



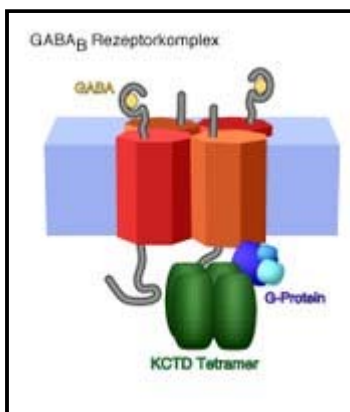
ALBERT-LUDWIGS-  
UNIVERSITÄT FREIBURG



## Bislang unbekannte Proteinbausteine der GABAB-Rezeptoren identifiziert

**Freiburger und Basler Neurobiologen entdecken lange gesuchte Proteinbausteine eines der wichtigsten Rezeptoren des zentralen Nervensystems – Veröffentlichung in „Nature“**

**Freiburg, 20.04.2010**



siehe BU

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitäten Freiburg und Basel berichten in der renommierten Wissenschaftszeitschrift „Nature“ von der Entdeckung bislang unbekannter Untereinheiten der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren im zentralen Nervensystem – GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind Transmembran-proteine in Nervenzellen, die für die Funktion des Gehirns von fundamentaler Bedeutung, aber auch von großem therapeutischen und pharmazeutischen Nutzen sind. Den Forschern um Prof. Dr. **Bernd Fakler** vom Physiologischen Institut der Universität Freiburg und Center for Biological Signalling Studies BIOSO und Prof. Dr. **Bernhard Bettler** vom Departement Biomedizin der Universität Basel ist es gelungen, die Zusammensetzung von GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren des Gehirns umfassend zu analysieren.

Dabei haben sie vier Mitglieder einer bislang uncharakterisierten Genfamilie, der so genannten KCTD-Proteine, als neue Bestandteile der GABA<sub>B</sub>-Rezeptorkomplexe identifiziert. Wie die Forscher zeigen konnten, bestimmen die KCTD-Proteine sowohl die pharmakologischen als auch die biophysikalischen Eigenschaften der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. Unter anderem erklären die neu identifizierten Proteine, warum die bisher schon bekannten Untereinheiten die Eigenschaften der Hirnrezeptoren nicht reproduzieren konnten.

GABA (=  $\gamma$ -amino-butyrac acid)-Rezeptoren sind die wichtigsten hemmenden Neurotransmitter-Rezeptoren des zentralen Nervensystems. Diese Rezeptoren verhindern, dass Nervenzellen zu stark aktiviert werden, was zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wie Krampfanfällen, Depressionen oder Angstzuständen führen kann. Bekannt sind zwei

unterschiedliche GABA-Rezeptortypen, die GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind für die schnelle Hemmung im Gehirn verantwortlich und Angriffspunkt wichtiger Medikamente, wie etwa von Valium, das zur Behandlung von Angstzuständen, in der Therapie epileptischer Anfälle und als Schlafmittel eingesetzt wird. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind für eine länger andauernde Hemmung der Nervenzellen wichtig. Medikamente, die GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren aktivieren, werden zur Behandlung von Rückenmarksverletzungen und Multipler Sklerose, sowie bei der Therapie von Suchterkrankungen und Narkolepsie eingesetzt.

Die jetzt in „Nature“ veröffentlichten Erkenntnisse könnten von großem therapeutischem Nutzen sein. Damit sollte es in Zukunft möglich sein, Medikamente zu entwickeln, die einen bestimmten Rezeptorsubtyp selektiv beeinflussen. Man erhofft sich von solchen Medikamenten sowohl weniger Nebenwirkungen als auch neue therapeutische Anwendungsmöglichkeiten.

Neben diesen speziellen Anwendungen ist die Arbeit der Freiburger und Basler Physiologen für die Pharmaindustrie aus einem weiteren Grund von großem Interesse. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs), der größten und vielseitigsten Gruppe von Membranrezeptoren. In der Medizin nehmen GPCRs eine Schlüsselposition ein: Etwa 60 Prozent aller verschreibungspflichtigen Medikamente, die derzeit auf dem Markt sind, wirken auf diese Rezeptoren. Die Entdeckung, dass GPCRs komplexer aufgebaut sind und zusätzlich zu den Rezeptor-Proteinen noch weitere spezifische Untereinheiten enthalten, die deren Signaltransduktion entscheidend beeinflussen, könnte die Anzahl unterschiedlicher GPCRs, und damit möglicher Zielproteine für Arzneimittel, sprunghaft ansteigen lassen.

#### **Veröffentlichung:**

Nature: Native GABA<sub>B</sub> receptors are heteromultimers with a family of auxiliary subunits.

**Jochen Schwenk, Michaela Metz, Gerd Zolles, Rostislav Turecek, Thorsten Fritzius, Wolfgang Bildl, Etsuko Tarusawa, Akos Kulik, Andreas Unger, Klara Ivankova, Riad Seddik, Jim Y. Tiao, Mathieu Rajalu, Johana Trojanova, Volker Rohde, Martin Gassmann, Uwe Schulte, Bernd Fakler, Bernhard Bettler**

Published online: 18. April 2010, doi:10.1038/nature08964

BU:

Bisher wurde angenommen, dass GABAB-Rezeptoren ein Heterodimer aus zwei Untereinheiten (rot und orange) bilden. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass die bekannten Untereinheiten ein Tetramer bilden, das wiederum mit zwei Tetrameren der neu identifizierten KCTD-Proteine (grün, nur ein KCTD-Tetramer ist sichtbar) assoziiert ist. Verschiedene KCTD-Proteine beeinflussen die Aktivierung von Effektorproteinen (G-Proteine, blau) und die pharmakologischen Eigenschaften des Rezeptorkomplexes in unterschiedlicher Weise.

#### **Kontakt:**

Prof. Dr. Bernd Fakler  
 Institut für Physiologie und Centre for Biological Signalling Studies (bioss)  
 Universität Freiburg  
 Tel.: 0761/203-5175  
 E-Mail: bernd.fakler@physiologie.uni-freiburg.de

