



bionmedizini

Gesundes Fett im Fisch

Blutdrucksenkende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann¹
und Prof. Dr. med. Michael Bauer²

¹ Institut für Biochemie und Biophysik, Friedrich-Schiller-Universität Jena und Universitätsklinikum Jena

² Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis und Sepsisfolgen“, Universitätsklinikum Jena

Aufgrund unterschiedlicher gesundheitsfördernder Effekte sind Omega-3-Fettsäuren buchstäblich in aller Munde, aber nur langsam lichten sich die Schleier bezüglich der zu Grunde liegenden molekularen Wirkmechanismen. Es wird zunehmend klar, dass man sehr kritisch prüfen muss, um welche Fettsäuren es sich tatsächlich handelt.

Omega-3-Fettsäuren

Langkettige Omega-3-Fettsäuren wie die Docosahexaensäure (DHA) kommen in fettigem Fisch wie Hering, Lachs, Sardelle oder Makrele vor und gelten als ein wichtiger Bestandteil einer gesunden Ernährung. Ihre Aufnahme wird u. a. mit einer blutdrucksenkenden Wirkung, einer Stärkung des Immunsystems sowie positiven Effekten auf die Entwicklung des Nervensystems und auf das Herz-Kreislauf-System assoziiert. Klinische Studien zur Einnahme von Nahrungs-

ergänzungstoffen mit Omega-3-Fettsäuren zeichnen allerdings kein klares Bild. Ein Grund für die Heterogenität solcher Untersuchungen liegt sicherlich darin, dass in vielen Fällen unterschiedliche, mehrfach ungesättigte Fettsäuren als „Omega-3-Fettsäuren“ zusammengefasst werden (s. Infobox), was eine objektive Vergleichbarkeit erschwert.

Streng genommen müsste eine Ernährung mit pflanzlichen ω -3-Fettsäuren wie der α -Linolensäure ausreichend sein, da

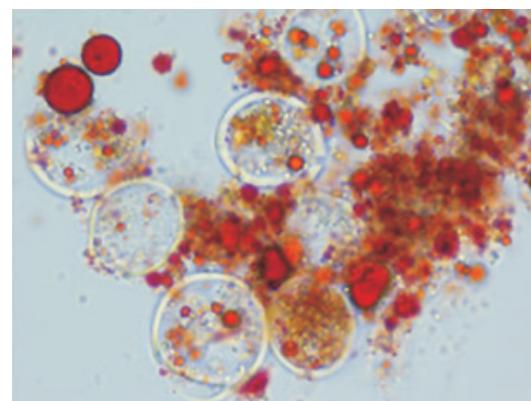
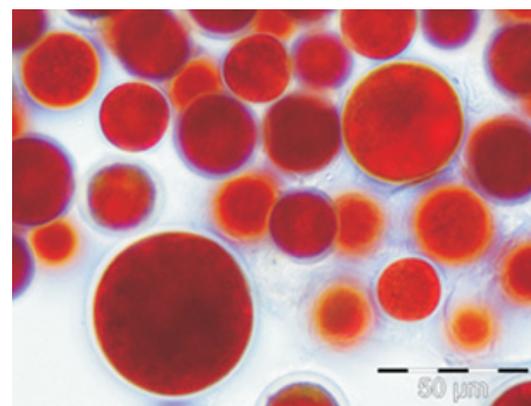


Laborgeräte

für automatisiertes Probenhandling

Mikro-mechanischer Zellaufschluß

**Ideal für Algen, Pilze, Hefen,
eukaryotische Zellen,
Bakterien, etc.**



- Effiziente Probenvorbereitung im ml-Maßstab
- Hohe Aufschlußrate
- Sehr schonender Aufschluß
- Keine thermische Belastung

ETG Entwicklungs- und Technologie Gesellschaft mbH

Am Eichicht 1 A - D-98693 Ilmenau

Tel.: +49 (0) 3677 46120 - Fax: +49 (0) 3677 461229

mail: info@etg-ilmenau.de - web: www.etg-ilmenau.de

diese im Körper zu Eicosapentaensäure (EPA) und DHA umgebaut werden können. Die vermehrte Aufnahme von DHA und EPA scheint jedoch einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Gesundheit auszuüben. Dementsprechend gilt landläufig die Devise „Fisch ist gesund“. Als Folge dessen erfreuen sich zahlreiche Nahrungsergänzungsmittel, die Fischöle oder synthetische ω -3-Fettsäuren enthalten, einer großen Beliebtheit. Hier lohnt sich ein genauer Blick auf den Beipackzettel, denn solche Produkte enthalten oft auch leicht modifizierte Varianten wie z. B. Fettsäuren, die an der Carboxygruppe einen Ethylester aufweisen (DHA-EE und EPA-EE; s. Infobox).

Die vielfältigen Beobachtungen bezüglich gesundheitsfördernder Effekte von DHA und EPA waren für lange Zeit mit einem unzureichenden Verständnis der molekularen Wirkmechanismen gepaart. In diesem Jahr gab es jedoch auf diesem Gebiet erfreuliche Fortschritte. Eine amerikanische Studie konnte zeigen, dass DHA in Makrophagen zu so genannten Maresinen (Maresin = macrophage-derived mediators of inflammation resolution) umgesetzt werden kann. Maresine wiederum unterdrücken Entzündungsreaktionen und terminieren die Immunantwort [1]. Dies könnte eine Erklärung für die positive Wirkung von DHA bei chronischen Entzündungen wie Arthritis, Rheuma oder Atherosklerose darstellen.

Für diesen Signalweg ist DHA nur eine Vorstufe, während eine direkte Bindung von

DHA an ein Rezeptorprotein durch Oh et al. [2] gezeigt wurde. Offenbar wird der G-Protein-gekoppelte Rezeptor 120 (GPR120), der in die Entzündungsreaktion und die Gewichtskontrolle involviert ist, direkt durch DHA aktiviert; dies geschieht allerdings erst bei einer relativ hohen effektiven Konzentration von ca. $10\mu\text{M}$.

Kaliumkanäle als Rezeptoren für DHA

In einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Prof. T. Hoshi von der University of Pennsylvania, Philadelphia konnten wir nun eine direkte Einflussnahme von DHA auf den vaskulären Tonus und somit auf den Blutdruck nachweisen [3]. Die „Rezeptoren“ für DHA sind dabei sogenannte BK-Kaliumkanäle (synonym zu MaxiK- oder BK^{Ca} -Kanälen). Diese Kanalkomplexe aus vier Slo1 α -Untereinheiten (s. Abb. 1) werden sowohl durch einen Abfall der elektrischen Membranspannung als auch durch einen Anstieg in der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration aktiviert. Einmal geöffnet, leiten diese Kanäle einen sehr großen K^+ -Strom (daher „BK“ = big conductance K^+), was die Membranspannung wieder erhöht. In erregbaren Zellen, wie z. B. glatten Muskelzellen oder Neuronen, wirkt der BK-Kanal somit als negativer Rückkoppler, indem er einer verstärkten zellulären Erregung – einhergehend mit geringem Membranpotenzial und hohem Ca^{2+} -Spiegel – entgegenwirkt.

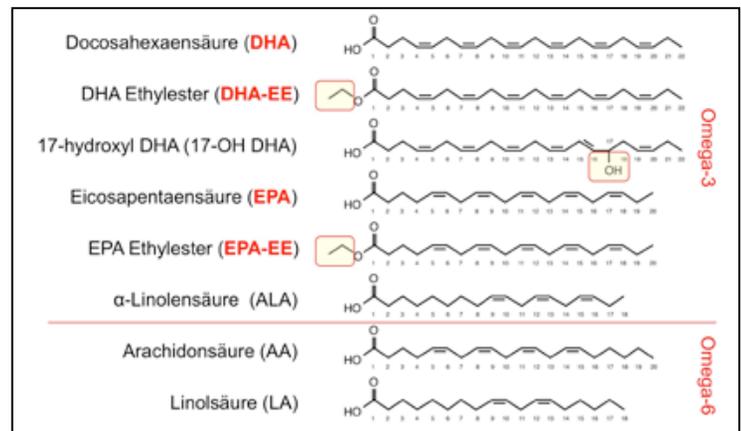
In glatten Muskelzellen, die Blutgefäße umschließen, bewirkt die Aktivierung von BK-Kanälen eine Relaxation und als Folge dessen eine Gefäßerweiterung und einen Abfall des Blutdrucks.

DHA bindet an den BK-Kanalkomplex mit hoher Affinität (ca. 500nM) und bewirkt ein Öffnen des Kanals. Mechanistisch geschieht dies durch eine Verschiebung der Spannungsabhängigkeit des Kanals, sodass dieser nun in der Gegenwart von DHA schon beim Ruhemembranpotenzial aktiviert wird und einer zellulären Erregung entgegenwirkt. Dieser Effekt ist erheblich geringer bei der etwas kürzeren EPA und noch viel kleiner bei der in Pflanzen vorkommenden α -Linolensäure (ALA). BK-Kanäle scheinen also besonders gut durch ω -3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 22 C-Atomen aktiviert zu werden. Allerdings gilt dies nicht für die endständig modifizierten Ethylester: DHA-EE aktiviert BK-Kanäle nicht. Mehr noch, in Mischungen mit DHA reduziert es sogar die aktivierende Wirkung von DHA. Ebenso vermag oxidiertes DHA (17-OH DHA) den Kanal nicht zu öffnen. BK-Kanäle sind also offenbar sehr spezifische Rezeptoren für Docosahexaensäure.

Aus diesen molekularen Untersuchungen ließ sich schließen, dass DHA vermutlich einen über BK-Kanäle vermittelten Einfluss auf den Blutdruck hat. Dies konnte in weiteren Experimenten mit narkotisierten Mäusen eindrücklich nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 2 dargestellt, führte

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden nach der Länge der Fettsäureketten, also der Anzahl der Kohlenstoffatome, sowie durch die Anzahl und Position der Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffen gekennzeichnet. Befindet sich die erste Doppelbindung, ausgehend vom Methylende, am dritten Kohlenstoffatom, so handelt es sich um ω -3-Fettsäuren. Prominente Beispiele sind die Docosahexaensäure (DHA) mit 22 und die Eicosapentaensäure (EPA) mit 20 Kohlenstoffatomen. Nur 18 Kohlenstoffatome weist die α -Linolensäure (ALA) auf. ALA ist eine essenzielle Fettsäure, d. h. der menschliche Körper kann sie nicht selbst herstellen; sie befindet sich in pflanzlichen Ölen und wird z. B. Margarine zugesetzt. Im Körper wird ALA in Membranen eingebaut und teilweise zu den längererkettigen DHA und EPA, die in höheren Konzentrationen in Fischölen vorkommen, umgewandelt. Nahrungsergänzungsmittel enthalten oft auch leicht modifizierte Varianten wie z. B. solche, die an der



Carboxygruppe einen Ethylester aufweisen (DHA-EE und EPA-EE). Durch Autooxidation von DHA kann 17-hydroxyl DHA entstehen. Arachidonsäure und Linolsäure gehören zu den ω -6-Fettsäuren.

eine intravenöse Injektion von DHA zu einem akuten Blutdruckabfall. Solch eine Reaktion blieb völlig aus bei Knock-out-Mäusen, in denen das Slo1-Gen inaktiviert wurde und somit keine BK-Kanäle gebildet werden. Darüber hinaus hatte DHA-EE, die Ethylester-Verbindung von DHA, die häufig in Omega-3-Fettsäure-Pillen befindet, keinen Einfluss auf den Blutdruck (Abb.2). Den Blutdruck betreffend kann die Gabe von nicht natürlichen Omega-3-Fettsäuren folglich sogar kontraproduktiv sein, wengleich natürlich bei der Aufnahme über die Nahrung noch ein komplexer Metabolismus, der über Esterasen zu einer mehr oder weniger vollständigen Freisetzung dieser Fettsäuren führen soll, berücksichtigt werden muss. Im Licht der widersprüchlichen Ergebnisse zu den kardiovaskulären Wirkungen der Omega-3-Fettsäure-Präparate [4] besteht hier jedoch sicher Bedarf an klinischer Forschung.

Der Einfluss von DHA auf die Funktion von BK-Kanälen hängt zudem davon ab, aus welchen Proteinuntereinheiten der Kanal-komplex besteht. Neben vier identischen α -Untereinheiten (s. Abb.1) werden noch

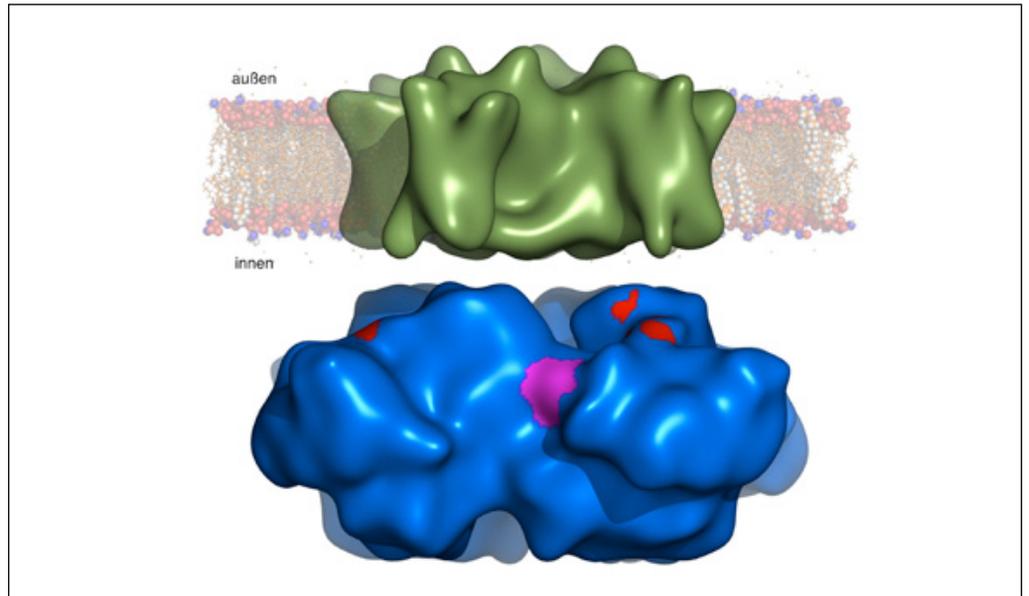
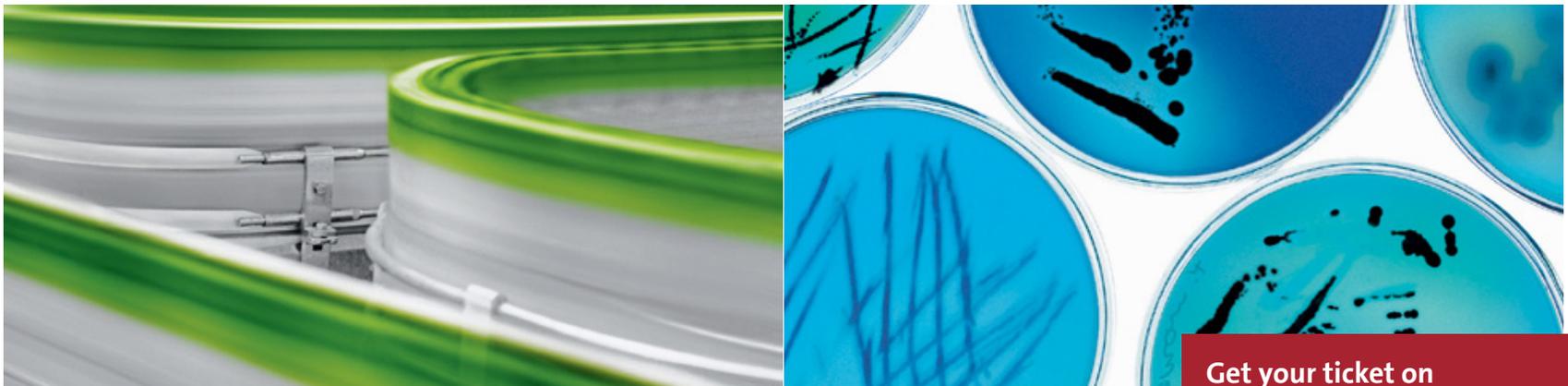


Abb.1 Modell eines BK-Kanals. Diese K^+ -selektiven Kanäle, bestehend aus 4 Slo1 Proteinuntereinheiten, werden sowohl durch elektrische Depolarisation der Membran als auch durch einen Anstieg in der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration geöffnet. Der dann einsetzende Auswärtsstrom von K^+ bewirkt eine Hyperpolarisation und führt in glatten Muskelzellen zur Relaxation. Bei glatten Muskelzellen der Blutgefäße hat dies eine Weitung der Gefäßwand und eine Senkung des Blutdrucks zur Folge. Offenbar sind BK-Kanäle hoch-affine Rezeptoren für die Omega-3-Fettsäure DHA. Grün: Membranständiger Proteinteil, basierend auf einer Homologiemodellierung zu Kv1.2/Kv2.1 (PDB 2R9R); blau: regulative zytosolische Domäne entsprechend der Röntgenstruktur PDB 3NAF. In den markierten Bereichen (rot/magenta) befinden sich Bindestellen für Ca^{2+} -Ionen. Der Verbindungsbereich zwischen der Transmembrandomäne und der zytosolischen Domäne ist noch nicht strukturell aufgeklärt und fehlt daher in dieser Darstellung.

ILMAC⁼⁼

Competence in Process and Laboratory Technology

24 to 27 September 2013 | Messe Basel | www.ilmac.ch



Focused on your success: ILMAC depicts all the industrial applications that feature in process and laboratory technology to a greater extent than any other fair. Make a note of the date right now!

Get your ticket on www.ilmac.ch/online-ticket



Stefan H. Heinemann, geb. 1960, studierte Physik an der Universität Göttingen. Nach zweijähriger Forschungszeit an der Yale University, New Haven, USA, promovierte er 1990 am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Stanford University, USA, erfolgte 1994 die Habilitation in Biophysik an der Universität Hannover. Von 1994-1998 leitete er die Max-Planck-Arbeitsgruppe „Molekulare und zelluläre Biophysik“ in Jena und ist seit 1999 Professor für Biophysik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und dem Universitätsklinikum Jena. Als Sprecher der DFG-Forschergruppe FOR 1738 beschäftigt er sich mit der Funktionsweise und der physiologischen Regulation von Ionenkanälen.
Foto: Jan-Peter Kasper, FSU Jena



Michael Bauer, geb. 1963, studierte Medizin an der Universität des Saarlandes und der Ninewells Medical School in Dundee, Schottland. Nach Postdoktorat an der Johns Hopkins Medical School, Baltimore, USA, und einer Gastprofessur an der University of North Carolina in Charlotte erfolgte 1997 die Habilitation für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Universität des Saarlandes. Seit 2004 ist er stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Jena. Als Sprecher des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums „Sepsis & Sepsisfolgen“ arbeitet er zu molekularen Mechanismen des Organversagens bei lebensbedrohlichen Infektionen.
Foto: Medienzentrums Universitätsklinikum Jena

bis zu zwei Hilfsproteine (β -Untereinheiten) in den Komplex eingebaut. Die Wirkung von DHA ist besonders groß, wenn entweder Slo- β 1 oder Slo- β 4 vorliegen [5]. Da Slo- β 1 hauptsächlich in glatten Muskelzellen und Slo- β 4 in Neuronen vorkommt, ist zu erwarten, dass DHA neben der blutdruck-

senkenden Wirkung über die Relaxation von glatten Muskelzellen auch einen dämpfenden Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit ausüben kann.

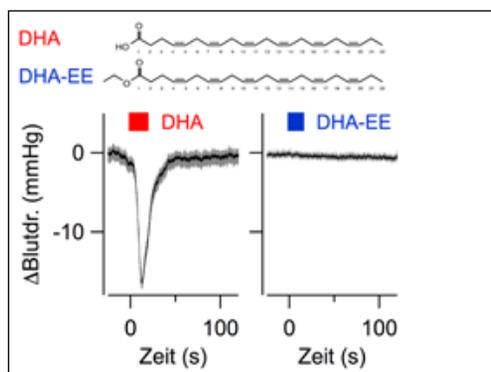


Abb. 2 Die Omega-3-Fettsäure DHA (Docosahexaensäure) und der entsprechende Ethylester (DHA-EE) unterscheiden sich markant in ihrer Wirkung auf den Blutdruck in anästhesierten Mäusen. Während eine Injektion von DHA zu einem starken Blutdruckabfall führt, ist DHA-EE weitgehend wirkungslos.

Ein schmaler Grad zwischen „gut“ und „schlecht“

Neben ihrem Einsatz als „Nutriceuticals“ in Nahrungsergänzungsmitteln für die Allgemeinbevölkerung werden Omega-3-Fettsäuren wegen ihrer vermuteten gesundheitsfördernden Eigenschaften – insbesondere der Hemmung von Entzündungsprozessen – auch gezielt Ernährungslösungen für kritisch kranke Intensivpatienten zugesetzt. In vergleichenden Studien waren die Ergebnisse dieser so genannten „Immunonutrition“ jedoch widersprüchlich. Während bei postoperativen Patienten insbesondere eine enterale Ernährung, die u.a. mit Omega-3-Fettsäuren angereichert wird, die Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Infektionsrate reduziert, ist der Einsatz bei kritisch kranken, insbesondere septischen

Patienten potenziell sogar gefährlich [6]. Bei diesen Patienten kommt es z. B. durch Induktion der Stickstoffmonoxidbildung regelhaft zu einem teils dramatischen Abfall des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks. Die Verstärkung des Abfalls durch Aktivierung von BK-Kanälen, ausgelöst durch DHA, könnte dabei einen möglichen Faktor für die ungünstigen Effekte der Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen darstellen. Es bleibt also genau zu untersuchen, unter welchen klinischen Bedingungen welche Omega-3-Fettsäuren förderlich sein können und wie diese genau zu dosieren sind.

Letztlich bleibt die Erkenntnis, dass es sich bei diesen „natürlichen“ Produkten keineswegs um immer unbedenkliche oder gesunde Nahrungsmittelinhaltsstoffe handelt, wenn sie in hohen Konzentrationen unter bestimmten Bedingungen verabreicht werden. Vielmehr sollten sie als Pharmaka mit einem definierten Wirkmechanismus betrachtet werden. Durch die gezielte Erforschung der molekularen Wirkmechanismen wie z. B. der Identifizierung von BK-Kanälen als spezifische Rezeptoren für DHA [3] und der Aufklärung der indirekten Wirkung von DHA über die Bildung von Maresinen [1] sollte es aber in naher Zukunft gelingen, Studien zur Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und deren Effekte auf den Organismus besser interpretieren zu können.

→ stefan.h.heinemann@uni-jena.de
→ michael.bauer@med.uni-jena.de

Literatur

- [1] Dalli, J. et al. (2013), *FASEB J.* 27, 2573–2583
- [2] Ob, D.Y. et al. (2010), *Cell* 142, 687–698
- [3] Hosbi, T. et al. (2013), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4816–4821
- [4] Mangat, I. (2009), *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1597S–1601S
- [5] Hosbi, T. et al. (2013), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4822–4827
- [6] Reinhardt, K. et al. (2010), *Intensivmed.* 47, 185–207

Foto: © 123rf.com | Leonello Calvetti

peptidforschung

Medikamente aus körpereigenen Wirkstoffen

Ulmer Zentrum für Peptidpharmazeutika (UPEP) eröffnet

Mit der Eröffnung des Ulmer Zentrums für Peptidpharmazeutika (UPEP) ist an der Universität eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung entstanden, die sich einer ganz besonderen Klasse von organischen Verbindungen widmet: den Peptiden.

„Das UPEP bündelt die naturwissenschaftliche und medizinische Expertise auf dem Gebiet der Protein- und Peptidwirkstoffe mit dem langfristigen Ziel, innovative und sichere Pharmazeutika herzustellen“, erklärt UPEP-Sprecher Dr. Frank Rosenau. Das Besondere am Ulmer Zentrum für Peptidpharmazeutika sei neben der engen Zusammenarbeit von Physikern, Chemikern, Biologen und Medizinern die Verzahnung von Forschung und Entwicklung, so der Prodekan der Naturwissenschaftlichen Fakultät, Professor Sven Rau bei der Eröffnungsfeier im Juli. Das UPEP versteht sich als Bindeglied zwischen Wissenschaft und Industrie und steht sowohl universitären wie auch industriellen Forschungsgruppen als Partner zur Verfügung. Gegründet wurde es von den Virologen Frank Kirchhoff und Jan Münch sowie der Chemikerin Tanja Weil und dem Biotechnologen Frank Rosenau. Das Zentrum verfügt über alle Kernexpertisen und Schlüsseltechnologien, die für die Entwicklung von peptid- und proteinbasierten Wirkstoffen nötig sind: von der Isolation und Identifikation der Peptide bis zur Synthese und Optimierung.

Eine unerschöpfliche Quelle

Das humane Peptidom – darunter versteht man in Anlehnung an den Genombegriff die Gesamtheit aller Peptide des Menschen – ist mit seinen Millionen an Proteo-Peptiden der Komplexität und Vielgestalt des menschlichen Genoms mindestens ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen. Damit stelle es eine fast unerschöpfliche Quelle für bioaktive und immunmodulatorische Substanzen dar, so Prof. Frank Kirchhoff. Mittlerweile gibt es sogar gentherapeutische Anwendungen für Peptide wie das Protransduzin.

Prof. Roland Wagner wies als Bereichsleiter Entwicklung des Pharmaunternehmens Rentschler Biotechnologie GmbH

noch einmal auf die strategische Bedeutung der UPEP-Gründung für den Pharmastandort Deutschland hin: „Als Pharmastandort kann Deutschland im internationalen Wettbewerb nur bestehen, wenn wir weiterhin

Ideenschmiede bleiben und mit innovativen Wirkstoffen punkten können.“

→ www.uni-ulm.de

Quelle: Andrea Weber-Tuckermann / Universität Ulm



Bestseller-Liste.

Seitenweise Höhepunkte: Der neue Westfalen-Katalog für Gase-Anwender.

Im neuen Westfalen-Katalog finden Sie alles, was Sie für die Gasentnahme brauchen: Druckminderer, Regelstationen, Schläuche, Behälter, Sicherheitsausrüstung, Rohre, Armaturen ...

Herstellerunabhängig zusammengestellt, in exzellenter Qualität, zu fairen Preisen, Beratung inklusive. So wird aus Einzelteilen eine richtig runde Geschichte, mit der Sie Zeit, Geld und Nerven sparen.

Das hätten Sie gern Bunt auf Weiß zum Umblättern? – Fordern Sie direkt den Westfalen-Katalog an!

Westfalen AG · Gase · Industrieweg 43 · 48155 Münster
Fon 0251 695-480 · Fax 0251 695-73 480
equipment@westfalen-ag.de · www.westfalen-services.eu

Gase, Service
und Know-how