

LEISTUNGSFÄHIGER BLUTFILTER

ganz genau liest, entdeckt man aber eine Textwelt. Nur indem ich diese Textwelt untersuche, kann ich entdecken, was der implizite Autor mit dem Text vorhatte.»

Es war nicht die Absicht des Autors, mit dem Johannesevangelium eine Biographie Jesu zu schreiben. Die narrative Analyse des Plots zeigte, dass die Erzählung keinen dramatischen, handlungsbetonten, sondern einen thematischen Plot hat: Es geht um den Entwurf einer Strategie des Glaubens. «In jedem Kapitel werden verschiedene Zugänge zur Person Jesu thematisiert. Diese Gestaltung der Erzählung entdeckt man nur, wenn man mit geeigneten Kategorien arbeitet.» Die Erkenntnis, dass das Johannesevangelium eine Strategie des Glaubens beinhaltet, wurde auch schon früher formuliert. «Aber mit der narrativen Analyse hat man jetzt ein methodisches Konzept, welches eine kontrollierbare Arbeit ermöglicht.» Die Methode erlaubt eine andere Art der Betrachtung des Textes. Man fragt nicht: «Hat Petrus in Wirklichkeit so gehandelt?» Vielmehr lautet die Frage: «Welche Funktion hat die Figur Petrus in der Erzählung?»

Neu ist auch die Untersuchung der Zeitstrukturen als hermeneutisches Instrument der Bibelinterpretation. Wenn beispielsweise am Anfang einer Erzählung ein Ereignis vorweggenommen wird, gibt der Autor damit zu verstehen, dass die folgende Erzählung in Verbindung mit diesem vorweg berichteten Ereignis zu lesen und zu interpretieren ist. Durch diese Zeitbezüge entsteht eine Deutung der Erzählung, die in die Erzählung selbst eingeschrieben ist. Ein zweitausend Jahre alter Text kann also durchaus Neues zu Tage bringen, zum Beispiel solche in den Textstrukturen verborgenen Deutungen.

KONTAKT Prof. Jean Zumstein, Theologisches Seminar der Universität Zürich, zumstein.jean@access.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT Informeller Austausch mit Bibelwissenschaftlern der Universitäten Lausanne, Neuenburg, Genf, Harvard, Leuven, München, Strassburg, Montpellier, Jährliches Johanneisches Seminar der Studiorum Novi Testamenti Societas

Die Niere ist eines der wichtigsten Organe im Körper. Sie hält das innere Milieu konstant, eine zentrale Voraussetzung für gesundes Leben. Wie dies geschieht, wird am Physiologischen Institut untersucht. Von Susanne Haller-Brem

Die Nieren haben ihn schon vor rund dreissig Jahren in ihren Bann gezogen. Begeistert erzählt Professor Heini Murer, wie er nach Abschluss seines Biochemie-Studiums an der Universität Fribourg erst an der ETH Zürich mit Mechanismen der Nahrungsaufnahme im Dünndarm und dann am Max-Planck-Institut in Frankfurt mit dem Forschungsthema «Harnbereitung in der Niere» in Berührung kam. «Vor allem meinem Chef Professor Karl Ullrich am Max-Planck-Institut ist es zu verdanken, dass aus dem Biochemiker ein Nierenphysiologe geworden ist», erzählt er. Als Murer nach seiner Habilitation am Planck-Institut 1979/1980 Stellenangebote aus den USA und aus der Schweiz erhielt, war es für ihn als Heimweh-Schweizer klar, dem Ruf in die Schweiz zu folgen. Nach einem einjährigen Aufenthalt als Assistenzprofessor am Biochemischen Institut der Universität Fribourg baute er zusammen mit seinen Mitarbeitern am Physiologischen Institut der Universität Zürich in den letzten zwei Jahrzehnten eine Nierenforschung auf, die international grosse Anerkennung genießt.

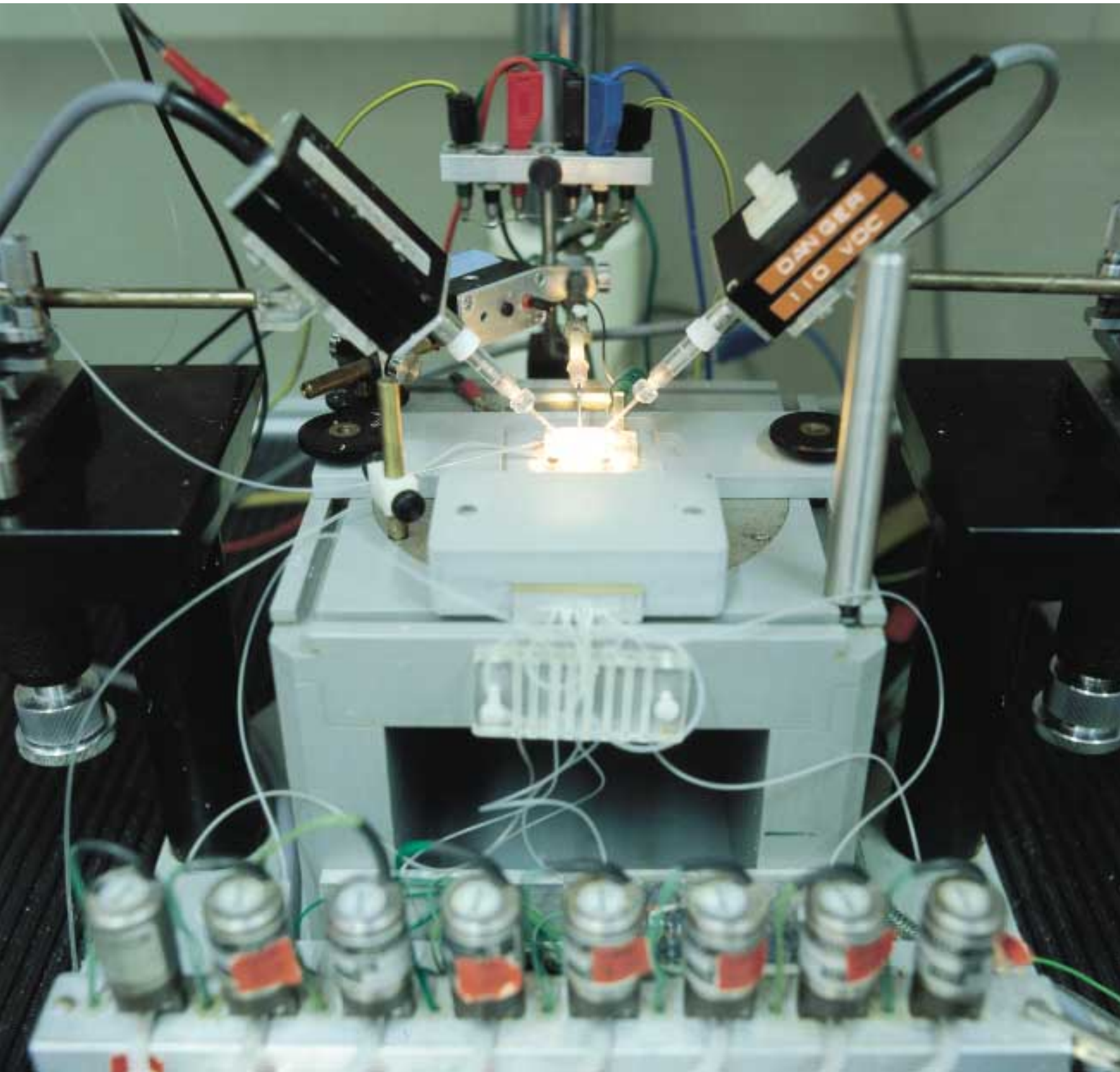
Im Zentrum der Forschung stehen jene Gene und Einzelmechanismen, die dafür sorgen, dass die Zusammensetzung und das Volumen der Körperflüssigkeiten konstant bleiben. Dieses Aufrechterhalten des inneren Milieus wird in der Fachsprache Homöostase genannt. «Die Konstanz des inneren Milieus ist lebenswichtig und muss hundertprozentig funktionieren, und zwar unabhängig davon, ob wir nur einen oder zwanzig Liter Flüssigkeit zu uns nehmen, viel oder wenig Mineralstoff zuführen und ob wir viel oder wenig schwitzen», erklärt Murer. Verschiedene hormonelle Systeme unterstützen die Niere bei dieser komplexen Arbeit. Diese Hormone steuern in erster Linie

die Transportsysteme und regulieren somit die «Durchlässigkeit» von Membranen. Während unter Leitung von Professor Heini Murer und Professor Jürg Biber zurzeit hauptsächlich verschiedene Aspekte des Phosphat-Transportes erforscht werden, studiert das Team von Professor François Verrey die Regulation des Natrium-Transportes sowie die Rückgewinnung von Aminosäuren. Carsten Wagner untersucht mit seiner Arbeitsgruppe die Regulation des Säure-Base-Gleichgewichts.

EINE MILLION SCHLÄUCHE

Allein schon die Umsatzzahlen der paarweise im Körper vorkommenden Nieren sind beeindruckend. «Pro Tag werden rund 1500 Liter Blut filtriert und zirka 170 Liter so genannter Primärharn gebildet. Davon müssen allerdings etwa 168 Liter wieder dem Körper zurückgeführt werden, denn letztlich werden pro Tag nur ein bis zwei Liter Harn ausgeschieden», fasst François Verrey zusammen. Die Sekretion und Resorption, das heisst die Ausscheidung und Rückgewinnung von Substanzen, finden entlang eines raffiniert konzipierten Schlauches statt, der in der Fachsprache Nierentubulus oder Nephron genannt wird. Nephronen sind die kleinste Funktionseinheit der Niere; rund eine Million Nephronen sind in einer gesunden Niere vorhanden.

Wie komplex die Harnbereitung in der Niere ist, lässt sich anschaulich am Beispiel Phosphat zeigen. Phosphat ist ein wichtiger Bestandteil vieler Körpersubstanzen – so kommt es beispielsweise in der Knochensubstanz, in zellulären Regulations- und Energiestoffen, als Baustein von biologischen Membranen und in der Erbsubstanz vor. Der Phosphat-Bedarf unseres Körpers ist variabel; wenn wir zum Bei-



Mit molekular- und zellbiologischen Techniken erforschen Zürcher Physiologen die Regelung der Körperflüssigkeiten.



Anhand von Froscheiern untersuchen Forscherinnen und Forscher am Physiologischen Institut der Universität Zürich, wie körpereigene Transportsys

spiel wachsen, brauchen wir viel Phosphat. Zudem ist auch das Angebot in der Nahrung verschieden. Deshalb ist es notwendig, dass die möglichen Eintrittsstellen (Nahrungsaufnahme im Darm) und Austrittsstellen (Harnbereitung in der Niere) gegenseitig abgestimmt und den jeweiligen Bedürfnissen unseres Körpers angepasst werden.

Als Heini Murer 1971 in Frankfurt dieses Forschungsthema aufgriff, war bekannt, dass Phosphat via Filtration in den Primärharn abgegeben wird. Von den filtrierte sechs Gramm werden jedoch nur etwa ein Gramm im Harn ausgeschieden. Rund 5 Gramm werden also aus dem Primärharn dem Körper zurückgeführt. Durch die Arbeiten von Professor Ulrich wusste man, dass dieser Prozess in frühen Abschnitten der Nephrene erfolgt und vom Rücktransport von Natrium abhängig ist. Doch den zellulären Mechanismus dieser Rückgewinnung kannte man damals nicht. Heini Murer und seinem Team, zunächst noch in Zusammenarbeit mit Rolf Kinne in Frankfurt, ist

es gelungen, die zellulären Mechanismen dieses Rücktransportes aufzuklären. Hierzu entwickelten sie Techniken, um Membranen der Zellen der frühen Nephronabschnitte in Form von Vesikeln herzustellen und etablierten Zellkultur-Modelle (mit Eigenschaften von Nierentubulus-Epithelzellen) im Reagenzglas. An diesen Vesikeln und Zellkulturen wurde dann die Bewegung von radioaktiv markiertem Phosphat studiert und die einzelnen Transportschritte charakterisiert. In einer nächsten Phase konnten die Zürcher Nierenforscher aufklären, unter welchen physiologischen Zuständen und durch welche Hormone diese Transportmechanismen reguliert werden. Ab 1989 gelang Murers Team mit Hilfe molekularbiologischer Methoden die strukturelle und genetische Aufklärung der Transportmechanismen. So weiss man heute, dass das Transportprotein für Phosphat 670 Aminosäuren lang ist, eine komplexe Struktur hat und vermutlich achtmal durch die Zelloberfläche geht. Auch die genaue Lokalisation im Genom ist inzwischen bekannt.

Mit Hilfe der Gentechnologie und der daraus abgeleiteten molekularen «Werkzeuge» haben die verschiedenen Arbeitsgruppen am Physiologischen Institut viele weitere Transportmechanismen und deren Regulation auf zellulärer und molekularer Ebene charakterisiert.

BAKTERIEN, HEFEN, FROSCHIEIER

Doch wozu dienen diese detaillierten Kenntnisse? «Innerhalb der Grundlagenwissenschaft versuchen wir zu verstehen, wie derartige Transportsysteme ihre Funktion ausführen und wie die zellulären Mechanismen reguliert werden», sagt Murer. «Mit Hilfe molekularbiologischer Techniken können wir spezifische Veränderungen im Molekül einbauen und deren Auswirkungen auf die Funktion untersuchen.» Dazu arbeiten die Zürcher Nierenforscher hauptsächlich mit Bakterien und Hefen, mit Froscheiern sowie mit menschlichen und tierischen Zellkultur-Modellen, denen sie die natürlichen oder genetisch veränderten Transportsysteme aus der Niere



teme funktionieren und wie zelluläre Mechanismen reguliert werden.

durch Gentransfer «aufzwingen». In Versuchen an Zellkulturen sowie an Tierorganen werden unter anderem auch mit spezifischen Antikörpern die Prinzipien der physiologischen Regulation erarbeitet. Derartige Kenntnisse ergänzen die Forscher durch Studien an so genannt transgenen Tieren. An solch genveränderten Tieren kann man die jeweiligen Krankheiten studieren, neuartige Therapieansätze entwickeln, aber auch die «normale» physiologische Regulation verstehen lernen.

FORSCHUNG MIT BLICK AUFS GANZE

Mit Hilfe zellbiologischer und molekularbiologischer Techniken haben die Zürcher Nierenforscher Einsichten bis auf die Stufe Gen gewonnen. «Eine spannende Sache, nur dürfen wir vor lauter Technikverliebtheit nicht beim Detail stehen bleiben», fordert Heini Murer. «Es macht für einen Physiologen keinen Sinn, die Funktion der 25. Aminosäure eines Proteins zu bestimmen oder den Natrium-Kanal dreidimensional darzustellen und sich dann nicht zu

fragen, was das Ganze im Kontext der Gesamtfunktion eines Organs soll», so Murer weiter. Er plädiert für eine integrative Forschung, denn letztendlich bringt uns in einem medizinischen Grundlagenfach nur eine Forschung mit Blick auf die Gesamtheit weiter. Deshalb war es für Murer auch wichtig, dass Forscher aus den klinischen Bereichen Kardiologie und Nephrologie ihre Forschungslaboratorien am Physiologischen Institut aufbauen konnten. «Daraus ergeben sich interessante Verbindungen, denn schliesslich ist die Niere durch die Produktion von Hormonen auch an der Regulation des Blutdruckes beteiligt.» Der Zürcher Physiologie-Professor weiss aber nur allzu gut, dass es für jüngere Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen verlockend ist, Forschung am Detail zu betreiben, denn diese Resultate sind meist schneller zu erhalten, oft auch klarer und lassen sich meist auch «prominenter» publizieren. «Ein nicht zu unterschätzender Punkt, wenn man die Karriereleiter erklimmen möchte», meint Carsten Wagner, jüngster Forschungsleiter am Zür-

cher Institut. Deshalb können es sich eher ältere und arrivierte Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen leisten, für diese integrative Sicht einzustehen. Als Direktor des Physiologischen Instituts, als Forschungsrat des Schweizerischen Nationalfonds und als Chef-Editor der renommierten Zeitschrift «Pflügers Archiv – European Journal of Physiology» hat Heini Murer nicht unerhebliche diesbezügliche Einflussmöglichkeiten.

KONTAKT Prof. Heini Murer, Physiologisches Institut, Universität Zürich, hmurer@access.unizh.ch; Prof. François Verrey, Physiologisches Institut, Universität Zürich, verrey@access.unizh.ch

FINANZIERUNG Universität Zürich, Schweizerischer Nationalfonds, verschiedene Stiftungen; durch die Finanzierung von Gastwissenschaftlern und Stipendiaten sind auch verschiedene ausländische Forschungsinstitutionen an den Projekten beteiligt