



GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

Einleitung

GABA (gamma-Aminobuttersäure) ist der häufigste Neurotransmitter im Zentralnervensystem erwachsener Säugetiere, aber auch Botenstoff in vielen nicht-neuronalen Geweben. Die GABA-Wirkung wird von ionotropen GABA_A-Rezeptoren und metabotropen GABA_B-Rezeptoren vermittelt. GABA_A-Rezeptoren sind GABA-aktivierte Chloridkanäle. Sie bestehen aus fünf Untereinheiten (siehe **Abb. 1**) und sind der Angriffspunkt vieler klinisch bedeutsamer Medikamente [1]. Barbiturate, neuroaktive Steroide, sowie manche Allgemeinanästhetika und Benzodiazepine sind einige der Substanzgruppen, die über GABA_A-Rezeptoren wirken (**Exkurs 1**). Die Existenz von multiplen Liganden-Bindestellen auf den Rezeptoren sowie von einer Vielzahl an GABA_A-Rezeptorsubtypen trägt zu ihrer hoch komplexen Pharmakologie bei.

GABA_A-Rezeptoren sind die häufigsten hemmenden Rezeptoren des Zentralnervensystems. In Abhängigkeit von der intrazellulären Chloridkonzentration können GABA_A Rezeptoren aber auch erregend wirken. Insgesamt kodieren 19 Gene für GABA_A-Rezeptoruntereinheiten (alpha1-6, beta1-3, gamma1-3, delta, epsilon, theta, pi, rho1-3). Die Rezeptoren selbst bestehen aus fünf Untereinheiten und gehören gemeinsam mit dem nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR), dem Serotonin Typ 3 (5-HT₃)-Rezeptor, dem Glycin-Rezeptor, dem Acetylcholin-bindenden Protein (AChBP), den bakteriellen Proteinen GLIC und ELIC, sowie dem Glutamat-ak-

tivierten Chloridkanal (GluCl) von *Caenorhabditis elegans* zur Familie der pentameren Liganden-gesteuerten Ionenkanäle, die auch als cys-loop-Rezeptoren bekannt sind [1]. Alle cys-loop-Rezeptoruntereinheiten zeigen eine gemeinsame Domänenstruktur: Eine N-terminale Domäne, die den namensgebenden cys-loop und Liganden-Bindestellen für den Transmitter oder allosterische Modulatoren beinhaltet; eine Transmembrandomäne (TM) die vierhelikale Segmente beinhaltet (TM1-4); und eine zwischen TM3 und TM4 zwischengeschaltete intrazelluläre Domäne (ICD, siehe **Abb. 1**). Die Transmitter-Bindestellen kommen in dieser Rezeptorfamilie an den extrazellulären Interfaces zwischen zwei Untereinheiten zu liegen, wobei die eine als „*principal subunit*“ und die andere als „*complementary subunit*“ bezeichnet wird. Die *principal subunit* befindet sich bei der Transmitter Bindestelle per Konvention mit ihrer „plus“-Seite, die *complementary subunit* hingegen mit der „minus“-Seite am Interface (**Abb. 1**). Jede Untereinheit steuert mehrere diskontinuierliche Segmente zum Interface bei, diese sind als „*loops*“ A bis G bekannt (**Abb. 1**). Auch in der Transmembrandomäne spricht man von der plus-Seite, die von Teilen der TM2 und TM3 der *principal subunit*, und der minus-Seite, die von Teilen der TM2 und TM1 der *complementary subunit* gebildet wird (**Abb. 1**).

Bei den häufigsten GABA_A-Rezeptoren (**Exkurs 2**) mit dem in **Abb. 1** gezeigten Aufbau befindet sich die GABA-Bindungsstelle an dem Interface, das durch die plus-Seite der beta und die minus-Seite der alpha-Untereinheit gebil-

det wird. Es gibt in diesem Rezeptor zwei GABA-Bindungsstellen. Die Benzodiazepin-Bindungsstelle befindet sich in einer homologen Position am Interface zwischen der plus-Seite der alpha- und der minus-Seite der gamma-Untereinheit. Die erst unlängst von unserer Arbeitsgruppe identifizierte Bindungsstelle am alpha + beta-Interface kann von Pyrazoloquinolinonen genutzt werden [1]. Für das gamma + beta-Interface sind bisher noch keine Liganden bekannt. Die Bindung von GABA an seine beiden Bindungsstellen führt zu einer Konformationsänderung, die den Chloridkanal des Rezeptors öffnet. Die Bindung von Benzodiazepinen an die Benzodiazepin-Bindungsstelle, oder der Pyrazoloquinolinone an die Bindungsstelle am alpha + beta-Interface führt zu keiner direkten Öffnung des Chloridkanals. Allerdings können sowohl die Benzodiazepine als auch die Pyrazoloquinolinone durch die von ihnen ausgelöste Konforma-

Abkürzungsverzeichnis

nAChR	Nikotinischer Acetylcholin Rezeptor
AChBP	Acetylcholin bindendes Protein
GluCl	Glutamatgesteuerter Chloridkanal
5HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
GLIC	<i>Gloeobacter violaceus</i> ligand gated ion channel
ELIC	<i>Erwinia chrysantemi</i> ligand gated ion channel
ICD	Intrazelluläre Domäne
TM	Transmembran

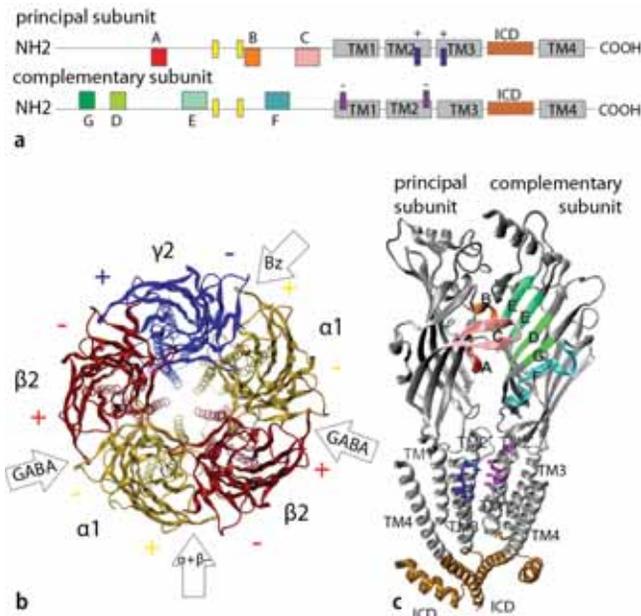


Abb. 1 **a** Lineares Schema der Primärstruktur von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten, mit der Lage der Interface-bildenden Segmente A bis G der *principal*- und *complementary* Untereinheiten, der Lage der disulfid-bildenden namensgebenden Cysteine (gelbe Balken), den vier Transmembrandomänen (TM1-4) mit der Lage ihrer interface-bildenden plus- und minus-Segmente, und der intrazellulären Domäne (ICD). **b** Pentamerer Aufbau des häufigsten GABA_A-Rezeptors, bestehend aus zwei alpha1-, zwei beta2- und einer gamma2-Untereinheit, Sicht von extrazellulär, basierend auf einem Homologiemodell nach der Kristallstruktur von Miller und Aricescu [12]. Diese Struktur hat keine intrazelluläre Domäne. Die fünf perspektivisch gezeigten „Backbone“-Helices sind die fünf TM2- Helices, die den Chloridkanal bilden. Weiter ist die Lokalisation der GABA, Benzodiazepin (BZ) und alpha + beta- Bindestellen der extrazellulären Interfaces durch Pfeile angedeutet. Die + und – Seite der Untereinheiten ist außen markiert. **c** Blick von der Seite auf ein Homologiemodell basierend auf der Kristallstruktur von Miller und Aricescu mit der Intrazellulärdomäne basierend auf der Kristallstruktur des 5-HT₃-Rezeptors. Gezeigt sind eine *principal* und eine *complementary* Untereinheit mit den extrazellulären loops (rosa, orange, rot, Grüntöne, cyan) und der plus (blau) und minus (violett) Seite des transmembran-Interfaces sowie den intrazellulären Domänen im gleichen Farbcode wie in **a** dargestellt

tionsänderung des Rezeptors die Wirkung der GABA am Rezeptor modulieren (verstärken oder vermindern).

Die erwähnten Bindungsstellen unterscheiden sich grundlegend von den Bindungsstellen für Barbiturate, Steroide oder Anästhetika, die sich im Transmembranbereich der Rezeptoren befinden. Niedrige Konzentrationen dieser Substanzen führen zu einer allosterischen Verstärkung der GABA-Wirkung, wohingegen hohe Konzentrationen den Chloridkanal direkt auch in Abwesenheit von GABA öffnen. Barbiturate, Steroide und Anästhetika sind also bei Überdosierung auf Grund dieses GABA-mimetischen Effekts wesentlich toxischer als Benzodiazepine.

Je nach Struktur der Liganden kann die Bindung an die einzelnen Bindungsstellen Konformationsänderungen auslösen, die die Wirkung der GABA verstärken (positive allosterische Modulation) oder re-

duzieren (negative allosterische Modulation). Liganden, die keine oder nicht ausreichende Konformationsänderungen bewirken, sind sogenannte Null-Modulatoren. Sie haben zwar selbst keine direkte Wirkung auf den Rezeptor, können aber die Wirkung von positiven oder negativen Modulatoren hemmen – wie Flumazenil, das bei Benzodiazepin-Überdosierung als Antagonist verabreicht wird. Derartige bi-direktionale Wirkungen von Liganden kommen nicht nur bei den Liganden der Benzodiazepin-Bindestelle vor, bei denen es positive, negative oder Null-Modulatoren gibt, sondern wahrscheinlich auch bei Liganden für andere Bindungsstellen des Rezeptors. Ein eindeutiger Beweis für diese Annahme konnte jedoch aufgrund eines Mangels an Null-Modulatoren, die für die betreffenden Bindungsstellen selektiv sind, bisher nicht erbracht werden.

Subtyp selektive Liganden als therapeutisches Potenzial der Zukunft

Die bislang klinisch zugelassenen Wirkstoffe, die an GABA_A-Rezeptor-Bindestellen ihre therapeutische Wirkung entfalten, interagieren alle mit mehreren Rezeptorsubtypen – d. h. sie müssen als unselektiv, oder teilweise selektiv für größere Pools an Rezeptoren betrachtet werden: Benzodiazepine beispielsweise wirken an Rezeptoren, die eine alpha1-, alpha2-, alpha3- oder alpha5- Untereinheit, benachbart von einer gamma – Untereinheit, beinhalten (Exkurs 1 und Abb. 1). Heute weiß man auf Grund von Studien mit teilweise selektiven Substanzen und genetisch manipulierten Tieren, dass Rezeptoren dieser vier alpha-Subtypen unterschiedliche *in vivo* Effekte verursachen. Sedierende und schlafanstoßende Wirkungen werden hauptsächlich von alpha1-Rezeptoren vermittelt, während sowohl anxiolytische, als auch anti-hyperalgetische Wirkungen über alpha2-hältige Rezeptoren erzeugt werden können [4]. Angstlösende Medikamente, die nicht müde machen, oder Medikamente gegen pathologische Schmerzen, sollten also nach Möglichkeit eine starke Wirkung über alpha2-haltige Rezeptoren, aber eine möglichst schwache oder gar keine Wirkung über alpha1-haltige Rezeptoren ausüben. Rezeptoren, die alpha5-Untereinheiten enthalten, ermöglichen die bi-direktionale Modulation von gewissen kognitiven Prozessen. Ein negativ allosterischer Modulator dieser Rezeptoren wird derzeit in klinischen Studien an Patienten mit Down-Syndrom untersucht [4].

Auch die vergleichsweise kleine Population an delta-hältigen Rezeptoren kristallisiert sich zu einem interessanten Rezeptorpool heraus, der auf Grund hoher Sensitivität für Steroide viele hormonabhängige Funktionen des limbischen Systems und des Neokortex beeinflusst. Substanzen, die den einen oder anderen Subtyp all dieser Rezeptoren selektiv ansprechen, sollten daher eine wesentlich spezifischere Wirkung haben als die bisher verwendeten Medikamente. Die möglichen Implikationen in der Entstehung und Behandlung von neuropsychiatrischen Er-

krankungen sind Gegenstand intensiver Forschung [5].

Jüngere Entwicklungen haben auch GABA_A-Rezeptoren in nicht-neuronalen Zellen im Brennpunkt des Interesses. GABA_A-Rezeptoren außerhalb des ZNS findet man im autonomen Nervensystem und in endokrinen und reproduktiven Organen [6], in den β -Zellen des Pankreas [7], in Zellen des Immunsystems [8] und in Epithel- und glatten Muskelzellen der Atemwege [9]. So konnte unlängst gezeigt werden, dass experimentelle Benzodiazepine, die präferenziell alpha5-haltige Rezeptoren modulieren, eine relaxierende Wirkung auf kontrahierte Bronchialmuskulatur ausüben und auf intrazelluläres Ca²⁺ Einfluss nehmen [9]. Derartige Substanzen könnten daher als Asthmadikamente Verwendung finden. GABA_A-Rezeptoren kommen aber auch in vielen Tumoren vor und scheinen in der Lage zu sein, das Tumorstadium zu beeinflussen. Aus all diesen Studien ergeben sich Rezeptorsubtypen, die hoch spezifische Funktionen in Zellen neuronalen und nicht-neuronalen Typs ausüben und deren selektive Liganden enormes therapeutisches Potenzial versprechen.

Struktur der GABA_A-Rezeptoren und verwandter cys-loop-Rezeptoren

Viele der pharmakologischen und global-strukturellen Eigenschaften von Rezeptorsubtypen waren bereits vor strukturellen Studien mit atomistischer Auflösung gut bekannt, wie die Lokalisation der GABA- und Benzodiazepine-Bindestellen an spezifischen extrazellulären Interfaces zwischen Untereinheiten (■ **Abb. 1**). Strukturelle Details wie auch die Lokalisation vieler anderer allosterischer Bindestellen waren jedoch lange unbekannt. Daher war auch die Entdeckung von Substanzen mit subtyp-spezifischen Wirkungen weitgehend das Ergebnis von breit angelegten Screens. Manchmal half auch der Zufall, und nur in geringem Umfang waren diese Entdeckungen hypothesengesteuert. Seit die erste Kristallstruktur eines homologen Proteins im Jahre 2001 veröffentlicht wurde [10], gibt es Bemühungen, Bindestellen auf der atomistischen Ebene durch Homologiemodelle zu simulieren.

Neuroforum 2015 · 21:144–151 DOI 10.1007/s12269-015-0025-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Ernst · W. Sieghart

GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

Zusammenfassung

GABA_A-Rezeptoren sind Liganden-gesteuerte Chloridionenkanäle, die aus fünf Untereinheiten bestehen und durch GABA geöffnet und von vielen klinisch wichtigen Medikamenten moduliert werden können. Diese Rezeptoren kommen im Nervensystem vor, wurden aber auch in peripheren Geweben gefunden, wo ihre Funktion weitgehend unbekannt ist. Die Existenz einer Vielzahl von Rezeptorsubtypen, die sich in ihrer Untereinheitszusammensetzung unterscheiden, resultiert in einer Vielzahl von homologen Liganden-Bindestellen mit variabler Ähnlichkeit zueinander.

Kristallstrukturen homologer Proteine, so wie eines GABA_A-Rezeptorsubtyps, haben

in Verbindung mit Homologiemodellen Einblicke in die Lokalisation von Bindestellen ermöglicht, wobei einige der Bindestellen bereits experimentell verifiziert werden konnten. Für viele Liganden dieser Rezeptoren sind die Bindestellen jedoch noch nicht bekannt. Wir geben einen Überblick über die Funktion verschiedener GABA_A-Rezeptorsubtypen und diskutieren die strukturellen Gegebenheiten sowie die experimentelle Evidenz für Wirkprinzipien, die erhebliches therapeutisches Potenzial haben könnten.

Schlüsselwörter

GABA_A-Rezeptor · Subtypen · Struktur · Bindestelle · Allosterische Modulation

GABA_A receptor subtypes: structural variety raises hope for new therapy concepts

Abstract

GABA_A receptors are ligand-gated chloride ion channels composed of five subunits that can be opened by GABA, and modulated by multiple drugs, some of utmost clinical importance. GABA_A receptors occur in neurons as at non-neuronal sites in the brain as well as in peripheral tissues where their function is largely unknown. The existence of multiple GABA_A receptor subtypes with distinct subunit composition leads to multiple homologous binding sites which share different degrees of similarity.

Crystal structures of proteins homologous to GABA_A receptors and of a GABA_A receptor subtype, combined with homology modeling

studies, have provided insights into the possible location of drug interaction sites. Some of these sites have been confirmed by experimental studies. For many receptor ligands, however, binding sites are not yet known. Here we will briefly review the function of distinct types of GABA_A receptors and provide structural insights and experimental evidence on binding sites for ligands that could be of considerable clinical interest.

Keywords

GABA_A receptor · Subtypes · Structure · Binding sites · Allosteric modulation

Solche Modelle wurden auch von uns erfolgreich verwendet, um das extrazelluläre alpha+/beta-Interface zu untersuchen, und um Liganden-Bindestellen mittels *in silico docking* zu studieren [11]. Während die ersten Kristallstrukturen von weit entfernten Homologen (< 20 % Sequenzidentität) stammten, hat die Entwicklung nun mit der ersten GABA_A-Rezeptor-Kristallstruktur [12] einen Meilenstein erreicht, der Anlass zu großer Hoffnung gibt, bald strukturgeleitete Liganden für spezifische Rezeptorsubtypen entwickeln zu können.

Welche Bindestellen zeigen subtyp-spezifische Strukturmerkmale? Da bisher nur ein einziger GABA_A-Rezeptorsubtyp kristallisiert wurde, stützen sich alle Aussagen über Unterschiede zwischen Subtypen auf Sequenzdaten sowie auf Homologiemodelle. Die bisher am besten untersuchten Bindetaschen der GABA_A-Rezeptoren befinden sich an den extrazellulären Interfaces zwischen der *principal subunit* und deren *loops A, B und C* und der *complementary subunit* und deren *loops D, E, F und G*, sowie an den Transmembraninterfaces zwischen den *principal segments* von TM 2,3 und den *comple-*

Exkurs 1 Klinische Pharmakologie von GABA_A-Rezeptoren

Medikamente, die über GABA_A-Rezeptoren wirken, wurden schon lange bevor diese Rezeptoren identifiziert worden waren, klinisch verwendet. So wurde das erste Barbiturat, die 5,5-Diethylbarbitursäure unter dem Namen Veronal bereits im Jahre 1903 von Merck als Schlafmittel auf den Markt gebracht. Die Barbiturate haben dosisabhängig zuerst sedierende, dann hypnotische und schließlich narkotische Wirkung. Daneben wirken sie auch antikonvulsiv. In niedrigen Konzentrationen verstärken sie die Wirkung von GABA an GABA_A-Rezeptoren. In höheren Konzentrationen können sie diese Rezeptoren auch direkt aktivieren. In noch höheren Konzentrationen wirken Barbiturate aber auch auf glutamaterge AMPA-Rezeptoren und spannungsabhängige Natriumkanäle. Aufgrund ihrer hohen Toxizität bei Überdosierung sind Barbiturate seit 1992 in Deutschland und in der Schweiz nur mehr für bestimmte klinische Anwendungen zugelassen.

Das häufige Auftreten von Angsterkrankungen führte dazu, dass schon früh nach Substanzen gesucht wurde, die Angst bekämpfen können. Das vermutlich älteste Anxiolytikum ist der Alkohol, der auch heute noch dazu verwendet wird, sich Mut anzutrinken, bzw. Sozialphobie durch einen Eröffnungstrunk bei Einladungen und Empfängen zu bekämpfen. Alkohol verstärkt in niedrigen Dosen die Wirkung von GABA auf GABA_A-Rezeptoren und löst dadurch die Anxiolyse aus. Einzelne Rezeptorsubtypen scheinen durchaus unterschiedlich stark auf Alkohol zu reagieren. Alkohol greift an GABA_A-Rezeptoren über mehrere Bindungsstellen an, deren Lokalisation noch nicht restlos geklärt ist. In höheren Konzentrationen werden in zunehmendem Maße alle GABA_A-Rezeptoren, aber auch andere Transmittersysteme durch Alkohol moduliert, was zu Sedierung, schlafanstoßender Wirkung und Anästhesie führt. In noch höheren Konzentrationen interagiert Alkohol mit vielen anderen Proteinen und Systemen und entwickelt eine vom GABA-System unabhängige Gewebstoxizität. Neben Alkohol und Barbituraten wurden aber auch Methaqualon, Meprobamat und Allgemeinanästhetika wie Chloralhydrat als Anxiolytika verwendet. Alle diese Substanzen scheinen auch auf GABA_A-Rezeptoren zu wirken, sie waren aber aufgrund ihrer stark sedierenden Wirkung zur Behandlung von Angsterkrankungen nicht geeignet. Die zufällige Entdeckung der anxiolytischen Wirkung des Benzodiazepins Chlordiazepoxid durch die Firma Hoffmann La Roche führte dann zu einer wesentlich spezifischeren Behandlung dieser Erkrankungen und ab 1960 zu einer raschen klinischen Einführung von Librium, Valium und anderer Benzodiazepinen. Die Benzodiazepine wurden aufgrund ihrer anxiolytischen, antikonvulsiven, Muskel-relaxierenden und sedativ-hypnotischen Wirkung bald die am häufigsten verschriebenen Medikamente der damaligen Zeit. Erst 15 Jahre nach ihrer Einführung in die Klinik häuften sich Hinweise darauf, dass diese Substanzen über die Benzodiazepin-Bindungsstelle von GABA_A-Rezeptoren wirken, die sich an der extrazellulären Kontaktstelle (Interface) zwischen einer alpha- und einer gamma-Untereinheit befindet (alpha + gamma-, siehe [Abb. 1](#)). Die klassischen Benzodiazepine können nicht oder nur wenig zwischen verschiedenen GABA_A-Rezeptoren, die aus alpha-, beta- und gamma-Untereinheiten bestehen, unterscheiden, und haben somit auch alle eine relativ ähnliche Wirkung. Benzodiazepine, die eine relativ hohe Selektivität für bestimmte Rezeptorsubtypen besitzen ([Exkurs 2](#)), wurden zwar entwickelt, sind jedoch noch nicht für die klinische Anwendung zugelassen.

Inzwischen wurden an die hundert verschiedene Substanzklassen identifiziert, die über die Benzodiazepin-Bindungsstelle der GABA_A-Rezeptoren wirken. Manche dieser Substanzen werden schon klinisch angewandt. Das bekannteste davon ist Zolpidem, das (in Österreich unter dem Handelsnamen Ivadal) als Schlafmittel vermarktet wird. Während Zolpidem eine gewisse Rezeptor-Subtypenselektivität besitzt, ist das bei den strukturell nicht verwandten Substanzen Zopiclon, Zaleplon oder Divaplon, die ebenfalls über die Benzodiazepin-Bindungsstelle von GABA_A-Rezeptoren wirken, nicht der Fall.

Auch endogene Neuro-Steroide, wie Allopregnanolon, können GABA_A-Rezeptorsubtypen mit unterschiedlicher Potenz modulieren. Dies könnte zu den Stimmungsschwankungen im Zuge der Pubertät und des weiblichen Hormonzyklus, sowie auch während und nach der Schwangerschaft beitragen. Die Steroide wirken über mehrere Steroid-Bindungsstellen im Transmembranbereich der GABA_A-Rezeptoren. In niedrigen Konzentrationen verstärken sie die Wirkung von GABA, in höheren Konzentrationen können sie GABA_A-Rezeptoren aber auch direkt aktivieren. Synthetische Steroide werden als Anästhetikum (Alfaxalone) oder Antiepileptikum (Ganaxalone) verwendet.

Auch einige Inhalationsanästhetika, wie Chloroform, Isofluran oder Halothan und einige intravenöse Anästhetika, wie Etomidat oder Propofol wirken über Bindungsstellen im Transmembranbereich von GABA_A-Rezeptoren.

mentary segments von TM 1,2 ([Abb. 1](#)). Weitere Bindestellen im extrazellulären und Transmembranbereich wurden in der Literatur für verschiedenste Substanzen beschrieben, werden aber hier nicht berücksichtigt.

Zur Frage von subtyp-spezifischen Bindemotiven zeigt ein Sequenzvergleich der an Interface-Bindestellen beteiligten Abschnitte der 19 GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten, dass die größte Sequenzvariabilität in den extrazellulären loops

C und F liegt. Daraus ergibt sich, dass grundsätzlich jedes extrazelluläre Interface einzigartig ist, und daher auch mehr oder weniger selektive Liganden beherbergen kann, wenn die Sequenzvariabilität auch in entsprechend unterschiedlicher Struktur resultiert. Beispiele dafür sind experimentelle Benzodiazepine, wie das deutlich alpha5-präferierende SH-053-2'F-R-CH₃ [4], oder der unlängst von unserer Arbeitsgruppe identifizierte und exquisit alpha6/beta2,3 selektive Ligand „compound 6“ [1] der über die alpha6+beta2,3- Bindestelle wirkt.

Die Bindetasche am Interface in der Transmembrandomäne zeigt deutlich weniger Variabilität innerhalb der Untereinheitsklassen, ist aber ausreichend variabel zwischen den Klassen, sodass auch diese Bindestelle geeignet scheint, um Pools an Rezeptoren anzusprechen. So ist z. B. die Sequenz der Bindetaschen bildenden Segmente der theta, epsilon und pi Untereinheiten auf den TM-plus Segmenten für jede dieser Untereinheiten typisch, und verschieden von allen anderen. Daher birgt auch diese Bindetasche Potenzial für die Erkennung von Rezeptorsubtypen durch selektive Wirkstoffe.

Kann die strukturelle Variabilität in Bindetaschen aus den Kristallstrukturen vorhergesagt werden? Für alle Kristallstrukturen werden hier immer die 4 letter identifiers der Protein database (PDB, www.rcsb.org) angegeben. Die bisher einzige Struktur der GABA_A-Rezeptoren, die des beta3-Homopentamers ([12], 4COF) beinhaltet am extrazellulären Interface keine GABA-Bindestelle, sondern eine Bindestelle für den synthetischen Agonisten Benzamidin und für Histamin [1]. Obwohl noch keine Strukturen anderer Subtypen verfügbar sind, ermöglicht eine Analyse der Kristallstrukturen anderer homologer Proteine die strukturelle Variabilität der Subtypen abzuschätzen. Dasselbe gilt auch für konformationelle Variabilität.

Um strukturelle und konformationelle Variabilität realistisch einschätzen zu können, sind die Kristallstrukturen des Glutamat-gesteuerten Chloridkanals GluCl (insbesondere 3RIF – eine der Avermectin gebundenen GluCl Strukturen – und 4TNN, die apo GluCl Struktur), aber auch Strukturen von weiter entfernten Homo-

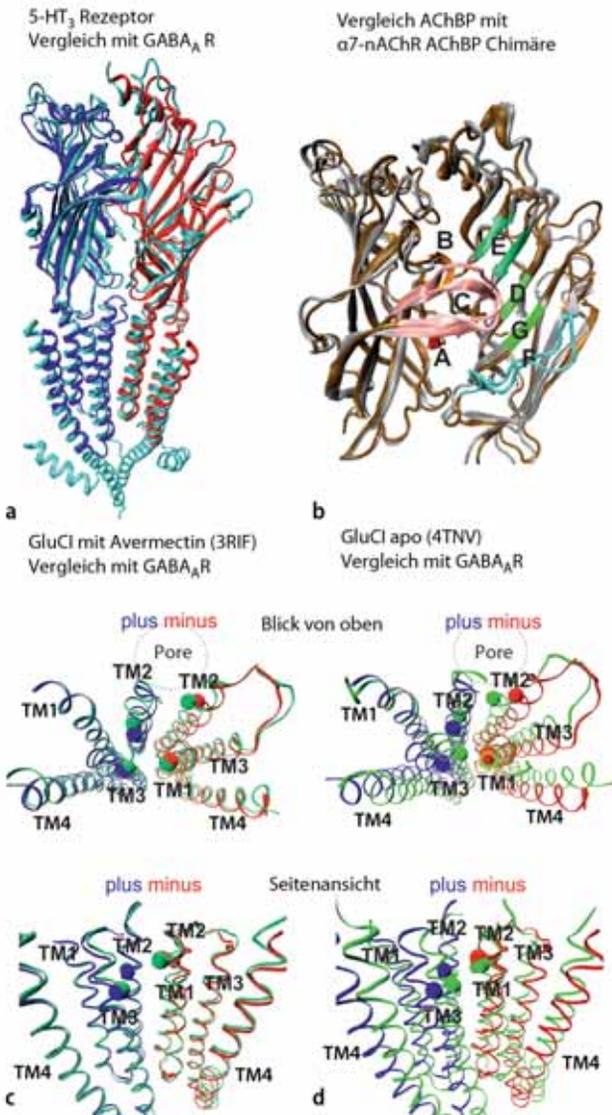


Abb. 2 **a** Zwei Untereinheiten der homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptorstruktur (4COF) (blau: principal subunit; rot: complementary subunit) in Überlagerung mit der 5-HT₃ Struktur (4PIR, cyan). Das Proteinrückgrat dieser beiden Rezeptoren ist insgesamt sehr ähnlich. **b** Vergleich zwischen dem AChBP (2BYS, hellgrau) und der alpha7-nAChR- AChBP Chimäre (5AFH, braun) in der die loops des alpha7-nAChR-Rezeptors die Bindetasche des AChBP formen. Die loops sind im selben Farbschema wie in **Abb. 1** dargestellt. **c** Bindestelle am TM-Interface des GluCl (3RIF, blaugrün), im Vergleich mit dem homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptor (blau und rot) von oben und von der Seite. Im Bereich der TM-Interface-Bindestelle ist je ein alpha-Kohlenstoff jeder Helix in homologer Position raumfüllend dargestellt, um die Orientierung am Interface zu ermöglichen. In der Perspektive von oben ist zu sehen, dass die Atome jeweils zu beiden Seiten des Interface liegen, und in beiden Strukturen sehr ähnlich lokalisiert sind. In der Perspektive von der Seite kommt in der minus-Untereinheit die TM2 genau hinter die TM1 zu liegen und ist daher teilweise verdeckt. **d** Vergleich derselben Bindestelle im apo-GluCl (grün, 4TNV) mit dem GABA_A-Rezeptor (blau und rot) aus den identischen Perspektiven wie in **c**. Das vom roten Atom verdeckte grüne Atom im Blick von oben der Abbildung **d** ist durch einen grünen Kreis markiert. Man sieht sehr deutlich, dass die TM Helices in **c** gut überlagern, in **d** hingegen deutlich verschiedene Konformationen einnehmen. Auch die Lokalisation der markierten Aminosäuren unterscheidet sich in **d** wesentlich stärker als in **c**.

logen, insbesondere des Serotonin Typ 3 Rezeptors (4PIR), und einer Chimäre zwischen dem alpha7-nAChR und dem Acetylcholin bindenden Protein (5AFH und 2BYS) sehr hilfreich (Hibbs und Gou-

aux 2011; Althoff et al. 2014; Hassaine et al. 2014; Spurny et al. 2015; Hansen et al. 2005).

Die sehr große Ähnlichkeit der GABA_A-Rezeptor-Kristallstruktur (4COF)

mit der Avermectin gebundenen GluCl Struktur (3RIF, 36% Sequenzidentität) und sogar mit dem weniger homologen 5-HT₃ Rezeptor (4PIR, nur 14% Sequenzidentität) beweist sehr eindrucksvoll, dass die strukturelle Konserviertheit in der cys-loop-Rezeptorfamilie außerordentlich hoch ist (**Abb. 2**). Die enorme Diversität, die jedes Familienmitglied und jeden Rezeptorsubtyp mit einzigartigen pharmakologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften ausstattet, stammt folglich von einigen wenigen hoch variablen Domänen (wie den extrazellulären loops C und F) einerseits, und von sehr subtilen Unterschieden in strukturellen Details andererseits. Welche Unterschiede zwischen den Subtypen sind zu erwarten, und wie sehr werden sich Untereinheiten anderer Klassen, wie alpha oder gamma, von der beta3-Struktur unterscheiden? Diese Fragen sind für die verschiedenen Domänen und Bindestellen an den Rezeptoren unterschiedlich zu beantworten.

Bindestellen an extrazellulären Interfaces. Haben wir mit der Struktur des homo-oligomeren beta3-Rezeptors eine Struktur, die es ermöglicht, genaue Modelle von z. B. der alpha + gamma-Benzodiazepin-Bindestellen in bestimmten Rezeptorsubtypen zu erzeugen? Beide Untereinheiten (plus- und minus-Seite) tragen hoch konservierte Bereiche zu dieser Bindestelle bei, aber auch hoch variable Anteile in Form von „loop C“ und „loop F“, die zusätzlich noch flexibel sind. Welche Unterschiede zwischen beta3 und gamma2, bzw. zwischen beta3 und den alpha-Untereinheits-Isoformen sind am extrazellulären Interface zu erwarten? Die Sequenzidentität zwischen beta3 und gamma2 beträgt 34%, die zwischen beta3 und alpha1 36%. Das entspricht der Sequenzidentität zwischen zwei erfolgreich kristallisierten Proteinen. Eines davon (2BYS) ist das Wildtyp Acetylcholinbindende Protein, und das zweite ist eine unvollständige Umwandlung des AChBP in die extrazelluläre Domäne der alpha7-Untereinheit des nAChR (5AFH), wobei insbesondere das extrazelluläre Interface umgewandelt (chimerisiert) wurde. Diese zwei Proteine kann man als „synthetische“ Subtypen betrachten. In beiden

Exkurs 2 Von der Entdeckung des Neurotransmitters GABA zur Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren

Die Aminosäure GABA wurde 1950 zum ersten Mal im Gehirn identifiziert, nachdem sie bereits vorher in Bakterien, Hefe und Pflanzen identifiziert worden war. 1958 konnte gezeigt werden, dass der Anstieg in der Leitfähigkeit von Muskelfasern eines Krebstieres nach Stimulation von hemmenden Nerven durch einen Anstieg in der Chlorid-Permeabilität der Muskelmembranen bewirkt wird und dass dieser Effekt durch extern appliziertes GABA dupliziert werden konnte. In den folgenden Jahren wurde eine mögliche Rolle von GABA als Botenstoff (Transmittersubstanz) im Nervensystem zwischen Gegnern und Befürwortern dieser Möglichkeit heftig diskutiert. Erst die Identifizierung des Krampfmittels Bicucullin als Antagonist der GABA-Wirkung im Jahr 1970 brachte die endgültige Akzeptanz von GABA als Transmittersubstanz und ermöglichte die Untersuchung der Verteilung von GABAergen Synapsen im CNS. Bald wurde jedoch klar, dass zwar die meisten, aber nicht alle Wirkungen der GABA durch Bicucullin blockiert werden konnten. GABA-Rezeptoren, deren Wirkung durch Bicucullin blockiert werden konnte wurden als GABA_A-Rezeptoren, und solche, die nicht durch Bicucullin, hingegen durch das Spasmolytikum Baclofen blockiert werden konnten, wurden als GABA_B-Rezeptoren bezeichnet. GABA_A-Rezeptoren sind GABA-aktivierte Anionenkanäle; GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit unterschiedlicher Struktur, Funktion und Pharmakologie.

Benzodiazepine, wie das Chlordiazepoxid (Librium) oder das Diazepam (Valium) wurden 1960 von der pharmazeutischen Firma Hoffmann La Roche in die Klinik eingeführt. Aber erst 1975 machte Willi Haefely, der Forschungsdirektor von Hoffmann La Roche, den Vorschlag, dass Benzodiazepine über GABA_A-Rezeptoren wirken könnten. 1977 wurde von Möhler und Okada, sowie von Braestrup und Squires eine hochaffine Bindungsstelle für Benzodiazepine in Hirnmembranen identifiziert. Es konnte bald gezeigt werden, dass die Bindung der radioaktiv markierten Benzodiazepine [³H]Diazepam oder [³H]Flunitrazepam nicht nur von GABA, sondern auch von Barbituraten, neuroaktiven Steroiden und anderen Substanzen, deren Wirkort daher ebenfalls am GABA_A-Rezeptor vermutet wurde, stimuliert wird.

1980 entdeckte Hanns Möhler, dass sich reversibel gebundenes [³H]Flunitrazepam bei Belichtung mit UV-Licht irreversibel an die Benzodiazepin-Bindungsstelle binden konnte. Diese Entdeckung ermöglichte es Sieghart und Karobath [2] zum ersten Mal, Beweise für eine molekulare Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren zu erbringen. Obwohl diese Beweise dann in der Folge durch viele biochemische und pharmakologische Untersuchungen der Autoren sowie anderer Labors unterstützt wurden, wurde eine Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren erst nach 1987 allgemein akzeptiert, nachdem vor allem die Gruppe von Peter Seeburg eine Reihe von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten kloniert hatte. Heute weiß man, dass im Säugetier insgesamt 19 verschiedene GABA_A-Rezeptoruntereinheiten (sechs alpha, drei beta, drei gamma, eine delta, eine epsilon, eine theta, eine pi, und drei rho), sowie alternativ gesplittede Isoformen einiger dieser Untereinheiten existieren. Da GABA_A-Rezeptoren aus fünf Untereinheiten aufgebaut sind, die den zentralen Chloridkanal bilden, können sich theoretisch viele tausend unterschiedliche GABA_A-Rezeptorsubtypen aus den 19 Untereinheiten bilden. Tatsächlich wird jedoch die Anzahl an Rezeptorsubtypen durch Assemblierungsregeln, die zu bestimmten Untereinheitszusammensetzungen und Anordnungen führen, sowie durch bevorzugte oder ausgeschlossene Untereinheitskombinationen eingeschränkt.

So besteht die Mehrzahl der GABA_A-Rezeptoren aus zwei alpha-, zwei beta- und einer gamma-Untereinheit. Bei diesen Rezeptoren werden die alternierend angeordneten alpha- und beta-Untereinheiten durch eine gamma-Untereinheit verbunden (Abb. 1). Ob aber alle Rezeptoren, die aus alpha-, beta- und gamma-, oder auch aus alpha-, beta- und delta-Untereinheiten bestehen, dieselbe Untereinheitszusammensetzung und Anordnung haben, ist nicht bekannt und zumindest kontroversiell. Über Untereinheitskombinationen, welche epsilon-, theta- oder pi-Untereinheiten enthalten, ist nur wenig bekannt. Die rho-Untereinheiten bilden homo-oligomere oder hetero-oligomere Rezeptoren untereinander und könnten möglicherweise auch mit anderen Untereinheiten assemblieren. GABA_A-Rezeptoren können bis zu fünf verschiedene Untereinheiten enthalten. Die gamma-gamma-Untereinheiten assemblieren jedoch vermutlich nicht mit anderen gamma- oder der delta-Untereinheit.

Trotz dieser Einschränkungen wurde die maximale Anzahl von existierenden Untereinheitskombinationen auf etwa 800 geschätzt. Die tatsächliche Anzahl ist aber vermutlich wesentlich geringer. Die jüngste Übersicht über die bisher bekannten und vermuteten Subtypen beschreibt 11 gesicherte und 15 weitere Subtypen, deren Existenz als hoch wahrscheinlich gilt [3] – wobei davon ausgegangen wird, dass es mehr Subtypen als die bislang beschriebenen gibt.

Strukturen finden wir sehr gute Übereinstimmung in den loops A, G und D, kleinere Unterschiede in loop E und große Unterschiede – wie auf Grund der Se-

quenzunterschiede zu erwarten – in loops C und F (Abb. 2). Weiter finden sich überraschend große Unterschiede in der loop B Region, die aus den sehr ähnli-

chen Sequenzen nicht vorhergesagt werden konnten. Das heißt, die zu erwartenden Unterschiede zwischen der homo-oligomeren beta3-Struktur und der Struktur von GABA_A-Rezeptor gamma- oder alpha-Untereinheiten werden ähnliche Ausmaße haben wie die in Abb. 2 gezeigten. Homologiemodelle von z. B. alpha- und gamma-Untereinheiten auf Basis der beta3-Kristallstruktur werden also am extrazellulären Interface in loops D, G, A und E relativ genau, in den interessanten variablen loops C und F hingegen weniger genau – und auch im loop B von Unsicherheit behaftet sein. Weiter kann auch die gebundene Konformation, die ein größerer Ligand als das in der homo-oligomeren beta3-Struktur vorhandene Benzamidin induzieren würde, nicht verlässlich vorhergesagt werden. Die Größenordnung der zu erwartenden Ungenauigkeit durch Vergleiche wie diesen abschätzen zu können, ist für die Interpretation der Modelle sehr hilfreich.

Bindestellen an transmembran Interfaces. Diese Bindestelle ist in drei Rezeptoren sehr ähnlich (Abb. 2), was für einen hohen Grad der strukturellen Konserviertheit dieser Region spricht. Die Spezifität für Liganden in dieser Region liegt oftmals an einzelnen Seitenketten, wie im Falle eines Asparagin/Serine-Austausches in der TM2 der GABA_A-Rezeptor beta-Untereinheiten [1], die die beta1-Untereinheit unempfindlich gegenüber der Wirkung von Etomidat macht. Diese Bindestelle ist daher, bedingt durch die hohe strukturelle Konserviertheit des vier-Helix-Motivs (auch in Fällen geringer Sequenzähnlichkeit), kaum von struktureller Variabilität betroffen – aber dafür umso stärker „in Bewegung“. Die TM-Domänen des GABA_A Rezeptors, des 5-HT₃ Rezeptors (14% Sequenzidentität mit dem GABA_A-R) und eine der GluCl Strukturen sind einander sehr ähnlich und das Protein Rückgrat überlagert sehr gut, siehe Abb. 2, da alle drei Proteine in ähnlicher Konformation vorliegen und die Region um die Bindestelle am TM-Interface strukturell hoch konserviert ist. Im Kontrast dazu sind die TM-Domänen in verschiedene Strukturen des GluCl (3 RIF von Hibbs und Gouaux 2011 einerseits, und 4TNV sowie 4TNW von

Althoff et al. 2014 andererseits) sehr verschieden, siehe **Abb. 2**. Das liegt an der großen konformationellen Flexibilität dieser Region (**Abb. 2**).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass Kristallstrukturen nicht immer mit den Strukturen in einer Zellmembran übereinstimmen, weil sie nicht nur durch die Anwesenheit oder Abwesenheit von Liganden, sondern auch von stabilisierenden Antikörpern, Lipiden, Detergentien und Kristallisationscocktails, sowie der Anordnung der Rezeptoren im Kristall beeinflusst werden. Aufgrund der unterschiedlichen Konformationen des GluCl unter verschiedenen Kristallisationsbedingungen muss aber davon ausgegangen werden, dass die Beweglichkeit dieser Region in den GABA_A-Rezeptoren vergleichbar ist, und die Form und Größe der dort gelegenen Bindetaschen in verschiedenen Rezeptorzuständen genauso dramatisch variiert wie im GluCl. Diese Beobachtung ist gut kompatibel mit der Beobachtung, dass Liganden der TM-Interface-Bindestellen oftmals in ihrer Affinität für den Rezeptor stark *use-dependent* sind (Franks 2015). Für computergestützte Methoden wie *in silico* docking müsste im Idealfall also der passende Zustand, und damit die passende Vorlage ausgewählt werden – und das ist nicht notwendigerweise die GABA_A-Rezeptorstruktur selbst [12]. Da oftmals unklar ist, welchem funktionellen Zustand die kristallisierte Konformation entspricht, ist es empfehlenswert, immer mehrere Kristallstrukturen zu berücksichtigen und nicht Modelle detailliert zu interpretieren, die auf einer einzelnen Struktur beruhen.

Diese Vergleiche des homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptors mit homologen Strukturen zeigen eindrucksvoll die hoch konservierte Grundstruktur, aber auch die subtile strukturelle Variabilität in der extrazellulären Domäne und die sehr große Beweglichkeit des oberen Teils der Transmembrandomäne. Die Kristallstrukturen, die derzeit zur Auswahl stehen, erlauben noch keine spezifischen Schlüsse über strukturelle Unterschiede zwischen GABA_A-Rezeptorsubtypen, sie sind eine aber ausgezeichnete Richtlinie, um die lokale Genauigkeit von Modellen abzuschätzen. Besonders bemerkenswert ist die strukturelle Variabilität der *loop B*

Region (**Abb. 2B**) trotz hoher Sequenzähnlichkeit dieser Region.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Fortschritt im Verständnis der Komplexität der GABA_A-Rezeptorfamilie durch die Synergie zwischen Strukturbiologie und biochemisch/pharmakologischer Forschung immens beschleunigt wird. Die Identifikation neuer interessanter Rezeptoren in neuronalen und nicht-neuronalen Geweben und die Untersuchung ihrer Funktion macht sie zu klinisch interessanten Zielmolekülen. Die Bestimmung ihres Untereinheits-Arrangements und ihrer Struktur im atomistischen Detail sollten zusammen mit strukturgeleiteten Methoden des *drug development* bald zur Entwicklung von spezifischen Liganden führen. Aus diesen können dann Wirkstoffkandidaten für völlig neue Therapieprinzipien zur Behandlung von neuropsychiatrischer Erkrankungen, aber auch von Störungen diverser Organsysteme, in denen GABA als Signalstoff wirkt, entwickelt werden.

Korrespondenzadresse



Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. M. Ernst
Abteilung für molekulare Neurowissenschaften
Zentrum für Hirnforschung
Spitalgasse 4, 1090 Wien
margot.ernst@meduniwien.ac.at



Univ. Prof. Dr. W. Sieghart
Abteilung für molekulare Neurowissenschaften
Zentrum für Hirnforschung
Spitalgasse 4, 1090 Wien
Werner.Sieghart@meduniwien.ac.at

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Margot Ernst erwarb ihren PhD am Georgia Institute of Technology (U.S.A.) in Computational Chemistry. Nach einem PostDoc im Bereich der theoretischen Chemie und einem Gebietswechsel in die Lebenswissenschaften begann sie im Jahre 2001, zeitgleich mit der Veröffentlichung der ersten Kristallstruktur eines cys-loop-Rezeptors, in der Arbeitsgruppe von Werner Sieghart am GABA_A-Rezeptor zu arbeiten. Nach intensiver Beschäftigung mit den rasch mehr werdenden Kristallstrukturen von diversen cys-loop-Rezeptoren und deren Verwendung für Homologiemodelle und *in silico* docking entstand der Wunsch, die daraus abgeleiteten Hypothesen experimentell zu überprüfen. 2011 gelang es nach mehrjährigen Bemühungen, die Existenz einer allosterischen Bindestelle am alpha+beta-interface schlüssig zu beweisen. Ihre derzeitigen Forschungs-

interessen beinhalten die Struktur der cys-loop-Rezeptoren, die Identifikation von allosterischen Bindestellen und gemeinsam mit Medizinalchemikern, die Entwicklung subtypselektiver Wirkstoffe. 2014 habilitiert, ist sie derzeit in einer Laufbahnposition an der Medizinischen Universität Wien.

Univ. Prof. Dr. Werner Sieghart studierte Chemie an der Universität Wien und promovierte am Institut für Biochemie bei Hans Tuppy nach einer Dissertation über Hefemitochondrien. Er war danach drei Jahre Assistent bei Manfred Karobath an der Abteilung für Biochemische Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien, wo er über Taurintransport in synaptosomalen Fraktionen arbeitete. In seinen zweieinhalb Jahren als Postdoc im Labor von Paul Greengard im Department of Pharmacology, Yale Universität, konnte er zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen Proteinphosphorylierung und Sekretion in Mastzellen herstellen und auch zeigen, dass ein und dasselbe Protein (Synapsin) sowohl von einer cAMP- als auch von einer Kalzium-abhängigen Proteinkinase phosphoryliert werden kann. Nach seiner Rückkehr an die Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien übernahm er Ende 1980 die Leitung der Abteilung für Biochemische Psychiatrie, da Manfred Karobath zum Leiter der präklinischen Forschung der Firma Sandoz bestellt wurde. 1980 beschrieb er zum ersten Mal eine molekulare Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren und seit dieser Zeit beschäftigte er sich mit biochemischen, pharmakologischen und immunhistochemischen Untersuchungen zur Zusammensetzung, Struktur, Pharmakologie und Funktion von GABA_A-Rezeptoren. Ab 1980 baute er auch ein klinisches Speziallabor auf, das die für die Klinik wichtigen Suchtgifte-, Lithium-, Antikonvulsiva- und Hormonbestimmungen und später auch molekulargenetischen Untersuchungen im Blut von Patienten durchführte. 1982 habilitierte er sich in dem Fach Neurobiochemie, wurde 1988 zum Professor für Neurobiochemie ernannt und wechselte dann 1999 in das neu gegründete Zentrum für Hirnforschung in Wien, wo er vorerst als Gruppenleiter tätig war. Im Jahr 2002 wurde er als Professor für Biochemische und Molekulare Pharmakologie des Nervensystems und als Vorstand der Abteilung für Biochemie und Molekularbiologie am Zentrum für Hirnforschung in Wien bestellt. Er leitete diese Abteilung bis zu seinem Ruhestand im Oktober 2011 und ist jetzt als Gastprofessor am Zentrum für Hirnforschung tätig.

Danksagung. Die Arbeit der Autoren wurde über die Jahre vom Österreichischen Fonds für Wissenschaft und Forschung (WS, ME: derzeit FWF Projekt P 27746 und DK W 1232) und von der EU (WS) gefördert. Wir bedanken uns bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppen Sieghart und Ernst, sowie bei unseren Kooperationspartnern für großartige Arbeit und ein wunderbares Arbeitsklima.

Literatur

1. Sieghart W (2015) Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 72:53–96
2. Sieghart W, Karobath M (1980) Molecular heterogeneity of benzodiazepine receptors. *Nature* 286(5770):285–287

3. Olsen RW, Sieghart W (2008) International union of pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev* 60(3):243–260
4. Rudolph U, Mohler H (2014) GABA_A receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:483–507
5. Brickley SG, Mody I (2012) Extrasynaptic GABA(A) receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron* 73(1):23–34
6. Gladkevich A et al (2006) The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci* 124(1–2):1–8
7. Wan Y, Wang Q, Prud'homme GJ (2015) GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8:79–87
8. Barragan A et al (2015) GABAergic signalling in the immune system. *Acta Physiol (Oxf)* 213(4):819–827
9. Gallos G et al (2015) Selective targeting of the alpha5-subunit of GABA_A receptors relaxes airway smooth muscle and inhibits cellular calcium handling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308(9):L931–L942
10. Brejc K et al (2001) Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature* 411(6835):269–276
11. Richter L et al (2012) Diazepam-bound GABA_A receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands. *Nat Chem Biol* 8(5):455–464
12. Miller PS, Aricescu AR (2014) Crystal structure of a human GABA_A receptor. *Nature* 512(7514):270–275

Kompakter Überblick zur Zell- und Molekularbiologie

Daniel Boujard et al.
Zell- und Molekularbiologie im Überblick

2014, XI, 487 S. mit 411 Abb. Br.
ISBN 978-3-642-41760-3
€ (D) 39,99 | € (A) 41,11 | *sFr 50,00

Neu



Dieses Buch gibt einen Überblick über die Gebiete der Zellbiologie und der Molekularbiologie (Genexpression, Kompartimentierung, Bioenergetik, Immunsystem etc.) sowie die entsprechenden experimentellen Methoden (Elektrophorese, Immunopräzipitation, Fluoreszenz u.a.). Die Darstellung (mit biomedizinischem Fokus) ist an die Bedürfnisse der Studierenden angepasst, die sich auf eine Prüfung vorbereiten; 200 Themen der Zell- und Molekularbiologie in leicht zu erlernenden Zusammenfassungen ermöglichen ein effizientes Erlernen des Stoffs, der anhand von ca. 160 Multiple-Choice-Fragen und den korrekten Antworten überprüft werden kann.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Mehr Infos unter springer-spektrum.de