

# Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten: Struktur und Bedeutung

Annika Bohn, SS 11

## Gliederung

1	Was sind Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten? .....	2
1.1	Ca <sup>2+</sup> -Ionen im menschlichen Körper.....	2
1.2	Einteilung der Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten .....	2
1.2.1	Dihydropyridin(DHP)-Derivate.....	2
1.2.2	Nicht-DHP-Derivate: Diphenylalkylamin-Derivate .....	3
1.2.3	Nicht-DHP-Derivate: Benzothiazepin-Derivate.....	4
1.3	Ca <sup>2+</sup> -Einstrom und antagonistische Wirkung .....	4
2	Wirkung .....	5
2.1	Wirkungserhöhung .....	5
2.2	Wirkungsumkehr (vom Antagonisten zum Agonisten) .....	5
3	Einsatz und Bedeutung .....	5

### *Einstieg:*

*Jeder kennt die Prozedur beim Arzt, vor jeder Behandlung wird der Blutdruck gemessen (Abb. 1). Dies ist von enormer Bedeutung, denn mehr als 16 Millionen Deutsche leiden unter Blut-Hochdruck und wissen es nicht einmal. Von Blut-Hochdruck spricht man ab einem systolischen Wert von 140 mmHg und einem diastolischen Wert von 90 mmHg (Abb. 2). Blut-Hochdruck kann zu Schlaganfällen und Herz-Erkrankungen führen. Deshalb war die Entdeckung von Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten in der Medizin als Blutdruck-Senker von besonderer Bedeutung.*



Abb. 1: Blutdruck messen [1]

Blutdruck	systolisch [mmHg]	diastolisch [mmHg]
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
hoch normal	130 – 139	85 – 89
Blut-Hochdruck	≤ 140	≤ 90

Abb. 2: Einteilung der Blutdruck-Werte [2]

## 1 Was sind Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten?

Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten sind Moleküle, die den Einstrom von Ca<sup>2+</sup>-Ionen in das Innere der Muskel-Zellen erniedrigen. Sie setzen zunächst die Kontraktionskraft und den Spannungszustand des Herz-Muskels herab. Dies führt zu einer Senkung des Sauerstoff-Bedarfs des Herz-Muskels. Daraufhin erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird gesenkt.

### 1.1 Ca<sup>2+</sup>-Ionen im menschlichen Körper

Ca<sup>2+</sup>-Ionen sind im Vergleich zu anderen Molekülen sehr klein und dienen dem Körper als Mineral-Stoffe. Sie sind eigentlich in allen Zellen des menschlichen Körpers enthalten. Sie können im Körper schnell diffundieren und werden deshalb als Second Messenger eingesetzt. Ca<sup>2+</sup>-Ionen können leicht von außen ins Zell-Innere diffundieren, deshalb ist die Konzentration im Cytosol niedriger als in der Umgebung. Zusätzlich ist die Ca<sup>2+</sup>-Ionen-Konzentration im endoplasmatischen Reticulum (ER) höher als im Cytosol, da das ER als Ca<sup>2+</sup>-Speicher fungiert. Wenn nun die Ca<sup>2+</sup>-Ionen aus dem ER aktiv heraus befördert werden, steigt die Ca<sup>2+</sup>-Konzentration im Cyto-Plasma an und Reaktionen wie Kontraktion von Muskel-Filamenten oder die Zell-Teilung können ablaufen.

### 1.2 Einteilung der Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten

#### 1.2.1 Dihydropyridin(DHP)-Derivate

Die Dihydropyridin-Derivate besitzen folgendes Grund-Gerüst:

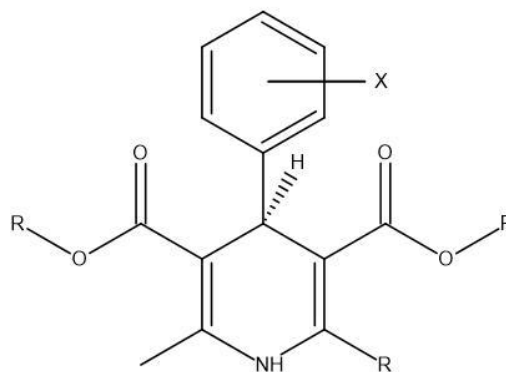


Abb. 3: Grund-Gerüst der Dihydropyridin-Derivate [3]

Die Leit-Substanz ist das **Nifedipin**, im Handel ist es auch als Adalat® bekannt.

**Struktur-Besonderheiten:** Dieses Medikament besitzt am Pyridin zwei Ester- und zwei Methyl-Gruppen, Die zwei Ester an Position 3 und 5 sind sterische Substituenten, die dafür verantwortlich sind, dass in der flachen Wannen-Konformation der Phenyl-Ring mit der elektronenziehenden Nitro-Gruppe eine axiale Position einnimmt. Bemerkenswert ist zudem, dass durch ortho- oder meta-ständige elektronenziehende Reste am Phenyl-Ring eine Wirkungsverstärkung eintritt. Im Gegensatz dazu würde ein para-ständiger Rest zum Wirkungsverlust führen.

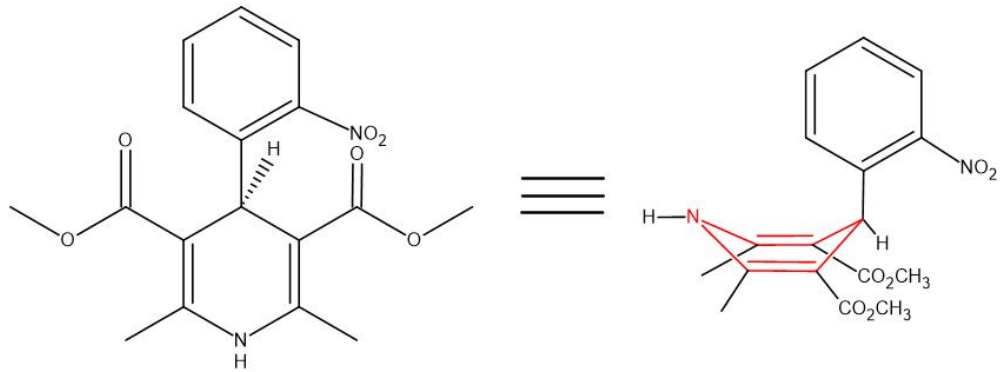


Abb. 4: Nifedipin (rechts: flache Wannen-Konformation) [3]

**Einsatz:** Es senkt den Blutdruck durch Gefäß-Erweiterung

### 1.2.2 Nicht-DHP-Derivate: Diphenylalkylamin-Derivate

Die Diphenylalkylamin-Derivate besitzen folgendes Grund-Gerüst:

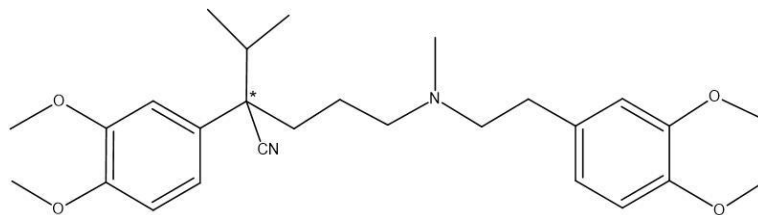


Abb. 5: Grund-Gerüst der Diphenylalkylamin-Derivate [3]

Die erste Leit-Substanz ist das **Verapamil**, im Handel ist es auch als Isoptin® bekannt.

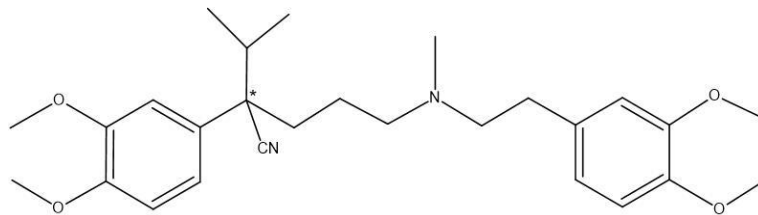


Abb. 6: Verapamil [3]

**Struktur-Besonderheit und Einsatz:** Das Verapamil besitzt ein Chiralitätszentrum. Es vermindert die Schlagkraft und die Erregungsausbreitung, das heißt der Herzschlag wird normalisiert und somit senkt sich der Blutdruck.

Die zweite Leit-Substanz ist das **Gallopamil**, im Handel ist es auch als Procorum® bekannt.

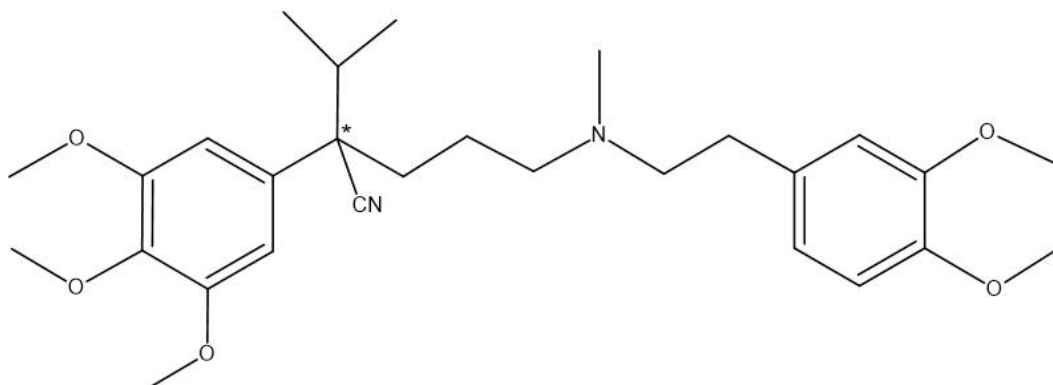


Abb. 7: Gallopamil [3]

**Struktur-Besonderheiten und Einsatz:** Im Vergleich zum Verapamil besitzt das Gallopamil eine zusätzliche Methoxy-Gruppe (-OCH<sub>3</sub>) an einem Phenyl-Ring durch diese

zusätzliche Methoxy-Gruppe ist es leistungsfähiger, wirkt somit direkt am Herz-Muskel und normalisiert den Herzschlag schneller. Es besitzt wie das Verapamil ein Chiralitätszentrum.

### 1.2.3 Nicht-DHP-Derivate: Benzothiazepin-Derivate

Die Benzothiazepin-Derivate besitzen folgendes Grund-Gerüst:

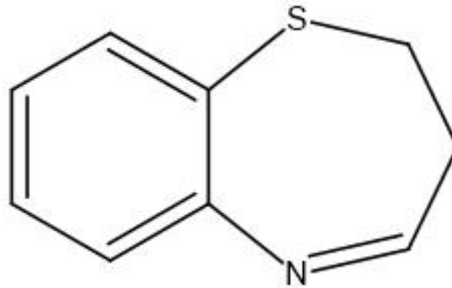


Abb. 8: Grund-Gerüst der Benzothiazepin-Derivate [3]

Die Leit-Substanz ist das **Diltiazem**, im Handel ist es auch als Dilzem® bekannt.

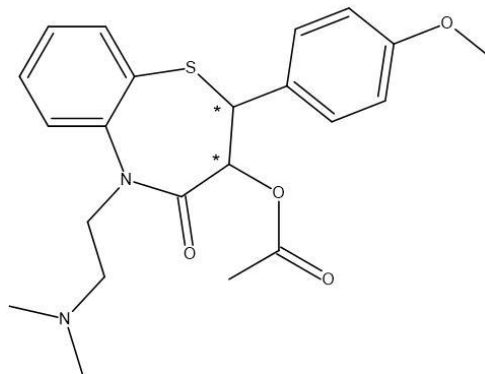


Abb. 9: Diltiazem [3]

Struktur-Besonderheiten und Einsatz: Das Diltiazem enthält zwei Chiralitätszentren und es senkt, wie auch das Nifedipin, den Blutdruck durch Gefäß-Erweiterung.

## 1.3 Ca<sup>2+</sup>-Einstrom und antagonistische Wirkung

Die Kanäle, die dafür sorgen, dass Ca<sup>2+</sup>-Ionen ins Innere der Herzmuskel-Zellen gelangen sind zunächst inaktiv. Einer dieser Kanäle ist der rezeptor-aktivierbare Kanal, hierbei muss der Kanal durch einen Rezeptor wie z. B. das Adrenalin aktiviert werden. Nun können Ca<sup>2+</sup>-Ionen ins Cyto-Plasma gelangen. Ein weiterer Kanal ist der potential-abhängige Kanal, hierbei muss das Membran-Potential depolarisiert werden, dass die Ca<sup>2+</sup>-Ionen ins Zell-Innere eindringen können. Im Cyto-Plasma steigt nun durch den Eintritt der Ca<sup>2+</sup>-Ionen ins Innere der Zelle die Konzentration von Ca<sup>2+</sup>-Ionen an. Dies löst gleichzeitig eine aktive Freisetzung von Ca<sup>2+</sup>-Ionen aus dem sarkoplasmatischen Reticulum (SR) aus. Die Ca<sup>2+</sup>-Konzentration steigt im Cyto-Plasma rapide an und es kommt zu einer Kontraktion der Muskel-Filamente. Die Blutgefäße verengen sich, der Druck in den Gefäßen steigt und die Schlagkraft des Herzens nimmt zu. Im Gegenteil hierzu blockieren die Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten (**Verapamil** und **Nifedipin**) die Kanäle so, dass die Ca<sup>2+</sup>-Ionen nicht mehr in das Cyto-Plasma gelangen können. Die Kontraktion der glatten Gefäß-Muskeln wird herabgesetzt, das heißt die Blutgefäße weiten sich und der Blutdruck wird somit gesenkt.

## 2 Wirkung

### 2.1 Wirkungserhöhung

Eine besondere Eigenschaft der  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten ist, dass sie durch eine Veränderung am Molekül eine größere antagonistische Wirkung aufweisen. Vor allem deshalb werden sie als Medikamente gegen Blut-Hochdruck eingesetzt. Wenn der Ester vergrößert wird, man ersetzt z. B. eine Methyl-Gruppe durch eine Ethyl-Gruppe, so tritt eine Erhöhung der antagonistischen Wirkung ein.

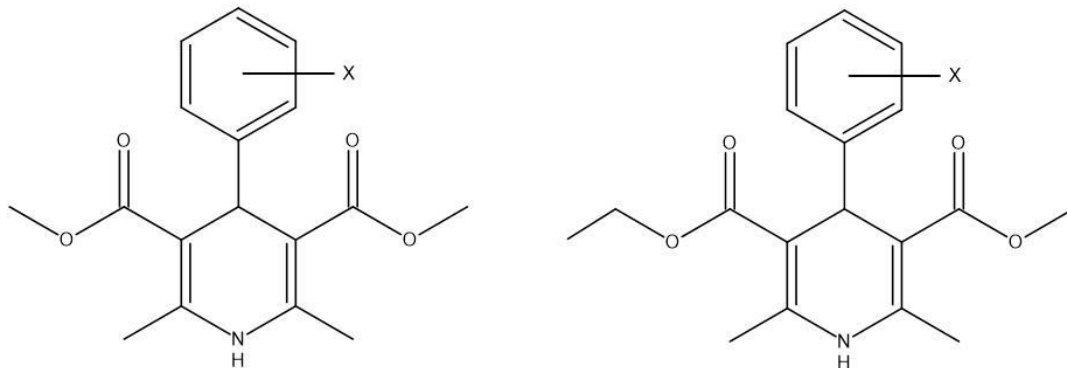


Abb. 10: Wirkungserhöhung (Methyl-Gruppe wird durch Ethyl-Gruppe ersetzt) [3]

### 2.2 Wirkungsumkehr (vom Antagonisten zum Agonisten)

Das Phänomen, das durch eine kleine Veränderung am Molekül eine höhere antagonistische Wirkung auftritt, bringt auch Nachteile mit sich. Abbildung 11 zeigt einen typischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten, das **Nifedipin** und einen typischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Agonisten, das **Bay K8644**.

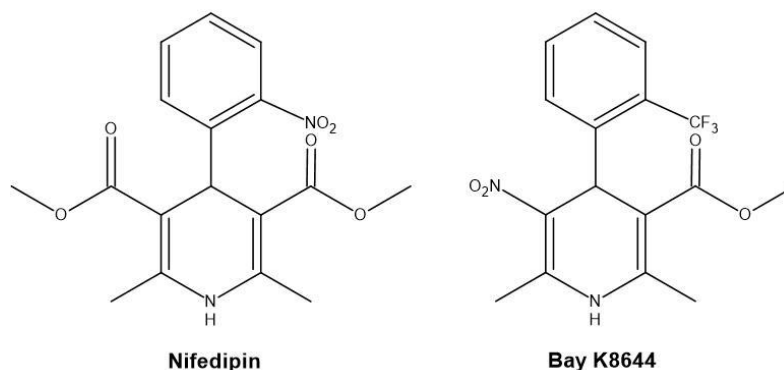


Abb. 11: Wirkungsumkehr von Nifedipin und Bay K8644 [3]

Hierbei fällt auf, dass eine komplette Wirkungsumkehr stattfindet, wenn die Ester- gegen eine Nitro-Gruppe ausgetauscht werden. Nifedipin hemmt und Bay K8644 steigert den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. Durch Nifedipin weiten sich die Blutgefäße, durch BayK8644 ziehen sie sich zusammen.

## 3 Einsatz und Bedeutung

In der Medizin und in der Pharmazie werden  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten einerseits zur Behandlung von Blut-Hochdruck und zur Behandlung koronarer Herz-Krankheiten, also gegen die Erkrankung der Herzkranz-Gefäße eingesetzt und andererseits sind sie auch ein gutes Medikament gegen Herzrhythmus-Störungen.

In der Wissenschaft ist die Erschließung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Struktur, den sogenannten L-Typ-Kanälen, von enormer Bedeutung, da die Wirkung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten von der Struktur und der Funktion dieser Kanäle abhängt.

## Quellen:

1. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood\\_pressure\\_measurement.JPG?use-lang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood_pressure_measurement.JPG?use-lang=de); Urheber: PhilippN; Lizenz: GNU-Lizenz für freie Dokumentation [15.04.2020]
2. [http://www.apotheke-wolff.de/cms-linden/front\\_content.php?idcat=74](http://www.apotheke-wolff.de/cms-linden/front_content.php?idcat=74); [16.05.2011]
3. Mutschler, E. & Schubert-Zsilavecz, M. (2005): Pharmazie in unserer Zeit: *Calciumantagonisten*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (34), S. 360-422.
4. Nelson, D. & Cox, M. (2009): Lehninger Biochemie. Berlin: Springer-Verlag. S. 574ff.
5. Campell, N.A. & Reece, J. B. (2006): Biologie. München: Pearson Education Deutschland GmbH. S. 245f.
6. <http://www.bluthochdruck.de/> (16.05.2011).
7. <http://www.bluthochdruck.medhost.de/calciumantagonist-nifedipin.html> (16.05.11).