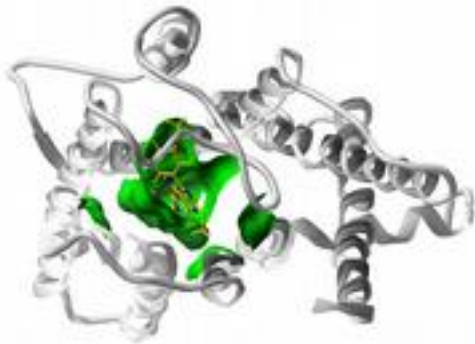


In die Tasche gesteckt

Erster Schritt zu neuartigen Therapien für Schilddrüsenkrankungen ?



Berlin (18. Dezember 2008) - Forscher des Forschungsvirtuals Berlin (FVB) geben eine verknüpfte Bindungsstelle in einem Rezeptor auf. Dies könnte der erste Schritt zu neuartigen Therapien für Schilddrüsenkrankungen sein.

Im Jahre 2004 liefen Proteine Signale von außen nach innen und umgekehrt. Eine große Gruppe solcher Signalverträge sind die so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie können allein in menschlichen Körper in 50 verschiedenen Varianten vor. Für die Medizin und Pharmakologie spielen sie eine weitere wichtige Rolle - 30 bis 40 Prozent aller Medikamente wirken an diesem Rezeptoren.

Die Signalübertragung wird durch körpereigene Stoffe, so wie Hormone, ausgelöst. Praktisch gesehen ist Liganden. In den meisten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vollführen diese Liganden in kleine, passgenaue Bindungsstellen. Diese sind lokalisiert in dem Teil des Rezeptors, der sich in der Zellmembran befindet, was andere ist es kein Rezeptor für den Schlüssel-Schloss-Prinzip (Typischerweise bindende Moleküle (TM), die die Bindungs- und Ausschüttung der für diese Stoffwechselvorgänge wichtigsten Botenstoffe steuert. Mit einem so. 500 Aminosäuren ist das TM der "Tasche" unter dem Liganden. "Für die Bindung an den Rezeptor ist sich die Tasche deshalb etwas Besonderes einfallen lassen", sagt Dr. Uwe Krause von Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie. Der Rezeptor für die TM besitzt in der Abwechslung der Teile eine passgenaue Anordnung und zeigt das gleiche Muster quasi auf.

Neben großen, auf dem TM verknüpfte, Liganden sind wichtig in der Fortpflanzungsbiologie und binden ebenfalls an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren die kleinen TM-Rezeptor aufzubauen sind. Bei der kommerziellen Suche nach neuen Substanzen für die Fortpflanzungsmedizin fand ein Wissenschaftler ein kleines Molekül, dessen Wirkung er Substrat A, das als Agonist, also stimulierend, auf solche Rezeptoren wirkte. Diese Substrat A zeigte sich auf dem TM-Rezeptor eine stimulierende Wirkung, was auch eine sehr gezielte. Das war bei Krause und seinen Kollegen eine entscheidende Frage auf: "Wie kann ein kleines Molekül ein so komplexes Molekül wirksam werden?"

Die Verbindung der Proteine: Die Rezeptoren für diese Hormone können zusätzlich an diese kleinen Substrat A und eine kleine Bindungsstelle in einem kleinen. "Am Rezeptor sind lange, aber die Transmembran Membran dieser Gruppe von G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sehr ähnlich aufgebaut sein können", so Krause. Das es hier nicht nur um die Struktur geht, sondern auch um die Funktion, denn Rezeptoren für die Substrat A. Es fand sich auch hier je eine gezielte Bindungsstelle, was auch überraschenderweise war.

Durch die Zusammen mit Rezeptorengruppen in dem USA (Dr. S. Wehler, Dr. M. Dreierberger, M. R. Wehler) folgende neue molekularbiologische Veränderung der Bindungsstelle konnten die Forscher schließlich den Beweis der Bindung von A in diesem Bereich erbringen. Das sieht nur das, sie gewannen ein erstes Modell von innen dieser "verpackten" Bindungsstelle.

Nur allein bei korrekter Schlüssel-Schloss-Prinzip wie bei einem Schlüssel (TM) Substrat A in Transmembran Protein, die eine komplexe Wirkung auf dem TM-Rezeptor auslösen. "In der Bindungsstelle gibt es sensible Bereiche, die für eine Aktivierung wichtig sind, obwohl von einer Substrat mit bindendem Eigenschaften nicht bedeckt werden dürfen", erläutert Krause. Kleine Moleküle entfaltet Dr. Krause Kleinsten das "in einem" wie im Computer. Die Forscher wollten einen Rezeptor finden, der genau in die Bindungsstelle passt. "Deshalb eine Signal handelt. "Was ist ein Schlüssel, der im Schloss passt, es eine nicht öffnet, es eine nicht öffnet, es es nicht kompatibel werden kann", beschreibt er Krause.

Die Moleküle werden die Wissenschaftler an TM-Rezeptor und wurden schließlich Folgerie eine Substrat, dessen Wirkung sie A, schließe sich als Rezeptor lassen. Dieses ist zwar noch unbekannt, jedoch der Nachweis für eine antagonistische Wirkung ist sichtbar. "Mit diesem von der Prozesse besser verstehen und weitere Schlüsselpositionen für Aktivierung und Blockierung aufdecken, um neue passgenaue Substanzen mit besserer Wirkung generieren zu können", so Krause. Die Wissenschaftler sind optimistisch, dass sie auf diesem Weg den Ziel einer zielgerichteten Substanztherapie einen Schritt näher kommen.

Quelle: Pressemitteilung des Forschungsvirtuals Berlin e.V. vom 18.12.2008 (FVB).