

Drug-Membrane Interactions. Analysis, Drug Distribution, Modelling. Von Joachim K. Seydel und Michael Wiese. Bd. 15 der Reihe „Methods and Principles in Medicinal Chemistry“. (Hrsg.: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers.) Wiley-VCH, Weinheim 2002. 349 S., geb. 139.00 €.—ISBN 3-527-30427-4

Das Buch wurde für in der Medizin tätige Chemiker geschrieben, die sich für die Wechselwirkungen zwischen Membranen und Pharmaka interessieren. Obwohl ich kein medizinischer Chemiker bin, hatte ich vor der Lektüre des Buchs eine feste Meinung zur Wirkung von Pharmaka: Danach sollten sie vor allem auf Proteine und zuweilen auf Nucleinsäuren wirken. Membranen stellte ich mir in diesem Zusammenhang lediglich als Transportsysteme oder Barrieren vor. Das vorliegende Buch vermittelt dagegen überraschende Einsichten in die detaillierte Struktur verschiedenster Membranen, in die Protein-Lipid-Steroid-Wechselwirkungen, die dort auftreten, sowie die membranabhängige Einwirkung von Pharmaka.

Das Buch beinhaltet Ausführungen zur Organisation von Lipidmembranen (30 Seiten), zu Octanol-Wasser-Verteilungsgleichgewichten und Pharmakokinetik (85 Seiten), kalorimetrischen und spektroskopischen Techniken (85 Seiten), spezifischen Pharmakon-Membran-Wechselwirkungen (70 Seiten) und Computersimulationen (40 Seiten). Letzteres Kapitel ist von Wiese verfasst. Das Hauptinteresse, das das Buch hervorruft und befriedigt, liegt in den detaillierten Beschreibungen der einzelnen Membrankomponenten und ihrer Wechselwirkungen mit Pharmaka. Acht Beispiele aus verschiedenen Abschnitten des Buches mögen das belegen und das Interesse des potenziellen Lesers wecken:

(a) Eine Mischung aus anionischen und kationischen Peptiden induziert die rasche und vollständige Fusionierung von Eilecithin-Vesikeln. Die einzelnen Peptide haben keinen Effekt, nur die Mischung bildet Helices in der Membran.



- (b) Fungusmembranen enthalten Ergosterin an Stelle von Cholesterin. Deshalb lassen sie sich durch Inhibition der Ergosterin-Synthase selektiv therapieren.
- (c) ^{45}Ca -Ionen binden an Monoschichten aus Phosphatidylserin. Lokale Anästhetika, meist hydrophobe Amine, verdrängen sie dort und die $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Radioaktivität wandert ins Volumenwasser.
- (d) NMR-Experimente zeigen, dass anästhetisch wirkende Steroide in den gleichen Membranen viel mobiler sind als biologisch inaktive Derivate. Das kleine Halothan-Molekül hingegen bildet Domänen an der Membranoberfläche.
- (e) Die Biosynthese von LDL („low density lipoprotein“)-Cholesterin wird am einfachsten dadurch blockiert, dass man das Enzym HMB-CoA-Reduktase lediglich in der Leber inhibiert. Das kann mit Blokkern erzielt werden, deren Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (CLOGP) unter 2 liegt, d.h. deren niedrige Lipophilie dem der Leber angepasst ist.
- (f) Gram-negative Bakterien werden durch 5-Benzylpyrimidin abgetötet, vorausgesetzt der hydrophobe Substituent ist lang genug, um die Lipid A-Schicht von der Phosphatschicht aus zu erreichen, an die das Pyrimidin bindet.
- (g) Chlorpromazin, ein unsymmetrisches 1,3-Diaminopropan, wird in die Kopfgruppenregion von DPPC-Vesikeln integriert. Das induziert die Interdigitierung der Alkylketten, die gesamte Membran wird dünn und starr.
- (h) Die außergewöhnliche Membranlöslichkeit von Mefloquin, einem Chloroquin-Analogon mit Trifluormethyl-Substituenten, kann dessen Fähigkeit erklären, Chloroquin-resistente Plasmodienstämme abzutöten.

Das Buch stellt klar und anschaulich dar, dass viele wichtige Pharmaka nicht nur durch Membranen wandern, um schließlich ein Zielprotein zu treffen und zu inaktivieren. Oft bleiben sie vielmehr an der Oberfläche der Membranproteine oder Membranen selbst hängen und verändern dort massiv die Fluidität von Säugetierzellmembranen oder die Durchlässigkeit der komplizier-

ten Zellwände von Bakterien. Modellrechnungen liegen hingegen nur im Zusammenhang mit der Organisation von Peptidporen und der Kurzzeit-Moleküldynamik vor. Beide erscheinen im Zusammenhang mit Pharmakawirkungen zunächst von begrenztem Interesse.

Geringfügige Mängel, die die Lektüre erschweren, betreffen die Liste der Abkürzungen und die statistische Verteilung von Strukturformeln. Die Abkürzungen CHOL, CHAPS, CLOG-P und HMG wurden in die Liste zum Beispiel nicht aufgenommen, obwohl sie im Text eine wichtige Rolle spielen und auch erläutert werden. Auf Seite 203 werden Amiodaron (1), Nimodipin(2) und Propanolol(3) verglichen – die Strukturen finden sich gut versteckt auf Seite 109 (1), Seite 42 (3) oder gar nicht (2). Fachlich ist zu bedauern, dass auf die Besonderheiten der Struktur des Cholesterins im Gegensatz zu Phytosterinen und Ergosterin *nicht* eingegangen wird, obwohl es eine zentrale Rolle im Buch spielt. Auch werden Stereoselektivitäten (meist bei Diasteromeren) nur aufgezählt, nie erklärt.

Insgesamt ist das Buch interessant und anschaulich geschrieben, die direkte Korrelation experimenteller Ergebnisse mit pharmakologischer Relevanz ist nützlich. Der Titel ließ zunächst nichts als Pharmakokinetik erwarten, aber man erhält eine Fülle von Informationen über wichtige molekulare Wechselwirkungen und die Methoden zu ihrer Charakterisierung. Nach der Lektüre hat jeder, der sich für Zellmembranen interessiert, dazugelernt. Viele pharmakologische Phänomene wurden auf das molekulare Wechselspiel von Lipiden, Proteinen und Drogen zurückgeführt und dazu ist mir kein vergleichbares Buch bekannt. Die Übersichtsartikel und Monographien zu ähnlichen Themen beschränken sich meines Wissens vorwiegend auf die Pharmakokinetik und Änderungen der Fluidität, wie sie aus NMR-Messungen abgeleitet werden können. Konkrete Vorstellungen in Bezug auf die Wirkung der Pharmaka in Zellmembranen entwickelt man am besten mit dem vorliegenden Buch. Ich empfehle: kaufen.

Jürgen-Hinrich Fuhrhop
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin