

Am Anfang ist der Wasserstoff

Diese bekannte Feststellung von der frühen Entstehung des Universums gilt im übertragenden Sinne auch für die kleinste biologische Einheit, die Zelle. Was für Bakterien und Pflanzen schon seit langem bekannt ist, wird zunehmend auch im Tierreich entdeckt: Zellen, die nach dem gleichen Mechanismus Wasserstoffionen über eine Zellmembran hinweg verschieben und damit Stofftransporte zu ihrer Umwelt unterhalten. Der nachfolgende Artikel berichtet über Transportleistungen von Zellen der „Nierentubuli“ von Insekten, die auf diese Weise die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten regulieren.

Elektronenmikroskopie

Als einer von uns (A. Wessing) vor etwa 30 Jahren begann, die exkretorisch tätigen Malpighischen Gefäße der Taufliege *Drosophila* zu untersuchen, zeigten die elektronenmikroskopischen Aufnahmen Zellen mit extrem großen Oberflächen: an der Basis tiefe, sich vernetzende Membraneinfaltungen und an der gegenüberliegenden Seite, dem Zellapex, zahlreiche fingerförmige Ausfaltungen, die Mikrovilli, auch „Bürstensaum“ genannt. Derartige polar gebaute Zellen treten im Tierreich überall dort auf, wo ein schneller Stofftransport notwendig ist, wie zum Beispiel bei Nieren- und Darmzellen.

Damals schon fiel auf, daß die Mitochondrien, Energielieferanten der Zelle an beiden Zellpolen liegen. Sie stecken in den apikalen Mikrovilli des Bürstensaumes und liegen zwischen den basalen Membraneinfaltungen (Abb. 1). Die Fragen von Zellphysiologen, warum bei den Nierentubuli der Insekten im

Gegensatz zu denen der Wirbeltiere die Mitochondrien auch apikal stationiert sind, konnte damals noch nicht befriedigend beantwortet werden.

Zellen von Wirbeltieren besitzen ein basales, membranständiges Transportenzym, die Natrium-Kalium-ATPase, die unter Energieverbrauch Natrium aus der Zelle heraus- und im Gegenstrom Kalium in die Zelle hineinpumpt. Dieses Enzym befindet sich basal auch in den Zellen der Malpighischen Gefäße von *Drosophila* zugleich mit einem $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$ -Cotransport. Beide Transportsysteme kann man durch spezifische Substanzen hemmen: die Na^+, K^+ -ATPase durch das g-Strophanthin (Ouabain), den Co-Transport durch Furosemid oder Bumetanid. Als wir die basalen Ionentransportsysteme blockierten, konnten wir den Ionentransport durch die Zelle zwar vermindern, aber nicht völlig unterbrechen, der Transfer von Kalium lief weiter.

Hauptaufgabe der Malpighi-Gefäße ist es, das mit der pflanzlichen Nahrung in den Körper gelangte Kalium nach außen zu befördern. Nur bei Blutparasiten tritt an die Stelle des Kaliums das Natrium. Ramsay, ein Nierenphysiologe aus Cambridge (GB) postulierte 1952 für die Malpighischen Tubuli einen aktiven, elektrogenen K-Transport, der an der apikalen Zellseite stationiert sein sollte und im Lumen ein erhöhtes Elektropotential aufbaut. Nur wenn man den oxidativen Stoffwechsel blockierte, ließ sich dieser Transport hemmen. Der apikale Transporter wurde später „Alkali-Ionentransporter“ genannt, da er alle Alkaliionen in das Lumen befördern kann. Ramsays apikaler aktiver Kaliumtransport war für alle For-

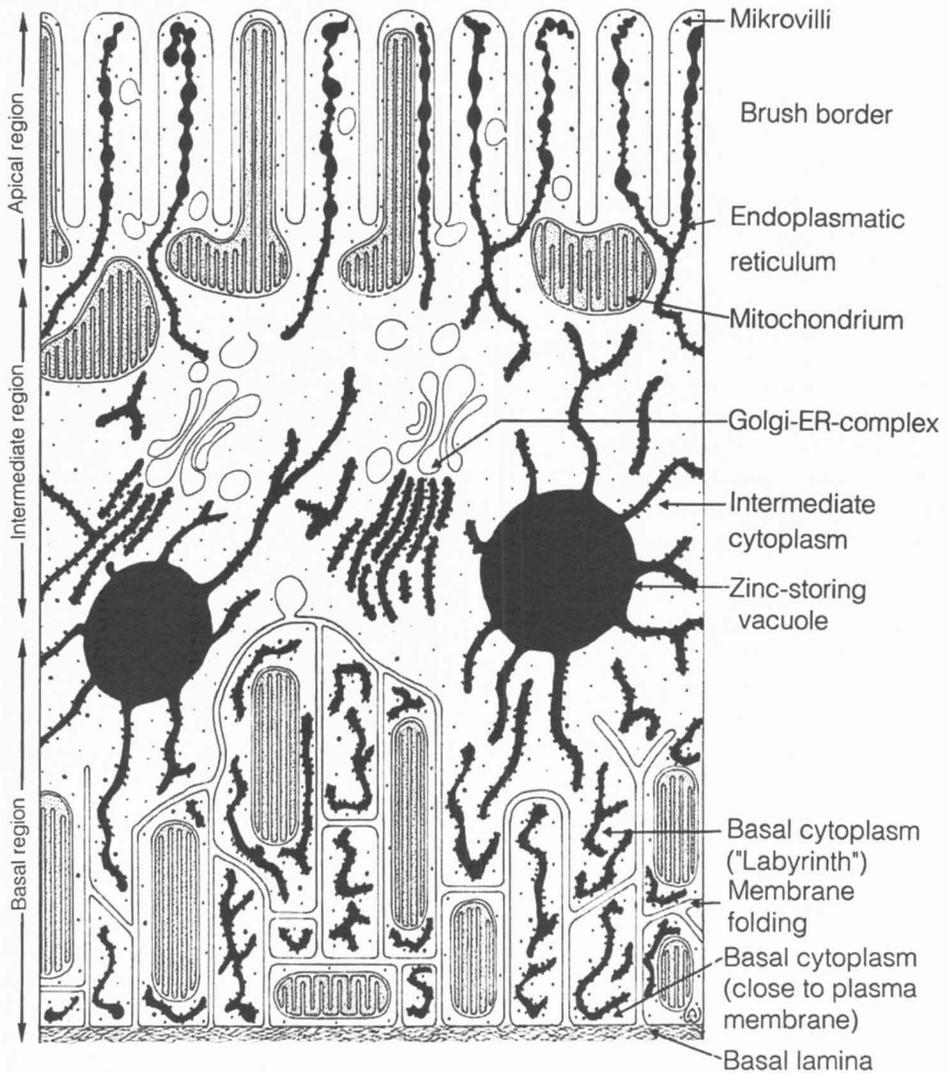


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Zelle der Malpighischen Gefäße von *Drosophila* mit großen basalen (unten) und apikalen (oben) Membranoberflächen. In den Zellmembranen der Mikrovilli ist die Wasserstoffionen-transportierende V-ATPase eingebaut. Die Lumina des endoplasmatischen Retikulums wurden geschwärzt. Dieses Membransystem durchzieht den gesamten Zellraum. In seinem Lumen befindet sich das Enzym Carboanhydrase, das für die Bereitstellung von Protonen und Bicarbonat-Ionen verantwortlich ist (vgl. Abb. 5).

scher auf diesem Gebiet fast ein „Glaubensbekenntnis“, das keiner umzustößen wagte. In der Folge wurden noch passive (also ohne ATP-Verbrauch arbeitende) Kanäle beschrieben, die zum Beispiel für Kalium und für Chlorid, das häufigste Anion durchlässig sind. Elektrostatische Kräfte sind für Ionenbewegungen durch solche Kanäle verantwortlich. Das Innere der Zelle ist aufgrund der Oberflächenladungen der Proteine negativ geladen, so daß positiv geladene Kationen durch spezifische Kanäle in die Zelle gelangen können. So konnten wir einen Kalium-Kanal beschreiben, der durch Bariumionen blockiert werden konnte und Chlorid-Kanäle, die durch organische Substanzen, wie zum Beispiel durch Anthracen-9-carbonsäure verschlossen wurden.

Die Entdeckung eines Protonentransportes bei Tieren

Wesentlich neue Erkenntnisse der Transportfunktionen der Zellen ergaben sich erst durch die Entdeckung eines Protonen-(H⁺)Transporters in den apikalen Membranen von bestimmten Darmzellen des Tabakmosaikschwärmers *Manduca sexta* durch Helmut Wieczorek und seine Mitarbeiter (München) in weiterer Zusammenarbeit mit W.R. Harvey in Philadelphia. Sie beschrieben eine nur von Pflanzenzellen her bekannte vakuoläre Transport-ATPase (heute V-ATPase genannt). Pflanzen besitzen nicht die von Tierzellen bekannte Na⁺,K⁺-ATPase, sie regeln Ionentransporte durch die Verschiebung von H⁺-Ionen über eine Zellmembran.

Wieczorek drängte uns nachzuprüfen, ob auch Malpighische Gefäße in *Drosophila* mit diesem Transportmechanismus arbeiten. Durch den Einsatz von zwei Inhibitoren NEM (= N-Ethylmaleimid) und NBD-Cl (= 7-chloro-4-nitrobenz-2oxa-1,3-diazol) wurde das Vorhandensein einer V-ATPase schon wahrscheinlich. Gewißheit erhielten

wir dann durch den Einsatz eines neuen spezifischen Inhibitors, das Bafilomycin, das der Osnabrücker K. Altendorf zusammen mit drei kalifornischen Wissenschaftlern entwickelt hatte und uns zur Verfügung stellte. Es hemmte bei unserem Versuchstier den apikalen Kaliumtransport nahezu vollständig. Etwa zur gleichen Zeit gelang es Gerhard Bertram in unserer Arbeitsgruppe nachzuweisen, daß der apikale Transport auch mit Amilorid gehemmt werden kann. Dieser Inhibitor unterbricht einen K⁺/H⁺-Antiport. Beide Transporte, der aktive Protonenübertritt in das Lumen und der letztgenannte Antiport bilden gemeinsam das entscheidende Transportmuster (s. Abb. 2): Die über die V-ATPase in das Lumen ausgeschleusten Protonen führen im Lumen durch eine Akkumulation von positiv geladenen Wasserstoffionen zu einer Potentialdifferenz, die die Zelle durch einen Rückfluß von H⁺-Ionen in das Zellinnere über den Amilorid-hemmbareren Antiport ausgleicht. Auf diese Weise gelangt das Hauptexkretionsprodukt Kalium in das Lumen und von hier aus über den Enddarm nach außen.

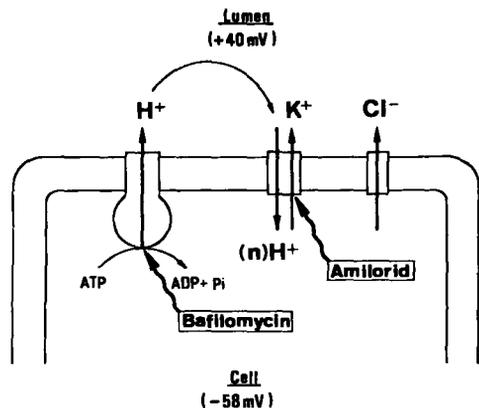


Abb. 2: Modell der Funktion der V-ATPase in der apikalen Zellmembran der Mikrovilla: Wasserstoff-Ionen werden unter dem Einsatz von energiereichem Phosphat in das Gefäßlumens transferiert. Beim sekundär-aktiven Rückstrom in das negativ geladene Zellinnere wird im Antiport Kalium, das wichtigste Exkretionsprodukt der Malpighischen Gefäße, in das Lumen geschleust.

Nun könnte man annehmen, daß eine derartige Kombination, aktiver Ionentransport und der nachgeschaltete „sekundär-aktive“ Antiport wie ein Perpetuum mobile verlustfrei arbeitet. Diese Idealvorstellung von einem „Ionenrecycling“ ist aber nicht gegeben. Nach unseren neuesten Untersuchungen müssen ständig neue Protonen in diesen Vorgang eingespeist werden, andernfalls kommen die Transportvorgänge schnell zum Erliegen.

Bei der Lösung des Problems kamen uns unsere Kenntnisse über die Verhinderung der Bildung von „Nierensteinen“ in den Malpighischen Gefäßen zur Hilfe. Die auch aus der Humanmedizin bekannten Hemmstoffe des Enzyms Carboanhydrase Acetazolamid (Diamox®) und Hydrochlorothiazid (Esidrix®) hemmen nämlich erfolgreich die Bildung dieser Konkremente. Sie verhindern die Bereitstellung von Bicarbonat-Ionen, die für die Bildung der aus Calcium, Magnesium, Phosphat und Bicarbonat bestehenden Steine notwendig sind.

Bekanntlich fördert die Carboanhydrase die Spaltung der Kohlensäure in Wasserstoff- und Bicarbonat-Ionen, ein wirksamer Mechanismus, der die Zelle befähigt, zum Beispiel den eigenen pH-Wert und den ihrer Umgebung zu beeinflussen. Um die Wirkung der Carboanhydrase(CA)-Hemmer genauer zu untersuchen, wollten wir wissen, welche Ionenkonzentrationen sich in der Zelle ändern. Dies läßt sich durch zwei Methoden herausfinden: durch den Einsatz von ionensensitiven Stichelektroden und durch die Röntgenmikroanalyse. Bertram hatte zunächst durch den Einsatz doppelläufiger Elektroden mit Erfolg den pH-Wert der Zelle in Abhängigkeit von Hemmstoffen wie Bafilomycin, Amilorid, Cyanid u. a. m. untersucht. Bei dieser Methode erfaßt die Elektrode die Zelle immer als einen einheitlichen Raum. Die intrazelluläre Kompartimentierung sowie Gradienten der Ionenverteilung bleiben unberücksichtigt.

Die Röntgenmikroanalyse

Die intrazelluläre Ionenverteilung haben wir mit der Röntgenmikroanalyse im Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund gemessen. Hierzu werden die Malpighischen Gefäße innerhalb weniger Sekunden den Versuchstieren entnommen und in flüssigem Propan tiefgefroren. Dieses Schockgefrieren garantiert, daß selbst Ionen, die leicht diffundieren, ortsrichtig erhalten werden. Die quantitative Elementverteilung innerhalb der Zelle wurde dann an gefriergetrockneten Schnitten (Abb.3) in einem Rastertransmissions-Elektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgendetektor untersucht. Der apparative Aufwand lohnt sich, denn nur auf diese Weise konnten wir ermitteln, wie Natrium, Kalium, Magnesium, Phosphor, Schwefel, Chlor, Calcium und Zink innerhalb der Zelle verteilt sind. Mit dieser Methode haben wir insbesondere herausgefunden, daß Kalium in den Mikrovilli akkumuliert vorliegt.

Die Funktion der Carboanhydrase

Durch Applikation von Hemmstoffen durch Fütterung oder durch Injektion mittels Mikrokapillaren in die Blutbahn konnten wir dem Mechanismus der Wirkstoffe auf die Spur kommen. Bereits fünf bis zehn Minuten nach der Injektion von Carboanhydrase-Hemmern ging der Transport von Kalium auf ein Minimum zurück, ein Beweis, daß die V-ATPase und der nachgeschaltete K^+/H^+ -Antiport nur erfolgreich arbeiten können, wenn die Carboanhydrase für einen ausreichenden Nachschub von Protonen sorgt.

Darüber hinaus ergab die Analyse des Magnesium-Gehaltes, daß auch dieses Element nur durch „Vermittlung“ von Protonen sowohl in die Zelle hinein, als auch durch die apikale Membrane aus der Zelle heraus in das Lumen gelangt.

Da die Carboanhydrase nicht nur Wasserstoff-, sondern auch Bicarbonationen bildet

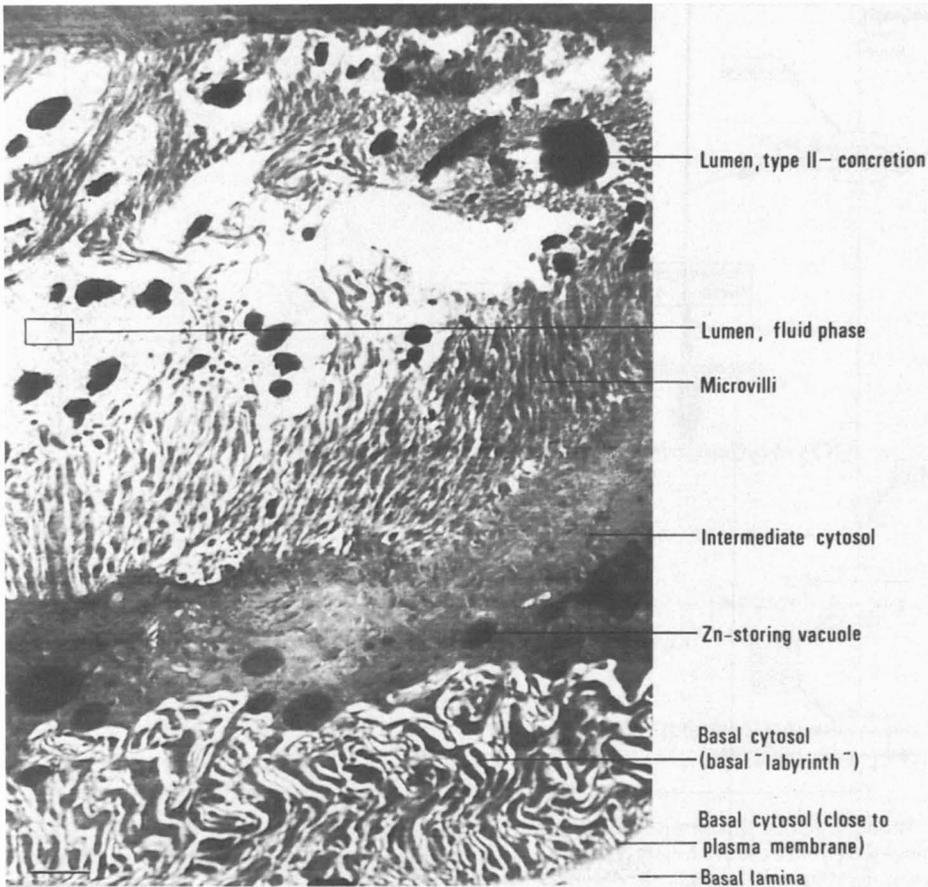


Abb.3: Die Röntgenmikroanalyse zur quantitativen Erfassung der Elemente innerhalb einer Zelle wird an Proben durchgeführt, die mit flüssigem Propan schockartig tiefgefroren, bei tiefer Temperatur geschnitten und gefriertrocknet werden. Der Gefrierschnitt läßt im Rastertransmissions-Elektronenmikroskop alle Regionen der Zelle von der Basallamina (unten) bis zum Gefäßlumen (Bildmitte) erkennen.

(Abb.4), bestand die Frage, ob auch diese Ionen an Transportvorgängen beteiligt sind. Der Transport von Chlorid (das häufigste Kalium-begleitende Anion), das wir schon während unserer Untersuchungen an isolierten Malpighischen Gefäßen elektrochemisch gemessen hatten, bot sich für einen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiport an.

Solche Anionentransporte lassen sich durch zwei Inhibitoren hemmen: durch das DIDS (= 4-acetamido-4'-isothiocyanato-stilben-2,2'-disulfonsäure) und durch das SITS

(= 4,4'-di-isothiocyanato-stilben-2,2'-disulfonsäure). Nach Applikation von DIDS ließ sich der Chlorid-Einstrom signifikant hemmen, mit SITS dagegen nicht.

Die Carboanhydrase ist ein Enzym, das für seine Synthese Zink benötigt. Die Malpighischen Gefäße von *Drosophila* speichern in Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums in größeren Mengen Zink (Abb.1). Durch Fütterung von Zinksalzen läßt sich der Zinkgehalt der Vakuolen noch vergrößern. Alle Inhibitoren der Carboanhydrase

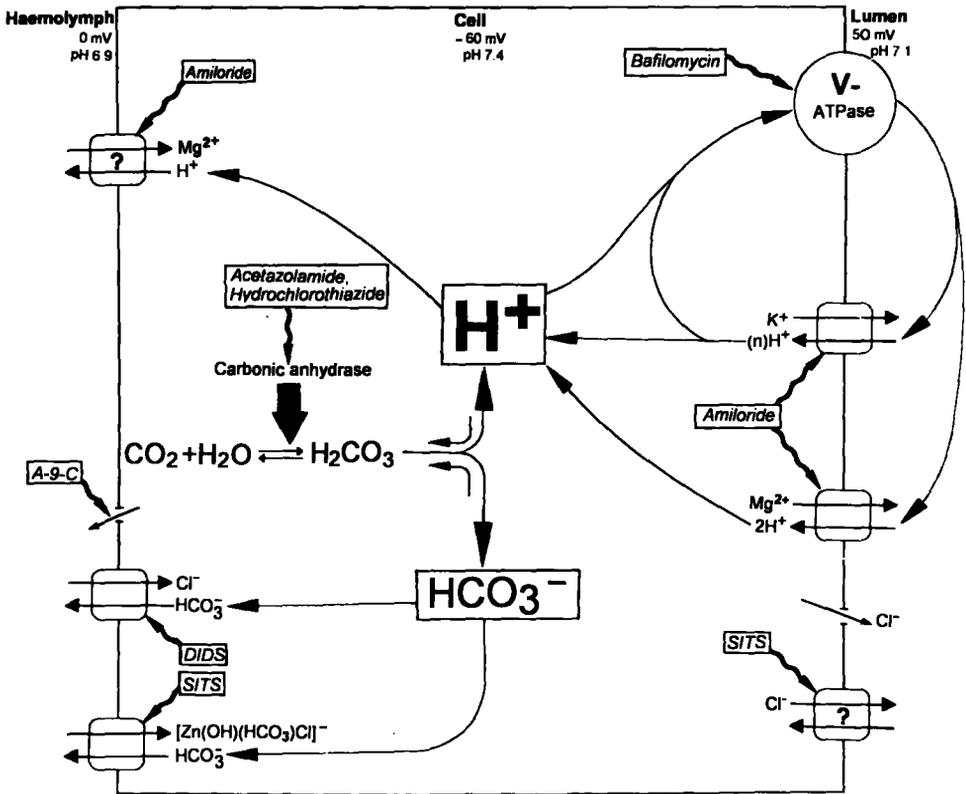


Abb. 4: Modell der Ionentransporte einer Zelle der Malpighischen Gefäße von *Drosophila*, die durch die Tätigkeit des Enzyms Carboanhydrase und durch die V-ATPase in Gang gesetzt werden. Hemmstoffe der einzelnen Transporte sind eingerahmt, die Hemmung mit einem gewellten Pfeil dargestellt.

vermindern die Menge des gespeicherten Zinks, ein Beweis, daß auch der Einstrom von Zink in die Zellen von diesem Enzym abhängig ist. SITS hemmt den Transport, das heißt an diesem Antiport müssen demnach HCO_3^- -Ionen beteiligt sein.

Bei ökotoxikologischen Versuchen an *Drosophila* mit dem giftigen Cadmium hatte 1991 Andreas Schmidt aus unserer Arbeitsgruppe zeigen können, daß die Toxizität von Cadmium durch Zugabe von Zinksalzen kompetitiv gehemmt werden kann; beide Schwermetalle reagieren physiologisch sehr ähnlich. Inzwischen ist der Transport von anderen Autoren an menschlichen Zellen gut untersucht: Beide Metalle werden als nega-

tiv geladener Komplex im Antiport gegen HCO_3^- -Ionen durch Zellmembranen geschleust, ein Vorgang der DIDS-, bzw. SITS-hemmbar ist. Das trifft auch für *Drosophila* zu.

Bei unserem Versuchstier ist der $[\text{Zn}(\text{HCO}_3)(\text{OH})\text{Cl}]^-$ -Transport SITS-hemmbar. Entzieht man dem Organismus die Cl^- -Ionen, geht der Transport auf 30 Prozent der Kontrolle zurück, Cl^- -Kanallocker hemmen den Transport ebenfalls. Chlorid ist demnach offenbar für die Synthese des Zinkkomplexes unbedingt notwendig. Aus welchem Grunde die Malpighischen Gefäße von *Drosophila* so große Mengen Zink speichern ist unklar. Zink ist wie das Eisen bekanntlich

ein lebensnotwendiges Schwermetall, das bei der Synthese zahlreicher Stoffe eine wichtige Rolle spielt.

Drosophila speichert aber nicht nur dieses Element, sondern viele andere mehr: So gelangen Calcium und Magnesium zusammen mit Phosphat über den Darm im Übermaß in das Blut (Hämolymphe), so daß sie als Exkretionsprodukte unter Energieaufwand wieder herausbefördert werden müssen. Speicherfreudig erweist sich auch der Darmkanal, der in bestimmten Abschnitten zum Beispiel Eisen und Kupfer anreichert. Selbst Cadmium wird aufgenommen und durch Bindung an SH-Gruppen des Proteins Metallthionein unschädlich gemacht.

Der elektronenmikroskopische Nachweis der Carboanhydrase

Elektronenmikroskopisch konnten wir nachweisen, daß das wichtige Enzym Carboanhydrase im endoplasmatischen Retikulum, einer ausgedehnten, kanalartigen Membranstruktur der Zelle gebildet wird (Abb. 5). Diese Membranen sind mit Ribosomen besetzt, an deren Oberfläche bekanntlich die aus dem Zellkern in das freie Cytoplasma auswandernde messenger-RNA Aminosäuren zu Eiweißen verknüpft. Dabei gelangen diese in das Innere der ER-Kanäle. Sie werden an die Golgiapparate „weitergereicht“, die ihrerseits Vesikel mit den Syntheseprodukten nach außen (im Falle der Malpighischen Gefäße in das Lumen) oder aber an andere Wirkorte innerhalb der Zelle transferieren.

Der Golgiapparat, das Vertriebsnetz der Zelle

Brefeldin A zerstört gezielt, aber reversibel die Strukturen des Golgiapparates und der angrenzenden ER-Kanäle, so daß die Proteinsynthese abrupt unterbrochen wird. Die blockierende Wirkung dieses Antibiotikums

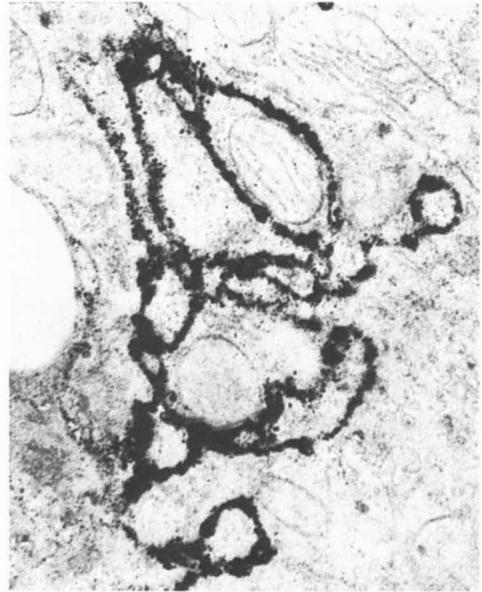


Abb. 5: Elektronenmikroskopische Darstellung der Carboanhydrase in den Lumina des endoplasmatischen Retikulums. Das Enzym gelangt über die Vesikel der Golgiapparate in das freie Cytoplasma und nach außen in das Lumen (vgl. Abb. 1).

konnten wir nicht nur für die Synthese der Carboanhydrase, sondern für die Synthese anderer Substanzen nachweisen, nämlich für die Synthese der Glykosaminoglykane bzw. Proteoglykane. Diese Glykane, in den zahlreichen Golgiapparaten gebildet, werden durch Golgivesikel in den apikalen Bereich der Zelle, in das Lumen und in die extrazellulären, basalen Faltenräume geschleust. Als Proteoglykane, die mit spezifischen Färbemethoden nachweisbar sind, überziehen sie als „extrazelluläre Matrix“ die Zelle und füllen auch den interzellulären Spaltraum zwischen den angrenzenden Zellen. Diese Glykane haben zahlreiche negative Ladungen, die positiv geladene Ionen binden können. So fangen sie Kationen aus der umgebenden Körperflüssigkeit. Sie könnten durch diese Anordnung in unmittelbarer Nachbarschaft von membranständigen Transportern den Weg durch Membranen erleichtern. Wir

konnten diese Theorie wahrscheinlich machen, indem wir durch Applikation von Brefeldin A die Akkumulation von Kalium in den Mikrovilli signifikant herabsetzen konnten (Abb.6): Wird also der Golgiapparat durch dieses Antibiotikum ausgeschaltet, dann wird die Bildung und die Extrusion von

Glykosaminoglykanen und damit die Anreicherung von Kalium in den Mikrovilli verhindert. Dieser Effekt wird noch dadurch verstärkt, daß auch die Golgi-abhängige Synthese der Carboanhydrase gehemmt wird. Schließlich könnte sogar die Bildung neuer V-ATPase unterbunden werden, deren

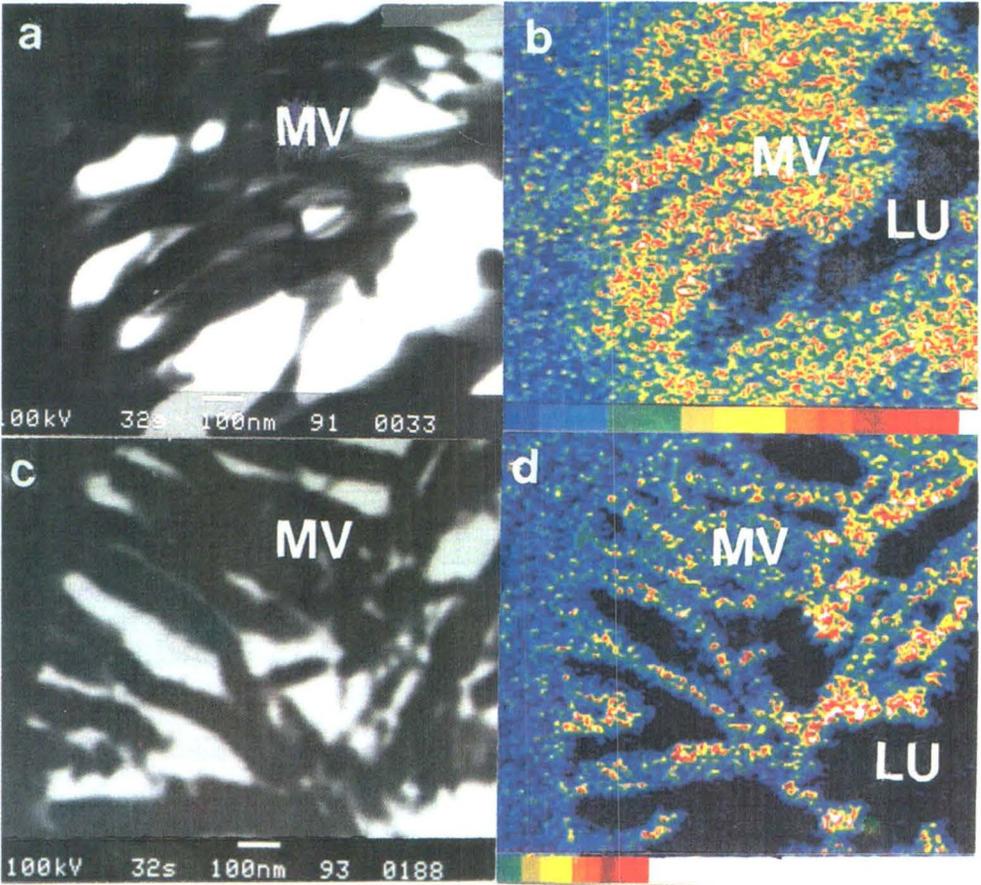


Abb.6: Quantitative Darstellung des Kaliums in den Mikrovilli (MV) des apikalen Bürstensaumes der Zellen des Malpighischen Gefäßes von *Drosophila*. Der Elektronenstrahl tastet das Präparat in 128x128 Bildpunkten ab. Die Anzahl der in jedem Bildpunkt erzeugten elementspezifischen Röntgenquanten wird ortstreu abgebildet („Mapping“). Anschließend wird durch Computersimulation dieser Effekt in „Falschfarben“ umgesetzt. Die Quantität des akkumulierten Kaliums wird auf diese Weise verdeutlicht (Skala unter den farbigen Bildern): weiß-rot = höchste Konzentration (ca. 1400 mmol pro kg Trockengewicht), gelb-grün = geringere Konzentration (ca. 500–1000 mmol), blauschwarz = schwache Konzentration. LU = Lumen.

a, b = unbehandelte Kontrolle, c, d = nach Applikation von Brefeldin, das die Golgiapparate zerstört; der Gehalt an Kalium ist deutlich vermindert.

Vorstufen von Herrmann bei einem pflanzlichen Untersuchungsobjekt ebenfalls in den Vesikeln der Golgiapparate gefunden wurden. Da die Carboanhydrase (CA) auch für die Bereitstellung von HCO_3^- -Ionen verantwortlich ist, läßt sich durch Fütterung von CA-Inhibitoren auch die Bildung von „Nierensteinen“ in den Malpighischen Gefäßen hemmen, da diese Bicarbonat enthalten. Mehrere Tage nach dem Beginn der Fütterung verschwinden die Konkreme aus den Gefäßen, das Lumen erscheint dann fast leer. Dieser Befund beweist, daß die Bildung von Calcium-Magnesium-Phosphat-Carbonat-Steinen von der Tätigkeit der Carboanhydrase abhängig ist (Abb. 7). Den gleichen Effekt erhält man, wenn das Calcium bereits im Darm gebunden wird. Wir konnten das durch Futterzusatz von Natriumzellulosephosphat (Calcisorb®) erreichen.

Die Ökonomie des Stofftransportes bei Insekten

Insgesamt ist ein Stofftransport, der mit einer Transmembranpassage von Wasserstoffionen arbeitet und mit Hilfe der Carboanhydrase zellinternes Kohlendioxid und Wasser, also Abfallprodukte des Stoffwechsels ökonomisch verwendet, eine ideale „Erfindung“ der Evolution. Eingespeist wird energiereiches Adenosintriphosphat, das die Mitochondrien liefern, die innerhalb der Mikrovilli eine Position einnehmen, die auf kürzesten Wege der membranständigen V-ATPase das notwendige ATP übertragen können. Wenn die positiv geladenen Protonen darüber hinaus in das negativ geladene Zellinnere zurückströmen und dabei das häufigste Exkretionsprodukt Kalium nach außen befördern, dann liegt bei den Insekten ein Mechanismus vor, den ein geschulter chemotechnischer Ingenieur kaum wirkungsvoller gestalten könnte. Dabei kann es nicht überraschen, daß der Stofftransport

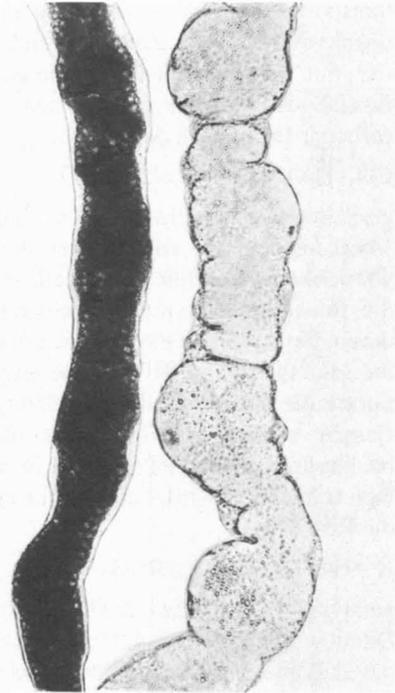


Abb. 7: Der Hemmstoff Hydrochlorothiazid (Esidrix®) 72 h Fütterung mit 5 g/kg Futter) verhindert die Bildung von „Nierensteinen“, die in großer Anzahl das Lumen der Gefäße füllen (linker Tubulus). Die Konkreme bestehen aus Calcium, Magnesium, Phosphat und Bicarbonat. Der Inhibitor hemmt die Carboanhydrase und damit die Entstehung von Bicarbonat: die Genese der „Nierensteine“ wird verhindert, das Lumen ist leer (rechter Tubulus).

der Malpighischen Gefäße der schnellste ist, der aus dem Tierreich bekannt ist (S. H. P. Madrell).

Zu jedem Exkretionsorgan gehört notwendigerweise der Transport von Wasser, um die harnfähigen Substanzen nach außen abzuführen. Wir sind bewußt nicht auf den Wassertransport eingegangen, da hier noch viele Fragen ungeklärt sind. Einige Wissenschaftler präferieren „Wasserporen“, die von quecksilberhaltigen Verbindungen ausgeschaltet werden können. Bei unseren internen Überlegungen schlug G. Bertram eine Hypothese vor, nach der auch der Wasser-

transport durch die Vermittlung der Carboanhydrase abläuft. Zellintern bildet ja das CO_2 mit Wasser Kohlensäure, die unter dem Einfluß des Enzyms in Protonen und Bicarbonat-Ionen nach der Gleichung



gespalten wird. Beide Vorgänge sind reversibel, das heißt sie können auch in die Gegenrichtung verlaufen. In der Zelle wird sich die Reaktion nach rechts verschieben, da durch die V-ATPase die Protonen und durch die sekundär-aktive HCO_3^- -abhängigen Antiporte die Bicarbonat-Ionen ständig in das Lumen befördert werden. Da die Carboanhydrase über Golgivesikel in das Lumen transferiert wird, kann das Enzym hier die Reaktion



katalysieren und nach rechts verschieben. Damit würde Wasser frei. Das CO_2 könnte in das Zellinnere rückdiffundieren und so wieder am Stoffkreislauf teilnehmen.

Schlußbemerkung

Dem Leser wird aufgefallen sein, daß die Ergebnisse unserer Untersuchungen der Transportfunktionen der Malpighischen Gefäße auf dem Einsatz spezifischer Hemmstoffe beruhen. Zum großen Teil wurden diese von der Pharmaindustrie entwickelt, um Krankheiten des Menschen zu heilen. Damit wird eine erstaunliche Erkenntnis klar: Der Abstand von „niedereren“ Tieren zu uns Menschen erscheint zwar riesig groß, aber für die kleinste biologische Einheit, die Zelle, ist er klein und unbedeutend! Viele in der Evolution erfolgreiche Funktionen wurden konserviert. Selbst von den Pflanzen zu den Tieren gelingt nach unseren heutigen Erkenntnissen

über den aktiven Wasserstoffionentransport der Brückenschlag, eine Tatsache, die wir durch die Darstellung zellulärer Transportmechanismen eines Insektenorgans zeigen wollten.

Teile dieser zusammenfassenden Darstellung wurden in den folgenden Arbeiten publiziert:

- Wessing, A., Hevert, F., Rönnau, K.: Ion transport and intracellular activity of ions in Malpighian tubules of *Drosophila hydei*. Zool. Beitr. N.F. 23, 297–314 (1986)
- Zierold, K., Wessing, A.: Mass dense vacuoles in *Drosophila* Malpighian tubules contain zinc, not sodium. A re-investigation by x-ray microanalysis of cryosections. European J. Cell Biol. 53, 222–226 (1990)
- Bertram, G., Schleithoff, L., Zimmermann, P., Wessing, A.: Bafilomycin A_1 is a potent inhibitor of urine formation by Malpighian tubules of *Drosophila hydei*: Is a vacuolar-type ATPase involved in ion and fluid secretion? J. Insect Physiol. 37, 201–209 (1991)
- Wessing, A., Zierold, K., Hevert, F.: Two types of concretion in *Drosophila* Malpighian tubules as revealed by X-ray microanalysis: A study on urine formation J. Insect Physiology 38, 543–554 (1992)
- Wessing, A., Zierold, K.: Heterogeneous distribution of elemental contents in the larval Malpighian tubules of *Drosophila hydei*: X-ray microanalysis of freeze-dried cryosections. Cell Tissue Res 272, 491–497 (1993)
- Wessing, A., Bertram, G., Zierold, K.: Effects of bafilomycin A_1 and amiloride on the apical potassium and proton gradients in *Drosophila* Malpighian tubules studied by X-ray microanalysis and microelectrode measurements. J. Comp. Physiol B 163, 452–462 (1993)
- Bertram, G., Wessing, A.: Intracellular pH regulation by plasma membrane V-ATPase in Malpighian tubules of *Drosophila* larvae. J. Comp. Physiol B 164, 238–246 (1994)
- Wessing, A., Zierold, K.: The importance of the Golgi complex for epithelial ion transport in *Drosophila* Malpighian tubules, studied by electron microscopy, cytochemistry and X-ray microanalysis. European J. Cell Biol. 69, 116–127 (1996)
- Wessing, A., Zierold, K., Bertram, G.: Carbonic anhydrase support electrolyte transport in *Drosophila* Malpighian tubules. Evidence by X-ray microanalysis of cryosections. J. Insect Physiol (in press)