MedWiss.Online

Struktur von Channelrhodopsin aufgeklärt

Wissenschaftler entschlüsseln Architektur und Funktionsweise des molekularen Lichtschalters und eröffnen dadurch neue Anwendungsmöglichkeiten

29. November 2017
Strukturbiologie

Mit Hilfe der Optogenetik und ihren speziellen lichtempfindlichen „Protein-Schaltern“ können Forscher Nervenzellen gezielt an- und ausknipsen. Eines der wichtigsten davon ist Channelrhodopsin 2, das erste der „Lichtschalter-Proteine“, bei denen der Einbau in Nervenzellen gelang. Heute wird es in Laboratorien weltweit eingesetzt und markiert den Startpunkt für das in den Neurowissenschaften nicht mehr wegzudenkende Gebiet der Optogenetik. Channelrhodopsin 2 wird in der neurowissenschaftlichen, muskelphysiologischen und zellbiologischen Grundlagenforschung eingesetzt und könnte eines Tages auch in Form einer Gentherapie in die Medizin Einzug halten. Wissenschaftler aus Jülich, Frankfurt, Grenoble und Moskau haben nun die dreidimensionale Struktur dieses lichtempfindlichen Proteins aufgeklärt.

Mit Hilfe der Optogenetik können Forscher die Aktivität von Neuronen mit zuvor unerreichbarer Genauigkeit mit Licht zu steuern. Herzstück dieser Forschungsrichtung sind spezielle rhodopsinartige Proteine aus Mikroorganismen. Schleust man sie in die Membran von Nervenzellen ein, fungieren sie dort als Lichtschalter, die positive Ionen in die Zelle transportieren und diese aktivieren. Werden die Ionen durch ein anderes Rhodopsin aus der Zelle heraustransportiert, wird die Zelle dagegen inaktiviert. Auf welche Lichtfarbe die Proteine reagieren und welche Teilchen sie aus der Zelle hinaus oder in sie hinein befördern, ist von Protein zu Protein verschieden.

Wissenschaftler können Nervenzellen also per Lichtimpuls ferngesteuert gezielt ein- und ausschalten und untersuchen, wie diese funktionieren. So können sie das Zusammenspiel neuronaler Schaltkreise in Zellkultur, aber auch im lebenden Tier viel genauer als bisher untersuchen. Auf diese Weise lassen sich zudem neurodegenerative Krankheiten genauer analysieren und Behandlungsmöglichkeiten entwickeln.

Einer der wichtigsten Schalter ist das Channelrhodopsin 2 aus einer einzelligen Süßwasseralge, das im Jahr 2003 als völlig neuartiger Kanal für positive Ionen entdeckt wurde. Bis vor kurzem waren jedoch weder die hochaufgelöste Struktur noch die strukturellen Mechanismen dieses Ionenkanals bekannt. „Durch die Entschlüsselung der Molekülstruktur wollen wir einerseits herausfinden, wie das Molekül im Detail funktioniert. Mit diesem Wissen lassen sich dann möglicherweise Anwendungen bis hin zum Einsatz in der Medizin verbessern“, sagt Ernst Bamberg vom Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt. „Das Entziffern der Struktur würde die Lösung dreier wichtiger Fragenkomplexe voranbringen: nämlich erstens das fundamentale biophysikalische Problem – also, wie sieht die hochaufgelöste Struktur aus und welche funktionellen Eigenschaften können aus der Struktur abgelesen werden? Zweitens, was ist der Gewinn für die Anwendung in der Optogenetik? Und drittens, welche Schlüsse können für eventuelle gentherapeutische Ansätze gezogen werden?“

Dabei geht es um die Optimierung oder Neukonstruktion optogenetischer Werkzeuge zur Erforschung neurodegenerativer und muskulärer Krankheiten wie Altersblindheit, Hörverlust oder lichtstimulierbare Herzschrittmacher zur Synchronisation von Herzmuskeln. „Bei der Altersblindheit

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

sind bereits erste klinische Versuche einer Gentherapie mit Channelrhodopsin 2 erfolgreich durchgeführt worden“, so Bamberg. Der Jülicher Strukturbiologe Valentin Gordeliy und seine Mitarbeiter vom ICS-6 sowie Forscher im französischen Grenoble, in Moskau und Frankfurt sind bei der Beantwortung dieser Fragen ein großes Stück weitergekommen: „Wir konnten die Struktur von Channelrhodopsin bestimmen – und haben damit die molekulare Basis gelegt, um die Funktionsweise des Schalters bis ins Detail zu verstehen“, sagt Gordeliy.

Die zentrale Struktur des Channelrhodopsins besteht den Analysen zufolge aus vier Hohlräumen, die durch drei flexible Verengungen wie durch Tore getrennt sind. Stark vereinfacht funktioniert es folgendermaßen: Im Dunkeln sind die Tore geschlossen. Knipsen die Forscher das Licht an, öffnen sich alle drei Tore, und Ionen können hindurch strömen. Die Zelle wird aktiviert. Wassermoleküle übernehmen dabei die Torwächterfunktion, sie arbeiten quasi als Pförtner. Dazu bilden sie eine Kette aus Wasserstoffbrücken von Wassermolekül zu Wassermolekül. Trifft blaues Licht auf das Channelrhodopsin, so gibt der Farbstoff des Proteins, das Retinal, an der Oberseite des Proteins den Befehl, die Tore zu öffnen. Daraufhin lösen die Wassermoleküle die „Absperrkette“, so dass sich die drei Tore öffnen und eine durchgängige Pore entsteht.

„Unsere Ergebnisse sind ein Meilenstein in der Optogenetik“, sagt Gordeliy. „Denn damit wird es nun möglich, gezielt neue Kanäle mit anderen Eigenschaften zu konstruieren.“ Institutsleiter Dieter Willbold ergänzt: „Dieses Ergebnis ist ein exzellentes Beispiel dafür, wie eng Strukturbiologie und Hirnforschung miteinander verbunden sein können. Neben unserem Schwerpunkt auf neurodegenerativen Krankheiten setzen wir deshalb seit längerem auch auf die Optogenetik als Forschungsthema. Gerade hier zeigt sich die Stärke der Bündelung strukturbiologischer Methoden und Expertisen im Institut zusammen mit der Erforschung neurodegenerativer Prozesse und deren Intervention.“

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de