

Molekulararchitektur von Biomembranen

Von Univ.-Prof. Dr. Peter S i t t e, Freiburg i. Br.

Vortrag, gehalten am 8. Mai 1968.

Die Biomembranen, also jene hauchzarten Membranen, mit denen sich lebende Zellen gegen ihre Umgebung abgrenzen und in sich selbst gliedern, gehören zu den meistuntersuchten Objekten der modernen Biologie. Tatsächlich sind sie mit ihren vielfältigen Problemen wichtig genug für jeden Biologen, wofür immer er sich im speziellen interessiert. Von größter Bedeutung ist zunächst das Faktum, daß jede solche Biomembran ein „Innen“ und ein „Außen“ schafft, und zwar oft in sehr eindrucksvoller Weise. Hefezellen vermögen beispielsweise die Hydroniumionenkonzentration in ihrem Inneren selbst dann noch konstant zu halten, wenn sie im umgebenden Medium auf das 10-millionenfache erhöht worden ist. Es gibt keine Zelle, die nicht vergleichbare Leistungen aufweisen könnte. Aber mehr noch: praktisch alle Zellen, in gewissem Ausmaße sogar die relativ einfach organisierten der Bakterien und Blaualgen, gliedern zusätzlich noch

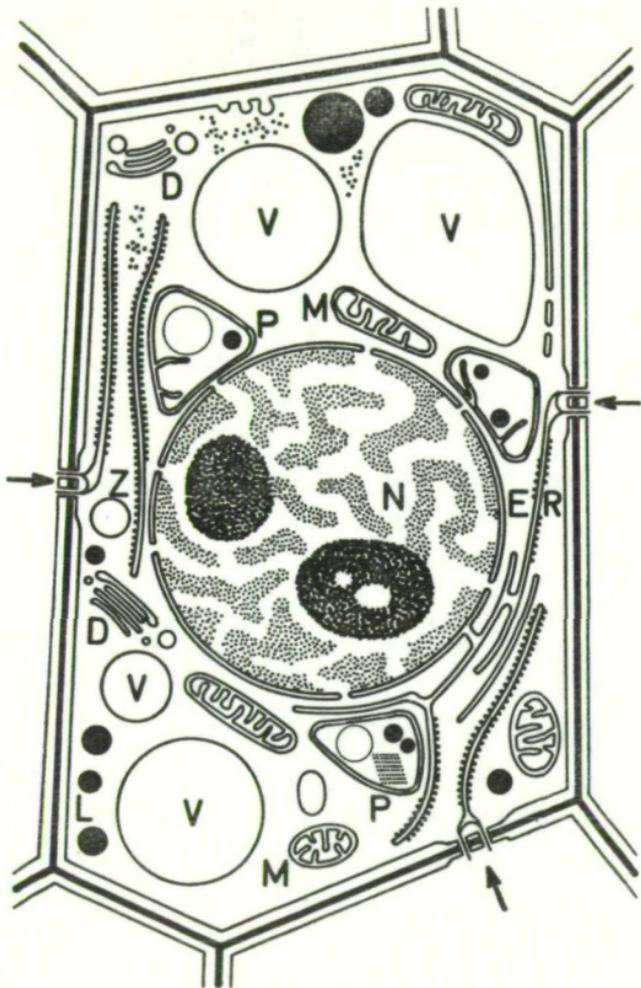


Abb. 1: Elektronenmikroskopisches Schnittbild einer jungen Pflanzenzelle, schematisch (aus P. Sitte: Bau und Feinbau der Pflanzenzelle; Fischer/Jena, 1965). Der lebende Zelleib ist innerhalb der dreischichtigen, primären Zellwand von der Plasmamembran (= Plasmalemma) umhüllt. Das Zentrum der Zelle wird vom

ihr Inneres, schaffen Kompartimente, in denen gegenläufige Reaktionen des Stoffwechsels ablaufen können. Die schematische Darstellung einer jungen Pflanzenzelle (Abb. 1) zeigt, von welcher Vielfalt diese internen Membranen sind. In Anbetracht dieser Fülle von verschiedenartigen Biomenbranen innerhalb der Zelle überrascht es nicht, daß aufbauende und abbauende Reaktionen in jeder Zelle hundertfach nebeneinander ablaufen, ohne sich ge-

Kern (N, mit Chromatinsträngen und zwei Nucleolen) eingenommen. Die Kernmembran wird von einer (von Poren durchsetzten) hohlkugeligen Doppelmembran des „Endoplasmatischen Reticulum“ (ER) gebildet, dessen flach ausgebreitete Membranen sich auch sonst allenthalben in der Zelle finden. Stellenweise sind sie von punktförmigen Ribosomen besetzt, die der Proteinbiosynthese dienen und gelegentlich auch „frei“ im Cytoplasma verstreut liegen (oben links). Die primäre Zellwand ist stellenweise von Plasmodesmen durchbrochen (Pfeile), die plasmatische Verbindungen von Zelle zu Zelle vermitteln; sie sind von dochtartigen Fortsätzen des ER durchzogen. Jeweils von doppelten Membranhüllen umgeben sind die jungen Plastiden (Proplastiden P) und die Mitochondrien (M) der Zelle. Besonders bei letzteren ist die innere Membran häufig eingefaltet, woraus eine beträchtliche Oberflächenvergrößerung resultiert („cristae“). Schließlich finden sich allenthalben Stapel von flachen Membransäcken, die als Dictyosomen (D) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um Elemente des vieldiskutierten Golgi-Apparates, der im wesentlichen Sekretionsfunktion hat. Das Grundplasma grenzt sich auch gegen den Vakuoleninhalt (V) durch besondere Biomembranen ab, die sog. Tonoplasten. Grundplasma und Proplastiden bergen Lipidtropfen (L) als Reservesubstanz.

genseitig zu stören. Bekannte Beispiele sind die Fettsäuresynthese im Grundplasma, der Fettsäureabbau getrennt davon in der Mitochondrienmatrix. Oder die Bildung von proteinspaltenden Enzymen und von Ribonuclease an den Ribosomen der Acinarzellen der Bauchspeicheldrüse (also im Grundplasma); diese Verdauungsenzyme finden sich unmittelbar nach ihrer Synthese in einem anderen Kompartiment, dem Inneren der Zisternen des Endoplasma-Reticulum. Sie bleiben dann bis zu ihrer Ausschleusung aus der Zelle getrennt vom Grundplasma, das ja allenfalls von ihnen verdaut werden könnte.

Das größte Kunststück der Zelle ist es nun aber, daß sie sich durch diese Membranen nicht nur abschließt und gliedert, sondern sich zugleich und mit denselben Membranen auch wieder für gewisse, ausgewählte Stoffe in bevorzugter Weise öffnet, diese Stoffe also aktiv akkumuliert oder in bestimmte Kompartimente sezerniert.

Hinter all dem steht die Frage, wie die Leistung, wie also die Funktion der Biomembranen aus ihrer Struktur heraus verstanden werden kann. In diesem Gebiet, wo vielleicht das erstmal überhaupt (vor bald 100 Jahren) molekulare Biologie betrieben wurde, gerät heute vieles in Fluß. Scheinbar fest begründete Meinungen werden in Zweifel gezogen, manches alte Dogma muß erneut auf seine Tragfähigkeit geprüft

werden. Wir als Zeugen dieser Wandlungen wollen nun versuchen, uns einen Überblick zu verschaffen und vielleicht einen Standort zu sichern.

Schon vor der Einführung des Elektronenmikroskops in die biologische Strukturforchung war man auf Grund indirekter Indizien zu einem Modell der molekularen Architektur von Biomembranen gekommen, das noch heute eine große Rolle spielt: das „Danielli-Modell“. Welches waren nun die entscheidenden Belege für die Richtigkeit dieser Modellvorstellung?

Von entscheidender Bedeutung waren vor allem die Untersuchungen der Permeabilität solcher Membranen, also die Frage, was von Ihnen durchgelassen wird und was nicht. Die Untersuchungen von Nägeli, dann vor allem aber von Wilhelm Pfeffer und Hugo de Vries in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts haben klar gezeigt, daß sich der Protoplast (der lebende Zelleib) mit semipermeablen Membranen sowohl gegen seine Umgebung wie auch gegen die Vakuole hin abgrenzt. Wir wissen heute, daß auch alle die übrigen, zahlreichen Membranen der Zelle zumindest das gemeinsam haben, daß sie semipermeabel sind. Aus Chloroplasten isolierte Thylakoide (das sind die chlorophylltragenden Membranen), Plastiden und Mitochondrien als ganze, aus dem ER gewonnene Vesikel — sie alle verhalten sich in os-

motischer Hinsicht nicht anders als die seinerzeit von de Vries isolierten Tonoplasten (Vakuolenhäute).

Nun ist aber bekannt, daß der Begriff der Semipermeabilität nicht ganz exakt angewendet werden kann. Lösungsmittel und Gelöstes verhalten sich an der Membranbarriere nicht prinzipiell, sondern nur graduell verschieden. Und schon bei den ersten breiter angelegten Untersuchungen zeigte es sich klar, daß ein Zusammenhang besteht zwischen Lipophilie und Permeationsrate. Mittlerweile ist das quantitativ gut belegbar geworden. Wir verfügen über direkte Messungen der Aufnahme von Farbstoffen oder von Radioisotopen, über genaue Zellsaftanalysen von Riesenzellen (z. B. an den Internodialzellen von Characeen durch die Schule von Runar Collander), und schließlich über die plasmometrischen Permeationsbestimmungen. Diese letztgenannte Methode ist in Wien von K. Höfler erfunden worden und hat durch ihn und seine Schule breite Anwendung erfahren. Sie beruht auf mikroskopischer Vermessung des Zell- bzw. Vakuolenvolumens. Wird etwa eine Zelle mit 1 M Rohrzuckerlösung plasmolysiert, so ergibt sich die ursprüngliche Zellsaftkonzentration C_0 aus folgender Gleichung ¹⁾:

$$C_0 = C_p \frac{V_p}{V_0} = C_p \cdot G^1)$$

¹⁾ In dieser Gleichung bedeutet: C_p — molare Kon-

da ja Volumina und Konzentrationen invers proportional sind. Auf diese Weise ist die vielleicht genaueste Bestimmung von C_0 in Einzelzellen möglich. Der Plasmolysegrad G bleibt nun aber nicht konstant, er nähert sich durch Endosmose (Eindringen von osmotisch wirksamen Substanzen durch die Biomembranen) nach und nach wieder dem Werte 1. Daraus kann die Permeationsrate sehr genau bestimmt werden, wenn Aktiver Transport ausgeschlossen werden kann. Es gilt also zu verhindern, daß die Endosmose dadurch erfolgt, daß bestimmte Moleküle von den Biomembranen bevorzugt unter Energieverbrauch aufgenommen werden. Um diese Frage hat es begreiflicherweise einige Kontroversen gegeben. Im ganzen genommen würde man aber den Wald vor lauter Bäumen nicht sehen, wenn man die gewaltige Bedeutung dieser Methode unterschätzte.

Das Ergebnis aller solcher Messungen ist im wesentlichen immer dasselbe, gleichgültig, mit welchem Objekt gearbeitet wurde. Die Permeationsrate, definiert durch die bekannte Diffusionsgleichung

$$\phi = P \cdot \Delta c$$

(ϕ = Diffusionsfluß Mol/sec \times cm², Δc = molarer Konzentrationsunterschied; P = Permeationsrate),

zentration des Plasmolytikums (= Zellsaftkonzentration im Zustand des Plasmolysegleichgewichtes); V_n , V_0 — Volumina der Vakuole während, bzw. vor Plasmolyse. G — „Plasmolysegrad“.

diese Permeationsrate also ist umso größer, je stärker lipophil die permeierenden Teilchen sind. Die Lipophilie wird zweckmäßig durch den Verteilungskoeffizienten K in Zweiphasensystem Ölsäure/Wasser ausgedrückt (denn das Dipolmoment gibt aus naheliegenden Gründen kein adäquates Maß). K ist definiert durch das Konzentrationsverhältnis in den beiden Phasen:

$$K = \frac{C_1}{C_2} = e^{w/RT}$$

wenn w jene Energie ist, die zum Überführen von 1 Mol gelöster Substanz in die andere Phase erforderlich ist. Vergleicht man P und K (Tab. 1), so wird die Parallelität offenkundig.

Die Vollkommenheit einer Membran hinsichtlich der Semipermeabilität kann auch durch den Reflexionskoeffizienten σ ausgedrückt werden. σ entspricht dem Verhältnis der tatsächlich (etwa im Osmometer) erreichbaren hydrostatischen Druckdifferenz zur theoretisch (nach den Konzentrationsverhältnissen) zu erwartenden osmotischen:

$$\sigma = \frac{\Delta_p}{\Delta \pi}$$

Im Idealfall ist $\sigma = 1$; dann ist die Membran perfekt semipermeabel. Ist σ erheblich kleiner als 1, dann ist die Membran „leck“; bei porösen Membranen nähert sich der Reflexionskoeffizient 0. In Tab. 2 ist das Ergebnis entsprechender Messungen

zusammengefaßt; wieder bestätigt sich, daß Biomembranen hydrophile Stoffe nicht, lipophile dagegen recht gut durchlassen.

Tabelle 1: Zusammenhang von Verteilungskoeffizient (K) und Permeationsrate (P)

(Werte nach Bancher und Höfler, 1959)

Substanz	MG	K. 10 ³	P .10 ⁷
Butanol, tertiär	74	230	1370
Coffein	194	33,3	314
n-Buttersäureamid	87	9,5	134
Glycerinmonoäthyläther	120	7,4	40
Äthylharnstoff	88	1,7	6,6
Glycerin	92	0,7	0,03

(MG = Molekulargewicht)

Daraus ist zu folgern — und Overton hatte diesen Schluß um die Jahrhundertwende bereits gezogen —, daß die Biomembranen selbst lipidischer Natur sind, also die Zelle oder das betreffende Kompartiment mit einer Lipidphase umhüllen. Diese Phase muß zudem den Charakter einer Flüssigkeit haben, sonst gäbe es auch für lipophile Moleküle nicht das postulierte „Hindurchlösen“.

Der Lipidgehalt ist mittlerweile durch Analysen von isolierten Biomembranen sichergestellt. Er schwankt zwar innerhalb gewisser Grenzen (vgl. Tab. 3; besonders hoch ist er bei Myelinscheiden markhaltiger Nerven, relativ niedrig bei Plasma-

**Tabelle 2: Reflexionskoeffizienten bei
Nitella translucens**
(Plasmalemma + Tonoplast; n. Dainty u. Ginz-
burg, 1964)

Substanz	Refl.-koeff.
Harnstoff	ca. 1
Äthylenglycol	ca. 1
Formamid	ca. 1
Äthanol	0,29
Methanol	0,25
n-Propanol	0,16
n-Butanol	0,11

**Tabelle 3: Lipidanteil von Bio-
membranen**
(nach verschiedenen Autoren)

Lipidgehalt: % Trockengewicht

Phospholipidanteil: % Lipidgehalt

Membran	Lipid- gehalt	Phospholi- pidanteil
Plamamembran: Myelinscheide	75—85	>40
Plasamembran: Säugererythrocyten	30—50	30—45
ER: Mikrosomen aus Rattenleber	55	
Mitochondrien: Rinderherz	>40	91
Thylakoide: Spinat	50	12

membranen). Aber es gibt tatsächlich keine Bio-
membranen, bei der der Lipidanteil nicht wenig-
stens ein Drittel der Trockensubstanz ausmacht.

Insoweit ist also O v e r t o n bestens bestätigt. Auch mit der Postulat über den flüssigen Charakter der Lipidphase hat er Recht behalten. Wenn man von lipidischen Schichtsystemen, etwa von Myelinfiguren mit horizontal geordneten Lipidfilmen, Röntgendiagramme herstellt, erhält man nur meridionale Reflexe, die der Schichtenperiodik entsprechen. Eine horizontale Periodizität innerhalb der einzelnen Filme, etwa durch regelmäßig-kristalline Anordnung der Kohlenwasserstoffketten, müßte sich in äquatorialen Reflexen ausdrücken; solche wurden bisher nicht beobachtet, übrigens auch nicht an Thylakoiden, die von M e n k e und K r e u t z sehr eingehend untersucht worden sind (man fand dort zwar äquatoriale Reflexe, aber sie stammen aus der Proteinlage).

Bei den erwähnten Myelinfiguren handelt es sich um Lipid-Wassersysteme, die schon zu Ende des vorigen Jahrhunderts als „flüssige Kristalle“ einiges Aufsehen erregten. Was damals an ihnen so merkwürdig erschien, war ihre Formveränderlichkeit — sie verhalten sich in dieser Hinsicht wie Flüssigkeiten — bei deutlicher optischer Anisotropie, die nicht als Strömungsdoppelbrechung erklärt werden kann (sie hätte dann entgegengesetzten optischen Charakter). Durch L a n g m u i r s bekannte Spreitungsversuche mit Lipiden auf Wasserflächen wurde die molekulare Struktur der Myelinfiguren verständlich. Die verwendeten

Lipidmoleküle sind amphipolar oder amphipatisch, d. h. das Molekül besitzt eine polare Region und eine apolare. Abb. 2 zeigt ein bekanntes

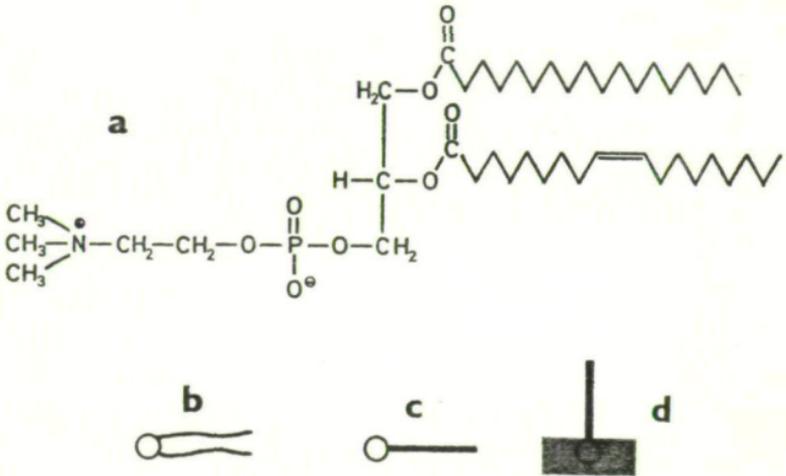


Abb. 2: a — Lecithin als typisches Beispiel für ein Phosphatidmolekül; rechts die apolaren Fettsäureketten, links die geladenen (polaren) Gruppen des Cholins und der Phosphorsäure. b, c — vereinfachte Darstellung derartiger Moleküle: der „Kopf“ repräsentiert den hydrophilen, der „Schwanz“ den lipophilen (apolaren) Molekülteil. d — Orientierung eines Phosphatidmoleküls auf der Wasseroberfläche: Der apolare Teil steht vom polaren Medium (grau) weg.

Beispiel, das Lecithinmolekül: 2 Fettsäureketten (Palmitin- und Ölsäure) sind mit Glycerin verestert, das seinerseits am dritten C-Atom mit Phosphorsäure verestert ist; an dieser hängt noch

das basische Cholin. Auf der einen Seite des Moleküls findet sich also eine Häufung polarer (elektrisch geladener) Gruppen, im Bereich der Kohlenwasserstoffketten fehlen solche völlig. Auf einer Wasseroberfläche orientieren sich daher solche Moleküle stets so, wie es in Abb. 2 d dargestellt ist. Wenn viele gleichorientierte Moleküle eng zusammengeschoben werden, dann resultiert ein monomolekularer Film (Abb. 3). Im Wasser werden bimolekulare Filme gebildet in folgender Weise (Abb. 3): die polaren „Köpfe“ schirmen die

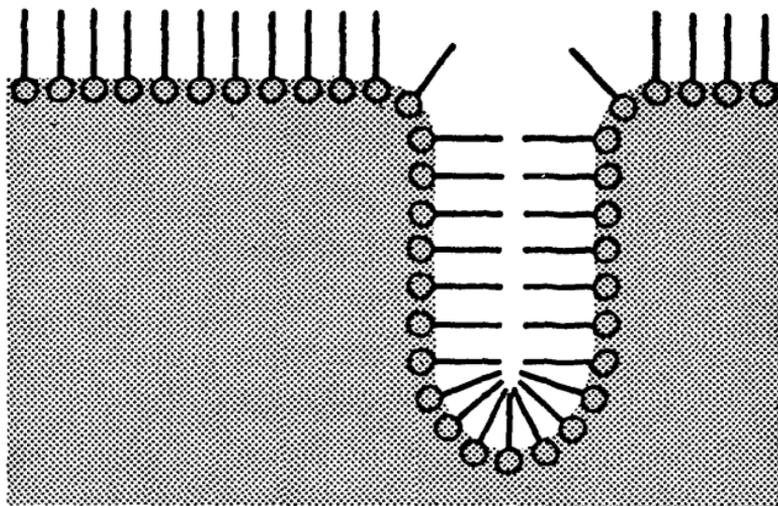


Abb. 3: Ausrichtung von Phosphatidmolekülen an Wasseroberflächen und beim Eintauchen in Wasser (Bildung „bimolekularer“ Filme).

apolaren „Schwänze“ gegen das polare Medium ab, das seinerseits die hydrophoben Bindungen zwischen den Kohlenwasserstoffketten stabilisiert. Wird ein solcher Film irgendwo zerrissen, so zeigt er eine starke Tendenz, wieder in den energetisch begünstigten Zustand zurückzukehren, d. h. es bilden sich stets ringsum geschlossene Membranen. Die Myelinfiguren nun sind nichts anderes, als in Vielzahl übereinandergeschichtete solche Filme; sie zeigen daher auch deren Eigenschaften: sie verschmelzen leicht miteinander und verformen sich ständig, ohne sich je irgendwo zu „öffnen“. Die molekulare Ordnung innerhalb der Lipidfilme ist freilich nicht so perfekt, wie es nach dem Schema (Abb. 3) zunächst scheint. Die gestielten Köpfchen sind nur grobe Symbole für Phosphatidmoleküle. Die Kohlenwasserstoffketten sind keineswegs so starr und regelmäßig geordnet, sie verbiegen sich leicht; lediglich eine schwache Vorzugsorientierung quer zur Filmebene bleibt bestehen, auf welche die negative Eigenanisotropie zurückgeht.

Myelinfiguren sind semipermeabel — genauso wie Biomembranen. So hatte man also schon seinerzeit brauchbare Modellmembranen in die Hand bekommen, deren Molararchitektur bekannt war. Sie war bekannt, weil Myelinfiguren als periodisch gebaute Gebilde günstige Objekte für die Polarisationsmikroskopie und die Röntgenstrukturanalyse sind. Auf die Biomembranen selbst waren diese

Methoden zunächst nicht anwendbar. Das machte die ungeheure Bedeutung dieser Modellmembranen aus.

Nun sind Myelinfiguren sehr verschieden dick; elektronenmikroskopische Untersuchungen (Stoeckenius) haben in Bestätigung älterer, indirekter Messungen gezeigt, daß sich an der Bildung einer Myelinfigur oft über hundert Lipid-Doppelfilme beteiligen, im Minimalfall aber nur ein einziger Film. Somit ergab sich die Frage, wieviele Bimolekularfilme etwa in Biomembranen übereinandergeschichtet sind. Diese Frage haben 1974 Gorter und Grendel beantwortet. Sie extrahierten Membranlipide aus einem bestimmten Quantum von Säuger-Erythrocyten. Diese Zellen haben keinerlei Binnenmembranen, kein ER, keine Dictyosomen, keine Tonoplasten, sondern nur die äußere Plasmamembran. Daher ist die gesamte Fläche der extrahierten Biomembranen identisch mit der Gesamtoberfläche der Zellen. Die gewonnenen Lipide nun wurden auf einer Wasseroberfläche gespreitet und die Fläche des monomolekularen Filmes vermessen. Die beiden Flächen — Zelloberfläche und Filmfläche — sind genau um den Faktor 2 verschieden (Tab. 4). Das ist ein überzeugendes Argument für das Vorliegen eines bimolekularen Lipidfilmes in der Plasmamembran. Dieses klassische Experiment ist in neuerer Zeit kritisiert worden. Denn einerseits waren die Lipide

Tabelle 4: Versuch von E. Gorter und F. Grendel (1924)

f = Spreitungsfaktor (Filmfläche/Erythrocytenoberfl.)

Herkunft der Erythrocyten	f, versch. Bestimmungen
Mensch	2; 1,9
Hund	2; 2
Schaf	2,1; 2,2
Ziege	2; 2,1; 1,8; 2; 1,9
Kaninchen	1,8; 1,6; 2
Meerschweinchen	2; 1,9
Gesamtmittel	1,96

nicht vollständig extrahiert worden (man hatte nur mit Aceton gearbeitet), andererseits war der Film nicht genügend stark zusammengeschoben worden, und auch die Summe der Zelloberflächen war fehlerhaft bestimmt worden. Nachuntersuchungen haben allerdings gezeigt, daß sich diese Fehler fast genau aufheben. So ist das Ergebnis auch heute verbindlich; und wenn Gorter und Grendel zu Beginn ihrer sehr lesenswerten Arbeit sagen: „We propose to demonstrate in this paper that the chromocytes (= Erythrocyten) of different animals are covered by a layer of lipids just two molecules thick“, so ist ihnen das durchaus gelungen.

Ein wichtiger Unterschied zwischen myelinartigen Modellmembranen und Biomembranen blieb freilich noch zu bedenken: erstere verschmelzen relativ leicht, wenn man sie mechanisch zusammenbringt, letztere nicht. Überhaupt waren schon sei-

nerzeit mehrere Eigenschaften von Biomembranen bekannt, die eine Beteiligung makromolekularer Substanzen nahelegten. Die nativen Membranen sind beispielsweise hochelastisch. Man dachte daher frühzeitig an die Beteiligung von Proteinen, die ja ebenfalls an Phasengrenzen Filme zu bilden vermögen. Damit sind wir bereits beim Danielli-Modell (d. h. im Jahre 1935) angekommen. Ein bimolekularer Lipidfilm ist beidseits von Proteinfilmen bedeckt: der in Abb. 4 dargestellte „Sandwich“ repräsentiert den Querschnitt durch eine idealisierte Biomembran. Als Summa der Anwendung indirekter Methoden war somit ein klares Modell etabliert worden, das einer ganzen Forschergeneration als Grundlage diente. Jetzt müssen wir sehen, was davon auch heute noch gilt, was modifiziert werden muß, und was allenfalls ganz über Bord zu werfen ist.

Vornean steht die Frage, ob das elektronenmikroskopische Bild von Biomembranen tatsächlich den Postulaten des Danielli-Modells entspricht. Die Antwort war zunächst tatsächlich positiv. Biomembranen erscheinen bei guter Auflösung im Querschnitt stets als feine Doppellinie, gleichgültig, ob es sich nun um das Plasmalemma einer Pflanzenzelle, um die Plasmamembran von Säuger-Erythrocyten, um die Membranen von Dictyosomen oder Mitochondrien, um die Oberfläche von Cilien oder Dünndarmzotten handelt — immer

zeigen sich im Querschnitt zwei kräftig kontrastierte Linien im Abstand von etwa 5—7 Millionstel mm. Wie auf verschiedene Weise gezeigt werden konnte, kommt diese charakteristische Kontrastverteilung im elektronenmikroskopischen Präparat dadurch zustande, daß sich die bei der Fixierung gebildeten OsO_2 -Moleküle an den Grenzschichten zwischen der apolaren Lipidphase und den Proteinfilmern konzentrieren.

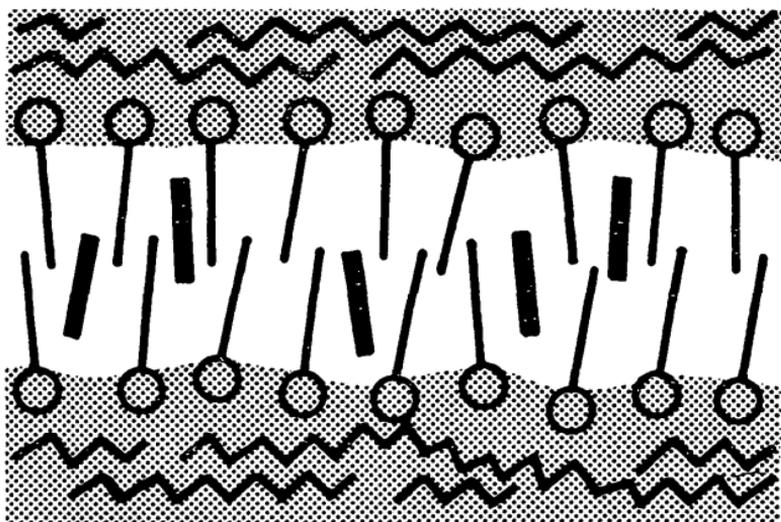
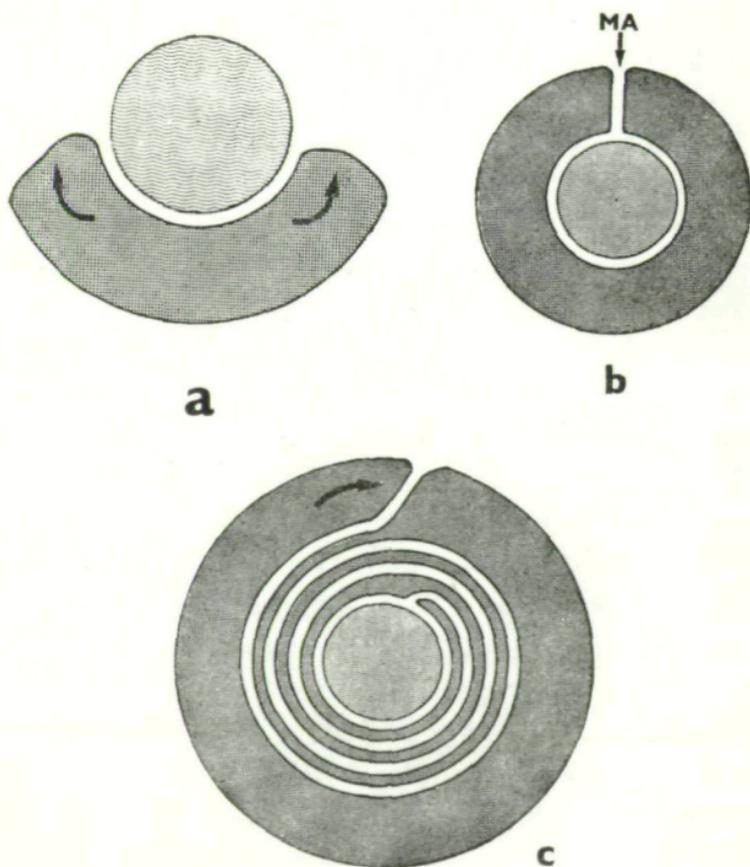


Abb. 4: Schematischer Querschnitt durch eine Biomembran nach dem Danielli-Modell. Die polare (wasserdurchtränkte) Phase ist grau-punktiert. Die Zickzack-Ketten stellen entfaltete Proteinmoleküle dar. Die dicken Striche im apolaren Bereich repräsentieren eingelagerte Cholesterinmoleküle.

D. Robertson zog aus dieser allgemeinen Übereinstimmung den Schluß, daß alle Biomembranen wenigstens im Prinzip gleich gebaut sind (und zwar gemäß dem Danielli-Modell), und prägte den Begriff der „membrane unit“, also des Membranelementes oder der Elementarmembran.

Eine schwache Stelle dieser Auffassung (und schon des Danielli-Modells) war es, daß die eigentliche Aussage über die Molekulararchitektur nicht aus der Untersuchung von Biomembranen selbst stammte, sondern aus der von Modellmembranen, die allerdings in vielen Eigenschaften mit Biomembranen übereinstimmen. Aber diese Übereinstimmung könnte ja beschränkt sein, so daß wir womöglich nur gewisse Aspekte erfassen, andere, ebenfalls wesentliche dagegen nicht. Aber da kam eine unvermutete Entdeckung zu Hilfe. Die Myelinfiguren haben ihren Namen von den bekannten Myelin-Scheiden (oder Schwannschen Scheiden) der markhaltigen Nervenfasern. Diese Scheiden umhüllen langgestreckte Fortsätze von Nervenzellen (Neuriten, Axone), isolieren sie so gegen ihre Umgebung und ermöglichen dadurch die bekannte „saltatorische“ Erregungsleitung. Schon in den 30er Jahren hatte man die Molekulararchitektur dieser Scheiden aufgeklärt. W. J. Schmidt hatte die optische Anisotropie ausge-

nützt, F. O. Schmitt zusätzlich die Röntgenstrukturanalyse. Es ergab sich ein Aufbau aus konzentrischen Lamellen, die abwechselnd aus Lipid und Protein bestehen (also analog dem Lipid-Wasser-System der Myelinfiguren). Nur wußte man zunächst nicht, wie diese Scheiden entstehen und was sie daher eigentlich sind. Dieses Problem



hat dann Betty Ben Geren von der Harvard Medical School mit Hilfe des Elektronenmikroskops gelöst. Sie konnte zeigen, daß die Axonen zunächst in die Schwann'sche Zelle (eine anliegende Gliazelle) aufgenommen werden unter Invagination der Plasmamembran (vgl. Abb. 5). Es entsteht das sogen. Mesaxon, das nun in die Fläche wächst. Eine der beiden Zellippen beginnt dabei um die Zelle herumzuwachsen, das zwischenliegende Plasma wird ausgequetscht, und nach und nach entsteht die vielschichtige Scheide. Die Myelinscheide erweist sich somit als ein Paket von Plasmamembranen; ihre Molekulararchitektur entspricht dabei der aus dem Danielli-Modell abzuleitenden Erwartung. Geren war sich der Bedeutung ihrer Ent-

Abb. 5: Bildung einer Myelinscheide aus der Plasmamembran einer Schwann'schen Gliazelle. Hellgrau (wellig schraffiert): Querschnitt durch den Fortsatz der Nervenzelle; dunkler grau (punktiert): Gliazelle.

a: Die Gliazelle beginnt das Axon zu umwachsen.

b: Die Umwachsung ist beendet, das Mesaxon als enger Membranspalt ausgebildet (MA).

c: Durch Umwachsen des gesamten Komplexes bildet die eine Lippe der Gliazelle die Myelinscheide, die demnach innerhalb der Gliazelle ausgebildet wird. Die Nervenzelle ist an dieser Stelle bereits dreimal umwachsen. Die jungen, im Querschnitt spiralig aufgerollte Myelinscheide ist im Schema aus Gründen der Übersichtlichkeit locker dargestellt; in Wirklichkeit sind die Plasmamembranen dicht aufeinandergepreßt.

deckung durchaus bewußt; sie schreibt: „It would appear, therefore, that a detailed analysis of myelin sheath structure and composition might throw important light on the structure and composition of the cell surface membrane. This assumes, of course, that in the process of infolding and the subsequent close packing . . . the essential structure and properties of the surface membrane are not significantly altered“.

Nun, diese detaillierte Analyse war eben schon weitgehend gemacht und hatte das Danielli-Robertson-Modell (wie es jetzt heißen soll) bestätigt. So schien also in den 50er Jahren sozusagen alles „in Ordnung“ zu sein, direkt und indirekt gewonnene Ergebnisse paßten gut zusammen. Dennoch regte sich bald ernster Zweifel. Vor allem basiert ja das Danielli-Robertson-Modell auf molekularmorphologischen Vorstellungen der 30er Jahre, und diese waren mittlerweile zum Teil überholt. Seinerzeit hatte man z. B. angenommen, das Protein sei an den Phasengrenzen gespreitet, seine Sekundärstruktur entspräche also der sogen. β -Konformation („Peptidrost“). Diese Konformation tritt nach unserer jetzigen Kenntnis nur bei einigen wenigen Strukturproteinen auf, kaum aber bei aktiven Enzymen. Und die Biomembranen verfügen sehr wohl über hochaktive Enzyme, sie weisen raffinierte Spezifitäten auf, die

sich besonders ausgeprägt bei katalysierter Diffusion, bei aktivem Transport und schließlich im Immunverhalten zeigen. Heute lassen sich derartige Fragen durch relativ einfache Messungen entscheiden. Beispielsweise liegt das Amid-I-Band im Infrarotspektrum für die β -Konformation bei 1630 cm^{-1} , für α -Helix oder „random coil“ (regellose Aufknäuelung der Kettenmoleküle) dagegen bei 1660 ; isolierte Erythrocytenmembranen geben das Band der 2. Frequenz — die Proteine sind also globulär. Dieses Ergebnis ist mittlerweile durch Messungen des Zirkulärdichroismus (CD) und der Optischen Rotationsdispersion (ORD) voll bestätigt worden, im gewissen Sinn übrigens auch durch die Elektronenmikroskopie.

Diesen neuen Einsichten läßt sich das Danieli-Robertson-Modell leicht anpassen; es wird dabei lediglich eine spekulative Aussage durch die entsprechende, experimentell fundierte ersetzt — am Prinzip ändert sich nichts. Dasselbe gilt auch für den Befund, daß die Dicke der Elementarmembranen nicht immer dieselbe ist, auch nicht im selben Schnitt (was Präparations- oder Milieuunterschiede ausschließt). Besonders präzise Messungen hat Sjöstrand ausgeführt (Tab. 5). Aber es ist ja gar nichts anderes zu erwarten, wenn man die hochgradige Spezialisierung der Membranen berücksichtigt; die Enzymaktivitäten

Tabelle 5: Membrandicken nach
F. S. Sjöstrand (1963)
(Niere und Pankreas der Maus)

Biomembran	Dicke in 10^{-6} mm nach Fixierung mit Permanganat	
		OsO ₄
Mitochondrien, granuläres ER	6	5
Dictyosomen, agranuläres ER	7—8	6
Plasmamembran, Zymogengranula	9—10	9—10

sind bei den einzelnen Typen stark verschieden, übrigens auch die Lipidzusammensetzung. Derartige Befunde und Erwägungen sind also jedenfalls nicht geeignet, das Danielli-Robertson-Modell umzustößen — mit ihm war ja nicht mehr als eine prinzipielle Aussage beabsichtigt, sozusagen die Angabe eines Grundthemas, das im Detail viele Variationen zuläßt.

Bedenklicher sind Einwände gegen das generelle Vorliegen bimolekularer Lipidfilme. Schon in den 30er Jahren ist über mögliche Poren diskutiert worden. Ausgangspunkt war wieder die Permeabilitätsforschung. Was oben über den Zusammenhang von Permeationsrate bzw. Reflexionskoeffizient und Verteilungskoeffizient gesagt wurde, gilt nur für relativ große Moleküle (Molekulargewichte über 70, also etwa ab Harnstoff). Sind die Moleküle

kleiner, dann vermögen durchaus auch stark polare Teilchen zu permeieren, und zwar im wesentlichen nach Maßgabe ihres Molvolumens (Teilchengröße). Für Teilchen mit Durchmesser über etwa $4 \cdot 10^{-7}$ mm gilt die „Lipidtheorie“, bei noch kleineren Teilchen dagegen die „Filtertheorie“; dementsprechend sollte es für kleine Moleküle Poren geben. Tatsächlich kennt man Effekte, die Poren voraussetzen, z. B. den *solvent-drag-Effekt*: bei massivem *Einstrom von Wasser* (der etwa osmotisch erzwungen wurde) erhöht sich die Permeationsrate für andere hydrophile Teilchen, z. B. für Ionen. Man erklärt sich das durch einen Massenstrom in Poren, der andere Teilchen mitreißt, wie Treibgut vom Hochwasser mitgenommen wird. Es ist mehrfach versucht worden, die (mittleren) Durchmesser solcher Membranporen zu bestimmen. Beispielsweise gingen G i e b e l und P a s s o w von folgendem Gedanken aus: anisometrische Teilchen, deren Länge geringer ist als der Porendurchmesser, sollten unabhängig von ihrer Dicke (resp. dem Molvolumen) permeieren; überschreitet aber die Länge den Porendurchmesser, so müssen sich die Teilchen in den Poren orientieren, und jetzt sollte auch die Dicke von Einfluß sein. Wie Tab. 6 zeigt, entspricht das Ergebnis der Erwartung: bei den „kurzen“ Säuremolekülen ist das Molvolumen ohne Einfluß, bei längeren Molekülen wirkt es sich dagegen entscheidend aus. Daraus ergibt sich für Erythrocyten-

Tabelle 6: Bestimmung des mittleren Porendurchmessers von Biomembranen (Rindererythrocyten) n. Giebel u. Passow (1960)

L = Moleküllänge in 10^{-7} mm

MV = Molvolumen in Millilitern

HW = Halbwertszeit des Austausches in Minuten
(Maß für Permeationsrate)

Substanz	L	MV	HW
Malonsäure	3,8	50,8	6,9—7,0
Tartronsäure	3,8	54,4	6,9—7,0
Maleinsäure	3,5	59,4	6,9—7,0
Fumarsäure	4,5	59,8	74
Bernsteinsäure		63,8	220
Äpfelsäure	4,5	72,4	323
Weinsäure	4,5	73,9	2200(!)

membranen ein Porendurchmesser von etwa $4 \cdot 10^{-7}$ mm. Die entsprechende Querschnittfläche ist etwa 13 \AA^2 , gegenüber 20 \AA^2 für eine Kohlenwasserstoffkette. Das legt die Vermutung nahe, daß diese „Poren“ lediglich Ausdruck einer molekularen Unordnung in der flüssigen Lipidphase sind, die ja ständig durch thermische Bewegung geschüttelt wird. Kuiper hat diese Vermutung experimentell stützen können: Wenn man Alkenylsuccinate (das sind gabelig verzweigte Moleküle mit einem langen apolaren Bereich und einer cis-Doppelbindung, die leicht in Lipidphasen inkorporiert werden) in Biomembranen einbaut, dann steigt schon bei einer molaren Konzentration dieser „Ordnungsstörer“ von nur 1 Millimol die Per-

meationsrate für Wasser auf 800% des Kontrollwertes.

Diese Befunde bedeuten aber wiederum eher ergänzende Aussagen zum Danielli-Robertson-Modell. Gibt es vielleicht auch prinzipielle Alternativen? Im Nachsatz der oben zitierten Feststellung von Betty Ben Geren wird angedeutet, daß die Myelinscheide ein Sonderfall sein könnte, von dem aus vielleicht nicht zu weit extrapoliert werden darf. Da aber Myelinfiguren und Myelinscheiden unsere Kenntnis von der Molekulararchitektur der Biomembranen praktisch ausschließlich genährt haben, so scheinen doch einige prinzipielle Zweifel berechtigt. Tatsächlich haben sich aus einigen neueren Beobachtungen und Experimenten bedenkliche Anzeichen in dieser Richtung ergeben.

Es begann mit röntgenographischen Untersuchungen von Luzzati an Lipid-Wassersystemen. Seifen, die ja auch amphipathische Moleküle besitzen, bilden danach im polaren Medium keineswegs nur bimolekulare Filme, sondern auch röhrenförmige Micelle, bei denen je nach Konzentrationsverhältnissen das Wasser ein- oder ausgeschlossen wird (Abb. 6). Nach dieser aufsehenerregenden Entdeckung wurden bald extrahierte Gehirnlipide untersucht. Bei Lipidkonzentrationen bis etwa 80% ist der bimolekulare Film die einzige stabile Anordnung, darüber herrscht dann — je nach Temperatur — die micellare oder kristalline

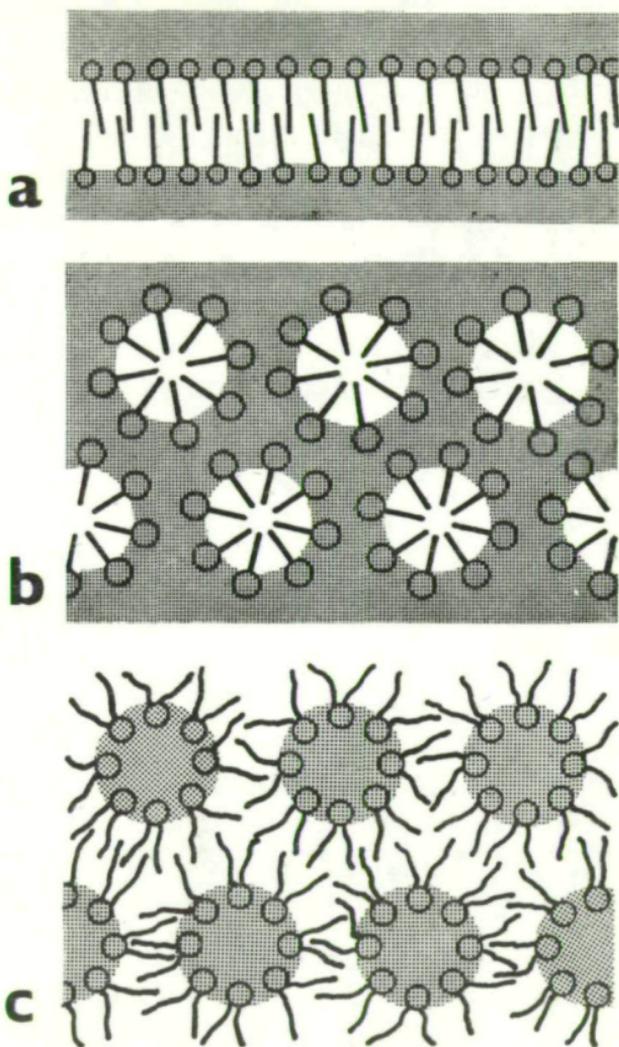


Abb. 6: Anordnungsmöglichkeiten von amphipolaren Molekülen (z. B. Phosphatidmoleküle, vgl. Abb. 2 a) in Wasser.

a: Bimolekularer Film.

Form vor. Daraus kann man keine direkten Schlüsse auf das Vorliegen bestimmter Aggregationsformen *in vivo* ziehen, da ja die Proteinkomponente fehlt. Immerhin gelang es *Stoeckenius*, elektronenmikroskopische Bilder hexagonaler Micellmuster aufzunehmen, die wassergefüllte Lipidröhrchen darstellen (entspr. Abb. 6 c). Einige Autoren postulierten nun derartige „micellierte“ Membranen auch für die lebende Zelle, zumindest im Zusammenhang mit besonderen Funktionszuständen, etwa während der Erregungsleitung in Nerven und Muskeln. Im Moment der Erregung wird ja das Neurilemm für Na^+ und K^+ plötzlich durchlässig, und dasselbe gilt für die Ca^{++} -Durchlässigkeit des Sarkoplasma-Reticulum im quergestreiften Muskel.

Derartige Überlegungen erhielten weiteren Auftrieb durch die Entdeckung von *Dourmashkin*, daß geringe Mengen Saponin bei Myelinfiguren aus Lecithin-Cholesterol-Gemischen und auch bei isolierten Biomembranen sofort Micellierung auslösen. Denselben Effekt hat auch Lysolecithin. Die Micellierung tritt sehr wahrscheinlich dadurch ein, daß die Saponin- und Lysolecithin-Moleküle keil-

b: Lipidmicelle mit hydrophobem Inneren, hexagonal angeordnet.

c: Lipidmicelle mit hydrophilem Inneren (Einschluß von Wasser), ebenfalls hexagonal angeordnet.

Polare Phase grau dargestellt.

förmige Gestalt haben. Sie erzwingen daher beim Einbau in bimolekulare Filme kräftige Verzerrungen, die durch Micellierung ausgeglichen werden können.

Als wesentlich können wir festhalten, daß der bimolekulare Film nicht unbedingt die energieärmste Aggregationsform von Lipidmolekülen im polaren Medium ist. Jetzt fragt es sich, ob diese Einschränkung früherer Postulate auch für die Biomembranen von Bedeutung ist. Einige Autoren haben diese Frage bejaht, vor allem Lucy und Glauret. Besonders Sjöstrand war um den Nachweis micellarer Strukturen in Biomembranen bemüht. Es gelang tatsächlich, mit verschiedenen Fixierungen und schließlich auch nach besonders schonender Gefriertrocknung globuläre Membranbausteine nachzuweisen (Mitochondrienmembranen, Golgi-Membranen, besonders deutliche „globuläre“ Strukturen in pigmenttragenden Membranen der äußeren Segmente von Lichtsinneszellen). Robertson hat diese Befunde nachgeprüft und partiell durchaus bestätigt; er fand noch ein weiteres günstiges Objekt: die zahllosen Synapsen an den körperlangen Mauthner-Zellen der Fische.

Elektronenmikroskopie im Bereich molekularer Dimensionen ist nun freilich eine heikle Sache, und das zeigte sich auch hier sehr bald. Robertson konnte die genannten Befunde anders deuten, als das Sjöstrand getan hatte. Während

Sjöstrand davon überzeugt ist, Lipidmicelle bzw. Lipoproteinpartikel nachgewiesen zu haben, behauptet Robertson, daß die globulären Einheiten der Proteinlage zugehören. Der Meinungsstreit hierüber ist noch im Gange, aber neuere Befunde sprechen deutlich zugunsten der Auffassung von Robertson. Ich darf vielleicht 3 Argumente herausgreifen:

1. Wenn die Proteinlage aus globulären Teilchen aufgebaut ist — wir haben gesehen, daß sie das ist —, dann könnten diese sehr leicht eine micellare Struktur auch der Lipidlage vortäuschen, wenn nicht exakt quer geschnitten wird. Robertson hat dazu entsprechende Modellexperimente gemacht.

2. Lipidmicelle sollten bei parallelen Membransystemen nicht nur meridionale Röntgenreflexe geben, sondern auch äquatoriale. Solche lassen sich aber nicht nachweisen, weder bei den äußeren Segmenten der Sehstäbchen, noch bei Thylakoiden.

3. Das allgemeinste und vielleicht überzeugendste Argument stammt wieder aus der Permeabilitätsforschung. Es erscheint unvorstellbar, daß eine micellierte Membran semipermeabel sein könnte.

Saponin und Lysolecithin sind bekannte Haemolytika, d. h. sie machen die Erythrocytenmembran selbst für Hämoglobin (Durchmesser $5,5 \cdot 10^{-6}$ mm) glatt durchlässig! Und an der Semipermeabilität von Biomembranen müssen wir festhalten, die

Evidenz ist einfach erdrückend. Man darf nicht vergessen, daß Aktiver Transport nur durch diese Semipermeabilität überhaupt einen Sinn erhält — ohne die Membranbarriere wäre er so überflüssig wie eine Zollstation an einer sonst unbewachten Grenze. Nur weil die Zelle diese Barrieren hat, bedarf sie besonderer Mechanismen, um den notwendigen Austausch für sie wichtiger Moleküle und Ionen zu gewährleisten. Es bleibt auch zu beachten, daß z. B. die Chemi-osmotische Theorie der oxydativen Phosphorylierung und der Photophosphorylierung, die immer weitergehende Anerkennung findet, Protonen-impermeable Membranen zur Voraussetzung hat. Das ist insoweit besonders interessant, als man zeigen kann, daß gerade die crista-Membranen der Mitochondrien und die Thylakoide der Chloroplasten (also jene Membranen, an denen ADP phosphoryliert wird) nach ihrer Lipidzusammensetzung nicht gerade für bimolekulare Filme prädestiniert erscheinen. O'Brien hat nämlich kürzlich gezeigt, daß der bimolekulare Lipidfilm *ceteris paribus* umso stabiler ist,

1. je länger die Kohlenwasserstoffketten sind,
2. je höher der Anteil an gesättigten Kohlenwasserstoffketten ist,
3. je geringer der Anteil an verzweigten Ketten ist, und

4. je höher der Anteil an Cholesterol ist (das Cholesterol paßt sich als apolare Platte gut in Lücken zwischen den Kohlenwasserstoffketten ein. Darauf beruht auch die membranzerstörende Wirkung von Digitonin, das sich mit seinem Sterolkörper an die Stelle des Cholesterols drängen kann, aber seine Funktionen nicht auszuüben vermag).

Bei Myelin-Lipiden beispielsweise ist daher die Bildung bimolekularer Filme extrem begünstigt; nicht dagegen bei Chloroplastenlipiden, die kaum Sterolanteile enthalten, „dafür“ aber einen erheblichen Prozentsatz verzweigter Phytylketten und im übrigen ganz überwiegend ungesättigte Fettsäuren. Aber Mitchell's Chemi-osmotische Theorie postuliert gerade auch für diese Membranen, daß sie ausgezeichnete Diffusionsbarrieren sind!

Es kommt noch hinzu, daß man in den letzten Jahren gelernt hat, stabile bimolekulare Lipidfilme als Diaphragmen in Diffusionskammern herzustellen. Nach Thompson bedient man sich dazu einer Vorrichtung, bestehend aus einer äußeren Kammer mit Einblickfenster und einer inneren aus Plastik mit einer feinen Durchbrechung, die durch das Fenster der Außenkammer beobachtet werden kann. In diese enge Bohrung wird nun — mitten hinein etwa in eine Salzlösung, die beide Kammern füllt — ein Tropfen Lipidlösung gebracht. Mit dem Abdiffundieren des Lösungsmittels (Chloroform-

Methanol) wird der Film immer dünner, zeigt schließlich einen raschen Wechsel prächtiger Interferenzfarben und schnappt zuletzt zu einem bimolekularen Film zusammen. Solche Filme haben mit Biomembranen praktisch alle überprüften Eigenschaften gemein (rascher Verschluss nach Punktierung, selektive Anionenpermeabilität, elektrischer Widerstand, Kapazität, Dicke u. a. m.). Damit hat man jetzt wesentlich vollkommenere und praktischere Modellmembranen als früher zur Hand.

Diese Ergebnisse schließen das Vorliegen micellarer Lipidaggregate in Biomembranen mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (wenigstens wenn von extremen Funktionssituationen abgesehen wird).

Nun müssen wir noch einmal auf die Membranproteine zurückkommen. Ihre Bedeutung ist von Danielli zunächst unterschätzt worden — sie sind sicher mehr als nur ein makromolekulares Stützskelett für halbflüssige Lipidaggregate. Wir erwähnten schon ihre Bedeutung für den Aktiven Transport (AT). Dieses Phänomen ist lange Zeit wegen methodischer Schwierigkeiten wenig untersucht worden; heute dagegen fasziniert es mit Recht alle Membranologen. Die Biomembranen sind eben nicht nur als Barrieren interessant, sondern auch als Orte des Stoffaustausches. Früher war die exakte Trennung des AT von der passiven Permeation ein schwieriges Unterfangen. Tatsächlich gibt es ja auffällige Konzentrierungsprozesse,

die mit AT nichts zu tun haben. Da ist etwa an die bekannte „Ionenfalle“ zu erinnern: Der Vitalfarbstoff Neutralrot wird aus stark verdünnten, schwach alkalischen Lösungen in die Vakuolen lebender Zellen aufgenommen und u. U. bis zum über zehntausendfachen angereichert — und das rein passiv, also ohne Energieaufwand seitens der Zelle. Aber seit man gelernt hat, nicht nur einfach den Verbrauch an Adenosintriphosphat (ATP) nachzuweisen, sondern die Stöchiometrie des ATP-Verbrauchs bei Vorgängen des AT zu bestimmen, sind viele einschlägige Phänomene von gewaltiger Tragweite genauer untersucht worden. In diesem Zusammenhang ist einmal mehr an die Erregungsleitung in Nerven zu erinnern. Hier gelang es auch erstmals H o d g k i n, in cyanid-vergifteten Riesenneuronen die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Austauschpumpe durch injiziertes ATP wieder in Ganz zu setzen. Oder die Muskeltätigkeit: wenn Ca^{++} in den Bereich der Myofilamente gelangt, kontrahiert sich der Muskel durch Aktivierung der Myosin-ATPase; zur Erschlaffung wird das Ca^{++} in das Sarcoplasma-Reticulum aktiv rückresorbiert, wobei H a s s e l b a c h die Stöchiometrie: 1 Ca^{++} /1 gespaltenes ATP sicherstellen konnte. Daß man im medizinischen Bereich besonders weit vorangekommen ist, hat gute Gründe — manche ernste Krankheit beruht auf Störungen des AT. Etwa werden bei der Zuckerkrankheit durch Insulinmangel die Membranpumpen

stillgelegt, die sonst den Zucker vom Blut in die Muskelzelle pumpen; so resultiert Muskelschwäche bei zu hohem Blutzuckerspiegel und Diabetes.

Weiß man schon etwas über die Struktur der Pumpen, über ihren Einbau in die Membranen? Möglicherweise ja. Bei Gefrierätzung¹⁾ erscheinen Membranen häufig in Flächenansicht; nach Branton werden beim Absplintern der gefrorenen Blöcke die Elementarmembranen im Bereich der apolaren Phase, also in den Kohlenwasserstoffketten der Fläche nach gespalten. Bei Myelinscheiden sehen solche Flächen ganz glatt aus — hier liegen also durchgehende, ununterbrochene Lipidfilme vor. Nicht so aber bei anderen Membranen, Plasmamembranen, Thylakoiden und dergleichen. Da tauchen immer wieder „Inseln“ auf, die wahrscheinlich Proteineinheiten repräsentieren. Diese würden also den Lipidfilm quer durchsetzen (Abb. 7). Damit würde auch ein zunächst überraschender Befund von Fleischer und Stoeckenius verständlich, die aus Mitochondrienmembranen praktisch alles Lipid extrahierten und dennoch im Schnitt durch solche Membranen eine typische,

¹⁾ Bei dieser Methode werden Gewebestücke sehr schnell auf tiefe Temperaturen gebracht (Einfrieren durch flüssigen Stickstoff), was sie meist überleben. Das gefrorene Gewebe wird unter Hochvacuum aufgebrochen. Von der Bruchfläche wird dann ein Abdruckpräparat für die Elektronenmikroskopie gewonnen (vgl. MOOR und MÜHLETHALER).

zweischichtige Elementarmembran zu sehen bekamen. Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus Messungen der ORD und des CD an isolierten Membranen. Im Absorptionsbereich der Peptidbindung treten charakteristische Cotton-Effekte auf, die jedoch bei Membranproteinen eine schwache Rotverschiebung aufweisen (das entsprechende Minimum liegt nicht bei 233 nm, sondern bei 236—237

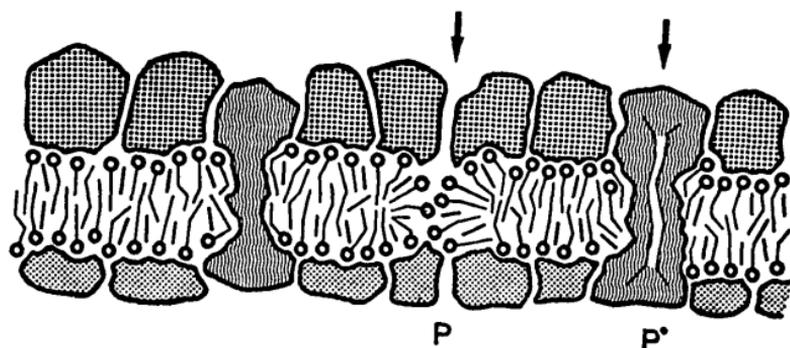


Abb. 7: Querschnitt durch eine typische Biomembran, schemat. (vgl. Abb. 4). Die apolare Membranphase wird im wesentlichen durch einen bimolekularen Lipidfilm repräsentiert. Globuläres, biologisch aktives Protein ist beidseits adhärirt und durchsetzt den Film stellenweise (P*). Durch Störungen in der Molekulararchitektur des Lipidfilms ergeben sich außerdem noch einfacher gebaute, porenartige Strukturen (P).

nm). Die einfachste Deutung ist nach Modellversuchen die, daß ein Teil der Proteine in apolare Phase eingebettet ist. Hoelzl-Wallach hat

dazu folgende Hypothese aufgestellt: Spezifische Proteinbrücken durchsetzen den Lipidfilm, kehren dabei im Gegensatz zur sonstigen Gepflogenheit ihre apolaren Seitengruppen nach außen und die polaren nach innen, so daß definierte und genetisch festgelegte hydrophile „Poren“ entstehen. Hier kann der AT und die katalysierte Diffusion spielen, kurz, alles was an spezifischen Transportvorgängen abläuft. Man hätte also mit diesen „Verbindungsproteinen“ die oft beschworenen „Permeasen“ in der Hand. In letzter Zeit mehren sich bereits Berichte über die Isolation solcher Permeasen. Man kann, wenn sie einmal isoliert sind, natürlich keine Transportphänomene mehr demonstrieren — dazu gehört nun einmal die intakte Membran. Aber man hat gelernt, sie durch spezifische Hemmstoffe zu markieren, diese dann nach der Isolation auszuwaschen und das spezifische Bindungsvermögen für Permeanden nachzuweisen. So steht gerade jetzt wieder eine stürmische Entwicklung bevor. Ich darf mit Worten von Heckmann und Heinz schließen: „Die molekular orientierte Membranforschung liegt noch in den Windeln, ebenso wie andere molekular orientierte Gebiete der Zellphysiologie. Es ist aber zu erwarten, daß zwei in ihrer Bedeutung gar nicht zu überschätzende experimentelle Fortschritte, nämlich erstens die künstliche Herstellung von „bimolekularen Lipidfilmen“ und zweitens die Isolierung

rung von transportbeschleunigenden Membranproteinen, das Paar Kinderschuhe machen werden, in den die Membranforschung das Laufen lernt“.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. P. Sitte,
Institut f. Biologie II,
Zellbiologie,
Schänzlestr. 11
D-78 Freiburg/Br.

Literaturhinweise.

- Bancher, E., und K. Höfler: *Protoplasma und Zelle*. Urban und Schwarzenberg/Wien, 1959.
- Branton, D.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **55**, 1048 (1966).
- Caldwell, P. C., A. L. Hodgkin, R. D. Keynes and T. I. Shaw: *J. Physiol. (London)* **152**, 561 (1960).
- Dainty, J., and B. Z. Ginzburg: *Biochim. Biophys. Acta* **79**, 112 (1964).
- Davson, H., and J. F. Danielli: *The Permeability of Natural Membranes*. 2. Aufl., Cambridge 1952.
- Dourmashkin, R. R., R. M. Dougherty and R. J. C. Harris: *Nature* **194**, 1116 (1962).
- Fleischer, S., B. Fleischer, and W. Stoekkenius: *J. Cell Biol.* **32**, 193 (1967).
- Geren, B. B.: *Soc. Development Growth*, 14. Symposium, S. 213. Princeton, N. J., 1956.
- Giebel, O., und H. Passow: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 378 (1960). Vgl. auch H. Passow: *Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Ärzte* **102**, 40 (1963).
- Gorter, E., and F. Grendel: *J. exp. Med.* **41**, 439 (1925).
- Hasselbach, W.: *Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Ärzte* **102**, 90 (1963).

- Heckmann, K., und E. Heinz: in „Molekularbiologie“ (T. Wieland und G. Pfeleiderer, Hsg.), S. 135. Umschau-Verlag/Frankfurt a. M., 1967.
- Hoelzl Wallach, D. F., and P. H. Zahler: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **56**, 1552 (1966).
- Höfler, K.: Ber. dtsh. bot. Ges. **36**, 414 (1918).
- Kreutz, W.: Umschau **66**, 806 (1966).
- Kuiper, P. J. C.: Science **143**, 690 (1964).
- Luzzati, V., and F. Husson: J. Cell Biol. **12**, 207 (1962).
- Mitchell, P.: Nature **191**, 144 (1961); Biol. Rev. **41**, 445 (1966). Fed. Proc. **26**, 1370 (1967).
- Moor, H., and K. Mühlethaler: J. Cell Biol. **17**, 609 (1963).
- O'Brien, J. S.: J. theoret. Biol. **15**, 307 (1967).
- Robertson, J. D.: Verh. 4. Internat. Congr. EM (Berlin 1958), **2**, 159 (Springer/Berlin 1960); in „Intracellular Membraneous Structure (S. Seno and E. V. Cowdry, Eds.), S. 378; Okayama/Japan, 1964; in „Molecular Organization and Biological Function“ (J. M. Allen, Ed.), S. 65; Harper & Row/New Jersey 1967.
- Sjöstrand, F. S.: J. Ultrastruct. Res. **9**, 561 (1963).
—, and L.—G. Elvfin: J. Ultrastruct. Res. **10**, 263 (1964).
- Stoeckenius, W.: J. Biophys. Biochem. Cytol. **5**, 491 (1959); J. Cell Biol. **12**, 221 (1962).
- Wilbrandt, W.: Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Ärzte **102**, 48 (1963).

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1968

Band/Volume: [108](#)

Autor(en)/Author(s): Sitte Peter

Artikel/Article: [Molekulararchitektur von Biomembranen. 129-168](#)