

Designer-Antioxidanzien entstehen. Bei der Entwicklung solcher östrogenverwandter antioxidativer Strukturen sind wir bereits entscheidende Schritte weitergekommen und haben erste hoch aktive Molekülstrukturen identifiziert, die bereits in Tiermodellen getestet werden. Da jedoch Rezeptoren für Östrogene in verschiedenen Gehirnregionen vorhanden sind, werden in einem zusätzlichen Forschungsansatz auch Gene identifiziert, die in Nervenzellen durch Östrogene an- oder abgeschaltet werden und

DAS BUCH ZUM THEMA

Wer mehr über die bislang bekannten neuroprotektiven Aktivitäten erfahren will, die Östrogene im Hirn entfalten, der sollte sich das Buch „Estrogen – Mystery Drug for the Brain?“ vornehmen, das vor kurzem erschienen ist: Christian Behl gibt darin einen Überblick zum aktuellen Stand des Wissens zu diesem Thema, und zwar sowohl der Grundlagenforschung als auch der klinischen Erfahrungen. Das Buch, erschienen 2001 im Springer Verlag, Wien/New York, ist in Englisch verfasst und zunächst für Spezialisten, darüber hinaus aber auch für viele interessierte und vorgebildete Leser – etwa Mediziner oder Medizinjournalisten – wertvoll und aufschlussreich.

das Überleben der Nervenzelle beeinflussen. Unter Einsatz so genannter DNA-Chips können genetische Programme aufgedeckt werden, die Nervenzellen bei Frauen wie bei Männern resistent gegen neurodegenerative Prozesse machen. Auf der Grundlage dieser Daten ließen sich dann Medikamente entwickeln, die diese Schutzprogramme gezielt anschalten – und Östrogene wären dann, jedenfalls als Ganzes, nicht mehr notwendig, um neuroprotektive Wirkungen zu erzeugen.“

Vorerst freilich werden die Münchner Forscher noch reichlich Östrogene benötigen, um die von diesen Hormonen angezeigte Spur zu verfolgen, die am Ende vielleicht zu einem Medikament gegen die Alzheimer-Krankheit und andere neurodegenerative Erkrankungen wie etwa den Schlaganfall führt. ●



@ Weitere Informationen erhalten Sie von:
PD DR. CHRISTIAN BEHL
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
 Tel.: 089/30622-246
 Fax: 089/30622-642
 E-Mail: chris@mpipsykl.mpg.de

EXPERIMENTELLE MEDIZIN
Aminosäure-Schalter

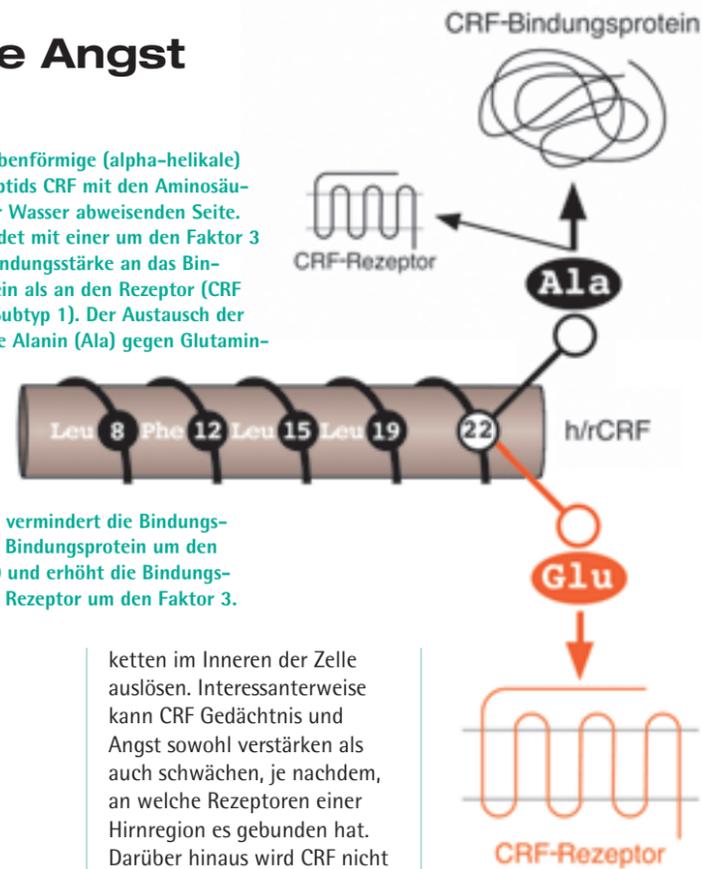
In der Zeitschrift *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES* (25. September 2001, Vol. 98) berichten Wissenschaftler aus der Abteilung von Joachim Spiess vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen über die Entdeckung eines Aminosäure-Schalters im Stresshormon CRF: Mit dem Austausch einer einzigen Aminosäure ist es ihnen gelungen, die Bindungseigenschaften des Moleküls gezielt zu verändern. Auf der Grundlage dieser Beobachtung sollte es zukünftig möglich sein, selektive CRF-artige Peptide (kurze Proteinabschnitte), die in spezifischer Weise anregen oder hemmen, zu entwickeln und damit die Erforschung der CRF-Wirkungen entscheidend voranzutreiben.

Stress ist eine Erfahrung, die jeder kennt. Es gibt vielerlei Stress oder auch Angst auslösende Reize. Doch so unterschiedlich die von außen kommenden stressvollen Reize auch sein mögen – die chemischen Reaktionen, die sie in unserem Körper auslösen, folgen zunächst einmal einem grundlegenden Muster: In Beantwortung eines stressvollen Reizes setzen Menschen wie auch andere Säugetiere ein chemisches Signalmolekül im Gehirn frei: das aus 41 Aminosäurebausteinen bestehende Corticotropin-Freisetzungshormon (corticotropin releasing factor CRF). Über die Nervenfasern gelangt es zunächst zu einem venösen Gefäßknäuel oberhalb der Hirnanhangdrüse und dann mit dem Blutstrom dieses Gefäßknäuels in den vorderen Teil der Hirnanhangdrüse (Hypophyse). Hier wird nun das Hormon Corticotropin ausgeschüttet, das die Freisetzung so genannter Glucocorticoide in der Nebennierenrinde bewirkt.

Die Wissenschaftler bezeichnen diese komplexe Aktivierungskette als Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder einfach als Stressachse. Bei der spezifischen Anpassung des Körpers an Stresssituationen spielt diese Achse eine sehr wichtige Rolle. Unter pathologischen, also krank machenden Bedingungen wie depressiven Erkrankungen und Angststörungen, kann die normale Funktion dieser Stressachse erheblich gestört sein. Über seine Rolle bei der Aktivierung der Stressachse hinaus wirkt das Signalmolekül CRF auch bei der Bildung von Gedächtnis, Angst und Essverhalten im Gehirn mit. Diese Wirkungen von CRF werden durch verschiedene in den Zellwänden verankerte Rezeptoren vermittelt. Das sind quasi Antennenmoleküle, die das CRF binden und auf diese Weise weitere Signal-

für die Angst

Der schraubenförmige (alpha-helikale) Teil des Peptids CRF mit den Aminosäuren auf der Wasser abweisenden Seite. h/rCRF bindet mit einer um den Faktor 3 höheren Bindungsstärke an das Bindungsprotein als an den Rezeptor (CRF Rezeptor, Subtyp 1). Der Austausch der Aminosäure Alanin (Ala) gegen Glutaminsäure (Glu) vermindert die Bindungsstärke zum Bindungsprotein um den Faktor 150 und erhöht die Bindungsstärke zum Rezeptor um den Faktor 3.



ketten im Inneren der Zelle auslösen. Interessanterweise kann CRF Gedächtnis und Angst sowohl verstärken als auch schwächen, je nachdem, an welche Rezeptoren einer Hirnregion es gebunden hat. Darüber hinaus wird CRF nicht nur an verschiedene Rezeptoren der Gehirnzellen gebunden, sondern auch an ein so genanntes CRF-Bindungsprotein. Dieses Protein bindet im menschlichen Gehirn etwa 50 Prozent des vorhandenen Signalmoleküls, und das mit größerer Festigkeit beziehungsweise Affinität als die erwähnten Rezeptoren. Noch haben die Wissenschaftler die biologische Funktion dieses Bindungsproteins nicht vollständig verstanden, aber es stellt ohne Zweifel ein pharmakologisch wichtiges Reservoir von CRF dar, das beispielsweise für die Verbesserung der Gedächtnisleistung benutzt werden könnte.

Um die durch die CRF-Rezeptoren vermittelten Gehirnfunktionen besser zu verstehen, versuchen die Wissenschaftler CRF-analoge Signalmoleküle herzustellen, die bevorzugt von einem der Rezeptoren oder aber dem Bindungsprotein gebunden werden. Bereits im

ABB.: MPI FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN

Jahr 1995 konnten Andreas Rühmann, Ines Bonk und Joachim Spiess aus der Abteilung Molekulare Neuroendokrinologie des Göttinger Max-Planck-Instituts für experimentelle Medizin in Zusammenarbeit mit Chijun Lin und Michael Rosenfeld vom Howard Hughes Institute in San Diego einen solchen selektiv bindenden Hemmstoff, das Peptid Anti-Sauvagine-30, erzeugen. In ihrer jüngsten Veröffentlichung in *PNAS* haben Wissenschaftler derselben Abteilung – Klaus Eckart, Olaf Jahn, Jelena Radulovic, Hossein Tezval, Lars van Werven und Joachim Spiess – nun gezeigt, dass der Austausch einer einzigen Aminosäure im CRF-Molekül darüber entscheidet, ob CRF an sein Bindungsprotein gebunden wird oder nicht. Wird die Aminosäure Alanin gegen die Aminosäure Glutaminsäure ausge-

tauscht, so wird das Molekül nicht mehr an das Bindungsprotein, sondern lediglich an den CRF-Rezeptor gebunden. Damit halten die Wissenschaftler sozusagen einen molekularen Schalter in den Händen, mit dem sie die Bindungseigenschaften des Signalmoleküls gezielt verändern können. Der Aminosäureaustausch findet in einem schraubenförmig gewundenen Bereich des CRF-Moleküls statt, der sehr wasserabstoßend ist. Den Göttinger Wissenschaftlern ist es bereits gelungen, diesen wissenschaftlichen Befund bei der Entwicklung von Hemmstoffen umzusetzen: Sie veränderten einen Hemmstoff, das Astressin, der wegen seiner geringen Löslichkeit bisher nur begrenzt in Tierversuchen eingesetzt werden konnte und der eine schwache Bindung an das CRF-Bindungsprotein zeigte, durch die Einführung der „Schalteraminosäure“ Glutaminsäure. Dadurch erhöhte sich die Bindungsfestigkeit an den CRF-Rezeptor, während die Fähigkeit, an das Bindungsprotein zu binden, verloren ging. Zugleich wurde durch diese Veränderungen die Wasserlöslichkeit des sauren Astressins so gesteigert, dass es im Tierversuch wirksam werden konnte – Angstreaktionen bei Mäusen ließen sich mit saurem Astressin jetzt ohne Schwierigkeiten unterdrücken. Zur Zeit arbeiten die Wissenschaftler des Göttinger Max-Planck-Instituts an Hemmstoffen mit größerer Selektivität für Untergruppen des CRF-Rezeptors. ●



@ Weitere Informationen erhalten Sie von:
JOACHIM SPIESS
 Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen
 Tel.: 0551/3899-258
 Fax: 0551/3899-359
 E-Mail: Spiess@mail.em.mpg.de