



FORSCHUNGSARBEIT

„Entwicklung von Hybriden für die M1-
Muskarinikrezeptoren: ein Konzept zur
Behandlung der Alzheimer-Krankheit“

DANIELA VOLPATO

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

Entwicklung von Hybriden für die M1-Muskarinikrezeptoren: ein Konzept zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit

Daniela Volpato ist Alumna des Internationalen Doktorandenkollegs „Receptor Dynamics: Emerging Paradigms for novel drugs“ an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Dort und in Zusammenarbeit mit dem Max Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin und dem Zentrum für Molekulare Biomedizin (Jena), hat sie sich im Rahmen ihrer Doktorarbeit mit der Synthese und pharmakologischen Charakterisierung bitopischer Muskarinrezeptor-Modulatoren beschäftigt.

M1 Muskarin-Agonisten zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AD)

In der Vergangenheit wurden viele Anstrengungen unternommen, um Agonisten für den M1-Rezeptor zu entwickeln, aber die Nebenwirkungen schlossen die therapeutische Verwendung stets aus. Der Muscarin-Rezeptor M1 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der vorwiegend im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert wird, wo er für wesentliche kognitive Funktionen wie Gedächtnis und Lernen verantwortlich ist. Der M1-Subtyp wurde lange Zeit als bevorzugtes Ziel unter den fünf verschiedenen bekannten Subtypen von muscarinischen Rezeptoren für die Behandlung von AD gehalten. Leider bieten die bisher auf dem Markt befindlichen Medikamente nur eine symptomatische Linderung, ohne das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern. Der Erfolg neuer Moleküle in klinischen Studien ist durch die geringe Selektivität der Wirkstoffkandidaten begrenzt. Daher besteht ein großer Bedarf nach selektiven und zugleich wirksamen Medikamenten.

Die Schwierigkeit, mit der man während der Entwicklung selektiver Moleküle konfrontiert wird, beruht auf der hohen Konservierung unter den fünf verschiedenen Rezeptortypen des orthosterischen aktiven Zentrums. Darunter versteht man die Bindungsstelle, in der der endogene Ligand Acetylcholin bindet, um die physiologische Antwort auszulösen. Die Bezeichnung ist vom altgriechischen Wort "ἄλλος" abgeleitet, was "andere" bedeutet. Alternative allosterische Bindungsstellen sind regulatorische Bereiche. Allosterische Modulatoren passen genau in diese Stellen hinein, was zu einer räumlichen Konformationsänderung des Proteins führt, insbesondere zu einer Veränderung der Form des eigentlichen aktiven Zentrums. Hierdurch wird eine Veränderung der Aktivität des Proteins (Verstärkung oder Verringerung) selbst verursacht.

Allostere Verbindungen modulieren also am Ende die durch einen orthosterischen Liganden induzierte Aktivierung des Rezeptors. Man kann annehmen, dass sie wie ein „ein-aus“-Schalter in einem elektrischen Stromkreis funktionieren, der die Intensität der Aktivität regulieren kann.

Der allosterisch-orthosterische Hybridansatz

Daher kam die Idee auf, die Antwort des orthosterischen Fragments und die Fähigkeit eines bestimmten allosterischen M1-Modulators (BQCAD) in einer gemeinsamen Verbindung zusammenzuführen, um die Antwortintensität und seine Subtyp-Selektivität zu erhöhen.

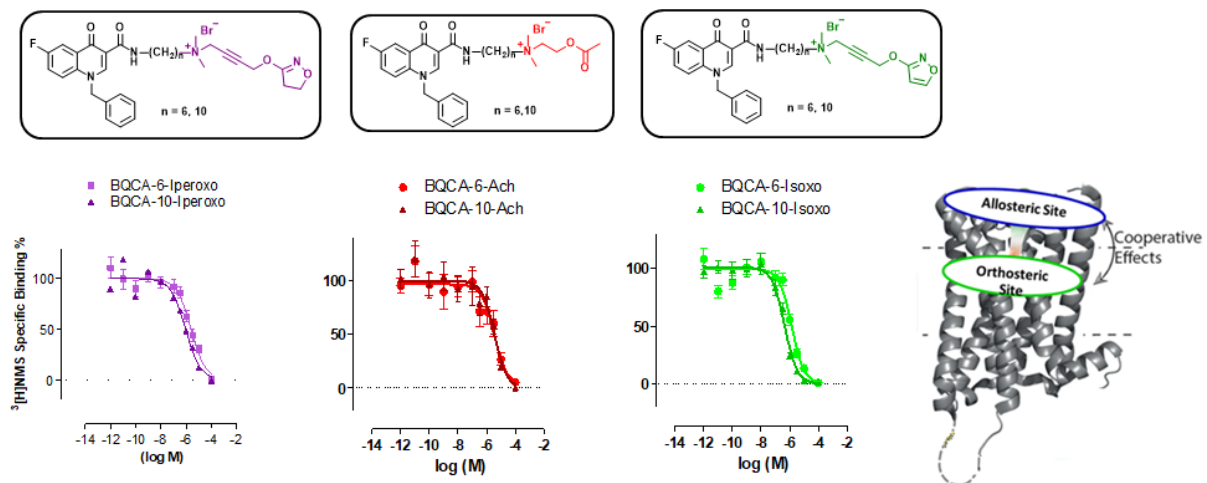
Dank der räumlichen Nähe der beiden Bindungsstellen im Rezeptor können dann beide Bindungsstellen von demselben bitopischen Molekül adressiert werden, in dem die allosterischen und orthosterischen Bauteile über eine Brücke, einen sogenannten „Spacer“, verbunden sind.

Das betrachtete System ist jedoch wesentlich komplizierter als eine simple elektrische Schaltung. Sobald das Signal an dem in der Membran befindlichen G-Protein-Komplex "eingeschaltet" wurde, ändert die Bindetasche des Liganden seine Form und leitet das Signal zur Innenseite der Membran weiter, wodurch die Aktivität eines nachfolgenden Sekundärsignal ausgelöst wird. Dies sind Proteine oder Moleküle, die das Signal verstärken können und eine Art Kaskade von Interaktionen innerhalb der Zelle erzeugen. Am Ende solcher komplex verknüpfter Signalwege steht dann die eigentliche zelluläre Antwort auf das ursprüngliche am Rezeptor ausgelöste Signal. Die Antwort des M1-Rezeptors ist aber keine feste elektronische Schaltung, denn die Signalwege sind transient und Teil eines dynamischen und hochkomplexen Systems.

Die bipharmaconen Liganden, die aus jeweils einem positiven allosterischen Modulator (BQCA-Derivate) geknüpft an verschiedene orthosterische Bausteine bestehen, wurden in einem breiten Spektrum von pharmakologischen Assays untersucht. Dabei wurden verschiedene Aspekte der Rezeptoraktivierung, Signalkaskaden, Rezeptorbewegungen, Bindungsaffinität und Dissoziationsraten untersucht.

Zudem wurden detaillierte Struktur-Aktivitäts-Beziehungsstudien durchgeführt, um die Rolle der verschiedenen orthosterischen Einheiten während der Beeinflussung der Affinität des M1-Muscarinrezeptors sowie der Wirksamkeit der dualsterischen Liganden aufzuklären.

Die Bitopischen Verbindungen können neue nützliche Informationen liefern, um vollständig zu verstehen, wie der M1-Rezeptor spezifische Wirkungen erzeugt. Hiervon kann man zukünftig hoffentlich lernen, seine Funktion für therapeutische Zwecke auf solch eine Weise zu modulieren, die derzeit mit den verfügbaren Medikamenten nicht möglich ist.



Die Abbildung zeigt die Gleichgewichts-Bindungsstudien der drei Serien von bitopisch Verbindungen. Eine konzentrationsabhängige Verdrängung des $[^3H]$ N-Methylscopolamins wird beobachtet.

Rechte: Unveröffentlichte Ergebnisse, Institut für Pharmazie, Universität Würzburg

Weitere Informationen:

🔗 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchembio.6b00828>

🔗 <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/12/3230>