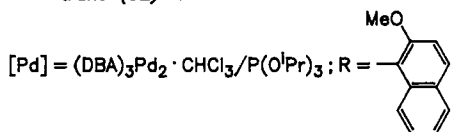


aus *cis*-(52) : 100%
trans-(52) : 80%



achten: Triisopropylphosphit begünstigt die β-H-Eliminierung [(47): (48) = 95:5], während das sterisch besonders anspruchsvolle Tri-*ortho*-phenylphenyl-phosphit die β'-Position aktiviert [(47):(48) = 14:86].

Das Synthesepotential der Isocyanat-C₁-Bausteine ist natürlich nicht auf Nickel beschränkt. Dies soll abschließend an zwei Beispielen verdeutlicht werden, bei denen unter Palladium-Katalyse Epoxide in einer stereospezifischen Hydroxyaminierung in Oxazolidinone umgewandelt werden. So reagiert das Epoxid (49), das über eine enantioselektive Sharpless-Reaktion zugänglich ist, mit Tosylisocyanat unter vollständiger Retention quantitativ zu (50), einer Zwischenstufe für die Synthese²⁴⁾ des (-)-Acosamins (51). Zusätzlich attraktiv wird diese Methode durch den Befund, daß unabhängig von der Konfiguration des Epoxids [z. B. (52)] stets das *cis*-Oxazolidinon [z. B. (53)] entsteht.

- 1) P. W. Jolly und G. Wilke: „The Organic Chemistry of Nickel“, Bd. II. Academic Press, New York 1975.
- 2) Neuere Übersichten: P. Braunstein, D. Matt und D. Nobel, Chem. Rev. 88, 747 (1988); A. Behr, Angew. Chem. 100, 681 (1988).
- 3) Neuere Übersicht: P. Braunstein und D. Nobel, Chem. Rev. 89, 1927 (1989).
- 4) M. Aresta und C. F. Nobile, J. Chem. Soc. Dalton 1977, 708.
- 5) S. Gambarotta, F. Arena, C. Floriani

und P. F. Zanazzi, J. Am. Chem. Soc. 104, 5082 (1982).

- 6) H. Hoberg in M. Aresta und G. Forti (Hrsg.): „Carbon Dioxide as a Source of Carbon“. Reidel, Dordrecht 1987.
- 7) H. Hoberg, Y. Peres, C. Krüger und Y.-H. Tsay, Angew. Chem. 99, 799 (1987).
- 8) H. Hoberg, K. Jenni, K. Angermund und C. Krüger, Angew. Chem. 99, 141 (1987).
- 9) a) G. Bräunlich, R. Fischer, B. Nestler und D. Walther, Z. Chem. 29, 417 (1989); b) D. Walther in R. W. Hoffmann und K. H. Dötz (Hrsg.): „Advances in Organic Synthesis via Organometallics“. Vieweg, Wiesbaden, im Druck.
- 10) a) Y. Inoue, Y. Itoh, H. Kazama und H. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jap. 53, 3329 (1980); b) D. Walther, H. Schönberg, E. Dinjus und J. Sieler, J. Organomet. Chem. 334, 377 (1987); c) H. Hoberg, D. Schäfer, G. Burkhardt, C. Krüger und M. R. Romao, J. Organomet. Chem. 266, 203 (1984).
- 11) T. Tsuda, K. Kunisada, N. Nagahama, S. Morikawa und T. Saegusa, Synth. Commun. 20, 313 (1990).
- 12) T. Tsuda, S. Morikawa, N. Hasegawa und T. Saegusa, J. Org. Chem. 55, 2978 (1990).

- 13) T. Tsuda, T. Kiyoi und T. Saegusa, J. Org. Chem. 55, 2554 (1990).
- 14) H. Hoberg, D. Schaefer und B. W. Oster, J. Organomet. Chem. 266, 313 (1984).
- 15) H. Hoberg, Y. Peres, A. Milchereit und S. Gross, J. Organomet. Chem. 345, C 17 (1988).
- 16) H. Hoberg und D. Bärhausen, J. Organomet. Chem. 379, C 7 (1989).
- 17) H. Hoberg, S. Gross und A. Michereit, Angew. Chem. 99, 567 (1987).
- 18) Y. Inoue, Y. Sasaki und H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jap. 51, 2375 (1978); A. Behr, K.-H. Juszak und W. Keim, Synthesis 1983, 574.
- 19) P. Braunstein, D. Matt und D. Nobel, J. Am. Chem. Soc. 110, 3207 (1988).
- 20) H. Hoberg, J. Organomet. Chem. 358, 507 (1988).
- 21) H. Hoberg und B. W. Oster, J. Organomet. Chem. 252, 359 (1983).
- 22) H. Hoberg, E. Hernandez und K. Sümmermann, J. Organomet. Chem. 295, C 21 (1985).
- 23) H. Hoberg und D. Guhl, Angew. Chem. 101, 1091 (1989).
- 24) B. M. Trost und A. R. Sudhakar, J. Am. Chem. Soc. 109, 3792 (1987); J. Am. Chem. Soc. 110, 7933 (1988).

Blickpunkt Biowissenschaften

Myasthenia gravis

Für Myasthenia gravis, eine Autoimmunkrankheit, die sich in schwerer Muskelschwäche äußert, ist das Autoantigen seit 17 Jahren bekannt; es ist der Acetylcholinrezeptor. Trotzdem liegen die Krankheitsursachen noch weitgehend im Dunkeln. Hoffnung liegt in biochemischen Ansätzen.

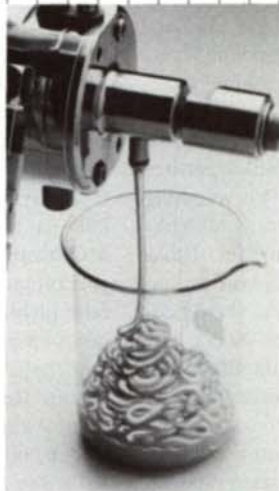
Nur wenig, was in der biologischen Grundlagenforschung geschieht, dringt in das Bewußtsein der Öffentlichkeit – zu abstrakt und von zu wenig unmittelbarem Nutzen scheinen die meisten Ergebnisse. Eine gewisse Ausnahme bilden Untersuchungen zur Aufklärung der molekularen Ursachen von Krankheiten. Heute sind es besonders gentechnische Arbeiten, wie die Identifizierung von „kranken Genen“, die allemal einer Schlagzeile oder eines rosigen Artikels wert befunden werden. Dabei wird meist übersehen, daß Krankheiten in der überwiegenden Zahl der Fälle durch Fehlregulationen komplexer zellulärer Reaktionswege zustande kommen, mithin einzelne Gene oder

ihre Produkte meist nur einen indirekten Einfluß besitzen. Ein vielleicht besonders instruktives Beispiel für diese Tatsache ist die schwere Muskelschwäche Myasthenia gravis (MG), eine Autoimmunkrankheit, bei der das Autoantigen nunmehr seit 17 Jahren bekannt ist [s. diese Nachr. 34, 333 (1986)]. Zwar zählt die MG nicht zu den eigentlichen Erbkrankheiten (nur etwa 5 % familiäre Häufung), doch galt nach der Entdeckung des verantwortlichen Antigens ebenfalls die naive Annahme, daß damit der Mechanismus der Krankheitsentstehung innerhalb weniger Jahre zu klären sei. Wie jedoch auch der kürzlich in München abgehaltene VII. Weltkongreß neuromuskulärer Erkrankungen wieder gezeigt hat, liegen die Krankheitsursachen dieser wohl am intensivsten bearbeiteten Immunerkrankung noch weitgehend im Dunkeln.

Vielversprechender Anfang

Die Entdeckung des Autoantigens der MG war ein überraschendes Zufallsergebnis.

Neue Perspektiven für wirtschaftliches Dispergieren: Labor-Rührwerkskugelmühle DISPERMAT® SL



Mit dem DISPERMATen SL und der integrierten Förderpresse bringen wir auch nichtfließfähigen Substanzen das Laufen bei. Stellen Sie uns mit Ihrer Probe auf die Probe und besuchen Sie uns in unserem anwendungstechnischen Labor oder fordern Sie zunächst unsere komplette Dokumentation an.

VMA GETZMANN GMBH

Verfahrenstechnik
D-5226 Reichshof · Euvelerhammer
Tel. 02296/803-0 · Tx 884969
Fax 02296/80333

IMPERIAL-OEL-IMPORT

HAMBURG 1/NCT, Bergstraße 11, Tel. (040) 338533, Telefax (040) 336586, telex 2161561
Rohöllöl – Tallöl-Destillat – Abietinsäure
Pflanzliche und tierische Öle und Fette
Kresole – Xylene
Wollfette – Lanolinprodukte – Knochenkohle – Knochenasche
Stearinpech – Sulfatpech – Naphtensäure – Lecithin – Furfural
Furfurylalkohol – Petroleum sulfonate – Pyridin
Stearin – Walrat

Laborapparate/Laborbedarf
Ende 1989 von der Firma Wagner und Munz München geliefert und nicht benutzt
Keimzählgerät
Sterilisator mit Temperaturbegrenzer
Taschen pH- und Temperaturgerät
Titrierapparat – Kleinmaterial
Neupreis DM 3750,-, zu verkaufen für DM 2000,- + MWST
Jod- und Schwefelbad Wiessee GmbH
Herrn M. van den Hanenberg
Adrian-Stoop-Straße 37
8182 Bad Wiessee, Tel. 08022/81147

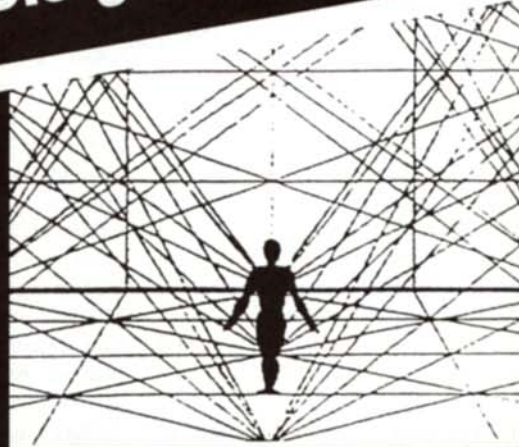
Verkaufe meistbietend „Angewandte Chemie“
96-101 (1984 bis 1989), alle gebunden.
Dr. U. Köhler, Werderstr. 48, 69 Heidelberg, Telefon: 06221/400884."

Organisch-synth. Labor (in Süddeutschl.) sucht Auftraggeber.
Es werden Forschungschemikalien hergestellt: markierte Verbindungen (Paletten) und Feinchemikalien als Auftragspräp. (auch Referenzmetaboliten). Zuschriften erbeten unter Chiffre 03261 an VCH Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 101161, D-6940 Weinheim.

Der schnelle Draht zur Anzeigenabteilung

Telefon 06201/606-137
Fax 06201/606-156

Ökobewegung: Die große Anmaßung



Es ist nicht alles Grün, was den Leuten der Ökobewegung so durch die Köpfe geht – das jedenfalls ist die Meinung von Heinrich Eilingsfeld in seinem Buch „Der sanfte Wahn“.

Das Buch beschäftigt sich mit der Irrationalität der Ökobewegung – und wirft ihr vor, mehr vom Protest als von konstruktivem Denken bei ihren Beiträgen zur Umweltpolitik geleitet zu sein.

Heinrich Eilingsfeld plädiert für mehr Rationalität in der ökologischen Kommunikation. Indem er Umweltschutz in die komplexen Strukturen der Gesellschaft mit einbezieht – und nicht ausgrenzt.

Indem er darstellt, was machbar ist. Und anprangert, daß sich die Ökobewegung an untauglichen Modellen orientiert. Interesse? Dann schicken Sie uns bitte den Coupon dieser Anzeige. Vielen Dank.

C O U P O N

Bitte ausschneiden und gleich einsenden

Ich / wir bestelle(n) _____ Exemplar(e) „Der sanfte Wahn“
Format 17 x 24 cm, 424 Seiten, fester Einband
zum Preis von **DM 29,80** incl. MwSt. und Versandkosten

Name: _____

Plz.: _____

Ort: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Unsere Anschrift:

SVA Südwestdeutsche Verlagsanstalt, z. Hd. Frau Stein.
Pressehaus am Marktplatz, 6800 Mannheim 1

Forschungsförderung für Gesamtdeutschland ab sofort möglich

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) kann ab sofort Anträge von Wissenschaftlern aus der ehemaligen DDR bearbeiten und bewilligen. Aus den für 1990 zusätzlich zur Verfügung stehenden Mitteln von sechs Millionen DM können jetzt auch Forschungsvorhaben von Wissenschaftlern aus den neuen Bundesländern direkt beantragt und bewilligt werden.

Ab 1. Januar 1991 kann die DFG Vorhaben von Wissenschaftlern aus den neuen Bundesländern mit den ihr von Bund und Ländern in Aussicht gestellten Mitteln bewilligen. Weitere Informationen erteilt die
 ● Deutsche Forschungsgemeinschaft,
 Kennedy-Allee 40, 5300 Bonn 2; Tel.
 0228-8852250. ■

Nach der zu Beginn der siebziger Jahre in mehreren biochemischen Laboratorien erreichten Isolierung des Acetylcholinrezeptors (AChR) aus den elektrischen Organen bestimmter Fische wollten J. Patrick und J. Lindstrom Antikörper gegen den Rezeptor in Kaninchen erzeugen. Die Immunreaktion der mit AChR immunisierten Tiere war von schweren myasthenischen Symptomen begleitet, die ihre Ursache offenbar in der Kreuzreaktivität der gegen den Fisch-AChR gerichteten Kaninchenantikörper mit dem eigenen Muskelrezeptor hatten. So wurde der AChR als das verantwortliche Autoantigen identifiziert und gleichzeitig ein Tiermodell der MG etabliert¹⁾. Bald ließ sich zeigen, daß die Seren von Myasthenikern in den meisten Fällen Anti-AChR Antikörper enthielten, wenn auch der Antikörpertiter und die Schwere der Symptome nicht gut zu korrelieren schienen.

Modelle der Krankheitsentstehung

Die Symptome der MG sind die Folge einer verringerten Zahl funktionsfähiger Acetylcholinrezeptoren der Muskeldendplatten. Deren reduzierte Funktion kann entweder durch direkte Blockade der Neurotransmitterbindungsstellen am AChR oder durch den Abbau des AChR zustande kommen. Die Bedeutung direkt blockierender Antikörper ist lange unterschätzt worden, da bei den üblichen, besonders bei den klinisch verwendeten Antikörpertiterbestimmungen ein Rezeptor eingesetzt wird, dessen Neurotransmitterbindungsstellen durch radioaktiv markiertes Bungarotoxin blockiert sind. So ist gefunden worden, daß die meisten der in myasthenischen Seren enthaltenen Antikörper gegen eine „hauptimmunogene Region“ (MIR) gerichtet seien, die sich zwar auf der gleichen Untereinheit des Rezeptors (al-

pha), dort aber in anderer Sequenzposition befindet. Erst in diesem Jahr wurde durch Epitopkartierungsexperimente gezeigt, daß gegen die Neurotransmitterbindungsstelle gerichtete Antikörper ebenfalls an die MIR binden, mithin beide Bereiche in der dreidimensionalen Struktur des Rezeptors eng beieinander liegen, wenn nicht gar überlappen^{2,3)}. Somit gibt es in den Seren von Myasthenikern wahrscheinlich viel mehr blockierende Antikörper als bisher angenommen wurde, und die mangelnde Korrelation zwischen Symptomatik und Antikörpertiter mag möglicherweise auf die Verwendung ungeeigneter Testverfahren (bereits teilblockierter AChR) zurückzuführen sein. Blockierende Antikörper, besonders von Immunologen aufgrund der von ihnen verwendeten unzureichenden Tests immer wieder heruntergespielt, können deshalb durchaus von Bedeutung für die Krankheitsentstehung der MG sein.

Eine Degeneration der Endplatten mit Abbau der AChRs ist für die späten Stadien der MG unbestritten. Dagegen läßt sich die frühere Ansicht⁴⁾ nicht mehr halten, daß ein beschleunigter Abbau der mit Antikörper komplexierten AChR zu einer permanenten Verringerung der Rezeptordichte in den Endplatten führt. Tatsächlich kann die Muskelzelle den beschleunigten Abbau von AChR durch höhere Synthesegeschwindigkeit weitgehend, wenn nicht vollständig kompensieren, wie dies durch Bestimmung der spezifischen mRNA-Konzentration nach Induktion einer experimentellen MG in Ratten und Kaninchen gezeigt werden konnte⁵⁾. Dieses Ergebnis macht es unwahrscheinlich, daß die beliebige Entstehung von Anti-AChR-Antikörpern und der durch sie bewirkte beschleunigte Abbau des AChR die eigentliche Ursache der Krankheit sein könnte.

Mehrere Modelle der Krankheitsentstehung gründen sich jedoch genau auf diese Grundvorstellung. Basierend auf der Erkenntnis, daß die Myasthenia gravis nicht selten mit Tumoren des Thymus (lymphofollikuläre Hyperplasie) einhergeht, hat eine deutsche Gruppe ebenfalls in den siebziger Jahren „AChR-ähnliche“ Moleküle in den Membranen von Thymuszellen nachgewiesen und, darauf aufbauend, die Modellvorstellung entwickelt, daß solche AChR-ähnlichen Moleküle auf transformierten Thymuszellen Auslöser der MG sein könnten⁶⁾. Eine Vielzahl von Gründen sprechen seit langem gegen diese Vorstellung: Andere Gruppen haben bald bemerkt, daß Bungarotoxin- und Anti-AChR-Antikörper-bindende – also AChR-ähnliche – Strukturen nicht nur in den Zellen auch des gesunden Thymus, sondern auch auf einer Vielzahl von anderen Körperzellen sowie bakteriellen und viralen Antigenen auftreten⁷⁻⁹⁾. Geht man von den Vorstellungen aus, daß unser Immunrepertoire begrenzt ist und Autoantikörper die natürlichen Vorläufer aller gegen Fremdanogene gerichteten Antikörper sind¹⁰⁾, so ist das Auftreten von AChR-ähnlichen Struktu-

ren auf einer Vielzahl von Zellen, einschließlich solchen des Immunsystems, in keiner Weise überraschend. Sollte eine begrenzte Population transformierter Zellen des Thymus bei der Entstehung der MG deshalb überhaupt eine Rolle spielen, dann nur in einer kleinen Zahl der Fälle und durch Auslösemechanismen, die sich grundsätzlich nicht von denen durch Fremdanogene unterscheiden. Hierfür spricht auch der klinische Befund, daß die Entfernung des Thymus nur in einer begrenzten Zahl von Fällen mit einer Besserung der myasthenischen Symptome einhergeht. Zusammengefaßt ist bisher weder bekannt, ob die die MG auslösenden Antikörper gegen beliebige Epitope des AChR gerichtet sein können oder nicht, noch woher das auslösende Antigen stammt.

Die Immunantwort ist die Folge eines komplexen Regelprozesses, an welchem neben dem Antigen die Antigen-präsentierenden Zellen, ein oder mehrere Typen von T-Zellen sowie die Antikörper-produzierenden B-Zellen beteiligt sind. Tatsächlich lassen sich durch Stimulation mit dem Antigen auch AChR-spezifische T-Zellklone isolieren^{11,12)}. Ob es darunter eine abnormale, mit der Entstehung der MG verknüpften Population gibt, ist bisher jedoch noch ungewiß. Systematische Untersuchungen zeigen¹³⁾, daß ein ähnliches, wenn nicht das gleiche T-Zellrepertoire auch beim gesunden Menschen vorhanden ist.

Was bleibt zu tun?

In den 17 Jahren seit der Entdeckung des verantwortlichen Autoantigens ist die MG die am intensivsten bearbeitete Immunkrankheit geworden. Dennoch stellen sich die Resultate dieser Forschungsanstrengungen in weiten Bereichen wie Irrwege dar. Für die Zukunft liegt die Hoffnung in vorwiegend biochemisch fundierteren Ansätzen wie den folgenden:

Zwar ist klar, daß die voll entwickelte Myasthenie durch Antikörper unterschiedlicher Epitopspezifität (polyklonal) charakterisiert ist. Dennoch wäre es lohnend, diese Epitopspezifitäten für den einzelnen Kranken bzw. das Versuchstier durch Epitopkartierung mit Hilfe von synthetischen, bestimmten Sequenzbereichen des AChR entsprechenden Peptiden genau zu bestimmen^{2,3,14)}. Die so ausgewählten Peptide stellen das optimale Material für die Charakterisierung der T-Zellklone dar, die möglicherweise an der Auslösung der Immunantwort im entsprechenden System (Myastheniker oder Versuchstier) beteiligt waren. Nun muß nach molekularen Defekten im Gesamtsystem gesucht werden. Dies können im Prinzip Mutationen im AChR oder in Komponenten sein, die an der spezifischen Antigenerkennung beteiligt sind. In dieser Hinsicht ist kürzlich zwar eine weitere Variante der Alphauntereinheit des menschlichen AChR gefunden worden¹⁵⁾; sie tritt jedoch sowohl im Gesunden wie im Myastheniker auf. Mögli-

che bisher nicht untersuchte Alternativen sind Punktmutationen in Rezeptorgenen, Veränderungen des Rezeptorproteins wie abnormale Glykosylierung und ähnliche Defekte auf spezifischen Fc-Rezeptoren. Was die T-Zellstimulierung betrifft, ist kürzlich unter Verwendung menschlicher rekombinanter DNA gezeigt worden, daß nur wenige, enge Sequenzbereiche besonders stimulierend wirken. Diese schließen auch die Hauptkomponente der Transmitterbindungsstelle, aber nicht die MIR ein¹³⁾. Wichtiger noch als diese hinweisenden Ergebnisse wäre die Entwicklung eines echten Autoimmunmodells der MG, so daß im Tier die Entstehung der Krankheit und der an ihr beteiligten Autoantikörper kinetisch verfolgt werden kann. Synthetische Peptide als immunisierende Antigene sind hierfür wiederum der Ansatz der Wahl. Sind diese Peptide von ausreichender Länge und richtig ausgesucht, so besitzen sie genügend hohen Strukturanteil, um als vernünftige Repräsentanten spezifischer räumlicher Oberflächenstrukturen des AChR dienen zu können³⁾. Bei der Auswahl der Versuchstiere sind weniger die bisher von Immunologen bevorzugten Kriterien wie günstiger passiver

Transfer (Auslösung myasthenischer Symptome durch Injektion von Anti-AChR-Antikörpern), sondern vielmehr die molekulare Kenntnis der Rezeptorstruktur und anderer an der Immunregulation beteiligter Komponenten sowie eventuell die Verfügbarkeit transgener Tiere von Bedeutung. Wohl nur wenn das ganze Repertoire der heute vorhandenen biochemischen Kenntnisse und Methoden auf die Analyse der Krankheitsentstehung der Myasthenia gravis angewandt wird, scheint die Hoffnung zu bestehen, diese Autoimmunkrankheit verstehen zu lernen.

Die MG ist nur ein Beispiel für die vielen Erkrankungen, die mit komplexen zellulären Regelprozessen verknüpft sind. In diesen Fällen wird die Auffindung des defekten Gens oder des Zielantigens wohl stets nur ein kleiner Schritt zur Aufklärung der eigentlichen Krankheitsursachen sein.

Alfred Maelicke

1) J. Patrick und J. Lindstrom, Science 180, 871 (1973).

2) B. M. Conti-Tronconi et al., Biochemistry 29, 6221 (1990).

3) B. M. Conti-Tronconi et al., Biochemistry, im Druck (1990).

4) J. Kao und D. B. Drachman, Science 196, 527 (1977).

5) S. Fuchs et al.: The Cholinergic Synapse, Berlin 23.-27. Sept. 1990.

6) A. Melms et al., J. Clin. Invest. 83, 285 (1989); E. Meini und H. Wekerle, 6. Frühjahrstagung der Gesellschaft für Immunologie, Marburg 22.-24. März 1990.

7) K. Stefansson et al., N. Engl. J. Med. 312, 221 (1985).

8) B. A. Oldstone et al., J. Clin. Invest. 84, 1174 (1989).

9) B. M. Conti-Tronconi et al., eingereicht (1990).

10) T. Manser und M. L. Gefter, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 2470 (1984).

11) R. Hohlfeld et al., Nature 310, 244 (1984).

12) M. P. Protti et al., J. Immun., im Druck (1990).

13) A. Vincent et al.: The Cholinergic Synapse, Berlin 23.-27. Sept. 1990.

14) A. Maelicke et al., J. Rec. Res., im Druck (1990).

15) D. Beeson et al., Nucl. Acid. Res., im Druck (1990). ■

JULABO Thermostate: alle Werte auf einen Blick...



MULTI-DISPLAY Temperaturanzeige für:

- Istwert intern
- Sollwert extern bzw. intern
- Istwert extern
- Sollwert extern (Programmvorgabe)
- Sicherheits-Sollwert: Übertemperaturschutz nach DIN 12879

für Arbeitstemperaturen von - 90°C bis +400°C

- hohe Temperaturkonstanz, automatischer Driftausgleich
- geringer Energiebedarf durch Proportional-Kühlung
- hohe Betriebssicherheit bei unbeaufsichtigtem Dauereinsatz
- über DIN hinausgehende Sicherheitseinrichtungen

Bitte fordern Sie unsere neue 24-seitige
Übersichtsbroschüre an!

julabo
LABORTECHNIK

JULABO LABORTECHNIK GMBH
D-7633 Seelbach / Schwarzwald
Tel.: (07823) 51-0 · Fax.: (07823) 2491

julabo: präzision bringt präzision.

● Wir stellen aus: MEDICA, Düsseldorf, Halle 05, Stand E 17 ●