

Protein-Ligand-Wechselwirkungen als Grundlage der Arzneistoffwirkung

4

Für den gezielten Entwurf eines Arzneistoffs gilt es zunächst die Frage zu beantworten: **Wie wirkt überhaupt ein Arzneistoff?** Wie findet Aspirin® die Kopfschmerzen, warum senkt ein Betablocker den Blutdruck, wo greift ein Calciumantagonist an, wie wirkt Cocain, wie verhindern Sulfonamide die Vermehrung von bakteriellen Krankheitserregern? Ein Wirkstoff muss, um seine Wirkung zu entfalten, im Körper an ein ganz bestimmtes Zielmolekül binden. Meistens handelt es sich dabei um ein Protein, aber auch Nucleinsäuren in Form von RNA und DNA können Zielstrukturen für Wirkstoffe sein. Die wichtigste Voraussetzung für die Bindung ist zunächst, dass der Wirkstoff die richtige Größe und Gestalt aufweist, um optimal in eine Vertiefung an der Oberfläche des Proteins, die Bindetasche, hineinzupassen. Darüber hinaus ist es aber auch notwendig, dass die Oberflächeneigenschaften von Ligand und Protein zueinander passen, damit sich spezifische Wechselwirkungen ausbilden können. Emil Fischer verglich 1894 die genaue Passform eines Substrats für das Katalyse-Zentrum eines Enzyms mit dem Bild von **Schlüssel und Schloss**. Paul Ehrlich formulierte 1913 »*Corpora non agunt nisi fixata*«, wörtlich übersetzt „die Körper wirken nicht, wenn sie nicht gebunden sind“. Damit wollte er ausdrücken, dass Arzneistoffe, die Bakterien oder Parasiten abtöten sollen, von diesen „fixiert“, d. h. an ihre Strukturen gebunden werden müssen. Beide Konzepte bildeten den Ausgangspunkt rationaler Arzneistoffforschung. Im weitesten Sinne gelten sie auch heute noch. Ein Arzneistoff muss nach der Einnahme an seinen Wirkort gelangen und dort mit einem **biologischen Makromolekül** in Wechselwirkung treten. Spezifische Wirkstoffe haben eine hohe Affinität zu einer Bindestelle dieses Makromoleküls und ausreichende Selektivität. Nur so entfalten sie die gewünschte biologische Wirkung weitgehend ohne Nebenwirkungen.

Die wichtigsten Begriffe, die mit der Wirkung von Arzneistoffen zusammenhängen, sind in Tabelle 4.1 in kurzen Definitionen aufgelistet. Im Detail werden die-

se Begriffe an exemplarischen Vertretern von Zielstrukturen für eine Arzneistoffwirkung in den Kapiteln 22–32 beschrieben. Oft wirken Arzneistoffe als Inhibitoren von Enzymen bzw. als Agonisten oder Antagonisten von Rezeptoren. Enzyminhibitoren und Rezeptorantagonisten besetzen eine Bindestelle und verhindern so die Anlagerung eines Substrats oder eines endogenen Rezeptorliganden. Agonisten weisen eine zusätzliche Qualität auf, die so genannte **intrinsische Wirkung**. Sie hat zur Folge, dass der Rezeptor eine dreidimensionale Struktur einnimmt, die in Form eines nachgeschalteten Prozesses eine Antwort auslöst.

Obwohl Ionenkanäle, Poren und Transportersysteme im weitesten Sinn ebenfalls Rezeptoren oder Enzyme sind, behandelt man sie als eigenständige Gruppen. Oft wird die Bezeichnung „**Rezeptor**“ sehr ungenau verwendet, als übergeordneter Begriff für jedes biologische Makromolekül, das mit einem Arzneistoff in Wechselwirkung tritt.

Biomoleküle kommunizieren häufig untereinander über die Erkennung und Ausbildung großer gemeinsamer Kontaktflächen. Über solche Kontakte verlaufen beispielsweise der primäre Angriff und die anschließende Aufnahme von Viren, Bakterien und Parasiten in Wirtszellen. Viele Zellen bekommen durch die Bindung eines Makromoleküls an einen Oberflächenrezeptor ein Signal vermittelt. Auch das Rollverhalten von Erythrozyten in Blutgefäßen wird über solche Rezeptoren an Zelloberflächen gesteuert. Diese Systeme werden zunehmend für die Arzneistofftherapie erschlossen (Kapitel 31), wobei häufig auch makromolekulare Wirkstoffe, so genannte „*biologicals*“ oder Biopharmaka (Kapitel 32) als Therapeutika Einzug in den Arzneischatz finden.

wurde in der Gruppe von Steven Fesik diese Methode entwickelt. Sie ist unter dem Begriff „*SAR-by-NMR*“ bekannt geworden und wird für die Leitstruktursuche und Optimierung eingesetzt. Für die Matrixmetalloproteinase Stromelysin (Abschnitt 25.6) konnte mit dieser Methode ein nanomolarer Inhibitor gefunden werden. Zunächst wurde eine potente Gruppe gesucht, die an das Zinkion im katalytischen Zentrum dieser Protease binden kann. Mit Acetohydroxamsäure **7.1** wurde ein solches Molekül entdeckt, das mit $K_d = 17 \text{ mM}$ zwar schwach, aber spezifisch bindet (Abb. 7.7). Nach Auffinden dieses Liganden wird die

Bindestelle am Zinkion damit gesättigt. Die weiteren NMR-Messungen konzentrieren sich auf die Suche nach einem Liganden für die benachbarte S_1' -Bindetasche. Dazu wurde eine kleinere Bibliothek von Heteroarylphenyl- und Biphenylderivaten eingesetzt. Als ein Treffer erwies sich 4-Cyano-4'-hydroxy-biphenyl **7.2**. Auf der rechten Seite in Abb. 7.7 sind die beiden Liganden in der Bindetasche gezeigt. Die Auswertung in der Strukturdaten ergab, dass der hydroxylierte Phenylring in räumlicher Nähe zur Methylgruppe der Acetohydroxamsäure bindet. Daher lag es auf der Hand, beide Fragmente zu verknüpfen. Als Brücke

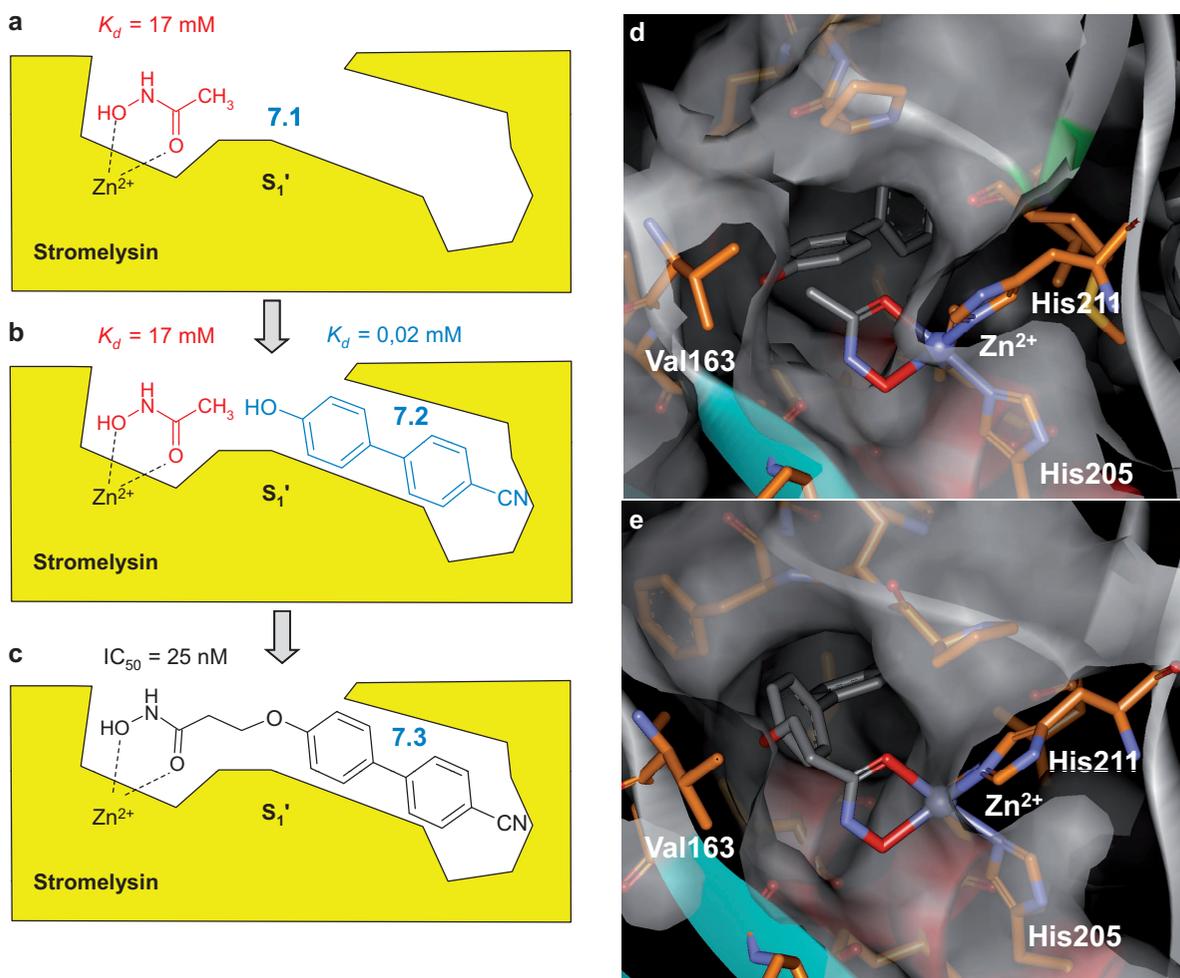


Abb. 7.7 Bei der „*SAR-by-NMR*“-Methode wird in großen, komplexen Mischungen nach kleinen, schwach affinen Liganden eines Proteins, hier Stromelysin, gesucht. Man verwendet dazu ¹⁵N-markierte Proteine und vermisst so genannte ¹⁵N-¹H-HSQC-Spektren. Macht sich ein Ligand wie Acetohydroxamsäure **7.1** durch spezifische Verschiebung einiger Resonanzen von Aminosäuren bemerkbar, die in die Bindetasche ragen, so kann daraus seine Bindungsgeometrie ermittelt werden (a, d). Anschließend sättigt man die Bindestelle mit diesem Liganden. Mit weiteren NMR-Messungen wird jetzt nach anderen Liganden für benachbarte Bindestellen gesucht. Diese verraten sich durch Verschiebung der Resonanzen räumlich benachbarter Aminosäuren. So wurde 4-Cyano-4'-hydroxy-biphenyl **7.2** als Treffer entdeckt (b, d). Chemische Verknüpfung der beiden Treffer **7.1** und **7.2** mit einer CH₂-CH₂-O-Brücke ergab mit **7.3** einen nanomolaren Inhibitor der Protease Stromelysin (c, e). 

Die Optimierung der Leitstruktur

8

Eine Leitstruktur ist erst der Anfang auf dem Weg zum Arzneistoff. In einem meist langwierigen, iterativen Prozess müssen die Wirkstärke, Spezifität und Wirkdauer optimiert, die Nebenwirkungen und die Toxizität minimiert werden. Jede Änderung der chemischen Struktur einer Substanz ändert ihre 3D-Struktur, die physikalisch-chemischen Eigenschaften und das biologische Wirkspektrum. Der isostere Ersatz von Atomen oder Gruppen, die Einführung hydrophober Bausteine, das Zerschneiden von Ringen bzw. die Einbindung flexibler Molekülteile in cyclische Strukturen und die Optimierung des Substitutionsmusters sind nur einige Möglichkeiten zur gezielten strukturellen Abwandlung einer Leitstruktur.

Kreativität und Glück sind immer noch wichtige Voraussetzungen für den Erfolg in der Arzneimittelforschung. Trotzdem gibt es einen über die Jahrzehnte gewachsenen Schatz an Erfahrung, der beim Prozess der rationalen Optimierung außerordentlich hilfreich ist. Gerade hier können die computergestützten Methoden ihre volle Leistungsfähigkeit ausspielen. In den Abschnitten dieses Kapitels werden einige generelle Überlegungen und Ansätze der Wirkstoffoptimierung präsentiert. Die Diskussion der struktur- und computergestützten Optimierung von Leitstrukturen erfolgt in den Kapiteln 17 und 20, Beispiele für Anwendungen in unterschiedlichen Indikationen werden in den Kapiteln 23–32 vorgestellt.

8.1 Strategien der Wirkstoffoptimierung

Die Optimierung von Wirkstoffen folgt einem Prozess, der sich am besten mit den Worten des Philosophen Sir Karl Popper charakterisieren lässt:

»Die Wahrheit ist objektiv und absolut. Aber wir können niemals sicher sein, dass wir sie gefunden haben. Unser Wissen ist immer Vermutungswissen. Un-

sere Theorien sind Hypothesen. Wir prüfen auf Wahrheit, indem wir das Falsche ausscheiden« (Objective Knowledge, 1972).

Dementsprechend folgt die Optimierung der Wirkstärke einer Verbindung einer Arbeitshypothese, und in einem iterativen Prozess aus Versuch und Irrtum wird diese Hypothese verfeinert. Die ermittelten Daten über die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung dienen dem Entwurf neuer Strukturen. Diese werden synthetisiert und getestet und die Arbeitshypothese gegebenenfalls modifiziert. Im negativen Fall wird sie verworfen und eine neue Hypothese erstellt, die mit den biologischen Daten in Einklang steht.

Bei der Struktur eines Wirkstoffs unterscheidet man zwischen dem

- eigentlichen **Pharmakophor** (Abschnitte 8.7 und 17.1), der für die spezifische Bindung verantwortlich ist und bei dem eine chemische Variation meist nur in relativ engen Grenzen erfolgen kann,
- zusätzlichen Gruppen („**Haftgruppen**“), die höhere Affinität und damit höhere biologische Aktivität bewirken,
- weiteren Gruppen, die nicht die Bindung, sondern nur die **Lipophilie** des Moleküls und damit den **Transport und die Verteilung** im biologischen System beeinflussen (Kapitel 19), und
- Gruppen, die erst abgespalten oder modifiziert werden müssen, um im Organismus die **eigentliche Wirkform freizusetzen** (Kapitel 9).

Die wichtigsten Schritte bei der **Optimierung einer Leitstruktur** sind die gezielte Änderung der Gestalt und Form, d.h. der dreidimensionalen Struktur und/oder der physikochemischen Eigenschaften. Einzelne Schritte auf diesem Weg sind u. a.

- Änderung der Lipophilie und der elektronischen Eigenschaften durch Einführung oder Entfernung hydrophober bzw. hydrophiler Gruppen,

Konformationsanalyse

16

Schon beim Zusammenstecken eines mechanischen Molekülmodells lässt sich feststellen, dass man um einzelne Bindungen Drehungen ausführen kann. Man gibt dem Molekül dabei eine andere Gestalt, oder wie der Chemiker sagt, man überführt es in eine andere **Konformation**. In einem realen Molekül sind die Drehungen um diese Bindungen nicht völlig frei. Sie unterliegen einem Potenzial, das Molekül „rastet“ während der Drehungen bei bestimmten Winkeln in energetisch günstigen Lagen ein. Den einfachsten Fall stellt *n*-Butan dar (Abb. 16.1). Der zentrale **Torsionswinkel** gibt die relative Stellung der beiden Bindungen zu den Methylgruppen an. Dreht man *n*-Butan aus der „*trans*“-Lage bei 180° heraus, so stehen bei 120° und 240° eine Methylgruppe am „vorderen“ und

ein Wasserstoffatom am „hinteren“ Kohlenstoff auf Deckung (engl. *eclipsed*). Sie kommen sich nahe, daher ist diese Geometrie aus sterischen Gründen ungünstig. Bei 60° und 300° stehen die Reste wieder auf Lücke, eine gestaffelte, energetisch günstigere Situation ist erreicht (engl. *staggered*). Durch die räumliche Nachbarschaft der Methylgruppen, die jetzt, wie man sagt, „*gauche*“ zueinander stehen, ist diese Geometrie aber etwas ungünstiger als die „*trans*“-Anordnung. Noch ungünstiger wird die Situation, wenn die beiden Methylgruppen „hintereinander“ auf Deckung stehen (0°, 360°). Drehungen um die Bindungen zu den endständigen Methylgruppen beeinflussen die Konformationsenergie nur geringfügig.

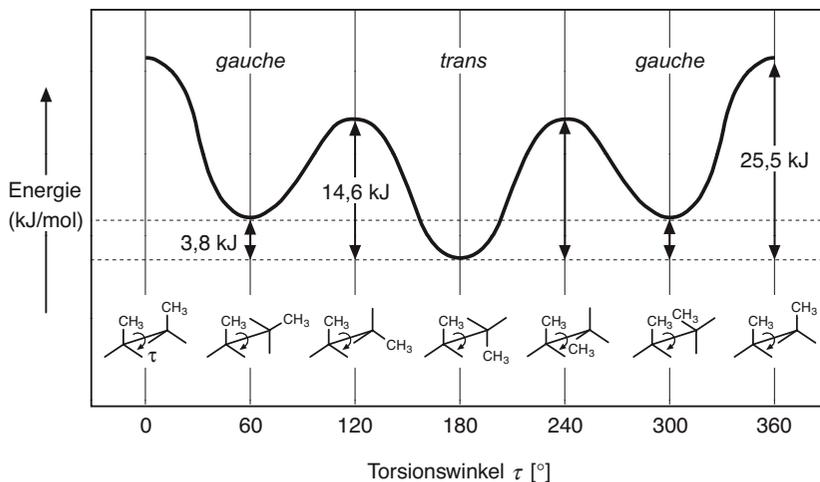


Abb. 16.1 Butan, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, besteht aus einer linearen Kette von vier Kohlenstoffatomen. Stehen bei Drehungen um die zentrale C-C-Bindung die beiden terminalen Methylgruppen auf Deckung, so beträgt der Torsionswinkel der mittleren Bindung 0°. Bei 60° halbiert die Bindung zur „hinteren“ Methylgruppe den Winkel zwischen „vorderer“ Methylgruppe und einem Wasserstoff. Diese Situation bezeichnet man als *gauche*-Anordnung. Bei 120° befinden sich eine Methylgruppe und ein Wasserstoffatom auf Deckung zueinander. Bei 180° stehen sich die endständigen Methylgruppen gegenüber. Hier ist die energetisch günstigste Lage, die *trans*-Anordnung, erreicht. Von nun an verläuft die Drehung spiegelsymmetrisch, um nach 360° wieder bei der Ausgangslage zu enden. Die Anordnung bei 120° und 240° ist gegenüber der Anordnung bei 180° energetisch um 14,6 kJ/mol ungünstiger. Die *gauche*-Anordnungen bei 60° und 300° stellen relative oder lokale Minima dar. Sie liegen um 3,8 kJ/mol höher als das globale Minimum bei 180°. Die Geometrie bei 0° und 360° ist am ungünstigsten und liegt um 25,5 kJ/mol höher. Will man mit einem Minimierungsverfahren, das nur „bergab“ laufen kann, die drei Minima der Potenzialkurve erreichen, so kann man beispielsweise bei den Punkten 110°, 130° und 350° starten.

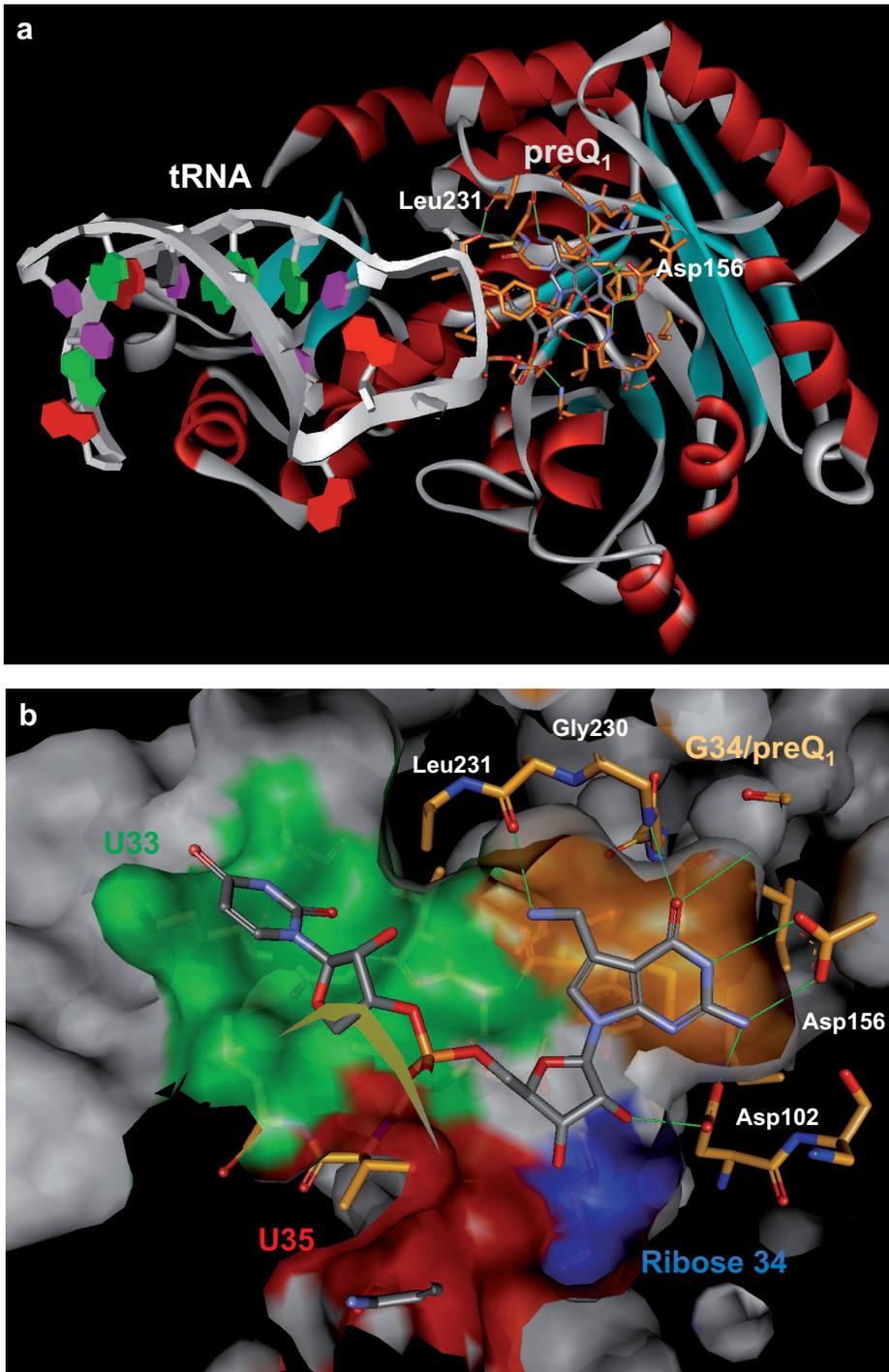


Abb. 21.2 Kristallstruktur der TGT mit einem Ausschnitt aus der tRNA. Das Protein nimmt eine TIM-Barrel-Faltung an. Die tRNA bindet nahe dem katalytischen Zentrum mit den Basen U33, G34, U35 an das Protein, wobei die auszutauschende Base in Position 34 vollständig aus dem tRNA-Molekül herausgeklappt wird (a). Auf der rechten Seite ist ein Blick in die Bindetasche zu sehen (b). Die bereits eingebaute modifizierte Base preQ₁ wird in der Guanin-Erkennungstasche (orange) durch Asp 156, Asp 102, Gly 230 und Leu 231 in Position gehalten. Der Ribosebaustein orientiert sich in eine kleine hydrophobe Tasche (blau). Die in der Sequenz voranstehende Base Uracil 33 legt sich die den grün markierten Teil der Bindetasche, wogegen der nachfolgende Uracil 35-Rest in dem rot angezeigten Bindebereich zu liegen kommt. 

Wie wirken Arzneistoffe: Angriffspunkte für eine Therapie

22

Wie viele Angriffspunkte bestehen für eine Arzneimitteltherapie? Es gibt Abschätzungen, die von derzeit etwa **500 Zielstrukturen** oder Targets ausgehen, an denen die heute im Handel befindlichen Arzneimittel ihre Wirkung entfalten. Optimistische Prognosen behaupten, dass diese Zahl vielleicht um den Faktor 10 zu steigern wäre. Doch ist auch diese Anzahl immer noch klein gegen die Vielfalt von Proteinen, die in unserem Organismus eine Rolle spielen. Die Aufklärung unseres Genoms ist abgeschlossen. Wir wissen, dass die Anzahl unserer Gene mit ca. 25 000 weit geringer ausfällt als dies ursprünglich angenommen wurde (Abschnitt 12.3). Die Zahl **relevanter Proteine**, für die diese Gene codieren, ist deutlich größer, u. a. wegen der vielfältigen **posttranslationalen Modifikationen** und des **alternativen Spleißens**, die eine Aufzäherung der Geninformation auf mehrere Proteinvarianten bedingen. Unser Genom ist somit kartiert, aber wissen wir bereits, welche Funktion hinter dem einzelnen Gen steht? Wie lassen sich aus dieser Flut von Sequenzinformationen Aussagen zu Proteinen, deren Funktion und möglicher Rolle in einem Krankheitsgeschehen ableiten? Für viele der im Genom entdeckten Proteine kann heute aufgrund von Sequenzvergleichen angegeben werden, zu welcher Proteinfamilie sie gehören. Dennoch wartet ein nicht zu vernachlässigender Teil der Erbinformation noch auf seine Annotierung. Damit ist ein erster Schritt getan. Doch wie sieht die Raumstruktur der Proteine aus, für die diese Sequenzen stehen? Welche Liganden werden von diesen Proteinen erkannt und welche biochemische Funktion übernehmen sie in unserem Organismus? Die **biochemische Funktion**, d. h. die Zuweisung, ob ein Protein z. B. eine Protease, einen Ionenkanal oder einen Transporter darstellt, gibt noch lange keine Auskunft darüber, welche **systemische Aufgabe** das Protein für Funktionsabläufe in einer Zelle oder in einem gesamten Organismus übernimmt. Die Raumstruktur eines Proteins ist verantwortlich für dessen Funktion. Deshalb werden intensiv die Strukturen der Proteine in unserem Genom aufgeklärt. Es ist das Ziel, den Strukturraum aller Pro-

teine möglichst gut zu kartieren. Dann könnte es gelingen, für jede entdeckte Sequenz eine räumlich aufgeklärte und ausreichend homologe Referenzstruktur zu finden, die einen erfolgreichen Modellbau ermöglicht. Es ist schon heute gelungen, für einige Genfamilien die Strukturen aller Mitglieder dieser Familie aufzuklären. Somit ist es nur eine Frage der Zeit, bis wann wir über die Raumstrukturen aller relevanten Proteine verfügen. Der Weg dahin mag zwar noch weit und beschwerlich sein, er ist aber klar vorgezeichnet. Wird dies den Markt an potenziellen Arzneimitteln revolutionieren und ganz neuartige Therapieansätze ermöglichen? In den Abschnitten 11.4 und 12.4 ist beschrieben worden, was der Chemische Raum aller denkbaren Wirkstoffmoleküle und der Biologische Raum aller möglicherweise krankheitsrelevanten Proteine enthält. Das Wirkstoffdesign versucht, beide Räume miteinander zu vereinen. Für die Schnittmenge beider Räume sind Moleküle als Kandidaten für potenzielle Wirkstoffe zu finden.

22.1 Das „druggable“ Genom

Im Jahre 2002 haben Andrew Hopkins und Colin Groom eine Zusammenstellung veröffentlicht, die den derzeitigen **Arzneimittelmarkt** genauer beleuchtet (Abb. 22.1). Da zurzeit etwa 20 Arzneistoffe pro Jahr neu in den Markt eingeführt werden, beobachten wir im Augenblick nur sehr geringe Veränderungen dieses Angebots. Etwa die Hälfte der heutigen Arzneimittel hemmen Enzyme. Weitere 30 % beeinflussen das Verhalten von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs). Etwa 7 % entwickeln ihre therapeutische Bedeutung an Ionenkanälen und jeweils 4 % beeinflussen Transporter, nucleäre Hormonrezeptoren oder andere Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, Interleukine oder Peptide ähnlich dem Insulin. Dann verbleibt noch ein kleiner Teil, der an zelloberflächen-exponierte Integrine bindet oder die DNA beeinflusst. Diese Marktanteile decken sich aber keinesfalls mit

Hemmstoffe für Transferasen

26

Ende der 1970er-Jahre erhärtete sich die Erkenntnis, dass Proteine nicht einfach nur im Ribosom übersetzt und synthetisiert werden, sondern dass eine der Translation nachgeschaltete Veränderung stattfinden kann. Neben einer Glycosylierung beobachtet man vor allem das Anfügen von Phosphatgruppen an Alkoholgruppen, die in Serin, Threonin und Tyrosinresten vorkommen. Später hat man noch erkannt, dass auch Histidin phosphoryliert werden kann. Es zeigte sich, dass der Phosphorylierungsgrad eines Proteins in der Zelle im Verlauf der Zeit dramatische Veränderungen durchlaufen kann. Die zelluläre Reproduktion erwies sich als stark von diesen Änderungen abhängig. Somit lag es auf der Hand, die Phosphorylierung mit intrazellulären Signalvorgängen in Zusammenhang zu bringen. Als Quelle für die zu übertragenden Phosphatgruppen konnte ATP ermittelt werden. Doch lässt sich die Bindung zwischen den Phosphatgruppen des ATPs nicht so einfach auf die Alkohol- bzw. Phenolgruppe einer Aminosäure übertragen. Diese Reaktion ist in wässrigem Medium kinetisch zu langsam. Daher hat die Natur effiziente Katalysatoren für diese Aufgabe entwickelt: die Proteinkinasen. Umgekehrt ist das Abspalten einer Phosphatgruppe von einer phosphorylierten Aminosäure unter physiologischen Bedingungen ebenfalls ein sehr langsamer Vorgang. Auch er braucht effiziente Enzyme, und dafür stehen die Phosphatasen bereit. Somit ist die Proteinphosphorylierung ein reversibler Prozess, der in beiden Richtungen durch die genannten Enzymklassen „geschaltet“ wird (Abb. 26.1). Obwohl diese Enzyme eine sehr generelle Reaktion katalysieren, sind sie doch in ihrer Substraterkennung sehr spezifisch. Nur so können sie Signalprozesse präzise steuern und regeln sowie Proteine in ihrer Funktion ein- und ausschalten.

Damit ist die Palette posttranslationaler Modifikationen noch lange nicht erschöpft. Jedes neu synthetisierte Protein trägt an seinem N-Terminus ein Formylmethionin. Zunächst wird diese Formylgruppe durch eine Deformylase (Abschnitt 25.9) abgespalten, bevor eine Methionylaminopeptidase bei vielen Proteinen auch den am Anfang der Peptidkette stehenden Methionin-Rest entfernt. Das Anfügen von Zucker-

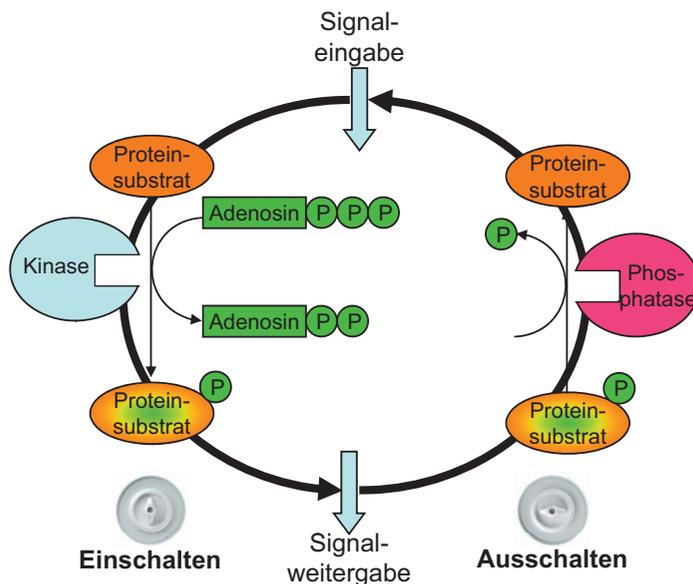


Abb. 26.1 Posttranslationale Phosphorylierungen von Proteinen sind entscheidend für das Schalten intrazellulärer Signalvorgänge, z. B. ist die zelluläre Reproduktion stark von diesem Vorgang abhängig. Von ATP (grün) wird eine Phosphatgruppe P auf die Alkoholfunktion von Serin, Threonin oder Tyrosin übertragen. Diese Aufgabe des Einschaltens einer Proteinfunktion übernehmen Kinasen. Umgekehrt können Phosphatgruppen durch eine Phosphatase wieder von einer phosphorylierten Aminosäure abgespalten werden. Die Proteinfunktion wird über diesen Schritt wieder ausgeschaltet.

Liganden für Kanäle, Poren und Transporter

30

Die Zelle ist die kleinste strukturelle und funktionelle Einheit aller Lebewesen. Einzeller bestehen nur aus einer einzigen solchen Einheit. Bei komplexen Organismen wie dem Menschen kommen 10^{13} – 10^{14} Zellen zusammen. **Zellen** sind aufgrund ihres Aufbaus zum **Stoffwechsel** befähigt. Sie besitzen eine komplexe Architektur, die direkt mit ihrer Funktion im Zusammenhang steht. Wegen des hohen **Grads der Zelldifferenzierung** in höher entwickelten Organismen kann man nicht von einer typischen repräsentativen Zelle sprechen. Alle Zellen sind mit einer Membran umgeben. Sie sorgt dafür, dass die Zellen eine eigenständige abgeschlossene Einheit darstellen. Über diese Membran müssen Signale vermittelt werden. Systeme, die dieser Aufgaben nachkommen, wurden in den Kapiteln 28 und 29 besprochen. Aber auch Stoffaustausch muss möglich sein, damit die Zelle mit den für ihre Funktion entscheidenden Substanzen versorgt wird. Der selektiven Durchlässigkeit der Membran kommt somit eine besondere Bedeutung zu. Amphiphile Stoffe können selbst passiv durch die Membran diffundieren. Beispielsweise besitzen die in Kapitel 28 diskutierten Steroidhormone diese Eigenschaft. Polare Verbindungen wie Aminosäuren, Peptide oder Zucker überwinden die Membran nicht auf passivem Weg, sie sind aber für die Versorgung der Zelle essenziell. Daher verfügen die Zellen über spezielle **Transporter**, die teilweise hoch selektiv, teilweise aber auch mit erstaunlicher Promiskuität arbeiten. Da der Substanztransport der polaren Verbindungen in aller Regel gegen Konzentrationsgradienten erfolgt, gelingt dies nur unter Einsatz von Energie. Die Natur koppelt dazu die Aufgabe eines solchen Transporters an eine energieliefernde Reaktion. In biologischen Systemen dient dazu in erster Linie die Hydrolyse der Triphosphat-Einheit im ATP.

Einer anderen Gruppe geladener Teilchen, den **Ionen**, kommt zur Steuerung und Schaltung von Zellen eine fundamentale Bedeutung zu. Ohne spezielle Proteinsysteme können auch sie die Membran nicht überwinden. Liegen im Zellinneren und auf der Zellaußenseite unterschiedliche Konzentrationen einer

Ionensorte vor, so bedingt dies eine **elektrochemische Potenzialdifferenz** über die Membran. Veränderungen der Membranpermeabilität für Ionen spielen bei der Erregung und Reizleitung von Zellen eine entscheidende Rolle. Vor allem Nerven- und Muskelzellen reagieren auf solche Reize mit einer spezifischen Veränderung ihres Zustands. Beispielsweise bestimmt die Kontraktion von Muskelzellen den Herzschlag. Nervenzellen leiten Erregungen über kürzere oder weitere Strecken und dienen so im Zentralnervensystem der Informationsverarbeitung.

Das Einstellen bzw. Aufrechterhalten von Konzentrationsgefällen der beteiligten Ionen über die Membran machen den Transport dieser Ionen über die Membranbarriere erforderlich. Zunächst sind es die **Ionenpumpen**, die einen elektrochemischen Konzentrationsgradienten über die Membranbarriere aufbauen. Sie arbeiten relativ langsam und verbrauchen Energie. Daher ist ihre Funktion, wie oben beschrieben, an eine energieliefernde Reaktion gekoppelt. Ionenpumpen erreichen eine Transportrate von 10^2 – 10^4 Teilchen pro Sekunde. Ihre Belegungsdichte in der Membran ist zwar mit ca. 10^3 – 10^5 Molekülen pro μm^2 recht hoch, für das schnelle Schalten zellulärer Vorgänge wären die Ionenpumpen aber viel zu langsam. Daher gibt es **spezifische Ionenkanäle**, die für eine selektive Ionenpassage sorgen. Mit ihnen wird eine Fluxrate von 10^6 – 10^8 Ionen/sec erreicht, die damit nur wenig unter der Diffusionsgeschwindigkeit liegt. Ihre Belegungsdichte in der Membran ist mit ca. 1–10 Molekülen pro μm^2 deutlich geringer. Ionenkanäle werden entweder spannungs- oder ligandabhängig gesteuert und erlauben eine Veränderung des Membranpotenzials im Millisekundenbereich. Haben die Pumpen ein elektrochemisches Konzentrationsgefälle über die Membran eingestellt, so führt das reine Öffnen eines spezifischen Ionenkanals aus entropischen Gründen zum Ionenfluss über die Membran.

Die Zelle muss aber auch ihren Wasserhaushalt regeln. Einzelne Wassermoleküle können direkt durch die Membran diffundieren. Zum Transport größerer Wassermengen sind jedoch spezifische Poren, die