

1.1 Vorbemerkung

Etwa 100 Milliarden Nervenzellen bilden das menschliche Zentralnervensystem. Im Durchschnitt kommuniziert jede dieser Zellen mit 1000 anderen [1]. Bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts war unklar, ob die Kommunikation über die Synapsen der Nervenzellen, elektrischer oder chemischer Natur ist. So existierten einige Zeit beide Modellvorstellungen nebeneinander, ohne dass ein experimenteller Beweis für eines der beiden Modelle erbracht werden konnte. Gegen Ende der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts konnte Prof. Arvid Carlsson im Tiermodell zeigen, dass durch die Gabe von L-DOPA, einer Vorläufersubstanz des Dopamins, Krankheitssymptome der Parkinsonschen Krankheit in kürzester Zeit verringert werden konnten [2, 3, 4]. Diese Experimente gaben erste Hinweise darauf, dass die Kommunikation zwischen Nervenzellen durch Neurotransmitter wie Dopamin erfolgt und dass ein Missverhältnis des Dopaminangebots neurologische Krankheitssymptome hervorruft, die durch Gabe einer Dopaminvorstufe gelindert werden können. Weiterführende Experimente von Carlsson zeigten, dass Catecholamine aktiv in Nervenzellen aufgenommen werden und an biochemischen Prozessen in diesen beteiligt sind [5, 6]. Diese Experimente ergaben schließlich den Beweis, dass die Kommunikation zwischen Nervenzellen chemischer Natur ist und es wurde die Modellvorstellung entwickelt, dass Neurotransmitter präsynaptisch freigesetzt werden und postsynaptisch an einem zu dieser Zeit noch postulierten Rezeptor angreifen und so Informationen übermitteln. Die grundlegenden Arbeiten Carlssons zu diesem Thema leiteten den Paradigmenwechsel von der elektrischen zur chemischen Modellvorstellung ein, führten zur allgemeinen Akzeptanz des von ihm aufgestellten Modells und wurden schließlich im Jahr 2000 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert.

Das noch sehr einfache Modell von Carlsson wurde durch weitere Arbeiten bestätigt und präzisiert. Die Dopaminrezeptoren wurden entdeckt und in bis heute fünf Subtypen eingeteilt. Die Affinität und Effektivität von Arznei- und Naturstoffen an diesen Rezeptoren wurden gemessen und klinische Effekte wurden anhand dieser Daten erklärt. Mit Hilfe von Molecular Modelling Methoden versucht man nun, das Modell des Bindungsverhaltens der Neurotransmitter oder Arzneistoffe differenzierter darzustellen. Die verschiedenen Techniken des Molecular Modelling bieten Ansätze, um ein Pharmakophormodell für Arzneistoffe aufzustellen, die an diesen Neurorezeptoren binden; die Bindungsaffinitäten von Arzneistoffen können berechnet und vorausgesagt werden; in existierenden oder

virtuellen Moleküldatenbanken kann nach passenden Liganden für Rezeptoren gesucht werden und es können Modelle der Neurorezeptoren aufgestellt und visualisiert werden. Die mit Hilfe von Molecular Modelling Techniken aufgestellten Modelle sind jedoch nur so genau, wie die ihnen zugrunde liegenden experimentell ermittelten Parameter. Durch Verbesserungen im technischen Bereich, seien es nun genauere Methoden zur Messung von Bindungsaffinitäten, eine wachsende Anzahl von Molekülkristallstrukturen oder die Verbesserung der Rechenleistung der eingesetzten Rechner kommt es zu immer genaueren theoretischen Modellen, die in der Lage sind Erklärungen für physiologische, physikochemische Vorgänge und Eigenschaften zu liefern. Diese verlässlichen Modelle bieten dann eine Grundlage für die rationale Entwicklung von Arzneistoffen.

1.2 G-Protein gekoppelte Rezeptoren

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) stellen mit über tausend Mitgliedern die größte Proteinfamilie dar [7]. Ihre Aufgabe ist es, Signale, die die Zelle von außen erreichen, in den intrazellulären Raum weiter zu leiten. Seit dem Klonieren der ersten Rezeptoren gegen Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden durch ausführliche experimentelle Arbeiten verschiedenste Aspekte ihrer Funktion aufgedeckt [8]. GPCRs vermitteln Signale durch die Bindung unterschiedlichster Liganden. Diese können biogene Ionen, Amine, Peptide, Glykoproteine, Lipide, Nukleotide oder Proteine sein. Sogar exogene Stimuli wie Licht, Geruch oder Geschmack werden über diese Rezeptorklasse vermittelt [9]. Der Name der GPCRs leitet sich von ihrer Möglichkeit her intrazellulär lokalisierte, heterotrimere G-Proteine zu binden und zu aktivieren.

1.2.1 Aufbau und Klassifizierung G-Protein gekoppelter Rezeptoren

G-Protein gekoppelte Rezeptoren besitzen, trotz geringer Sequenzhomologie untereinander, die gleiche Makroarchitektur. Sie bestehen aus sieben transmembranären Bereichen, die weitestgehend eine α -helikale Struktur aufweisen und in Form eines Bündels in der Membran der Zelle angeordnet sind. In der Membran verankert sind diese transmembranären Bereiche durch positiv geladene Aminosäuren, die in Form von Salzbrücken mit den negativ geladenen Bereichen der Phospholipidbestandteile der Membran wechselwirken. Die

transmembranären Bereiche sind durch jeweils drei intra- und drei extrazelluläre Loops miteinander verbunden. Der N-Terminus des Proteins befindet sich im extrazellulären Raum, der C-Terminus intrazellulär. Alle Rezeptoren werden in ihrer Struktur durch eine Disulfidbrücke stabilisiert, die sich zwischen zwei Cysteinen im zweiten extrazellulären Loop und dem dritten transmembranären Bereich befindet [7]. Das G-Protein ist intrazellulär im Bereich des dritten intrazellulären Loops und im Bereich des C-Terminus' mit dem Rezeptor verbunden (s. Bild 1.1) [10]. Mit der Aufklärung der Röntgenkristallstruktur des bovinen Rhodopsins, die erstmals im Jahr 2000 gelang [11], hat man einen differenzierteren Einblick in die Mikroarchitektur eines GPCRs gewonnen. Es ist deutlich geworden, dass die transmembranären Bereiche alles andere als ideale α -Helices darstellen und man nimmt an, dass diese Störungen im Aufbau der helikalen Struktur einen entscheidenden Einfluss auf die Funktion des Rezeptors haben und auch in anderen Rezeptoren zu finden sind, selbst wenn diese eine geringe Homologie zum Rhodopsin aufweisen [12]. Das Rhodopsin weist als weiteres bemerkenswertes Strukturmerkmal eine Faltblattstruktur auf, die im extrazellulären Raum vom N-Terminus und vom zweiten extrazellulären Loop gebildet wird (s. Bild 1.2).