

Neue Wege für Entwicklung von Krebs- und Neurotherapien

Ein Forschungsteam der Universität Leipzig hat einen Mechanismus bei sogenannten Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Adhäsions-GPCRs) aufgeklärt, einer speziellen Gruppe von Zelloberflächen-Rezeptoren. Dieser Mechanismus ist für die Aktivität vieler dieser Rezeptoren essenziell. Die Studie, die in Nature Communications veröffentlicht wurde, zeigt, dass eine spezifische Wechselwirkung zwischen zwei Aminosäuren für die Selbstspaltung dieser Rezeptoren unerlässlich ist. Diese Erkenntnis eröffnet die Möglichkeit für neue Strategien bei der Entwicklung von Therapien gegen Krebs, neurologische Erkrankungen und Entzündungskrankheiten, die mit Fehlfunktionen von Adhäsions-GPCR in Verbindung gebracht werden.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind „Andock- und Signalempfänger“ in der Zelle und zugleich die pharmakologisch wichtigste Proteinklasse: Etwa ein Drittel aller zugelassenen Medikamente wirken über diese Proteine. Eine bisher nicht für Wirkstoffe erschlossene Untergruppe dieser Rezeptoren sind die Adhäsions-GPCRs (aGPCRs). Sie haben die Aufgabe, mechanische Kräfte zu messen, zum Beispiel bei der Interaktion zwischen Zellen. Das Markenzeichen der Adhäsions-GPCRs ist ihre GAIN-Domäne.

Diese Proteineinheit enthält eine Region, die sich selbst „zerteilt“ beziehungsweise spalten kann. Diese Selbstspaltung – auch Autoproteolyse genannt – ist für viele aGPCRs ein Schlüsselschritt, damit die Rezeptor-Funktion aktiviert wird. Sie erfolgt dabei innerhalb einer Sequenz von drei Aminosäuren (Histidin, einer beliebigen Aminosäure und Serin oder Threonin), deren Art normalerweise zwischen Spaltung und Nichtspaltung entscheidet.

Die Forschenden untersuchten diesen Mechanismus am aGPCR-Rezeptor BAI2 (Brain-specific Angiogenesis Inhibitor 2), der in der Neurobiologie und Angiogenese (Blutgefäße-Bildung) eine Rolle spielt. Dieser Rezeptor besitzt die ungewöhnliche Eigenschaft, dass er trotz einer scheinbar spaltaktiven Sequenz in der biochemischen Analyse als nicht gespalten charakterisiert wurde beziehungsweise sich nur extrem langsam spaltet: Ohne äußere Einflüsse braucht der Rezeptor etwa 100 Tage, um sich zu spalten. Um diesem Phänomen auf den Grund zu gehen, haben Prof. Dr. Norbert Sträter vom Institut für Bioanalytische Chemie und Mitarbeitende mittels Röntgenstrukturanalyse die Raumstruktur der GAIN-Domäne des Rezeptors analysiert und erkannt, dass eine für die Spaltung entscheidende Wechselwirkung fehlt. Normalerweise interagieren die Aminosäuren Histidin und Phenylalanin über eine sogenannte „ π - π -Wechselwirkung“ zusammen, die für die Spaltung des Proteins notwendig ist. Doch diese Interaktion fehlt bei BAI2.

Anhand von weiterführenden Molekulardynamik-Simulationen, die Prof. Dr. Peter Hildebrand und sein Team vom Institut für Medizinische Physik und Biophysik vorgenommen haben, konnte gezeigt werden, dass die π - π -Wechselwirkung wichtig ist, damit die GAIN-Domäne möglichst viele Proteinzustände generiert, die ein guter Startpunkt für die chemische Spaltreaktion darstellen. Außerdem stellten sie fest, dass aGPCRs zwei extrem bewegliche Schleifenregionen in der Nähe der Spaltstelle besitzen, die möglicherweise dafür sorgen, dass die notwendigen Interaktionen zur Spaltaktivität stattfinden können.

Mit diesem Wissen ist es den Wissenschaftler:innen um Prof. Dr. Norbert Sträter und Prof. Dr. Tobias Langenhan vom Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie gelungen, die Selbstspaltung bei

BAI2 zu beeinflussen. So tauschten sie die Schleifenregionen aus und fügten ein Phenylalanin hinzu, was dazu führte, dass die Spaltreaktion in BAI2 nun in weniger als zwei Tagen erfolgte. Die Studie belegt, dass strukturelle Unterschiede und die Flexibilität der GAIN-Domäne-Schleifen sowie die π - π -Wechselwirkungen die Selbstspaltung beeinflussen. Die Forschung ergab aber auch, dass es aGPCRs gibt, die ohne Spaltung funktionieren.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Spaltung von Adhäsions-GPCRs nicht nur von der chemischen Sequenz, sondern auch von der Struktur und Proteindynamik abhängt“, fasst Prof. Sträter zusammen. „Das ist ein entscheidender Schritt, um zu verstehen, wie diese Rezeptoren aktiviert werden – und wie man sie gezielt beeinflussen könnte.“

Diese Entdeckungen werfen ein neues Licht auf die komplexen Mechanismen von aGPCRs und sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zum besseren Verständnis dieser Rezeptoren und ihrer Rolle bei verschiedenen Krankheiten. Das könnte langfristig zu neuen Behandlungsmöglichkeiten führen. aGPCRs bergen ein großes Potential für neue Wirkstoffe. Es ist Ziel der Forschung, dazu Moleküle zu identifizieren, die die Signaltransduktion der Rezeptoren – also die Kommunikation zwischen den Zellen – beeinflussen können, möglicherweise auch durch die Bindung an die einzigartige GAIN-Domäne.

Struktur, Dynamik und Funktion von GPCRs sind das übergreifende Thema des [Sonderforschungsbereichs 1423](#) der Universität Leipzig, der die gemeinsame Forschung der Wissenschaftler:innen dieses Projektes ermöglicht hat.

Veröffentlichung in Nature Communications:

[„Structural basis of GAIN domain autoproteolysis and cleavage-resistance in the adhesion G-protein coupled receptors“](#), Doi: 10.1038/s41467-026-71225-1