional stark weitergeleitet. So liefert das Auge die Trennlinie zwischen einer hellen und einer dunklen Fläche mit gegenüber der Realität überhöhtem Kontrast.

Es erklärt die schmerzhemmende Wirkung von Akkupunktur

### 3.18 Reflexschleife(Kniereflex): was passiert auf neuronaler Ebene?

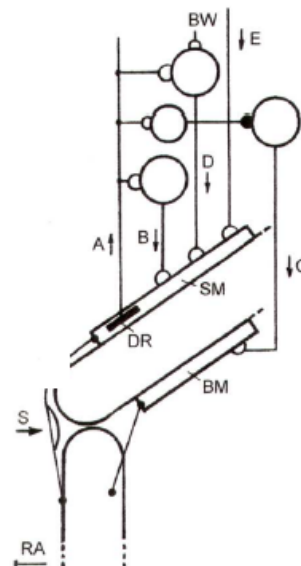
Das dem Hammerschlag entsprechende zeitliche Dehnungsmuster löst in der Bahn A im Zuge einer Analog/Digital-Umsetzung eine Folge von AIs fallender Impulsfolgefrequenz aus.

Die AIs laufen in Richtung Rückenmark, wo eine Umschaltung stattfindet. Sie erzeugen eine Folge von EPSPs auf Motoneuronen (Bahn B), welche den gedehnten Streckmuskel versorgen.

Gemeinsam mit EPSPs anderer Synapsen entsteht ein zeitliches Depolarisierungsmuster analoger Natur am jeweiligen Axionshügel. In der Folge generiert das Motoneuron eine AI-Folge mit fallender Impulsfolgefrequenz.

Die AIs laufen über B zum Streckmuskel und bringen ihn im Sinne einer Analog/Digital-Umsetzung zur Kontraktion, womit das Bein vorschellt.

Der Vorgang wird unterstützt, indem die AI-Folge des Dehnungsrezeptors über eine Verzweigung auch an inhibitorische Zwischenneuronen läuft, welche Motoneuronen C des Beugemuskels erregen. Damit wird sichergestellt, dass dieser Antagonist des Streckmuskels entspannt ist und den Reflex somit nicht behindert.



### **3.19 Was sind Alphawellen im EEG?**

Sie treten nicht bei psychischer Aktivität (z.B. optischen Eindrücken) auf, sondern bei weitestgehender Ruhe. Sie treten bei leichter Entspanntheit oder geschlossenen Augen auf. Man kann annehmen, dass quasistationäre Signale generell durch periodische Ausgleichsstöme generiert werden, welche von äußerst vielen, von AIs annähernd synchron durchlaufenden Neuronenscharen herrühren.

## 4 Elektromagnetische Biologische Wechselwirkungen

### 4.1 Thermische Effekte elektrischer Fremdfelder? Verlauf der Übertemperatur + Beschreibung?

Die elektrolytische Leitfähigkeit  $\gamma$  ist ein im Medium wirkendes Feld  $E$  mit einem Strömungsfeld der Stromdichte  $S = \gamma \cdot E$ . Nach dem Energiesatz ergibt sich nun folgende Leistungsdichte:

$$p = E \cdot S = \gamma \cdot E^2$$

Man kann nun mit der Übertemperatur  $\Theta$  zu folgender Energiebilanz übergehen:

$$p \cdot V \cdot dt = m \cdot c \cdot d\Theta + A \cdot a \cdot \Theta \cdot dt$$

$p$  ... Leistungsdichte

$V$  ... Volumen

$m$  ... Masse

$c$  ... spezifische Wärme

$A$  ... Oberfläche der Wärmeabstrahlung

$a$  ... Systemkenngröße

Die zugeführte Energie wird zu einem Teil in Wärme gespeichert und zu einem Teil kommt es über die Oberfläche  $A$  zu einer von der Systemgröße  $a$  abhängigen Wärmeabstrahlung.

Bei beispielsweise Blutgefäßen kann man  $A$  als Kontaktfläche annehmen, die vom Volumen  $V$  durchsetzt sind.  $a$  kann als Maß für die Geschwindigkeit des Blutes interpretiert werden. Die Übertemperatur weist nach Lösung der Differentialgleichung die Form:

$$\Theta(t) = \frac{p \cdot V}{A \cdot a} \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T}})$$

*Abbildung 4.1*

Hohe Energiezufuhr kann zu einem Kollaps führen. Medizinisch relevante Werte der Übertemperatur  $\Theta$  beginnen ab 1K. Ein Wert von 5K (42° Körpertemperatur) als letal angenommen.

### 4.2 Stromfluß durch den Körper?

Ein Stromfluß durch den Organismus ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Abfolge von Gewebeschichten durchflossen werden muss, die sich durch ein unterschiedliches  $\gamma$  auszeichnen. Daher kommt es bei in Serie liegende Schichten z.B. Haut/Muskelgewebe/Fettgewebe bei stetigen Änderungen von  $S$  zu sprunghaftigen Veränderung von  $E$  und somit auch von  $p$ .

Nach einer längeren Einwirkzeit des Stromes senkt sich die Gesamtspannung  $U$ . Dies bedeutet, dass destruktive Mechanismen zu Werke sind, welche die Zellmembranen zunehmend abbauen. Ursachen sind z.B. lokale Überhitzung, Gerinnung des Gewebes, ...

**Feldverhältnisse bei Zellmembranen:** *Abbildung 4.2*

An den Membranen wirkt eine Ruhespannung von  $U_M$  70mV. Ein Einwirken des Feldes führt in diesem Falle zu einer Depolarisation auf der rechten Seite der Zelle (sinkende  $E_M$ ) und links steigt die Feldstärke an, was sich ab der doppelten Ruhefeldstärke  $E_{M0} = \frac{U}{d_M}$  darin äußert das lokale Durchbrüche auftreten, deren Wahrscheinlichkeit kontinuierlich zunehmen. In Folge kommt es zu erhöhter Stromdichte und somit zu steigendem Energieumsatz im Zellinnern.

### 4.3 Neuronale Effekte beim E-Feld? Beschreibe den Schwellenwert Verlauf beim Anlegen einer Stromrampe?

Wie bereits erklärt, wirkt der eingepreßte Strom zu einer Depolarisation im Sinne einer sinkenden  $E_M$ . Sobald die Depolarisation eine Größenordnung von 30mV erreicht hat wird eine Aktionsimpuls ausgelöst.

Der Schwellenwert  $S_S$  der dazu notwendigen Stromdichte hängt von vielen Parametern ab. Wesentlich sind dabei die geometrischen Verhältnisse. So wird  $S_S$  für eine Querdurchstömung der Faser erhöht ausfallen, da die Depolarisation auf eine Seite des Faserumfangs beschränkt ist.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Zeitverlauf  $S(t)$ : *Abbildung 4.3*

**Rechteckimpuls:** Kurze Impulse sind durch eine hohe Schwelle gekennzeichnet. Die Ursache ist, dass sich die Membran durchfließende Strom entsprechend

$$S(t) = S_L(t) + \frac{dD}{dt} = S_L(t) + S_V(t)$$

aus einem exponentiell ansteigendem Leistungsstrom der Dichte  $S_L$  und einem exponentiellen Verschleierungsstrom  $S_V$  (mit  $D$  als Flussdichte) zusammensetzt. Die AI Auslösung erfolgt, wenn  $S_L \cdot \frac{d}{\gamma} \approx 30mV$  ergeben. Nach der Zeit  $T$  erbringt seine weitere Erhöhung wegen  $S_V \rightarrow 0$  keine weitere Reduktion von  $S_S$ , wobei der Minimalwert als Rheophase  $S_R$  bezeichnet wird.

**Rampenartiger Impuls:** erbringen bei geringer Dauer  $T$  ähnlichen Schwellenwertverlauf. Hier durchläuft  $S_S$  aber ein Minimum  $S_A$ , ab dem es zu einem Wiederanstieg kommt. Die Allomodation (Anpassung) erklärt sich damit, dass die lebende Zelle versucht, die Störung der Membranspannung durch aktive Regelmechanismen auszugleichen. Es bedarf somit einer hohen Rampenspannung  $\frac{S_{max}}{T}$  um diese zu überlisten. Dieser Mechanismus erlaubt es allerdings ohne Schmerzauslösung hohe Ströme durch den Organismus zu schicken.

### 4.4 Frequenzabhängigkeit des Schwellenwertes diskutieren?

Bei einem sinusförmigen Stromverlauf lassen sich 4 Frequenzbereiche unterscheiden: *Abbildung 4.4*

1. Ströme niedriger Frequenz  $f$  sind durch hohes  $S_S$  gekennzeichnet, was sich mit der Akkomodation erklärt.
2. Der technisch genutzte Bereich um 50 bzw. 60Hz erweist sich mit minimaler  $S_S$  als besonders wirksamer kritischer Frequenzbereich.
3. Mit weiter Steigerung von  $f$  steigt  $S_S$  deutlich an, da die Dauer einer wirksamen Halbperiode zunehmend in den Bereich der relativen Refraktärzeit und mit 500Hz bereit in jenen der absoluten Refraktärzeit fällt. Die

AI Impulsfolgefrequenz sinkt somit in zunehmendem Maße unter  $f$  und schließlich entfällt die Zuordenbarkeit zwischen einem AI-Ereignis und der entsprechenden erregbaren Halbperiode.

4. Im kHz-Bereich machen sich auch Membranüberbrückungen durch Verschiebungsströme bemerkbar, womit neuronale Effekte ab etwa 30kHz nicht mehr gegeben sind.

#### 4.5 Wie wird Herzkammerflimmern ausgelöst und beseitigt?

**Normalzustand:** *Abbildung 4.5* Im Normalfall geht der Aktionsimpuls vom Sinusknoten aus. Er erfaßt graduell zunehmend die gesamte Bahn und erst nach globaler Repolarisation generiert der Sinusknoten entsprechend den nächsten Impuls.

**Auslösung:** hier liegt eine Störung der räumlich/zeitlichen Depolarisationsmuster vor. Sie sind damit gekennzeichnet, dass der Impuls analog zu einer Schwingkreis-Rückkopplung in den Anfangsbereich der Bahn übergeleitet wird. Somit entsteht eine autonom aufrechtbleibende kreisende Bewegung, die durch stark erhöhte Frequenz gekennzeichnet ist. So geht die koordinierte Pumpleistung verloren.

**Abhilfe: Defibrillation** dabei wird in den Thorax ein hoher Stromimpuls eingepreßt, das es zur globalen Erregung des Herzens kommt. Abklingen dieser Erregung führt zum global repolarisierten Zustand und die Erregungsabläufe werden wieder durch den Sinusknoten vorgegeben.

#### 4.6 Wirkung nichtionisierender Strahlung?

Mit zunehmend hohem  $f$  erfolgt die Charakterisierung der Strahlung durch die Quantenenergie  $W = h \cdot f$  in der Einheit 1eV. Als abgrenzendes Kriterium wird davon ausgegangen, ob die Strahlung in der Lage ist aus einem Wassermolekül ein Elektron zu entfernen und es somit zu ionisieren.

Dabei kann man folgende Wirkungsmechanismen unterscheiden:

**thermische Energie:** hier kommt es in bestimmten Bereichen von  $\lambda_0$  zur Energieabsorption und somit zu weitgehend unspezifischer Folgewirkung kommt

**photochemischen Effekten:** die temperaturabhängig auftreten und vor allem durch spezifische streng definierte Veränderungen molekularer Strukturen gekennzeichnet sind.

#### 4.7 Zusammenhang Ionisierungsenergie zu ihrer Wirkung?

Ionisierungsenergie  $W_i$  ist die minimale Energie dafür, aus einem Wassermolekül ein Elektron zu entfernen und das Molekül damit zu ionisieren. Für Wasser  $W_i = 12,56eV$  ist die entsprechende Beschleunigungsspannung  $U_i = 12,56V$ .

Nun lautet die Grenzbedingung für ionisierende Wirkung:



$$W > W_i = e \cdot U_i = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{As} \cdot 12,56 \text{V} \approx 2 \cdot 10^{-18} \text{Ws}$$

## 4.8 Unterschiede von Thermischen und Photochemischen Effekten? (Mikrowellen)

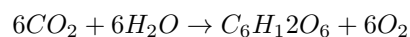
**thermische Effekte:** sind damit verbunden, dass die Strahlung beim Durchgang durch die biologische Materie an Intensität verliert, die Materie hingegen Energie aufnimmt. Die lokale Verteilung hängt von der Eindringtiefe  $\xi$ , die ihrerseits mit der Wellenlänge  $\lambda_0$  variiert, ab. Von spezieller Bedeutung sind die Dispersionen, die hier mit Resonanzeffekten einhergehen. Folgende Teilbereiche des Lichtes treten auf:

- *Infrarote Strahlung IR:* Wärmestrahlung und erfasst den gesamten mm-Bereich. Hier ist ein verschwindend kleines  $\xi$  typisch. Die Absorption nimmt mit fallendem  $\lambda_0$  ab. Im langwelligen Bereich tritt die Energieaufnahme in der Haut auf und mit Annäherung an den sichtbaren Spektralbereich erfolgt sie auch im darunterliegenden Gewebe.
- *Sichtbares Licht:* hier zeigt natürlicherweise das Auge in einem sehr engen Bereich maximale Eindringtiefe, womit sogar die Netzhaut thermisch geschädigt werden kann. Das Auge ist generell durch hohe thermische Empfindlichkeit gekennzeichnet, denn hier ist der thermischer Abtransport durch das Blut nicht gegeben.
- *Ultravioletter Bereich UV:* Unterteilung in UV-A, UV-B und UV-C durch das spezifische Absorptionsmaxima. Bei einer Wellenlänge von 260nm ist sie in der Lage DNA-Stränge zu beschädigen, was jedoch nur bedingt thermischer Natur ist. Diese zellzerstörende Wirkung wird z.B. bei der Sterilisation von Lebensmittel oder auch von Wasser genutzt.

**photochemische Effekte:** Während sich der thermische Effekt auf Moleküle als destruktiver Mechanismus äußert, sind photochemische Effekte dadurch gekennzeichnet, dass ein molekularer Ordnungszustand Z1 in einen anderen Ordnungszustand Z2 übergeführt wird. (vgl. Wirkung von Enzymen)

Beispiele:

- die Umwandlung des Pro-Vitamins D2 in das Vitamin D2 (geringfügige Umwandlung innerhalb des Moleküls)
- Entstehung von Hautkrebs, aufgrund der Dimerenbildung (*Abbildung 4.26*). Es handelt sich hierbei um eine innerhalb der DNA auftretende Umwandlung. Gekennzeichnet ist sie dadurch, dass zwei benachbarte Positionen die komplementären Basenbindungen verloren gehen. Dieser Effekt kann bei geringer Dosierleistung enzymatisch repariert werden.
- Photosynthese: Unter Einwirken von Strahlenquanten des Sonnenlichtes mit  $\lambda_0$  erfolgt die Umwandlung von Kohlendioxid und Wasser (Z1) in Traubenzucker und Sauerstoff (Z2):



## 4.9 Ionisierte Strahlungen? Genetische und nichtgenetische Effekte? Treffertheorie?

Die ionisierte Strahlung wird in Bereich der Röntgenstrahlung (entsteht durch den Aufprall von Elektronen auf Materie) und Gammastrahlung (entsteht durch den Zerfall von radioaktiven Stoffen) ausgemacht.

Beim Treffer eines Strahlenquants kann z.B. beim Kohlenstoffatom ein Kohlenstoffatom  $C^+$  oder ein freies Elektron  $e^-$  ergeben.  $W_i$  kennzeichnet die notwendige Strahlungsenergie für eine bestimmte Trefferart. Bei einem DNA-Strang liegt die für einen Einfachbruch bei 30eV und für einen Zweifachbruch bei 300eV.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Treffer wird in der Treffertheorie (*Abbildung 4.29*) beschrieben.  $n$  ist die Gesamtanzahl der beobachteten Individuen und  $n_0$  die Anzahl der veränderlichen.  $D$  ist hierbei die Strahlungsdosis die als pro Masse absorbierte Energie definiert ist.

**Nichtgenetische Effekte:** werden jene bezeichnet, bei denen Veränderungen von Proteinen nicht über den Weg der DNA-Veränderung sondern auf unmittelbare Weise zustande kommt.

*Effekt direkter Art* liegt vor, wenn der Treffer direkt am Biomolekül auftritt.

Von *Effekt indirekter Art* wird gesprochen, wenn der Treffer auf einem Wassermolekül zustandekommt:  $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$ . Das positiv geladene Wasserion kann weiter zerfallen. Es können freie Radikale  $H_2O \rightarrow OH \cdot + H \cdot$  entstehen. Diese sind nicht geladen, aber chemisch ungesättigt und in der Lage andere Strukturen zu beschädigen.

Beschädigungen an Proteinen können folgender Natur sein (*Abbildung 4.30*):

- Ionisierung ungeladener Positionen
- Neutralisierung geladener Positionen
- Erzeugung von Positionen mit Radikalcharakter
- Abtrennung von Molekülfragmenten
- Anlagerung von Molekülfragmenten

**genetische Effekte:** diese werden strahlungsbedingte Veränderungen von Nucleinsäuren zugeordnet. Hier wird auch wieder in Typen direkter und durch Wassermoleküle verursachte indirekter Art unterschieden.

- Abtrennung von Basen
- molekulare Anlagerungen (von Wasser und anderen Strukturen)
- Stangbrüche (einfache und doppelte)

Die Auswirkung DNA-Veränderungen ist gravierender, da genetische Effekte die Proteinsynthese fortlaufend im Sinne von Mutationen beeinflussen können. DNA-Defekt in einer falschen Position der mRNA (*Abbildung 4.32b*), ist der Verlust einer DNA-Position (*Abbildung 4.32c*) am Anfang gegeben, wird das gesamte Proteinpositionen betroffen.

Reparaturmechanismen sind dadurch gegeben, dass durch den Komplementärstrang die Information doppelt vorhanden ist. Ein Strangbruch ist komplizierter und ein Doppelstrangbruch ist kaum mehr zu reparieren.

Erfolgt die Abgabe einer Strahlungsdosis sehr rasch, kommt der Reparaturprozess nicht mehr voll zum Tragen