

## Mechanismus der Phosphorylierung in TREK-Kanälen könnte einen Ansatzpunkt für Therapien bieten

**Ein Team um Prof. Dr. Han Sun vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) hat einen wichtigen Mechanismus in der Funktionsweise von TREK-Kanälen auf atomarer Ebene aufgeklärt. Die im Fachmagazin „Nature Communications“ veröffentlichten Ergebnisse könnten die Entwicklung von Therapeutika für Krankheiten wie Ischämie, Epilepsie und Depression erleichtern.**

Der menschliche Körper ist aus Zellen gebildet, in denen zu jeder Zeit verschiedenste Prozesse ablaufen. Viele dieser Prozesse laufen über die Zellmembran, unter anderem über Kaliumkanäle, in denen Kaliumionen transportiert werden. Diese Kanäle spielen eine zentrale Rolle für wichtige physiologische Prozesse in der Zelle, etwa die Regulation des Zellwachstums, sensorische Prozesse oder die neuromuskuläre Reizbarkeit.

In der aktuellen Untersuchung wurden TREK-Kanäle analysiert, die zu der Untergruppe der zweiporigen Kaliumkanäle gehören. TREK-Kanäle kommen im kardiovaskulären System sowie im zentralen und peripheren Nervensystem vor. Mutationen, die zu einem Funktionsverlust dieser Kanäle führen, können Krankheiten wie Ischämie (Minderdurchblutung), Epilepsie und Depression verursachen.

Deshalb gelten TREK-Kanäle als vielversprechende Ziele für die Medikamentenentwicklung. Eine wichtige Rolle bei physiologischen Prozessen und Krankheiten wie der Entwicklung von Hyperalgesie unter entzündlichen Bedingungen und Depression, an denen TREK-Kanäle beteiligt sind, spielt die von den Proteinkinasen A, C und G regulierte Phosphorylierung. Unter Phosphorylierung versteht man die Bindung eines Phosphatrests an ein Protein, ein grundlegender biochemischer Prozess unter anderem für die Signaltransduktion, bei der Signale in einer Reihe von Vorgängen und Interaktionen auf molekularer Ebene weitergeleitet werden. „Bisher ist jedoch nicht vollständig verstanden, wie Phosphorylierung die Aktivität der TREK-Kanäle beeinflusst, was die Entwicklung von Medikamenten erschwert“, sagt Prof. Dr. Han Sun, Leiterin der Forschungsgruppe „Strukturchemie und Computergestützte Biophysik“ am FMP. Gemeinsam mit ihrem Team und ihren Kollaborationspartnern von der Universität Kiel, die an der experimentellen Validierung arbeiteten, haben die Forschenden nun diesen Mechanismus genauer unter die Lupe genommen.

Phosphorylierung und andere äußere Reize werden vom TREK-Kanal in der C-terminalen Region erkannt. Das Öffnen und Schließen des Kanals wird dagegen hauptsächlich durch den Selektivitätsfilter gesteuert. Dieser spezifische Bereich im Kanalinnern bestimmt, welche Ionen passieren können. „Nur im Zusammenspiel dieser beiden Regionen entscheidet sich, ob Ionen passieren können oder nicht. Selektivitätsfilter und C-terminale Region eines TREK-Kanals liegen jedoch nicht nebeneinander, und wie dieses Zusammenspiel durch eine Kopplung mit langer Reichweite funktioniert, war bislang unbekannt“, berichtet Berke Türkaydin, Doktorand in der Arbeitsgruppe von Han Sun und Erstautor dieser Arbeit. Die Forschenden am FMP analysierten die Dynamik der Kanäle und untersuchten, wie sich die Proteine bei Phosphorylierung in der Nanosekunden- bis Mikrosekunden-Zeitskala bewegen. Die Forschenden setzten dafür hochskalige und zeitintensive molekulardynamische Simulationen ein, die mit funktionellen Elektrophysiologie-Validierungen kombiniert wurden.

„Wir konnten mit unserer Arbeit im Detail klären, wie diese beiden wichtigen Funktionen miteinander gekoppelt sind, und nachweisen, dass Phosphorylierung eine zentrale Rolle bei der Öffnung und Schließung der TREK-Kanäle spielt“, sagt Prof. Han Sun. Die Forschenden konnten zeigen, dass die beiden wichtigen Funktionen durch zwei Wege verknüpft sind, und identifizierten eine Reihe entscheidender Interaktionen, die bei der Kopplung vermitteln. Diese Erkenntnisse verdeutlichen die zentrale Bedeutung der Proteindynamik bei vielen unterschiedlichen biologischen Prozessen.

Im nächsten Schritt können neue kleine Molekülmodulatoren entwickelt und optimiert werden, die in der Lage sind, TREK-Kanäle besser und spezifischer zu hemmen oder zu aktivieren. Damit könnte die Arbeit bedeutsam sein für die Entwicklung von Therapeutika für Krankheiten, bei denen die Funktionsweise der TREK-Kanäle gestört ist.

**Originalpublikation:**

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-48823-y>