

PLAZMA-MEMBRÁNOK LIPID ÖSSZETÉTELE

H. BREUER JUDIT

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest

A lipidek a legjobban felderített alkatrészei a sejtmembránoknak. Speciális funkcióiknak megfelelően a sejtmembránok különböző mennyiségű lipidet tartalmaznak. Igen magas lipidtartalommal rendelkezik a legegyszerűbb membrántípus, a mielin (75%), melynek gyakorlatilag egyetlen funkciója a permeálási barrier (szigetelő) tulajdonsága.

Az állati sejtek plazmamembránjának kb. 50%-át teszik ki a lipidek, és 50%-át a fehérjék. A harmadik csoportba tartoznak a 25% lipid és 75% fehérje tartalmú membránok (mitokondrium belső membránja és bakteriális sejtmembránok).

A membránok lipid összetételéről a legtöbb adat a plazmamembránokból származik, ezek közül is a vörösvérsejt membránból, mivel nagy mennyiségben áll rendelkezésre, és viszonylag könnyű tiszta állapotban izolálni. A plazmamembránok háromféle lipidet tartalmaznak: foszfolipideket, glikolipideket — ezeket sorolják a poláris lipidek közé — és szterineket, elsősorban koleszterint, mely a neutrális lipidek közé tartozik. Szterinészterek, trigliceridek, szabad zsírsav nem integráns alkatrészei ezen membránoknak.

Foszfolipidek

Foszfolipideket az összes biológiai membránok tartalmaznak, de kvalitatív és kvantitatív összetételük, elrendeződésük a különböző membránokban rendkívül változatos.

Két típusuk ismeretes: a glicerofoszfolipidek és a szfingofoszfolipidek.

A glicerofoszfolipidek közé tartozik a foszfatidsav, mely a foszfolipid bioszintézis legfontosabb intermedier vegyülete, de kis mennyiségben szabad állapotban is megtalálható a plazmamembránokban.

A többi glicerofoszfolipid a foszfatidsav származéka. A csoport fontos képviselői a foszfatidil szerin, foszfatidil etanolamin, lecitin (foszfatidil kolin), és foszfatidil inozit. A foszfatidil szerin és foszfatidil etanolamin szerkezetében primer amin található, és ily módon pozitív ninhidrin reakciót ad. Ez utóbbiak a vér alakos elemeiben, agyszövetben, májban található nagyobb mennyiségben, és szerepük van a sejtmembránokban jelenlevő Na^+/K^+ dependens ATP-

ázok aktivitásának kifejtésében (FENSTER és COPENHAVER 1967, ROELOFSEN 1968, ZWAAL és mtsai 1973, GOLDMAN és ALBERS 1973). Feltételezik továbbá részvételüket a vérárvadás elősegítésében is (MARCUS A. és mtsai 1969), a vérlemezke 3-as faktor aktivitását ezen frakcióknak tulajdonítják (NISHIZAWA és HALDER 1967, KARPATKIN 1972). Ezen lipidek tehát nem csak strukturális, hanem funkcionális elemei is a sejtmembránoknak; a membránhoz kötött enzimek hatásának kifejtéséhez szükségesek. COLEMAN (1973) összefoglaló cikkében 26 olyan enzimét ír le, melyek a lipidek kivonásával a membránból hatástalanná válnak, és az inaktív enzim lipid hozzáadásával reaktiválható.

Újabban nagy jelentőséget tulajdonítanak a különböző inozit-foszfátidoknak a sejtmembránok receptor funkciójában, a Ca^{2+} ion transzportban, stb. (MICHELL 1975).

Kis mennyiségben található a sejtmembránokban lizolecitin is. E foszfolipidnek a sejtmembrán permeabilitásának növelésében és a sejtfüzióban van szerepe. (POOLE és mtsai 1970, AHKONG és mtsai 1973, LUCY 1974).

A lecitin és a szfingofoszfolipidekhez tartozó szfingomielin abban hasonlítanak egymáshoz, hogy mindkettőben a foszforsavhoz kolin kapcsolódik. A különböző lecitinek szerkezetének felderítésével és szintézisével VAN DEENEN és munkacsoportja foglalkozott. (VAN DEENEN 1972). A lecitinek a membrán permeabilitásának ill. a membrán folyékonyságának szabályozásában vesznek részt.

Semleges pH-nál a sejtmembránban nagyobb mennyiségben előforduló foszfolipidek (foszfatidil-kolin, foszfatidiletanolamin, szfingomielin ikerionos állapotban vannak jelen, míg azok a foszfolipidek amelyekből a membrán kevesebbet tartalmaz: foszfatidil szerin, foszfatidsav, foszfatidil inozit, negatív töltésűek. Ez utóbbiak ionos kötésekkel sokkal erősebben kötődnek a membrán fehérjékhez, mint az ikerionos lipidek (FINEAN és COLEMAN 1970, SINGER és NICOLSON 1972).

A foszfolipidek eloszlása a sejtmembránok két oldalán aszimmetrikus. A vörösvérsejt membrán külső felületén található a kolintartalmú lecitin és szfingomielin, míg a foszfatidil etanolamin, a foszfatidil szerin és a foszfatidil inozit főként a membrán belső felületén helyezkedik el (BRETSCHER 1972, ZWAAL és mtsai, 1973, GORDESKY és MARINETTI 1973).

Igen érdekes, hogy a vörösvérsejtet körülvevő vérplazmában csak a vörösvérsejt külső felületén elhelyezkedő foszfolipidek találhatók számottevő mennyiségben. Foszfatidil szerin és foszfatidil etanolamin (a belső oldal lipidjei) csak 2–3%-ban vannak jelen. Feltételezik, hogy létezik egy ún. foszfolipid- „exchange” fehérje, amely a foszfolipideket transzportálja és amelynek szerepe van a foszfolipidek beépülésében a különböző sejtmembránokba (WIRTZ 1974).

Az összes foszfolipidek tartalmaznak poláris foszfátészter- és apoláris hosszúságláncú zsírsav részt. Felépítésükben és tulajdonságaikban hasonlítanak a detergenszekhez.

Foszfolipidek zsírsav összetétele

A foszfolipidek zsírsav, ill. aldehid összetételét, továbbá ezek szerepét a sejtmembránokban számos kutató vizsgálta (PHILLIPS és DODGE 1967, ROUSER és mtsai 1968, VAN DEENEN 1968). Megállapításaik szerint a foszfolipidekben található zsírsavak és aldehidek lánc hosszúsága 12—26 szénatomig terjed. A legnagyobb mennyiségben előforduló telített zsírsav a palmitinsav és a sztearinsav. A leggyakrabban előforduló telítetlen zsírsavak az olajsav (cisz-9-oktadecénsav), a linolsav (9,12-oktadekadiénsav) valamint az arachidonsav (5,8,11,14-ejkozetetraénsav).

Az emlősök vvs membránjában található telítetlen zsírsavak cisz helyzetűek, egyenes láncúak és kevés kivételtől eltekintve páros szénatomszámúak.

A foszfolipid osztályok zsírsavösszetétele rendkívül változatos és jellemző az adott foszfolipidre (VAN DEENEN 1968). A szfingomielin frakcióban pl. sokkal több a telített és a hosszúszenláncú zsírsav, mint a glicerinfoszfatidokban. DODGE (1967) és VAN DEENEN (1968) megfigyelései szerint a glicerinfoszfatidokban rendszerint a glicerin 2-es szénatomjához kapcsolódik a telítetlen zsírsav, az 1-eshez a telített zsírsav vagy az aldehid.

A membrán integritásához szükség van a glicerinfoszfatid molekula mindkét zsírsavjára, és ezek bizonyos határok között felcserélhetők anélkül, hogy a membrán károsodna. A lízovegyületek csökkentik a membrán ozmotikus rezisztenciáját (VAN DEENEN 1968).

A zsírsavszintézis kezdetekor fennálló környezeti feltételek (hőmérséklet, a táplálék zsírsavösszetétele, az emésztés módja (befolyást gyakorolnak a foszfolipidek zsírsavösszetételének kialakulására (VAN DEENEN 1968, HOLLÁN és BREUER 1968).

A zsírsavak szénhidrogén láncának hossza és a bennük levő kettős kötések száma nagymértékben befolyásolják a foszfolipidek fizikai és kémiai tulajdonságait, pl. a halmazállapotot. Azok a foszfolipidek, melyekben sok a telítetlen zsírsav, a biológiai környezet hőmérsékletén folyékonyak, a hosszúszenláncú telítettek pedig szilárdak. Feltehetően a foszfolipidek zsírsavrésze az adott környezeti hőmérsékleten biztosítja a membrán optimális folyékonyságát (STEIM és mtsai 1969).

Az olyan rendszerek, melyek képesek mind telített, mind telítetlen zsírsavakat nagy mennyiségben szintetizálni — membránjuk folyékonyságát közvetlenül a foszfolipidek zsírsavösszetételén keresztül szabályozzák (poikilotherm organizmusok és baktériumok).

Az állati sejtek a 2 vagy 3 kettős kötést tartalmazó esszenciális zsírsavakat nem képesek szintetizálni. Ezen membránok optimális folyékonyságát a bennük levő foszfolipidek a koleszterinnel közösen biztosítják (CHAPMAN 1969a, b, 1974, MENDELSON, 1972, BOGGS és HSIA 1972).

Koleszterin

A különböző eredetű (máj, vvs, mielin, stb.) plazmamembránokban a koleszterin és foszfolipidek molaránya közel egységnyi. A szubcelluláris membránok (mitokondrium, mikrozmák, mag) esetében a koleszterin: foszfolipid arány = 1 : 10. A bakteriális sejtmembránok koleszterint nem tartalmaznak (DEMEL és mtsai 1972a). A koleszterinen kívül az állati sejtmembránokban előfordulhat még 7-dehidrokoleszterin, lanoszterin és kolesztanol.

A koleszterin fő tömegében a sejtmembrán külső felületén helyezkedik el. A nagy felületi feszültség, melyet a nagy koleszterin koncentrációnak tulajdonítanak a vörösvérsejt membránban, feltételezhetően a bikonkáv alak fenntartásában is fontos tényezőként szerepel (MURPHY 1965).

A koleszterin molekula a membránban a foszfolipidek közül elsősorban a lecitinnel van szoros kapcsolatban, és hatását is a lecitinnel való kölcsönhatás útján fejti ki (CHAPMAN és mtsai 1969b, HUBBELL és Mc CONNELL 1971, DEMEL és mtsai 1972a, DEMEL és mtsai 1972b). A kölcsönhatást egyrészt a két molekula szénhidrogén lánc között fellépő kötőerő-, másrészt a koleszterin hidroxil csoportja és a lecitin foszforsav-oxigénje közt kialakuló H-híd biztosítja (SHAM és SCHULMAN 1967, DEMEL és mtsai 1972b, DE KRUYFF és mtsai 1973).

DE GIER és mtsai (1971), DEMEL és mtsai (1972a, b, c), CANDENHEAD és BEAN (1972) és HORTON és mtsai (1973) koleszterin-lecitin összetételű modell membránokon végzett kísérletekkel bebizonyították, hogy a lipid barrier permeálási tulajdonságai és a koleszterin felületesőkkentő és felületi feszültség növelő hatása nagymértékben függ a lecitinben levő zsírsavak lánc-hosszúságától, telítettségétől és a kettős kötések eloszlásától.

A sok telítetlen zsírsavat tartalmazó membránok lazább illeszkedésűek, könnyebben átjárhatók. Saját vizsgálatainkból azt a következtetést vontuk le, hogy a koleszterin fiziológiás antioxidásként viselkedik a vörösvérsejt membránban (BREUER és HOLLÁN 1975).

Glikolipidek

A szénhidrátok a sejtmembránban kovalensen kötődnek a membrán lipidekhez — ezek a glikolipidek, vagy a membrán proteinekhez ezek a glikoproteinek. A glikolipidek főként a plazmamembránokban fordulnak elő. Az emberi vörösvérsejt membrán 5%-ban tartalmazza. Jelentőségük azóta nőtt meg, mióta felfedezték, hogy a glikolipidek és glikoproteinek a vércsoport tulajdonságok hordozói. Számos glikolipid immunkémiai szempontból hapténként viselkedik.

A vércsoport tulajdonságot hordozó glikolipidek kinyerésével és szerkezetük felderítésével HAKOMORI és ANDREWS (1970) és KOSCIELAK és mtsai (1973) foglalkoznak.

A vörösvérsejt membránból többek között sikerült izolálni A, B, H (O) vércsoport tulajdonsággal, M, N antigén és influenza vírus receptor-aktivitással rendelkező glikolipideket és glikoproteineket (MARCHESI 1972, TILLACK és mtsai 1972, BENEDETTI 1973).

LLOYD és mtsai (1968) HAKAMORI és STRYCHARZ (1968) megállapították, hogy az A vércsoportban a terminális, nem-redukáló szénhidrát rész N-acetilgalaktózamin; a B vércsoportban ugyanezen részen a molekulának galaktóz található, míg a O(H) típusnál mindkét cukormolekula hiányzik.

Membrán lipid vizsgálatok

Az elmúlt tíz évben a membrán lipidek vizsgálatában alkalmazott új módszerek és ezen módszerekkel nyert eredmények jelentősen hozzájárultak a lipidek szerepének tisztázásához. A mesterséges lipid membrán vizsgálatok közül érdemes megemlíteni VAN DEENEN és mtsai (1972) szintetikus foszfolipidekkel és koleszterinnel végzett monolayer kísérleteit, melyek segítségével sok új információt nyertek a foszfolipidek tulajdonságaira vonatkozóan a levegő-víz határfelületen. MUELLER és mtsai (1965) kimutatták, hogy a természetes membránok fizikai tulajdonságai közül számos megegyezik a mesterséges foszfolipid kettősrétegek tulajdonságaival.

Nagy jelentőségűek BANGHAM és munkacsoportja (1968) által bevezetett lipozoma kutatások, amelyeket az utóbbi években széles körben használnak fel a fehérje—lipid, lipid—lipid kölcsönhatások vizsgálatában és a különböző membrán permeabilitási kísérletekben (TIEN 1974). A lipidek funkciójának tisztázására szolgálnak a membránkutatásban alkalmazott különböző fizikai módszerek is. A membrán lipidek röntgendiffrakciós vizsgálata (SHIPLEY 1973) termoanalitikai eljárások, spektroszkópiai módszerek (NMR, ESR, infravörös spektrofotometria) (CHAPMAN 1973), izotóp, fluoreszcens és egyéb jelölési módszerek (WALLACH 1972) mind értékes felvilágosítást adnak a lipidek elrendeződésére, halmazállapotára, szerkezetére és funkciójára vonatkozóan a biológiai membránokban.

IRODALOM

1. AHKONG, Q. F., FISCHER, D., TAMPION, W., LUCY, J. A.: *Biochem. J.* **136**, 147 (1973).
2. BANGHAM, A. D.: *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **18**, 29 (1968).
3. BENEDETTI, E. L., DUNIA, I., DIAWARD, A.: *Europ. J. Cancer* **9**, 263 (1973).
4. BOGGS, J. M., HSIA, J. C.: *Biochim. biophys. Acta* **290**, 32 (1972).
5. BRETSCHER, M. S.: *Nature (New Biol.)* **236**, (61) 11 (1972).
6. BREUER, J. H., HOLLÁN, S. R.: to be published.
7. CANDENHEAD, D. A., BEAN, K. E.: *Biochim. biophys. Acta* **290**, 43 (1972).
8. CHAPMAN, D.: *Lipids* **4**, 251 (1969a).
9. CHAPMAN, D.: *Biochim. biophys. Acta* **183**, 458 (1969b).
10. CHAPMAN, D.: in „Biological Membranes” ed. Chapman, D. Acad. Press, London vol. **2**, p. 91 (1973).

11. CHAPMAN, D.: *Thrombosis research* **4**, 537 (1974).
12. COLEMAN, R.: *Biochim. biophys. Acta* **300**, 1 (1973).
13. DE GIER, J., MANDERSLOOT, J. G., HUPKES, I. V., MC ELHANEY, R. N., VAN BEEK, W. P.: *Biochim. biophys. Acta* **233**, 610 (1971).
14. DE KRUYFF, B., DEMEL, R. A., SLATBOOM, A. I., VAN DEENEN, L. L. M., ROSENTHAL, A. F.: *Biochim. biophys. Acta* **307**, 1 (1973).
15. DEMEL, R. A., BRUCKDORFER, K. R., VAN DEENEN, L. L. M.: *Biochim. biophys. Acta* **255**, 311 (1972a).
16. DEMEL, R. A., GEURTS VON KESSEL, W. S. M., VAN DEENEN, L. L. M.: *Biochim. biophys. Acta* **266**, 26 (1972b).
17. DEMEL, R. A., BRUCKDORFER, K. R., VAN DEENEN, L. L. M.: *Biochim. biophys. Acta* **255**, 321 (1972c).
18. DODGE, J. T., PHILLIPS, G. B.: *J. Lipid Res.* **8**, 667 (1967).
19. FINEAN, J. B., COLEMAN, R.: *FEBS Symp.* **20**, 9 (1970).
20. GOLDMAN, S. S., ALBERS, R. W.: *J. Biol. Chem.* **248**, 867 (1973).
21. GORDESKY, S. E., MARINETTI, G. V.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **50**, 1027 (1973).
22. GORDESKY, S. E., MARINETTI, G. V.: *J. Membrane Biol.*
23. HAKOMORI, S. J., STRYCHARZ, G. D.: *Biochemistry (Wash.)* **7**, 1270 (1968).
24. HAKOMORI, S. J., ANDREWS, H. D.: *Biochim. biophys. Acta* **202**, 225 (1970).
25. HOLLÁN, S. R., BREUER, J. H.: *Acta med. Acad. Sci. hung.* **25**, 421 (1968).
26. HORTON, A. W., SCHUTT, A. R., MC CLURE, D. W.: *Biochim. biophys. Acta* **318**, 225 (1973).
27. HUBBEL, W. L., Mc CONNEL, H. M.: *J. Am. chem. Soc.* **93**, 314 (1971).
28. KOSCIELA, J., PIASEK, A., GORNIK, H., GARDAS, A., GREGOR, A.: *Eur. J. Biochem.* **37**, 214 (1973).
29. LLOYD, K. O., KABAT, E. A., LICERIO, E.: *Biochemistry* **7**, 2976 (1968).
30. LUCY, J. A.: *FEBS Letters* **40**, S105 (1974).
31. MARCHESI, V. T., TILLACK, T. W., JACKSON, R. L., SEGREST, J. P., SCOTT, R. E.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **69**, 1445 (1972).
32. MENDELSON, R.: *Biochim. biophys. Acta* **290**, 15 (1972).
33. MICHELL, R. H.: *Biochim. biophys. Acta* **415**, 81 (1975).
34. MUELLER, P., RÜDIN, D. O., TIEN, H. T., WESCOTT, W. C.: *Recent Prog. Surface Science* **1**, 379 (1964).
35. PHILLIPS, G. B., DODGE, J. T.: *J. Lipid Res.* **8**, 676 (1967).
36. POOLE, A. R., HOWELL, J. I., LUCY, J. A.: *Nature* **227**, 810 (1970).
37. ROUSER, G., NELSON, G. J., FLEISCHER, S., SIMON, G.: in „Biological membranes”, ed.: Chapman, D. Acad. Press. London p 5 (1968).
38. SHAH, D. O., SCHULMAN, J. H.: *J. Lipid Res.* **8**, 215 (1967).
39. SHIPLEY, G. G.: in „Biological Membranes” ed. Chapman, D., Acad. Press, London vol. **2**, p. 1 (1973).
40. TIEN, H.: „Bilayer lipid membranes” Marcel Dekter Inc., New York (1974). p. 448
41. TILLACK, T. W., SCOTT, R. E., MARCHESI, V. T.: *J. exp. Med.* **135**, 1209 (1972).
42. VAN DEENEN, L. L. M.: in „Regulatory Function of Biological Membranes” ed.: Jarnefelt, J. Elsevier, Amsterdam p. 72 (1968).
43. VAN DEENEN, L. L. M.: *Naturwissenschaften* **59**, 485 (1972).
44. WALLACK, D. F.: in „The plasma membrane” Springer-Verlag, New York p. 67 (1972).
45. WIRTZ, K. W. A.: *Biochim. biophys. Acta* **344**, 95 (1974).
46. ZWAAL, R. F. A., ROELOFSEN, B., COLLEY, C. M.: *Biochim. biophys. Acta* **300**, 159 (1973).