



Adhäsions-G-Protein-gekoppelte Rezeptoren – rätselhafte Riesen

SIMONE PRÖMEL¹, GABRIELA AUST², TOBIAS LANGENHAN³,
TORSTEN SCHÖNEBERG¹

¹INSTITUT FÜR BIOCHEMIE, MEDIZINISCHE FAKULTÄT, UNIVERSITÄT LEIPZIG

²DEPARTMENT FÜR CHIRURGIE, MEDIZINISCHE FAKULTÄT, UNIVERSITÄT LEIPZIG

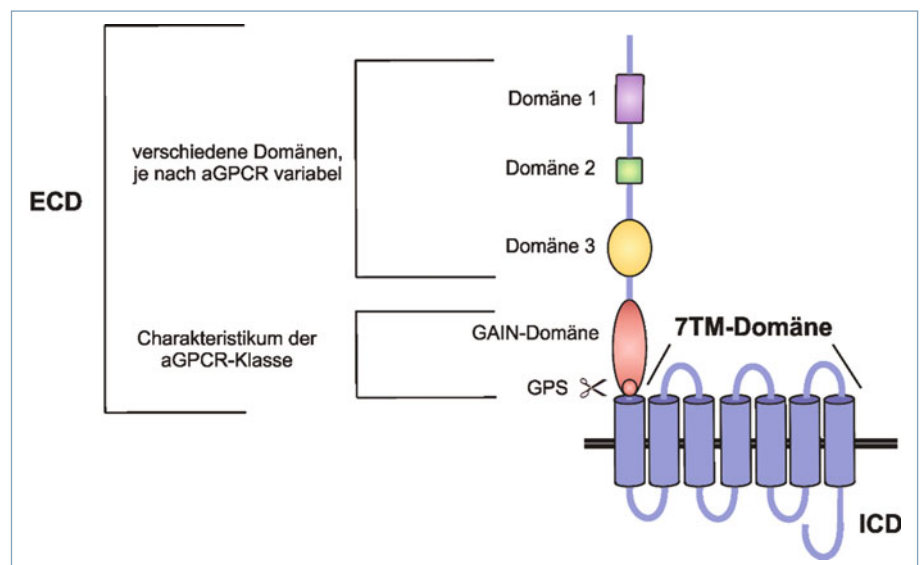
³PHYSIOLOGISCHES INSTITUT, LEHRSTUHL FÜR PHYSIOLOGIE – SCHWERPUNKT NEUROPHYSIOLOGIE, UNIVERSITÄT WÜRZBURG

Among the five classes of G protein-coupled receptors (GPCRs) adhesion-GPCRs (aGPCRs) comprise the second largest but most mysterious one. Its 33 human members are giant membrane proteins with extracellular N-termini up to 6,000 amino acids long containing numerous and diverse domains potentially involved in adhesion. Although most of the aGPCRs are orphans, several studies in the past five years revealed interesting facets of their unusual and complex molecular structure and signal transduction as well as essential functions in developmental, neurophysiological and immunological processes.

DOI: 10.1007/s12268-013-0379-9
© Springer-Verlag 2013

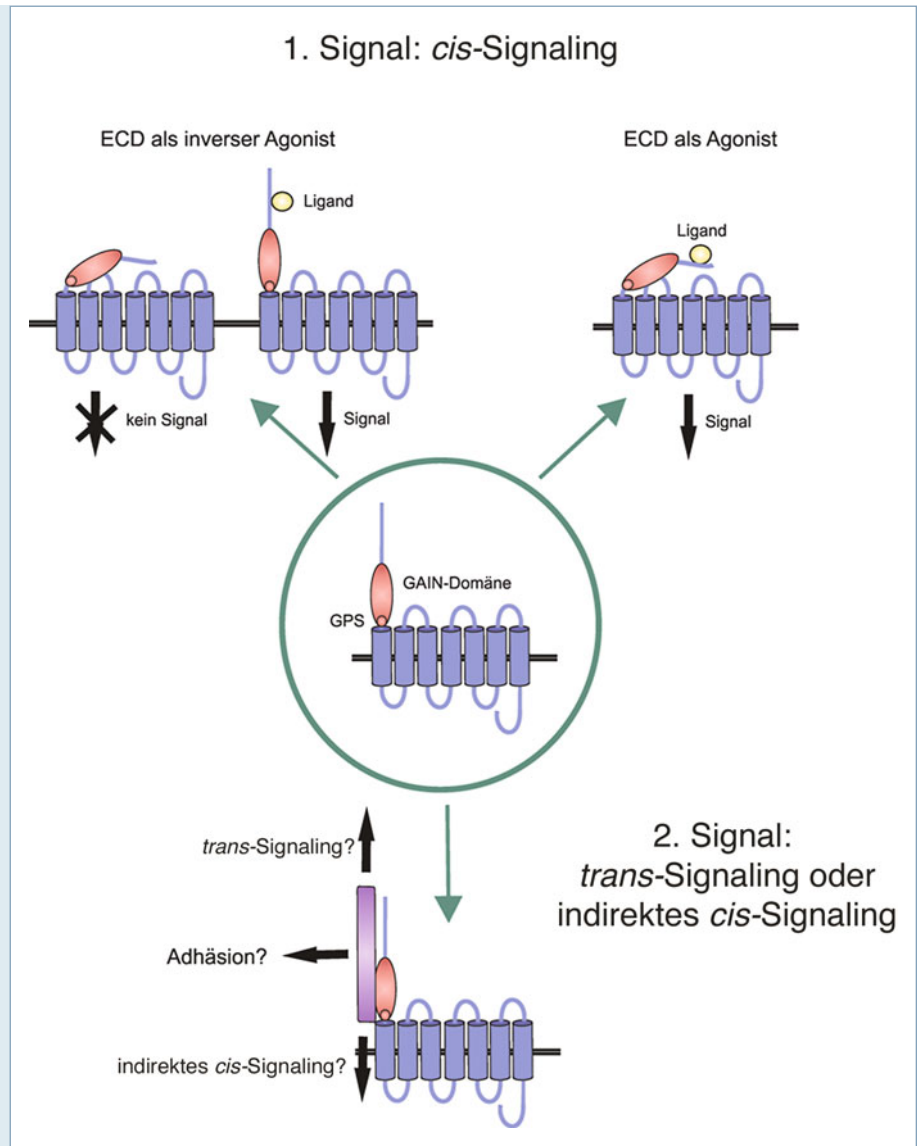
■ Die Entschlüsselung des humanen Genoms im Jahr 2001 eröffnete neue Einblicke in das Gen- und Proteinrepertoire des Menschen und ebnete insbesondere den Weg zur Erforschung krankheitsrelevanter sowie pharmakologisch interessanter, bisher aber wenig beachteter oder sogar unbekannter Moleküle. Eine Rezeptorklasse, die dabei besonders in den Fokus rückte, sind die Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (aGPCRs). Aufgrund von Sequenz- und Strukturähnlichkeiten wurden diese 33 im menschlichen Genom identifizierten Rezeptoren einer neuen Klasse innerhalb der GPCR-Superfamilie, den aGPCRs, zugeordnet [1] (www.adhesiongpcr.org). Die GPCR-Superfamilie gehört zu den prominentesten Zielmolekülen für pharmakologische Wirkstoffe, da viele Vertreter in (patho)physiologische Prozesse involviert sind. Zahlreiche akademische und kommerzielle Labore erforschen vor allem die Rhodopsin-ähnlichen GPCRs, wobei das Augenmerk auf der Identifizierung des/der physiologischen Agonisten (Deorphanisierung) und der physiologischen Rele-

vanz des Agonist-Rezeptorsystems liegt. Umso überraschender ist es, dass die Klasse der aGPCRs, welche nach den Rhodopsin-ähnlichen GPCRs die zahlenmäßig zweitgrößte ist, lange Zeit kaum Beachtung fand. Bis Mitte der 1990er-Jahre waren nur zwei, im Jahr 2000 weniger als ein Drittel der humanen Vertreter der aGPCRs beschrieben [2]. Inzwischen sind signifikante Beiträge zum Verständnis ihrer (patho)physiologischen Bedeutung publiziert. Mutationen in aGPCRs führen u. a. zu Formen des Usher-Syndroms, der häufigsten Ursache für die erbliche Blind-Taubheit [3], oder der Polymikrogyrie, einer Fehlentwicklung des Großhirns, die mit mentaler Retardierung, Gang- und Sprachstörungen verbunden ist [4]. Durch diese natürlich vorkommenden Mutationen und durch zum Teil gravierende Phänotypen gendefizienter Tiermodelle ist klar, dass aGPCRs wichtige Funktionen in entwicklungsbiologischen, neuro-



▲ **Abb. 1:** Schematische Darstellung eines Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptors (aGPCR). Die für GPCRs außergewöhnlich lange extrazelluläre Domäne (ECD) enthält verschiedene Domänen, die, abhängig vom aGPCR, variabel sind (hier sind exemplarisch drei dargestellt). Ein Bestandteil der ECD und ein Charakteristikum von aGPCRs ist die GAIN (*GPCR autoproteolysis-inducing*)-Domäne mit der GPS (*GPCR proteolysis site*) als integrales Motiv, an welcher einige aGPCRs autokatalytisch gespalten werden. Über eine Sieben-Transmembrandomäne (7TM-Domäne) ist die ECD mit der ICD (intrazelluläre Domäne) verbunden.

► **Abb. 2:** Duale Funktion von Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (aGPCRs). Beim *cis*-Signaling in das Zellinnere wird angenommen, dass die extrazelluläre Domäne (ECD) einen Einfluss auf die Rezeptoraktivierung hat. Es wird, potenziell abhängig von der Gegenwart eines Liganden, sowohl eine Funktion der ECD als inverser Agonist mit inhibierender Wirkung (links) als auch als Agonist mit aktivierender Wirkung (rechts) diskutiert. Neben der „klassischen“ Signaltransduktion von GPCRs ist für einige aGPCRs auch eine zweite Möglichkeit der Signalisierung beschrieben, die bislang noch weitgehend unerforscht ist. Es sind jedoch mehrere Szenarien vorstellbar: Durch Interaktion mit einem weiteren Partnermolekül kann ein Signal in dieselbe Zelle (indirektes *cis*-Signaling) oder in eine benachbarte Zelle (*trans*-Signaling) vermittelt werden. Auch eine Vermittlung von Zelladhäsion ist möglich.



logischen und immunologischen Prozessen haben und eine Klasse von pathophysiologisch und pharmakologisch hochinteressanten Molekülen darstellen [5, 6].

Signaltransduktion von aGPCRs – eine Spurensuche

Durch die sich mehrenden Hinweise auf ihre essenziellen biologischen Funktionen und insbesondere ihre Beteiligung an Erkrankungen des Menschen hat auch das Interesse an der Evaluation des pharmakologischen Potenzials von aGPCRs zugenommen. Die zunächst zögerliche Erforschung dieser Rezeptoren lässt sich auch dadurch erklären, dass bisher kein aGPCR deorphanisiert worden ist, das heißt, keiner der wenigen identifizierten natürlichen extrazellulären Interaktionspartner/Liganden vermittelt ein Signal im klassischen Sinn. Ein Verständnis der Signaltransduktion dieser Rezeptoren ist

damit von entscheidender Bedeutung für ihre Nutzung als pharmakologische Zielmoleküle. Bevor die aGPCRs als selbstständige GPCR-Klasse bezeichnet wurden, zählte man sie aufgrund von Sequenzähnlichkeiten zur GPCR-Klasse B (heute als Klasse der Sekretin-ähnlichen GPCRs bekannt) [2]. Ihre ungewöhnliche Struktur unterscheidet sie jedoch deutlich von anderen GPCRs und weist bereits auf neue und komplexe Signalmechanismen hin. So besitzen aGPCRs lange extrazelluläre Regionen (ECD = extrazelluläre Domäne) mit bis zu 6.000 Aminosäuren, die eine Vielzahl verschiedenster Domänen enthalten, wie EGF(*epidermal growth factor*)-, Immunglobulin-, Pentraxin-, RBL(*rhamnose-binding lectin*)-, Cadherin-, Hormon-bindende oder Olfaktomedin-Domänen (Abb. 1). Da diese sowohl in anderen Proteinen als auch in den aGPCRs mit Zelladhäsion assoziiert sind [7], wurde der heutige Name „Adhäsions“-GPCRs ge-

prägt. Die genaue Funktion der meisten dieser Domänen ist im Kontext von aGPCRs bislang noch ungeklärt, allerdings lassen ihre enorme strukturelle Vielfalt und ihre zum Teil beträchtliche Anzahl Spekulationen über ein buntes Repertoire an Interaktionspartnern zu.

Neben der Sieben-Transmembrandomäne (7TM) aller GPCRs ist lediglich eine Domäne den aGPCRs gemeinsam: eine erst kürzlich identifizierte GAIN(*GPCR autoproteolysis-inducing*)-Domäne, die in 32 der 33 humanen Rezeptoren vorhanden und somit ein Charakteristikum dieser GPCR-Klasse ist (Abb. 1). Es wird spekuliert, dass die unmittelbar in Membrannähe positionierte GAIN-Domäne an der Vermittlung der Signalwege der aGPCRs beteiligt ist. Die meisten der aGPCRs werden intrazellulär innerhalb dieser Domäne in einem Motiv, der *GPCR proteolysis site* (GPS), autokatalytisch gespalten. Beide

Spaltprodukte bleiben nicht-kovalent assoziiert [8].

aGPCRs – Proteine mit dualer Signalfunktion?

Die Aufklärung der ungewöhnlichen Struktur der aGPCRs führte zur Annahme einer dualen Rolle der Rezeptoren in zellulärer Adhäsion sowie klassischer G-Protein-vermittelter Signaltransduktion. Beide Funktionen konnten lange nicht eindeutig belegt werden. Nur aufgrund von Sequenzähnlichkeiten in der 7TM zu anderen GPCRs wurde vermutet, dass aGPCRs Signale über die Aktivierung von G-Proteinen in eine Zelle transduzieren. Dies konnte kürzlich in Zellkultursystemen mittels *second messenger*-Assays u. a. für den aGPCR GRP133 eindeutig gezeigt werden, welcher an $G\alpha_s$ koppelt [9]. Somit wurde erstmals ersichtlich, dass aGPCRs wirklich klassische G-Protein-gekoppelte Signalwege schalten (*cis*-Signaling) und zu Recht zu den GPCRs gezählt werden (**Abb. 2**). Daneben werden G-Protein-unabhängige Signalwege beispielsweise über die Rekrutierung von intrazellulären Signalproteinen des ELMO/DOCK/Rac-Komplexes [10] von einigen aGPCRs zum *cis*-Signaling genutzt. Da Agonisten dieser Rezeptoren bisher unbekannt sind, ist die Initiierung des *cis*-Signaling der aGPCRs unklar. Für einige aGPCRs gibt es experimentelle Hinweise, dass die ECD der Rezeptoren selbst in die Aktivierung/Inaktivierung der Rezeptoren, entweder als Agonist oder als inverser Agonist, involviert ist [5, 6, 8]. In einem Modell wirkt die ECD, eventuell unter Beteiligung eines Liganden, als Agonist auf den Rezeptor. In einem anderen Modell inhibiert ein inverser Agonist die eigen-

ne ECD permanent, bis ein Ligand die „interne“ Hemmung des aGPCR aufhebt (**Abb. 2**). Zusätzlich zum klassischen *cis*-Signaling, das von außen in das Zellinnere gerichtet ist, können einige aGPCRs ein zweites Signal vermitteln. Dieses Konzept wurde erstmals für den aGPCR Latrophilin (LAT-1) im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* belegt [11]. Mittels transgener Komplementierung in einer *lat-1*-Knock-out-Mutante konnte *in vivo* gezeigt werden, dass die ECD von LAT-1 unabhängig von der 7TM und dem intrazellulären Bereich (ICD, intrazelluläre Domäne) eine Funktion vermittelt. Diese zweite, von der 7TM und der ICD unabhängige Funktion ist auch für andere aGPCRs beschrieben worden [5, 6]. Die Art des zweiten Signals ist bislang unverstanden. Die ECD könnte als essenzielle Komponente in einem Komplex mit anderen Ko-Rezeptoren in der Membran derselben Zelle (im Sinne eines zweiten, indirekten *cis*-Signals) oder als Ligand für Rezeptoren auf anderen Zellen (z. B. im Sinne eines *trans*-Signals) fungieren (**Abb. 2**).

Somit stellt sich die Signaltransduktion von aGPCRs als interessantes, vielversprechendes, aber auch komplexes Geflecht verschiedener Komponenten dar. Es ermöglicht einer Zelle, mittels eines Rezeptors unterschiedliche molekulare Funktionen gleichzeitig zu schalten. Eine mögliche Aktivierung/Inaktivierung eines Rezeptors durch die eigene ECD implementiert eine zusätzliche Ebene der Modulation der Rezeptorfunktion. Es bleibt spannend: Für ein exaktes molekulares und physiologisches Verständnis der aGPCR müssen diese komplexen Signalwege detailliert aufgeklärt und auch Interaktionspartner/Liganden identifiziert werden. Beides sind

wichtige Schritte, um das pharmakologische Potenzial von aGPCRs evaluieren und nutzen zu können. ■

Literatur

- [1] Fredriksson R, Lagerstrom MC, Hoglund PJ et al. (2002) Novel human G protein-coupled receptors with long N-terminals containing GPS domains and Ser/Thr-rich regions. *FEBS Lett* 531:407–414
- [2] Stacey M, Lin HH, Gordon S et al. (2000) LNB-TM7, a group of seven-transmembrane proteins related to family-B G-protein-coupled receptors. *Trends Biochem Sci* 25:284–289
- [3] Weston MD, Luijendijk MW, Humphrey KD et al. (2004) Mutations in the VLGR1 gene implicate G-protein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet* 74:357–366
- [4] Piao X, Chang BS, Bodell A et al. (2005) Genotype-phenotype analysis of human frontoparietal polymicrogyria syndromes. *Ann Neurol* 58:680–687
- [5] Langenhan T, Aust G, Hamann J (2013) Sticky signaling – adhesion class G protein-coupled receptors take the stage. *Sci Signal* 6:re3
- [6] Liebscher I, Schöneberg T, Prömel S (2013) Progress in demystification of adhesion G protein-coupled receptors. *Biol Chem* 394:937–950
- [7] Hamann J, Vogel B, van Schijndel GM et al. (1996) The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD55, DAF). *J Exp Med* 184:1185–1189
- [8] Prömel S, Langenhan T, Arac D (2013) Matching structure with function: the GAIN domain of adhesion-GPCR and PKD1-like proteins. *Trends Pharmacol Sci* 34:470–478
- [9] Bohnenkamp J, Schöneberg T (2011) Cell adhesion receptor GPR133 couples to G_s protein. *J Biol Chem* 286:41912–41916
- [10] Park D, Tosello-Tramont AC, Elliott MR et al. (2007) BAI1 is an engulfment receptor for apoptotic cells upstream of the ELMO/Dock180/Rac module. *Nature* 450:430–434
- [11] Prömel S, Frickenhaus M, Hughes S et al. (2012) The GPS motif is a molecular switch for bimodal activities of adhesion class G protein-coupled receptors. *Cell Rep* 2:321–331

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Torsten Schöneberg
Institut für Biochemie
Medizinische Fakultät
Universität Leipzig
Johannisallee 30
D-04103 Leipzig
Tel.: 0341-9722-151
Fax: 0341-9722-159
torsten.schoeneberg@medizin.uni-leipzig.de

AUTOREN



Simone Prömel

Jahrgang 1983. 2002–2006 Biochemiestudium (Diplom) an der FU Berlin. 2010 Promotion in Biochemie an der University of Oxford, UK. 2010–2012 Postdoktorandin, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford. Seit 2012 Nachwuchsgruppenleiterin am Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig.



Gabriela Aust

Jahrgang 1961. Biologiestudium an den Universitäten Jena und Leipzig, 1991 Promotion (Dr. rer. nat.) und 1999 Habilitation an der Universität Leipzig. 2002 und 2010 Organisatorin der Internationalen aGPCR-Workshops, Gründungsmitglied und Board Member des Adhesion GPCR Consortiums (AGC). Seit 2005 Leiterin der Forschungslabore der Chirurgischen Kliniken der Universität Leipzig.



Tobias Langenhan

Jahrgang 1978. 1997–2004 Medizinstudium und medizinische Promotion in Neuroanatomie an der Universität Würzburg mit anschließender Approbation zum Arzt. 2004–2005 Masterstudium der Neurowissenschaften, 2005–2009 Promotion in Neurobiologie/Biochemie an der Universität Oxford, UK, als Stipendiat des Wellcome Trust. Seit 2009 Arbeitsgruppenleiter am Physiologischen Institut der Universität Würzburg.



Torsten Schöneberg

Jahrgang 1966. 1986–1992 Medizinstudium an der Universität Greifswald. 1993 Promotion (Dr. med.) an der HU Berlin. 1994–1995 Postdoktorand, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. 1995–2001 Postdoktorand am Institut für Pharmakologie, FU Berlin. 1999 Facharzt für Toxikologie und Pharmakologie. 2001 Habilitation an der FU Berlin. Seit 2003 Professor für Molekulare Biochemie am Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig.