

## 1.1 Rezeptoren und Rezeptorkonzepte

Unter dem Begriff Rezeptoren versteht man in der Pharmakologie intrazelluläre oder membranständige Proteine, Kapitel 1.3 zeigt eine kurze Darstellung verschiedener Rezeptortypen auf. Treten die körpereigenen Substanzen aus zellulären Signal- und Regulationssystemen, wie z.B. Neurotransmittern, Hormonen oder Wachstumsfaktoren, mit den spezifischen Proteinstrukturen in Wechselwirkung, so kommt es durch dynamische Anpassung und Umformung der Reaktionspartner zur Ausbildung eines Rezeptor-Ligand-Komplexes und schließlich zu einer Veränderung im biologischen System – also zur Auslösung eines biologischen Effektes [1, 2, 3]. Auch exogene Substanzen, so genannte Pharmaka, können bestimmte biologische Funktionen beeinflussen, d.h. aktivieren oder hemmen, und konkurrieren dadurch mit den physiologisch endogenen Liganden um den spezifischen Bindungsort am jeweiligen Rezeptor. Voraussetzung für eine biochemische oder pharmakologische Wirkung ist eine spezifische Bindung des Pharmakons an seinen Rezeptor [4].

Vor allem zwei Vorstellungen haben zum Verständnis und zur Erklärung der Wirkungen von Arzneimitteln beigetragen. Schon 1894 verglich Emil Fischer die genaue Passform eines Substrats für das Katalyse-Zentrum eines Enzyms mit dem Bild von Schlüssel und Schloss. Paul Ehrlich postulierte 1913 „*Corpora non agunt nisi fixata*“, wörtlich übersetzt: „Die Körper wirken nicht, wenn sie nicht gebunden sind“. Das heißt Arzneimittelwirkungen beruhen auf den Wechselwirkungen zwischen Molekülen. Diese Wechselwirkungen sind physikalisch beschreibbar.

Seit den fünfziger Jahren (1958) findet vor allem die Theorie von Daniel E. Koshland – die Theorie des *induced fit* – Anwendung, die als weiterentwickeltes Schlüssel-Schloss-Prinzip gesehen werden kann. Alle Modelle basieren auf der Annahme, dass ein Rezeptor in zwei verschiedenen Zuständen vorliegt: entweder im inaktiven Ruhezustand oder im aktivierten Zustand. Diese beiden Konformationen stehen in einem dynamischen Gleichgewicht, das in Abwesenheit eines Liganden (Agonisten) meist annähernd vollständig zur inaktiven Seite verschoben ist. Die Theorie des *induced fit* besagt, dass ein Ligand durch seine

Bindung an das Protein eine Änderung der Konformation verursacht – induziert – welche die Voraussetzung für einen bestimmten Effekt schafft. So wird die aktivierte Form des Proteins nach Bindung eines Agonisten stabilisiert. Daraus folgt, dass die Fähigkeit des Liganden, einen Rezeptor in seiner aktiven oder inaktiven Form zu stabilisieren, über dessen agonistische oder antagonistische Wirkungsweise entscheidet [5, 6].

Durch Agonisten, die sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität besitzen, erfolgt eine Stimulation und somit eine Aktivierung der Rezeptoren. Die intrinsische Aktivität  $\alpha$  beschreibt die Fähigkeit eines Pharmakons, nach der Bindung an einem Rezeptor eine Wirkung auszulösen. Sie stellt ein Maß für die maximale Wirkstärke dar, die eine Substanz in dem jeweiligen biologischen System zu erreichen vermag. Diese ist proportional zum Quotienten aus dem vom Agonisten ausgelösten Effekt  $E_A$  und dem im biologischen System maximal möglichen Effekt  $E_m$ .

$$\alpha \sim \frac{E_A}{E_m}$$

Die weitere Unterteilung der Agonisten erfolgt aufgrund der intrinsischen Aktivität  $\alpha$ , vergleiche dazu Tabelle 1.

Antagonisten, auch „Rezeptorblocker“ genannt, stabilisieren die inaktive Form der Rezeptoren. Sie werden zwar gebunden, weisen dabei jedoch keinerlei intrinsische Aktivität auf [7, 8]. Das heißt je höher die Affinität, desto höher die Tendenz zur Ausbildung des Komplexes und desto stabiler der Komplex.

## 1.2 Klassifizierung der Liganden

Neben der groben Einteilung der Liganden in Agonisten und Antagonisten können innerhalb dieser Gruppen, wie Tabelle 1 zeigt, noch weitere Spezifizierungen vorgenommen werden.

Agonisten können volle und/oder inverse oder partielle und/oder inverse Agonisten sein.

Inverse Agonisten sind Substanzen, die das Gegenteil der üblichen Agonistenwirkung bewirken und so in einem System den Anteil der konstitutiv aktiven Rezeptoren verringern. Dadurch sinkt der Anteil aktiver Rezeptoren und damit auch der Aktivitätsgrad des Systems. Dieses Resultat wird dadurch erzielt, dass sie bevorzugt an den inaktiven Rezeptor binden und diesen so dem dynamischen Gleichgewicht zwischen aktiver und inaktiver Form entziehen. Dadurch wird das Gleichgewicht noch stärker als im Grundzustand zur inaktiven Rezeptorkonformation verschoben.

Die Maximal-Wirkung von partiellen Agonisten ist selbst in hohen Konzentrationen kleiner als die Maximal-Wirkung voller Agonisten. Deshalb nehmen partielle Agonisten eine Mittelstellung zwischen Agonisten und Antagonisten ein.

Ligandentyp	Intrinsische Aktivität $\alpha$
Volle Agonisten	$\alpha=1$
Partielle Agonisten	$0<\alpha<1$
Antagonisten	$\alpha=0$
Volle inverse Agonisten	$\alpha=-1$
Partielle inverse Agonisten	$-1<\alpha<0$

**Tabelle 1: Charakterisierung von Liganden aufgrund ihrer intrinsischen Aktivität  $\alpha$**

Die Antagonisten lassen sich in die folgenden drei Typen unterteilen [9]:

- kompetitive
- nichtkompetitive und
- funktionelle Antagonisten.

Kompetitive Antagonisten interagieren mit den inaktiven Rezeptoren und verhindern deren Aktivierung. Sie besetzen die gleiche Bindungsstelle wie die Agonisten und konkurrieren somit um dieselbe Bindungsstelle. Also können sich beide Ligandentypen in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Konzentration – dem Massengleichgewicht entsprechend – gegenseitig von der Bindungsstelle verdrängen.

Nichtkompetitive Antagonisten besitzen die Fähigkeit, die Wirkung eines Agonisten abzuschwächen. Zum Beispiel kann der nichtkompetitive Antagonist eine andere Bindungsstelle – jedoch im selben Rezeptorprotein – besetzen als ein Agonist. Diese allosterische Bindung verursacht eine Veränderung der Agonisten-Bindungsstelle, so dass im Gegensatz zu den kompetitiven Antagonisten auch durch Erhöhung der Konzentrationen des Agonisten keine agonistische Wirkung ausgelöst wird.

Vom funktionellen Antagonismus spricht man, wenn zwei Agonisten, die verschiedene Rezeptoren aktivieren, entgegengesetzte Wirkungen auslösen.



## 1.4 Pharmazeutische Relevanz und Klassifizierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Die größte Superfamilie der Rezeptoren stellen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, abgekürzt GPCR, dar. GPCRs sind Proteine, die regulatorisch mit Guanin-bindenden Proteinen koppeln und eines der wichtigsten pharmazeutischen Targets darstellen. Diese Proteine besitzen alle ein identisches Bau- und Funktionsprinzip. Therapeutisch sind GPCR von herausragender Bedeutung, denn sie bewirken die Signalübertragung von Zelle zu Zelle und über die Zellmembran ins Innere einer Zelle. Außerdem greifen sie in die neuronale Signalübertragung ein. Ihre Bezeichnung leitet sich von der Tatsache ab, dass ihre heptahelikale Struktur nach Andocken eines aktivierenden Liganden auf der Innenseite der Plasmamembran eine Konformationsänderung hervorruft, die dann den Kontakt zu einem bestimmten G-Protein ermöglicht. Nach Kopplung des G-Proteins – einem heterotrimeren GTP-hydrolysierenden Proteinkomplex – an den Rezeptor kommt es zur Auslösung der Signaltransduktionskaskade. Die Differenzierung von G-Proteinen erfolgt hauptsächlich in vier verschiedene Gruppen aufgrund ihrer jeweiligen  $\alpha$ - oder  $\beta\gamma$ -Untereinheit, die in unterschiedliche Effektorsysteme eingebunden ist.

Untereinheit	Effektorsystem
$G\alpha_s$	Stimulation AC $\rightarrow$ [cAMP] $\uparrow$
$G\alpha_i$	Inhibition AC $\rightarrow$ [cAMP] $\downarrow$
$G\alpha_q$	Aktivierung PLC $\rightarrow$ [IP <sub>3</sub> ] $\uparrow$ und [DAG] $\uparrow$
$G\beta\gamma_o/G\beta\gamma_i$	Aktivierung von K <sup>+</sup> -Kanälen und Hemmung spannungsabhängiger Ca <sup>2+</sup> -Kanäle

**Tabelle 2: Differenzierung der G-Proteine nach ihrem Effektorsystem [11]**

Genanalysen haben ergeben, dass sowohl Menschen als auch andere höher entwickelte Organismen mehr als 1000 verschiedene GPCRs in ihrem Genmaterial aufweisen [12]. Bis jetzt konnte die genaue Funktionsweise, d.h. weder Signaltransduktionskaskade und/oder Liganden noch koppelnde G-Proteine, für die Mehrzahl dieser GPCRs geklärt werden.

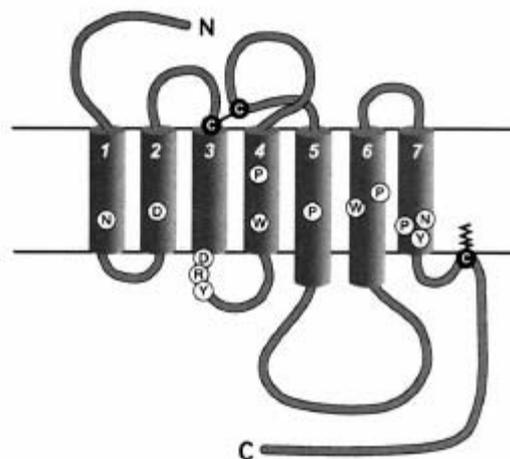
Etwa 40% aller vom Arzt verschriebenen Medikamente [13] und ungefähr 25% der meist verkauften Arzneistoffe [14] heutzutage interagieren mit einem G-Protein-gekoppelten-Rezeptor. Dieser Tatbestand verdeutlicht die pharmazeutische Relevanz und den noch immer notwendigen Forschungsbedarf dieser bisher größten Superfamilie der Rezeptoren [15].

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren besitzen, trotz geringer Sequenzhomologie untereinander, die gleiche Makroarchitektur. Sie bestehen aus sieben transmembranären Bereichen, die weitestgehend eine  $\alpha$ -helikale Struktur aufweisen und in Form eines Bündels in der Zellmembran angeordnet sind. In der Membran erfolgt die Verankerung des Rezeptors über Salzbrücken, die durch Wechselwirken positiv geladener Proteinbereiche mit negativ geladenen Bereichen der Phospholipidmembran zustande kommen.

Anhand von phylogenetischen Analysen des humanen Genoms lässt sich eine Einteilung der GPCR-Sequenzen in fünf Hauptfamilien vornehmen [16].

### **Familie A (= *rhodopsin-like family*)**

Die Familie A, der die meisten GPCRs angehören, ist die größte und bisher am besten erforschte Familie. Innerhalb dieser Klasse befinden sich u. a. Rezeptoren für Licht, Geruch, Geschmack, biogene Amine, Peptide, Nucleotide und Glykoproteine [17].



**Abbildung 2 : Schematische Darstellung eines GPCR der Familie A nach [18].**