

Andrea Maria AHLES (* 10.01.1983 in Nürnberg)

10/02 - 03/07 **Studium der Biomedizin (B.Sc. und M.Sc.)** an der Universität Würzburg

04/07-01/12 **Promotion** am DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin (Rudolf-Virchow-Zentrum) der Universität Würzburg, ab 06/09 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität München
Betreuer: Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt
Thema: Analyse der Aktivierung β -adrenerger Rezeptoren
Abschluss: summa cum laude

ab 02/12 **Postdoc** am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität München

Publikationen

Ahles A, Rochais F, Frambach T, Bünemann M, Engelhardt S. A Polymorphism-Specific "Memory" Mechanism in the β_2 -Adrenergic Receptor. *Science Signal.* 4(185):ra53 (2011).

Ahles A, Engelhardt S. Polymorphisms determine beta-adrenoceptor conformation: implications for cardiovascular disease and therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 30(4): 188-93 (2009).

Zusammenfassung

Adrenerge Rezeptoren vermitteln die zellulären Antworten auf die Stimulation mit den Stresshormonen Adrenalin und Noradrenalin und stellen gleichzeitig wichtige Zielstrukturen für häufig verwendete Arzneimittel dar. Die Funktion adrenerger Rezeptoren und ihr Ansprechen auf Liganden wird durch Polymorphismen in ihrer Aminosäuresequenz moduliert. Die der unterschiedlichen Funktion zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch weitgehend unklar. Wir haben die Technik des Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfers (FRET) genutzt, um den Einfluss der am häufigsten vorkommenden Polymorphismen im β_2 -adrenergen Rezeptor (β_2 AR), Arg16Gly und Gln27Glu, auf die Rezeptorkonformation nach Aktivierung zu untersuchen. Dafür wurden FRET-Sensoren für die beiden β_2 AR-Varianten mit einem gelb-fluoreszierenden Protein (YFP) sowie einem cyan-fluoreszierenden Protein (CFP) in der dritten intrazellulären Schleife bzw. am C-Terminus hergestellt. Nach Stimulierung der β_2 AR-Sensoren konnte die Aktivierung der polymorphen Rezeptorvarianten in lebenden Zellen in Echtzeit untersucht werden. Dabei behielten die FRET-Sensoren sowohl die Bindungsaffinitäten der nativen Rezeptoren als auch eine intakte Funktionalität hinsichtlich der Bildung des sekundären Botenstoffes cAMP.

Die Analyse der Rezeptoraktivierung ergab sehr ähnliche Aktivierungskinetiken der polymorphen β_2 AR-Varianten nach einmaliger Stimulation. Die Kinetiken änderten sich jedoch nach Vorstimulation in Abhängigkeit des Vorliegens bestimmter Rezeptorvarianten. So konnten wir im Vergleich zur ersten Aktivierung eine schnellere Aktivierung der effizienteren Gly16-Varianten des β_2 AR feststellen, während die weniger effiziente Arg16- β_2 AR-Variante dagegen bei einer wiederholten Stimulation langsamer aktiviert wurde. Diese Ergebnisse lassen auf ein polymorphismusspezifisches "Rezeptorgedächtnis" schließen. Die Ausbildung der unterschiedlichen Aktivierungskinetiken hing von der Interaktion des Rezeptors mit löslichen intrazellulären Faktoren ab und bedurfte einer Phosphorylierung intrazellulärer Serin- und Threonin-Reste durch G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen.

Die Daten implizieren eine polymorphismusabhängige Eigenschaft des β_2 AR, die die Aktivierungskinetik der Rezeptoren bei wiederholter Stimulation determiniert. Diese könnte auch für die zwischen Individuen variierende Ansprechbarkeit auf β -Agonisten und β -Blocker mitverantwortlich sein.