

UNTERSUCHUNGEN VON PHASENÜBERGÄNGEN IN PHOSPHOLIPIDEN BEI
EINWIRKUNG MEMBRANAKTIVER PHARMAKA MIT DTA UND FLUORESZENZ

U. Seydel, K. Brandenburg, B. Lindner, H. Moll

Forschungsinstitut Borstel, Abt. Biophysik

Phospholipide wie L- α -Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) sind wichtige Bestandteile von Zellmembranen. Transportphänomene durch die und in der Membran werden durch die Fluidität der Kohlenwasserstoffketten des Lipides beeinflusst. In Abhängigkeit von Kettenlänge und Anzahl der Doppelbindungen wird bei einer spezifischen Temperatur ein "mesomorpher" Phasenübergang beobachtet, der eine starke Änderung der Fluidität zur Folge hat: Es findet eine reversible Umwandlung zwischen einem fest-kristallinen und flüssig-kristallinen Zustand statt.

Der mesomorphe Phasenübergang wurde mit Hilfe von DTA und Fluoreszenzanalyse an DPPC-Vesikeln in An- und Abwesenheit von membranaktiven Pharmaka (z.B. Chlorphentermin) untersucht. Als Fluoreszenzproben wurden 1-Anilin-8-naphtalensulfonat (ANS) und N-phenyl-1-naphtylamin (NPN) verwendet.

Bei beiden Methoden ergibt sich mit zunehmender Wirkstoffkonzentration eine Abnahme der Phasenübergangstemperatur. Die kalorimetrische Messung zeigt eine Verbreiterung der endothermen peaks, die Enthalpie bleibt aber näherungsweise konstant. Die Auswertung der Messungen weist auf eine Wechselwirkung der Pharmaka mit der polaren Kopfgruppe der Phospholipide hin; dies hat wiederum eine Erhöhung der Fluidität der Lipide zur Folge. Diese und die Ergebnisse anderer Autoren zeigen darüberhinaus, daß eine Korrelation zwischen Pharmaka-Lipid-Wechselwirkung und den entsprechenden Verteilungskoeffizienten für das Lipid-Wassersystem besteht.

Mit den geschilderten Verfahren scheint die Möglichkeit zu bestehen, die Schädigung der Zellmembran - die mit einer erheblichen Veränderung des Stoffwechsels der Zelle verbunden sein kann- bei Einwirkung von Pharmaka zu erfassen .