

1.1	Wirkungsmechanismen	5
1.2	Rezeptoren	6
1.3	Agonisten und Antagonisten	12
1.4	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	15
1.5	Dosis-Wirkungs-Kurve	17
1.6	Biologische Streuung	19

1.1 Wirkungsmechanismen

Unter dem Wirkungsmechanismus einer Substanz versteht man die ihrer Wirkung zugrunde liegenden biochemischen und biophysikalischen Vorgänge, die sich zellulär abspielen (Abb. 1.1).

Der Wirkungsmechanismus erklärt die Wirkung einer Substanz aufgrund ihres Eingriffs in bekannte physiologische oder biochemische Prozesse, ordnet einen speziellen Fall in größere allgemeine Gesetzmäßigkeiten ein und befriedigt damit das menschliche Kausalbedürfnis. Damit wird die Wirkung einer Substanz aus dem empirisch-de-

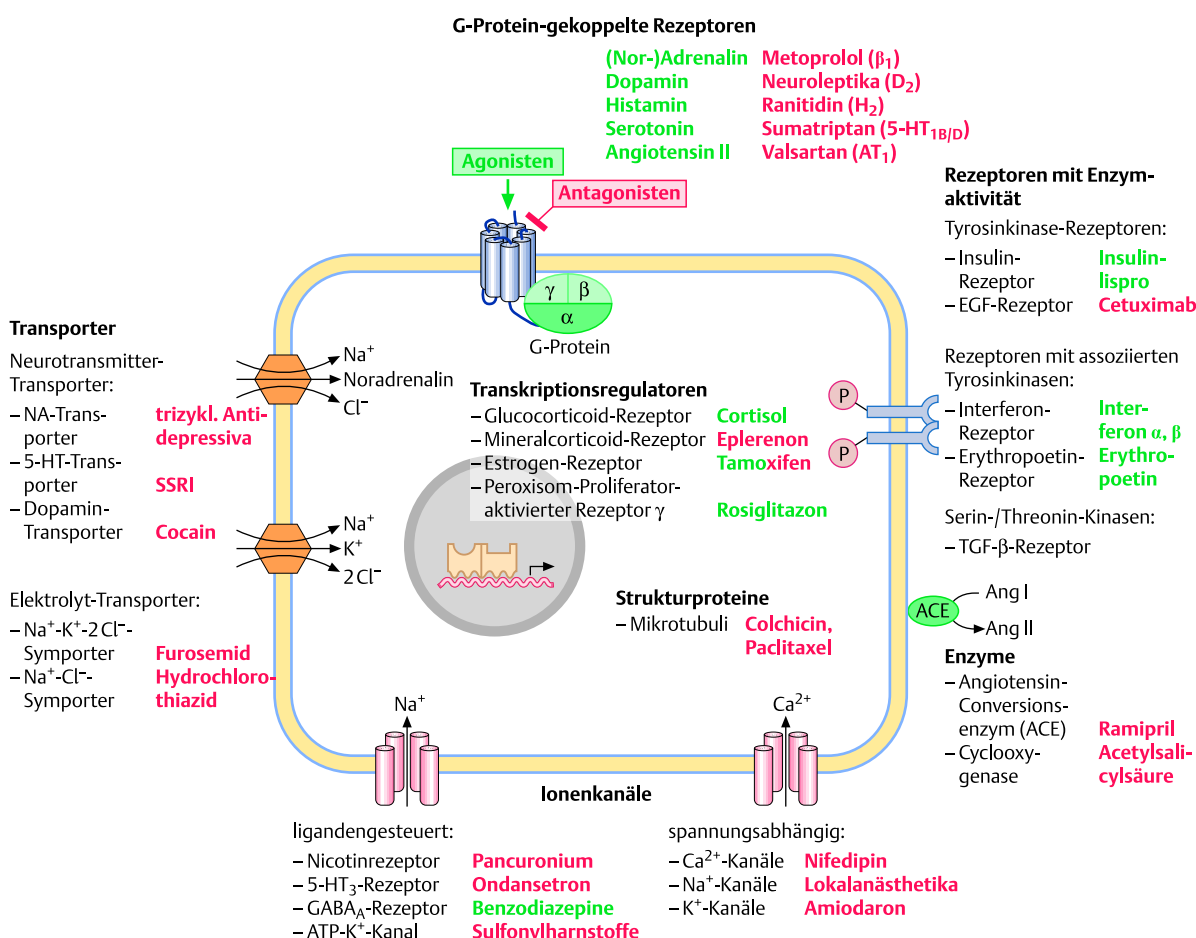


Abb. 1.1 Zelluläre Wirkorte von Pharmaka. Arzneistoffe können mit einer Vielzahl von Proteinen in der Zellmembran (G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Rezeptoren mit Enzymaktivität, Ionenkanälen und Transportern), im Zellkern (Transkriptionsregulatoren) oder an anderen Stellen in der Zelle (Enzyme, Strukturproteine) interagieren. Für den fortgeschrittenen Leser sind zum Zweck „repetierender

Vertiefung“ zu diesen Zielmolekülen jeweils einige Beispiele von Pharmaka mit aktivierender, agonistischer Wirkung (grüne Farbe) bzw. hemmender, antagonistischer Wirkung (rote Farbe) dargestellt.

EGF = epidermal growth factor,
TGF = transforming growth factor

skriptiven Niveau heraufgehoben auf eine Stufe, in der sie mit Verständnis in einen durchschaubaren größeren Zusammenhang gestellt werden kann, sie „leuchtet ein“. Unter dem didaktischen Gesichtspunkt bedeutet dieser Schritt eine Umwandlung von Lernwissen in ableitbares, individuell nachvollziehbares Verständniswissen! Aus diesem Grund haben wir uns im vorliegenden Buch bemüht, wann immer es anging, Wirkungsmechanismen oder zumindest Zusammenhänge darzustellen, um ein Verstehen möglich zu machen.

Box 1.1 Thermodynamisches Gleichgewicht

Jede lebende Einheit, ob es sich um einen gesamten Organismus oder um eine einzelne Zelle handelt, befindet sich in einem **thermodynamischen Gleichgewicht**. Es geht ständig Energie verloren, d. h., die Entropie des Systems nimmt zu und der Grad der Ordnung wird geringer. Dieser Energieverlust muss andauernd kompensiert werden durch Zufuhr von Energie, damit der notwendige Ordnungsgrad aufrechterhalten bleibt, der für das normale Verhalten des Körpers und von Zellen notwendig ist. Dieses thermodynamische Gleichgewicht wird bezüglich des gesamten Organismus z. B. durch Fieber, Mangelerkrankungen, konsumierende Erkrankungen gestört. Für die einzelne Zelle gilt im Prinzip dasselbe. Irgendeine Störung vergrößert die Entropie, der Energieinhalt dieser Einheit nimmt ab und die Funktionsfähigkeit ist beeinträchtigt. Dieses Geschehen ist häufig Folge einer pharmakologischen Maßnahme. So verändern Pharmaka die Ionenpermeabilität der Zellmembranen, sodass die unter Energieaufwand aufgebauten Ionengradienten, die funktionsnotwendig sind, kleiner werden. Dasselbe geschieht durch Hemmung der Na/K-ATPasen: Die zelluläre K^+ -Konzentration fällt ab, die Na^+ -Konzentration steigt an, das Membranpotenzial der Zelle sinkt. Es resultiert einen Zustand mit vermindertem Energieinhalt, eine Abnahme der Ordnung und eine gesteigerte Entropie. Die Leistungsfähigkeit der Zelle ist reduziert oder gar verloren gegangen.

Ein Pharmakon, das hochselektiv auf eine bestimmte Zielstruktur einwirkt, kann infolge der vielfältigen Regulationsmechanismen ein sehr komplexes Geflecht an nachgeschalteten Funktionsänderungen hervorrufen – zunächst auf der Ebene der Zelle, dann des Gewebes und schließlich des Gesamtorganismus.

1.2 Rezeptoren

Um eine Wirkung hervorzurufen, muss sich ein Wirkstoff an einen Reaktionspartner im Organismus binden. Bei vielen Arzneistoffen handelt es sich dabei um Proteine, die normalerweise als Bindungspartner für körpereigene Überträgerstoffe dienen. Diese Rezeptorproteine oder „Rezeptoren“ haben zwei wesentliche Eigenschaften:

- Sie verfügen über eine spezifische Bindungsstelle, die nur einem bestimmten Überträgerstoff die Anlagerung erlaubt;
- sie ändern infolge der Überträgerstoff-Bindung ihre Konformation bzw. den Funktionszustand des Rezeptorproteins.

Auf diese Weise wird die Bindung eines Signalstoffes in eine Änderung der Zellfunktion überführt.

Es lassen sich hinsichtlich des Aufbaus des Rezeptorproteins und der „Signaltransduktion“ charakteristische Arten von Rezeptoren unterscheiden. Diese werden im Folgenden ausführlicher beschrieben, so dass später bei der Besprechung spezieller Wirkstoffe nur noch der Rezeptortyp genannt zu werden braucht.

1.2.1 Ligand-gesteuerte Ionenkanäle

Als Beispiel sei der nicotinische Acetylcholin-Rezeptor in der motorischen Endplatte von Skelettmuskelfasern genannt (**Abb. 1.2**). Er besteht aus fünf (Glyko)-Protein-Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von jeweils 40–60 kDa; diese sind so in der Phospholipid-Doppelmembran verankert, dass sie in ihrem Zentrum einen transmembranalen Kanal bilden. In jeder der Untereinheiten windet sich der Proteinfaden jeweils viermal in Form einer α -Helix durch die Zellmembran. Zwei der Untereinheiten sind identisch und verfügen an ihrer extrazellulären Seite über eine spezifische Bindungsstelle für Acetylcholin. Eine allgemeine Bezeichnung für einen sich an einen Rezeptor bindenden Stoff ist „**Ligand**“.

Schüttet der motorische Nerv an seinem Nervenende Acetylcholin aus und werden beide Bindungsstellen jeweils von einem Acetylcholin-Molekül besetzt, öffnet sich der Ionenkanal. Es handelt sich um einen unspezifischen Ionenkanal, der Natrium-Ionen und Kalium-Ionen passieren lassen kann. Bei Öffnung des Kanalproteins fließt aber mehr Na^+ einwärts als K^+ auswärts, weil die Innenseite der Membran im polarisierten Zustand negativ geladen ist und dies den Einstrom positiv geladener Teilchen fördert. Funktionell ist

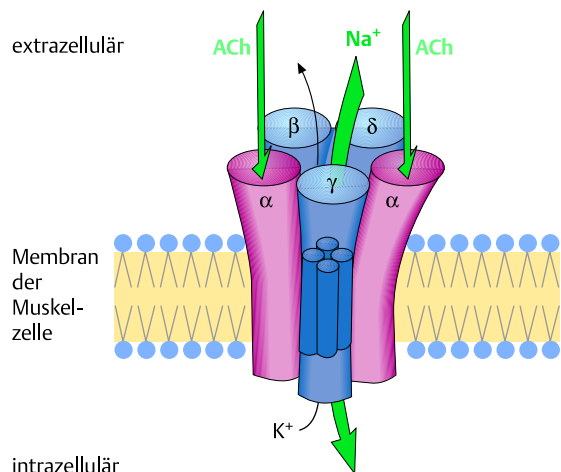


Abb. 1.2 Ligand-gesteuerter Ionenkanal. Vereinfachte Darstellung des nicotinischen Acetylcholinrezeptors der motorischen Endplatte. Zwei der fünf Untereinheiten besitzen eine Bindungsstelle für Acetylcholin. Werden beide Bindungsstellen besetzt, so öffnet sich der Ionenkanal.

der Na^+ -Einstrom entscheidend: Er führt zur Depolarisation der motorischen Endplatte, und dies ruft in der Umgebung der Endplatte ein fortgeleitetes Aktionspotential hervor.

Acetylcholin besitzt keine große Halbdauer, sondern löst sich rasch wieder von seiner Bindungsstelle. So kann es in Kontakt mit der Acetylcholin-Esterase kommen und gespalten werden. Der ganze Vorgang (Überträgerstoff-Freisetzung, -Wirkung, -Inaktivierung) spielt sich im **Zeitraum von wenigen Millisekunden** ab – eine Voraussetzung für die Steuerung rascher Bewegungen der Skelettmuskulatur.

In die Gruppe der Ligand-gesteuerten Ionenkanäle gehören beispielsweise auch der Rezeptor für γ -Aminobuttersäure vom Subtyp „GABA_A-Rezeptor“, welcher einen Ionenkanal für Chlorid-Ionen enthält (S. 355), der im ZNS vorkommende Glutamat-Rezeptor vom NMDA-Typ (S. 386) sowie der Serotonin-Rezeptor vom Subtyp „5-HT₃-Rezeptor“.

Physiologisch und pharmakologisch interessant ist, dass die Untereinheiten von Ligand-gesteuerten Ionenkanälen in verschiedenen Aminosäure-Sequenzen vorkommen. So kennt man derzeit allein für die α -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors 5 „Untereinheits-Subtypen“, die mit den Indizes α_1 – α_5 bezeichnet werden. Alle Subtypen sprechen auf das typische Benzodiazepin Diazepam an, vermitteln aber differente Effekte, beispielsweise Angst-lösende und Muskeltonus senkende.

Wenn für einen gegebenen Neurotransmitter eine große Vielfalt an Rezeptor-Baumustern vorliegt und wenn ein spezielles Baumuster in einer bestimmten Lokalisation bzw. Funktion die Transmitterwirkung vermittelt, dann eröffnet sich die Perspektive zur Entwicklung von sehr selektiv wirkenden Arzneistoffen.

Box 1.2 Wirkorte an Ligand-gesteuerten Ionenkanälen

Bemerkenswerterweise bietet dieser Rezeptortyp *mehrere pharmakologische Ansatzpunkte*:

- wie üblich: die Bindungsstelle für den Überträgerstoff, an der Agonisten und Antagonisten einwirken können (z.B. Pancuronium als Antagonist am nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor der motorischen Endplatte);
- daneben: die Ionenpore, die durch „Blocker“ verschlossen wird (z.B. das Kurznarkotikum Ketamin am NMDA-Rezeptor);
- und außerdem: allosterische (Neben-)Bindungsstellen (z.B. Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor), über welche die Rezeptorfunktion moduliert werden kann.

1.2.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Im humanen Genom wurden mehr als 1000 Gene identifiziert, die für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren kodieren. Etwa die Hälfte dieser Rezeptoren ist für die Vermittlung sensorischer Reize (Geruch, Geschmack) verantwortlich, die übrigen Rezeptoren werden durch endogene Neurotransmitter, Hormone und parakrine Faktoren aktiviert.

Zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören z.B. die Rezeptoren für Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin,

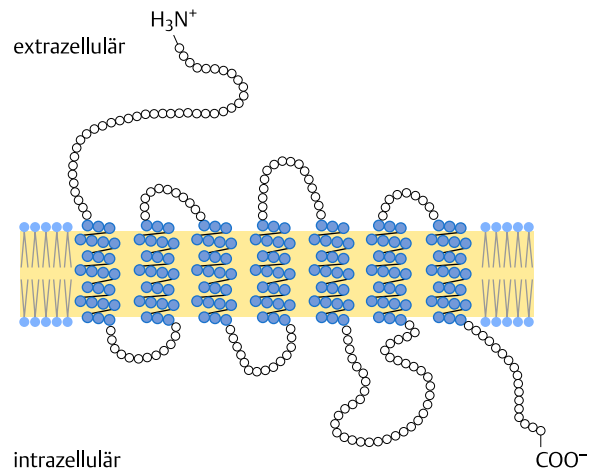


Abb. 1.3 G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Transmembranale Anordnung des Peptid-Fadens. Die dritte (von links gezählt) zytoplasmatische Schleife ist für die Kontaktaufnahme mit dem G-Protein wichtig.

die Histamin-Rezeptoren, die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren, die Opioid-Rezeptoren und die Prostaglandin-Rezeptoren.

Das Rezeptorprotein besteht aus einem Peptidfaden (ca. 500 Aminosäuren, 60 kDa), der sich siebenfach in Form von α -Helices durch die Phospholipid-Matrix der Zellmembran windet (**Abb. 1.3**). Die α -Helices sind vermutlich kreisförmig angeordnet (**Abb. 1.4, Abb. 10.12, S. 98**) und enthalten in ihrer Mitte eine von außen zugängliche Tasche, in deren Tiefe sich die Bindungsstelle des Überträgerstoffes befindet. Die Signaltransduktion geschieht unter Vermittlung eines Guanylnucleotid-bindenden Proteins (G-Protein, **Abb. 1.4**). Dieses liegt am inneren Blatt der Phospholipid-Doppelmembran und kann sich seitlich (lateral) bewegen. Das G-Protein besteht aus drei Untereinheiten, α (40–50 kDa), β (35 kDa) und γ (7 kDa). Die α -Untereinheit hat im Ruhezustand Guanosindiphosphat (GDP) gebunden.

Die Anlagerung des Überträgerstoffes an die spezifische Bindungsstelle verändert auf nicht näher bekannte Weise die Konformation des Rezeptorproteins in einer Art, dass dieses Kontakt mit dem G-Protein aufnehmen kann. Daraufhin löst sich GDP und stattdessen bindet sich Guanosintriphosphat (GTP) an die α -Untereinheit. Diese trennt sich von den beiden anderen Untereinheiten des G-Proteins ab und vermag per Diffusion mit einem benachbart liegenden plasmamembranen „Effektorprotein“ in Kontakt zu kommen und dessen Funktionszustand zu verändern. Dies wird weiter unten genauer geschildert. Auch die $\beta\gamma$ -Untereinheit kann Effektorproteine beeinflussen.

Ist der Rezeptor weiterhin vom Überträgerstoff besetzt, kann er eventuell ein zweites G-Protein aktivieren. Auf diese Weise erlaubt die Koppelung über G-Proteine eine Verstärkung des Stimulationssignals.

Die α -Untereinheit hat auch die Eigenschaften einer GTPase. Nach Abtrennung eines Phosphorsäure-Restes vom GTP liegt GDP an der Guanylnucleotid-Bindungsstelle vor,

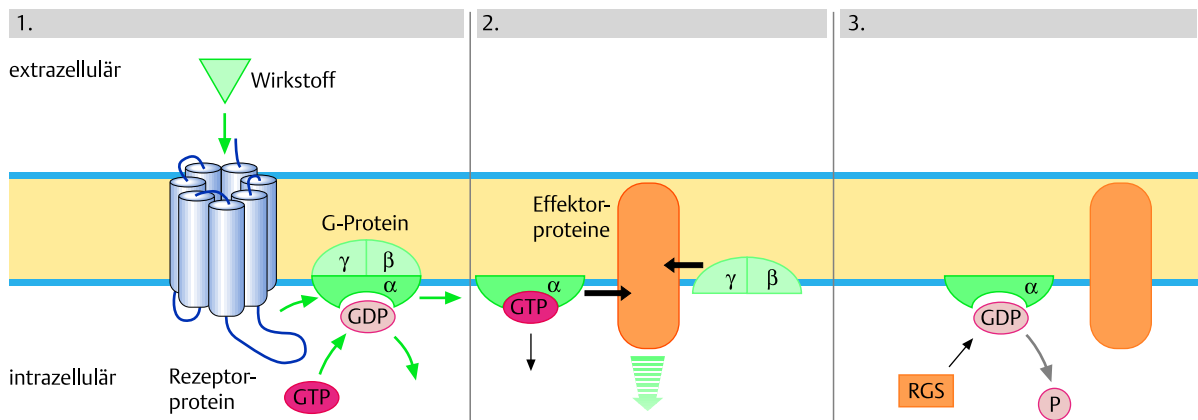


Abb. 1.4 Mittlerfunktion des G-Proteins. 1. Erregung des Rezeptorproteins durch einen Wirkstoff mit nachfolgender Aktivierung des G-Proteins (Guanylnukleotid-bindendes Protein). 2. Die GTP-besetzte α -Untereinheit des G-Proteins verändert den Funktionszustand eines Effektorproteins. Ebenso können $\beta\gamma$ -Untereinheiten

Effektoren aktivieren oder hemmen. 3. Die α -Untereinheit wirkt als GTPase; die Spaltung von GTP zu GDP wird durch RGS-Proteine („regulators of G-protein signaling“) beschleunigt. Im GDP-besetzten Zustand ist die α -Untereinheit inaktiv und verbindet sich wieder mit der $\beta\gamma$ -Untereinheit.

woraufhin sich die α -Untereinheit vom Effektorprotein löst und wieder mit den beiden anderen Untereinheiten Kontakt aufnimmt; der Ausgangszustand ist wiederhergestellt.

Spezifität der Signalübertragung. Es gibt nicht nur verschiedene Rezeptorproteine (für die jeweiligen Überträgerstoffe), sondern auch verschiedene G-Proteine und Effektorproteine. So kann die Bindung eines bestimmten Überträgerstoffes an „sein“ Rezeptorprotein über ein bestimmtes G-Protein an ein bestimmtes Effektorprotein weitervermittelt werden. Die Spezifität eines G-Proteins für einen bestimmten Rezeptor scheint in der α -Untereinheit begründet zu sein.

Effektorproteine

Ein wichtiges Effektorprotein, dessen Funktion durch G-Proteine gesteuert wird, ist die membranständige Adenylatcyclase (**Abb. 1.5**). Sie katalysiert die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieses kann im Cytosol diffundieren und hat die Funktion eines intrazellulären Botenstoffes. Unter seiner Einwirkung löst sich im Enzym *Proteinkinase A* die regulatorische Untereinheit ab, was eine „Enthemmung“ der katalytischen Untereinheit zur Folge hat. Das Enzym überträgt Phosphatreste auf Serin- oder Threonin-Reste von bestimmten Funktionsproteinen, wodurch sich deren Aktivität verändert.

Beispielsweise wird durch Phosphorylierung die Lipase-Aktivität erhöht und die Lipolyse gefördert. Die Glykogen-Synthese hingegen wird durch Phosphorylierung gehemmt. Umgekehrt wird die Glykogen-Spaltung gefördert. Auf diese Weise vermag das „Stresshormon“ Adrenalin durch Bindung an β -Rezeptoren über Vermittlung durch cAMP den Stoffwechsel des Organismus in Richtung auf vermehrte Bereitstellung von Energieträgern umzustellen.

In den Herzmuskelzellen werden die membranständigen Calcium-Kanalproteine phosphoryliert. Dies erhöht die Neigung der Calcium-Kanäle, sich während eines Aktionspo-

tentials zu öffnen. Es strömen vermehrt Calcium-Ionen in die Myokardzellen ein, und deren Kontraktionskraft steigt. Dies ist einer der Gründe für die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin.

Experimentell lässt sich zeigen, dass eine Erregung von Histamin-Rezeptoren am Herzen ebenfalls über cAMP-Bildung zur Steigerung der Kontraktionskraft führen kann. Hier zeichnet sich ein biologischer Sinn dieser auf den ersten Blick sehr kompliziert anmutenden Signaltransduktion über G-Proteine ab; einerseits ist dem Organismus die Beeinflussung einer Zellfunktion über verschiedene Botenstoffe bzw. deren Rezeptoren möglich, andererseits gibt es schon auf der Ebene der Zellmembran die Zusammenschaltung der Stimuli auf eine gemeinsame Endstrecke (hier z. B. Aktivierung der Adenylatcyclase), um danach mit einem intrazellulären Signaltransduktionsweg auszukommen.

Bisher wurde nur über die Aktivierung der Adenylatcyclase durch *stimulatorisch wirkende G-Proteine* (G_s) gesprochen. Es ist jedoch auch eine Hemmung des Enzyms durch ein anderes G-Protein (G_i , inhibitorisch) möglich, das von anderen Rezeptoren aktiviert wird. Auf diese Weise wirkt Adenosin am Herzen kraftsenkend. Hier wird erkennbar, dass die Signaltransduktion über G-Proteine auch eine Verarbeitung gegensätzlich gerichteter Stimuli auf der Ebene des Effektorproteins zulässt.

Es ist einleuchtend, dass die G-Protein-vermittelte Signaltransduktion mehr Zeit in Anspruch nimmt, als beim Ligand-gesteuerten Ionenkanal benötigt wird. Der Effekt entwickelt sich im **Sekundenmaßstab**.

Die Folgen der Aktivierung der Adenylatcyclase sind reversibel, denn cAMP wird durch das intrazelluläre Enzym Phosphodiesterase inaktiviert, und die von der Proteinkinase auf Funktionsproteine übertragenen Phosphatreste werden durch Phosphatasen abgespalten.

Es sei erwähnt, dass Signaltransduktionswege auch zu Phosphodiesterasen und Phosphatasen führen und deren Aktivität ebenfalls einer Regulation unterworfen ist.

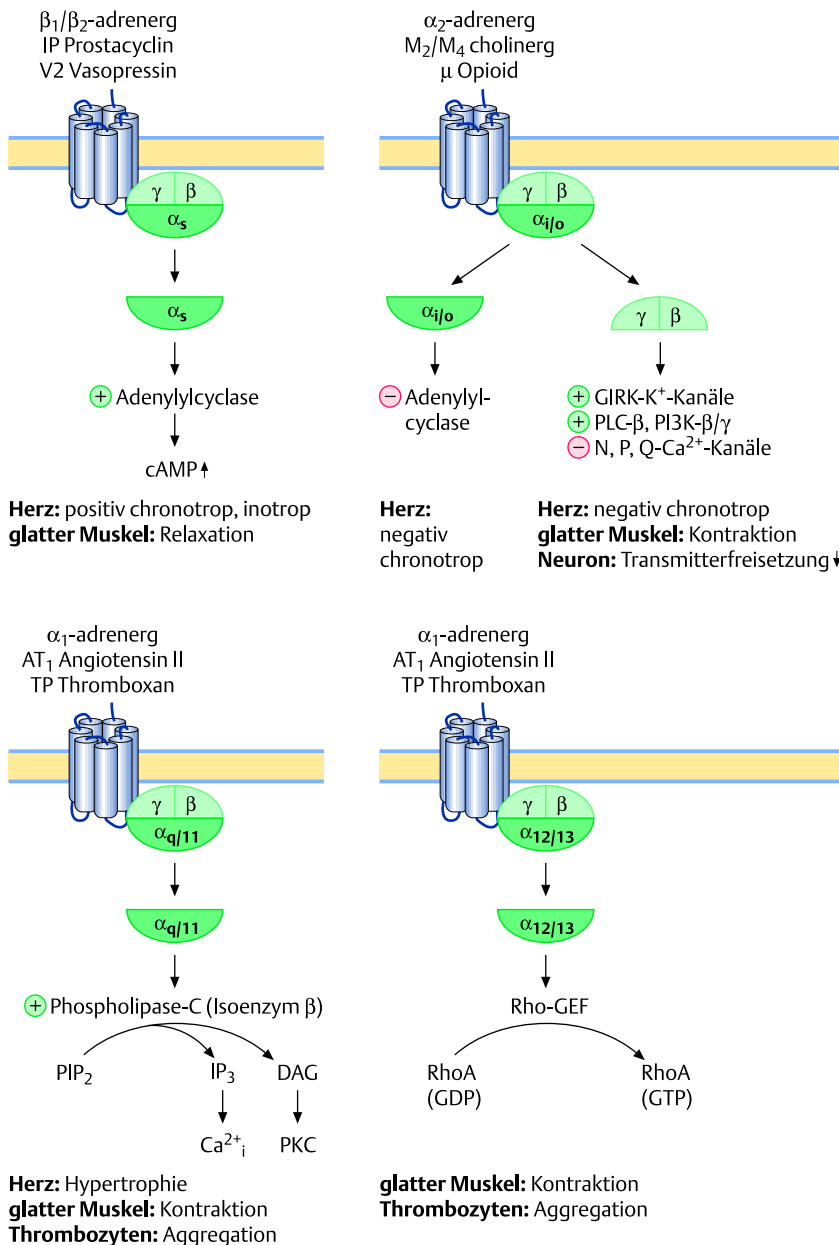


Abb. 1.5 Signaltransduktion durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Rezeptoren interagieren mit spezifischen G-Proteinen, die sich in vier Familien einteilen lassen (G_s , $G_{i/o}$, $G_{q/11}$, $G_{12/13}$). Jedes G-Protein leitet Signale an bestimmte intrazelluläre Proteine weiter, sodass abhängig vom jeweiligen Zelltyp unterschiedliche biologische Wirkungen ausgelöst werden können. Nicht nur α -Untereinheiten, sondern auch die $\beta\gamma$ -Untereinheiten können intrazelluläre Effektorproteine modulieren. In der Abbildung sind einige Beispiele pharmakologisch relevanter Rezeptoren, ihrer Signalwege und biologischen Effekte dargestellt. $G_{\alpha, \beta, \gamma}$ = heterotrimeres GTP-bindendes Protein mit entsprechenden Untereinheiten; GIRK = G-Protein-gekoppelter, einwärtsgleichrichtender K-Kanal; PKC = Protein-kinase C; PLC = Phospholipase C; PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase; PIP₂ = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; Rho-GEF = Guaninnukleotid-Austauschfaktor der Rho-Kinase.

Ein anderes Effektorprotein, das über andere Rezeptoren und andere G-Proteine ($G_{q/11}$) reguliert wird, ist die membranständige **Phospholipase C** (Abb. 1.6). Substrat für dieses Enzym stellen Phosphatidylinositol-Phospholipide dar, die normale Bestandteile der Phospholipid-Matrix der Zellmembran sind. Phospholipase C kann aus Phosphatidylinositol das *Inositol(1,4,5)trisphosphat* („IP₃“) freisetzen, welches als intrazellulärer Botenstoff dient. Es stimuliert das endoplasmatische Retikulum zur Abgabe von Calcium-Ionen in das Cytosol und vermag so eine Drüsensekretion anzuregen oder eine Tonusentwicklung glatter Muskulatur zu fördern. Auf diesem Wege bewirken beispielsweise die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren vom M₃-Subtyp

eine Drüsensekretion und α_1 -adrenerge Rezeptoren eine Tonuserhöhung glatter Muskulatur.

Vom Phosphatidylinositol bleibt nach IP₃-Abspaltung in der Membran das Diacylglycerin zurück. Dieses aktiviert das Enzym Proteinkinase C, welches seinerseits über Phosphorylierung von Funktionsproteinen die Zellfunktion beeinflusst.

Andere Effektorproteine, die von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gesteuert werden, sind

- Ionenkanäle, besonders ein Kaliumkanal-Protein am Herzen, das nach Stimulation der muscarinischen M₂-Rezeptoren zur Öffnung angeregt wird;

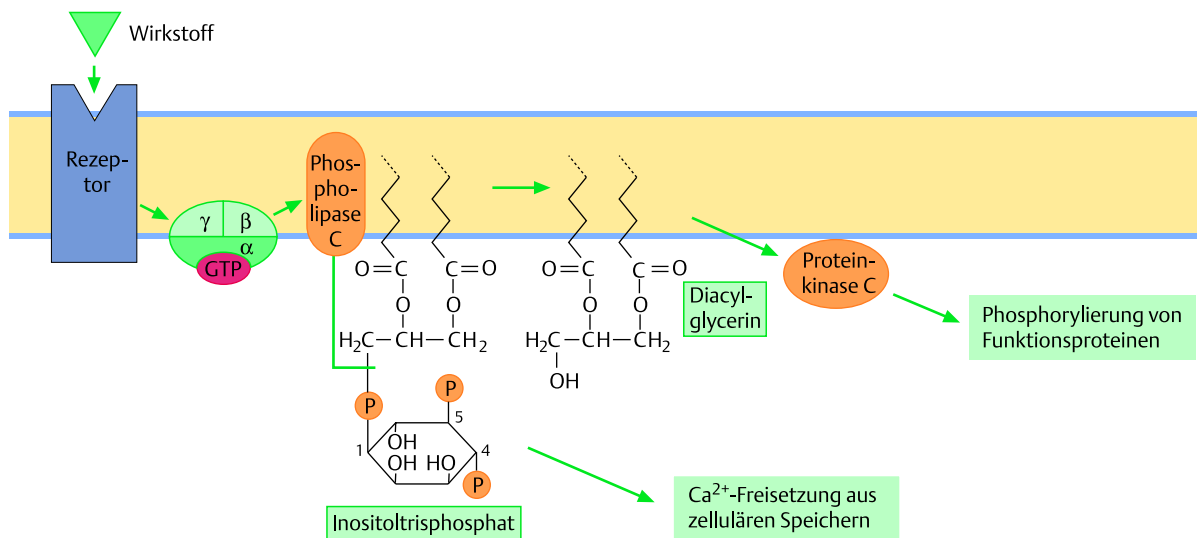
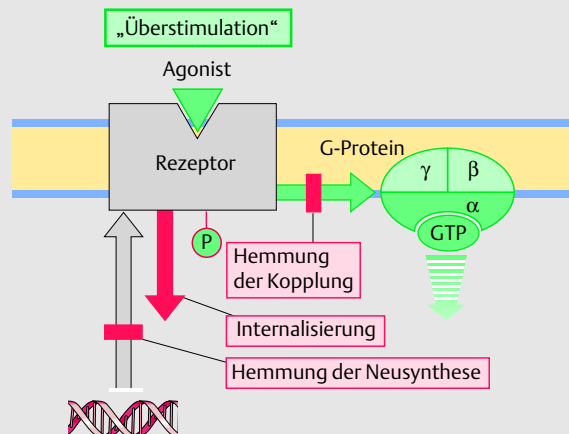


Abb. 1.6 Phospholipase C. Das G-Protein-regulierte Effektorprotein Phospholipase C spaltet das Membranlipid Phosphatidylinositol zu den beiden Botenstoffen Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin.

Box 1.3 Zelluläre Regulation der Rezeptorfunktion

Die Ausstattung einer Zelle mit Rezeptoren und die Effektivität der Signaltransduktion können regulativen Veränderungen unterliegen. Werden bestimmte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermehrt stimuliert, kann eine *Phosphorylierung des Rezeptorproteins* durch Rezeptorkinasen (GRK) stattfinden, welche die *G-Protein-Koppelung* stört und so die Signaltransduktion hemmt. An die phosphorylierten Rezeptoren bindet sich das Adaptorprotein Arrestin. Die Rezeptoren können dann mittels Endozytose aus der Zellmembran entnommen werden („*Rezeptor-Internalisierung*“), um später wieder in die Membran rückgeführt oder aber um abgebaut zu werden. Auch durch *Hemmung der Rezeptor-Neusynthese* kann die Rezeptordichte reduziert werden. Die Ausstattung mit G-Proteinen ist ebenfalls variabel. Infolge dieser „*Desensibilisierung*“ kann unter einer Dauertherapie mit einem Agonisten dessen therapeutische Wirksamkeit abnehmen (z.B. tokolytische Wirkung von β₂-Sympathomimetika, s. S. 106), und umgekehrt kann eine Dauertherapie mit einem Antagonisten die Empfindlichkeit des Rezeptorsystems erhöhen (z.B. Überempfindlichkeit extrapyramidalen Dopaminrezeptoren unter chronischer Neuroleptika-Medikation, Spätdyskinesie, s. S. 342).



- Guanylatcyclase, welche cGMP bildet, das seinerseits eine Proteinkinase aktiviert;
- Phospholipase A₂, die z. B. für die Bildung von Prostaglandinen wichtig ist.

1.2.3 Rezeptoren mit Enzymaktivität

Eine große Gruppe von membranständigen Signalproteinen sind die Rezeptoren mit Enzymaktivität (s. **Abb. 1.7**). Diese Rezeptoren erkennen ihre Liganden durch eine extrazelluläre Bindungsdomäne. Meist folgt nach der Bindung von

Agonisten eine Dimerisierung der Rezeptoren, die eine intrazelluläre Kinase aktiviert. Bei den Tyrosinkinase- sowie den Serin-/Threonin-Kinasen ist die Kinase-Domäne ein integraler Bestandteil des Rezeptorproteins. Bei anderen Rezeptoren (Rezeptoren mit assoziierten Kinasen) führt die Agonistbindung zur Anlagerung und Aktivierung cytosolischer Tyrosinkinase-Proteine.

Zu den Rezeptoren mit Enzymaktivität gehören der **Insulin-Rezeptor** und die Rezeptoren für verschiedene Wachstumsfaktoren. Die Struktur des Insulin-Rezeptors ist in **Abb. 1.7** vereinfacht dargestellt. Es handelt sich um ein Glykoprotein aus je zwei α-(135 kDa) und β-(95 kDa) Unterein-

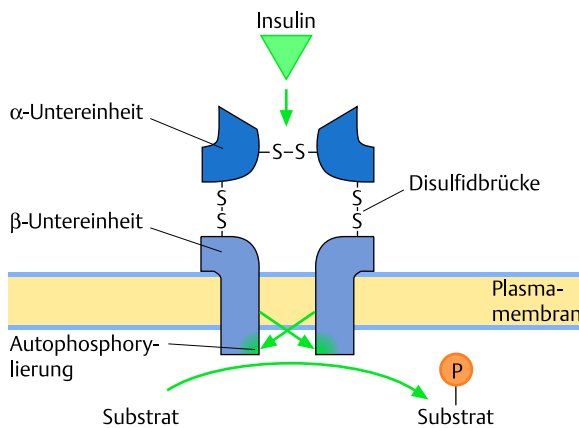


Abb. 1.7 Rezeptor mit Tyrosinkinase-Aktivität. Die Insulinbindung an die α -Untereinheit löst eine Autophosphorylierung der α -Untereinheit und in der Folge die Phosphorylierung anderer zellulärer Proteine aus.

heiten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die extrazellulär liegenden α -Untereinheiten enthalten die Insulin-Bindungsstelle. Deren Besetzung verändert die Konformation der in das Zellinnere ragenden Anteile der β -Untereinheiten, so dass an diesen eine Tyrosinkinase-Aktivität „angeschaltet“ wird. Das Enzym überträgt Phosphatgruppen auf die Aminosäure Tyrosin in Proteinen, was eine Änderung des Funktionszustandes der Proteine zur Folge hat. Zunächst katalysiert die Tyrosinkinase die Phosphorylierung der β -Untereinheiten („Autophosphorylierung“); dies verstärkt die Enzymaktivität. Dann werden andere zelluläre Proteine phosphoryliert. Auf diese Weise kann Insulin plasmalemmale Transportproteine (z. B. für Glucose) stimulieren, Enzymaktivitäten erhöhen und die Neusynthese von Enzymmolekülen regulieren. Besonders bei den **Wachstumsfaktoren** ist die Regulation der Umsetzung der Erbinformation in die Synthese von Proteinen wichtig. Die Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität beeinflussen mittelbar also auch die Transkription.

1.2.4 DNA-Transkription-regulierende Rezeptoren

Diese Gruppe von Rezeptoren unterscheidet sich von den bisher besprochenen Bindungsstellen durch ihre Lokalisation in der Zelle. Sie liegen nicht in der Zellmembran und sind daher nicht vom Extrazellulärraum her zugänglich, sondern sind im Zytosol oder innerhalb des Zellkerns gelegen. Für die entsprechenden Liganden setzt dies voraus, dass sie hydrophober Natur sind und die Zellmembran zu durchdringen vermögen oder ein plasmalemmales Transportsystem benutzen. Die Rezeptorproteine bestehen aus 500–1000 Aminosäuren und verfügen über zwei spezifische Bindungsstellen: eine für die Bindung des spezifischen Liganden; die andere Haftregion, die als Folge der ersten Besetzung freigelegt wird, ist zur Anlagerung an die Promotor-Region von

bestimmten Genen fähig. Die Ligand-Rezeptor-Komplexe fungieren als Transkriptionsfaktoren und können so die Genexpression fördern oder hemmen – je nach dem betroffenen Gen. Die veränderte Expression wird mittels der mRNA (Transkription) auf die Protein-Synthese in den Ribosomen übertragen (Translation). Der gesamte Vorgang nimmt Zeit in Anspruch, es kann Stunden dauern, bis sich der Effekt bemerkbar macht (vergleiche mit der kurzen Latenz „nicht-genomischer“ Wirkungen von Steroidhormonen, S. 415).

Eine große Anzahl von körpereigenen Wirkstoffen und körperfremden Substanzen reagiert mit diesen Transkription-regulierenden Rezeptoren. Für die Wirkung müssen stets zwei Ligand-Rezeptor-Komplexe gebunden werden (**Abb. 1.8**). Für alle Glucocorticoidhormone gilt, dass beide Komplexe gleich sind: **homodimere Rezeptoren**. Bei anderen Ligandentypen wie dem Schilddrüsenhormon und dem Vitamin-D-Hormon muss der eine Komplex aus cis-Retinoinsäure und dem Retinoid-X-Rezeptor bestehen, damit der Hormon-Rezeptor-Komplex zur Wirkung kommt: **heterodimerer Rezeptor-Komplex**.

Zu der Gruppe der Rezeptor-Superfamilie der Transkriptions-Faktoren gehört auch der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor (**PPAR**), der in mehreren Isoformen vorliegt. Pharmakologisch von Interesse sind PPAR- α und PPAR- γ . Sie kommen in verschiedenen Geweben vor und aktivieren eine Reihe von Prozessen, z. B. Differenzierung von Adipozyten sowie Fett-, Cholesterin- und Glucose-Stoffwechsel. Die lipidsenkenden Fibrate (S. 259) weisen eine Affinität zum PPAR- α auf und die „anti-diabetischen Glitazone“ eine zum PPAR- γ (S. 448).

Typischerweise beeinflussen Hormon-Rezeptor-Komplexe die Expression mehrerer oder vieler Gene. Ob es gelingt, durch Pharmaka einen gezielten Effekt auf die Transkription eines bestimmten Gens zu erreichen, scheint im Augenblick noch fraglich. Im Falle der Estradiol-Wirkungen ist es immerhin gelungen, spezielle Aspekte der Estradiol-Wirkung differenziert zu beeinflussen.

1.2.5 Toll-like-Rezeptoren

Die Zellmembranen von Zellen des unspezifischen (angeborenen) Immunsystems enthalten **Toll-like Rezeptoren**, die Oberflächenstrukturen von Bakterien und Viren (und möglicherweise entartete Körperzellen) erkennen. Die Toll-like Rezeptoren sind vorhanden auf bzw. in Makrophagen, Leukozyten, dendritischen Zellen und anderen zum Immunsystem gehörenden Zellen. Es gibt verschiedene Untertypen (bezeichnet als TLR 1 bis TLR 11), die jeweils unterschiedliche Oberflächenstrukturen von pathogenen Keimen erkennen. Die Bindung eines dieser Substrate an einen Toll-like Rezeptor stimuliert eine Serin-Threonin-Kinase mit nachfolgender Signalkaskade und dem Ergebnis einer Aktivierung des Transskriptions-Faktor NF- κ B. Dieser wiederum fördert die Transskription mancher Gene, die zu Auslösung und Unterhaltung immunologischer Vorgänge notwendig sind.

Es ist naheliegend, dass sich die pharmakologisch-klinische Forschung dieses Rezeptorsystems angenommen hat, um durch Agonisten oder Antagonisten diese lebenswichti-

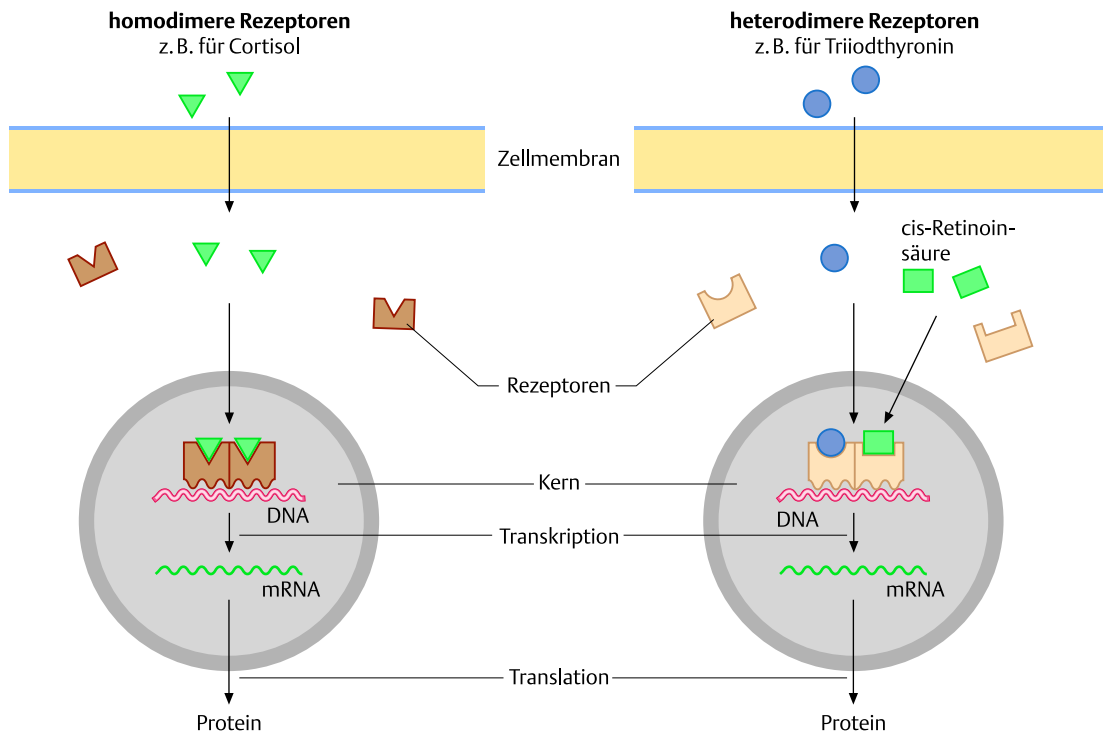


Abb. 1.8 Transkription-regulierende Rezeptoren. Die Wirkstoffe finden ihre Rezeptoren entweder im Zytosol oder im Zellkern. Die Ligand-Rezeptor-Komplexe wirken zu zweit (als Dimere) auf die Promotor-Region von Genen ein und modulieren so die Gen-Transkription.

tion. Die Dimere können homolog sein (gilt für alle Steroidhormone) oder heterolog aufgebaut werden (z. B. Vitamin-D-Hormon, Triiodthyronin). Im letzteren Fall ist der Partner ein Komplex aus cis-Retinoinsäure und dem Retinoid-X-Rezeptor.

ge Einrichtung zu beeinflussen. Bisher haben diese Bemühungen noch keinen großen Erfolg erbracht. Ein Pharmakon, **Imiquimod**, ist immerhin entwickelt worden, das als Agonist an TLR 7 wirkt. Es wird gegen Papillom-Viren und Basaliome eingesetzt (s. S. 335).

1.3 Agonisten und Antagonisten

Agonisten sind Substanzen, die sich mit dem Rezeptor verbinden und eine Aktivierung des Rezeptorproteins auslösen (hohe Affinität und intrinsische Aktivität). **Kompetitive Antagonisten** verbinden sich reversibel mit denselben Rezeptoren, lösen aber keine Aktivierung aus (hohe Affinität, fehlende intrinsische Aktivität) und blockieren damit konzentrationsabhängig einen Teil der Rezeptoren, so dass der Agonist an Wirksamkeit verliert (z. B. Acetylcholin – Atropin, Acetylcholin – d-Tubocurarin, Noradrenalin – Sympatholytika, Histamin – Antihistaminika).

Neben den reinen Agonisten und den reinen Antagonisten gibt es Substanzen, die nur eine schwache intrinsische Aktivität besitzen und je nach den Bedingungen agonisti-

sche oder antagonistische Eigenschaften aufweisen. Dies sei anhand der **Abb. 1.9** erläutert.

Die Substanzen A, B und C vermögen sich jeweils mit gleicher Affinität konzentrationsabhängig an die Rezeptoren anzulagern. Die Transduktion der Rezeptorbesetzung in den Effekt geschieht jedoch mit unterschiedlicher Effektivität. Die Bindung von A löst den vollen Effekt aus; A hat die maximal mögliche intrinsische Aktivität und ist ein Agonist. Die Bindung von C ruft keinerlei Effekt hervor; C besitzt also keine intrinsische Aktivität, kann aber die Rezeptorbesetzung durch einen Agonisten A blockieren und ist daher ein Antagonist. Substanz B nimmt eine Mittelstellung ein. Ihre Bindung an die Rezeptoren wird nur mit der Hälfte der möglichen Effektivität bzw. intrinsischen Aktivität transduziert. Der bei Besetzung aller Rezeptoren bewirkte Maximaleffekt von B ist somit nur halb so groß wie der von A. Aufgrund seiner geringeren „intrinsischen Aktivität“ kann B als **partieller Agonist** bezeichnet werden. Die Besetzung der Rezeptoren durch B verhindert die Anlagerung von A und damit die Auslösung des Effektes von A, der ja doppelt so groß wäre wie der von B. In dieser Situation wirkt B also antagonistisch gegenüber A. Anders als im Falle des Antagonisten C geht aber die Rezeptorbesetzung durch B mit einem – wenn auch nicht voll ausgeprägten – Effekt einher. Im Vergleich zu einem „richtigen“ Antagonisten wird B daher auch **partieller Antagonist** genannt.

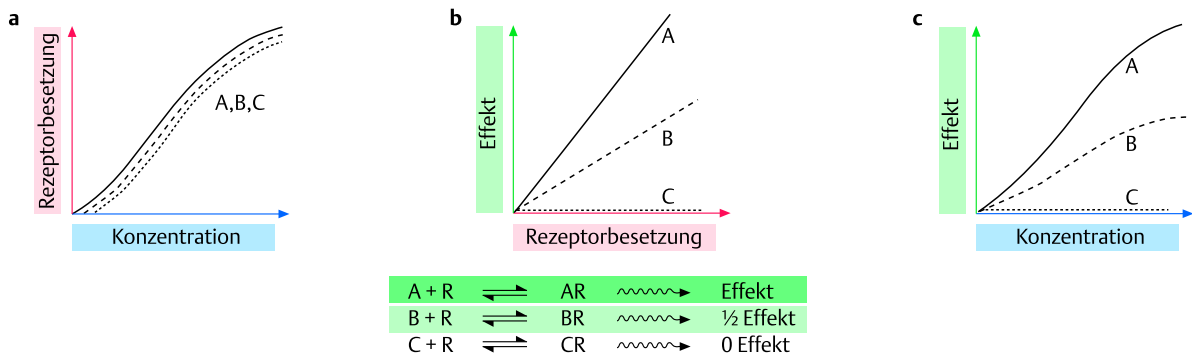


Abb. 1.9 Unterschiedliche intrinsische Aktivitäten. Rezeptorbesetzung und Effekt bei drei Substanzen mit gleicher Affinität (a), aber unterschiedlicher intrinsischer Aktivität (b): A = maximale,

B = mittlere, C = fehlende intrinsische Aktivität. (c): Konzentrationsabhängigkeit des Effektes.

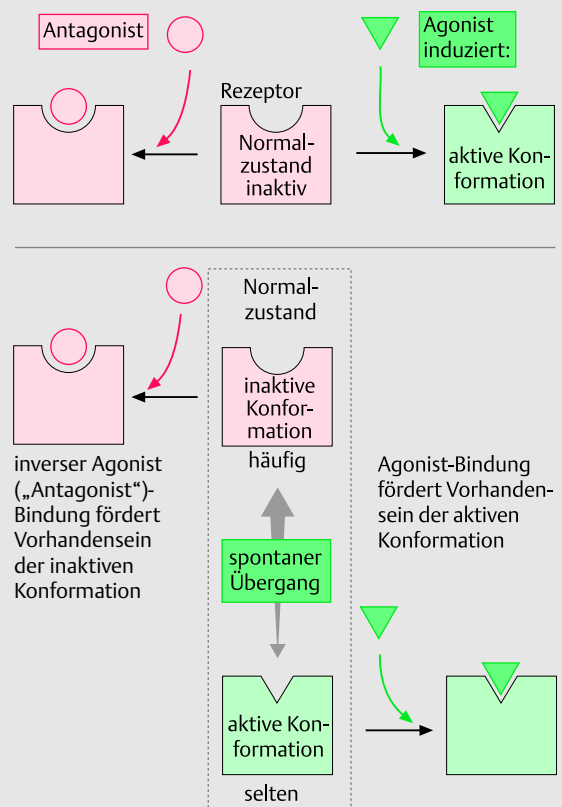
Box 1.4 Induktion oder Selektion einer Rezeptorkonformation?

Der „klassischen“ Vorstellung (oberes Teilbild) zufolge führt ein Agonist zur Aktivierung des Rezeptorproteins, indem seine Bindung das Rezeptorprotein in eine andere Konformation überführt: *Induktion einer Konformation*. Ein Antagonist dagegen bindet sich an den Rezeptor, ohne eine Konformationsänderung auszulösen.

Aus dem Bereich der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gibt es Hinweise, dass der molekulare Wirkungsmechanismus von Agonisten und Antagonisten anders sein könnte. So ergaben biochemisch-pharmakologische Untersuchungen, dass „klassische Antagonisten“ wie z. B. Atropin eine – wenngleich geringe – Veränderung der Rezeptorfunktion herbeiführen können, die der von Agonisten entgegengesetzt ist. Dies zeigt, dass sich das Rezeptorsystem spontan in einem gewissen Aktivitätszustand befindet, aus dem heraus es in Richtung vollständiger Inaktivität ausgelenkt werden kann.

Offenbar gehen Rezeptorproteine gelegentlich von selbst, also in Abwesenheit eines Agonisten, in die aktive Konformation über. Bezogen auf die Rezeptorgesamtheit ist dieses Ereignis selten, und deshalb erscheint die Rezeptorpopulation in ihrer Gesamtheit normalerweise inaktiv. Man kennt künstliche und natürliche Rezeptormutanten, die spontan eine hohe Aktivität aufweisen; bei diesen ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der aktiven Konformation überhöht.

Dem Modell der *Selektion einer Rezeptorkonformation* (unteres Teilbild) zufolge binden sich Agonisten bevorzugt an die aktive Konformation, und sog. „Antagonisten“ haben eine hohe Affinität zur inaktiven Konformation. In Gegenwart eines Agonisten oder Antagonisten wird das spontane Gleichgewicht zwischen aktiver und inaktiver Konformation dementsprechend in Richtung aktiv bzw. inaktiv verschoben. Deshalb können also „klassische Antagonisten“ einen messbaren Effekt haben, der dem von Agonisten entgegengerichtet ist (entgegengesetzte intrinsische Aktivität); genaugenommen ist somit die Bezeichnung „inverser Agonist“ zutreffender. Ein „neutraler Antagonist“ würde sich an die



Rezeptoren binden, ohne in das spontane Gleichgewicht zwischen inaktiver und aktiver Konformation einzugreifen, er hätte also gleiche Affinität zu den beiden Zuständen. In praxi sind neutrale Antagonisten aber kaum bekannt.