

Künstliche Wasserkanäle

Mihail Barboiu*

Doppelschichtmembranen · Dendritische Dipeptide ·

Imidazol · Pillar[5]arene · Wasserkanäle

Wasser ist die Grundlage des Lebens, und seine vielfältigen Funktionen hängen mit dem komplexen dynamischen Verhalten auf der supramolekularen Ebene zusammen.^[1] Die meisten physiologischen Vorgänge beruhen auf einem selektiven Austausch von Ionen oder Molekülen zwischen einer Zelle und ihrer Umgebung, wobei Wasser eine entscheidende Rolle in diesen Transportprozessen spielt.^[2] Während künstliche Ionenkanäle intensiv erforscht wurden, um Wege zur Verbesserung der Ionenleitung in Doppelschichtmembranen zu finden,^[3] ist das Gebiet der synthetischen Wasserkanäle weniger gut untersucht.

Wassermoleküle können eine Reihe von schwachen reversiblen Bindungen bilden – Wasserstoffbrücken, Salzbrücken, dipolare Bindungen, koordinative Wechselwirkungen – und damit verschiedenste Wechselwirkungen mit biologischen Umgebungen eingehen. Die Gesamtausrichtung der Wasserdipole ist von großer Bedeutung für die Regulation des selektiven Transports von geladenen Komponenten durch die Zellmembran. Zum Beispiel regulieren eingefasste Wasserstränge mit entgegengesetzter Orientierung der Dipole selektiv das elektrochemische Potential entlang des Aquaporin(Aqp)-Kanals und ermöglichen so die schnelle Wasserdiffusion bei gleichzeitigem Ausschluss von Protonen und Ionen.^[4] Die Wasserdurchlässigkeit des in Polymervesikeln eingebetteten Aqp-Kanals ist um mindestens eine Größenordnung höher als bei klassischen Polymermembranen.^[4c] In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass ungefähr fünf Wassermoleküle pro Nanosekunde durch Kohlenstoffnanoröhrenmembranen fließen können. Der osmotische Gradient entspricht den an biologischen Wasserkanälen gemessenen Gradienten.^[4d] Eindimensionale Wasserdrähte haben ein beträchtliches Interesse auf sich gezogen, und selektives Protonen-Gating stellt eine Schlüsselfunktion beim Influenza-A-M2-Protonenkanal dar.^[5]

Wassercluster innerhalb komplexer Überstrukturen haben ein beträchtliches Interesse auf sich gezogen und wurden im Zusammenhang mit verschiedensten fundamentalen Prozessen untersucht, z.B. bezüglich der Wechselwirkungen mit der Wirtmatrix oder Diffusionsphänomenen unter räumlich strukturierten Bedingungen.^[6] Trotz dieser eindrucksvollen Entwicklung wurden nur einige wenige künstliche, hydro-

phobe,^[7] hydrophile^[8] und hybride amphiphile Poren^[9] entworfen, die einen effizienten selektiven Wassertransport durch Doppelschichtmembranen gewähren. Der Wassertransport durch Phospholipidvesikel kann durch optische Mikroskopie und dynamische Lichtstreuung verfolgt werden.^[7–9] Die Hydrodynamik des Wassertransports im Kanal wird von den Wechselwirkungen des Wassers mit dem Kanal, der Wassermoleküle untereinander und vom elektrostatischen Profil der Wasserdipole im Kanal abhängen.

Über einen vermittelten Protonentransport durch Doppelschichtmembranen unter Ausschluss anderer Kationen und Anionen wurde erstmals durch Percec et al. berichtet.^[7] Die dendritischen Dipeptide **1** (Abbildung 1a) bilden über π-Stapelwechselwirkungen stabile helikale Poren in Doppelschichten. Diese Poren, die man sich als „primitive Aquaporine“ vorstellt, transportieren Wasser, schließen aber Protonen nicht aus. Für den Ausschluss der Ionen scheinen hydrophobe Effekte eine sehr wichtige Rolle zu spielen.

Später berichteten Barboiu und Mitarbeiter, dass Imidazol(I)-Quartette sich durch innenliegende dipolare Wasserstränge gegenseitig stabilisieren können, vergleichbar mit den G-Quartetten, die über Kationentemplate stabilisiert werden.^[8] Die I-Quartette sind in Lösung, im festen Zustand und innerhalb von Doppelschichten stabil und bilden röhrenförmige kanalartige chirale Überstrukturen. Diese Systeme haben auf interessante Weise den möglichen Zusammenhang zwischen ihrem chiralen Aufbau und der wasserinduzierten Polarisierung innerhalb des Kanals aufgezeigt. Ähnlich wie bei Aquaporinkanälen, bilden auch bei diesem künstlichen System die eingeschlossenen Wasserstränge eine Wasserstoffbrücke mit der Innenwand des I-Quartetts und eine zweite Wasserstoffbrücke mit einem angrenzenden Wassermolekül. Die Wasserdipole nehmen eine einzigartige Orientierung ein und bewirken, dass das elektrochemische Dipolpotential entlang des Kanals aufrechterhalten bleibt. Die Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass Wassermoleküle und Protonen die Doppelschichtmembranen durch die I-Quartett-Kanäle passieren können. Der Ionenausschluss beruht auf sterischen Effekten, während hydrophobe und hydrodynamische Effekte offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielen. Der wasserfreie „Aus-Zustand“ des I-Quartetts ähnelt der geschlossenen Konformation des Protonen-Gates des Influenza-A-M2-Proteins.^[5] Geringe Konformationsänderungen führen zur Bildung eines Wasser-templatierten I-Quartetts, in dem die Protonen entlang dem dipolar ausgerichteten Wasserstrang in die geöffneten Gate-Regionen diffundieren können.

[*] Dr. M. Barboiu

Adaptive Supramolecular Nanosystems Group
Institut European des Membranes, ENSCM-UMII-UMR CNRS 5635
Place Eugène Bataillon CC047, 34095 Montpellier (Frankreich)
E-Mail: mihai.barboiu@iemm.univ-montp2.fr

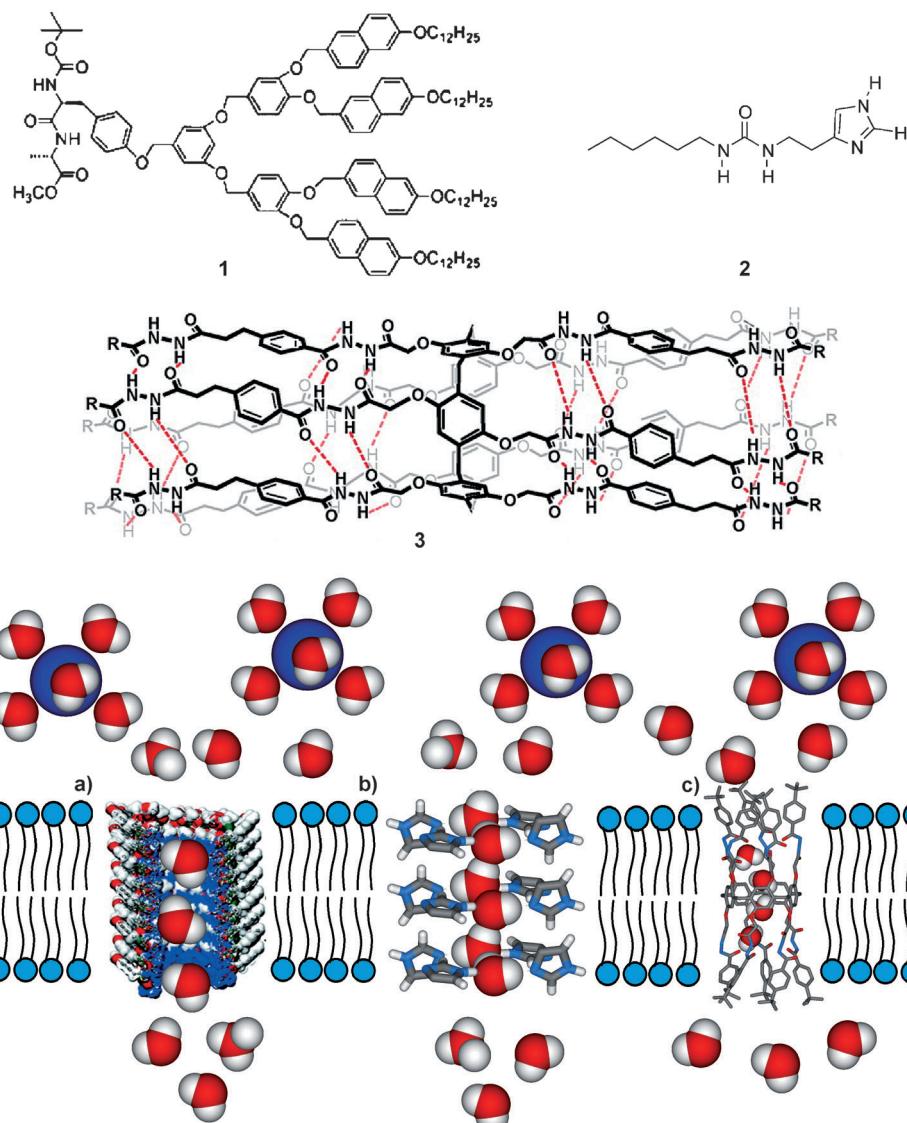


Abbildung 1. Künstliche Wasserkanäle: a) Helikalen Pore, die von den dendritischen Dipeptiden **1^[7]** aufgebaut wird; b) ausgerichtete dipolare Wasserstränge innerhalb eines chiralen supramolekularen I-Quartetts, das aus lipophilem Ureidoimidazol **2^[8]** aufgebaut wird und selektiv Wasser und Protonen gegen Ionen transportiert; c) Hydrazid-funktionalisiertes Pillar[5]aren **3^[9]**, das als hochselektiver Einzelmolekül-Wasserkanal fungiert. Wassermoleküle und protonierte Wassermoleküle sind als rote/weiße Kalottenmodelle dargestellt. Große violette Kugeln stellen hydratisierte Kationen dar, die nicht in die Doppelschichtmembran eindringen

In einer erst kürzlich erschienen Arbeit schlagen nun Hou und Mitarbeiter ein sehr elegantes künstliches System vor, das als selektiver Einzelmolekül-Wasserkanal fungiert.^[9] Polyhydrazid-substituierte Pillar[5]arene wurden zum Aufbau röhrenförmiger, H-verbrückter Strukturen verwendet, die eingebettet in Doppelschichtmembranen stabil sind. Der Wassertransportmechanismus hängt stark von der Länge der röhrenförmigen Anordnung ab. Der Pillar[5]arentetraester, der kürzeste der Reihe, induziert die Anordnung von Wassersträngen zu gestapelten molekularen Zylindern, die Protonen durch die Doppelmembranen leiten.^[10] Die Einführung von Polyhydrazid-Substituenten am Pillar[5]aren resultiert in der Bildung von abwechselnd hydrophoben/hydrophilen Regionen, die die Wasserstränge unterbrechen und den Protonenfluss blockieren (Abbildung 1c). In der Kristallstruktur

ist das Wasser H-verbrückt und bildet Dimere nahe der hydrophilen Regionen des Kanals aus, während andere, ungeordnete Wassermoleküle in der hydrophoben Region beobachtet werden.^[9] Ein mittellanges Hydrazid-substituiertes Pillar[5]aren kann Wasser nur dann transportieren, wenn zwei Moleküle säulenförmig gestapelt in der Doppelschicht vorliegen.^[10] Das längste Hydrazid-substituierte Pillar[5]aren ist 3.5 nm lang, sitzt passgenau in der Doppelschicht und weist eine ausgezeichnete Transportaktivität für Wasser und OH⁻-Ionen auf.^[9] Ähnlich wie die Aquaporine transportiert dieses unimolekulare System keine Protonen. Anders als die Aquaporine, die die Wasser/Protonen-Selektivität anhand der Dipolprofile im Kanal steuern, vermitteln die unimolekularen Kanäle ihre Selektivität durch die Unterbrechung der Wasserstränge in den Kanälen.

Betrachtet man die Ergebnisse, wird klar, dass die Forschungen über künstliche Wasserkanäle gerade erst begonnen haben. Hochentwickelte synthetische Gerüste, die natürliche Proteinfunktionen nachahmen, können Wasser/Protonen-Transportpfade in Doppelschichtmembranen erzeugen. Bei all den hier vorgestellten Systemen beruht der Ionenausschluss auf hydrophoben^[7] oder sterischen Effekten,^[8–10] während hydrodynamische Effekte nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Wichtig ist der Befund, dass die asymmetrischen chiralen Überstrukturen der I-Quartette dissymmetrische dipolare Wasserstränge innerhalb der Kanäle anordnen können. Diese Art der Anordnung ist sehr wichtig für die Protonenleitung durch die Membran^[8] und hängt möglicherweise auch mit dem Mechanismus des Protonen-Gatings beim Influenza-A-M2-Protonenkanal zusammen.^[6] Schlussendlich ergeben sich aus dem unkomplizierten präparativen Zugang zu amphiphilen röhrenförmigen Strukturen, die die Bildung von Wassersträngen unterbrechen,^[9] neuartige Strategien zum Aufbau selektiver Wasser/Protonen-Transportsysteme, wie sie auch bei Aquaporinen vorgefunden werden.^[4] All diese Beispiele legen den Grundstein für die Entwicklung neuartiger Wasserkanäle, die es den biologischen Systemen gleich tun können.

Eingegangen am 23. Juli 2012

Online veröffentlicht am 9. Oktober 2012

K. Schulten, *Science* **2002**, *296*, 525–530; c) M. Kumar, M. Grzelakowski, J. Zilles, M. Clark, W. Meier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20719–20724; d) B. J. Hinds, N. Chopra, T. Rantell, R. Andrews, V. Gavalas, L. G. Bachas, *Science* **2004**, *303*, 62–65.

- [5] a) J. R. Schnell, J. J. Chou, *Nature* **2008**, *451*, 591–595; b) A. L. Stouffer, R. Acharya, D. Salom, A. S. Levine, L. Di Constanzo, C. S. Soto, V. Tereshko, V. Nanda, S. Stayrook, W. F. DeGrado, *Nature* **2008**, *451*, 596–599; c) S. Phongphanphanee, T. Rungratmongkol, N. Yoshida, S. Hannongbua, F. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9782–9788; d) F. Hu, W. Luo, M. Hong, *Science* **2010**, *330*, 505–508; e) M. Sharma, M. Yi, H. Dong, H. Qin, E. Paterson, D. D. Busath, H.-X. Zhou, T. A. Cross, *Science* **2010**, *330*, 509–511.
- [6] a) P. K. Thallapally, G. O. Lloyd, J. L. Atwood, L. J. Barbour, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3916–3919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3848–3851; b) L. E. Cheruzel, M. S. Pometum, M. R. Cecil, M. S. Mashuta, R. J. Wittebort, R. M. Buchanan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5610–5613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5452–5455; c) Z. Fei, D. Zhao, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, S. Antonijevic, G. Bodenhausen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5866–5871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5720–5725; d) Y. M. Legrand, M. Michau, A. van der Lee, M. Barboiu, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 490–492; e) Y.-M. Legrand, A. van der Lee, N. Masquelez, P. Rabu, M. Barboiu, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9083–9089.
- [7] a) V. Percec, A. E. Dulcey, V. S. K. Balagurusamy, Y. Miura, J. Smidrkal, M. Peterca, S. Numellin, U. Edlund, S. D. Hudson, P. A. Heiney, H. Duan, S. N. Magonov, S. A. Vinogradov, *Nature* **2004**, *430*, 764–768; b) M. S. Kaucher, M. Peterca, A. E. Dulcey, A. J. Kim, S. A. Vinogradov, D. A. Hammer, P. A. Heiney, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11698–11699.
- [8] Y. Le Duc, M. Michau, A. Gilles, V. Gence, Y.-M. Legrand, A. van der Lee, S. Tingry, M. Barboiu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11568–11574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11366–11372.
- [9] X. B. Hu, Z. Chen, G. Tang, J. L. Hou, Z. T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8384–8387.
- [10] W. Si, L. Chen, X.-B. Hu, G. Tang, J. L. Hou, Z. T. Li, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12772–12776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12564–12568.
- [11] F. Fornasiero, H. G. Park, J. K. Holt, M. Stadermann, C. P. Grigoropoulos, A. Noy, O. Bakajin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 17250–17255.