

Pressemitteilung

Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau e.V.

Christian Schumacher

19.06.2013

<http://idw-online.de/de/news539355>

Forschungs- / Wissenstransfer, Wissenschaftliche Tagungen
Biologie, Chemie, Medizin
überregional



Starke Signale und hohe Erwartungen

Hohe Erwartungen waren seit Mitte der achtziger Jahre mit der Entschlüsselung des genetischen Bauplans von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) verbunden, denn die Hälfte aller Medikamente entfaltet ihre Wirkung über diese molekularen Antennen. Die Zulassungszahlen innovativer Arzneimittel, die über GPCRs wirken, blieben bislang jedoch hinter den Erwartungen zurück. Auf der 63. Lindauer Nobelpreisträgertagung wird der US-Amerikaner Brian Kobilka, der 2012 für die Entdeckung und Strukturaufklärung von GPCRs mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet wurde, in seinem Vortrag die Herausforderungen und Schwierigkeiten erläutern, vor denen die Arzneimittelforschung steht.

Ein starkes Signal für wirksamere und verträglichere Medikamente erhoffen sich viele. Hohe Erwartungen waren seit Mitte der achtziger Jahre mit der Entschlüsselung des genetischen Bauplans von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) verbunden, denn die Hälfte aller Medikamente entfaltet ihre Wirkung über diese molekularen Antennen. Sie sind auf besondere Weise in der Oberfläche unserer Körperzellen verankert, winden sich sieben Mal durch die Zellmembran und aktivieren an deren Innenseite sogenannte G-Proteine. Diese leiten die Signale der meisten Hormone und Nervenbotenstoffe weiter. Ohne GPCRs könnten wir weder sehen noch schmecken oder riechen. Es war der amerikanische Arzt Brian Kobilka, der 2012 gemeinsam mit Robert Lefkowitz für die Entdeckung und Strukturaufklärung von GPCRs mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet wurde. Die Zulassungszahlen innovativer Arzneimittel, die über GPCRs wirken, blieben bislang jedoch hinter den Erwartungen zurück. Zur Eröffnung des wissenschaftlichen Programms der 63. Lindauer Nobelpreisträgertagung in der ersten Juliwoche wird Brian Kobilka in seinem Vortrag die Herausforderungen und Schwierigkeiten erläutern, vor denen die Arzneimittelforschung steht. Nicht nur die an der Tagung teilnehmenden 600 Nachwuchswissenschaftler interessiert, welche Bedeutung die relativ junge Kenntnis von der räumlichen Struktur und der dreidimensionalen Funktionsweise der GPCRs für die Zukunft der Medikamentenentwicklung haben könnte.

Als Medizinstudent arbeitete Brian Kobilka auf der Intensivstation eines Krankenhauses und lernte unter anderem, wie das Hormon Adrenalin beispielsweise durch die Steigerung der Herzfrequenz Menschenleben retten kann. Erst wenige Jahre zuvor war es Robert Lefkowitz erstmals gelungen, Adrenalinrezeptoren nachzuweisen, deren Existenz bis dahin umstritten war. Das Thema faszinierte Kobilka und er entschloss sich, diese Rezeptoren weiter zu erforschen. Als Postdoktorand im Labor von Lefkowitz trug Kobilka dazu bei, den genetischen Bauplan des beta2-Adrenalinrezeptors zu entschlüsseln. Es ließen sich jedoch nur winzige Mengen des Rezeptors isolieren, sodass sein kompletter Bauplan nur bruchstückhaft rekonstruiert werden konnte. Kobilka gelang es jedoch, diese Bruchstücke als Sonden in einer Gen-Bibliothek zu verwenden und die komplette Struktur des beta2-Adrenalinrezeptor-Gens nach einer ebenso kreativen wie mühsamen Methode zu entschlüsseln. Das 1986 publizierte Ergebnis dieser Analysen war verblüffend: Der Adrenalinrezeptor glich dem Rhodopsin, dem siebenfach gefalteten Lichtrezeptor der Netzhaut. Offenbar waren beide Rezeptoren trotz völlig verschiedener Funktionen verwandt – als Mitglieder der GPCR-Familie, die nach heutigem Wissensstand beim Menschen fast 800 verschiedene Rezeptoren umfasst.

Fortan ließen die GPCRs Brian Kobilka nicht mehr los. Mit „irrationalem Optimismus“, wie er sagt, setzte er sich in den Kopf, auch die Form und Funktionsweise des Adrenalinrezeptors mit Hilfe der Röntgenkristallographie aufzuklären.

Viele Konkurrenten hatte er anfangs nicht, denn sein Unterfangen galt als aussichtslos. 18 Jahre dauerte es, bis Kobilka im Jahr 2004 winzige Kristalle des Rezeptors gezüchtet hatte. Diese lieferten jedoch noch keine brauchbaren Strukturdaten. Erst weitere drei Jahre später, im Jahr 2007, konnte Kobilka auch die atomare Struktur des Adrenalinrezeptors entschlüsseln. 2011 gelang ihm sogar die Visualisierung der Struktur eines Rezeptors in Aktion – ein Meisterwerk.

Die Kenntnis dieser räumlichen Struktur und Funktionsweise eröffnet Arzneimittelforschern erstmals einen direkten Zugang zum atomaren Gerüst von GPCRs. Die meisten Medikamente, die über GPCRs wirken, waren bereits bekannt, bevor man die Rezeptorfamilie selbst entdeckte. Ihre genetische Entschlüsselung machte dann während der vergangenen zwei Jahrzehnte eine intensive Suche nach neuen Medikamenten im Hochdurchsatz-Screening möglich. Viele der dabei entdeckten Substanzen erwiesen sich jedoch in der weiteren Entwicklung als nicht wirksam oder verträglich genug. Eine passgenaue, differenzierte Konstruktion von Wirkstoffen könnte das ändern – durch die Aufklärung von GPCR-Strukturen ist sie in Reichweite gerückt. Inwiefern das die Arzneimittelforschung beflügeln könnte, wird Brian Kobilka auf der 63. Lindauer Nobelpreisträgertagung mit Nachwuchswissenschaftlern diskutieren.

Seit 1951 bieten die alljährlichen Lindauer Nobelpreisträgertagungen Wissenschaftlern ein weltweit beachtetes Forum für den Austausch und die Vernetzung. Der Generationendialog zwischen Nobelpreisträgern und Nachwuchswissenschaftlern liefert wichtige Impulse und neue Ideen für die internationale Zusammenarbeit in Wissenschaft und Forschung.

URL zur Pressemitteilung: <http://www.lindau-nobel.org> Webseite u.a. mit Programm & Teilnehmerliste

URL zur Pressemitteilung: <http://www.mediathèque.lindau-nobel.org> Multimedia-Mediathek der Inhalte aus über 60 Jahren Lindauer Nobelpreisträgertagungen

URL zur Pressemitteilung: <http://www.accreditation.lindau-nobel.org/2013/> Online-Registrierung für eine Akkreditierung



Die Lindauer Nobelpreisträgertagung dient dem Generationenedialog. 2012 kam unter anderen der Physiker Brian Schmit (links) zum Austausch mit Nachwuchswissenschaftlern an den Bodensee.
Ch. Flemming/Lindauer Nobelpreisträgertagungen