

# Von der Nase bis ins Gehirn: Düfte nehmen Gestalt an

H. Hatt

**Gerüche wecken Assoziationen und Emotionen, beeinflussen unser Leben mehr als wir glauben. Und doch ist der Geruchssinn erst wenig erforscht. Wissenschaftler spüren ihm nach von der Nase bis ins Gehirn und entdecken jetzt, was biochemisch passiert, wenn wir uns an einen Duft gewöhnen und wie Düfte Gestalt annehmen.**



Abb. 1

Gerüche deuten an, versprechen, wecken Aufmerksamkeit und Phantasie, nähren Ängste und Hoffnungen: Sie sind das Salz in der atmosphärischen Suppe. Wir halten zwar Sehen und Hören für wichtigere Sinnesfunktionen, da sie eher zu bewussten kognitiven Wahrnehmungsprozessen beitragen – aber im Augenblick höchsten Genusses schließen wir die Augen und schmecken den Geruch, riechen den Geschmack. Bevor Geist und Schönheit eines Menschen uns faszinieren können, muss dieser erst einmal unsere Nase betören.

Noch steckt die Geruchsforschung allerdings in den Kinderschuhen. Die Wissenschaft beschäftigt sich erst seit ein paar Jahren mit den molekularen Prozessen, durch die wir z.B. zwischen dem Duft einer Rose und einer vollen Windel unterscheiden können, oder warum wir uns an Düfte so gewöhnen, dass wir sie schon nach kurzer Zeit nicht mehr wahrnehmen.

Folgen wir der Geruchsspur ins Mikroskopische: Alle duftenden Gegenstände geben flüchtige Moleküle in die Luft ab. Fast alle natürlich vorkommenden Gerüche sind komplizierte Gemische aus Hunderten verschiedener Moleküle. Trotzdem genügen meist einige sog. Leitsubstanzen, um einen bestimmten Geruch zu charakterisieren. So lässt sich mit Amylacetat Bananen-

duft imitieren, Geraniol erzeugt einen rosenähnlichen Eindruck und Skatol den von Fäkalien. Allerdings bemerken unsere Nase und unser Gehirn sehr schnell, dass noch etwas fehlt: Das macht den Unterschied aus zwischen einem Nahrungsmittel mit künstlichen Aromastoffen und einem aus den natürlichen Produkten.

Im obersten Bereich der menschlichen Nase finden wir das sog. Riechepithel, das aus den eigentlichen Riechzellen, den Stützzellen und den Basalzellen besteht. Die Basalzellen sind adulte Stammzellen, die unser ganzes Leben lang im Vierwochentakt die 30 Millionen Riechzellen erneuern. Die Riechzellen tragen am Ende ca. 20 feine, in den Nasenschleim ragende Sinneshärchen (Cilien, s. Abb. 3). De-

Prof. Dr. Dr. Dr. Hanns Hatt, Zellphysiologie, Fakultät für Biologie

ren Zellmembran enthält alle molekularen Komponenten, die dafür sorgen, dass wir mehr als 10.000 verschiedene Düfte selbst in geringsten Konzentrationen wahrnehmen und unterscheiden können. Die Umsetzung des chemischen Duftreizes in ein elektrisches Zellsignal erfolgt über einen kaskadenartigen biochemischen Verstärkungsmechanismus: Jeder Duftstoff muss zuerst ein spezifisches Rezeptoreiweiß auf der Oberfläche der Sinneshärchen finden und daran andocken (s. Abb. 5). Der Rezeptor benutzt dann sog. G-Proteine als Vermittler, um ein Enzym (Adenylatzyklase) zu aktivieren. Die-

werden diese Rezeptorpotentiale in sog. Aktionspotentiale umgesetzt, die entlang des Nervenfortsatzes der Riehzelle bis ins Gehirn geleitet werden. All diese molekularen Komponenten kennt die Wissenschaft seit etwa zehn Jahren.

1991 gelang ein Durchbruch in der Riechforschung: In den USA fanden Forscher im Rattengenom eine riesige Genfamilie mit über 1000 Mitgliedern, die nahezu exklusiv in den Sinneshärchen von Riehzellen exprimiert werden. 1999 gelang es uns erstmals, ein Mitglied dieser Rezeptorfamilie auch aus dem menschlichen Genom zu

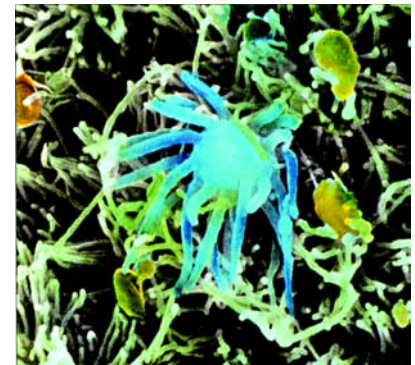


Abb. 3: Blick auf das Köpfchen einer menschlichen Riehzelle mit ihren Cilien.

sitzen zwar noch die Geninformation unserer tierischen Vorfahren, aber nur noch 347 dieser Gene sind benutzbar. Sie liegen über fast alle unsere Chromosomen verteilt, außer auf Chromosom 20 und Y (Abb. 2). Meist sind sie in sog. Genclustern angeordnet, von denen die größten bis zu 80 Rezeptorgene enthalten.

Trotz ihrer reduzierten Zahl stellen sie mit einem Anteil von ca. einem Prozent am menschlichen Gesamtgenom immer noch die größte Genfamilie überhaupt dar. Dies spricht für die Bedeutung des Geruchssinns für den Menschen und gegen seine Einordnung als „niederen Sinn“.

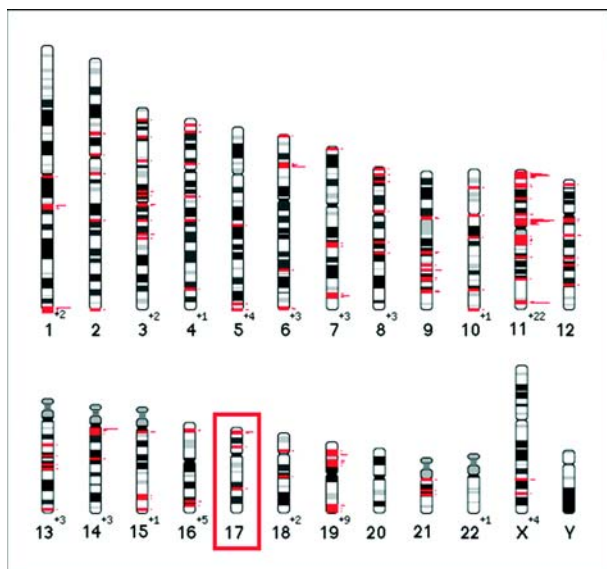


Abb. 4 (rechts): Bei primitiven Wirbeltieren wie dem Schleimaal dienen mehr als 90 Prozent des Gehirns der Analyse von chemischen Reizen. Seine Riechrezeptoren sind den menschlichen bereits sehr ähnlich.

Abb. 2 (oben): links - Verteilung der Gene für den Riechrezeptor auf den menschlichen Chromosomen (rote Bereiche). Nur auf den Chromosomen 20 und Y gibt es keine Riechrezeptorgene. Sie wurden für ein Genclustern auf Chromosom 17 am Lehrstuhl vollständig isoliert. rechts - Menschlicher Chromosomensatz, ungeordnet.

ses Enzym kann große Mengen zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) als zweiten Botenstoff herstellen. Diese cAMP-Moleküle verändern nun direkt in der Zellmembran die Struktur von Kanalproteinen, so dass eine offene Röhre entsteht, durch die positiv geladene Teilchen (Kationen) aus dem Nasenschleim in die Zelle einströmen und das negative Membranpotenzial (in Ruhe etwa  $-70$  mV) verschieben. Ab einer gewissen Schwelle (ca.  $-50$  mV)

klonieren und zu identifizieren. Schnell stellte sich heraus, dass die Zahl der aktiven Mitglieder dieser Superfamilie beim Menschen dramatisch abgenommen hat: In der verhältnismäßig kurzen Evolutionszeitspanne von wenigen 100 Millionen Jahren haben wir im Vergleich zu Primaten und höheren Säugern zwei Drittel aller Gene für Geruchsrezeptoren (olfaktorische Rezeptoren) „stillgelegt“ und in Pseudogene umgewandelt. Wir be-



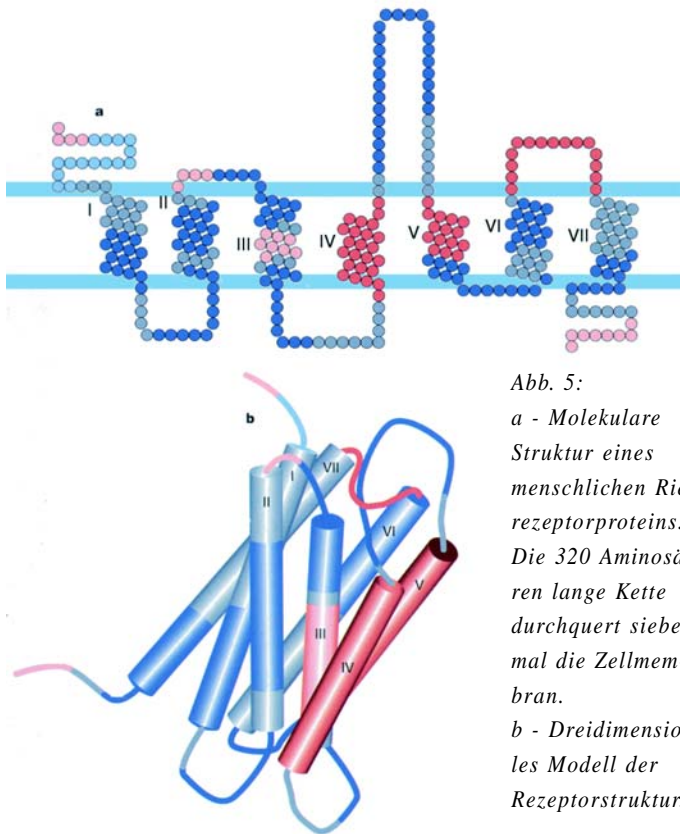


Abb. 5:  
*a - Molekulare Struktur eines menschlichen Riechrezeptorproteins. Die 320 Aminosäuren lange Kette durchquert siebenmal die Zellmembran.*  
*b - Dreidimensionales Modell der Rezeptorstruktur.*

Die Aminosäureketten (ca. 320 Aminosäuren) der Rezeptorproteine sind sich in ihrer Sequenz sehr ähnlich (homolog) und durchspannen siebenmal die Zellmembran (s. Abb. 5). Die Bereiche drei bis sechs zeigen die größte Vielfalt. Dort vermuten wir die Bindungstasche, also den Bereich der Wechselwirkung zwischen Duftmolekül und Rezeptorprotein. In Computermodellen des Rezeptorproteins gelang es uns, Aminosäuren zu identifizieren, die in der Bindungstasche lokalisiert sind (s. Abb. 6). Inzwischen haben wir alle Riechrezeptorgene eines Genclusters auf Chromosom 17 des Menschen (insgesamt 18 Gene) isoliert, sequenziert und kloniert. Sieben davon sind Pseudogene. Die elf funktionsfähigen Rezeptoren schleusten wir in Nieren-Tumorzelllinien ein und charakterisierten ihre Funktion. Dabei gelang es uns vor drei Jahren erstmals, einen Rezeptor hinsichtlich seiner Spezifität für einen bestimmten Duft (Ligandenspezifität) zu identifizieren: den Rezeptor 17-40, der spezifisch ist für Helional, einen der Meeresbrise ähnlichen Duft.

Inzwischen konnten wir das Duft-

profil dreier weiterer Rezeptoren detailliert charakterisieren. Die ersten Ergebnisse zeigen, dass ein Rezeptorprotein in der Lage ist, sehr spezifisch nur eine bestimmte chemische Teilstruktur (funktionale oder determinante Gruppe) eines Moleküls zu erkennen und so nur auf Duftstoffe zu reagieren, die genau diese Struktur besitzen. In höheren Konzentrationen können jedoch auch Moleküle mit ähnlicher Struktur den Rezeptor aktivieren. Das funktioniert allerdings nur,

solange die determinante Gruppe gleich ist – jede kleine Veränderung daran führt in der Regel zu einem vollständigen Wirkverlust.

Für uns Menschen bedeutet dies, dass wir ca. 350 unterschiedliche chemische Strukturen identifizieren und unterscheiden können. Da aber kleine strukturelle Änderungen an vielen Molekülbereichen die Rezeptorreaktion nur graduell verändern, ist die Gesamtzahl der riechbaren chemischen Moleküle viel höher. Hinzu kommt, dass die meisten natürlichen Düfte Mischungen verschiedener Komponenten sind, so dass man insgesamt fast unendlich viele Gerüche erkennen kann. Interessanterweise wählt jede Riechsinneszelle nur ein einziges der 347 Gene aus und stellt das entsprechende Rezeptorprotein her – ein bisher unerforschter faszinierender Mechanismus. Bei ca. 20 Millionen Riechzellen und

rund 350 unterschiedlichen Rezeptoren sind von jedem Riechsinneszelltyp rund 50.000 Zellen in der Schleimhaut verteilt. Die Muster dieser Verteilung sind sehr spezifisch und genetisch festgelegt bei jedem Menschen gleich. Sie treten auch symmetrisch in beiden Nasenhöhlen auf.

### Symmetrie der Riechzellen-Muster in beiden Nasenhöhlen

Folgen wir der Geruchsspur vom Rezeptor weiter in die Riechsinneszelle hinein, so endet die biochemische Reaktionskaskade in der Herstellung großer Mengen des zweiten Botenstoffes cAMP, der direkt Ionenkanäle in der Membran öffnet (Abb. 7). Diese Kanäle weisen einige funktional sehr wichtige Anpassungen auf. So konnten wir vor längerem schon zeigen, dass die Kalziumionen aus dem Nasenschleim, die der Kanal in die Riechsinneszelle leitet, zwei völlig unterschiedliche Funktionen haben: Sie können als positive Ladung das Membranpotential verändern und somit zur Zellerregung beitragen. Bei steigender

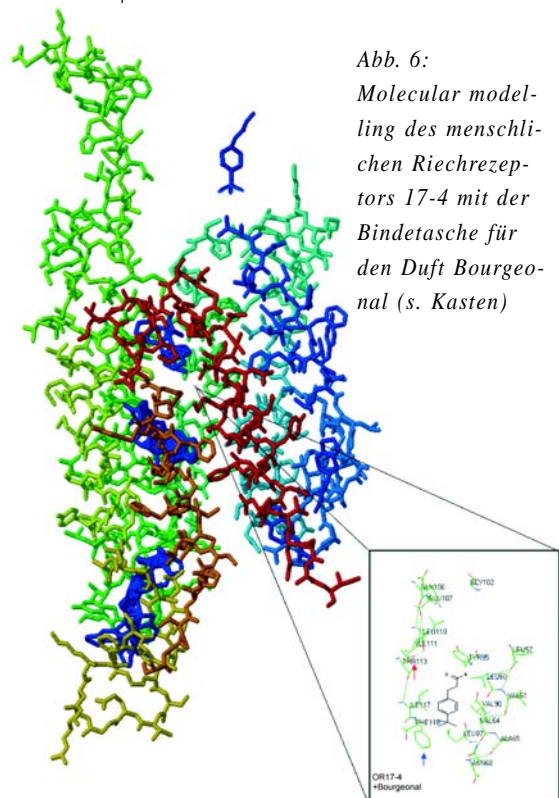


Abb. 6:  
*Molekularmodell des menschlichen Riechrezeptors 17-4 mit der Bindetasche für den Duft Bourgeonal (s. Kasten)*

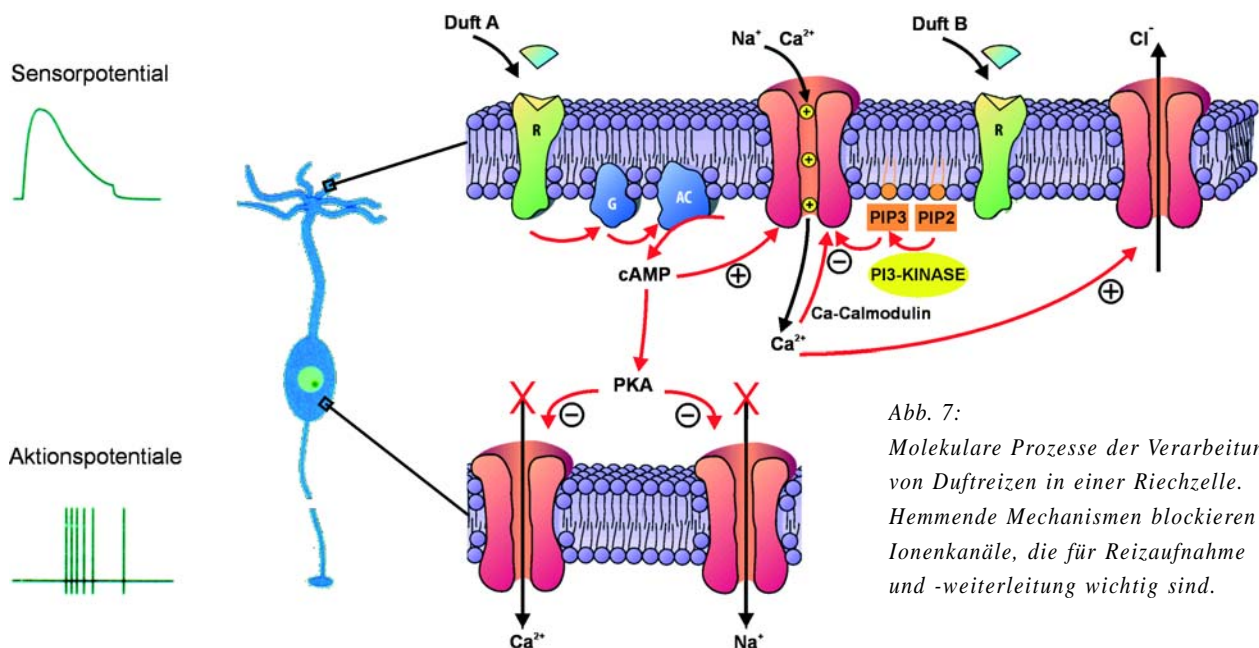


Abb. 7: Molekulare Prozesse der Verarbeitung von Duftreizen in einer Riechzelle. Hemmende Mechanismen blockieren Ionenkanäle, die für Reizaufnahme und -weiterleitung wichtig sind.

Konzentration können sie aber auch den cAMP-Kanal von innen her blockieren: Je intensiver und länger man einen Duft riecht, also diese cAMP-aktivierten Kanäle offen hält, desto höher steigt die Kalziumkonzentration in der Zelle, bis der Kanal sich irgendwann selbst abschaltet (Feedback-Mechanismus). Das ist die erste Erklärung für die Verarbeitung von Gerüchen auf molekularer Ebene. Erst im letzten Jahr konnten wir darüber hinaus zeigen, dass cAMP nicht nur direkt Ionenkanäle öffnen kann, sondern auch ein

### Kanal zu - Duftleitung unterbrochen

Enzym (Proteinkinase A) aktiviert, das durch Phosphorylierung von Natrium- und Kalzium-Kanalproteinen diese Ionenkanäle abschalten kann (s. Abb. 7, unten). Da diese Kanäle für den sog. Aktionspotentialstrom verantwortlich sind, der eine Dufterregung aus der Nase ins Gehirn leitet, wird der Duft nicht länger gerochen – wir haben uns an ihn gewöhnt.

Obwohl molekularbiologische Arbeiten davon ausgehen, dass jede Riechsinneszelle nur einen einzigen Typ von Riechrezeptor auf der Oberfläche ausbildet, konnten wir jüngst erstmals zeigen, dass eine Riechzelle un-

terschiedlich auf verschiedene Düfte reagieren kann: Ein und dieselbe Zelle kann durch einen Duft erregt, durch einen anderen jedoch daran gehindert werden. Im Experiment verlor z. B. eine auf Maiglöckchenduft (Bourgeonal) spezialisierte Riechzelle die Fähigkeit diesen Duft zu riechen, wenn sie zuvor einen hemmenden Duft wahrgenommen hatte. „Hemmende“ Düfte aktivieren auf bisher unbekannt Weise eine andere biochemische Kaskade in der Zelle, an deren Ende nicht die Erhöhung der Konzentration von cAMP sondern PIP<sub>3</sub> steht. PIP<sub>3</sub> wird durch PI<sub>3</sub>-Kinase aus PIP<sub>2</sub> gebildet. Diese Substanz kann die Öffnung der cAMP-aktivierten Ionenkanäle verhindern. Hemmung in diesem System bedeutet also keine direkte Beeinflussung des Membranpotenzials einer Zelle, sondern dass die Zelle nicht erregt werden kann, da die Kanäle blockiert sind. Unsere aktuellen Forschungsdaten geben erstmals Hinweise, dass man Hemmstoffe für Riechrezeptoren entwickeln kann, die den Rezeptor direkt blockieren und damit, ähnlich wie in der Pharmakologie, als konkurrierende Antagonisten wirken können.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Riechzellen und die Informationsverarbeitung im Riechsystem sehr viel komplexer sind als bisher angenommen, und dass bereits eine Signalverarbei-

tung auf peripherer Ebene im Riechepithel stattfindet. Dies wirft ein völlig neues Licht auf das Potenzial der möglichen Dufterkennungen und –unterscheidungen, zeigt aber auch, dass es vieler raffinierter zellulärer Prozesse bedarf, um dieses wichtige Sinnesorgan zu Höchstleistungen zu befähigen.

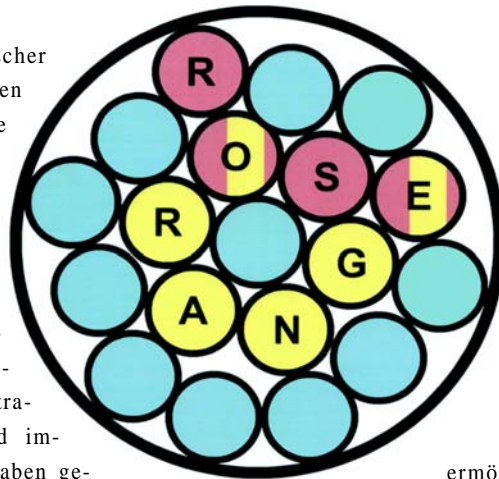
Die meisten natürlichen Düfte wie Blumenduft und Parfums bestehen aus

### Human olfactory system

The human olfactory system detects odorants at low concentrations with remarkably precise discrimination. Our knowledge about the molecular components of the transduction cascade has increased considerably. Recently, we were able to functionally express and characterize the first human olfactory receptor protein. We demonstrated additionally that odorant-induced activation of the biochemical cascade initiates modulatory activities which lead to activation of PKA and/or phosphoinositides, affecting not only the transduction current but also the input/output relationship of olfactory cells.

Hunderten einzelner chemischer Duftkomponenten. Wie können wir also eine duftende Rose von einer Orange unterscheiden? Beim Einatmen dieser komplexen Mischung werden von den ca. 350 verschiedenen Typen von Riechsinneszellen nur die aktiviert, die Rezeptoren für einen der vorhandenen Düfte tragen. Neuroanatomische und immunhistochemische Daten haben gezeigt, dass alle Sinneszellen mit den gleichen Rezeptorproteinen ihre Nervenfortsätze von überall in der Nase in ein- und dieselbe kugelförmige Zellansammlung (Glomerulus) in unserem Riechhirn (bulbus olfactorius) senden.

Alle rund 50.000 Nervenfortsätze der „Vanillin-Sinneszellen“ enden z. B. in der „Vanillekugel“. Welche Markierungsstoffe diese Wegfindungsprozesse



ermöglichen, ist bisher unbekannt. Riecht man nun eine Mischung aus mehreren chemischen Komponenten, so werden entsprechend mehrere Sinneszellenrezeptortypen aktiviert und damit auch die dazugehörigen Glomeruli. Es entsteht ein reproduzierbares, aber komplexes Aktivierungsmuster von Glomeruli (s. Abb. 8), das im Umkehrschluss zeigt, welche

Abb. 8:  
*Duftgestalt: Modell der Aktivierung der Glomeruli nach Reizung mit Rosen- bzw. Orangenduft.*

Duftmischung wir gerochen haben. Das Rosenduft-Aktivierungsmuster unterscheidet sich eindeutig vom Orangenduftmuster. Wenn einzelne chemische Komponenten in beiden Duftmischungen vorkommen, können die Muster aktivierter Glomeruli überlappen.

In der Psychologie könnte man dies mit dem Begriff Duftgestalt bzw. Gestalterkennung beschreiben. Haben wir einmal einen Duft gelernt, so können wir ihn auch wieder erkennen, wenn ihm ein Teil der Information fehlt. Das macht man sich z. B. bei den stark reduzierten künstlichen Rosen- oder Orangendüften zu nutze.