



## Pressemitteilung

Ansprechpartner	Christian Wißler Stellv. Pressesprecher Wissenschaftskommunikation
Telefon	+49 (0)921 / 55-5356
E-Mail	christian.wissler@uni-bayreuth.de
Thema	<b>Forschung: Naturwissenschaften</b>

# Signalübertragung zielgenau steuern: Neue Erkenntnisse für künftige Therapieansätze

**Ein internationales Forschungsteam mit Prof. Dr. Clemens Steegborn stellt in der Fachzeitschrift ‚Nature Chemical Biology‘ biochemische Forschungsergebnisse vor, die in enger transatlantischer Kooperation entstanden sind.**

Der Botenstoff cAMP spielt eine Schlüsselrolle bei zahlreichen Stoffwechselprozessen des Menschen. Dem Ziel, die Entstehung dieses Botenstoffs möglichst passgenau zu steuern, sind Wissenschaftler aus den USA und Deutschland jetzt einen entscheidenden Schritt nähergekommen: Sie entdeckten, dass ein Molekül namens „LRE1“ einen bestimmten Weg der cAMP-Entstehung in der Zelle blockieren kann – und zwar ohne unerwünschte Nebenwirkungen. Die neuen Erkenntnisse tragen wesentlich zum Verständnis von Signal-Ketten in der Zelle bei. Zudem können sie Grundlagen für zukünftige Therapieansätze schaffen, beispielsweise im Bereich von Augen- oder Hauterkrankungen.

Die Forschungsergebnisse sind aus einer engen transatlantischen Zusammenarbeit hervorgegangen. Zusammen mit US-amerikanischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen waren auch die Universität Bayreuth und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig daran beteiligt. In der aktuellen Online-Ausgabe der Fachzeitschrift ‚Nature Chemical Biology‘ stellen die Forschungsgruppen ihre Entdeckung vor.

### **Zwei Stoffwechselwege Die Entstehung des Botenstoffs cAMP und seine Signalfunktionen**

Bei der Übertragung von Signalen im Körper hat das Molekül cyclisches Adenosinmonophosphat, kurz cAMP, eine entscheidende Funktion. Es entsteht unter anderem an der Zellmembran, von wo aus es spezielle Informationen in verschiedene Bereiche der Zelle übermittelt und biochemische Reaktionen auslöst. Dieser Weg der cAMP-Synthese ist zum Beispiel unentbehrlich, wenn das Stresshormon Adrenalin die zur Abwehr von Gefahren erforderlichen Energiereserven mobilisiert.

Ein signifikanter Teil des cAMP entsteht allerdings auf andere Weise – nämlich dadurch, dass es im Zellinneren durch lösliche Adenylatcyclase (sAC) gebildet wird. Dieses Enzym produziert größere Mengen des Botenstoffs vor allem dann, wenn das in der Zelle gelöste Kohlendioxid zunimmt. Dieser zweite Weg der cAMP-Entstehung ist an der Steuerung zahlreicher Prozesse beteiligt, wie etwa Zellatmung, Insulinfreisetzung, Spermienaktivierung und Regulation des Augeninnendrucks.

„Es ist von zentraler Bedeutung, diese beiden Stoffwechselwege und die unterschiedlichen Signalfunktionen der so gebildeten cAMP-Moleküle voneinander abgrenzen zu können“, erklärt Prof. Dr. Clemens Steegborn, Professor für Biochemie an der Universität Bayreuth. „Diese Abgrenzung ist zunächst einmal wichtig, um die Signalübertragungs-Wege in der Zelle besser verstehen zu können. Darüber hinaus aber ist sie hilfreich, wenn man Eingriffe in cAMP-gesteuerte Prozesse künftig für medizinische Anwendungen nutzen will. Die Wirkungen solcher Eingriffe sollten sich möglichst zielgenau eingrenzen lassen.“



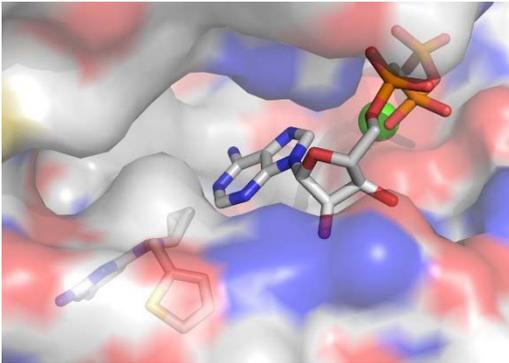
Prof. Dr. Clemens Steegborn,  
Universität Bayreuth.  
Foto: privat.

## Auf dem Weg zu einer gezielten Steuerung der cAMP-Synthese

Daher suchen Forscher schon seit längerem nach Wegen, entweder nur die cAMP-Synthese durch sAC oder aber nur die cAMP-Entstehung an der Zellmembran zu unterbinden. Bisher identifizierte Hemmstoffe wirken zu undifferenziert und haben in vielen Fällen starke unerwünschte Nebenwirkungen. Genau hier zeigt sich die Bedeutung des jetzt entdeckten Inhibitors LRE1. Die chemische Bezeichnung dafür lautet „6-chloro-N4-cyclopropyl-N4-[(thiophen-3-yl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine“. Dieses Molekül kann das Enzym sAC lahmlegen und die dadurch geförderte Synthese von cAMP blockieren. Es hat aber nach dem derzeitigen Forschungsstand keine unerwünschten Auswirkungen auf andere biochemische Prozesse innerhalb der Zelle. Auch die von der Zellmembran abhängige Entstehung von cAMP bleibt unbeeinträchtigt. Die Forscher in Deutschland und den USA entdeckten diese vielversprechende selektive Wirkung von LRE1 mithilfe einer hoch effektiven Screening-Technologie, die schnelle massenspektrometrische Analysen von Molekülen ermöglicht.

„Wir hoffen, dass die Entdeckung des Inhibitors LRE1 in Zukunft einmal helfen wird, gezielt in Stoffwechselprozesse eingreifen zu können und dadurch Therapien zu ermöglichen. Bis dahin ist aber noch viel Forschungsarbeit nötig“, sagt Dr. Joop van den Heuvel, der am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) die Arbeitsgruppe ‚Rekombinante Proteinexpression‘ sowie die ‚Protein

Sample Production Facility (PSPF)‘ leitet. Schnellere Erfolge könnte der Einsatz von LRE1 für die Grundlagenforschung bringen. „Wir sind sicher, dass die Substanz viel zum Verständnis der Signalübertragungs-Wege innerhalb von Zellen beitragen wird“, ergänzt Prof. Steegborn.



Raumstruktur von menschlicher sAC, dargestellt als Oberfläche, mit dem Inhibitor LRE1 in einer tief liegenden Bindetasche (li.). Dieser verhindert die Umsetzung von ATP (re.) zum Botenstoff cAMP.  
Grafik: Clemens Steegborn.

## Transatlantische Forschungsk Kooperation

An der Universität Bayreuth hat Prof. Steegborn die molekularen Strukturen aufgeklärt, die für die Bindung des Hemmstoffs LRE1 an das Enzym sAC entscheidend sind und bei künftigen biomedizinischen Anwendungen in Betracht gezogen werden müssen. Zudem hat er an der Analyse der biochemischen Mechanismen mitgewirkt, die dazu führen, dass sAC deaktiviert und die Entstehung von cAMP unterdrückt wird. Diese Forschungsarbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Dr. Joop van den Heuvel hat am HZI in Braunschweig ein Verfahren entwickelt, mit dem sich das Enzym sAC in größeren Mengen mithilfe tierischer Zellen synthetisieren lässt. Erst dadurch waren die umfangreichen Untersuchungen zur Struktur und Funktion von sAC möglich. Wissenschaftler des Weill Cornell Medical College und der Rockefeller University in New York sowie der University of Massachusetts haben den Hemmstoff LRE1 identifiziert und untersucht, wie sich die unterdrückte cAMP-Bildung auf zelluläre Prozesse auswirkt.

## Veröffentlichung:

Lavoisier Ramos-Espiritu, Silke Kleinboelting, Felipe A. Navarrete, Antonio Alvau, Pablo E. Visconti, Federica Valsecchi, Anatoly Starkov, Giovanni Manfredi, Hannes Buck, Carolina Adura, Jonathan H. Zippin, Joop van den Heuvel, J. Fraser Glickman, Clemens Steegborn, Lonny R. Levin, Jochen Buck, *Discovery of LRE1, a Specific and Allosteric inhibitor of Soluble Adenylyl Cyclase.*  
Nature Chemical Biology 2016. DOI: 10.1038/nchembio.2151



### Kontakte:

Prof. Dr. Clemens Steegborn  
Lehrstuhl für Biochemie  
Universität Bayreuth  
95440 Bayreuth  
Telefon: +49 (0) 921 / 55-7830 und 55-7831  
E-Mail: clemens.steegborn@uni-bayreuth.de

Dr. Joop van den Heuvel  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH  
Inhoffenstraße 7  
38124 Braunschweig  
Telefon: +49 (0) 531 / 6181-7046  
E-Mail: pspf@helmholtz-hzi.de

### 5.490 Zeichen, Abdruck honorarfrei, Beleg wird erbeten

### Text und Redaktion:

Christian Wißler  
in Kooperation mit Prof. Clemens Steegborn, Universität Bayreuth,  
und Manfred Braun, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Braunschweig.

Wissenschaftskommunikation  
Zentrale Servicestelle Presse, Marketing und Kommunikation  
Universität Bayreuth  
Universitätsstraße 30 / ZUV  
95447 Bayreuth  
Telefon: +49 (0)921 / 55-5356  
E-Mail: christian.wissler@uni-bayreuth.de  
[www.uni-bayreuth.de](http://www.uni-bayreuth.de)

- **Fotos:** zum Download unter:  
[www.uni-bayreuth.de/de/universitaet/presse/pressemitteilungen/2016/124-signaluebertragung/index.html](http://www.uni-bayreuth.de/de/universitaet/presse/pressemitteilungen/2016/124-signaluebertragung/index.html)



## Kurzporträt der Universität Bayreuth

**Die Universität Bayreuth ist eine junge, forschungsorientierte Campus-Universität. Gründungsauftrag der 1975 eröffneten Universität ist die Förderung von interdisziplinärer Forschung und Lehre sowie die Entwicklung von Profil bildenden und Fächer übergreifenden Schwerpunkten.**

Die Forschungsprogramme und Studienangebote decken die Natur- und Ingenieurwissenschaften, die Rechts- und Wirtschaftswissenschaften sowie die Sprach-, Literatur und Kulturwissenschaften ab und werden beständig weiterentwickelt.

Gute Betreuungsverhältnisse, hohe Leistungsstandards, Fächer übergreifende Kooperationen und wissenschaftliche Exzellenz führen regelmäßig zu Spitzenplatzierungen in Rankings. Die Universität Bayreuth liegt im weltweiten Times Higher Education (THE)-Ranking ,150 under 50' auf Platz 35 der 150 besten Universitäten, die jünger als 50 Jahre sind.

Seit Jahren nehmen die Afrikastudien der Universität Bayreuth eine internationale Spitzenposition ein; die Bayreuther Internationale Graduiertenschule für Afrikastudien (BIGSAS) ist Teil der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder. Die Hochdruck- und Hochtemperaturforschung innerhalb des Bayerischen Geoinstituts genießt ebenfalls ein weltweit hohes Renommee. Die Polymerforschung hat eine herausragende Position in der deutschen und internationalen Forschungslandschaft. Die Universität Bayreuth verfügt über ein dichtes Netz strategisch ausgewählter, internationaler Hochschulpartnerschaften.

Derzeit sind an der Universität Bayreuth rund 13.500 Studierende in 146 verschiedenen Studiengängen an sechs Fakultäten immatrikuliert. Mit ca. 1.200 wissenschaftlichen Beschäftigten, 232 Professorinnen und Professoren und etwa 900 nichtwissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universität Bayreuth der größte Arbeitgeber der Region.