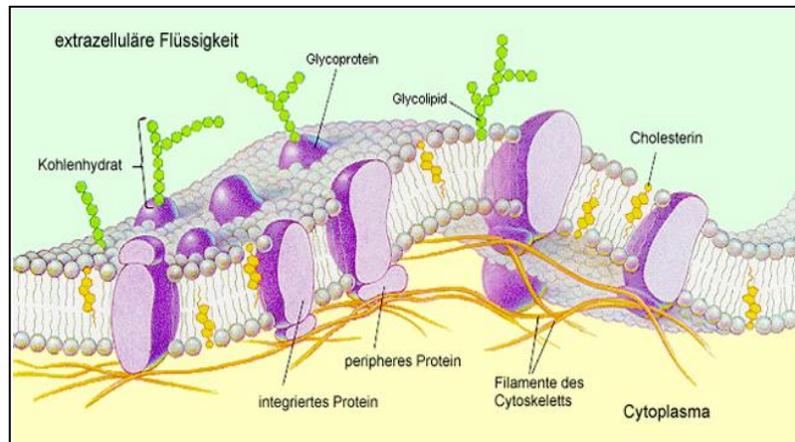


# **1 Einführung in die Thematik**

## **1.1 Bedeutung und Funktion der biologischen Membran**

Die biochemische Leistungsfähigkeit einer Zelle steht in engem Zusammenhang mit der Funktionalität ihrer Zellmembranen. Von ihrer Integrität hängt das Überleben einer jeden Zelle in entscheidender Weise ab. Die Cytoplasmamembran grenzt die Zelle zur Außenwelt ab und ist gleichzeitig Träger wichtiger Zellstrukturen, z. B. von Proteinen und Kohlenhydrat-Oligomeren, die unter anderem der Zell-Zell-Erkennung, der Signaltransduktion und der Aufrechterhaltung eines bestimmten lebenswichtigen Zellmilieus durch ihre selektive Permeabilität dienen [1]. Ähnliche Membranstrukturen findet man auch im Inneren eukariontischer Zellen. Hier bilden sie kleine Kompartimente, z. B. die Mitochondrien, die Chloroplasten, das endoplasmatische Reticulum (ER), den Golgi-Apparat, die Peroxisome und die Vakuolen aus, die es der Zelle ermöglichen, komplizierte Stoffwechselprozesse durchzuführen. So trägt die Gesamtheit der Biomembranen einer Zelle entscheidend zu ihrem Überleben bei, weswegen die einzelne Zelle die kleinste funktionale Lebenseinheit darstellt. Dabei finden die biochemischen Prozesse einerseits durch lösliche Proteine im Lumen der Kompartimente statt, andererseits ist die Zellmembran selbst Träger biochemischer Reaktionen durch membranständige oder integrale Proteine. Zellspezifisch und anhand der subzellulären Lokalisierung lassen sich verschiedene Membranen differenzieren, deren Unterschiede in der Lipidzusammensetzung (zumeist Phospholipide), in dem jeweiligen Enzymmuster und dem Protein/Lipid-Massenverhältnis zu finden sind. So besteht z. B. die mitochondriale Innenmembran zu 76 % aus Proteinen, was mit ihrer hohen Syntheseleistung einhergeht. Die Myelinmembran einer Nervenzelle weist hingegen nur einen Proteingehalt von 18 % auf, weswegen der hohe Lipidanteil einen guten elektrischen Isolator für die Nervenzelle darstellt [2]. Trotz der Vielfältigkeit biologischer Membranen, weisen sie alle eine gleiche Grundstruktur (Abb. 1.1, aus [3]) auf: jede biologische Membran besteht aus einer dünnen, etwa 5 bis 10

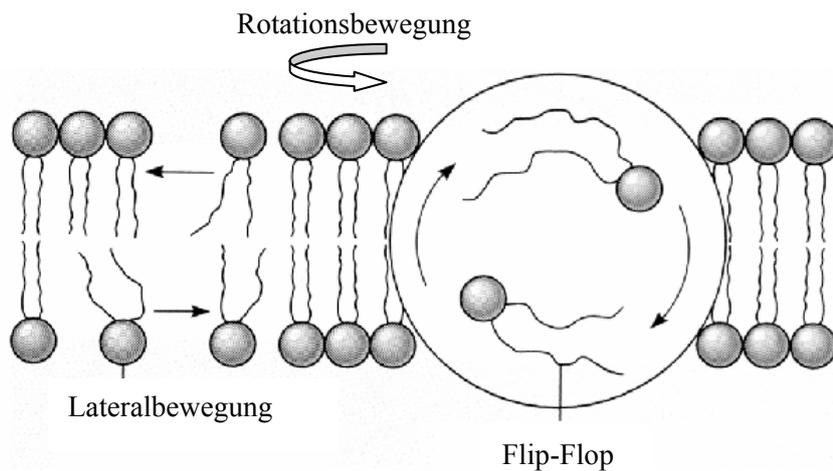
nm dicken [2], [4], [5] Doppelschicht amphiphiler Moleküle, den Lipiden, deren hydrophober Teil ins Innere der Membran gerichtet ist und deren hydrophiler Teil nach außen in den Elektrolyten reicht [6].



**Abb. 1.1:** Schematische Darstellung einer tierischen Zellmembran [3].

Die enge laterale Packung der Lipide wird durch die intermolekularen Wechselwirkungen der Lipidmoleküle erreicht [2]. Hierbei besitzen die hydrophoben und die Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den aliphatischen Ketten benachbarter Lipide den größten Bindungsanteil. Ionische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den hydrophilen Kopfgruppen der Lipide und den sie umgebenden Wassermolekülen tragen ebenfalls zur Stabilisierung der Membran bei [6].

Das in Abb. 1.1 gezeigte Membranmodell beruht weitestgehend auf dem von Singer und Nicholson [6] postulierten und mittlerweile experimentell (u. a. durch das elektronenmikroskopische Präparationsverfahren des Gefrierätzens [5]) bestätigten Flüssig-Mosaik-Modell. Dabei ist die Zellmembran ein Mosaik aus Proteinen, die in eine flüssiganaloge (*fluide*) Doppelschicht aus Lipiden eingebettet sind. Die Membran ist damit kein starres Gefüge. Aufgrund der doch schwachen Bindungen ist eine laterale Seitwärtsbewegung, bzw. eine Rotation der Lipide (Abb. 1.2) und eine Rotation einiger Proteine temperaturabhängig um ihre Längsachse möglich.



**Abb. 1.2:** Bewegungsmöglichkeiten von Lipiden in Membranen: Rotationsbewegung (schnell), Lateralbewegung (mittelschnell), Flip-Flop (sehr langsam).

Die Permeabilität und die Proteinaktivität integraler Proteine hängt unter anderem auch von der Fluidität der Membran ab [1], [7]. In einer rigiden Membran z. B. sind Konformationsänderungen der Proteine nur schwer möglich, was sich in einer verminderten Proteinaktivität widerspiegelt. Benachbarte Lipidmoleküle können ihren Platz bis zu  $10^7$  mal pro Sekunde miteinander tauschen. Die Diffusionskonstante für die Lateraldiffusion der Phospholipide in Lipiddoppelschichten kann mit  $10^{-8}$  bis  $10^{-12}$   $\text{cm}^2/\text{s}$  [8], [9], [10], und die für Proteine mit Werten von  $4 \cdot 10^{-11}$   $\text{cm}^2/\text{s}$ , bzw.  $3 \cdot 10^{-12}$   $\text{cm}^2/\text{s}$  (Erythrozytenmembran) [11], [10], bzw.  $4 \cdot 10^{-9}$   $\text{cm}^2/\text{s}$  (Rhodopsinmoleküle in Sehstäbchen) angegeben werden [10]. Die Beweglichkeit der Proteine ist somit geringer. Dies mag einerseits mit der Größe der Proteine einhergehen, andererseits kann die Beweglichkeit auch durch die Bindung an Strukturproteine eingeschränkt sein. Der Austausch der Lipidmoleküle zwischen den beiden Lamellen der Lipiddoppelschicht („Flip-Flop“-Bewegung, Abb. 1.2) findet mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden nur äußerst langsam statt [10]. In natürlichen Membranen kann die Flip-Flop-Bewegung durch bestimmte Proteine katalysiert werden [2], [12]. Z. B. tritt während der Apoptose die Flip-Flop-Bewegung von Phosphatidylserin von der cytosolischen zur extrazellulären Seite der Membran auf [12], [13]. Das normalerweise auf der extrazellulären Seite nicht vorkommende Phosphatidylserin wird von Phagozyten zur Erkennung und Beseitigung apoptotischer Zellen genutzt [14]. Phosphatidylserin tritt in einem sehr frühen Stadium der Apoptose auf. Das Protein Annexin V bindet über  $\text{Ca}^{2+}$  an Phosphatidylserin und kann

dann detektiert werden [15], [16]. Auch findet ein induzierter Flip-Flop während der Aktivierung von Thrombozyten [17], [18], bzw. auf der Außenseite von aktivierten Endothelzellen [19] statt.

Mit dem Flüssig-Mosaik-Modell allein lassen sich nicht alle Membraneigenschaften erklären. Nach diesem Modell wäre zu erwarten, dass alle Zellen, ähnlich wie Liposomen, eine globuläre Gestalt besitzen und bei direktem Kontakt miteinander verschmelzen. Das Flüssig-Mosaik-Modell muss daher um eine weitere Komponente, das Cytoskelett, erweitert werden. Das Cytoskelett erlaubt den Zellen, ihre zelltyp-spezifische Form (z. B. die Diskusform der Erythrozyten) einzunehmen [10], [20].

Die Anordnung der Lipidmoleküle in der Membran und die Proteinausstattung der Membran tragen maßgeblich zur selektiven Permeabilität bei. Dabei wirkt sich eine reine Lipiddoppelschicht wie ein Isolator aus. Aufgrund der Ladungsseparation durch die Membran verhält sich die Lipiddoppelschicht wie ein Plattenkondensator und besitzt wegen der isolierenden Wirkung auch einen Widerstand. Für eine natürliche Zellmembran werden Widerstände von  $10^5$ - $10^9 \Omega\text{cm}^2$  [10,21,22] und Kapazitäten von  $0,5$ - $1,3 \mu\text{Fcm}^{-2}$  [10] angegeben. Sie ist praktisch undurchlässig für geladene Teilchen wie Ionen. Hingegen können hydrophobe Moleküle wie Kohlenwasserstoffe und sehr kleine ungeladene Teilchen wie Sauerstoff die Membran nahezu ungehindert durch Diffusion passieren. Das gleiche gilt auch für sehr kleine polare Moleküle wie Wasser und Kohlendioxid. Hingegen ist die Membran nur schwach durchlässig für größere polare Moleküle wie Glucose. Der dennoch lebenswichtige Stofftransport von nicht membrangängigen Molekülen in und aus der Zelle, bzw. in und aus den Kompartimenten wird von Transportproteinen übernommen, die eine hohe Substratspezifität besitzen, d. h. sie transportieren nur ein bestimmtes Substrat. Dabei lässt sich der aktive Transport, d. h. unter Aufwendung von Energie und entgegengesetzt zum Konzentrationsgefälle, und der passive Transport, d. h. ohne Energieverbrauch und mit dem Konzentrationsgefälle, durch erleichterte Diffusion, unterscheiden [1].