

Wie Rezeptoren auf Bindungspartner reagieren

Ein Forschungsteam unter Marburger Leitung hat an einem prominenten Beispiel untersucht, wie Wirkstoffe durch ein- und dasselbe Zielmolekül auf der Zelloberfläche ganz unterschiedliche Reaktionen im Zellinneren hervorrufen. Das Team berichtet im Wissenschaftsmagazin „Science“ über seine Ergebnisse.

Die Wirkung von Arzneimitteln beruht oftmals auf der Kopplung an Rezeptormoleküle, die in die Zellmembran eingelassen sind. „Trotz ihrer Bedeutung als Arzneimittelziele war bislang nur unzureichend bekannt, welche Molekülstrukturen für pharmakologische Eigenschaften wie Wirksamkeit und Potenz verantwortlich sind“, erklärt die Arzneimittelforscherin Dr. Franziska Heydenreich vom Marburger Fachbereich Pharmazie, die Erstautorin der aktuellen Studie. Unter der Wirksamkeit verstehen Fachleute die maximale Signalantwort, unter der Potenz die Konzentration des Bindungspartners bei halbmaximaler Reaktion.

Rezeptoren nehmen Signale von Substanzen auf, die sich außerhalb der Zelle befinden. Die Rezeptoren geben das Signal dann ins Innere der Zelle weiter, wobei sie bestimmte Reaktionen in Gang setzen, je nach Art des Stimulus von außen.

Wie das funktioniert, hat das Team anhand eines gut bekannten Rezeptors untersucht, nämlich des β 2-adrenergen Rezeptors. Das Protein gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und wird durch das Hormon Adrenalin aktiviert.

Die Forschungsgruppe präsentiert ein datengestütztes Verfahren, um Informationen über Molekülstruktur und Medikamentenwirkung zusammenzuführen. „Unser Ansatz kann für jedwede Wechselwirkung zwischen Rezeptoren und ihren Bindungspartnern verwendet werden“, betont Heydenreich. „Dies eröffnet die Möglichkeit, Moleküle maßzuschneidern, die ganz bestimmte Signaleigenschaften aufweisen.“

Franziska Heydenreich führte die zugrundeliegende Forschungsarbeit als Postdoktorandin im Labor von Mohan Madan Babu am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, bei Brian Kobilka an der Universität Stanford und Michel Bouvier an der Universität Montreal durch und kooperierte dabei mit weiteren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Das Team erhielt finanzielle Unterstützung von der Europäischen Union durch deren Horizon 2020-Programm sowie von vielen weiteren Forschungsförderorganisationen.

Originalveröffentlichung: Franziska M. Heydenreich & al.: Molecular determinants of ligand efficacy and potency in GPCR signaling, Science 2023