

## Pressemitteilung

### Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie

Dr. Gisela Olias

20.07.2018

<http://idw-online.de/de/news699623>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin, Tier / Land / Forst  
überregional



## Bitterrezeptor liefert Basis für die Entwicklung neuartiger Arzneimittel-Tests

**Wussten Sie schon, dass sich Bitterrezeptoren nicht nur auf der Zunge befinden, sondern u. a. auch auf Herzzellen und Zellen der Atemwege? Und ist Ihnen bekannt, dass neben Geschmacksstoffen auch zahlreiche Arzneistoffe unsere Bittersensoren aktivieren? Eine neue internationale Studie unter Führung von Maik Behrens vom Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie an der TU München gibt nun einen detaillierten Einblick in die Zusammenhänge zwischen der Molekülstruktur und Funktion des Bitterrezeptors TAS<sub>2</sub>R<sub>14</sub>. Ihre Ergebnisse könnten künftig dazu beitragen, neue, biologische Testsysteme für Arzneimittel zu entwickeln (Nowak et al. 2018, Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects).**

An der Studie waren neben Stefanie Nowak und Wolfgang Meyerhof vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke auch Forscher der israelischen Hebrew University sowie der amerikanischen University of California beteiligt.

Menschen nehmen Bitterstoffe mit Hilfe von 25 verschiedenen Rezeptortypen wahr, die sich auf Zunge und Mundschleimhaut befinden. Einige von ihnen erkennen nur eine kleine Auswahl von bitteren Substanzen. Andere sind dagegen in der Lage, ein breites Spektrum unterschiedlichster Bitterstoffe zu detektieren. Zu dieser Gruppe gehört auch der untersuchte Bitterrezeptor TAS<sub>2</sub>R<sub>14</sub>. Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Bitterrezeptoren im Mundraum dazu dienen, vor dem Verzehr giftiger Substanzen zu warnen. Welche Funktion sie auf den Zellen anderer Organe haben, ist noch nicht hinreichend erforscht. Dennoch zeigen jüngste Befunde, dass Bitterstoffe glatte Muskelzellen der Atemwege entspannen und lassen annehmen, dass Bitterrezeptoren eine Rolle bei der Immunabwehr spielen. Darüber hinaus erkennen diese Sensormoleküle zahlreiche medizinische Wirkstoffe, die eigentlich auf andere Zielproteine zugeschnitten sind. Das legt den Verdacht nahe, dass sie als sogenannte Off-Targets auch für Nebenwirkungen von Medikamenten verantwortlich sein könnten.

Aus Voruntersuchungen der Wissenschaftler und Studien anderer Arbeitsgruppen sind etwa 80 Substanzen bekannt, die den Bitterrezeptor TAS<sub>2</sub>R<sub>14</sub> aktivieren. Hierzu zählen unter anderem Wirkstoffe der traditionellen Chinesischen Medizin, aber auch Schmerzmittel der westlichen Welt wie Diclofenac oder Nifluminsäure. Doch warum aktivieren so viele unterschiedliche Substanzen den Rezeptor und welche molekularen Mechanismen stecken dahinter? Um diese Frage zu beantworten, untersuchte die Forschergruppe um Behrens die Wechselwirkungen zwischen der molekularen Innenarchitektur (Bindungstasche) des Rezeptors und unterschiedlichen Wirkstoffarten (Agonisten), die den Rezeptor aktivieren. Mit gezielt veränderten Varianten des Bitterrezeptors führten sie umfassende zellbasierte Funktionstests, computergestützte Agonisten-Bindungsstudien sowie Modellierungen der Rezeptorinnenarchitektur durch.

„Die Bindungstasche des Rezeptors ist relativ ausladend. Wie wir zeigen, sind ihre Kontaktstellen für Wirkstoffe so ausgelegt, dass sie möglichst viele verschiedene Substanzklassen erkennen. Vielleicht kann man sich die Bindungstasche des TAS<sub>2</sub>R<sub>14</sub> wie ein einfaches Türschloss vorstellen, in das eine ganze Vielzahl von Schlüsseln passt und das auch von einem Dietrich aufgeschlossen werden kann“, erklärt Behrens seine Ergebnisse.

Wenn die Forscher die Innenarchitektur des Rezeptors durch gezielte Punktmutationen veränderten, erhöhte sich in vielen Fällen die Spezifität des Rezeptors für einen bestimmten Wirkstofftyp. Sie gehen daher davon aus, dass der von ihnen untersuchte Bitterrezeptor eine gute Basis bildet, um Wirkstoffsensoren zu generieren, die gezielt in biologischen Arzneimitteltests verwendet werden könnten. Der TAS2R14 ist zudem im menschlichen Körper auch außerhalb des Geschmacksorgans weit verbreitet und verschiedene Arzneistoffe aktivieren ihn. Daher käme er laut Aussage der Wissenschaftler auch als Off-Target für neue und alte Medikamente in Frage und sollte künftig als mögliche Ursache für Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

„Nicht zuletzt lassen sich unsere neuen Erkenntnisse nutzen, um Bitterblocker zu entwickeln, die den Geschmack von Medikamenten verbessern“, sagt Studienleiter Behrens. „Stellen Sie sich einen chronisch kranken Menschen vor, der gezwungen ist, täglich eine ganze Reihe bitterer Pillen zu schlucken. Einen Erwachsenen kann man vielleicht noch von der Notwendigkeit überzeugen. Bei einem Kleinkind ist das schon schwerer.“ Zusammen mit seinen Kollegen am Leibniz-Institut und internationalen Partnern will Biologe Behrens zukünftig über die Geschmacksforschung hinaus den systembiologischen Ansatz seiner Forschung weiter verfolgen. „Es reicht heute nicht mehr aus, auf Einzeleffekte von Wirkstoffen zu schauen, zu denen auch Bitterstoffe oder andere Lebensmittel-Inhaltsstoffe zählen. Wir müssen schauen, wie die Substanzen auf den gesamten Organismus wirken und welche molekularen Mechanismen dafür eine Rolle spielen“, so Behrens.

#### Originalarbeit:

Reengineering the ligand sensitivity of the broadly tuned human bitter taste receptor TAS2R14. Nowak S, Di Pizio A, Levit A, Niv MY, Meyerhof W, Behrens M. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Jul 12. pii: S0304-4165(18)30200-9.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416518302009>; <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.07.009>

#### Ergänzende Literatur:

Probing the binding pocket of the broadly tuned human bitter taste receptor TAS2R14 by chemical modification of cognate agonists. Karaman R, Nowak S, Di Pizio A, Kitaneh H, Abu-Jaish A, Meyerhof W, Niv MY, Behrens M. *Chem Biol Drug Des*. 2016 Jul; 88(1):66-75. doi: 10.1111/cbdd.12734.

The bitter pill: clinical drugs that activate the human bitter taste receptor TAS2R14. Levit A, Nowak S, Peters M, Wiener A, Meyerhof W, Behrens M, Niv MY. *FASEB J*. 2014 Mar; 28(3):1181-97. doi: 10.1096/fj.13-242594.

#### Hintergrundinformation:

Die Studie wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

#### Kontakt:

Dr. Maik Behrens  
Sektion II, Arbeitsgruppe Taste Systems Reception & Biosignals  
Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie  
an der Technischen Universität München  
Tel.: +49 816171 2987  
E-Mail: m.behrens.leibniz-lsb@tum.de

#### Pressekontakt:

Dr. Gisela Olias  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie  
an der Technischen Universität München  
Tel.: +49 816171 2980  
E-Mail: [g.olias.leibniz-lsb@tum.de](mailto:g.olias.leibniz-lsb@tum.de)  
[www.leibniz-lsb.de](http://www.leibniz-lsb.de)

Das Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie an der Technischen Universität München (Leibniz-LSB@TUM) besitzt ein neues, einzigartiges Forschungsprofil. Seine Wissenschaftler kombinieren Methoden der biomolekularen Grundlagenforschung mit Analysemethoden der Bioinformatik und analytischen Hochleistungstechnologien. Ihr Ziel ist es, die komplexen Inhaltsstoffprofile von Rohstoffen bis hin zu den finalen Lebensmittelprodukten zu entschlüsseln und deren Funktion als biologische Wirkmoleküle auf den Menschen aufzuklären. Basierend auf ihrer Forschung entwickelte Produkte sollen dazu beitragen, die Bevölkerung auch in Zukunft nachhaltig und ausreichend mit gesundheitsfördernden, wohlschmeckenden Lebensmitteln zu versorgen. Darüber hinaus sollen die neu gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse dazu dienen, personalisierte Ernährungskonzepte zu entwickeln, die zum Beispiel Menschen mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit helfen, ohne dass die Lebensqualität eingeschränkt und die Gesundheit gefährdet ist.

Das Leibniz-LSB@TUM ist ein Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 93 selbständige Forschungseinrichtungen verbindet. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - u.a. in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 19.100 Personen, darunter 9.900 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,9 Milliarden Euro.  
<https://www.leibniz-gemeinschaft.de>

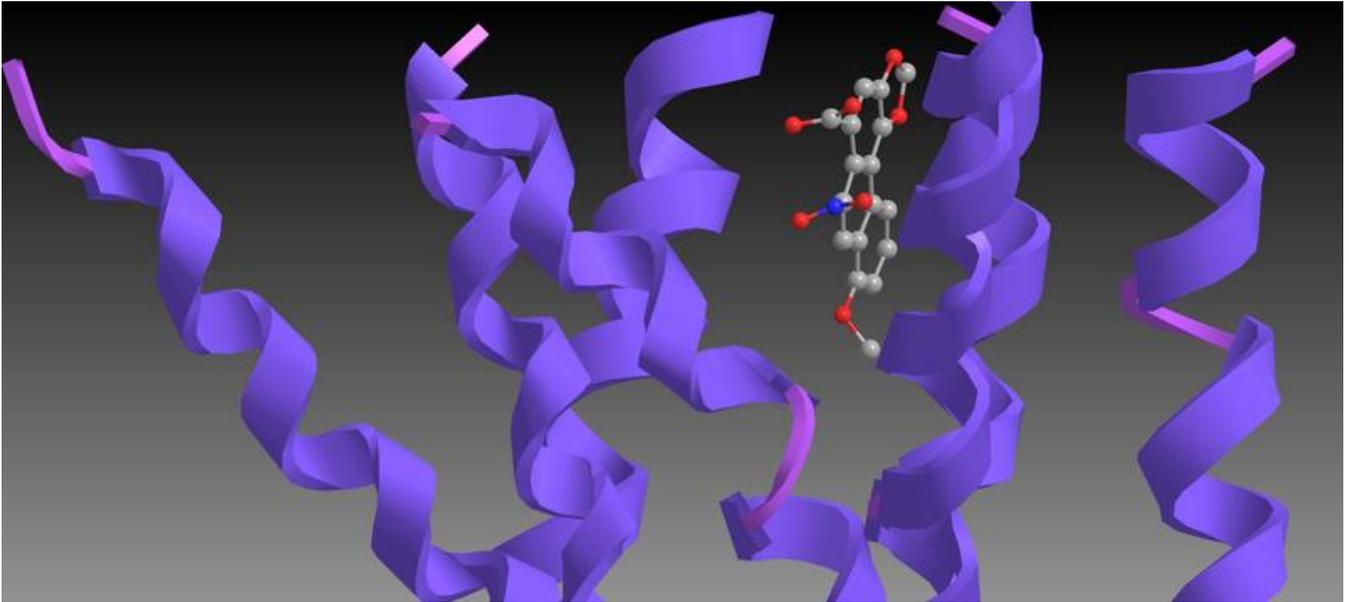
wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr. Maik Behrens  
Sektion II, Arbeitsgruppe Taste Systems Reception & Biosignals  
Leibniz-Institut für Lebensmittel-Systembiologie  
an der Technischen Universität München  
Tel.: +49 816171 2987  
E-Mail: [m.behrens.leibniz-lsb@tum.de](mailto:m.behrens.leibniz-lsb@tum.de)

Originalpublikation:

Reengineering the ligand sensitivity of the broadly tuned human bitter taste receptor TAS2R14. Nowak S, Di Pizio A, Levit A, Niv MY, Meyerhof W, Behrens M. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Jul 12. pii: S0304-4165(18)30200-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.07.009>

URL zur Pressemitteilung: <https://www.leibniz-lsb.de/presse-oeffentlichkeit/pressemitteilungen/> Hier finden Sie die Pressemitteilung auf der Webseite des Leibniz-Instituts für Lebensmittel-Systembiologie



3D-Modell: Das Bild zeigt Aristolochiasäure in der Bindungstasche des TAS2R14.  
Leibniz-LSB@TUM





Dr. Maik Behrens  
C. Schraner/Leibniz-LSB@TUM

