

Wo Düfte ihren Anfang

Der Sinnesphysiologe **Hanns Hatt** von der Ruhr-Universität Bochum ist einer der renommiertesten Riechforscher weltweit. In **G&G** schildert er die spannende Entdeckung der Riechrezeptoren in der Nase. Laut neuer Experimente gibt es diese Duftantennen sogar an ganz unerwarteten Orten im Körper – etwa in der Prostata und im Dickdarm.

VON HANNS HATT UND REGINE DEE

Mit jedem Atemzug erreichen uns rund um die Uhr Botschaften unserer Umgebung. Ob eine Rose oder ein verfaulte Fisch – die Nase registriert die Duftmoleküle und sendet entsprechende Informationen ans Gehirn weiter. Das passiert blitzschnell, denn es kann Leben retten: Wenn etwa ein Feuer ausbricht oder ein Essen verdorben ist, warnt uns der Geruchssinn meist früher als Augen und Ohren vor Unheil.

Doch was genau geschieht beim Riechen? Hierfür ist ein etwa fünf Quadratzentimeter großes Stück Schleimhaut ganz oben in der Nasenhöhle zuständig. Dort sind beim Menschen rund zehn Millionen spezialisierte Nervenzellen zu finden: die Riechsinneszellen, deren Fortsätze in den Riechkolben des Gehirns führen. Welche Prozesse in den Sinneszellen selbst ablaufen, war allerdings lange ein Rätsel.

Heute wissen wir, dass die Duftstoffe an Rezeptormoleküle in der Zellmembran der Riech-

sinneszellen binden. Nach jahrelangen Experimenten identifizierten die amerikanischen Forscher Linda Buck und Richard Axel an der Columbia University in New York 1991 die Gene, welche für die Riechrezeptoren kodieren. Für diese Entdeckung bekamen sie 2004 den Medizin-Nobelpreis.

Linda Buck hatte Psychologie und Mikrobiologie studiert und kam 1984 als junge Assistentin ins Labor von Richard Axel, einem Pionier der Molekularbiologie. Axel hatte sich bis dahin wissenschaftlich nicht mit dem Riechen beschäftigt, ließ sich aber von Bucks Konzept überzeugen, wie die Baupläne für die Riechrezeptoren zu finden sein könnten – und auf diesem Weg auch die lang gesuchten Rezeptoren selbst. Ihre Überlegung: Duftstoffe und ihre Rezeptoren könnten auf ähnliche Weise interagieren wie Hormone mit Hormonrezeptoren. Und deren Baupläne waren bereits bekannt.

Linda Buck suchte also Gene, die gewisse Ähnlichkeiten mit solchen für Hormonrezeptoren aufwiesen: Sieben Abschnitte in der DNA sollten für hydrophobe (Wasser abstoßende) Regionen im Rezeptorprotein kodieren – diese Bereiche sind charakteristisch für in der Zellmembran verankerte Proteine. Außerdem sollten die Rezeptoren wie jene für Hormone Bindungsstellen für so genannte G-Proteine besitzen, die ein eintreffendes Signal verstärken und innerhalb der Zelle weiterleiten. Wegen der großen Vielfalt von Düften ging Buck des Weiteren davon aus, dass es viele leicht unterschiedliche Baupläne für solche Rezeptoren geben müsste: eine »Genfamilie«.

nehmen

Die Arbeit glich der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen. Damals war noch von keinem einzigen Tier das Erbgut entschlüsselt; es gab keine Maschinen zur automatischen Genanalyse. Sämtliche DNA-Proben musste Linda Buck in mühevoller Handarbeit einzeln untersuchen!

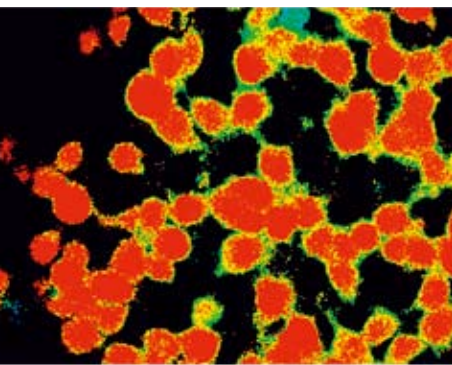
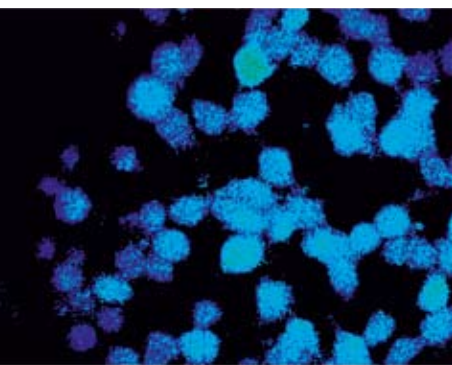
Jahrelang forschte sie vergeblich und war 1990 kurz davor, aufzugeben. Doch dann gelang der Durchbruch: Sie entdeckte eine riesige Genfamilie mit über 1000 Mitgliedern im Genom der Ratte, die alle postulierten Eigenschaften auf sich vereinten.

Aber sind diese Gene tatsächlich die Baupläne für die lange gesuchten Rezeptoren? Um den endgültigen Beweis anzutreten, galt es, das von einem der Gene kodierte Protein zu erzeugen und nachzuweisen, dass es Düfte erkennen kann. Ein spannender Wettlauf begann: Welchem Forscher würde das als Erstem gelingen?

Viele Labors weltweit nahmen daran teil, jedes mit einer etwas anderen Technik und mit Genen unterschiedlicher Tiere, doch anfangs allesamt ohne Erfolg. Es sollten noch mehrere Jahre vergehen, bis unser Team an der Ruhr-Universität Bochum – zeitgleich mit dem von Stuart Firestein von der Columbia University in New York – die ersten Riechrezeptoren identifizieren konnte. Das war 1998. Dabei hatten die amerikanischen Kollegen zunächst die Rezeptoren von Ratten ins Visier genommen, wir hingegen jene des Zebrafischs und des Menschen.

Inzwischen war bekannt, dass der Mensch zwar noch alle rund 1000 Riechrezeptorgene besitzt, die auch in Mäusen vorkommen, aber nur noch etwa 350 davon funktionsfähig sind –

DER SINN, DER NIE SCHLÄFT
Unser Riechorgan ist rund um
die Uhr empfangsbereit.
Während beispielsweise das
Sehen im Schlaf weit gehend
abgeschaltet ist, funktioniert
der Geruchssinn Tag und
Nacht und lässt sich auch nicht
willentlich abstellen.



BILDER ABILDUNGEN MIT FREIEN GENEN VON HANSHART

ES WERDE ROT!
Nierenzellen, die das menschliche Riechrezeptorgen *OR17-40* enthalten, reagieren auf den Duftstoff Helional: Die Konzentration an Kalziumionen in den Zellen nimmt bei Kontakt mit der Chemikalie deutlich zu, was sich mit Hilfe des Farbstoffs Fura 2 sichtbar machen lässt (unteres Bild).

die anderen wurden im Lauf der Evolution stillgelegt. Der Grund: Liefert ein Protein keinen Überlebensvorteil mehr, wird das entsprechende Gen nicht aus dem Erbgut entfernt, sondern lediglich abgeschaltet. So haben sich beim Menschen nach und nach ungefähr eine Million Gene angesammelt, von denen nur noch rund drei Prozent genutzt werden.

Die 350 Gene für die Riechrezeptoren sind über alle Chromosomen unseres Erbguts verteilt, mit Ausnahme des Chromosoms 20 und des männlichen Y-Chromosoms. Trotz ihrer im Vergleich zur Maus geringeren Zahl beim Menschen stellen die Baupläne der Riechrezeptoren die größte Genfamilie in unserem Genom dar. Daran lässt sich ersehen, wie groß die Bedeutung des Riechens für den Menschen immer noch ist.

In Bochum hatten wir damals den Verdacht, alle bis dahin fehlgeschlagenen Versuche könnten daran gescheitert sein, dass die Rezeptoren zwar hergestellt, aber nicht richtig in die Membran eingebaut werden. Hier kam uns eine weitere Entdeckung zu Hilfe: Zellen besitzen ein raffiniertes Transportsystem für Proteine. Wohin ein Protein in der Zelle gelangen soll, zeigt dabei eine Art Adressaufkleber mit Postleitzahl an. Und wir hatten gerade für einen Hormonrezeptor, der ebenfalls in der Zellmembran sitzt, eine solche Postleitzahl entschlüsselt.

Riechende Nierenzellen

Aus den 350 potenziellen Rezeptorgen wählten wir per Zufall die Nummer 40 vom menschlichen Chromosom 17 aus und taufte das Gen *OR17-40*. Dann markierten wir es mit der Postleitzahl des Hormonrezeptors, in der Hoffnung, dass es dann ebenso in die Zellmembran eingebaut würde. Hierzu verpflanzten wir es in kultivierte menschliche Nierenzellen und beobachteten, ob diese auf unsere Testmischung aus 100 verschiedenen Duftstoffen ansprechen würden. Da Nierenzellen selbst keine Riechrezeptoren produzieren, wäre das eindeutig auf den eingeschleusten Rezeptor zurückzuführen. Bei Erregung erhöht sich in den Zellen typischerweise die Konzentration an Kalziumionen, daher nutzten wir zum Nachweis einer Reaktion den auf Kalziumionen reagierenden Farbstoff Fura 2. Bei niedriger Konzentration erscheint er bei Falschfarbendarstellung im Computer blau, bei hoher rot – und zeigt damit eine Erregung der Zelle an (siehe Bilder oben links).

Und tatsächlich: In Echtzeit konnten wir beobachten, wie die Nierenzellen knallrot wurden!

Als wir danach die Düfte der Mischung einzeln testeten, erlebten wir eine weitere Überraschung: Nur ein einziger Stoff sorgte für die Zellaktivität, die anderen 99 nicht. Es handelte sich um Helional, das wie frische Meeresbrise riecht. Ein Glück, dass der beauftragte Chemiker ausgerechnet diesen Duft der uns zur Verfügung gestellten Mischung beigegeben hatte, sonst würden wir vielleicht heute noch suchen.

Im Rausch des Erfolgs überprüften wir gleich einen weiteren menschlichen Rezeptor, wieder zufällig ausgewählt: Nummer 4 von Chromosom 17, also *OR17-4*. Der Jubel war groß, als wir sahen, dass unsere Mischung auch dieses Mal wirkte. Erneut aktivierte nur einer der 100 Duftstoffe, nämlich Cyclamal, das nach Maiglöckchen riecht, die Zellen. Damit hatten wir die ersten beiden menschlichen Riechrezeptorgene entdeckt.

Aber reagiert jeder Rezeptor wirklich nur auf ein spezifisches Duftmolekül? Wie sollte man dann mit 350 Rezeptortypen die gesamte Breite dessen abdecken, was der Mensch riechen kann? Als Nächstes testeten wir deshalb den Rezeptor *OR17-4* mit Duftmolekülen, die dem Cyclamal strukturell ähneln. Es zeigte sich, dass viele davon ihn ebenfalls erregten – die meisten allerdings schlechter, einige wenige hingegen besser. Am stärksten wirkten Bourgeonal und Lilial, zwei industriell in großen Mengen als Maiglöckchenduft-Imitate verwendete Substanzen. Jeder Rezeptor reagiert also auf eine bestimmte Struktur, die zwingend in dem Duftmolekül vorhanden sein muss. Der Rest kann variieren, jedoch nicht zu sehr. Bis heute sind außer *OR17-40* und *OR17-4* nur fünf weitere menschliche Rezeptoren entschlüsselt worden, vier davon in unserem Labor. Sie reagieren auf Veilchenduft, Banane, Zitrone, Schweiß und Urin.

Da jede Zelle im Prinzip dasselbe Erbgut besitzt, stellte sich uns nun eine ganz andere Frage: Können womöglich auch andere Gewebe die Riechrezeptorgene in die entsprechenden Proteine umsetzen? Vielleicht dienen die Rezeptoren nicht so sehr als Duftantennen, sondern vielmehr als eine Art Universal-Chemosensor. Tatsächlich hatte der belgische Molekularbiologe Marc Parmentier von der Université Libre in Brüssel bereits 1992 Hinweise auf aktive Riechrezeptorgene fernab der Nase entdeckt: im Hodengewebe. Unklar war lange Zeit nur, ob sie tatsächlich funktionieren und für den Menschen noch eine Rolle spielen.

Wir wollten nun herausfinden, in welchen Zellen des Hodengewebes sich die Riechrezeptoren befinden und was sie dort machen. Vielleicht

würden sie ja die spannende Frage beantworten helfen, wie es Spermien schaffen, den langen Weg durch den Uterus bis zum Eileiter zu schwimmen und dort die winzige Eizelle zu finden.

Wieder kam uns das Glück zu Hilfe – und der Geistesblitz einer Diplomandin. Das Glück, weil wir zu dieser Zeit gerade den zweiten menschlichen Riechrezeptor in der Nase (OR17-4) als Maiglöckchenrezeptor identifiziert hatten. Und die Diplomandin, da sie gerade menschliches Hodengewebe nach Riechrezeptoren durchforschte. Dabei war ihr aufgefallen, dass einer davon mit OR17-4 identisch war.

Wo sitzt die Urnase?

Dann müssten die Spermien eigentlich Maiglöckchen »riechen« können, sagten wir uns und testeten das sofort an frischen, lebenden Spermien. Um zu sehen, ob eine Zelle erregt ist, benutzten wir wieder Fura 2. Und siehe da: Der Farbstoff wurde rot, als wir Bourgeonal zugeben. Spermien reagieren also tatsächlich auf Maiglöckchenduft! Ob die Riechrezeptoren im Lauf der menschlichen Evolution nun von der Nase in die Spermien gewandert sind oder umgekehrt, ist noch unbekannt. Wir vermuten allerdings, dass die »Urnase« in den Spermien liegt, schließlich war die Fortpflanzung schon immer wichtiger als das Riechen.

Wo mögen sich Riechrezeptoren im menschlichen Körper noch verbergen? Über die Spermien kamen wir darauf, ein verwandtes Gewebe zu untersuchen: die Prostata. Es hatte bereits Hinweise seitens anderer Forscher gegeben, dass dort ein bisher nicht bekannter Rezeptor vorkommt, der vor allem bei Prostatakrebs in großer Menge hergestellt wird. Auch hier handelt es sich um einen aus der Nase bekannten Riechrezeptor: den PSGR (von englisch *Prostate Specific G-Protein Receptor*), der auf Veilchenduft anspricht. Und wirklich reagierten in unseren Experimenten Prostatazellen auf diesen Geruch.

Inzwischen haben wir auch das physiologisch wirksame Aktivatormolekül identifiziert: Es handelt sich um ein Stoffwechselprodukt des männlichen Sexualhormons Testosteron, ein Steroid namens DHT (Dihydrotestosteron), das in seiner chemischen Struktur dem Veilchenduft ähnelt. Allerdings werden die Rezeptoren in der Prostata natürlich nicht zum Riechen benutzt, sondern setzen einen völlig anderen Signalweg in Gang. Dieser schickt in den Zellkern die Botschaft, augenblicklich die Zellteilung einzustellen.

Der Befund versetzte uns in höchste Aufregung. Denn was mit gesunden Prostatazellen

funktioniert, könnte auch mit Krebszellen klapfen, die den Rezeptor ja sogar besonders stark produzieren. Aus einer urologischen Klinik besorgten wir uns Prostatakarzinomzellen und gaben unseren Veilchenduft beziehungsweise das Abbauprodukt des Testosterons dazu. Innerhalb von 24 Stunden beobachteten wir einen nahezu kompletten Stopp der Teilung sämtlicher Karzinomzellen. Damit scheint ein neuer, viel versprechender Weg für die Krebstherapie gefunden. Er wird allerdings noch jahrelange Experimente und Entwicklungsarbeit benötigen, bis er reif für die klinische Anwendung ist.

2007 fanden Münchner Wissenschaftler um den Mediziner Manfred Gratzl von der Ludwig-Maximilians-Universität zudem heraus, dass die Rezeptoren für frische Meeresbrise und für Maiglöckchenduft auch in menschlichen Dickdarmzellen zu finden sind. Aktiviert man sie mit dem passenden Duft, setzen die Zellen Serotonin frei, das über das so genannte autonome Nervensystem des Darms dessen Muskelkontraktionen beeinflussen kann. So könnten Duftstoffe in Nahrungsmitteln den Darm stimulieren oder beruhigen. Diese Erkenntnisse sind für Menschen interessant, die unter Darmerkrankungen unklaren Ursprungs leiden. Möglicherweise gelangen hier chemische Duftmoleküle mit der Nahrung in den Darm und beeinflussen dort über die Rezeptoren die Zusammensetzung der Verdauungsssekrete.

All diese spannenden Befunde zeichnen ein völlig neues Bild vom Riechen: Es kann nicht mehr auf die Nase beschränkt betrachtet werden, sondern als Wahrnehmung chemischer Reize im weitesten Sinn. Solche Signalstoffe gibt es überall im Körper, im Gewebe oder Blut genauso wie in allen anderen Körperflüssigkeiten, vom Speichel bis zum Magensaft, vom Urin bis zum Vaginalsekret. In welchen Körperzellen werden wir noch auf Riechrezeptoren stoßen? Bis heute konnten wir sie bereits im Muskel, in der Haut, dem Gehirn und anderen Geweben nachweisen – mit vielen noch unbekannt Funktionen und potenziellen neuen Therapiemöglichkeiten für Krankheiten. Auf jeden Fall dürften Riechforscher auf zahlreichen Gebieten weiterhin die Nase vorn haben. ~

Hanns Hatt ist promovierter Biologe und Mediziner. Er forscht als Professor für Zellbiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Regine Dee arbeitet als Wissenschaftsjournalistin in Hamburg.

 www.gehirn-und-geist.de/audio

QUELLEN

- Braun, T. et al.:** Enterochromaffin Cells of the Human Gut: Sensors for Spices and Odorants. In: *Gastroenterology* 132(5), S. 1890–1901, 2007.
- Buck, L., Axel, R.:** A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Reception. In: *Cell* 65, S. 175–187, 1991.
- Neuhaus, E.M. et al.:** Activation of an Olfactory Receptor Inhibits Proliferation of Prostate Cancer Cells. In: *Journal of Biological Chemistry* 284(24), S. 16218–16225, 2009.
- Spehr, M. et al.:** Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis. In: *Science* 299, S. 2054–2058, 2003.
- Wetzel, C.H. et al.:** Specificity and Sensitivity of a Human Olfactory Receptor Functionally Expressed in Human Embryonic Kidney 293 Cells and *Xenopus laevis* Oocytes. In: *Journal of Neuroscience* 19, S. 7426–7433, 1999.
- Zhao, H. et al.:** Functional Expression of a Mammalian Odorant Receptor Repertoire. In: *Science* 279, S. 237–242, 2008.

LITERATURTIPP

Hatt, H., Dee, R.: Niemand riecht so gut wie du. Die geheimen Botschaften der Düfte. Piper, München 2010. *Verständliche Einführung in die Welt der Geruchsforschung*