Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich (1998) *143*/3: 109–116

G-Protein gekoppelte Rezeptoren – die molekularen Empfänger für Licht und Farben, Gerüche und Schmerz[1]

Annette G. Beck-Sickinger, Zürich

Zusammenfassung

G-Protein gekoppelte Rezeptoren bilden eine Superfamilie von Transmembran-Proteinen, die in die Zellmembran vieler Zellen eingebettet sind. Viele hundert Vertreter dieser Familie sind bislang bekannt und binden alle möglichen Arten von chemischen Botenstoffen, wie z. B. Neurotransmitter, Peptidhormone und sogar Proteine. Daneben sind diese Rezeptoren die Schlüsselmoleküle unserer Seh- und Geruchssinnesorgane und können somit auch Licht detektieren und Farben unterscheiden. Wegen ihres komplexen Aufbaues ist es bislang nicht gelungen, die dreidimensionale Struktur der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die sieben charakteristische Transmembranhelices aufweisen, mittels NMR oder Röntgenstrukturanalyse aufzuklären. Allerdings ist mit Hilfe von indirekten Methoden einiges über die Anordnung der Transmembranbereiche, über die Bindung der Liganden und über die Signaltransduktion – also wie das Signal in die Zelle gelangt – bekannt.

G-Protein coupled receptors – the molecular acceptors of light and colour, odour and pain

G-Protein coupled proteins constitute a super-family of integral membrane proteins encompassing hundreds of receptors for all types of chemical messengers as well as, for example, the key molecules of our light- and smell sensory systems, bioactive amines, peptide hormones, neurotransmitter or even proteins. Due to their complicated organisation with the characteristic seven transmembrane segments (7TM) it has as yet been almost impossible to structurally characterise these proteins by crystallography or magnetic resonance. However, a number of indirect methods were used to study the structure, the ligand binding and the signal transduction capacity of these proteins and are summarised in this review.

1 REZEPTOREN DES SEHENS

Was heisst «Sehen»? Was heisst «Farben sehen»? Gehen wir in der Dämmerung aus dem Haus, so können wir zwar noch Umrisse, aber keine Farben mehr erkennen. «Nachts sind alle Katzen grau», sagt ja bereits der Volksmund. Wie ist das möglich, und was bedeutet dies aus der Sicht der Naturwissenschaften? Das menschliche Auge enthält zwei «Sehsysteme»: das eine ist für das sogenannte «Dämmerungssehen», das andere für das «Farbensehen» zuständig. Jedes «Sehsystem» ist in bestimmten Sehzellen lokalisiert, die zusammen die Netzhaut unseres Auges bilden. Die stäbchenförmigen Zellen, die vor allem im aussenliegenden Teil der Netzhaut sitzen, sind in wesentlich grösserer Anzahl vorhanden, sind wesentlich empfindlicher (einzelne Photonen, Lichtquanten, werden bereits registriert) und nehmen besonders starke Kontraste wahr. Sie sind für das Dämmerungssehen zuständig. Die zapfenförmigen Zellen sind vor allem im Augenmittelpunkt vorhanden und spielen eine Rolle beim Sehen von Farben (DUDEL et al., 1996; THOMPSON, 1993).

Aber wie können Zellen Photonen (Lichtquanten) registrieren? Es bedarf hierfür eines Moleküls, welches mit Licht reagieren kann, welches sich unter Einfluss von Licht verändert. Die Natur hat hierfür u. a. 11-cis-Retinal ausgewählt (Abb. 1A). 11-cis-Retinal, ein Aldehyd aus der Klasse der Terpene, wird im Körper aus β-Carotinoiden, die z. B. in Karotten, Tomaten, etc. reichlich vorkommen oder aus Vitamin A gebildet. Unter Einfluss eines Photons erfolgt die

[1] Nach der Antrittsvorlesung vom 23. April 1998 als Professorin am Departement Pharmazie der ETH Zürich

Isomerisierung zum all-trans-Retinal (Abb 1A). Die Lichtempfindlichkeit eines Moleküls ist eine notwendige Bedingung, doch genügt dies alleine noch nicht als «Lichtsensor», die Zelle muss diese Empfindlichkeit auch registrieren, messen können. Das Retinal ist daher «angebunden», kovalent mit einem Protein verknüpft. Dabei ist das Retinal dann über seine Aldehydfunktion mit einer Aminogruppe einer bestimmten Lysin-Seitenkette zur einer Schiff´schen Base umgesetzt. Das Protein, welches nun das Retinal gebunden hat, wird «Sehpurpur» oder auch «Rhodopsin» genannt. Als weiterer Anker dient eine Glutaminsäure (Abb. 1B). Ist nun 11-cis-Retinal fest mit dem starren Protein verbunden, so

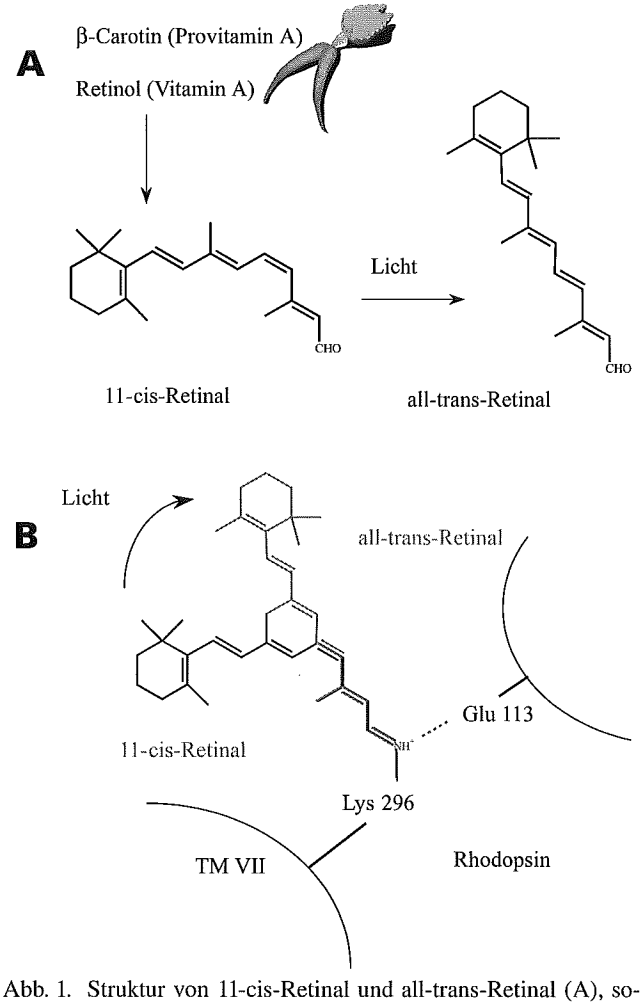

Abb. 1. Struktur von 11-cis-Retinal und all-trans-Retinal (A), sowie die Fixierung im Protein (B). Unter Einfluss von Licht erfolgt die Isomerisierung, die im Protein dessen dreidimensionale Struktur verändert.

Fig. 1. Structure of 11-cis-retinal and all-trans-retinal (A) and their binding to the protein (B). Isomerisation is obtained in the presence of light and changes the three-dimensional structure of the protein.

bedeutet seine Isomerisierung nach Belichtung, dass der starre Proteinkörper sich in seiner Form und Gestalt ändern muss. Er muss seine dreidimensionale Struktur verändern, und dies kann nun natürlich von anderen Molekülen erkannt werden und zu Reaktionen führen. Das Lichtsignal hat seinen Weg in die Zelle gefunden.

Aber was ist nun dieses Rhodopsin für ein Molekül? Im menschlichen Auge gibt es insgesamt vier verschiedene Opsine (Bezeichnung für das Protein ohne Retinal), die sich leicht in der Länge und der Reihenfolge ihrer Aminosäuren unterscheiden. Das am längsten bekannte und am besten untersuchte Rhodopsin ist dasjenige, welches für das Dämmerungssehen zuständig und in den Stäbchen lokalisiert ist (Abb. 2). Jedes Stäbchen weist eine ganz besondere Struktur auf: es besteht im Inneren aus gestapelten Membranen, sogenannten Disks. In den Membranen dieser Scheibchen ist nun das Rhodopsin positioniert. Es besteht aus 348 Aminosäuren und trägt Zuckerketten an verschiedenen Positionen. Sein N-terminales Ende ist ausserhalb der Zelle, dann läuft es insgesamt sieben Mal durch die Zellmembran und endet mit seinem C-Terminus im Zellinnern (Watson & Arkinstall, 1994). Das Lysin (Aminosäure 296), welches das Retinal trägt, sitzt in der Mitte der 7. Transmembranregion, die Glutaminsäure (Aminosäure Nr. 113), die das gebundene Retinal positioniert, am inneren Ende der 3. Transmembranregion. Jeweils 20-23 Aminosäuren des Proteins machen solch eine Transmembranhelix aus, die die Zellmembran durchspannt (Abb. 2). Da bislang kein Rhodopsin aus höheren Organismen kristallisiert und mittels Röntgenstruktur analysiert werden konnte, ist die dreidimensionale Struktur unbekannt. Allerdings gelangen durch kryo-elektronenmikroskopische Techniken Aufnahmen mit recht guter Auflösung (Abb. 3A), die annehmen lassen, dass die 7 Transmembranhelices in Form eines verzerrten Ovales angeordnet sind (Abb. 3B, C). Retinal liegt in der Mitte (BALDWIN et al., 1997; UNGER et al., 1997). Was passiert nun, wenn dieses Molekül belichtet wird? Über spektroskopische Messungen konnte festgestellt werden, dass Rhodopsin, welches bei 498 nm absorbiert, über sogenanntes Lumi-rhodopsin (Absorption 492 nm) zum Metarhodopsin II (Absorption 380 nm) abreagiert. Da Metarhodopsin II ein Absorptionsmaximum bei einer anderen Wellenlänge hat, muss es in seiner dreidimensionalen Struktur verändert worden sein.

Im Zellinneren gibt es nun einen Proteinkomplex, das sogenannte Transducin, welches nicht Rhodpsin, aber Metarhodopsin II erkennt und bindet. Transducin besteht aus drei Untereinheiten, die mit α, β und γ bezeichnet werden. Die α-Untereinheit bindet, sobald Transducin an Metarhodopsin

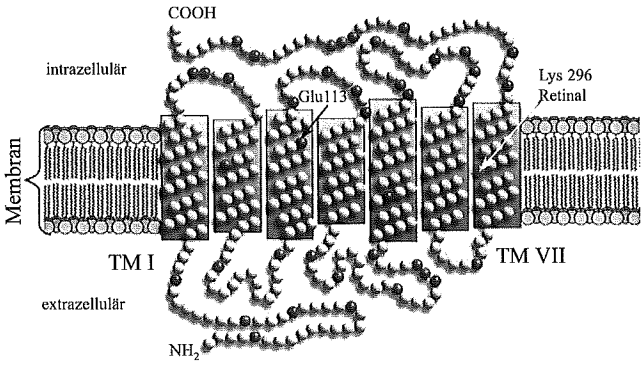

Abb. 2. Charakteristische Anordnung von sieben Transmembranproteinen mit drei extra- und drei intrazellulären Schleifen. Die Positionen der Retinal-bindenden Aminosäuren Lysin und Glutaminsäure sind markiert.

Fig. 2. Characteristic folding of seven transmembrane proteins with three extracellular and three intracellular loops. The position of the retinal binding amino acids lysine and glutamic acid are labelled.

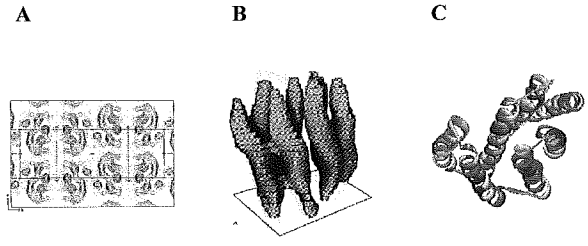

Abb. 3. Wie gelangt man zu Strukturdaten von G-Protein gekoppelten Rezeptoren? Kryoelektronenmikroskopische Aufnahmen (A) in verschiedenen Schichten (B) liefern die Grundlage für Modellrechnungen (C).

Fig. 3. How to obtain three dimensional data for G-protein coupled receptors? Cryoelectromicroscopy data (A) in several slices (B) provide information for modelling (C).

gebunden hat, ein kleines Molekül namens GTP (Guanosintriphosphat) und zerfällt in seine Untereinheiten. Der GTP-Transducin-α-Komplex diffundiert ab und bindet an die γ-Untereinheit eines weiteren, membranständigen Proteins, an eine Phosphodiesterase. Phosphodiesterasen spalten, wie der Name bereits sagt, Phosphodiester, im Falle der Netzhaut-Zellen das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) zum 5´-Guanosinmonophosphat. Cyclisches GMP öffnet normalerweise Ca^{2+} und Na^{+}-Kanäle an der Zellaussenmembran. Wird cGMP nun hydrolysiert, d. h. zerstört, so bleiben die Ionenkanäle geschlossen, die Zellen sind nach Lichteinfluss an Ca^{2+} und Na^{+} verarmt. Besonders interessant an diesem Prozess ist, dass an mehreren Stellen eine Potentierung stattfindet, da ein Metarhodopsin II viele Transducine zerfallen lassen kann, jeder GTP-Transducin-α-Komplex viele Phosphodiesterasen aktiviert und jede Phosphodiesterase wiederum viele cGMP-Moleküle hydrolysiert. Ein einzelner Lichtquant führt dazu, dass eine Million Ca^{2+} und Na^{+}-Ionen nicht in die Zelle gelangen. Dies ist also eine dramatische Veränderung für die Zelle, die die Grundlage für das Dämmerungssehen bildet (HARGRAVE & MCDOWELL, 1992; BUCZYLKO et al. 1997).

2 WIE WERDEN ABER NUN FARBEN REGISTRIERT?

Nun, wie bereits erwähnt, bildet der Körper noch drei weitere Sorten von Opsinen, die jeweils in einer Zapfenzelle der Netzhaut lokalisiert sind. Jedes dieser drei Opsine ist für eine bestimmte Farbe zuständig: rot, blau oder grün. Alle drei Opsine binden Retinal und stimmen auch sonst in ihrem Bauplan mit dem Stäbchen-Opsin überein, lediglich die einzelnen Aminosäuren sind etwas verschieden. In Tab. 1 sind die wichtigsten Unterschiede zusammengefasst. Was dabei auffällt ist, dass das Opsin, welches für «blau» zuständig ist, dem Stäbchen-Opsin am ähnlichsten ist. Daher schliesst man, dass diese Variation in der Evolution als erste auftrat. Rot- und grün-Opsine sind sich ebenfalls sehr ähnlich und stammen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit von einem gemeinsamen Vorläufer ab. Wie empfindlich diese Moleküle für kleinste molekulare Veränderungen sind, zeigt folgendes Beispiel: an Position 164 weist rot-Opsin ein Serin, grün-Opsin ein Alanin auf. Bei ungefähr 32% der Menschen in Europa hat das rot-Opsin an dieser Position statt dem Serin ein Alanin, also eine Hydroxy-Gruppe weniger. Dies führt dazu, dass das Absorptionsmaximum von 557 auf 552 verschoben wird und die Empfindlichkeit für dunkle Rottöne reduziert ist (MOLLON, 1992).

Defekte, z. B. Mutationen, in den Opsinen sind für eine ganze Reihe von Augenerkrankungen verantwortlich. Retinitis pigmentosa, eine Netzhautzerstörung, die zur Erblindung führt, wird u. a. durch Rhodopsin hervorgerufen, welches zuviel Energie verbraucht und so im Laufe der Jahre zum Zerfall der Zellen führt. Nachtblindheit wird auf Defekte im Stäbchenopsin zurückgeführt und Farbenblindheit auf Mutationen oder Deletionen der Gene für Zapfenopsine. Am häufigsten ist die Farbenblindheit für rot/grün des Types II, die 8% der männlichen Bevölkerung betrifft und auf Mutationen im grün-Opsin zurückzuführen sind. Da das Gen, welches für das grün-Opsin kodiert auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, können Frauen zwar Überträgerinnen sein (sie haben zwei X-Chromosomen), aber betroffen sind überwiegend Männer (Chromosomensatz XY).

Tab. 1. Vergleich der Eigenschaften der vier menschlichen Opsine bezüglich Absorptionswellenlänge (λ_{max}), Anzahl der Aminosäuren (AA), Ort des Genes auf Chromosom-Nr., Positionen der charakteristischen Disulfidbrücke und Position der Bindung von Retinal.

Tab. 1. Comparison of the properties of the four human opsin proteins with respect to absorption (λ_{max}), amino acids (AA), gene location (Chromosom), position of the characteristic disulfide bond and of the binding of retinal.

	Stäbchen Opsin	blaues Zapfen-Opsin	grünes Zapfen-Opsin	rotes Zapfen-Opsin
λ_{max}	495 nm	420	530	552/557
AA	348	348	364	364
Chromosom	3	7	X	10
Disulfid	C110–C187	C107–C182	C126–C203	C126–C203
Retinal	Lys296	Lys296	Lys312	Lys312

Betrachten Sie einmal Abb. 4A: welcher der beiden dick gezeichneten Striche ist grösser? Der rechte werden Sie sicherlich sagen, zweifelsohne. Wenn Sie jedoch ein Lineal nehmen und die Striche ausmessen, oder Abb. 4B betrachten, so stellen Sie fest, dass beide Striche gleich gross sind, dass uns nur unsere Erfahrung sagt, der rechte sei grösser. Was heisst Erfahrung? Nun in diesem Zusammenhang bedeutet es, dass wir zwar mit dem Auge sehen, dass das Gesehene jedoch noch bewertet wird. Es spielt also für das, was wir wahrnehmen, nicht nur eine Rolle, was wir an einem bestimmten Punkt erkennen, sondern auch was daneben ist, was die Nachbarzelle sieht. Wie kann das sein? Der Grund ist ganz einfach, die Zellen der Netzhaut sind miteinander verschaltet. Man kennt mehrere Schichten im Auge selbst (Abb. 5), die über sogenannte bipolare, amakrine Horizontalzellen und innere Synapsen die Stäbchen und Zapfen miteinander verschalten und ein bereits bewertetes Signal zum Sehnerv und damit weiter zum Gehirn leiten. Wie kann man dies molekular verstehen? Wir haben im obigen Abschnitt gesehen, dass Sehzellen im Dunkeln permanent Ca^{2+} und Na^{+} über entsprechende Kanäle aufnehmen. Dies führt zu einer Veränderung der Membran an den Zellenden, den sogenannten Synapsen, der Neurotransmitter Glutamat (Glu) wird aus seinen Vesikeln freigesetzt und wandert zu seinen Rezeptoren, die auf der nächsten Zelle angeordnet sind. Trifft nun ein Lichtquant auf eine Zelle, so werden die Ca^{2+} und Na^{+}-Kanäle geschlossen, die Synapsenmembran wird hyperpolarisiert und die Glutamat enthaltenden Vesikel können nicht mehr freigesetzt werden. Da beide Zellen ihr Signal zur gleichen verschaltenden Zelle weitergeben, reagiert diese unterschiedlich, je nachdem, ob viele oder wenige Zellen einen Lichteinfall registriert haben. Natürlich läuft die Verschaltung und Bewertung des Gesehenen im Gehirn weiter: momentane Eindrücke werden gefiltert, selektioniert, mit Bekanntem verglichen und abgespeichert – insgesamt betrachtet ein sehr komplexer und alles andere als verstandener Vorgang (THOMPSON, 1993).

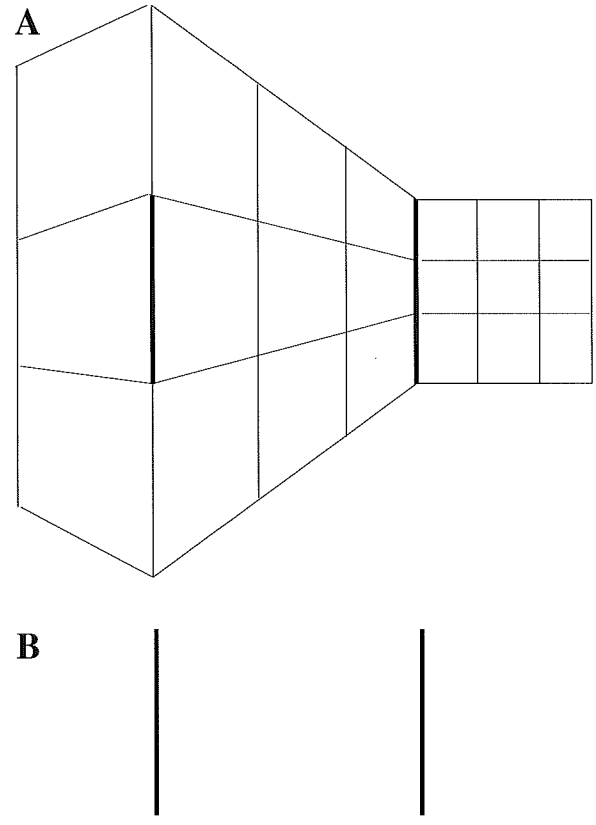

Abb. 4. Welcher der beiden fetten Striche ist grösser (A)? – Keiner, wir sind nur einer optischen Täuschung aufgesessen (B).

Fig. 4. Which of the bold lines are bigger (A) ? – None, it was just an optical illusion that fooled us (B).

3 REZEPTOREN IN DER NASE

Unser Körper nimmt jedoch die Eindrücke seiner Umgebung nicht nur mit den Augen wahr: Geschmack und Geruch spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Interessanterweise sind die Moleküle, die für Gerüche zuständig sind, denen des Sehens sehr ähnlich: auch sie enthalten 7 Transmembrandomänen und weisen denselben Bauplan auf wie die Opsine. Es

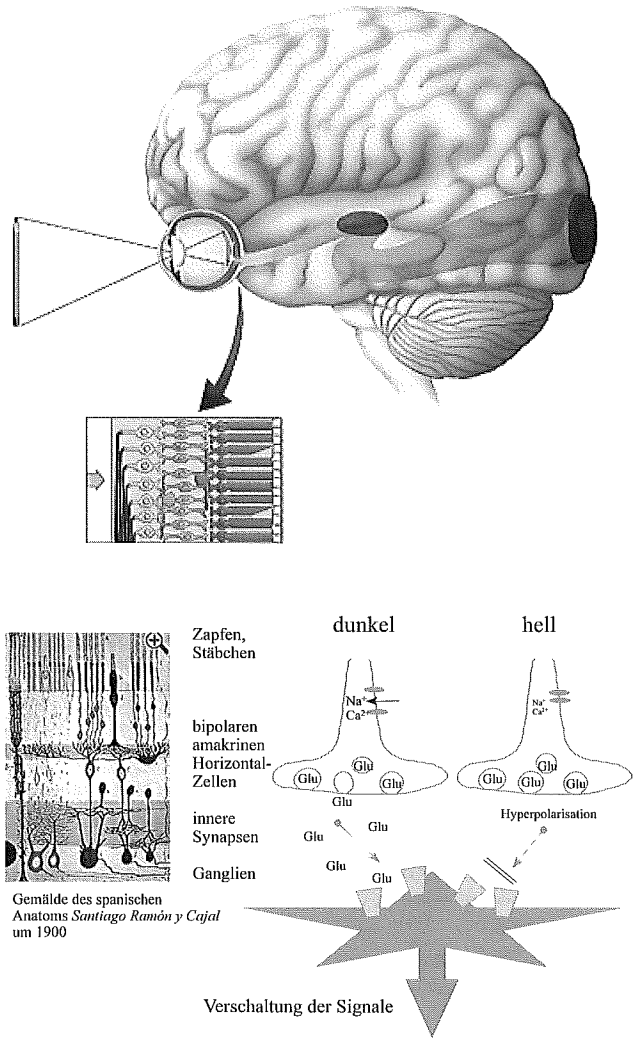

Abb. 5. Die Netzhaut ist aus mehreren Schichten von Zellen aufgebaut, die bei der Verschaltung eine Rolle spielen.

Fig. 5. The retina consists of several layers of cells that are involved in the transformation of the signal.

gibt allerdings einen entscheidenden Unterschied: dem Auge genügen vier verschiedene Opsine und durch Verschaltung können die Eindrücke abgestimmt werden, Retinal ist fest an das Protein gebunden und wird immer in der selben Art und Weise durch Licht verändert, lediglich die Wellenlänge des Lichtes, für welches das Opsin empfindlich ist, variiert. Gerüche sind aber Substanzen, das heisst selber Moleküle mit definierter Struktur und Geometrie (Abb. 6). Statt Retinal bindet nun solch ein «Geruchs-Sensor» ein Molekül, z. B. Vanillin. Wird dieses Molekül erkannt und gebunden, so ändert der Geruchsrezeptor ebenfalls seine dreidimensionale Gestalt, Moleküle im Zellinnern binden an die veränderte Struktur, das Signal gelangt in die Zelle in analoger Weise zum Lichtsignal. Es gibt Tausende von Molekülen, die wir «riechen» können, einfach weil wir einen Rezeptor in unserer Nasenschleimhaut haben, der dieses Molekül erkennt. Es ist jedoch nicht unbedingt sofort klar, dass jeder Mensch auch tausend verschiedene Geruchsrezeptoren hat. Da es jedoch in der Nase, im Gegensatz zum Auge, nur eine geringe Verschaltung gibt und jede Sinneszelle einen direkten Kontakt zum Gehirn hat, benötigt man für jede Geruchsart einen Rezeptor. Natürlich sind nicht alle Menschen mit den gleichen Geruchsrezeptoren ausgestattet: 36% der Menschen können Malz (die Hauptduftkomponente ist Isobutanal) nicht riechen, 7% riechen kein Moschus und 40% haben keinen Rezeptor für Androstenon, der Hauptduftkomponente des

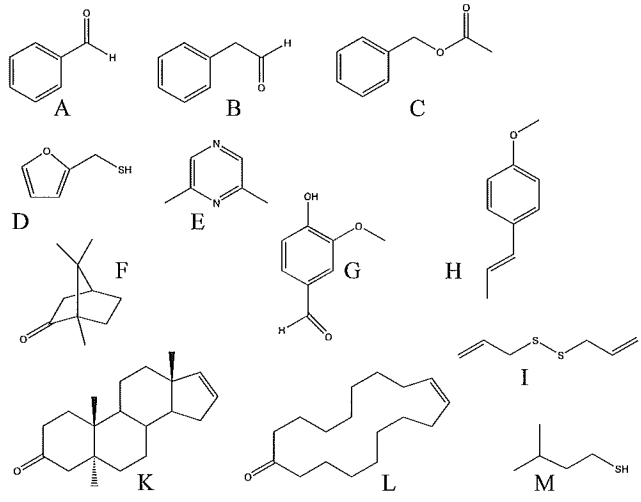

Abb. 6. Strukturen verschiedener Moleküle, die von Geruchsrezeptoren erkannt werden. Benzaldehyd (A) riecht bitter, im Gegensatz zu den ähnlichen Molekülen Phenylethanal (B), welches nach Hyazinthen und Benzylacetat (C), welches nach Jasmin duftet. 2-Furylmethanthiol (D) gehört zu den Aromastoffen des Kaffees, 2,6-Dimethylpyrazin (E) zu denjenigen der Schokolade. Campher (F), Vanillin (G), Anethol aus Anisöl (H) und Diallyldisulfid aus Knoblauch (I) sind bekannte Aromastoffe aus Pflanzen. 5α-Androst-16-en-3-on (K) und Zibeton (L) weisen interessante, strukturelle Ähnlichkeiten auf und riechen beide moschusartig. 3-Methylbutan-1-thiol (M) verleiht dem Stinktier seinen Namen (ATKINS, 1987; HARBORNE, 1995).

Fig. 6. Structures of several molecules that bind to odourent receptors. Benzyaldehyde (A) smells bitter, whereas the similar molecules phenylethanal (B) and benzylacetate (C) have the odour of hyacinths and jasmine. 2-Furylmethanthiol (D) belongs to the aroma of coffee, 2,6 dimethylpyrazin (E) to the one of chocolate. Campher (F), vanillin (G), anethol from anise (H) and diallyldisulfide from garlic (I) are well known odours from plants. 5α-Androst-16-en-3-on (K) and zibeton (L) are structurally related molecules and smell both like mosque. 3-Methylbutan-1-thiol (M) is responsible for the bad smelling of a skunk (ATKINS, 1987; HARBORNE, 1995).

Urins. Sperma wird von 20% und Campher von 33% der Menschen nicht registriert. Desweiteren ist für den einen ein Geruch angenehm, für den anderen eher nicht (DUDEL et al., 1996).

4 KÖRPEREIGENE REZEPTORLIGANDEN

Hat ein System einmal Erfolg, so wird es immer wieder eingesetzt. Dieses Motto findet man natürlich auch in der Natur. Und so darf es nicht verwundern, dass unser Körper diese Art der Informationsübertragung in die Zelle an vielen, ganz verschiedenen Systemen unseres Körpers einsetzt: das Prinzip ist immer das Gleiche (Abb. 7). Ein Protein mit 7 Transmembrandurchgängen, ein sogenannter G-Protein gekoppelter Rezeptor (GPCR), auch 7 Transmembran- oder Heptahelix-Rezeptor genannt, sitzt in der Membran einer Zelle (IISMAA et al., 1995, SCHWARTZ, 1994). Als Folge eines Signals von aussen, ändert er seine dreidimensionale Struktur (GPCR*). Dieses veränderte Aussehen wird von einem Guanosin-triphosphat-bindenden Protein (kurz G-Protein) erkannt (Transducin gehört ebenfalls zur Klasse der G-Proteine), worauf dieses in seine Untereinheiten α und β/γ zerfällt (HAMM & GILCHRIST, 1996; HAMM, 1998). Diese Untereinheiten können nun eine ganze Reihe von Enzymen aktivieren oder deaktivieren, Ionenkanäle öffnen oder schliessen und über verschiedene Kaskaden sogar im Zellkern die Produktion neuer Proteine ankurbeln oder stoppen. Ausser den ca. 1000 verschiedenen Geruchsrezeptoren sind nochmals mindestens 1000 verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren bekannt, die in unserem Körper körpereigene Substanzen, wie Neurotransmitter, Hormone, Chemokine und Enzyme, also alle Sorten von Botenstoffen unseres Körpers, erkennen (BECK-SICKINGER, 1996). Die vielfach bekannten β-Adrenorezeptoren (die mittels sogenannten β-Blockern bei Bluthochdruckerkrankungen blockiert werden) gehören genauso dazu, wie die CCR5 und CXC4 Rezeptoren, die dem HIV-Virus den Weg in die Zellen unseres Immunsystems bahnen. Ganz kleine Moleküle, wie Noradrenalin, Histamin und Dopamin können genauso wie grosse Proteine gebunden werden (SCHWARTZ & ROSENKILDE, 1996). Eine Zusammenstellung der möglichen Liganden und eine Einteilung der erkennenden Rezeptoren in Unterfamilien ist in Abb. 8 zu sehen. Allein daraus wird bereits deutlich, wie wichtig diese Klasse von Proteinen bei der Identifizierung neuer Therapieansätze ist, werden doch eine Vielzahl unserer Körperfunktionen mit Hilfe dieser Proteinklasse gesteuert und reguliert: Blutdruck, Atmung, Verdauung, Ausschüttung von Hormonen im Gehirn, Regulation des Ca^{2+}-Haushaltes, Hunger und

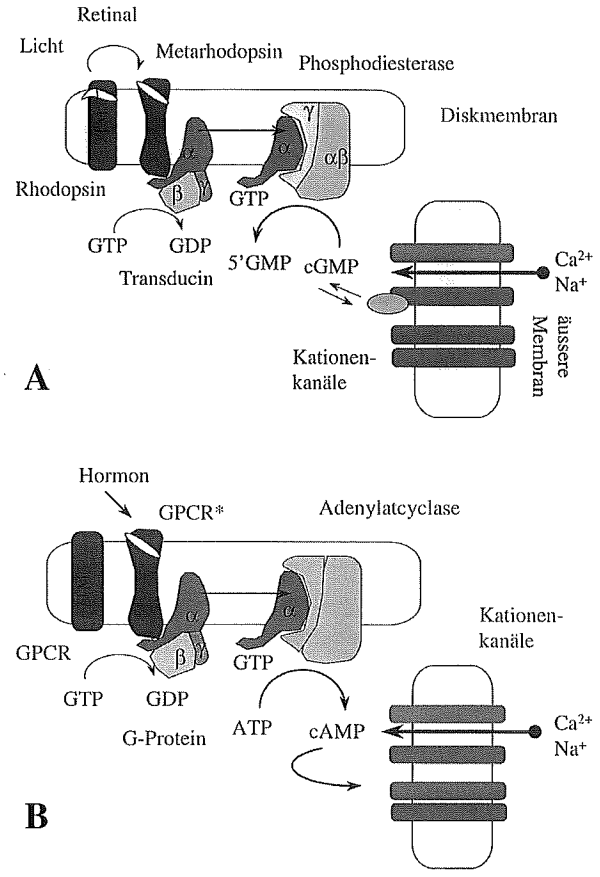

Abb. 7. Molekulare Mechanismen und biochemische Prozesse der Signaltransduktion vom Licht in den Zellen der Netzhaut (A) und von Hormonen in anderen Körperzellen (B).

Fig. 7. Molecular mechanism and biochemistry of signal transduction of light in the retina (A) and of hormones in other cells of the body (B).

vieles, vieles mehr. Besonderes Interesse gilt nach wie vor der Therapie des Schmerzes und – wie nicht anders zu erwarten – spielen auch hier G-Protein gekoppelte Rezeptoren eine wichtige Rolle.

5 NEUE THERAPIEANSÄTZE BEI SCHMERZEN DURCH G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN

Das Signal «Schmerz» wird von der Peripherie, dem Körperteil, welches die Schmerzen registriert, über Nervenbahnen ins Gehirn geleitet (Abb. 9). Diese Nervenbahnen verwenden Glutamat als Transmitter. Interessanterweise gibt es nun eine Reihe von «Verstärkern». Diese Substanzen werden bei Bedarf ausgeschüttet um die nächste Nervenzelle für das eintretende Signal empfindlicher zu machen. Substanz P und CGRP (Calcitonin-Gene-Regulated-Peptide) sind zwei be-

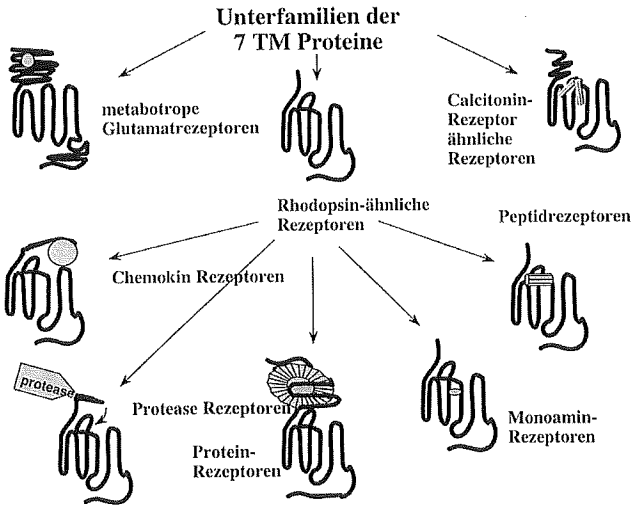

Abb. 8. Einteilung der 7 Transmembranproteinen in die drei Hauptklassen «metabotrope Glutamatrezeptoren», «Rhodopsin ähnliche Rezeptoren» und «Calcitonin Rezeptor ähnliche Rezeptoren», die sich charakteristisch in der Grösse von N- und C-Terminus unterscheiden. Die «Rhodopsin ähnlichen Rezeptoren» lassen sich in weitere Unterklassen je nach gebundenem Liganden unterteilen.

Fig. 8. Seven transmembrane proteins can be divided into three major classes of «metabotropic glutamate receptors», «rhodopsin-like receptors» and «calcitonin-receptor like receptors», which differ significantly in the size of the N- and the C-terminal segments. The «rhodopsin-like receptors» can be further divided in minor classes dependent on the ligand they bind to.

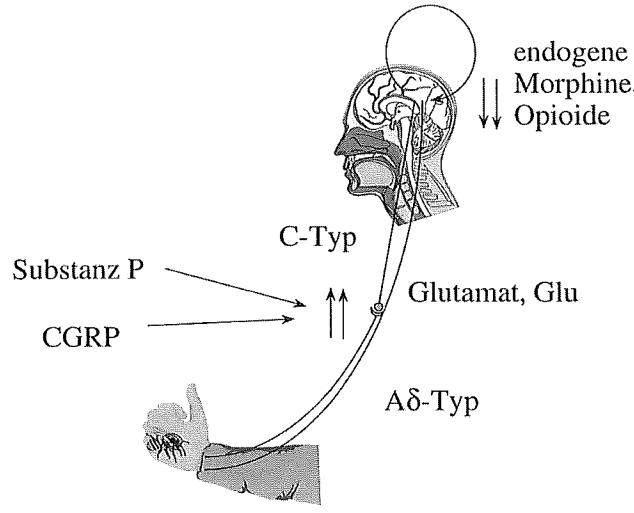

Abb. 9. Vorkommen und Funktion von G-Protein gekoppelten Rezeptoren für CGRP, Substanz P und Opioid-Peptide, die eine Rolle bei der Schmerzübertragung im Körper spielen.

Fig. 9. Localisation and function of G-protein coupled receptors for CGRP, substance P and opioid peptides that are involved in pain transmission.

kannte Kandidaten. Beide übertragen ihre Sensibilisierung der nächsten Zelle über G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Im Gehirn sind sogenannte endogene Morphine (Endorphine, Enkephaline) bei der Abschwächung des Signals beteiligt. Auch ihre Rezeptoren gehören zum Heptahelix-Typ. In der Wirkstoffentwicklung versucht man nun, die Rezeptoren von Substanz P und CGRP durch geeignete Arzneimittel zu blokkieren oder die der Endorphine zu stimulieren, wobei im letzten Fall mit Morphin seit langem ein Medikament bekannt ist, welches sogenannte μ-Rezeptoren aktiviert. Wählt man einen rationalen Ansatz, so wird man ausgehend vom körpereigenen Liganden, z. B. von Substanz P oder CGRP, diesen variieren, verkürzen und verändern, bis er noch an den Rezeptor bindet, aber nicht mehr in der Lage ist, das Signal in die Zelle weiterzugeben: ein Antagonist oder Rezeptorblocker wurde entwickelt (RIST et al., 1998). Der Weg vom Wirkstoff zum Arzneistoff ist jedoch noch lang. Die Substanz muss sich in vielfältigen Tests bewähren, im Körper auch verfügbar sein und an den gewünschten Wirkort gelangen. Die Substanz selbst, genauso wie alle ihre Abbauprodukte, darf nicht toxisch sein, sie sollte keine Nebenwirkungen haben und sie muss bestehenden Medikamenten überlegen sein!

Ausser in der direkten Wirkstoffentwicklung spielen G-Protein gekoppelte Rezeptoren jedoch auch eine grundsätzliche Rolle in pharmazeutischen Wissenschaften: Neue Rezeptoren werden gesucht, um sie als neue Targets zu identifizieren und bei bekannten Rezeptoren wird versucht, prinzipiell zu verstehen, wie und warum eine Substanz den Rezeptor blockiert, eine ähnliche, verwandte Substanz ihn jedoch aktiviert. Was heisst «Aktivierung» aus molekularer Sicht? Wie ändert sich die dreidimensionale Struktur nach der Aktivierung? Ist die Aktivierung tatsächlich eine Folge der Bindung von Liganden oder muss vielmehr von einem Gleichgewicht verschiedener Strukturen ausgegangen werden und der Aktivator bindet nur selektiv an die Struktur, die die Botschaft ins Zellinnere weitergibt und verschiebt dadurch das Gleichgewicht? Wie und wo binden die Liganden, alle gleich oder jeder anders? Fragen über Fragen! Es wird sicherlich noch geraume Zeit dauern, bis wir über die Bindung und Übertragung der Botschaft der körpereigenen Substanzen so viel wissen, wie über das Sehen. Dennoch ist es faszinierend und beeindruckend, dass das Übertragen der Signale im Körper – durch Hormone und Transmitter – und der Signale von aussen – durch Auge und Nase – über die gleiche Klasse von Proteinen vonstatten geht.

6 HERZLICHEN DANK

Ich möchte allen meinen Mitarbeitern ganz herzlich für ihr Engagement, ihre Freude und ihr Interesse an der Forschung danken. Meiner Familie bin ich für das Verständnis und ihren Einsatz dankbar, der es mir ermöglicht, beides zu verbinden. Allen, die mir Vorbild waren und sind, danke ich für viele anregende Diskussionen und für ihre Förderung und Unterstützung.

7 LITERATUR

ATKINS, P. W. 1987. Moleküle. Die chemischen Bausteine der Natur. – Spektrum Verlag, Heidelberg, pp. 117–167.

BALDWIN, J. M., SCHERTLER, G. F. & UNGER, V. M. 1997. An alpha-carbon template for the transmembrane helices in the rhodopsin family of G-protein-coupled receptors. – J. Mol. Biol. *272*, 144–164.

BECK-SICKINGER, A. G. 1996. Structural characterization and binding sites of G-protein coupled receptors. – Drug Discovery Today *1*, 502–513.

BUCZYLKO, J., SURGUCHEVA I., SUBBARAYA, I., RUDNICKA-NAWROT, M., CRABB, J. W., ARENDT, A., HARGRAVE, P. A., BAEHR, W. & PALCZEWSKI, K. 1997. Functional reconstitution of photoreceptor guanylate cyclase with native and mutant forms of guanylate cyclase-activating protein 1. – Biochemistry *36*, 4295–4302.

DUDEL, J., MENZEL, R. & SCHMIDT, R. F. 1996. Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition. – Springer-Verlag, Berlin.

HARBORNE, J. B. 1995. Ökologische Biochemie. – Spektrum Verlag, Heidelberg, pp. 251–287.

HAMM, H. E. & GILCHRIST, A. 1996. Heterotrimeric G-proteins. – Curr. Opin. Cell Biol. *8*, 189-196.

HARGRAVE, P. A. & MCDOWELL, J. H. 1992. Rhodopsin and phototransduction: a model system for G protein-linked receptors. – FASEB J. *6*, 2323–2331.

IISMAA, T. P., BIDEN, T. J. & SHINE, J. 1995. G-Protein coupled receptors. – Springer-Verlag, Berlin.

RIST, B., ENZEROTH, M., & BECK-SICKINGER, A. G. 1998. From micromolar to nanomolar affinity: A systematic approach to identify the binding site of CGRP at the hCGRP1 receptor. – J. Med. Chem. *41*, 117–123.

HAMM, H. E. 1998. The many faces of G-protein signaling. – J. Biol. Chem. *273*, 669–672.

MOLLON, J. 1992. World of difference. – Nature *356*, 378-379.

SCHWARTZ, T. W. & ROSENKILDE, M. M. 1996. Is there a «lock» for all agonist «keys» in 7TM receptors? – Trends Pharmacol. Sci. *17*, 346–347.

SCHWARTZ, T. W. 1994. Locating ligand-binding sites in 7TM receptors by protein engineering. – *Curr. Opin. Biotech.* 5, 434–444.

THOMPSON, R. F. 1993. Das Gehirn. – Spektrum Verlag, Heidelberg, 261pp.

UNGER, V. M., HARGRAVE, P. A., BALDWIN, J. M., & SCHERTLER, G. F. 1997. Arrangement of rhodopsin transmembrane alpha-helices. – Nature *389*, 203–206.

WATSON, S. & ARKINSTALL, S. 1994. The G-Protein linked receptor. Facts Book Series. –Academic Press, London.

Prof. Dr. Annette Beck-Sickinger, Pharmazeutische Biochemie, Departement Pharmazie, ETH Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich