

## ***Anhang: Zusammenfassung***

Die Transmembrandomänen integraler Membranproteine zeigen eine außergewöhnliche Anreicherung mit den Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan, besonders ausgeprägt in der Region, die dem Bereich der höchsten Dichte in der Lipidmembran entspricht. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß diese beiden Aminosäuren essentielle antioxidative Funktionen in der Lipidmembran ausüben und die Zelle vor oxidativer Zerstörung schützen. Tyrosin und Tryptophan enthaltende Peptide mit Sequenzen, wie sie in den Transmembrandomänen verschiedener integraler Membranproteine auftauchen, verhindern die Disintegration der Zellmembran und den Zelltod neuronaler Zellen unter oxidativem Streß. Langkettig acylierte Tyrosin- und Tryptophanderivate, nicht jedoch Derivate des Phenylalanins, anderer Aminosäuren, und auch nicht nur kurzkettig acylierte Derivate, sind effektive Inhibitoren der zellulären Peroxidakkumulation, der Lipidperoxidation sowie des oxidativen Zelltods. Die antioxidative Funktion von intramembranärem Tyrosin und Tryptophan liefert eine spezifische Erklärung für ihr distinktes Verteilungsmuster in Transmembranproteinen sowie möglicherweise auch für die hohe Vulnerabilität der sich durch einen sehr niedrigen Membranproteingehalt auszeichnenden neuronalen Membranen gegenüber oxidativem Streß. Diese hohe Vulnerabilität wird bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet, und langkettig acylierte Tyrosin- und Tryptophanderivate könnten Dank ihrer potentiellen Blut-Hirn-Schrankengängigkeit interessante Leitstrukturen für die pharmazeutische Entwicklung neuroprotektiver Agentien sein.

Peptidhormone sind eine zweite, in dieser Arbeit neu beschriebene Klasse endogener, antioxidativ wirksamer Strukturen, deren radikalmodulatorische Effekte auf ihren Tyrosin- und Tryptophangehalt zurückzuführen sind. Die kurzkettigen sekretorischen Peptide LHRH, Enkephalin, Angiotensin und Oxytocin wirken als biochemische Antioxidantien in wäßrigen Systemen. Sie reagieren direkt mit freien Peroxylradikalen, verhindern die Oxidation von LDL, und sie hemmen die Peroxidation von Hirnmembranen. Außerdem sättigen sie reaktive Stickstoffspezies wie Stickstoffmonoxid und Peroxynitrit ab und wirken als direkte Spinquencher, wobei ihre antioxidativen Eigenschaften auf dem Vorhandensein frei zugänglicher Tyrosin- und Tryptophanreste beruhen. Als Produkte aus der Reaktion von Peptidhormonen mit freien Radikalen lassen sich verschiedene Peptid-Radikal-Addukte sowie auch modifizierte Peptiddimere nachweisen. Signifikante antioxidative Effekte werden in nanomolaren Konzentrationen beobachtet. Vermutlich stellen sekretorische Peptidhormone

somit einen wichtigen Teil des endogenen antioxidativen Verteidigungssystems dar, und die direkte chemische Wechselwirkung zwischen radikalischen Signalmolekülen wie Peroxynitrit und Peptidhormonen könnte ein ungewöhnlicher Typus des Crosstalks zwischen biologischen Signalen sein. Das Potential der beschriebenen Antioxidantien für die Entwicklung neuer Pharmaka für den Einsatz bei degenerativen Erkrankungen des Menschen wird diskutiert.

Schließlich werden die gefundenen, generellen antioxidativen Eigenschaften Tyrosin- und Tryptophan-tragender Strukturen mit einigen bislang nicht in diesem Zusammenhang diskutierten biochemischen Erkenntnissen in Beziehung gesetzt, und es wird die Hypothese aufgestellt, daß Tyrosin und Tryptophan evolutiv sehr junge Aminosäuren sind, die erst nach dem Auftreten von Sauerstoff in der Biosphäre vor 2,5 Milliarden Jahren zu den anderen codierten Aminosäuren hinzugekommen sind.