Plasmamembran

Cholesterin als Modulator biologischer Zellmembranen

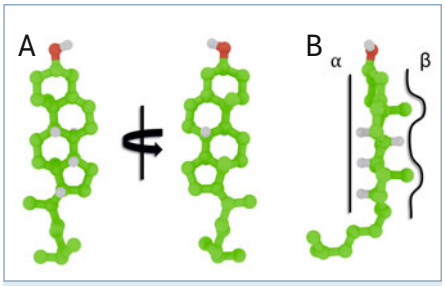
MARIUS F. W. TROLLMANN, RAINER A. BÖCKMANN
COMPUTATIONAL BIOLOGY, DEPARTMENT BIOLOGIE, UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Plasma membranes form the interface between cells and their environment. Rather than passive barriers, they act as dynamic regulatory platforms that shape cellular processes. Recent experimental and theoretical advances have revealed new insights into the organization and dynamics of complex membranes. In particular, cholesterol plays a central role in modulating membrane structure and physical properties.

DOI: 10.1007/s12268-026-2688-9
© The Author(s) 2026

Lipide bilden als Hauptbestandteil der Plasmamembran die grundlegende Barriere zwischen Zelle und Umgebung. Ihre Funktion geht jedoch weit über die einer passiven Barriere hinaus: In ihr verankerte Proteine vermitteln den gerichteten Stoffaustausch sowie die Signalübertragung und damit die Kommunikation der Zelle mit ihrer Umwelt. Zudem tragen Lipide selbst wesentlich zur Membranfunktion bei. Ihr Einfluss ergibt sich primär aus kollektiven Effekten, die durch die Membranzusammensetzung bestimmt werden und die physikalischen Eigenschaften der Membran definieren.

Eine zentrale Rolle nimmt dabei Cholesterin ein. Aufgrund seiner charakteristischen molekularen Struktur moduliert es mechanische Eigenschaften der Membran sowie die laterale Organisation und Dynamik komplexer biologischer Membranen. Dadurch wirkt Cholesterin sowohl indirekt als auch direkt über spezifische Protein-Cholesterin-Wechselwirkungen und ist damit an einer Vielzahl essenzieller zellulärer Prozesse beteiligt.



▲ **Abb. 1:** Struktur des Cholesterinmoleküls. **A**, Vorder- und Rückansicht. Die Hydroxylgruppe bildet die polare Kopfgruppe des Steroidgerüsts, während die kurze Alkylkette die hydrophobe Schwanzgruppe darstellt. **B**, Seitenansicht des Cholesterinmoleküls: Die α-Seite des Cholesterins ist sterisch glatt, während die β-Seite durch zwei Methylgruppen gekennzeichnet ist. Kohlenstoffatome sind grün dargestellt, Sauerstoffatome rot; polare und chirale Wasserstoffatome sind hellgrau eingefärbt.

Cholesterin-Struktur und -Vorkommen

Cholesterin gehört zur Stoffklasse der Steroide und weist eine Struktur auf, die sich von der typischer Phospholipide unterscheidet und eher Hormonen wie Testosteron oder Estradiol ähnelt (**Abb. 1A, B**). Es besteht aus einem tetrazyklischen Steroidgerüst aus drei Sechs- und einem Fünfring, einer kurzen hydrophoben Alkylkette sowie einer einzelnen polaren Hydroxylgruppe als Kopfgruppe. Zwei Methylgruppen am Steroidgerüst bedingen eine strukturelle Asymmetrie, die häufig als *glatte* (α) und *raue* (β) Molekülseite beschrieben wird.

Diese Asymmetrie begünstigt die Ausbildung von *Liquid-Ordered*-Domänen in Membranen, in denen Cholesterin und Sphingolipide angereichert sind. Der hohe Anteil an Kohlenwasserstoffstrukturen in Kombination mit der kleinen polaren Kopfgruppe verleiht Cholesterin eine ausgeprägte Hydrophobizität. Im Unterschied zu den meisten Phospholipiden kann Cholesterin daher ohne Beteiligung spezifischer Transportproteine auf biologisch relevanten Zeitskalen (μs) spontan zwischen den beiden Membranhälften (*Leaflets*) wechseln (*Flip-Flops*).

Im Gegensatz zu prokaryotischen Membranen ist Cholesterin ein charakteristischer Bestandteil eukaryotischer Zellmembranen. Vermutlich hängt seine molekulare Struktur eng mit der Evolution eukaryotischen Lebens zusammen und bietet funktionelle Vorteile. Etwa 90 % des zellulären Cholesterins befinden sich in der Plasmamembran, wo es typischerweise 30–40 mol% der Membranlipide ausmacht und damit zentral für deren physikalische Eigenschaften und Organisation ist.

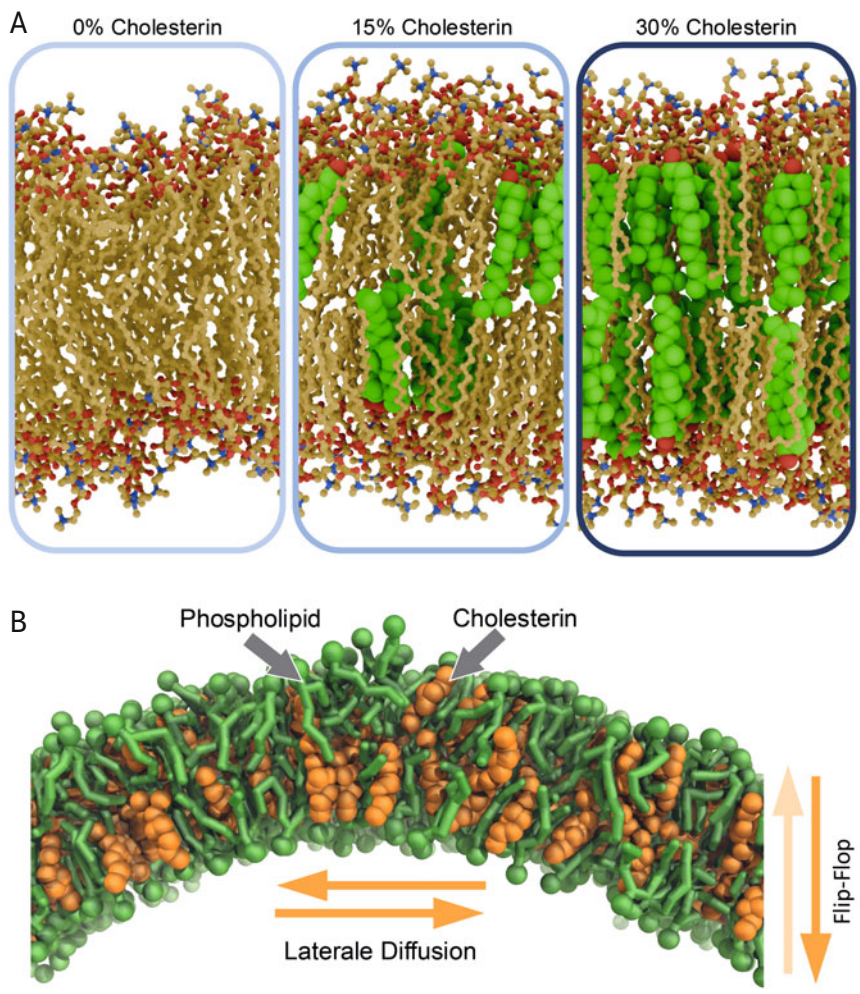
Einfluss von Cholesterin auf Membraneigenschaften

Die experimentelle Bestimmung physikalischer Eigenschaften der Plasmamembran lebender Zellen auf molekularer Skala ist nur eingeschränkt möglich. Entsprechend basieren viele biophysikalische Studien auf vereinfachten Modellsystemen mit wenigen Lipidkomponenten. Untersuchungen solcher Modellmembranen zeigen einen Kondensationseffekt von Cholesterin [1]: Mit zunehmendem Cholesteringehalt steigt die Membrandicke, während die Fläche pro Lipid abnimmt, weitgehend unabhängig vom Sättigungsgrad der Lipid-Alkylketten. Dieser Effekt ist in **Abbildung 2A** anhand atomistischer Molekülдynamik(MD)-Simulationen einer DPPC-Membran illustriert: Die dichtere Packung bei höherer Cholesterinkonzentration führt zu einer Streckung der Lipid-Alkylketten, die Membran wird dicker.

In einer umfassenden theoretischen Studie [2] konnte dieser Kondensationseffekt für unterschiedliche Lipidtypen reproduziert werden. MD-Simulationen mit Cholesterinkonzentrationen zwischen 0 und 40 mol% in Kombination mit gesättigten (DPSM, DPPC)

und ungesättigten Phospholipiden (POPC, einfach ungesättigt; DOPC, zweifach ungesättigt) zeigten konsistent eine cholesterinabhängige Lipidkondensation. Zudem erlaubten diese Simulationen die Klärung einer lang diskutierten Fragestellung der Membranbiophysik, nämlich ob Cholesterin Membranen versteift oder erweicht. Während die Zugabe von Cholesterin in gesättigten Membranen infolge der dichteren Lipidpackung und der erhöhten Membrandicke zu einer deutlichen Zunahme der Steifigkeit führt, bleibt die Elastizität in mehrfach ungesättigten Membranen (DOPC) unverändert oder nimmt sogar zu. Dies resultiert in der paradoxen Situation, dass ungesättigte Membranen unter Cholesterinzugabe dicker und weniger permeabel werden, gleichzeitig jedoch elastischer sein können.

Dieses Verhalten lässt sich durch die erhöhte laterale Diffusion sowie häufige Flip-Flop-Prozesse von Cholesterin in ungesättigten Membranen erklären (**Abb. 2B**). Da beide Prozesse auf ähnlichen Zeitskalen wie thermische Membranundulationen ablaufen, reichert sich Cholesterin dynamisch in Bereichen negativer Krümmung an. Ursache ist seine negative spontanen Krümmung, die aus der kleinen polaren Kopfgruppe resultiert. Die daraus entstehende Kopplung zwischen lokaler Cholesterinkonzentration und Membrankrümmung senkt die Krümmungsenergie und erhöht damit die effektive Flexibilität der Membran. In mehrfach ungesättigten Membranen kann dieses *Diffusional Softening* die strukturelle Versteifung durch den Kondensationseffekt überkompensieren. Entsprechend dürfte dieser Mechanismus bei Membran-Remodeling-Prozessen wie Endo- und Exozytose eine zentrale Rolle spielen.



▲ **Abb. 2:** Strukturelle und mechanische Effekte von Cholesterin in Lipidmembranen. **A**, Seitenansicht einer DPPC-Membran bei steigender Cholesterinkonzentration (DPPC beige, Cholesterin grün). **B**, Computermodell einer Membran aus ungesättigten Phospholipiden (grün). Bei Verbiegen der Membran wandert das Cholesterin (orange) in die innere, negativ gekrümmte Lipidschicht. Diese Beweglichkeit von Cholesterin führt dazu, dass die Membran weicher wird, sich also leichter verbiegen lässt.

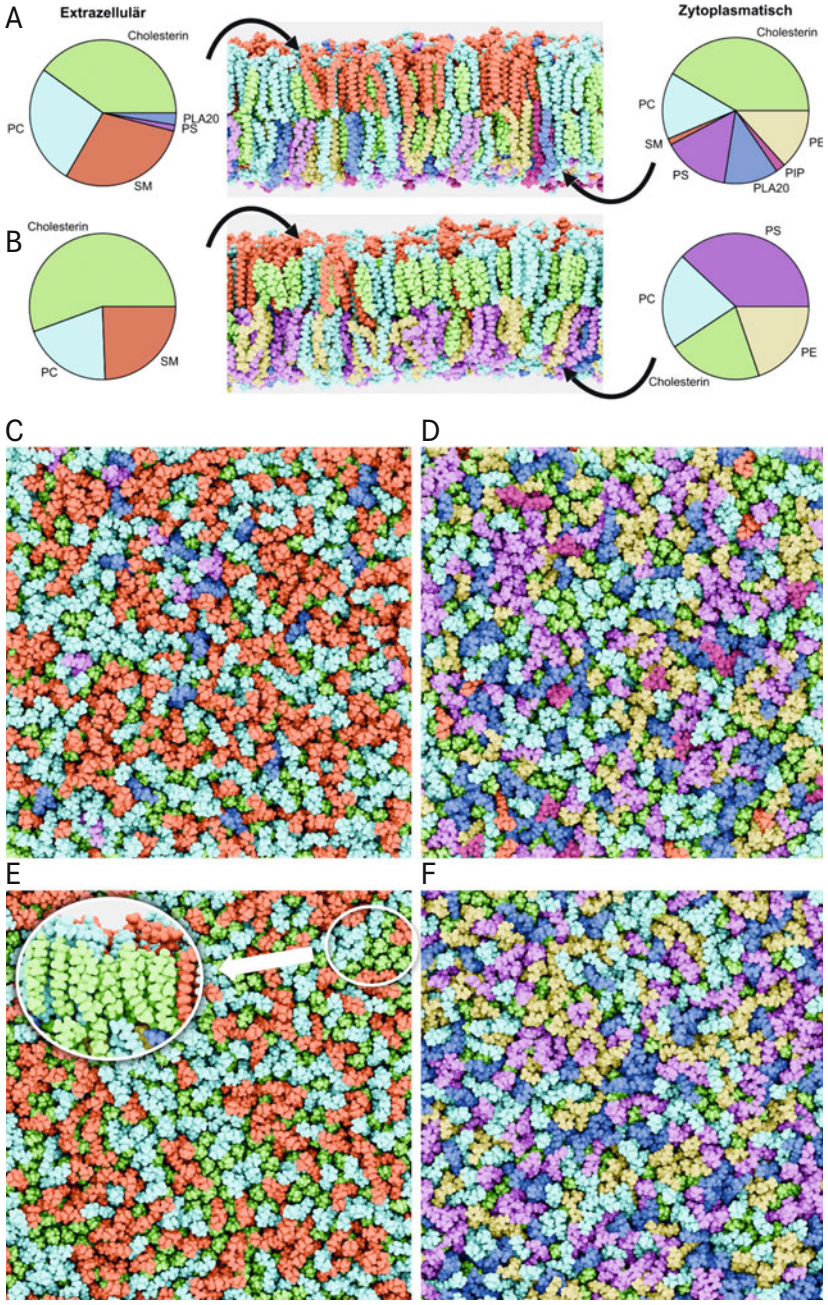
Heterogenität von (komplexen) Membranen

Eine weitere zentrale Eigenschaft biologischer Plasmamembranen ist ihre Heterogenität, die sich u. a. in einer asymmetrischen Lipidzusammensetzung der extrazellulären und zytoplasmatischen Membranhälfte widerspiegelt (**Abb. 3A**). Eine umfassende Lipidomanalyse der Erythrozyten-Plasmamembran [3] zeigte, dass das extrazelluläre Leaflet überwiegend aus Phosphatidylcholin (PC) und Sphingomyelin (SM) besteht (**Abb. 3A, C**), während das zytoplasmatische Leaflet neben PC vor allem Phosphatidylethanolamin (PE) sowie anionische Lipide enthält (**Abb. 3A, D**). Darüber hinaus unterscheidet sich der Sättigungsgrad der Lipid-Alkylketten deutlich zwischen beiden Leaflets: Lipide der zytoplasmatischen Membranhälfte sind im Mittel etwa doppelt so stark ungesättigt wie die der extrazellulären [3]. Es wird angenommen, dass eine derartige Asymmetrie ein charakteristisches Merkmal eukaryotischer Plasmamembranen darstellt.

Für die Cholesterinverteilung zwischen den Leaflets der Plasmamembran spielt neben der Lipidzusammensetzung die Lipiddichte in den jeweiligen Leaflets eine entscheidende Rolle. So stellt eine aktuelle Studie [4] die lange vertretene Annahme einer annähernd gleichen Lipidzahl in beiden Membranhälften infrage und deutet stattdessen auf eine um mehr als 50 % höhere Phospholipidzahl im zytoplasmatischen Leaflet hin (**Abb. 3B, E, F**). Für die mechanische Stabilität der Membran ist dabei offenbar eine entgegengerichtete, asymmetrische Verteilung von Cholesterin erforderlich [4]. Eine solche Lipid- und Cholesterinasymmetrie dürfte weitreichende Konsequenzen für physiologische Prozesse wie die Signalübertragung über oder entlang von Membranen haben. Die Auswirkungen auf physikalische Membraneigenschaften, insbesondere auf deren mechanische Stabilität, sind jedoch nur unzureichend verstanden. Simulationen zeigen, dass bereits bei moderater Lipidasymmetrie von etwa 30 % im extrazellulären Leaflet Cholesterinkonzentrationen nahe der Löslichkeitsgrenze erreicht werden und sich Cholesterin-Cluster auf der Nanometerskala ausbilden (vgl. Inset **Abb. 3E**), was darauf hindeutet, dass eine ausgeprägte Lipid- und

Cholesterinasymmetrie die Membranstabilität beeinträchtigen könnte.

Die vorgestellten Beispiele verdeutlichen die zentrale Rolle von Cholesterin für Struktur, Dynamik und Funktion biologischer Plasmamembranen. Trotz seiner vergleichsweisen einfachen molekularen Struktur führt das Zusammenspiel von Cholesterin mit einer Vielzahl unterschiedlicher Lipide und Membranproteine zu komplexen kollektiven Effekten, die nur unvollständig verstanden sind. Ein vertieftes molekulares und mechanistisches Verständnis zellulärer Prozesse an der Plasmamembran erfordert daher die systematische Aufklärung von Zusammensetzung, räumlicher Organisation und Asymmetrie von Lipiden und Cholesterin. Dies setzt verbesserte experimentelle Zugänge, weiterentwickelte theoretische und computergestützte Modellierungsansätze sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus. ■



▲ **Abb. 3:** Seitenansichten zweier Computermodelle komplexer Erythrozytenmembranen. Die Zusammensetzung basiert auf Daten von Lorent *et al.* [3] (**A**) bzw. Doktorova *et al.* [4] (**B**). Beide Modelle weisen eine asymmetrische Lipidverteilung zwischen der extrazellulären (oberes Leaflet) und der zytoplasmatischen (unteres Leaflet) Seite auf. Nach Lorent *et al.* [3] ist Cholesterin annähernd symmetrisch zwischen beiden Membranhälften verteilt, im Doktorova-Modell [4] asymmetrisch. **C–F**, Draufsicht auf die extrazelluläre und zytoplasmatische Seite der Erythrozytenmembran, symmetrisch (C, D) und asymmetrisch (E, F) in der Lipidverteilung. E zeigt zusätzlich eine vergrößerte Seitenansicht eines Cholesterinclusters in der extrazellulären Membranenhälfte mit der Zusammensetzung von Doktorova et al. [4].

Literatur

[1] Hung WC, Lee TM, Chen FY at al. (2007) The condensing effect of cholesterol in lipid bilayers. Biophys J 92: 3960–3967
[2] Pöhnl M, Trollmann MFW, Böckmann RA (2023) Nonuniversal impact of cholesterol on membranes mobility, curvature sensing and elasticity. Nat Commun 14: 8038
[3] Lorent JH, Levental KR, Ganesan L et al. (2020) Plasma membranes are asymmetric in lipid unsaturation, packing and protein shape. Nat Chem Biol 16: 644-652
[4] Doktorova M, Symons JL, Zhang X et al. (2025) Cell membranes sustain phospholipid imbalance via cholesterol asymmetry. Cell 188: 2586–2602.e24

Funding: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Rainer Böckmann
Computational Biology
Department Biologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Staudtstraße 5
D-91058 Erlangen
rainer.boeckmann@fau.de

AUTOREN

Marius Trollmann
2016–2021 Studium *Integrated Life Sciences* an der Universität Erlangen-Nürnberg. Seit **2021** Doktorand im Bereich der theoretischen Biophysik unter Anleitung von Prof. Dr. R. A. Böckmann, mit Schwerpunkt auf der Simulation von Peptid-Lipid-Interaktionen und Lipidnanopartikeln. Seit **2021** zudem Liaison Scientist am NHR@FAU.

Rainer Böckmann
1990–1998 Physikstudium. **2002** Promotion am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. **2002–2003** PostDoc am Max-Planck-Institut in Göttingen und **2003–2005** an der Universität Zürich, Schweiz. **2005–2009** Gruppenleiter am Zentrum für Bioinformatik in Saarbrücken. Seit **2009** Professor für Computational Biology am Department Biologie, Universität Erlangen-Nürnberg.