

-) C. L. Hershberger, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1996**, *7*, 560–562; f) P. F. Leadlay, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 162–168; g) R. W. Wallace, *DDT* **1997**, *12*, 505–506; h) J. Rohr, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 963–967; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 881–885.
- [3] a) J. Kennedy, C. R. Hutchinson, *Nature Biotechnol.* **1999**, *17*, 538–539; b) D. E. Cane, C. T. Walsh, C. Khosla, *Science* **1998**, *282*, 63–68; c) R. S. Gokhale, S. Y. Tsuji, D. E. Cane, C. Khosla, *Science* **1999**, *284*, 482–485; d) P. J. Belshaw, C. T. Walsh, T. Stachelhaus, *Science* **1999**, *284*, 486–489.
- [4] a) L. Zhao, J. Ahlert, Y. Xue, J. S. Thorson, D. H. Sherman, H.-w. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9881–9882, zit. Lit.; b) S. A. Borisova, L. Zhao, D. H. Sherman, H.-w. Liu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 133–136; c) S. E. Wohlert, G. Blanco, F. Lombó, E. Fernández, A. F. Brana, S. Reich, G. Udvarnoki, C. Méndez, H. Decker, J. Frevert, J. A. Salas, J. Rohr, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10596–10601; d) L. S. Zhao, D. H. Sherman, H. W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10256–10257; e) H. Decker, S. Haag, G. Udvarnoki, J. Rohr, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1214–1217; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1107–1110; f) J. M. Weber, J. O. Leung, S. J. Swanson, K. B. Idler, J. B. McAlpine, *Science* **1991**, *252*, 114–117.
- [5] K. M. George, D. Chatterjee, G. Gunawardana, D. Welty, J. Hayman, R. Lee, P. L. C. Small, *Science* **1999**, *283*, 854–857.
- [6] a) J. K. Read, C. M. Heggie, W. M. Meyers, D. H. Connor, *Infect. Immun.* **1974**, *9*, 1114–1122; b) D. H. Connor, H. F. Lunn, *Arch. Pathol.* **1966**, *81*, 183–199; c) D. H. Connor, H. F. Lunn, *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* **1965**, *33*, 698–709.
- [7] M. Pimsler, T. A. Sponsler, W. M. Meyers, *J. Infect. Dis.* **1988**, *157*, 577–580.
- [8] T. Tonjum, D. B. Welty, E. Jantzen, P. L. Small, *J. Clin. Microbiol.* **1998**, *36*, 918–925.
- [9] K. M. George, L. P. Barker, D. M. Welty, P. L. C. Small, *Infect. Immun.* **1998**, *66*, 587–593.
- [10] R. E. Krieg, W. T. Hockmeyer, D. H. Connor, *Arch. Dermatol.* **1974**, *110*, 783–788.
- [11] G. Gunawardana, D. Chatterjee, K. M. George, P. Brennan, D. Whittern, P. L. C. Small, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6092–6093.
- [12] a) J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. B. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176–178; b) S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, *252*, 675–679; c) P. F. Leadlay, J. Staunton, J. F. Aparicio, D. J. Bevitt, P. Caffrey, J. Cortes, A. Marsden, G. A. Roberts, *Biochem. Soc. Trans.* **1993**, *21*, 218–222; e) J. Staunton, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1331–1335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1302–1306.
- [13] a) A. A. Pahlevan, D. J. M. Wright, C. Andrews, K. M. George, P. L. C. Small, B. M. Foxwell, *J. Immunol.* **1999**, *163*, 3928–3935; b) S. T. Cole, R. Brosch, J. Parkhill, T. Garnier, C. Churcher, D. Harris, S. V. Gordon, K. Eiglmeier, S. Gas, C. E. Barry III, F. Tekaia, K. Badcock, D. Basham, D. Brown, T. Chillingworth, R. Connor, R. Davies, K. Devlin, T. Feltwell, S. Gentles, N. Hamlin, S. Holroyd, T. Hornsby, K. Jagels, A. Krogh, J. McLean, S. Moule, L. Murphy, K. Oliver, J. Osborne, M. A. Quail, M.-A. Rajandream, J. Rogers, S. Rutter, K. Seeger, J. Skelton, R. Squares, S. Squares, J. E. Sulston, S. Taylor, S. Whitehead, B. G. Barrell, *Nature* **1998**, *393*, 537–544.

D-Serin als Modulator im Nervensystem

Ferdinand Hucho*

D-Aminosäuren sind in der Natur selten. Der Genetische Code hat nur für die 20 „Standard“-L-Aminosäuren Codewörter, bestehend aus einem Triplet von Nucleotiden. In der Zellwand Gram-negativer Bakterien, in zahlreichen Peptid-Antibiotika und anderen Naturstoffen gibt es D-Aminosäuren jedoch durchaus. Anders als die L-Isomere werden sie nicht mit der Nahrung aufgenommen oder durch eine stereospezifische Biosynthese produziert. Sie entstehen durch Racemisierung aus den L-Formen, enzymatisch katalysiert durch Racemase.

Wider Erwarten fanden zwei japanische Arbeitsgruppen vor einiger Zeit auch bei Säugern, z.B. im Hirn von Ratten und vom Menschen, D-Aminosäuren, das D-Serin und das D-Aspartat.^[1, 2] Im Laufe der Jahre sammelten sich genügend Hinweise für die Annahme, dass D-Serin im Sägerhirn nicht ein z.B. mit der Nahrung aufgenommenes Artefakt ist, sondern ein wichtiger Botenstoff.^[3] Den bisherigen Höhepunkt in der Beweiskette lieferte kürzlich die Arbeitsgruppe

von Snyder von der Johns Hopkins University in Baltimore.^[4] Ihr gelang es erstmals, eine Serin-Racemase aus Sägerhirn zu klonieren. Sie stellt ein neuartiges Enzym dar, vielleicht das erste Mitglied einer neuen Enzymfamilie, ohne Homologie zu den bisher bekannten Aminosäureracemases aus niederen Organismen (bis auf eine kurze Konsensussequenz in der Pyridoxalphosphat-Bindungsregion). Das Enzym ist 339 Aminosäuren lang, hat ein berechnetes Molekulargewicht von 36.3 kDa und arbeitet mit Pyridoxalphosphat als Cofaktor (Abbildung 1).

Verschiedene Aminosäuren, z.B. L-Glutamat, Glycin und γ -Aminobuttersäure (GABA), dienen im Nervensystem als Neurotransmitter der Übertragung von Nervenimpulsen von Zelle zu Zelle. D-Serin scheint kein derartiger Transmitter zu sein, sondern eher ein „Neuromodulator“, ein essentieller Regulator an Synapsen, die für die Impulsübertragung Glutamat als erregenden Transmitter nutzen. Er wird nicht wie ein „normaler“ Transmitter von Nervenzellen ausgeschüttet, sondern von Astrocyten, also von Gliazellen. In diesen lokalisierten Snyder und Mitarbeiter auch die Serin-Racemase.

Um die Bedeutung dieser Entdeckung einordnen zu können, muss man sich die Neurochemie der glutamatergen Synapsen vor Augen führen: L-Glutamat ist der wichtigste erregende Transmitter im Zentralnervensystem (ZNS) von

[*] Prof. Dr. F. Hucho
Institut für Chemie
Arbeitsgruppe Neurochemie
Freie Universität Berlin
Thielallee 63, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49)30-8385-3753
E-mail: hucho@chemie.fu-berlin.de

HIGHLIGHTS



b)

1 MCAQYCISFADVEKAHINIQDSIHLTPVLTSSILNQIAGRNLFFKCEL**FQKTGSFKIRGALNAIRGLIPDTPEEK**
 76 KAVVTHSSGNHGQALTYAAKLEGIPAYIVVPQTAPNCKKLAIQAYGASIVYCDPSDESREKVQRIMQETEGILV
 151 HPNQEPAVIAGQGTIALEVNLNVPLVDALVVPGGGGMVAGIAITIKALKPSVKVYAAEPSNADDCYQSKLKGEL
 226 TPNLHPPETIADGVKSSIGLNTPPIIRDVLVDDVFTVTEDEIKYATQLVWGRMKLLIEPTAGVALAAVLSQHFQTV
 301 SPEVKNVICVLSGGNVDLTSLNWVGQAERPAPYQTVSV

Abbildung 1. a) Die durch Serin-Racemase katalysierte Reaktion. b) Die Aminosäuresequenz der Serin-Racemase (Einbuchstabencode). Die Bindungsstelle für das Coenzym Pyridoxalphosphat, nahe dem N-Terminus, ist markiert.

Vertebraten (Insekten dagegen nutzen L-Glutamat peripher, d.h. an ihren Nerv-Muskel-Synapsen). L-Glutamat wird präsynaptisch ausgeschüttet und löst postsynaptisch nach Bindung an Rezeptorproteine einen Effekt aus. Die Glutamatrezeptoren bilden eine umfangreiche und komplexe Gruppe von Rezeptoren,^[5] von denen in diesem Zusammenhang vor allem ein Subtyp, der sogenannte NMDA-Rezeptor,^[6] wichtig ist. NMDA steht für „N-Methyl-D-Aspartat“, eine natürlich nicht vorkommende Verbindung, die neben Glutamat nur diesen einen Subtyp von Glutamatrezeptoren aktiviert. NMDA-Rezeptoren sind von besonderem Interesse, weil sie offenbar bei zahlreichen Vorgängen im ZNS eine entscheidende Rolle spielen, etwa beim Lernen und beim Gedächtnis, bei der Regulation von Wachstum und Tod von Neuronen, aber auch bei Neuropathien wie Hirnschlag, Hypoxie und Ischämie, neurodegenerativen Krankheiten, Epilepsie und Schizophrenie.

NMDA-Rezeptoren sind „ligandengesteuerte Ionenkanäle“, d.h., nach Bindung des Transmitters L-Glutamat bildet das Rezeptorprotein einen kationenselektiven Kanal in der postsynaptischen Membran, durch den vor allem Calciumionen in die Zelle einströmen. L-Glutamat allein reicht jedoch für diese Aktivierung des Ionenkanals nicht aus. Elektrophysiologen hatten vor Jahren bereits beobachtet, dass Glycin als Coaktivator erforderlich ist.^[7] Neben der Bindungsstelle für L-Glutamat enthält das Rezeptorprotein eine weitere Bindungsstelle für Glycin (sie wurde inzwischen durch rekombinante DNA-Techniken in der Primärstruktur des Rezeptors lokalisiert^[8]). Allerdings war von Anfang an nicht klar, ob Glycin und nicht ein anderes Molekül *in vivo* tatsächlich der physiologische Coaktivator ist. Johnson und Ascher, die Entdecker des Glycineffekts,^[7] hatten vermutet, dass die Glycinkonzentration im Hirn ausreicht, um die Coaktivatorbindungsstelle zu sättigen. Andere Autoren hatten dies bestritten und einen weiteren endogenen Liganden oder zumindest eine lokal höherregulierte Glycinkonzentration vermutet. D-Serin könnte nun der gesuchte endogene Ligand für die Coaktivatorbindungsstelle sein.

Dafür spricht eine Reihe von Tatsachen: D-Serin kann Glycin im experimentellen System ersetzen; es ist bis zu dreimal so wirksam wie Glycin. Mit D-Serin-spezifischen Antikörpern konnte Snyders Arbeitsgruppe zeigen, dass die D-Serinkonzentration im Säuger-ZNS mit der NMDA-Re-

zeptorkonzentration korreliert.^[3] Entfernung von D-Serin durch eine D-Aminosäure-Oxidase senkt die Aktivierbarkeit des NMDA-Rezeptors deutlich herab. D-Serin kommt in hoher Konzentration in Astrocyten vor, aus denen es durch Glutamat (und spezifische Liganden der anderen Glutamatrezeptoren, der so genannten Nicht-NMDA-Rezeptoren) freigesetzt wird. Und nun der letzte, wichtigste Mosaikstein: der Nachweis der Serin-Racemase in eben jenen Astrocyten.

Das Bild ist nun komplett (Abbildung 2): Normalerweise erfolgt die erregende Nervenimpulsübertragung über die Nicht-NMDA-Rezeptoren. Bei sehr starker und anhaltender

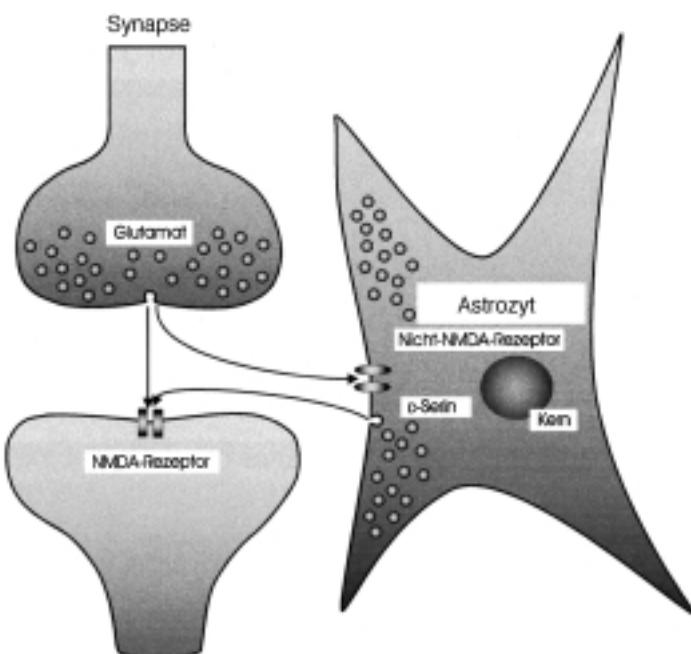


Abbildung 2. Schematische Darstellung einer glutamatergen Synapse, bestehend aus der Nervenendigung (oben) mit den Glutamat speichernden Vesikeln und der postsynaptischen Zelle (unten) mit den NMDA-Rezeptoren. (Die hier ebenfalls vorhandenen Nicht-NMDA-Rezeptoren wurden zur Vereinfachung weggelassen. Die vesikuläre Exozytose des D-Serins aus den Astrozyten wurde ebenso wie das gezeigte D-Serin-Aufnahmesystem noch nicht nachgewiesen.) Neben der Synapse ist ein Astrozyt dargestellt, der mit der Synapse auf vielfältige Weise kooperiert. Dort befinden sich u.a. Glutamatrezeptoren vom Nicht-NMDA-Rezeptortyp, nach deren Aktivierung durch L-Glutamat D-Serin ausgeschüttet wird. Erst mit Hilfe dieses D-Serins können die NMDA-Rezeptoren der postsynaptischen Zelle durch L-Glutamat aktiviert werden.

Erregung, d.h. bei heftiger präsynaptischer L-Glutamat-Ausschüttung, werden auch die NMDA-Rezeptoren aktiviert. Gleichzeitig sorgt das ausgeschüttete L-Glutamat dafür, dass von den benachbarten Astrocyten der Coaktivator D-Serin bereitgestellt wird. Die NMDA-Rezeptoraktivierung hat dann eine oder mehrere der oben genannten Folgen.

Unklar bleibt allerdings, wozu dieser Mechanismus der Coaktivierung dient. NMDA-Rezeptoren unterliegen einer komplizierten Regulation, z.B. ist ihr Ionenkanal durch ein Magnesiumion blockiert. Diese Blockierung wird aufgehoben, wenn ein zweiter Nervenimpuls an einer benachbarten Synapse derselben Zelle zu einer Depolarisierung der Membran führt. Auch dies ist eine „Coaktivierung“, hier durch einen zweiten Nervenimpuls. Für diesen Mechanismus sieht man einen Sinn z.B. darin, dass zwei Nervenimpulse koordiniert werden sollen, wie es bei assoziativen Lernvorgängen notwendig ist. Nach einem analogen „Sinn“ wird für die Coaktivierung durch D-Serin zu suchen sein.

Von großer praktischer Bedeutung ist die Entdeckung des D-Serins als wichtiger Regulator des NMDA-Rezeptors schon heute. Angesichts der medizinischen Implikationen dieses Rezeptors hofft man auf neue Neuropharmaka: Inhibitoren des NMDA-Rezeptors und seines Ionenkanals werden als Neuroprotektiva bei Schlag, Ischämie und Epilepsie eingesetzt, Aktivatoren u.a. bei Schizophrenie. Mit dem D-Serin als

Modulator des NMDA-Rezeptors bieten sich neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Pharmaka, von Substanzen, die etwa die Serin-Racemase oder andere Enzyme des D-Serinstoffwechsels beeinflussen. Weitere neue Zielorte für Wirkstoffe könnten Serintransporter, spezifische Ausschüttungsmechanismen, Abbaureaktionen oder aber die D-Serin-bindungsstelle am NMDA-Rezeptor selbst sein.

- [1] A. Hashimoto, T. Nishikawa, T. Hayashi, N. Fujii, K. Harada, T. Oka, K. Takahashi, *FEBS Lett.* **1989**, 296, 33–36.
- [2] Y. Nagata, K. Horiike, T. Maeda, *Brain Res.* **1994**, 634, 291–295.
- [3] M. J. Schell, M. E. Molliver, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 3948–3952.
- [4] H. Wolosker, S. Blackshaw, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 13409–13414.
- [5] G. P. Gasic, M. Hollmann, *Annu. Rev. Physiol.* **1992**, 54, 507–536.
- [6] S. Nakanishi, *Science* **1992**, 258, 597–603.
- [7] J. W. Johnson, P. Ascher, *Nature* **1987**, 325, 529–531.
- [8] A. Ivanovic, H. Reiländer, B. Laube, J. Kuhse, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 19933–19937.

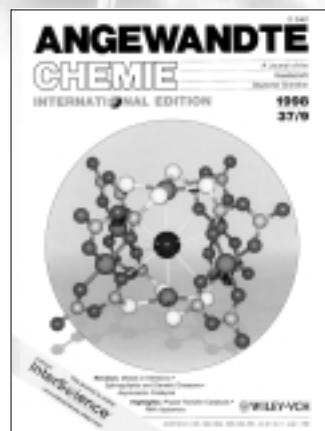
+++ THE LINK TO INTERNATIONAL CHEMISTRY +++

Reviews? Reviews!

...are indispensable for chemists wanting to keep up-to-date with all branches of chemistry. Reviews in *Angewandte Chemie* are written by leading experts. They summarize the important results of recent research on topical subjects in all branches of chemistry, point to unresolved problems, and discuss possible developments. Their informative approach is ideal for students and fast browsing.

Here are the most cited Review articles from 1998:

- A. Kraft, A.C. Grimsdale, A.B. Holmes: Electroluminescent Conjugated Polymers – Seeing Polymers in a New Light
- Y. Xia, G. Whitesides: Soft Lithography
- M. Dobson, A. Sali, M. Karplus: Protein Folding: A Perspective from Theory and Experiment
- J.F. Hartwig: Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism
- K.C. Nicolaou, et al.: Chemical Biology of Epothilones
- S.R. Batten, R. Robson: Interpenetrating Nets: Ordered, Periodic Entanglement
- E.J. Corey, A. Guzman-Perez: The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters
- H. Waldmann, et al.: Organic Synthesis and Biological Signal Transduction
- G.A. Ozin, et al.: A New Model for Aluminophosphate Formation: Transformation of a Linear Chain Aluminophosphate to Chain, Layer, and Framework Structures
- L. Echegoyen, et al.: Electrochemistry of Supramolecular Systems



Don't miss out on this important information. Order your personal copy of *Angewandte Chemie* (see the Order Form on the last page of this issue).

WILEY-VCH, P.O. Box 10 11 61, 69451 Weinheim, Germany
Phone +49 (6201) 606-328, Fax +49 (6201) 606-348
e-mail: sales-journals@wiley-vch.de, http://www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**