

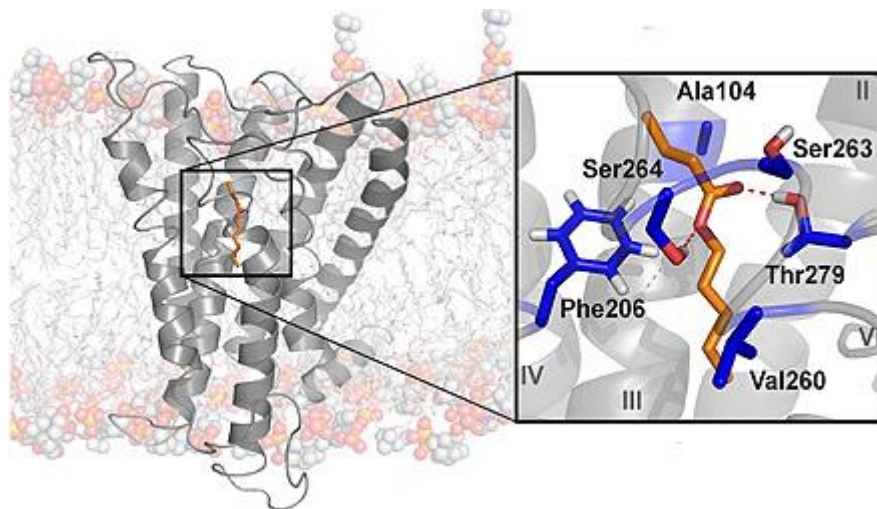
Der richtige Riecher

RUB-Forscher entschlüsseln Interaktion von Duftstoffen und Riechrezeptoren

Angewandte Chemie: Dreidimensionale Struktur und Wasserstoffbrückenmuster aufgeklärt

Bochum, 14.12.2011
Presseinformation 413/2011

Banane, Mango oder Aprikose – diese Gerüche zu unterscheiden, ist für die menschliche Nase kein Problem. Wie das Riechorgan so ähnliche Düfte auseinanderhält, fand ein interdisziplinäres Forscherteam der RUB heraus. Erstmals klärten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die dynamische dreidimensionale Struktur der Bindetasche eines Riechrezeptors auf. Dabei fanden sie auch ein charakteristisches Muster von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Duftstoff und Rezeptor, das für die Selektivität der Riechensensoren entscheidend ist. Mit Computersimulationen konnte das RUB-Team vorhersagen, ob Duftmoleküle einen bestimmten Rezeptor aktivieren oder nicht. "Ein Traum von Wissenschaft und Industrie geht damit in Erfüllung", sagt Riechexperte Prof. Dr. Dr. Dr. Hanns Hatt (Lehrstuhl für Zellphysiologie). Die Studie der Forscher wurde für das Titelblatt der Zeitschrift *Angewandte Chemie (International Edition)* ausgewählt.



Interaktion von Rezeptor und Duftstoff: Riechrezeptoren (grau) erkennen Duftstoffe (orange-rot) über bestimmte Aminosäuren in der Bindetasche (blau/weiß/rot). Entscheidend dafür sind Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Linien).

© Lian Gelis und Steffen Wolf

Computermodell und lebende Zellen

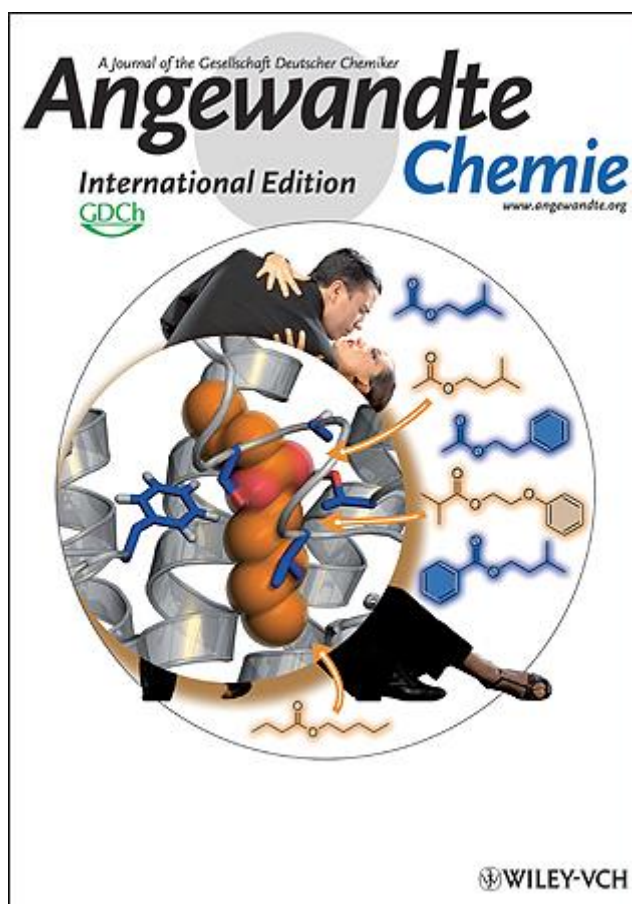
Die menschliche Nase besitzt ungefähr 350 verschiedene Arten von Riechrezeptoren, die jeweils auf einen Duft oder wenige Düfte spezialisiert sind. "Der Rezeptor ist wie ein Türschloss, das nur durch den passenden Schlüssel geöffnet werden kann", sagt Dr. Lian Gelis vom Lehrstuhl für Zellphysiologie. Wie genau das Schloss aufgebaut ist, war bislang unbekannt. Um das Rätsel zu lösen, erstellten Dr. Steffen Wolf und Prof. Dr. Klaus Gerwert (Lehrstuhl für Biophysik) zunächst ein Computermodell des menschlichen Riechrezeptors für Aprikosenduft. Im Modell mutierten sie verschiedene Bausteine (Aminosäuren) in der Bindetasche des Proteins und sagten vorher, ob diese Rezeptorvarianten Aprikosenduft binden oder nicht. Diese Vorhersagen überprüften Gelis und Hatt mittels "Ca²⁺-Imaging" dann an den Rezeptoren im physiologischen System.

Tango der Moleküle

Auf diese Weise zeigten die Forscher, wie die Bindetasche strukturell beschaffen sein muss, damit der Aprikosenduftstoff den Rezeptor aktiviert. Mit molekulardynamischen Simulationen analysierten sie die beiden Bindungspartner dann genauer. Dabei stellten sie fest, dass sich im Verlauf der Interaktion zwischen Rezeptor und Duftmolekül bestimmte chemische Bindungen, Wasserstoffbrücken genannt, bilden und wieder trennen. "Es ist wie beim Tango, wenn die Tänzerin sich immer wieder von ihrem Partner löst und an anderer Stelle mit ihm trifft", erklärt Gerwert. "Der Rezeptor nutzt das dynamische Wasserstoffbrückenmuster, um aktivierende von nicht aktivierenden Düften zu unterscheiden."

Vorhersagen für andere Riechrezeptoren

Die Wissenschaftler bestimmten, wie viele molekulare Kontakte die Interaktionspartner bilden müssen, damit ein Duft einen Riechrezeptor aktiviert. Es gelang ihnen auch, ein Rezeptorprotein im Modell und im Experiment gezielt so zu manipulieren, dass es statt Aprikosenduft nun Papayaduft erkannte. "Die Erkenntnisse können helfen, gezielt 'Super-Riechsensoren' für einen definierten Duft zu erzeugen", so Hatt. "Da Riechrezeptoren nicht nur in der Nase, sondern auch in vielen anderen Geweben im menschlichen Körper vorkommen, zum Beispiel in der Prostata, in Spermien oder dem Darm, können die Ergebnisse dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln." Die Arbeiten wurden im Rahmen des SFB 642 durchgeführt. Die Stiftung Mercator unterstützte Prof. Gerwert mit einem Stipendium.



Titelbild Angewandte Chemie: Duftstoff-Tango: Die Interaktion zwischen Duftstoff und Rezeptor über Wasserstoffbrücken ist wie ein Tangotanz. Beide Partner lösen sich immer wieder voneinander, um sich an anderer Stelle zu treffen. Abbildung: Steffen Wolf und Klaus Gerwert

ist die Erlaubnis beim Wiley-Verlag einzuholen (rightsde@wiley.com). / If you want to use this image, please ask for permission at: rightsde@wiley.com

Titelaufnahme

L. Gelis, S. Wolf, H. Hatt, E.M. Neuhaus, K. Gerwert (2011): Prediction of a ligand-binding niche within a human olfactory receptor by combining site-directed mutagenesis with dynamic homology modeling, *Angewandte Chemie, International Edition*, doi: 10.1002/ange.201103980

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Klaus Gerwert

Lehrstuhl für Biophysik

Tel: 0234/32-24461

E-Mail: klaus.klaus.gerwert@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Dr. Dr. Dr. Hanns Hatt

Lehrstuhl für Zellphysiologie

Tel: 0234/32-24586

E-Mail: Hanns.Hatt@ruhr-uni-bochum.de