JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

ZIEGLER A

Moleküle des MHC und olfaktorische Rezeptoren: Mögliche Bedeutung im Rahmen der Reproduktion

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Österreich), 14-18
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Schweiz), 13-17

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Moleküle des MHC und olfaktorische Rezeptoren: Mögliche Bedeutung im Rahmen der Reproduktion

A. Ziegler

Polymorphe Gene des Haupt-Histokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC, beim Menschen HLA-Komplex) und Loci für olfaktorische Rezeptoren (OR) sind wiederholt mit verschiedenen Aspekten von Partnerwahl und reproduktivem Erfolg in Verbindung gebracht worden. Im Gegensatz zu MHC-homozygoten Individuen sollten solche mit MHC-Heterozygotie einen Vorteil bei der Bekämpfung von Krankheitserregern aufweisen, und es erscheint denkbar, daß eine geruchsbeeinflußte Partnerwahl primär der Sicherstellung der MHC-Heterozygotie bei den Nachkommen dient. Selektive Prozesse zur Sicherung eines optimalen reproduktiven Erfolges könnten auch bei Wirbeltieren existieren, bis hin zu Mechanismen, die als „cryptic female choice" bezeichnet werden. Gemeinsam mit MHC-kodierten Molekülen könnten die Produkte MHC-gekoppelter OR-Gene prinzipiell beteiligt sein, etwa bei der Hinleitung von Spermien zur Eizelle. Zusammen mit früher erhobenen Befunden zur Expression von HLA-Klasse I-schweren Ketten in Spermienvorläuferzellen könnte die Expression von OR im Hoden auf eine funktionelle Verbindung zwischen MHC- und OR-Molekülen hindeuten. Falls nur solche OR zur Expression auf Spermien gelangen, welche nicht in der Lage sind, mit eigenen („selbst") Molekülen zu interagieren, könnten sie mit solchen Molekülen (z. B. hochpolymorphen MHC-Molekülen) im weiblichen Genitaltrakt reagieren, die ihnen als „nicht-selbst", also fremd, erscheinen. Diese Form des „cryptic female choice" könnte bereits in Kraft treten, bevor Spermium und Eizelle aufeinander treffen, etwa durch die Etablierung chemischer Gradienten löslicher MHC-Moleküle bzw. ihrer Fragmente im Eileiter. Auf diese Weise würden bevorzugt diejenigen Spermien in die Nähe der Eizelle gelockt werden, die mittels ihrer OR MHC-Moleküle des weiblichen Organismus als „nicht-selbst" erkennen. So könnte die Wahrscheinlichkeit eingeschränkt werden, daß die Eizelle von einem genetisch ähnlichen Spermium befruchtet wird. Eine kostspielige Investition in einen MHC-homozygoten Embryo mit möglicherweise suboptimalen genetischen und immunologischen Eigenschaften sollte auf diese Weise vermieden werden können.

Polymorphic genes of the major histocompatibility complex (MHC) and olfactory receptors (OR) have repeatedly been implicated in various aspects of mate choice and reproductive performance. It is widely believed that olfaction-driven mate choice serves the purpose of securing MHC heterozygosity in the offspring, since such individuals should have an advantage in dealing with infections. MHC non-identical mating partners will consider each other more attractive in olfactory terms than MHC-similar partners. In analogy to mechanisms operating in plants and invertebrates, selective forces aimed at securing an optimal reproductive success could also operate within female vertebrates during and after fertilization ("cryptic female choice"). Together with MHC-encoded molecules, the products of human MHC (HLA)-linked OR genes could principally be involved, not only by participating in olfaction-influenced mate choice, but also by guiding spermatozoa towards the oocyte. Testicular expression of polymorphic HLA class I heavy chains and OR could indicate that these proteins might be functionally connected and involved in a selection process which results in the expression by spermatozoa only of such OR that are unable to interact with male self-proteins, in particular self-MHC antigens. Consequently, polymorphic non-self proteins, e.g. different MHC molecules provided by the female, might be involved in attracting certain spermatozoa by interacting with specific OR. This form of cryptic female choice could act already before the actual encouter of oocyte and spermatozoon, via the establishment of gradients of soluble female MHC molecules along the fallopian tube. Only those spermatozoa would be encouraged to swim towards the oocyte that carry OR recognizing female MHC antigens. Together with further selection processes operating at the level of the fertilized oocyte, the chances for the formation of a zygote exhibiting MHC homozygosity might be reduced, and a costly investment by the female into an embryo with potentially suboptimal genetic and immunological properties be avoided. ***J Fertil Reprod 2003; 13 (4): 14–18.***

Abkürzungen: GPCR = G-Protein-koppelnder Rezeptor; HC = schwere Kette; HLA = humanes Leukozytenantigen; MHC = Haupt-Histokompatibilitätskomplex; OR = olfaktorischer Rezeptor; OSN = olfaktorisches sensorisches Neuron; SRS = Spermien-Rezeptor-Selektion; V1R und V2R = Vomeronasalrezeptoren vom Typ 1 und 2

Seit einigen Jahren befindet sich die biomedizinische Forschung in einer höchst interessanten Phase, da wir erstmals in der Lage sind, bestimmte Äußerungen menschlichen Verhaltens mit definierten Genen und ihren Produkten in Verbindung zu bringen. Aus immunologischer Sicht sind dabei die möglichen Zusammenhänge zwischen hochpolymorphen Genen des Haupt-Histokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC; beim Menschen HLA-Komplex), die einen individualspezifischen Geruch vermitteln, und der geruchsbeeinflußten Partnerwahl von besonderer Bedeutung [1–6]. Dabei wird die Wahl eines geeigneten Partners oder einer Partnerin offenbar maßgeblich von individualspezifischen Geruchsmolekülen beeinflußt, die im Geruchsepithel der Nase von olfaktorischen Rezeptoren (OR) [7] erkannt werden. Diese Polypeptide stellen die größte Proteinfamilie im Säugergenom dar und gehören der umfangreichen Gruppe von G-Protein-koppelnden Rezeptoren (GPCR) an. Die in olfaktorischen Sinneszellen (olfaktorische sensorische Neurone, OSN) entstehenden Reize werden über den Riechkolben an andere Regionen des Gehirns weitergeleitet, wo ihre Integration erfolgt. OR sind zuerst bei der Ratte entdeckt worden [7]; inzwischen wurden funktionell und z. T. strukturell verwandte Proteine aber auch bei zahlreichen anderen Wirbeltieren und Wirbellosen (Übersicht in [8]) sowie beim Menschen [9–11] gefunden.

Die von OSN im Geruchsepithel exprimierten OR sind streng zu trennen von zwei Typen von Rezeptoren (V1R und V2R), die im Vomeronasalorgan verschiedener Wirbeltiere gefunden wurden [12–14]. Obwohl es sich bei diesen beiden Proteinen ebenfalls um GPCR mit sieben Transmembrandomänen handelt, sind die Sequenzen völlig verschieden von denen der bekannten OR. Außerdem differieren die Funktionen von OR, V1R und V2R: Während OR im Geruchsepithel primär für die Wahrnehmung von Gerüchen aus der Umgebung (Nahrungsquellen, Feuer etc.) verantwortlich zu sein scheinen, ist das Vomeronasalorgan mit V1R und V2R offenbar für die Erkennung bestimmter geruchlicher Signale (Pheromone) zuständig, mit denen ein Tier anderen Individuen derselben Spezies signalisiert, welchen reproduktiven und sozialen Status es innehat [12–15]. Von einer Ausnahme abgesehen, bei welcher der Rezeptor aber im Geruchsepithel exprimiert wird [16], sind die V1R- und V2R-Gene beim Menschen Pseudogene, die wahrscheinlich keine Funktion besitzen. Auch die Existenz eines funktionellen Vomeronasalorgans beim Erwachsenen wird in der Regel verneint, obwohl es embryonal angelegt wird [17].

Experimente mit isolierten OSN lassen vermuten, daß jedes dieser Neurone nur einen, oder zumindest nur einige

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Andreas Ziegler, Institut für Immungenetik, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, D-14050 Berlin, Spandauer Damm 130, E-mail: andreas.ziegler@charite.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

wenige, verschiedene OR-Typen exprimiert [18–21]. Damit ist die Fähigkeit eines OSN zur Duftstoffunterscheidung direkt abhängig von der Ligandenspezifität des einen bzw. der wenigen OR, die es exprimiert. Diese stringente Selektion nur eines Rezeptortyps pro Zelle wird durch monoallelische Expression abgesichert [22, 23]. Die molekulare Basis dieser selektiven Expression ist z. Z. noch unverstanden [22–24]. Die Ligandenspezifität eines OR ist konzentrationsabhängig und kann zusätzlich mehr oder weniger breit angelegt sein [21]. Nur bei sehr wenigen OR konnte bisher die Ligandenspezifität bestimmt werden (z. B. [25–27]), wobei die zwei humanen OR, bei denen dies bislang möglich war, eine spezifische Aktivierbarkeit durch Helional bzw. Bourgeonal zeigen.

OR-Gene wurden auf fast allen Chromosomen des Menschen gefunden und sind i. d. R. in Gengruppen, sog. Clustern, organisiert [28]. Mit 34 OR-Genen gehört das Cluster auf dem Chromosom 6 zu den größeren im menschlichen Genom. Es befindet sich in unmittelbarer Nähe des HLA-Komplexes und war bereits Gegenstand intensiver Untersuchungen [9, 29–31]. Bis jetzt konnten nur für dieses OR-Gen-Cluster sowie für dasjenige auf Chromosom 17 [32] Polymorphismen nachgewiesen werden, die im Falle einiger HLA-gekoppelter OR-Gene zu einer beträchtlichen Zahl potentiell funktioneller Allele führen. Im Vergleich zu Nagetieren weist das menschliche Genom zwar einen höheren Anteil von OR-Pseudogenen auf, enthält aber immer noch wohl mindestens 350 funktionelle OR-Gene [10, 11]. Polymorphismen in der kodierenden Region von OR-Genen könnten einen Grund für spezifische Anosmien [33] und für individuelle Unterschiede in der Geruchswahrnehmung darstellen. Das gesamte Ausmaß der Variabilität von OR beim Menschen ist jedoch unbekannt. Bei Tieren liegen nur sehr wenige Daten vor [34].

Obwohl es OR gibt, deren Expression auf die Riechschleimhaut beschränkt ist [35], wurde die Expression bestimmter OR durch in-situ-Hybridisierung auch in anderen Organen nachgewiesen [36]. Weiterhin wurden zahlreiche unterschiedliche OR in Form von expressed sequence tags oder als Transkripte in verschiedenen normalen Geweben aufgefunden, u.a. im Hoden, im Darm und in der Lunge [24, 37, 38]. Aufgrund dieser breiten Expression von OR hat Dreyer [37] die sog. „area code hypothesis" aufgestellt, in der er u. a. vorschlägt, daß Zellmembran-exprimierte OR eine gerichtete Zellausbreitung entlang von Gradienten löslicher Liganden vermitteln.

Ein chemotaktischer Mechanismus liegt ganz offensichtlich auch der gerichteten Bewegung von Spermien zugrunde [39]. Hier konnte kürzlich gezeigt werden, daß die Expression eines vom menschlichen Chromosom 17 kodierten OR auf Spermien diese befähigt, sich gerichtet entlang eines Ligandengradienten zu bewegen [27]. Dies stellt den Beweis dar, daß OR auch außerhalb des olfaktorischen Epithels eine Funktion ausüben können, wobei schon vor mehr als zehn Jahren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Spermienchemotaxis und Expression von OR verwiesen wurde [40, 41]. Inzwischen muß davon ausgegangen werden, daß mehr als fünfzig verschiedene OR im Hoden von Mensch, Maus oder Ratte exprimiert werden [24, 27, 38, 40–42], deren Gene beim Menschen zu etwa einem Viertel HLA-gekoppelt sind [24]. Letzteres ist von besonderem Interesse, da möglicherweise eine Verbindung zwischen HLA-assoziierten, individualspezifischen Düften beim Menschen sowie polymorphen, HLA-gekoppelten OR-Genen und ihren Produkten besteht [43–45]. Wir gehen hierbei der Hypothese nach, daß testikulär exprimierte OR mit MHC-Molekülen oder deren Fragmenten interagieren könnten.

Im folgenden sollen neue Ergebnisse zur Expression von OR durch Spermienvorläuferzellen und Spermien zusammengefaßt werden, wobei auch auf mögliche Barrieren eingegangen wird, die der weibliche Organismus einer Befruchtung entgegenstellen könnte.

Patienten und Methoden

Menschliche Hodenproben wurden von D. Schnorr (Urologische Klinik der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin) und H. Herbst (Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Universität Münster) für Transkriptionsuntersuchungen und immunhistologische Zwecke dankenswerterweise zur Verfügung gestellt (siehe [24, 44] für experimentelle Details).

Antiseren gegen die N-terminalen 25 Aminosäuren der humanen OR hs6M1-16 und hs6M1-18 [9, 29, 31] wurden in Kaninchen hergestellt. Aufgrund von Sequenzhomologien muß davon ausgegangen werden, daß die Antiseren nicht nur die zur Immunisierung verwendeten N-terminalen Bereiche von hs6M1-16 bzw. hs6M1-18, sondern auch weitere OR des Menschen erkennen. Das genaue Spektrum der Kreuzreaktivität der Antiseren ist jedoch unbekannt. Immunhistologische Untersuchungen folgten etablierten Prozeduren [46].

Ergebnisse

Die Expression von HLA-Klasse I-Antigenen im Hoden wurde zwar bereits in mehreren Studien untersucht (Übersicht in [47]), erst kürzlich konnte aber gezeigt werden, daß es intratubulär einen ungewöhnlichen Expressionsmodus gibt [44]: lediglich die polymorphen schweren Ketten (HC) dieser Moleküle gelangen zur Expression, β_2m-Mikroglobulin (β_2m) wird von Spermienvorläuferzellen nicht synthetisiert (Tabelle 1). Damit ist das männliche Keimepithel wohl das einzige Gewebe mit der selektiven Expression von HLA-Klasse I-HC. Dies legt nahe, daß HC in männlichen Keimzellen keine klassische immunologi-

Tabelle 1: Expression von freien und β_2m-komplexierten HLA Klasse I schweren Ketten (HC), β_2m sowie olfaktorischen Rezeptoren (OR) in Gewebeschnitten des Hodens

Gewebe/Zelltyp	Moleküle			
	HLA-Klasse I-HC β_2m	β_2m	HLA-Klasse I-HC	OR
Extratubuläres Epithel	+++	+++	–	–
Spermatogonien	–	–	±*	–
Spermatozyten I	–	–	+++	–
Spermatozyten II	–	–	+	+§
Spermatiden	–	–	±*	+++§
Spermatozoen	–	–	–	+§
Sertolizellen	–	–	–	–

Färbeintensität: +++ = sehr stark; + = moderat; ± = etwa 30 % der Zellen schwach; – = keine Färbung.

* Nur ein Teil der Spermatogonien und Spermatiden waren schwach reaktiv mit dem monoklonalen Antikörper HC-A2, welcher HC von HLA-A,-E,-G, und einigen -C sowie -B73 Antigenen erkennt.

§ In allen Fällen war nur eine kleine Subpopulation (max. 20 %) der betreffenden Zellen in einem Tubulus reaktiv, unabhängig vom verwendeten Antiserum; es gab auch Tubuli ohne reaktive Zellen.

sche Rolle spielen, da eine solche nach heutiger Kenntnis immer die parallele Expression von β_2m voraussetzt. Diese Befunde führten dazu, eine andere Rolle für HLA-Klasse I-HC in Spermienvorläuferzellen vorzuschlagen [44, 45]:

i) Die Polypeptide werden synthetisiert, um für eine Reaktion mit OR bereitzustehen, welche damit einem Selektionsprozeß unterzogen würden;

ii) „selbst"-reaktive OR stünden nicht für eine Expression auf Spermien zur Verfügung;

iii) lediglich OR, die mit Antigenen des Mannes nicht zu reagieren vermögen, würden nach diesen Überlegungen auf männlichen Keimzellen exprimiert werden können.

Eine Voraussetzung für derartige Überlegungen stellt natürlich die Expression von OR im Hoden dar. Wie bereits dargelegt, lassen sich beim Menschen in diesem Gewebe Transkripte von mehr als fünfzig verschiedenen OR nachweisen [24, 27, 38, 40], wobei allerdings unklar ist, ob sämtliche Transkripte, auch wenn sie von prinzipiell funktionsfähigen OR-Genen abstammen sollten, tatsächlich in translatierbarer Form vorliegen. Um dies zu klären, wurde versucht, spezifische OR mit Hilfe von Antiseren nachzuweisen. Es gelang, derartige Reagenzien herzustellen, die gegen den N-terminalen, extrazellulär lokalisierten Bereich der zwei HLA-gekoppelten OR hs6M1-16 und hs6M1-18 gerichtet sind. Bislang ist es noch unklar, wieviele weitere OR von diesen Antiseren erkannt werden.

Immunhistologische Analysen der Reaktivität mit Hodengewebe ergaben, daß das Antiserum gegen hs6M1-16 breitere Reaktivität aufwies als das andere; die stärkste Reaktivität wurde in beiden Fällen aber mit Spermatiden beobachtet. Subpopulationen von Spermatozyten II. Ordnung und Spermien wurden ebenfalls angefärbt. Obwohl sich die Expression von OR und HLA-Klasse I-HC unterschied, so gab es doch eindeutige Überschneidungen im Bereich der Spermatozyten und Spermatiden (Tabelle 1). Es bleibt deshalb festzuhalten, daß Interaktionen von HLA-Klasse I-HC und OR in bestimmten männlichen Keimzellen prinzipiell möglich erscheinen.

Diskussion

Im Gegensatz zu HLA-Antigenen [48] werden OR von Spermien exprimiert ([27, 41], vorliegende Arbeit), obwohl über den Prozentsatz von OR-positiven Spermien noch Unklarheit besteht. Die immunhistologischen Resultate deuten darauf hin, daß mit einem gegebenen Antiserum wahrscheinlich nicht mehr als 20 % der Spermien reagieren. Wegen der vermuteten Kreuzreaktivität der Antiseren könnte dieser Wert für einen spezifischen OR aber auch deutlich niedriger liegen. Gleichfalls kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die monoallelische Expression von OR, die für OSN des Riechepithels charakteristisch ist, auch für Spermien Gültigkeit hat. Die Beantwortung dieser Frage hat interessante Implikationen: Falls von 50 OR, die potentiell von Spermien eines Ejakulats exprimiert werden können, nur fünf, aber in zufälliger Kombination, auf einem Spermatozoon vorkommen, dann ergäbe sich, daß sich sämtliche Spermien in ihrer OR-Expression unterschieden. Selbst bei vier verschiedenen OR/Spermium läßt sich errechnen, daß nur etwa 20–30 Spermien eines Ejakulats einander bezüglich ihrer OR-Expression gleichen sollten. Hieraus folgt, daß Spermien OR-abhängig distinkte Ligandenspezifitäten aufweisen und auf chemische Reize differentiell reagieren könnten.

Dies sind ideale Voraussetzungen für Mechanismen sexueller Selektion, die als „cryptic female choice" [49] bezeichnet werden und mit denen im weiblichen Organismus der Befruchtungserfolg kontrolliert werden kann. Derartige Mechanismen sind im Tierreich weit verbreitet, besonders bei Spezies, bei denen mehrere Männchen mit einem Weibchen kurz nacheinander kopulieren. Für das Weibchen kommt es dabei darauf an, aus der Vielzahl von Spermien, die miteinander um den Befruchtungserfolg konkurrieren, diejenigen auszuwählen, welche für die Erzeugung von Nachkommen mit vorteilhaften genetischen und immunologischen Eigenschaften am besten geeignet sind. Schon bei *Drosophila melanogaster* konnte gezeigt werden, daß Weibchen Spermien verwandter Männchen für die Befruchtung ihrer Eizellen nicht heranziehen; chemische Stoffe sind offenbar maßgeblich für die erforderlichen Erkennungsprozesse verantwortlich [50]. Einige der z. T. äußerst ungewöhnlichen Mechanismen, die während oder nach einer Kopulation von den Weibchen verschiedener Spezies zur Erzielung eines optimalen Befruchtungserfolges eingesetzt werden, wurden von A. Dixson und M. Anderson beschrieben [51]. Über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen ist jedoch fast nichts bekannt.

Da das Ausmaß des Polymorphismus von MHC-kodierten Molekülen enorm ist, sollten diese Proteine eigentlich prädestiniert sein, im Rahmen von sexuellen Selektionsmechanismen eine Rolle zu spielen. Neben der geruchsbeeinflußten Partnerwahl, bei der MHC-Moleküle fraglos von Bedeutung sind [1–6, 52, 53], kann Selektion auch während und nach der Fortpflanzung erfolgen, bis hin zur selektiven Fütterung oder Tötung der Nachkommen [54]. Die „Spermien-Rezeptor-Selektionshypothese" (SRS-Hypothese) [44, 45] bezieht MHC-Moleküle und OR in solche Prozesse mit ein. MHC-differente Spermien könnten von löslichen Molekülen angelockt werden, die im Eileiter einen Gradienten ausbilden. Die SRS-Hypothese geht deshalb von einer Interaktion von OR auf Spermien mit löslichen, von Follikelzellen produzierten MHC-Klasse I-Antigenen aus [55–57]. Aufgrund der vorangegangenen Selektion dieser OR durch MHC-Moleküle im Hoden sollte eine Interaktion beider Molekültypen im weiblichen Organismus nur dann erfolgen können, wenn die Partner MHC-different sind. Für die Eizelle würde auf diesem Wege sichergestellt werden, daß eine Befruchtung bevorzugt durch solche Spermien erfolgt, die ihr genetisch unähnlich sind. Die Existenz von HLA-homozygoten Individuen zeigt zwar, daß die postulierten Selektionsmechanismen keine *conditio sine qua non* in bezug auf eine erfolgreiche Schwangerschaft sind, aber ein Einfluß des MHC ist nichtsdestoweniger anzunehmen [58].

Es erscheint sogar möglich, daß die Selektionsmechanismen im Rahmen der „cryptic female choice" noch weitergehend sind [54], auch beim Menschen. Nach der direkten Interaktion von Oozyte und Spermatozoon, bei der hochpolymorphe Proteine, die aber offenbar keine MHC-kodierten Moleküle sind, auf beiden Seiten eine entscheidende Rolle spielen [59], kommt es zur Fusion der Membranen beider Zellen. Bis zur Bildung einer echten Zygote könnte die Eizelle noch die Möglichkeit haben, auf die Verschmelzung der beiden haploiden Genome einen Einfluß auszuüben. Eine interessante Parallele besteht hierbei vielleicht zu Vorgängen bei der Zygotenbildung von bestimmten Pilzen, etwa dem Tintling, *Coprinus cinereus* [60]. Neben der Interaktion von polymorphen Pheromonen und Pheromon-Rezeptormolekülen spielen bei dieser Spezies eng gekoppelte Gene für gleichfalls polymorphe

Transkriptionsfaktor-Heterodimere eine Rolle. Die Zygotenbildung ist hierbei abhängig vom Zusammentreffen der beiden Hälften eines Transkriptionsfaktors, wobei die eine Hälfte vom einen Partner, die andere vom anderen stammen muß. Allerdings ergibt sich nur bei bestimmten Kombinationen ein funktionell aktiver heterodimerer Komplex, der für die Transkription von Genen zuständig ist, die schließlich die Bildung einer Zygote einleiten. Bei *C. cinereus* trägt diese transkriptionelle Regulation dazu bei, Selbstbefruchtungen zu verhindern.

Wie im MHC verschiedener Wirbeltiere (siehe z. B. [61]), so gibt es auch im HLA-Komplex zwei eng gekoppelte Gene, POU5F1 und TCF19, direkt telomer vom HLA-C Locus, die denselben Transkriptionsfaktorfamilien angehören wie die oben erwähnten Gene bei *C. cinereus* [62]. Das POU5F1-Gen kodiert dabei für ein Polypeptid, welches in totipotenten und pluripotenten Stammzellen des Prägastrulationsembryos exprimiert wird. Es spielt im Rahmen der frühen Embryonalentwicklung eine unverzichtbare Rolle [63, 64]. TCF19 dagegen übt seine Funktion ubiquitär, in der G1-S-Phase des Zellzyklus, aus. Für beide Gene sind beim Menschen Polymorphismen bekannt [65, 66], so daß eine Reihe von Voraussetzungen zweifelsfrei gegeben sind, welche die hier vorgeschlagene Rolle für diese Proteine unterstützen. Obwohl es z. Z. keine Beweise dafür gibt, daß die Produkte von POU5F1 und TCF19 tatsächlich miteinander kooperieren und damit z. B. die Verschmelzung der Pronuclei einleiten, so erscheint das skizzierte Szenario zumindest aus biologischer Sicht sehr sinnvoll, da eine weitere Barriere geschaffen würde, die der Zygotenbildung entgegenstünde, wenn MHC-identische Partner aufeinander träfen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Errichtung von verschiedenen, hintereinander geschalteten Barrieren, die einem reproduktiven Erfolg entgegenstehen, offensichtlich den Sinn haben dürfte, das Entstehen von MHC-Heterozygotie bei den Nachkommen zu begünstigen und ganz allgemein Inzucht möglichst zu unterbinden. Neben der geruchsbeeinflußten Partnerwahl gibt es schon jetzt eine Reihe von Resultaten, welche die SRS-Hypothese [44, 45] mit ihren Voraussagen unterstützt, und eine transkriptionelle Kontrolle der Zygotenbildung, welche von polymorphen, im MHC lokalisierten Transkriptionsfaktorgenen abhängt, erscheint durchaus plausibel. Alle angesprochenen selektiven Mechanismen könnten für Weibchen sehr nützlich sein, da sie im Vergleich zu Männchen sorgsam mit ihren oft nur wenigen Gameten umgehen müssen.

Die Konsequenzen einer bewußten Ausschaltung natürlicher reproduktiver Barrieren, wie sie bei IVF und besonders ICSI vorliegt, erscheinen zumindest bedenkenswert. Aus medizinischer Sicht könnte es zudem lohnend sein, bei Paaren mit bestimmten Fertilitätsproblemen nach funktionsbeeinträchtigenden Polymorphismen der POU5F1- und TCF19-Gene zu suchen.

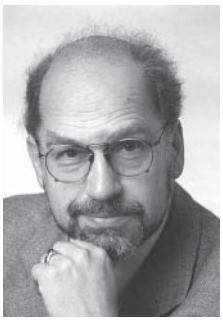
Förderung

B. Uchanska-Ziegler in Berlin, A. Blaschitz und G. Dohr in Graz sowie H. Herbst in Münster danke ich für interessante Diskussionen, Kommentare zum Manuskript und die langjährige Kooperation. Arbeiten des Autors über olfaktorische Rezeptoren werden von der VolkswagenStiftung, Hannover (I/72 740) und der Monika Kutzner-Stiftung, Berlin, gefördert.

Literatur:

1. Yamazaki K, Boyse EA, Miké V, Thaler HT, Mathieson BJ, Abbott J, Boyse J, Zayas ZA, Thomas L. Control of mating preference in mice by genes in the major histocompatibility complex. J Exp Med 1976; 144: 1324–35.
2. Yamazaki K, Yamaguchi M, Baranoski L, Bard J, Boyse EA, Thomas L. Recognition among mice. Evidence from the use of a Y-maze differentially scented by congenic mice of different major histocompatibility types. J Exp Med 1979; 150: 755–60.
3. Singh PB, Brown RE, Roser B. MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. Nature 1987; 327: 161–4.
4. Singer AG, Beauchamp GK, Yamazaki K. Volatile signals of the major histocompatibility complex in male mouse urine. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2210–4.
5. Penn D, Potts W. How do major histocompatibility complex genes influence odor and mating preferences? Adv Immunol 1998; 69: 411–36.
6. Ziegler A, Volz A. Geruchsbeeinflußte Partnerwahl, MHC und Fertilität. Bioforum 1998; 21: 284–91.
7. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991; 65: 175–87.
8. Dryer L. Evolution of odorant receptors. Bioassays 2000; 22: 803–10.
9. Ehlers A, Beck S, Forbes S, Trowsdale J, Volz A, Younger R, Ziegler A. MHC-linked olfactory receptor loci exhibit polymorphism and contribute to extended HLA/OR haplotypes. Genome Res 2000; 10: 1968–78.
10. Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. Genome Res 2001; 11: 685–702.
11. Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. The human olfactory receptor repertoire. Genome Biol 2001; 2: 1–12.
12. Dulac C, Axel R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. Cell 1995; 83: 195–206.
13. Herrada G, Dulac C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. Cell 1997; 90: 763–73.
14. Matsunami H, Buck LB. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. Cell 1997; 90: 775–84.
15. Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny MV, Shipley MT, Zufall F. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. Nature 2000; 405: 792–6.
16. Rodriguez I, Greer CA, Mok MY, Mombaerts P. A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. Nat Genet 2000; 25: 18–19.
17. Keverne EB. Pheromones, vomeronasal function, and gender-specific behavior. Cell 2002; 108: 735–8.
18. Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 1993; 73: 597–609.
19. Vassar R, Ngai J, Axel R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. Cell 1993; 74: 309–18.
20. Buck LB. Information coding in the vertebrate olfactory system. Ann Rev Neurosci 1996; 19: 517–44.
21. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. Cell 1999; 96: 713–23.
22. Chess A. Olfactory receptor gene regulation. Adv Immunol 1998; 69: 437–47.
23. Ishii T, Serizawa S, Kohda A, Nakatani H, Shiroishi T, Okumura K, Iwakura Y, Nagawa F, Tsuboi A, Sakano H. Monoallelic expression of the odorant receptor gene and axonal projection of olfactory sensory neurons. Genes Cells 2001; 6: 71–8.
24. Volz A, Ehlers A, Younger RM, Forbes S, Trowsdale J, Schnorr D, Beck S, Ziegler A. Complex transcription and splicing of odorant receptor genes. J Biol Chem 2003; 278: 19691–701.
25. Krautwurst D, Yau KW, Reed RR. Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. Cell 1998; 95: 917–26.
26. Wetzel C H, Oles M, Wellerdieck C, Kuczkowiak M, Gisselmann G, Hatt H. Specificity and sensitivity of a human olfactory receptor functionally expressed in human embryonic kidney 293 cells and Xenopus Laevis oocytes. J Neurosci 1999; 19: 7426–33.
27. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science 2003; 299: 2054–8.
28. Rouquier S, Taviaux S, Trask BJ, Brand-Arpon V, van den Engh G, Demaille J, Giorgi D. Distribution of olfactory receptor genes in the human genome. Nature Genet 1998; 18: 243–50.
29. Ziegler A, Ehlers A, Forbes S, Trowsdale J, Uchanska-Ziegler B, Volz A, Younger R, Beck S. Polymorphic olfactory receptor genes and HLA loci constitute extended haplotypes. In: Kasahara M (ed). Major histocompatibility complex – evolution, structure, and function. Springer Verlag, Tokyo, 2000; 110–30.

30. Younger RM, Amadou C, Bethel G, Ehlers A, Fischer Lindahl K, Forbes S, Horton R, Milne S, Mungall AJ, Trowsdale J, Volz A, Ziegler A, Beck S. Characterisation of clustered MHC-linked olfactory receptor genes in human and mouse. Genome Res 2000; 11: 519–30.
31. Ziegler A, Ehlers A, Forbes S, Trowsdale J, Volz A, Younger R, Beck S. Polymorphisms in olfactory receptor genes: A cautionary note. Hum Immunol 2000; 61: 1281–4.
32. Sharon D, Gilad Y, Glusman G, Khen M, Lancet D, Kalush F. Identification and characterization of coding single-nucleotide polymorphisms within a human olfactory receptor gene cluster. Gene 2000; 260: 87–94.
33. Doty RL. Olfaction. Ann Rev Psychol 2001; 52: 423–52.
34. Amadou C, Younger RM, Sims S, Matthews LH, Rogers J, Kumánovics A, Ziegler A, Beck S, Fischer Lindahl K. Co-duplication of olfactory receptor and MHC class I genes in the mouse major histocompatibility complex. Hum Molec Genet 2003; 12: in press.
35. Issel-Tarver L, Rine J. Organization and expression of canine olfactory receptor genes. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 10897–902.
36. Drutel G, Arrang JM, Diaz J, Wisnewsky C, Schwartz K, Schwartz JC. Cloning of OL1, a putative olfactory receptor and its expression in the developing rat heart. Receptors Channels 1995; 3: 33–40.
37. Dreyer WJ. The area code hypothesis revisited: olfactory receptors and other related transmembrane receptors may function as the last digits in a cell surface code for assembling embryos. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9072–7.
38. Vanderhaeghen P, Schurmans S, Vassart G, Parmentier M. Specific repertoire of olfactory receptors in the male germ cells of several mammalian species. Genomics 1997; 39: 239–46.
39. Eisenbach M, Tur-Kaspa I. Do human eggs attract spermatozoa? Bioassays 1999; 21: 203–10.
40. Parmentier M, Libert F, Schurmans S, Schiffmann S, Lefort A, Eggerickx D, Ledent C, Mollereau C, Gérard C, Perret J, Grootegoed A, Vassart G. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. Nature 1992; 355: 453–5.
41. Vanderhaeghen P, Schurmans S, Vassart G, Parmentier M. Olfactory receptors are displayed on dog mature sperm cells. J Cell Biol 1993; 123: 1441–52.
42. Branscomb A, Seger J, White RL. Evolution of odorant receptors expressed in mammalian testes. Genetics 2000; 156: 785–97.
43. Milinski M, Wedekind C. Evidence for MHC-correlated perfume preferences in humans. Behavioral Ecol 2001; 12: 140–9.
44. Ziegler A, Dohr G, Uchanska-Ziegler B. Possible roles for products of polymorphic MHC and linked olfactory receptor genes during selection processes in reproduction. Am J Reprod Immunol 2002; 48: 34–42.
45. Ziegler A, Dohr G, Kentenich H, Uchanska-Ziegler B. Self – nonself discrimination and reproductive performance. In: Dupont B, Hansen JA (eds). HLA 2002. Immunobiology of the Human MHC. IHWG Press, Seattle, 2003; in press.
46. Hammer A, Hutter H, Blaschitz A, Mahnert W, Hartmann M, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Dohr G. Amnion epithelial cells, in contrast to trophoblast cells, express all classical HLA class I molecules together with HLA-G. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 161–71.
47. Hutter H, Dohr G. HLA expression on immature and mature human germ cells. J Reprod Immunol 1998; 38: 101–22.
48. Kuhlmann D, Dohr G, Pusch HH, Scherbaum W, Schieferstein G, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A. Absence of HLA class I and class II antigens as well as ß$_2$-microglobulin from normal and pathological human spermatozoa. Tissue Antigens 1986; 27: 179–84.
49. Eberhard WG. Female control: Sexual selection by cryptic female choice. Princeton University Press, Princeton 1996.
50. Clark AG, Begun DJ, Prout T. Female x male interactions in Drosophila sperm competition. Science 1999; 283: 217–20.
51. Dixson A, Anderson M. Sexual selection and the comparative anatomy of reproduction in monkeys, apes, and human beings. Ann Rev Sex Res 2001; 12: 121–44.
52. Wedekind C, Füri S. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? Proc R Soc Lond B 1997; 264: 1471–9.
53. Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet 2002; 30: 175–9.
54. Wedekind C. Mate choice and maternal selection for specific parasite resistances before, during and after fertilization. Phil Trans R Soc Lond B 1994; 346: 303–11.
55. Dohr GA, Motter W, Leitinger S, Desoye G, Urdl W, Winter R, Wilders-Truschnig MM, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A. Lack of expression of HLA class I and class II molecules on the human oocyte. J Immunol 1987; 138: 3766–70.
56. Desoye G, Dohr GA, Motter W, Winter R, Urdl W, Pusch H, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A. Lack of HLA class I and II antigens on human preimplantation embryos. J Immunol 1988; 140: 4157–9.
57. Desoye G, Dohr GA, Ziegler A. Biology of disease: Expression of human major histocompatibility antigens on germ cells and early preimplantation embryos. Lab Invest 1991; 64: 306–12.
58. Wedekind C, Chapuisat M, Macas E, RülickeT. Non-random fertilization in mice correlates with the MHC and something else. Heredity 1996; 77: 400–9.
59. Swanson WJ, Vacquier VD. The rapid evolution of reproductive proteins. Nat Rev Genet 2002; 3: 137–44.
60. Pardo EH, O'Shea SF, Casselton LA. Multiple versions of the A mating type locus of Coprinus cinereus are generated by three paralogous pairs of multiallelic homeobox genes. Genetics 1996; 144: 87–94.
61. Burgess S, Reim G, Chen W, Hopkins N, Brand M. The zebrafish spiel-ohne-grenzen (spg) gene encodes the POU domain protein Pou2 related to mammalian Oct4 and is essential for formation of the midbrain and hindbrain, and for pre-gastrula morphogenesis. Development 2002; 129: 905–16.
62. Krishnan BR, Jamry I, Chaplin DD. Feature mapping of the HLA class I region: localization of the POU5F1 and TCF19 genes. Genomics 1995; 30: 53–8.
63. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. Nat Genet 2000; 24: 372–6.
64. Boiani M, Eckardt S, Scholer HR, McLaughlin KJ. Oct4 distribution and level in mouse clones: consequences for pluripotency. Genes Dev 2002; 16: 1209–19.
65. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Del Rio JS, Santos-Juanes J, Lopez-Vazquez A, Blanco-Gelaz M, Lopez-Larrea C. The OTF3 gene polymorphism confers susceptibility to psoriasis independent of the association of HLA-Cw*0602. J Invest Dermatol 2000; 115: 824–8.
66. Teraoka Y, Naruse TK, Oka A, Matsuzawa Y, Shiina T, Iizuka M, Iwashita K, Ozawa A, Inoko H. Genetic polymorphisms in the cell growth regulated gene, SC1 telomeric of the HLA-C gene and lack of association of psoriasis vulgaris. Tissue Antigens 2000, 55: 206–11.



Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler

Geboren 1948 in Hamburg, Deutschland. Studium der Biologie an der Technischen Hochschule Darmstadt und der Universität Heidelberg, dort auch Diplom. Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Abt. für Biophysik (Dr. S. C. Harrison und Dr. R. Leberman) in Heidelberg. Anschließend Dissertation über Haupt-Histokompatibilitätskomplex-kodierte Antigene beim Huhn am Basel Institute for Immunology (Dr. J. R. L. Pink) in Basel. Promotion an der Universität Heidelberg. 1977–1979 Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Royal Society am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England, in der Arbeitsgruppe von Dr. C. Milstein; u. a. Herstellung und Charakterisierung der ersten monoklonalen Antikörper gegen Zellmembranmoleküle des Menschen. Danach bis 1988 Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik, Abt. II und am Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Forschungszentrum der Universität Tübingen. 1986 Erteilung der Lehrbefugnis (Immunologie und Molekularbiologie). 1988–1989 C3-Professor am Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Marburg, anschließend ordentlicher Professor und Direktor des Instituts für Experimentelle Onkologie und Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin; heute: Institut für Immungenetik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität zu Berlin.

Neben wissenschaftlichen Problemen gelten meine Interessen der Kunst, besonders Musik und Schach. Ich bin verheiratet und habe zwei Kinder.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**