

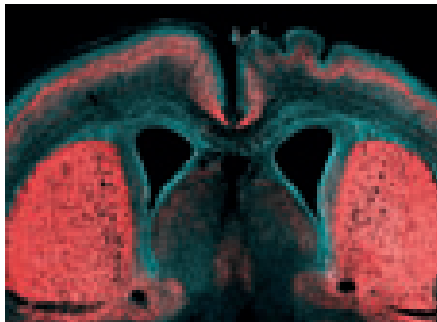
- Das menschliche Gehirn: der Beitrag des human-spezifischen Gens *ARHGAP11B*
- Kein Sex ohne Rhizobien
- Warum hat Metformin diesen scheußlichen metallischen Geschmack?

© Springer-Verlag 2015

## Gen in den Schlagzeilen

### Das menschliche Gehirn: der Beitrag des human-spezifischen Gens *ARHGAP11B*

■ Es ist eine immer wieder neue, spannende und letztlich nur unvollständig beantwortete Frage, worin denn das spezifisch Menschliche unseres Gehirns liege. Die Gruppen von Wieland Huttner aus Dresden hat dazu in freiwillig abgetriebenen (d. h. gesunden) menschlichen Föten der 12. und 13. Schwangerschaftswoche nach Genen gesucht, die in Gehirnregionen exprimiert werden, die für die Expansion des Neocortex verantwortlich sind, und für die es kein entsprechendes Gen der Maus gibt (Florio M et al., *Science* (2015) 347:1465–1470). Insgesamt haben die Autoren 56 human-spezifische Gene identifiziert, die vorzugsweise in der menschlichen basalen Radialglia exprimiert werden. Unter diesen Genen ragt das Gen *ARHGAP11B* wegen seiner besonderen Expressionsstärke heraus. Das Gen liegt auf dem Chromosom 15q13.2 und ist in der humanen Evolutionslinie nach der Trennung von den Schimpansen durch partielle Duplikation des *ARHGAP11A*-Gens entstanden; es kommt auch bei unseren nächsten Verwandten, den Neandertalern und Denisova-Menschen vor, wie



**Abb.:** Das humanspezifische Gen *ARHGAP11B* sorgt für ein großes Gehirn, u. a. für die Expansion des Neocortex. Unter dem Einfluss des Gens haben sich auf der rechten Hirnhälfte eines Mausembryos Faltungen in der Großhirnrinde gebildet. Zellkerne blau, tiefer liegende Nervenzellen rot. Bild: Wieland B. Huttner, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden.

Svante Pääbo und Mitarbeiter, die an der Studie beteiligt waren, zeigen konnten. Das *ARHGAP11A*-Gen codiert für ein RHO-GTPase-aktivierendes Protein; dem *ARHGAP11B* fehlt allerdings der 3'-Bereich des *ARHGAP11A*-Gens

(entsprechend 756 Aminosäuren); die verbliebenen 267 Aminosäuren haben allerdings keine RHO-GTPase-Aktivität. Um die Funktion von *ARHGAP11B* zu untersuchen, wurde entsprechende mRNA in das Gehirn von Maus-Embryonen injiziert. Die Ergebnisse zeigten eine Verstärkung der basalen Vorläuferzellen und eine Faltung des Neocortex der Maus.

→ Je tiefer wir in die vergleichende Genomforschung einsteigen, umso mehr human-spezifische Gene oder human-spezifische Mutationen in weiter verbreiteten Genen werden charakterisiert. Allein ihre funktionelle Analyse wird schwierig, weil natürlich die Aussagekraft von Untersuchungen solcher Gene in Modellorganismen wie Maus, Ratte oder Zebrafisch limitiert ist. Es wird interessant sein zu sehen, ob zukünftige (nicht-invasive) populationsgenetische Methoden Zusammenhänge zwischen Polymorphismen dieses Gens und Unterschieden in kognitiven Eigenschaften des Menschen herstellen können, ohne auf menschliche Föten zurückgreifen zu müssen.

Jochen Graw, Neuherberg ■

## Mikroorganismus in den Schlagzeilen

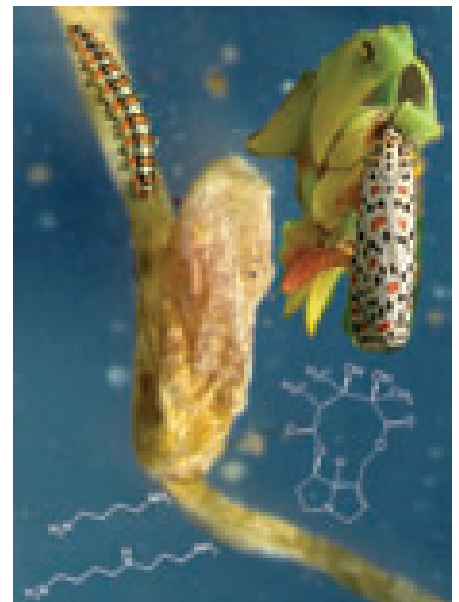
### Kein Sex ohne Rhizobien

■ Knöllchenbakterien – *Rhizobium* ist die Mikrobe des Jahres (BIOspektrum 2/15, S. 151 und 232) spielt für die natürliche Stickstoffversorgung der Leguminosen eine entscheidende Rolle. Nun hat eine Kieler Arbeitsgruppe entdeckt, dass die Symbiose manchen Hülsenfrüchtlern einen weiteren Vorteil verschafft (Irmer S et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (2015) 112:4164–4169). *Crotalaria spectabilis*, die afrikanische „Rasselschote“ (*rattlepods*), enthält wie viele ihrer rund 600 verwandten Arten ein giftiges Pyrrolizidin-Alkaloid (PA). Es bietet der Pflanze Schutz vor Fressfeinden und ruft bei Weidetieren Lebervergiftungen hervor. Der erstaunliche Befund ist, dass das Alkaloid in Wur-

zelknöllchen entsteht, die sich erst durch Besiedlung mit symbiotischen Rhizobien bilden.

Es war aufgefallen, dass *Crotalaria* nur dann nachweisbare PA-Mengen enthielt, wenn ihre Wurzeln Knöllchen trugen. Beimpfte man jahrelang im Labor kultivierte PA-freie *Crotalaria*-Pflanzen mit dem Knöllchenbakterium

**Abb.:** Die Wurzelknöllchen der afrikanischen Leguminose *Crotalaria spectabilis* synthetisieren Monocrotalin (Strukturformel rechts), ein Alkaloid, das Nematoden fern hält. Nur die Raupen des *Crotalaria*-Falters vertragen das Gift, speichern es und schützen sich, die Schmetterlinge und ihre Eier vor Fressfeinden. (Bild: Harald Engelhardt)



*Bradyrhizobium* aus einer verwandten Art, so entwickelten sie das typische Monocrotalin-Alkaloid. Die Konzentration in Wurzelknöllchen war dabei zehnfach höher als in Blättern. Den Forschern gelang es nachzuweisen, dass die transkribierte RNA des Schlüsselenzyms des ersten Syntheseschritts, die Homospermidin-Synthase (HSS), nur in Wurzelknöllchen vorkommt, das homologe Enzym Deoxyhyposin-Synthase (DHS) dagegen auch in den übrigen Pflanzenteilen. DHS überträgt eine Aminobutyl-Gruppe von Spermidin auf ein proteingebundenes Lysin, HSS auf ein Putrescinmolekül, woraus Homospermidin entsteht. Diese Reaktion und die Sequenz des aus Knöllchen isolierten Transkripts zeigten auch, dass es

sich um das pflanzliche Enzym handelt. Denn die strukturell verschiedene bakterielle HSS reagiert mit zwei Putrescin-Molekülen. Aber warum ist die PA-Bildung mit der Nodulation gekoppelt, wenn es sich um einen rein pflanzlichen Vorgang handelt? Die Autoren vermuten, dass mit dem Einzug der Rhizobien die Stickstoff-aufwändige Alkaloid-Synthese sichergestellt wird. Dafür spricht auch, dass die auskeimenden Samen ihr Monocrotalin abbauen und als N-Quelle nutzen, bis die heranwachsende Pflanze wieder eine Symbiose eingehen kann.

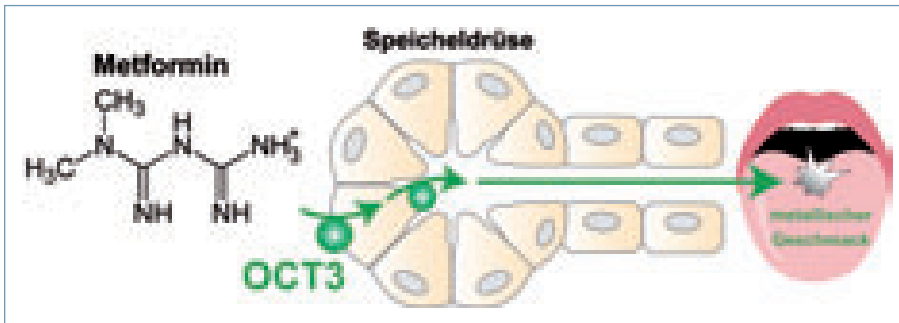
→ *Doch hier ist die Geschichte noch nicht zu Ende. Der Clou der Rhizobien-induzierten Giftsynthese liegt darin, dass die Raupe des Schmet-*

*terlings Utetheisa (Crotalaria-Falter) Crotalaria-Blätter gefahrlos verspeisen und das Alkaloid speichern kann. Es bleibt über die Metamorphose erhalten und schützt Raupe, Schmetterling und die bei der Befruchtung mit dem Alkaloid imprägnierten Eier vor dem Gefressenwerden. Deshalb sind die Utetheisa-Weibchen sehr wählerisch und lassen sich nur mit Männchen ein, die besonders viel des Alkaloids zu bieten haben und einen entsprechend animierenden Duft verströmen. Das schützende Gift ist hier nämlich Ausgangsstoff für ein Aphrodisiakum!*

**Harald Engelhardt, Martinsried** ■

## Arzneimittel in den Schlagzeilen

### Warum hat Metformin diesen scheußlichen metallischen Geschmack?



**Abb.:** Metformin wird über den organischen Kationentransporter OCT3 in den Speichel ausgeschieden und kann so metallische Geschmacksstörungen auslösen.

■ Metformin ist ein polarer kationischer Arzneistoff, der zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. Metformin erhöht die Insulinsensitivität von Organen und hat in klinischen Studien von allen untersuchten Antidiabetika den größten klinischen Erfolg. Aber es gibt da ein Problem: Viele Patienten klagen über einen unangenehmen metallischen Geschmack von Metformin, der auch nach dem Absetzen der Medikation länger anhält. Zwar ist diese unerwünschte Wirkung nicht lebensbedrohlich aber unangenehm, und sie verringert die Einnahmetreue (*compliance*) der Patienten. Bislang war die molekulare Ursache des metallischen Metformin-Geschmacks ungeklärt.

Da das Problem von großer klinisch-pharmakologischer Bedeutung ist, wundert es nicht, dass nun eine Arbeitsgruppe aus dem Institut für Pharmazie der University of Washington (Seattle) das Rätsel gelöst hat (Lee N et al., *J Biol Chem* (2014) 289:27055–27064): Speicheldrüsenzellen exprimieren sowohl an der basolateralen (dem Blut zugewandten) als auch der apikalen (der Mundhöhle zugewandten) Seite den *organic cation*-Transporter 3 (OCT3), der viele Substrate besitzt, u. a. eben auch Metformin. Über den OCT3 kommt es zu einer Anreicherung von Metformin im Speichel, und Metformin kann dann in der Zunge Geschmackrezeptoren aktivieren, die kationische Moleküle erkennen. In Mäusen mit geni-

schlen Knockout von *OCT3* wird Metformin nicht im Speichel konzentriert. Polymorphismen im *OCT3*-Gen mit entsprechend verringerter Transportaktivität könnten erklären, warum nicht alle Patienten nach Metformin metallischen Geschmack empfinden.

→ *Die Arbeit zeigt sehr schön auf, wie man durch Aufgreifen einer klinischen Beobachtung grundsätzliche (patho)physiologische Mechanismen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufklären kann. Wie könnte man nun den metallischen Geschmack von Metformin loswerden? Die pharmakologische Hemmung von OCT3 ist keine gute Idee, denn dieser Transporter wird in vielen Körperzellen exprimiert und hat wichtige physiologische Funktionen. Unerwünschte Wirkungen wären also vorprogrammiert. Ein rationaler Ansatz bestünde darin, dass Metformin-Molekül chemisch so zu modifizieren, dass es noch seine Insulin-sensitierende Wirkung behält, aber nicht mehr an den OCT3 bindet. Eine alternative Strategie zur Behandlung metallischen Geschmacks von Metformin könnte darin bestehen, die entsprechenden Geschmacksrezeptoren in der Zunge zu blockieren. Die hier diskutierte Arbeit hat auch für andere Arzneistoffe praktische Bedeutung, denn auch viele Tumorchemotherapeutika schmecken metallisch.*

**Roland Seifert, Hannover und Lutz Hein, Freiburg** ■