

Molekulare Basis der CLC-Transporter-Hemmung durch Fluorid

Die Bindung von Protonen und ihr Transport durch die Zellmembran sind entscheidende Schritte für viele zelluläre Prozesse. CLC-Chlorid/Protonentransporter sind in fast jeder lebenden Zelle vorhanden und regulieren den pH-Wert, die Chloridkonzentrationen und die Membranpotentiale der intrazellulären Zellkompartimente. Verschiedene Krankheiten beim Menschen werden durch dysfunktionale CLC-Transporter verursacht und reichen von Osteoporose und Nierenfunktionsstörungen bis hin zu Epilepsie und geistiger Retardierung.

Dies zeigt die hohe physiologische und pharmakologische Bedeutung dieser Klasse von Membranproteinen. CLC-Transporter transportieren eine große Anzahl von Anionen, werden aber durch Fluorid, das kleinste Anion im Periodensystem, gehemmt. Wissenschaftler des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin (Computational Biomedicine) und des Instituts für Biologische Informationsverarbeitung (Molekular- und Zellphysiologie) des Forschungszentrums Jülich haben mit massiv-parallelen hybriden quantenmechanisch-klassisch-mechanischen Simulationen untersucht, wie diese Chloridtransporter zwischen den Anionen unterscheiden und was passiert, wenn Fluorid an das Protein bindet.

In einem Prozess, der nur auf der quantenmechanischen Ebene beschrieben werden kann, bindet Fluorid gleichzeitig Protonen und eine Aminosäureseitenkette, die normalerweise Protonen von einer Membranseite auf die andere bewegt. Dadurch wird der CLC-Transporter in einer festen Position fixiert und der Transportprozess gehemmt. Diese theoretische Studie wurde durch eine Schnittstelle zwischen MM- und QM-Codes ermöglicht, die von einem europäischen Netzwerk entwickelt wurde, an dem auch das Team von Prof. Paolo Carloni am Institut für Neurowissenschaften und Medizin beteiligt ist. Die Schnittstelle fördert derzeit eine Vielzahl von quantenmechanischen Modellierungsstudien biologischer Systeme im Forschungszentrum Jülich und weltweit.

Originalpublikation: Molecular Basis of CLC Antiporter Inhibition by Fluoride, Maria Gabriella Chiariello, Viacheslav Bolnykh, Emiliano Ippoliti, Simone Meloni, Jógvan Magnus Haugaard Olsen, Thomas Beck, Ursula Rothlisberger, Christoph Fahlke, Paolo Carloni
Journal of the American Chemical Society 2020 142 (16), 7254-7258,
[DOI: 10.1021/jacs.9b13588](https://doi.org/10.1021/jacs.9b13588)