



FORSCHUNG aktuell



INFEKTIONS BIOLOGIE

Wer hat wen gefressen?

Es kann eine chronische Gastritis auslösen, Magengeschwüre und im schlimmsten Fall sogar Magenkrebs – das Bakterium *Helicobacter pylori*. Die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit diesem Keim infiziert und offenbar litten auch schon unsere Vorfahren darunter. In den Mägen von Großkatzen, wie Löwen, Tigern oder Geparden findet man eine eng verwandte Spezies: *Helicobacter acinonychis*. Dieses Bakterium könnte möglicherweise auf den Menschen übersprungen sein – oder war es umgekehrt? Wissenschaftler des Max-Planck-

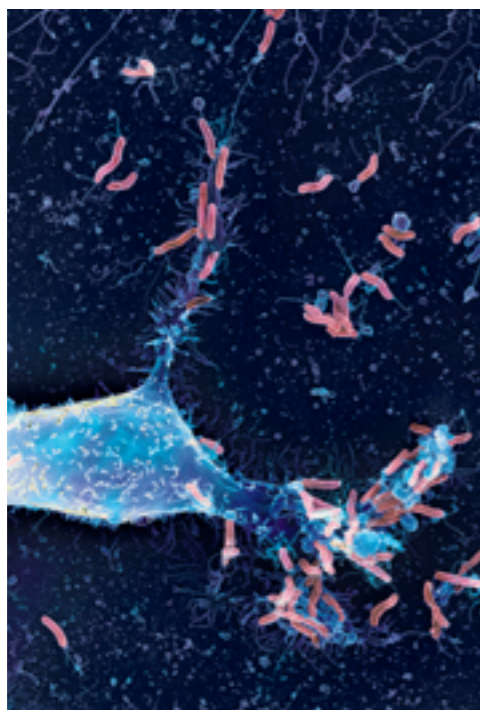
Foto: OkePia

Instituts für Infektionsbiologie in Berlin und von der Pennsylvania State University sind dieser Frage nachgegangen und haben dabei die molekulare Basis für einen solchen Wirtssprung entschlüsselt (PLOS GENETICS, Juli 2006).

Eine Vielzahl von Wirbeltieren dient verschiedenen *Helicobacter*-Arten als Wirtsorganismus. Dies ist möglicherweise das Ergebnis einer lang andauernden Koevolution von Mikrobe und Wirt. Seit wann sich *H. pylori* allerdings in den Mägen von Menschen festgesetzt hat, wird nach wie vor sehr

Wohl bekomms! Großkatzen wie Löwen tragen in ihren Mägen das Bakterium *Helicobacter acinonychis*. Jetzt fanden Max-Planck-Forscher, dass der Erreger vor etwa 200 000 Jahren vom Menschen in die Tiere gelangte – Beispiel für einen erfolgreichen Wirtssprung.

Jeder zweite Mensch trägt heute *Helicobacter pylori* im Magen. Die Bakterien nehmen aus der Zellmembran Cholesterin auf, das sie chemisch verändern. Auf diese Weise entgehen sie einer Reaktion des Immunsystems.



kontrovers diskutiert. Eine Möglichkeit wäre, dass das Bakterium vor noch nicht allzu langer Zeit von domestizierten Tieren übersprungen ist.

Mit der Haustierhaltung begann der Mensch vor etwa 10 000 Jahren im Neolithikum. *H. pylori* wäre somit erst seit weniger als 10 000 Jahren ein Begleiter des Menschen. Andererseits konnte das Bakterium bei Indianern in Nord- und Südamerika isoliert werden, was dafür spricht, dass *H. pylori* die Menschen bei ihrer Wanderung über die Beringstraße begleitet hat, die vor der neolithischen Periode erfolgte. Auch die Populationsgenetik von *H. pylori* spiegelt die frühmenschlichen Wanderbewegungen wider und legt somit den Schluss nahe, dass das Bakterium schon sehr früh – lange bevor der moderne Mensch aus Afrika kam – mit dem Menschen assoziiert war.

Es gibt eine nah verwandte Spezies von *H. pylori*, die die Mägen von Großkatzen wie Löwen, Tigern und Geparden besiedelt: *Helicobacter acinonychis*. Die Wissenschaftler spekulieren daher, ob *H. pylori* möglicherweise das Ergebnis eines Wirtssprungs von einer Großkatze auf den Menschen gewesen ist, die in der afrikanischen Savanne aufeinander getroffen sind. Fragt sich nur, wer dann wen gefressen hat.

Um das zu beantworten, haben die Teams um Mark Achtman vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und Stephan Schuster, der vom Tübinger Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie kommt und heute an der Pennsylvania State University forscht, das Genom von *H. acinonychis* sequenziert und mit dem von *H. pylori* verglichen.

Da sich das Kerngenom beider Arten sehr stark ähnelt, haben die Wissenschaftler ihr Augenmerk

auf die genomischen Unterschiede gelegt, die möglicherweise für einen Wirtssprung eine Rolle spielen. So könnten bestimmte Genprodukte, die nach einem Wirtssprung funktional überflüssig geworden sind, inaktiviert werden oder ganz verloren gehen. Im Zuge eines horizontalen Gentransfers könnte das Bakterium auch neue Gene aufgenommen haben, die den Wirtssprung auslösen oder zumindest erleichtern. In beiden Fällen sollte das Fehlen oder aber das Vorhandensein von bestimmten Genen einzig in der neu evolvierten Art auftreten.

Also machten sich die Forscher auf die Suche nach spezifisch inaktivierten sowie neuen Genen im Genom von *H. acinonychis*. Tatsächlich finden sich dort eine Reihe inaktivierter Gene – zehnmal mehr als bei *H. pylori*. Sie sind in erster Linie fragmentiert und haben deshalb ihre eigentliche Funktion verloren. Auch neue Gene, die offenbar durch horizontalen Gentransfer von einem Bakterium zum anderen gelangt sind, haben die Infektionsbiologen entdeckt. Aus allen diesen Resultaten schlossen sie, dass der Erreger vor etwa 200 000 Jahren vom Menschen in die Großkatze gelangte – der Frühmensch in Afrika war also offenbar ein gefundenes Fressen.

Tatsächlich muss das Mahl der Großkatze aber schlecht bekommen sein, da sie sich damit auch das Bakterium einverleibt hat. Und sie wird es so schnell auch nicht wieder los: *H. acinonychis* hat sich mittlerweile so gut an seinen Wirt angepasst, dass es sich im Labor kaum noch bei Mäusen kolonisieren lässt und natürlicherweise keinen anderen Wirtsorganismus infiziert.

Nun führt nur in sehr wenigen Fällen eine solche Übertragung auch zu einem echten Wirtssprung. Denn in der Regel ist die Weitergabe zwischen den Individuen des neuen Wirts sehr ineffektiv. Die Übertragung, die schließlich zur Entwicklung von *H. acinonychis* führte, war deshalb erfolgreich, weil sich das Bakterium durch den Import neuer Gene und durch die Inaktivierung anderer Gene an den neuen Wirt (die Großkatze) anpassen konnte. So stellten die Wissenschaftler fest, dass vor allem Gene importiert und fragmentiert worden sind, die mit Änderungen der bakteriellen Zelloberfläche in Verbindung stehen. „Möglicherweise sind auf diese Weise Zielstrukturen an der Zelloberfläche eliminiert worden, die Angriffspunkte für die Immunabwehr des Wirts waren, oder neue Andockstellen als Anpassung an den neuen Wirt geschaffen worden“, erklärt Mark Achtman.

Diese Ergebnisse werfen ein Licht auf die molekularen Ereignisse, die es einem Bakterium erlauben, sich an einen neuen Wirt anzupassen. Sie zeigen, dass es tatsächlich nur einiger weniger genetischer Veränderungen bedarf, um einen Wirtssprung erfolgreich zu machen. Darüber hinaus ist *H. acinonychis* eines der wenigen Beispiele für einen Wirtssprung vom Menschen auf ein Tier. ●

④ Weitere Informationen erhalten Sie von:
PROF. DR. MARK ACHTMAN
 Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin
 Tel.: +49 30 28460-751
 Fax: +49 30 28460-401
 E-Mail: achtman@mpiib-berlin.mpg.de

BIOANORGANISCHE CHEMIE

Im Rotlicht wird Eisen spendabel

Eisen kann mehr, als ihm Chemiker bislang zugetraut haben. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für bioorganische Chemie in Mülheim an der Ruhr haben jetzt eine Verbindung künstlich hergestellt, in deren Zentrum ein Eisenatom besonderer Art sitzt. Dieses Eisenatom hat sechs seiner acht äußeren Elektronen abgegeben. Gewöhnlich trennt es sich nur von zwei oder drei Elektronen und kommt in diesen Oxidationsstufen auch in vielen Mineralien und Proteinen, wie dem roten Blutfarbstoff, vor. Der neue Komplex mit dem freigiebigem Eisen könnte dazu beitragen, dass Wissenschaftler in Zukunft enzymatische Prozesse besser verstehen. (SCIENCE, 1. Juni 2006)

Eisenmangel macht schlapp und müde. Nicht nur weil am Eisen des Hämoglobins der Sauerstoff anker, während ihn die roten Blutkörperchen in die Zellen transportieren. Eisenatome mischen auch bei der Zellatmung mit. Und ein Enzym mit einem Eisenkern baut in der Leber organischen Müll ab, der sich im Körper gesammelt hat. Dieses Enzym nennen Biochemiker P450. Wie es genau funktioniert, wissen sie noch nicht. Sie nehmen an, dass Eisen in seinem Zentrum könnte auch ungewöhnlich hohe Oxidationsstufen annehmen; als Oxidationsstufe bezeichnen Chemiker die Zahl der Elektronen, die ein Atom in einer Verbindung an seine Partner abgibt. Doch diese Vermutung blieb spekulativ. Denn bisher war unklar, ob Eisen überhaupt in einer Umgebung, die der des aktiven Zentrums im Enzym ähnelt, so hohe Oxidationsstufen erreichen kann.

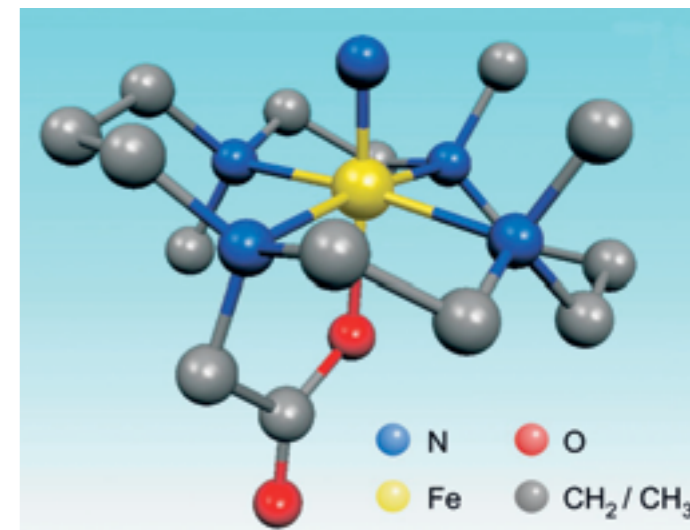
„Wir haben jetzt einen weiteren Beleg geliefert, dass Eisen dazu in der Lage ist“, sagt Karl Wieghardt. Der Direktor des Mülheimer Instituts leitet die Gruppe um den Humboldt-Stipendiaten John F. Berry, die die außergewöhnliche Verbindung hergestellt hat. Die Chemiker haben Eisen in einer Komplexverbindung, die Biomolekülen mit einem Eisenkern ähnelt, in die sechste Oxidationsstufe gezwungen. Eisen in dieser Stufe kennen Chemiker bislang nur aus einer einzigen Verbindung, einem sogenannten Ferrat-Ion.

In diese Verbindung bringen sie das Eisen jedoch nur unter großem Zwang. Entsprechend instabil ist das Ferrat und holt sich von anderen Stoffen gerne wieder Elektronen zurück, bis das Eisen seine stabile zwei- oder dreiwertige Form wiedergewonnen hat. Ähnliches gilt für Eisen in der vierten und fünften Oxidationsstufe, die Wissenschaftler sprechen auch von vier- oder fünfwertigem Eisen.

Die neue sechswertige Verbindung haben die Chemiker hergestellt, indem sie einem dreiwertigen

gen Eisen in zwei Schritten drei Elektronen entlockt haben. Ausgangspunkt war eine Verbindung, in der das Eisen in einen Ring aus Stickstoff und Kohlenstoff eingebettet ist und zusätzlich von einem reaktiven Stickstoffrest und einem Sauerstoffatom in die Zange genommen wird.

Nun zwangen die Wissenschaftler das Eisen zunächst elektrochemisch in die vierte Oxida-



Die Struktur des neuartigen Eisenkomplexes: Das Eisen (gelb) sitzt im Zentrum des oktaedrischen Komplexes. Sauerstoffatome sind rot eingefärbt, Stickstoffatome blau. Vier Stickstoffatome sind Teil eines Rings; ein weiteres am oberen Rand ist durch eine Dreifachbindung mit dem Eisen verbunden, die sich in der fotochemischen Reaktion bildet.

tionsstufe: Indem sie an eine Lösung der Verbindung eine elektrische Spannung anlegten, saugten sie aus dem Metall ein Elektron ab. Im zweiten Schritt bestrahlten sie die Lösung mit rotem Licht und leiteten so eine Reaktion ein, bei der das Eisen zwei weitere Elektronen abgeben musste. Allerdings war auch die neue Verbindung nur bei rund 200 Grad unter Null über längere Zeit stabil.

„Wir werden nun untersuchen, welche Rolle eine solche Verbindung in der Biochemie spielen könnte“, sagt Wieghardt. Ferrat, die bislang bekannte sechswertige Eisenverbindung, ist viel zu aggressiv, als dass sie in biologischen Prozessen mitspielen könnte. Sie würde wahllos alle organischen Verbindungen zerstören. „Das ist, als würden Sie auf die Verbindungen mit einem Vorschlaghammer hauen“, sagt Karl Wieghardt. Er und seine Mitarbeiter hoffen nun, dass die neue Verbindung nur bestimmte Verbindungen aufbricht. Das könnten auch organische Chemiker ausnutzen, die immer Oxidationsmittel suchen, die nur an ausgewählten Stellen ihrer Moleküle eingreifen. ●

④ Weitere Informationen erhalten Sie von:
PROF. KARL WIEGHARDT
 Max-Planck-Institut für bioorganische Chemie, Mülheim an der Ruhr
 Tel.: +49 208 306-3609
 Fax: +49 208 306-3952
 E-Mail: wieghardt@mpi-muelheim.mpg.de

MOLEKULARBIOLOGIE

Neue Therapie für Tuberkulose

Die Tuberkulose ist bis heute eine der tödlichsten Gefahren für die globale Gesundheit. Jahr für Jahr fordert diese vom Mikroorganismus *Mycobacterium tuberculosis* verursachte Krankheit rund zwei Millionen Todesopfer. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist infiziert und immer mehr Stämme des Bakteriums entwickeln eine Resistenz gegen vorhandene Medikamente. Forscher der Außenstelle des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie in Hamburg und des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin haben nun die Struktur eines Proteins entschlüsselt, welches das Überleben des Bakteriums in menschlichen Zellen sichert. Das Strukturmodell des Moleküls zeigt mögliche Ansatzpunkte für neue Antibiotika auf. (PNAS ONLINE, 29. Mai 2006)

Gefährlich ist *M. tuberculosis*, weil es sich in den Immunzellen des menschlichen Körpers versteckt hält und dort überdauert. „Sein Überleben wird durch die Aktivität von Schlüsselmolekülen gesichert“, sagt der Leiter des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) in Hamburg, Matthias Wilmanns. Viele dieser Schlüsselmoleküle sind Proteine. „Wir untersuchen daher die Funktionen von Tuberkuloseproteinen und bestimmen ihre atomaren Strukturen, um mögliche Schwachstellen und neue Hemmstoffe zu finden.“

Zu den lebenswichtigen Proteinen des Bakteriums zählt LipB. Es aktiviert Zellmaschinerien, die dem Bakterium als Stoffwechselmotoren dienen. Die Forschungsabteilung von Stefan Kaufmann, Direktor am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, hat sich auf die Biologie der Infektion mit *M. tuberculosis* und dessen Überlebensstrategien in Immunzellen spezialisiert. Dabei kamen die Forscher einer erhöhten Aktivität von LipB in akut infizierten Zellen auf die Spur – insbesondere bei Patienten, die mit Formen des Bakteriums infiziert waren, die bereits gegen zahlreiche Wirkstoffe eine Resistenz entwickelt hatten.

„In diesen Zellen beobachten wir eine im Vergleich zu anderen Zellen 70-fach erhöhte Produktion von LipB – ein deutlicher Hinweis darauf, dass das Protein an der Krankheitsentstehung beteiligt ist“, sagt Kaufmann. „Dadurch wird es zu einem besonders interessanten An-

griffspunkt, wo traditionelle Wirkstoffe keine Wirkung mehr zeigen.“

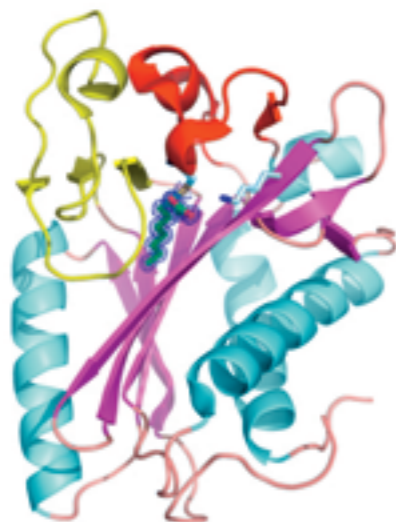
Ein Strukturmodell des Proteins – eine Art technisches Diagramm seines Bauplans – gab wichtige Hinweise auf seine Wirkungsmechanismen. Qingjun Ma aus Wilmanns Team hat LipB gereinigt und kristallisiert. An den Synchrotronstrahlungsquellen des EMBL in Hamburg auf dem Gelände des Deutschen Elektronensynchrotrons fertigte er eine atomare Karte der Struktur des Proteins an. Die Funktion des Enzyms ließ sich durch ein hochaufgelöstes Bild des aktiven Bereichs von LipB bestimmen. In Zusammenarbeit mit der Zentralen Einheit Proteomik am EMBL Heidelberg und Forschern der University of Illinois in den USA entdeckte die Gruppe aus Hamburg, wie LipB spezifische Fettsäuren an andere Proteine bindet.

„LipB liefert uns einen vielversprechenden Angriffspunkt für Medikamente“, erläutert Wilmanns, „weil es einem für den Tuberkulose-Erreger lebenswichtigen Signalweg angehört.“ Im Unterschied zu anderen Lebewesen verfüge *M. tuberculosis* über keinerlei Ausweichmechanismen, welche die Rolle von LipB übernehmen könnten. Ein Inhibitor, der den Signalweg des Bakteriums – er wird durch LipB gesteuert – blockiert, würde daher zentrale Prozesse lahmlegen, ohne die das Bakterium nicht überleben oder sich vermehren

könnte: „Eine sehr effektive Strategie für einen Wirkstoff“, so Wilmanns.

Die Wissenschaftler wollen nun nach Verbindungen suchen, die diese Rolle übernehmen können. Parallel setzen sie ihre Suche nach weiteren potenziellen Zielproteinen für Medikamente fort. So konzentrieren sich Matthias Wilmanns und seine Kollegen in ihrer Arbeit auf die Strukturen von Molekülen, die *M. tuberculosis* im Ruhestadium halten und ebenfalls als mögliche Angriffspunkte für Arzneimittel in Frage kommen.

In den vergangenen drei Jahren hat EMBL als Koordinator eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten „*M. tuberculosis*-Strukturproteomik“-Konsortiums hochaufgelöste Bilder von mehr als 30 Proteinen hergestellt. „Im Kampf gegen zahlreiche andere Krankheiten hat sich die auf Strukturmodellen basierende Arzneimittelforschung als großer Erfolg erwiesen. Diese Instrumente wenden wir nun auf die Tuberkulose-Erreger an“, sagt Wilmanns. ●



Vereinfachte atomare Struktur des Proteins LipB, eines lebenswichtigen Proteins für *M. tuberculosis*, hier mit gebundenem Lipidinhäbitor.

Foto: EMBL Hamburg - Qingjun Ma

④ Weitere Informationen erhalten Sie von: DR. SABINE ENGLISH (PRESSESTELLE) Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin Tel.: +49 30 28460-142 Fax: +49 30 28460-141 E-Mail: english@mpiib-berlin.mpg.de

ASTRONOMIE

Kaltes Gas in filigranen Armen

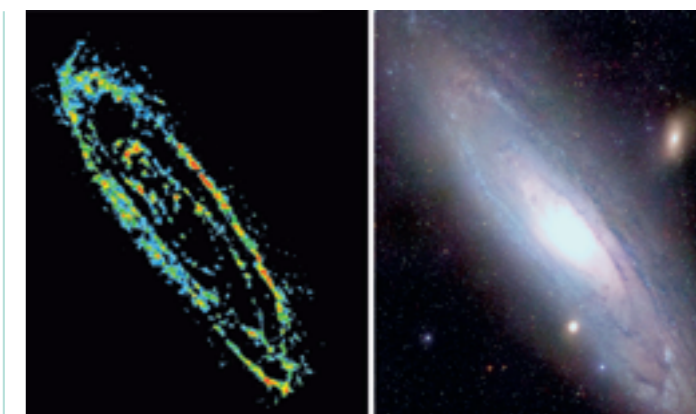
Tief ins Innere der Andromedagalaxie ist ein deutsch-französisches Astronometeam vorgedrungen. Mit einem 30-Meter-Teleskop, das auf dem 2970 Meter hohen Pico Veleta bei Granada steht, haben Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Radioastronomie in Bonn und des Institut de Radioastronomie Millimétrique (IRAM) in Grenoble eine neue Radiokarte unserer Nachbarmilchstraße erstellt. Sie zeigt, wo in der rund 2,5 Millionen Lichtjahre entfernten Andromedagalaxie kaltes Gas vorkommt, das Baumaterial für die Entstehung neuer Sterne. Außerdem lässt sich die Bewegung dieses Gases erkennen. Mit mehr als 800 Stunden Beobachtungszeit war das Projekt eines der umfangreichsten in der Geschichte der Millimeter-Radioastronomie. (ASTRONOMY & ASTROPHYSICS, Vol. 453 No. 2, July II 2006)

Die Geburtsstätten der Sterne liegen in kalten Gaswolken mit Temperaturen von unter minus 220 Grad Celsius. Solche kosmischen Brutnester bestehen vor allem aus molekularem Wasserstoff. Er sendet Strahlung im Infraroten aus, die sich mit Teleskopen auf der Erde nur schwer nachweisen lässt, weil die Atmosphäre das schwache Leuchten verschluckt.

Daher analysierten die Astronomen auch das Molekül Kohlenmonoxid (CO). Dieses kommt zwar viel seltener vor, tritt aber fast immer zusammen mit Wasserstoff auf. Kohlenmonoxid hat eine Reihe von gut sichtbaren Spektrallinien und gilt als Indikator für günstige Bedingungen, unter denen neue Sterne und Planeten entstehen können.

Seit langem untersuchen Forscher die Häufigkeit von Kohlenmonoxid in unserem Milchstraßensystem. Viele Fragen sind dabei noch offen: Wie entsteht das stellare Baumaterial? Stammt das Gas aus einem Vorrat aus der Frühzeit der Galaxis oder kann es sich aus dem wärmeren atomaren Gas bilden? Kollabiert eine Gaswolke spontan, oder braucht sie einen Anstoß von außen? Da wir uns inmitten der Scheibe unserer Galaxis befinden, fällt es schwer, die Übersicht zu behalten. Ein Blick von außen tut not – und dabei leistet die Andromedagalaxie wichtige Nachbarschaftshilfe.

Das Sternsystem mit der Katalognummer M 31 im Bild Andromeda besteht – wie unsere Galaxis auch – aus vielen hundert Milliarden Sternen. Mit etwa 2,5 Millionen Lichtjahren Entfernung ist M 31 die uns nächst gelegene Spiralgalaxie. Am Nachthimmel erscheint sie schon dem bloßen Auge als diffuses Wölkchen. Im Jahr 1995 begannen Radioastronomen aus Bonn und Grenoble mit dem ehrgeizigen Projekt, die komplette Andromedagalaxie in der Kohlenmonoxidlinie mit



dem 30-Meter-Teleskop auf dem Pico Veleta bei Granada zu kartieren.

Nun haben die Astronomen die Karte der Verteilung des kalten Gases veröffentlicht. Sie enthält neue spannende Eigenheiten unseres kosmischen Nachbarn: Das kalte Gas in der Andromedagalaxie konzentriert sich in filigranen Spiralarmen, die auffälligsten sind zwischen 25 000 und 40 000 Lichtjahren vom Zentrum entfernt. Weiter innen, wo die Hauptmasse der alten Sterne liegt, treten die Spiralarme viel schwächer hervor, weiter außen fehlen sie nahezu ganz.

Die Karte der Geschwindigkeiten der Gasbewegung liefert die Momentaufnahme eines gigantischen Feuerrads: Auf der einen Seite bewegt sich das Gas mit rund 500 Kilometern pro Sekunde auf uns zu, auf der gegenüberliegenden Seite nur mit 100 Kilometern pro Sekunde von uns weg. Zwei Geschwindigkeiten addieren sich hier: Insgesamt bewegt sich M 31 mit rund 300 Kilometern pro Sekunde auf uns zu und wird in etwa zwei Milliarden Jahren sehr nah an der Milchstraße vorbeiziehen oder sogar mit ihr kollidieren. Die Andromedagalaxie rotiert um ihre zentrale Achse. Da die Gaswolken auf den inneren Umlaufbahnen einen kürzeren Weg zurücklegen als die weiter außen gelegenen, überholen sie die äußeren Gaswolken und erzeugen damit Spiralstrukturen.

Die innere Ringzone – und damit die „Geburtszone“ für neue Sterne – in unserer eigenen Galaxis ist kleiner als die von M 31, sie reicht von etwa 10 000 bis 20 000 Lichtjahren Entfernung vom Zentrum. Trotzdem ist die Gesamtmasse an kaltem Gas in unserer Milchstraße viel größer als in M 31. Da alle Galaxien etwa gleich alt sind, muss unser System sparsamer mit dem Rohstoff für Sterne umgegangen sein. In der Andromedagalaxie dagegen weisen die vielen alten Sterne im Zentralbereich auf eine helle Vergangenheit hin, in der die Sternbildungsrate viel höher war als heute. Jetzt ist dort fast das gesamte Gas verbraucht und die Sternproduktion zum Erliegen gekommen. ●

Rotierende Ringe: Die linke Aufnahme zeigt die Geschwindigkeitsverteilung des molekularen Gases (CO) in der Andromedagalaxie; auf dem rechten Bild ist das etwa 2,5 Millionen Lichtjahre entfernte Sternensystem im sichtbaren Licht zu sehen.

④ Weitere Informationen erhalten Sie von: DR. ELLY BERKHUIJSEN Max-Planck-Institut für Radioastronomie, Bonn Tel.: +49 228 525-313 Fax: +49 228 525-436 E-Mail: p047ely@mpifr-bonn.mpg.de

Foto: NIETEN ET AL. / TAUBENBERG OBSERVATORIUM

NEUROPHYSIOLOGIE

Das Mosaik der Töne im Gehirn

Das Gehirn filtert, was wir hören. Das gelingt ihm unter anderem deshalb, weil einzelne Gruppen seiner Neuronen nur auf bestimmte Frequenzen reagieren. Neurobiologen des Max-Planck-Instituts für biologische Kybernetik in Tübingen haben jetzt Gehirne von Makaken mithilfe der hochauflösenden funktionellen Kernspintomografie untersucht und für einige Hörbereiche des Denkkorgans eine Frequenzkarte erstellt. Dabei haben die Forscher neuronale Felder identifiziert, die im Gehirn entweder durch einzelne Frequenzen oder durch Frequenzgemische aktiviert werden. Die Gehirnstruktur von Makaken ist der des Menschen sehr ähnlich, sodass sich ein Großteil der Erkenntnisse übertragen lässt. (PLoS Biology, 20. Juni 2006)



Das Hirnareal, mit dem Makaken Schall verarbeiten, gleicht einem Mosaik mit einzelnen Feldern. Max-Planck-Forscher haben mit der funktionellen Kernspintomografie charakterisiert, wie sich das Frequenzspektrum über jedes einzelne dieser Felder verteilt.

Ob in einer Fabrikhalle, in der ratternde Maschinen Krach machen, oder bei einer Party, auf der Musik und Menschen durcheinander lärmen: Wenn wir uns unterhalten, können wir die Stimme des Gesprächspartners dennoch aus der Geräuschkulisse herausfiltern. Denn was wir hören, entscheidet unser Gehirn. Wie es das bewerkstelligt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Inzwischen weiß man aber, dass bestimmte Gehirnareale dafür verantwortlich sind, jene Geräusche zu verarbeiten, die von der Gehörschnecke (Cochlea) im Innenohr aufgenommen werden. Dies geschieht Punkt für Punkt, ähnlich wie bei der Netzhaut der Augen. Für die Cochlea bedeutet das, dass verschiedene Frequenzen bestimmte Gruppen von Neuronen des so genannten auditorischen Kortex im Gehirn aktivieren. Man vermu-

tet, dass das Gehirn anschließend die Schallquellen bestimmten Frequenzen zuordnet. Welche Bereiche des Denkkorgans allerdings für einzelne Frequenzen zuständig sind, konnte bislang im Detail nur mit elektrophysiologischen und anatomischen Untersuchungen gezeigt werden – und das auch nur im Gehirn von Tieren, etwa von Makaken.

Nun haben Forscher die Gehirne von Makaken auch mit der hochauflösenden funktionellen Kernspintomografie untersucht. „Solche Aufnahmen des auditorischen Kortex von Affen gab es bislang nicht“, sagt Christopher Petkov, der die Untersuchungen am Tübinger Max-Planck-Institut leitete. „Wir haben diese Lücke jetzt geschlossen.“ Da die Gehirne von Mensch und Affe sehr ähnlich aufgebaut sind, lässt sich nun ein Großteil der gewonnenen Erkenntnisse übertragen. Insbesondere ist das Hörsystem bei beiden Spezies nahezu identisch.

Bei ihren Messungen haben die Tübinger Wissenschaftler eine so genannte Frequenzkarte des auditorischen Kortex der Affengehirne erstellt und damit herausgefunden, wo in einem Areal des auditorischen Kortex bestimmte Frequenzen verarbeitet werden. Der auditorische Kortex ist in einzelne Felder unterteilt, vier haben die Max-Planck-Forscher bei ihrer Studie zum ersten Mal kartieren können. Insgesamt sind nun elf Felder bekannt, die sich auf der Hirnoberfläche mosaikartig anordnen.

Bei der Anordnung ergibt sich ein periodisches Muster: Jedes Feld nimmt jede Frequenz wahr. Doch die Wahrnehmung, verteilt über ein einzelnes Feld, erfolgt unterschiedlich stark. An dem angrenzenden Feld erfolgt die lokale Aufnahme der Frequenzen genau umgekehrt, sodass sich über den auditorischen Kortex hinweg ein Auf und Ab der Tonhöhen ergibt, für die jeweils bestimmte Nerven zuständig sind. „Wahrscheinlich haben die einzelnen Felder dabei verschiedene Aufgaben“, sagt Christopher Petkov: „Die Unterschiede kennen wir aber noch nicht genau.“

Die Tübinger Neurophysiologen haben die Felder nun in zwei Gruppen eingeteilt, die jeweils für unterschiedliche Schallsignale zuständig sind. Drei dieser Felder, die eine Art Kern des auditorischen Kortex bilden, reagieren auf Töne einzelner Frequenzen. Die anderen acht, darunter auch die vier neu charakterisierten, sprechen eher auf Geräusche an, in denen sich verschiedene Frequenzen mischen. Diese Felder schließen sich wie ein Gürtel um die drei Kernfelder.

Mit ihrer Untersuchung und der neu erstellten Frequenzkarte können die Max-Planck-Forscher künftig besser studieren, wie sich das Gehirn in einer lauten Umgebung auf eine einzelne Schallquelle konzentriert.

Foto: Gopinath S. / WWW.PHOTOSAYS.NET / MPI FÜR BIOLOGISCHE KYBERNETIK

© Weitere Informationen erhalten Sie von:
CHRISTOPHER PETKOV
Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen
Tel.: + 49 7071 601-659
Fax: + 49 7071 601-652
E-Mail: chris.petkov@tuebingen.mpg.de

PSYCHIATRIE

Dem Depressionsgen auf der Spur

Wer an Depressionen leidet, der erlebt immer wieder Phasen von Traurigkeit und Schwermut. Bei Patienten mit unipolarer Depression wechseln solche emotionalen Tiefs mit Zeiten der Ausgewogenheit ab. Patienten mit bipolarer Depression erleben zusätzlich Phasen von Manie oder Hypomanie mit stark erhöhter freudiger Erregung bis zu Größenwahn und Verschwendungssucht. Dass beide Depressionsformen erblich sind, ist seit langem bekannt, aber eine gemeinsame genetische Grundlage galt bisher als ausgeschlossen. Wissenschaftler des Münchner Max-Planck-Instituts für Psychiatrie haben zusammen mit kanadischen Kollegen nun eine bestimmte Variante des P2RX7-Gens mit dem Auftreten der beiden unterschiedlichen Depressionsformen in Verbindung gebracht, was vollkommen neue Forschungs- und Therapieeröffnungen. (HUMAN MOLECULAR GENETICS, ADVANCE ONLINE PUBLICATION, 5. Juli 2006)

Die Ursachen der Depressionserkrankung sind bisher weitgehend unbekannt. Neben Auslösern wie psychosozialen Belastungen spielt die persönliche Veranlagung eine entscheidende Rolle. Bei bipolarer Depression geht man von einer Vererbung in 83 bis 93 Prozent der Fälle aus; bei unipolarer Depression schwanken die entsprechenden Zahlen zwischen 34 und 75 Prozent.

Das Team um Florian Holsboer, Direktor am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, untersuchte Gene von 1000 Patienten mit unipolarer Depression und einer etwa ebenso großen Kontrollgruppe. Die Studie der Wissenschaftler ergab, dass etwa

30 Prozent der Patienten mit Depression eine bestimmte Variation im Gen P2RX7 aufwiesen. Dabei ist ein einzelner Baustein dieses Gens – ein Nukleotid – verändert oder ausgetauscht. Das Risiko, an einer unipolaren Depression zu erkranken, erhöht sich um 40 Prozent, wenn diese Veränderung heterozygot vorliegt, sich also die mütterlicherseits und väterlicherseits vererbten Gensequenzen unterscheiden.

Zuvor hatten bereits die kanadischen Kollegen des CHUL Research Center und der Université Laval in Quebec 213 Patienten mit bipolarer Depression genetisch untersucht und ebenfalls einen Zusammenhang mit der P2RX7-Genvariante herausgefunden.

„Die identifizierte Assoziation der P2RX7-Nukleotidvariation mit der unipolaren Depression und der bipolaren Depression deutet darauf hin, dass verschiedene psychiatrische Erkrankungen gemeinsame genetische Ursachen haben“, sagt Bertram Müller-Myhsok, Forscher am Münchner Max-Planck-Institut für Psychiatrie.

Das Gen P2RX7 trägt die Bauanleitung für ein Protein in der Membran von Nervenzellen, die in verschiedenen Hirnregionen lokalisiert sind. Dabei handelt es sich um einen Kalzium leitenden Ionenkanal, der die Zellmembran durchspannt. Die gefundene Genvariante von P2RX7 verändert den intrazellulären – in das Innere der Zelle ragenden – Teil des Kanals und beeinflusst mit hoher Wahrscheinlichkeit dadurch seine Fähigkeit zur Interaktion mit anderen an der Signalübertragung im Gehirn beteiligten Molekülen.

P2RX7 bietet einen idealen Angriffspunkt für zukünftige Antidepressiva, da er als ein in der



... zu Tode betrübt: Depressionen zählen zu den großen Volkskrankheiten. Die jetzt gefundene Variante des Gens P2RX7 eröffnet neue Therapieeröffnungen für die Behandlung mit Medikamenten.

Membran sitzender Rezeptor direkt extrazellulär erreichbar ist. „Die Möglichkeit, genetisch bedingte Funktionsänderungen in Nervenzellen gezielt durch Medikamente korrigieren zu können, ist ein Neubeginn in der Depressionstherapie“, sagt daher Max-Planck-Direktor Florian Holsboer. „Wir haben dank der humangenetischen Befunde einen völlig neuartigen Wirkmechanismus für die nächste Generation von Antidepressiva entdeckt.“ Diese werden vor allem schneller klinisch wirken als die jetzt verfügbaren Medikamente, so die Hoffnung des Mediziners.

© Weitere Informationen erhalten Sie von:
DR. BARBARA MEYER
(PRESSESTELLE)
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
Tel.: +49 89 30622-616
Fax: +49 89 30622-348
E-Mail: bmeyer@mpipsykl.mpg.de
<http://goto.mpg.de/mpg/filme/2004/02/MassgeschneiderteMedikamente>

MOLEKULARE PHYSIOLOGIE

Neue Bibliothek der Naturstoffe

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen, etwa in der Diabetes- und der Antikrebsforschung, gelten Phosphatasen als aussichtsreicher Ansatzpunkt. Noch aber wissen die Forscher wenig über diese Enzyme, die zahlreiche Lebensprozesse regulieren. Und ebenso wenig kennen sie die für die Aktivität der Phosphatasen verantwortlichen Inhibitoren, mit denen die Phosphatase-Enzyme ein- oder ausgeschaltet werden können. Forscher des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie in Dortmund haben jetzt vier bisher unbekannte Klassen von Phosphatase-Inhibitoren entdeckt. Damit eröffnen sich neue Wege zum Verständnis der Aktivität von Phosphatase-Enzymen, die auch zu neuen Natursubstanzen für die Arzneimittelforschung führen könnten. (PNAS, EARLY EDITION, 26. Juni 2006)

chemische Reste nach dem Abbild der Natur entweder mit ihm in Verbindung gebracht (naturstoffabgeleitete Synthese), oder man nutzt in der so genannten Naturstoff inspirierten Synthese nicht den Naturstoff selbst, sondern nur einige seiner Kernstrukturen.

Wie wirksam dieses Prinzip ist, haben die Max-Planck-Forscher nun anhand von Phosphatasen belegt, die als Enzyme für den reibungslosen Ablauf zahlreicher Lebensprozesse verantwortlich sind. Obwohl diese Phosphatasen in den vergangenen Jahren durch die Krebs- und Diabetesforschung vermehrt in den Fokus der Pharmakologie gerückt sind, ist das Wissen über sie noch sehr begrenzt. Nun haben die Dortmunder Wissenschaftler mit BIOS vier neue Phosphatase-inhibitor-Enzyme identifiziert. Dafür haben sie mit dem Verfahren der naturstoffabgeleiteten

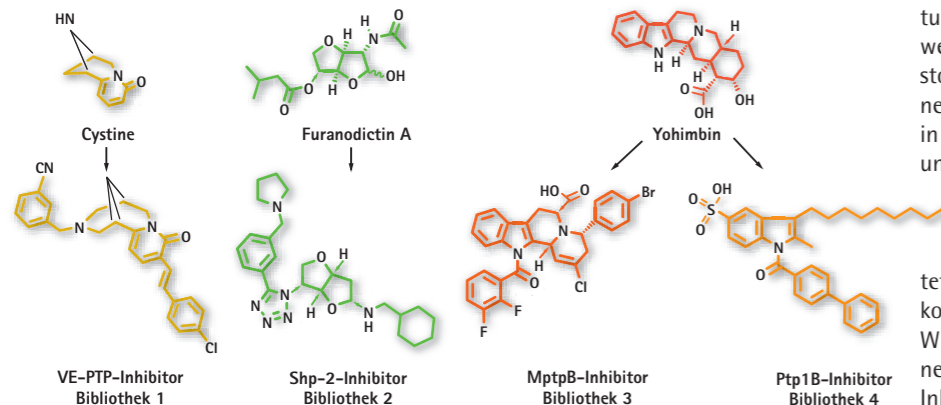
Synthese zunächst zwei Naturstoffbibliotheken sowie weitere 354 isolierte Naturstoffe mit sieben verschiedenen Phosphatase-Enzymen in Verbindung gebracht und untersucht, welche der Substanzen die Phosphatase-Enzyme aktivieren.

Jedes der sieben getesteten Phosphatase-Enzyme konnten die Max-Planck-Wissenschaftler durch einen neu entdeckten Naturstoff-Inhibitor aktivieren. Das Phosphatase-Enzym VE-PTP

gilt dabei als aussichtsreicher Ansatz für die Entwicklung von Krebsmedikamenten. Cdc25A greift in die Regulation des Zellzyklus ein und gilt ebenfalls als interessantes Ziel in der Krebstherapie. Die Phosphatase MptpB beeinflusst die Immunreaktion des Wirts bei einer Tuberkuloseinfektion. VHR deaktiviert die MAP-Kinasen in einer Aktivierungsschleife, die eine wichtige Rolle in Signalwegen spielt.

Die Hemmung der Phosphatase-Enzyme MptpB und Shp-2 erschließt neue Wege für die Suche nach Anti-Infektionsmedikamenten. Und schließlich spielt das Phosphatase-Enzym Ptp1B eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Diabetes Typ 2 und das metabolische Syndrom.

„Unsere Ergebnisse zeigen, wie erfolgreich das Konzept der biologisch orientierten Synthese für die gezielte Suche nach neuen Verbindungsklassen und für die Entwicklung neuartiger Therapeutika eingesetzt werden kann“, sagt Andrea Nören-Müller, wissenschaftliche Mitarbeiterin am BIOS-Projekt.



Einem Stammbaum gleicht die Klassifizierung der Phosphatase-Inhibitoren. Die Forscher modifizierten die Naturstoffe Cytisin und Furanodictin A derart, dass sie die Enzyme VE-PTP und Shp-2 im niedrigen, mikromolaren Bereich hemmen. Ausgehend vom komplexen Naturstoff Yohimbine wurden das Indolochinolizidin- und das Indol-Grundgerüst als Ausgangspunkte für die Bibliotheken 3 und 4 ausgewählt, die wiederum zu Inhibitoren der Phosphatase MptpB sowie zu Hemmstoffen von Ptp1B führten.

Naturstoffe sind als in lebenden Organismen erprobte Ausgangspunkte sehr gut geeignet für die Suche nach neuen Therapeutika. Sie entstehen durch Biosynthese und stellen somit durch die Evolution ausgewählte, chemische Strukturen dar, deren Eigenschaften an ihre jeweilige Funktion perfekt angepasst wurden. Im lebenden Organismus wirken sie meist im Verbund mit verschiedenen Proteinen.

Bei dem von den Dortmunder Wissenschaftlern entwickelten Prinzip der Biologie-Orientierten Synthese (BIOS) dienen Naturstoffe als Startpunkte für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Um die Naturstoffe an das jeweilige Enzym anzupassen, das von ihnen gesteuert werden soll, werden

GRAFIK: CHRISTOPH SCHNEIDER NACH VORLAGE DES MPI FÜR MOLEKULARE PHYSIOLOGIE

WEITERE INFORMATIONEN ERHALTEN SIE VON:
 ANDREA NÖREN-MÜLLER
 Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund
 Tel.: +49 231 133-2412
 Fax: +49 231 133-2499
 E-Mail: andrea.noeren@mpi-dortmund.mpg.de

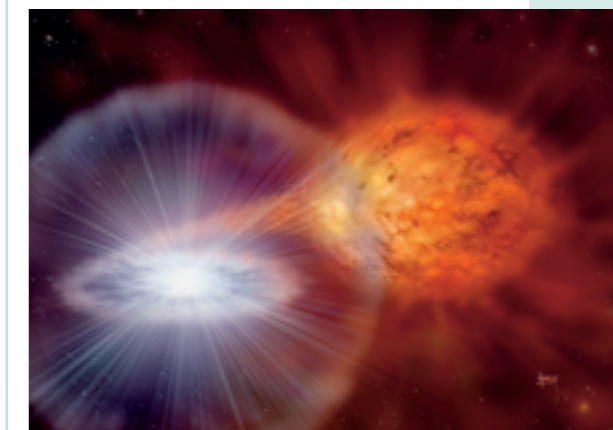
Panorama

MANCHE MAMMUTS WAREN BLOND, vermuten Wissenschaftler des Leipziger Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie und der Universität Leipzig. Ihnen war es gelungen, erstmals ein vollständiges Gen eines Mammuts zu rekonstruieren. Sie hatten dazu Fragmente dieses Gens aus 43 000 Jahre alten Mammutknochen isoliert und mittels einer neuen Technik vervielfältigt. Aus den Bruchstücken konnten die Forscher zwei Varianten (Allele) des fraglichen Gens sequenzieren. Wie sie fanden, handelte es sich um ein Gen, das bei Säugern und auch beim Menschen die Farbe der Haut und der Haare oder des Fells bestimmt: Der Funktionsverlust eines der beiden Allele führt beim Menschen zu heller Haut und roten Haaren – und dürfte sich bei Mammuts in einem grauen statt des üblichen schwarzen Fells geäußert haben. Funde solch blonder Mammuthaare im sibirischen Permafrost stützen diese Theorie. Vermutlich haben sich die Mammuts, ähnlich wie Eisbären, durch dieses helle Fell an die eiszeitlichen Bedingungen in der Arktis angepasst.

MEDIKAMENTE PER ROHRPOST in ihre Zielzellen zu schleusen und dort freizusetzen – dieser Vision sind Wissenschaftler des Potsdamer Max-Planck-Instituts für Kolloid- und Grenzflächenforschung und der Ludwig-Maximilians-Universität München einen guten Schritt näher gerückt: Sie verpackten eine fluoreszierende Substanz in winzige Kapseln, die aufgrund ihrer Konstruktion durch die Membran von Tumorzellen drangen und dann durch einen Infrarot-Laserpuls geöffnet werden konnten und ihren Inhalt freisetzen. Der Trick bestand darin, die Polymerhülle der Mikrokapseln mit Nanopartikeln aus Gold- und Silberatomen zu dotieren, die sich unter den Laserpulsen erhitzen und so die Kapseln aufschmelzen. Nach diesem Experiment an isolierten Tumorzellen kommt es jetzt darauf an, die Mikrokapseln so zu etikettieren, dass sie jeweils nur von ganz bestimmten Zielzellen erkannt und eingelassen werden.

ZUCKUNGEN EINER STERNLEICHE hat ein internationales Team, darunter Forscher des Bonner Max-Planck-Instituts für Radioastronomie, jetzt durch Zusammenschaltung mehrerer großer Radioteleskope auf der Erde genau analysiert. Es ging um ein Doppelsternsystem im Sternbild des Schlangenträgers, in dem ein Weißer Zwerg (ein ausgebrannter, etwa erdgroßer Stern hoher Dichte) auf einer engen Bahn um einen Roten Riesen läuft. Von dem Roten Riesen strömt dabei Materie auf die Oberfläche des Weißen Zwergs und sammelt sich dort an – und zwar so lange, bis es unter wachsendem Druck und steigenden Temperaturen zu einer Fusionsreaktion kommt. Der Weiße Zwerg, so geschehen im Februar 2006, leuchtet dann sehr hell auf und schleudert Gas mit einer Geschwindigkeit von mehreren tausend Kilometern pro

Sekunde ins All. Die Folgen dieses Ausbruchs konnten die Astronomen dank der weltweit zusammenschalteten Radioteleskope jetzt im Detail studieren: Die vom Weißen Zwerg ausgehende Explosionfront rast in die ausgedehnte Atmosphäre des Roten Riesen und erzeugt dort Stoßwellen, die Elektronen bis nahe an die Lichtgeschwindigkeit beschleunigen – und diese Elektronen erzeugen in Wechselwirkung mit dem Magnetfeld des Roten Riesen Synchrotron-Strahlung, die von den Radioteleskopen aufgefangen wird.



DAMIT KNOCHEN IN FORM KOMMEN, bedarf es eines komplexen Zusammenspiels zahlreicher Prozesse der Musterbildung und Differenzierung, die ihrerseits einer Vielzahl von steuernden Genen unterliegen. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie in Freiburg haben jetzt einen wichtigen molekularen Mitspieler in diesem verzweigten Netzwerk aufgespürt, der auf verschiedenen Ebenen in die Regie und Kontrolle der Knochen- und Skelettentwicklung eingreift. Es handelt sich um ein Protein, das im Zellkern agiert und dort die Expression einzelner Gene steuert, die ihrerseits für die Knochenbildung wichtig sind. Fällt dieses „Regie-Protein“ aus, so zeigten Experimente an Mäusen, kommt es zu so genannten craniofacialen Defekten: etwa zu einem verstümmelten Unterkiefer, zu verkürzten Nasenknochen oder Gaumenspalten.

CHRONISCHER STRESS ist ungesund – auch für Tiere, die in Städten leben. Dort müssen sie viele neue und potenziell stressige Situationen ertragen. Sie könnten daher unter den negativen Folgen des Stadtlebens leiden, sofern sie nicht ihre Stressantwort an diese Bedingungen angepasst haben. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Ornithologie in Andechs/Seewiesen haben jetzt nachgewiesen, dass in der Stadt geborene Amseln eine geringere hormonelle Stressantwort aufweisen als Amseln aus naturnahen Wäldern. Diese Reaktion hat vermutlich eine genetische Basis und ist das Resultat der urbanen Selektionsfaktoren, denen Stadtamseln ausgesetzt sind.

Knalleffekt im Sternbild Schlangenträger: Innerhalb des Doppelsternsystems RS Ophiuchi strömt Gas von dem Roten Riesen auf die Oberfläche des begleitenden Weißen Zwergs, wo es zur Explosion kommt.

WWW
 Mehr zu diesen Themen finden Sie unter www.maxplanck.de