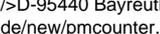




Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen für die Stoffwechsel-Regulierung

Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen für die Stoffwechsel-Regulierung Die Moleküle des Botenstoffs cAMP werden in den Zellen aus Adenosintriphosphat (ATP) erzeugt, das als zelleigener Energiespeicher bekannt ist. Enzyme ermöglichen und steuern diese Prozesse, indem sie die Rolle von Katalysatoren spielen. Dabei sind Adenylatcyclasen, die in der Zellmembran verankert sind, für die Synthese von cAMP an der Zelloberfläche zuständig. Damit cAMP überdies an verschiedenen Orten innerhalb der Zelle entsteht, wird lösliche Adenylatcyclase (sAC) benötigt. Dieses Enzym muss - wie auch alle anderen Adenylatcyclasen - aktiviert werden, bevor es als Katalysator wirksam werden kann. Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass Bikarbonat das Enzym sAC aktiviert. Wie dieser Prozess im Einzelnen abläuft, hat erst jetzt die Forschungsgruppe um Prof. Steegborn am Lehrstuhl für Biochemie der Universität Bayreuth zutage gefördert. Sie hat dabei mit Pharmakologen an der Cornell University in New York eng zusammengearbeitet. In der neuen Ausgabe des renommierten Forschungsmagazins PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) stellen die Wissenschaftler ihre Ergebnisse vor. Strukturbiologische Erkenntnisse: Die Aktivierung des Enzyms sAC Mittels strukturanalytischer Untersuchungen konnten sie präzise bestimmen, an welcher Stelle das Bikarbonat an das Enzym sAC andockt. Die Bindung an das Enzym sAC entsteht in unmittelbarer Nähe einer speziellen Aminosäure, die in der Biochemie als "Arginin" bezeichnet wird. Sie stellt den 176ten Aminosäurebaustein des sAC-Moleküls dar und wirkt hier wie ein chemischer Schalter: Sie ändert ihre Struktur, sobald das Bikarbonat die Bindung an das sAC-Molekül eingegangen ist. Infolge dieser Strukturänderung ist der Weg frei für das Adenosintriphosphat (ATP): Es lagert sich so an das sAC-Molekül an, dass dieses seine Rolle als Katalysator übernimmt und diejenigen Prozesse auslöst, die aus ATP den Botenstoff cAMP erzeugen. Dieser Mechanismus bietet vielversprechende Anhaltspunkte für die pharmakologische Forschung, freut sich Prof. Steegborn. "Denn wir wissen jetzt, wo genau neue Wirkstoffe ansetzen müssen, damit sie das Enzym sAC künstlich aktivieren und die Produktion des Signalüberträgers cAMP beeinflussen können." Ansätze für pharmakologische Wirkstoffe zur Stoffwechsel-Regulierung Dabei stellt sich allerdings unter anderem das folgende Problem: Die Moleküle des Bikarbonats bestehen aus nur wenigen Atomen. Bei den Molekülen pharmakologischer Wirkstoffe handelt es sich dagegen in der Regel um größere Komplexe. Deshalb ist es aus Platzgründen nicht sehr wahrscheinlich, dass sich Wirkstoffe entwickeln lassen, die auf exakt die gleiche Weise wie das Bikarbonat an das Enzym sAC andocken und seine katalytische Wirkung auslösen. Doch auch für diese Herausforderung könnte sich bereits eine Lösung abzeichnen: Die Biochemiker in Bayreuth und New York haben bei ihren Strukturuntersuchungen herausgefunden, dass es eine der Bikarbonat-Bindestelle benachbarte Stelle des Enzyms sAC gibt, wo ein sogenannter Inhibitor eine Bindung eingehen kann; d.h. eine Substanz, welche die Wirkung des Enzyms unterdrückt. Es erscheint prinzipiell möglich, dass an derselben Stelle auch nicht-inhibierende Substanzen andocken. "Es wäre deshalb ein interessanter Ansatz für die weitere Forschung, Wirkstoff-Komplexe zu entwickeln, die doppelt an das sAC binden: einerseits dort, wo normalerweise das Bikarbonat als natürlicher Aktivator wirksam ist; und andererseits dort, wo sonst der Inhibitor Platz finden kann", meint Prof. Steegborn. "Auf diese Weise stünde den Wirkstoffen eine große Bindungstasche für ausgiebige Interaktionen zur Verfügung, aber sie wären dennoch in der Lage, das Enzym zu aktivieren." Das Enzym sAC mit neuen Wirkstoffen zu aktivieren und somit die Erzeugung des Botenstoffs cAMP zu steuern, ist keineswegs ein Selbstzweck. Denn letztlich geht es darum, die durch den Botenstoff cAMP ausgelösten Stoffwechselprozesse möglichst zielgenau zu beeinflussen. Weil cAMP in verschiedenen Arten von Zellen unterschiedliche Aufgaben übernimmt, würde eine zielgenaue Beeinflussung dieser Stoffwechselprozesse allerdings voraussetzen, dass bereits das Enzym sAC nicht generell, sondern nur in ausgewählten Arten von Zellen durch Wirkstoffe aktiviert wird. Veröffentlichung: Silke Kleinboelting, Ana Diaz, Sebastien Moniot, Joop van den Heuvel, Michael Weyand, Lonny R. Levin, Jochen Buck, and Clemens Steegborn, Crystal structures of human soluble adenylyl cyclase reveal mechanisms of catalysis and of its activation through bicarbonate, PNAS 2014 ; published ahead of print February 24, 2014 DOI: 10.1073/pnas.1322778111 Ansprechpartner: Prof. Dr. Clemens Steegborn Lehrstuhl für Biochemie Universität Bayreuth D-95440 Bayreuth Telefon: +49 (0)921 55 7830 E-Mail: clemens.steegborn@uni-bayreuth.de 

Pressekontakt

Universität Bayreuth

95440 Bayreuth

clemens.steegborn@uni-bayreuth.de

Firmenkontakt

Universität Bayreuth

95440 Bayreuth

clemens.steegborn@uni-bayreuth.de

Die Universität Bayreuth ist eine dynamische und forschungsorientierte Campus-Universität. Wir vermitteln zukunftsfähige Bildung durch Wissenschaft und forschungsbasierte Lehre. In hervorragend ausgewiesenen Fachdisziplinen und in strategisch ausgewählten Profildern bieten wir Studentinnen und Studenten aus dem In- und Ausland beste Studienbedingungen und sind für Forscherinnen und Forscher aus der ganzen Welt hoch attraktiv. Dabei agieren wir offensiv im regionalen, nationalen und internationalen Wettbewerb und verfügen über eine fokussierte Internationalisierungsstrategie. Wir kooperieren weltweit mit Universitäten, Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen und fördern den Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft.