

A fluorescence microscopy image of a cell, showing various organelles and structures. The image is predominantly dark, with several bright spots of red and green fluorescence scattered throughout, indicating the presence of specific markers or proteins. The red spots are more numerous and larger, while the green spots are fewer and smaller. The overall appearance is that of a complex biological structure with localized areas of high signal intensity.

Bindungsmechanismus von Sexualhormonen aufgeklärt

Molekulare Spürhunde für Testosteron und Co

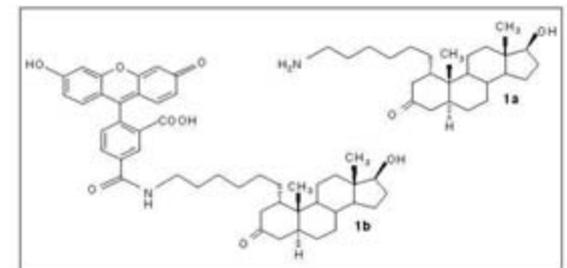
Sexualhormone sind an sich schon recht gut erforscht. Im Detail gibt es jedoch noch viele offene Fragen. Die Arbeitsgruppe um Prof. Peter B. Lippa und Dr. Jochen Metzger am Lehrstuhl für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TUM (Direktor: Prof. Dieter Neumeier) hat auf einige dieser Fragen Antworten gefunden. Die Wissenschaftler nutzten neuartige Androgensteroid, um wichtige regulatorische Aspekte des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) zu beschreiben und trugen dazu bei, entwicklungsphysiologisch relevante Mechanismen des zellständigen SHBG-Rezeptors Megalin aufzuklären.

SHBG ist der spezifische Transporter für Androgene im Blutplasma des Menschen. Seine Hauptaufgabe ist es, das biologisch verfügbare freie Testosteron im Blut zu regulieren. Obwohl seit langem über dieses Protein geforscht wird, blieben wichtige Fragen unbeantwortet. So war die Stöchiometrie der Androgenbindung nicht geklärt: Bindet nur ein Androgenligand, oder sind es zwei? Bis vor kurzem ging man von einem Bindungsmodell aus, nach dem ein SHBG-Molekül mit seinen beiden Untereinheiten das Steroidgerüst des Testosterons in Form eines Sandwich-Komplexes umschließt. Dieses Strukturmodell wurde jedoch auf Grund jüngster kristallographischer Daten angezweifelt. Dem Team um Luppa und Metzger gelang es nun mit Hilfe eines optischen Biosensors, das Bindungsverhalten von SHBG zu charakterisieren. Als künstlichen Bindungspartner wählten die Wissenschaftler ein spezielles Testosteron-Derivat, das in einer Kooperation mit der Universität Regensburg synthetisiert und auf der Oberfläche des Biosensors immobilisiert wurde. Die Analysen zeigten: Das Bindungsprotein umfasst nicht ein Testosteron-Molekül mit seinen beiden Untereinheiten, sondern bindet mit jeder Untereinheit separat ein Molekül; es gilt also ein bivalentes Bindungsmodell.

Auch war lange Zeit umstritten, ob hormonabhängige Zellen auf ihrer Oberfläche einen Rezeptor für das Bindungsprotein SHBG tragen. Den grundlegenden Mechanismus, wie Sexualhormone im SHBG-Komplex an ihre Wirkorte gelangen, hat

Konfokale Immunfluoreszenz-Mikroskopie von Zellen eines Karzinoms; rot fluoreszierend: Anti-SHBG-Antikörper, grün fluoreszierend: Steroidmoleküle.

nun jedoch eine Forschungsgruppe des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin-Buch in Zusammenarbeit mit den TUM-Forschern und Wissenschaftlern in Dänemark entschlüsselt und kürzlich in der Zeitschrift *Cell* publiziert*. Der theoretisch postulierte Rezeptor auf der Oberfläche der entsprechenden Zellen existiert tatsächlich und wird Megalin genannt. Megalin erkennt den Hormonkomplex und transportiert ihn ins Zellinnere. Diese neue Erkenntnis löst die alte Vorstellung ab, dass Testosteron und andere Steroidhormone durch Diffusion in alle Zellen des Körpers dringen. Bei diesen endokrinologisch wichtigen Untersuchungen spielten die von den Wissenschaftlern künstlich hergestellten Androgenderivate eine wichtige Rolle. Es gelang nämlich, diese Steroide mit einer fluoreszierenden Gruppe chemisch zu einer molekularen Sonde zu verbinden. Mit diesem »Spürhund« ließ sich der zelluläre Verbleib von SHBG nachweisen: In der Kulturschale wurden Zellen eines Karzinoms mit einem SHBG-Steroid-Komplex inkubiert; mit Hilfe eines konfokalen Immunfluoreszenz-Mikroskops ließ sich dann verfolgen, in welche Bereiche der Zelle dieser Komplex eingeschleust wurde.



Zwei synthetische Androgenderivate, die in den Versuchen als künstliche Bindungspartner für das Sexualhormon-bindende Globulin dienten.

Peter Luppa

* *Cell* 122, S. 751–762, September 2005