



FORSCHUNGSARBEIT

„Kontrolle von G Protein gekoppelte Rezeptoren mit Licht“

LUCA AGNETTA

Internationales Doktorandenkolleg Receptor Dynamics
Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Dezember 2018

Kontrolle von G Protein gekoppelte Rezeptoren mit Licht

Luca Agnetta ist Alumnus des Internationalen Doktorandenkollegs „Receptor Dynamics: Emerging Paradigms for novel drugs“ an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Im Rahmen seiner Doktorarbeit entwickelte der Chemiker Liganden für den Muscarin-Rezeptor, die einen molekularen Photoschalter enthalten, mit dem die funktionelle Aktivität des Rezeptors mit Licht kontrolliert werden kann. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Bioengineering von Katalonien in Barcelona setzte er diese „Tool-Verbindungen“ für die Live-Bildgebung der zellulären Reaktion in lebenden Zellen ein.

Rezeptoren sehen das Licht

Die Natur macht es möglich, auf Licht zu reagieren, indem sie in unseren Augen lichtempfindliche, kleine Moleküle in Rezeptoren (Rhodopsine) einbaut. Diese Photoschalter ändern ihre Geometrie bei der Beleuchtung mit sichtbarem Licht und setzen diesen Reiz in ein neuronales Signal um. Die Bilder werden dann im Gehirn produziert.

Viele Forscher haben sich von der Natur inspirieren lassen, dieses Vorbild zu erweitern und Systeme zu entwickeln, die auf Licht reagieren. Tatsächlich ist Licht unübertroffen in der Fähigkeit, biologische Prozesse mit hoher Genauigkeit zu steuern: Es kann mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Präzision manipuliert werden und ist nicht invasiv. Das Gebiet der Photopharmakologie ist ein Versuch, die biologische Funktion mithilfe synthetischer molekularer Photoschalter als Schlüsselaktoren zu steuern.

Azobenzol zeichnet sich durch seine günstigen photochemischen Eigenschaften und seine geringe Größe aus, was den Einbau in Wirkstoffe erleichtert. Bei Bestrahlung mit UV-Licht führt Azobenzol eine Isomerisierungsreaktion von der E- zur Z-Form durch. Diese Isomerisierung geht einher mit einer Änderung der Geometrie und Polarität, die sich in eine Änderung der Affinität und Aktivität des Rezeptors mit räumlicher und zeitlicher Präzision übersetzen lässt.

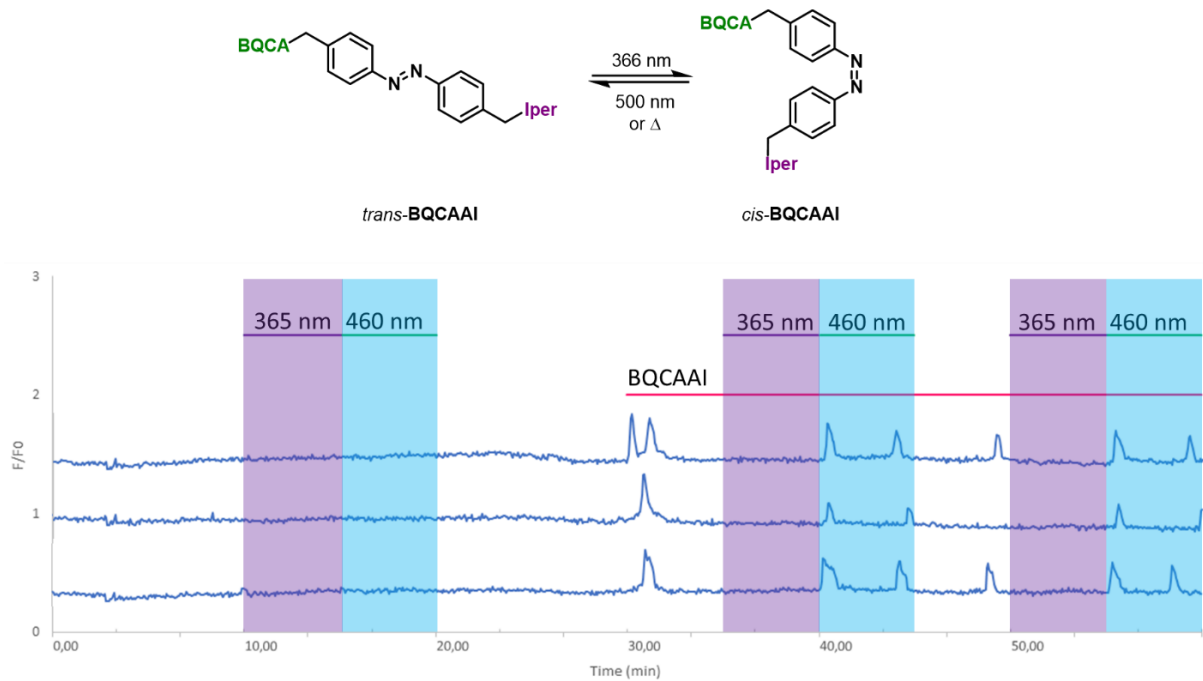
Dieser Ansatz trug bereits zur Entwicklung von Wirkstoffen zur Wiederherstellung des Sehvermögens bei Mäusen bei und stellte Antikrebsmittel und Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen unter Lichtkontrolle.

Lichtgesteuerte Schalter zur Manipulation von neuronalen Rezeptoren

Luca Agnetta entwickelte lichtempfindliche Moleküle zur optischen Kontrolle der neuronalen Aktivität, um die Art und den zeitlichen Verlauf der Aktivierung sowie die Wirkungsmechanismen der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren zu bestimmen. Diese Rezeptoren sind für die Prozesse des Gedächtnisses und des Lernens verantwortlich und sind an vielen neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Schizophrenie beteiligt. Dies unterstreicht deren immense therapeutische Relevanz.

Zu diesem Zweck entwarf er photoschaltbare „Tool-Verbindungen“ nach den Regeln der Photopharmakologie, einem neuen und schnell expandierenden Gebiet, das darauf abzielt biologisch aktive Verbindungen mit Licht zu steuern. Synthetisch setzte er das molekulare Photoschalter Azobenzol in endogene und synthetische Agonisten und allosterische Modulatoren der muskarinischen Rezeptoren ein.

Luca Agnetta optimierte und charakterisierte die Verbindungen hinsichtlich ihres photochemischen Verhaltens und bewertete ihre biologische Aktivität mit einem neuartigen in vitro Split-Luciferase-Assay, der von einem anderen Doktoranden der "Receptor Dynamics" entwickelt wurde. Diese photopharmakologischen „Tool-Verbindungen“ zeigen ein einzigartiges lichtgesteuertes Verhalten und geben einen tieferen Einblick in die Struktur und den Aktivierungszeitraum des Muscarin-Rezeptors. Dies liefert wichtige Informationen für zukünftige therapeutische Anwendungen.



Die Abbildung zeigt Calcium-imaging Spuren von BQCAAI unter Beleuchtung von UV- und blauem Licht. Das *trans*-Isomer zeigt eine Zellantwort aufgrund des Calcium-Ausschüttung, während das *cis*-Isomer keine zelluläre Antwort induzieren kann.
Rechte: Copyright Institut für Bioengineering von Katalonien in Barcelona (IBEC).

Weitere Informationen:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201701524>