

Wunderwerke in der Zellmembran

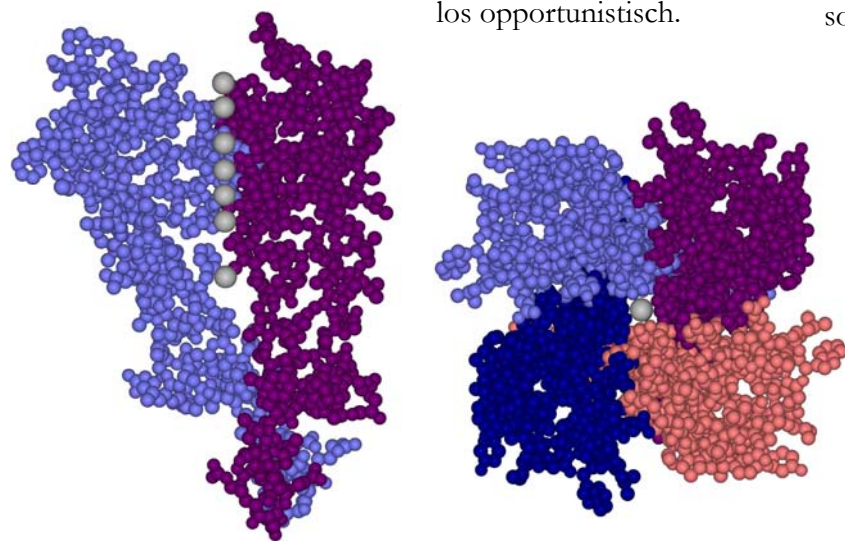
So eine Zelle hat es auch nicht leicht: Ständig müssen einige Stoffe nach innen transportiert werden, zum Beispiel dringend benötigte Nährstoffe, während andererseits Giftstoffe und Abfälle nach draußen verfrachtet werden müssen. Die molekularen Maschinen in der Zellmembran, die das bewirken, kennt man inzwischen ziemlich gut – aber trotzdem bietet die laufende Forschung ständig neue, überraschende Einsichten.

Stephan Berry

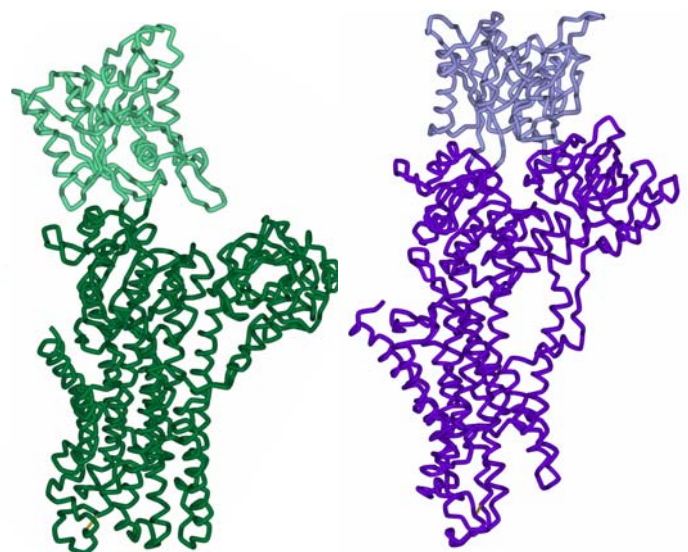
Jede Zelle ist von einer dünnen Membran umgeben, die für die meisten Substanzen ziemlich undurchlässig ist. Nun ist der Austausch von Stoffen zwischen innen und außen aber für eine Zelle buchstäblich lebenswichtig, also benötigt sie eine Vielzahl von Transportern, die die Passage ermöglichen. Rein logisch kann man dabei zwischen *Kanälen* und *Pumpen* unterscheiden. Ein Kanal ist im Prinzip nur ein Loch in der Zellmembran, das für bestimmte Teilchen durchlässig ist; eine Pumpe hingegen befördert die Teilchen aktiv, unter Energieverbrauch. In der Praxis ist diese Unterscheidung allerdings in den vergangenen Jahren sehr unscharf geworden: Die Proteintechnologie, die die Natur für ihre Transportmaschinen verwendet, ist in vielen Fällen sehr ähnlich. Bei einigen Kanälen weiß man, dass sie gewissermaßen aus degenerierten ehemaligen Pumpen entstanden sind; die Evolution ist da hemmungslos opportunistisch.

Ein besonders gut untersuchter Kanal ist Kcsa, das den Transport von Kaliumionen ermöglicht. Kcsa stammt aus Bakterien und ist für den Menschen und damit für die Medizin nicht unmittelbar relevant; Kcsa ist aber ein gutes Modell, um auch andere, kompliziertere Ionenkanäle zu verstehen.

Der Transport von elektrisch geladenen Teilchen, also Ionen, ist für viele Prozesse in menschlichen Zellen wichtig. Insbesondere die Aktivität von Nerven und Muskeln ist mit elektrischen Phänomenen in Form von Ionenströmen verbunden. Entsprechend groß ist die Bedeutung von Ionenkanälen und Ionenpumpen für die Physiologie von Nerven und Muskeln. Die Aktivität eines Muskels wird zum Beispiel durch einen Einstrom von Calciumionen ausgelöst. Die Struktur der zugehörigen Calciumpumpe kennt man für zwei verschiedene Zustände ihres Pumpzyklus, man kann hier der molekularen Maschine sozusagen bei der Arbeit zusehen.

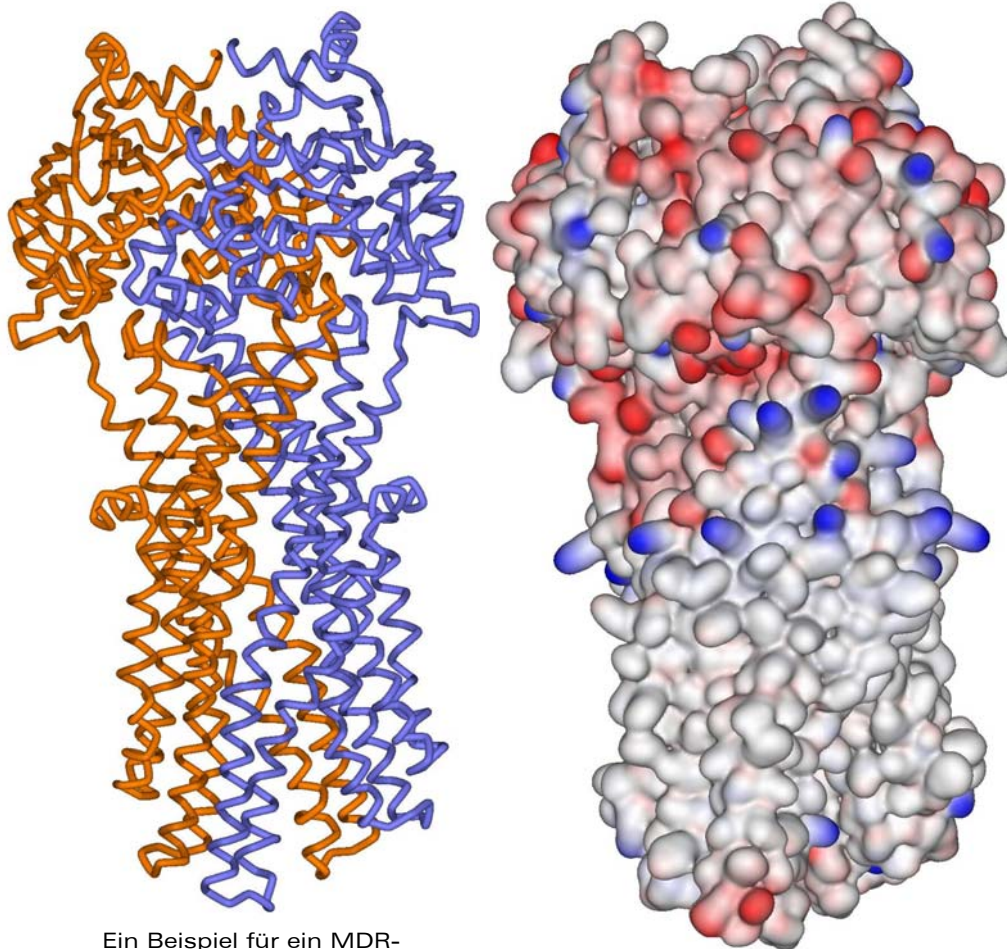


Der Kaliumkanal Kcsa. In der Seitenansicht sieht man eine Reihe von Kaliumionen (grau), die hindurch diffundieren; in der Aufsicht erkennt man gut die Kleeblattstruktur aus vier gleichartigen Modulen (Strukturdaten/pdb code: 1k4c).



Die Calciumpumpe in den Zuständen E1 und E2 (Strukturdaten/pdb code: E1 1su4, E2 1iwo).

Wegen ihrer Bedeutung für die Zellen sind viele biologische Transportmaschinen auch an medizinisch relevanten Phänomenen beteiligt. Das regelmäßige Schlagen des Herzens etwa hängt von einem genau austarierten Rhythmus von Ionenströmen ab, und man kennt verschiedene Krankheitsbilder, bei denen es hier zu Störungen kommt. Dabei ist die Anzahl und Aktivität dieser Kanäle im Herzmuskel krankhaft verändert, so zum Beispiel bei der Herzinsuffizienz, die zum plötzlichen Herzversagen führen kann. Ebenso kann durch einen Herzinfarkt das elektrische Aktivitätsmuster im Herzmuskel dauerhaft verändert werden, was das Risiko für spätere Herzrhythmusstörungen mit sich bringt.



Ein Beispiel für ein MDR-Protein: das Protein Sav1866 aus *Staphylococcus aureus*. Links das Rückgrat der beiden unabhängigen Proteinketten. Die rechte Darstellung zeigt die elektrische Ladung der Oberfläche: Ungeladene Bereiche sind weiß, das gilt insbesondere für den Schwanzteil, der in der Membran steckt. Positiv und negativ geladene Bereiche sind blau bzw. rot eingefärbt (Strukturdaten/pdb code: 2onj).

Ein anderes Beispiel für die medizinische Bedeutung von Transportvorgängen an der Zellmembran ist die Erbkrankheit *Mucoviscidose*, auch

Cystische Fibrose genannt. Dabei ist durch einen Gendefekt ein Protein namens CFTR nicht mehr in der Lage, seine Funktion zu erfüllen. CFTR lässt Chloridionen passieren und ist dadurch für den Flüssigkeitshaushalt bestimmter Zellen entscheidend. Die Atemwege von Mucoviscidosepatienten füllen sich deshalb mit zähem Schleim, der unter anderem das Risiko für gefährliche Atemwegsinfekte stark erhöht. Aber auch andere Vorgänge sind betroffen, so ist die Ausschüttung von Verdauungsenzymen durch die Bauchspeicheldrüse gestört.

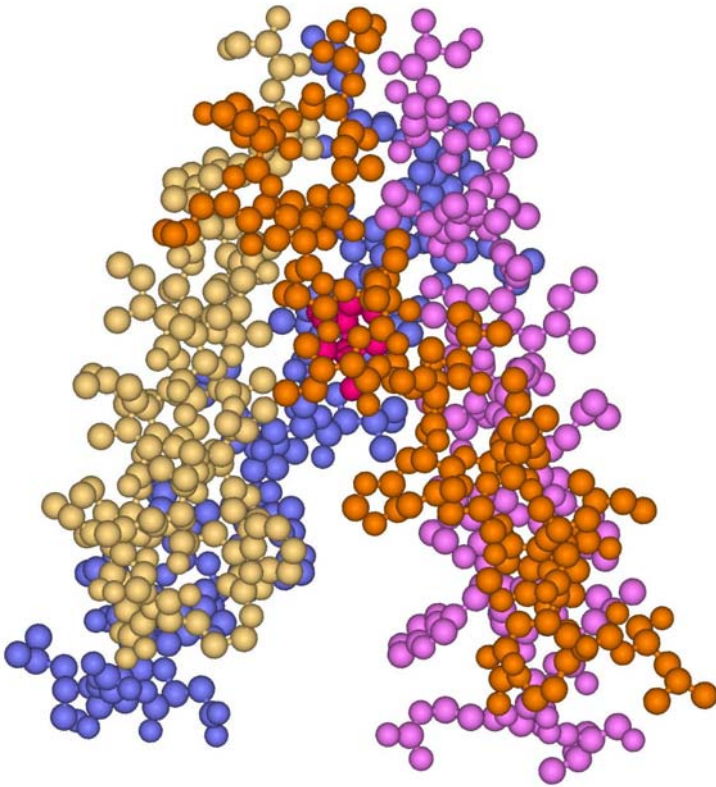
CFTR ist übrigens ein gutes Beispiel für die Bastellei der Evolution, die aus einer Pumpe bei Bedarf mal eben einen Kanal macht. Denn CFTR

gehört eigentlich zu einer sehr großen Eiweißfamilie von molekularen Pumpen, den ABC-Transportern. Sie kommen überall bei Lebewesen vor. Medizinisch bedeutsam sind zum Beispiel jene ABC-Transporter, die bei Bakterien bestimmte Formen von Resistenz gegen Antibiotika verursachen. Diese speziellen ABC-Transporter heißen MDR-Proteine, wobei die Abkürzung für *multidrug resistance* steht – MDR-Proteine schaufeln verschiedenste Fremdstoffe aus der Zelle heraus, und können ein Bakterium so gleich gegen eine ganze Reihe von Wirkstoffen resistent machen.

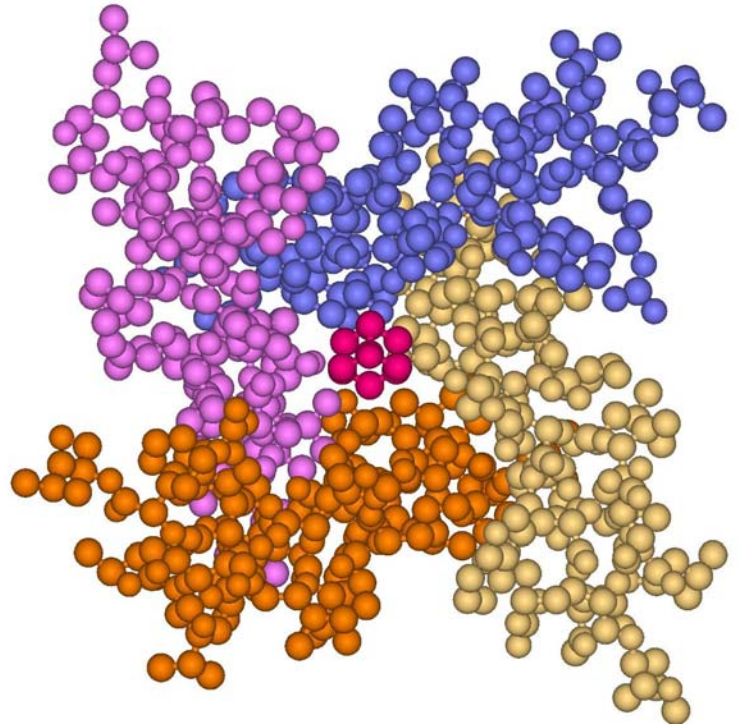
Ein gutes Verständnis einer Proteinstruktur in allen ihren Einzelheiten ist auch wichtig für die Entwicklung von neuen Medikamenten, die mit dem betreffenden

Protein wechselwirken. Im Jahr 2008 haben gleich zwei Forschergruppen unabhängig voneinander die Struktur des Kanals M2 aus Grippeviren bestimmt. Dieser Kanal leitet Wasserstoffionen und wird von den Viren letztlich benötigt, damit sie ihr Erbgut im Innern von infizierten Zellen freisetzen können. Blockiert werden kann der Kanal – und damit die Ausbreitung der Viren – durch zwei Medikamente, durch Amantadin und das ähnlich gebaute Rimantadin. Amantadin,

bereits 1966 eingeführt, war eines der ersten Mittel gegen Viren überhaupt, inzwischen sind aber schon rund 90 % aller Grippeviren dagegen resistent geworden. Deshalb hilft die genaue Kenntnis der M2-Struktur auch, die Entwicklung moderner Nachfolger dieses Wirkstoffes voranzutreiben.



Der M2-Kanal aus Influenzaviren in Seitenansicht und Aufsicht; das Grippemittel Amantadin (pink) sitzt in der Mitte und blockiert den Kanal (Strukturdaten/pdb code: 3c9j).



Lesetipp

Wer mehr über diese und andere Aspekte der biologischen Maschinerie wissen will, der wird hier fündig: Stephan Berry „Was treibt das Leben an?“, Rowohlt 2007 (rororo 62257, ISBN 987-3-499-62257-1).

© Text und Bilder 2009 Stephan Berry
www.stephan-berry.de