

Tödliches Spinnengift als Grundstoff medizinischer Anwendungen? Geheimnis der Schwarzen Witwe entschlüsselt

Die Schwarze Witwe schnappt sich ihre Beute mit Gift. Der Biss der Spinne kann auch für Menschen tödlich enden. Wie das Nervengift genau aufgebaut ist und im Detail wirkt, war bislang unklar. Die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Richard Wagner, Biophysiker an der Jacobs University Bremen, und von Prof. Dr. Christos Gatsogiannis vom Institut für Medizinische Physik und Biophysik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, haben nun die Struktur und Funktionsweise des Toxins entschlüsselt - auch mit Blick auf mögliche medizinische Anwendungen. Die Erkenntnisse der Forschungsgruppen sind im November 2021 in der Fachzeitschrift „Nature Communications“ erschienen.

Mit Latrotoxinen (LaTXs), einer Untergruppe der Neurotoxine, also Nervengiften, macht die Schwarze Witwe ihre Opfer bewegungsunfähig – oder tötet sie. Dabei docken die Toxine an spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenzellen an und bewirken letztlich die Freisetzung von Neurotransmittern. Durch den ständigen Einstrom von Calcium-Ionen in die Zelle werden Botenstoffe in großen Mengen freigesetzt. Die Folge sind Krämpfe.

Dieser Mechanismus unterscheidet die Latrotoxine von allen anderen Varianten der sogenannten porenformenden Toxine. Trotz umfangreicher Studien in den letzten Jahrzehnten war unklar, wie diese Toxine aufgebaut sind und nach welchen Mechanismen sie ihre Wirkung entfalten. Dank der kryo-Elektronenmikroskopie (kryo-EM) in der Arbeitsgruppe von Professor Gatsogiannis hat sich dies geändert. Mit dieser dreidimensionalen Methode lassen sich Biomoleküle bis zur atomaren Auflösung „fotografieren“.

Die Proteinkomplexe werden dabei in flüssigem Ethan bei minus 196 Grad Celsius in Millisekunden in eine dünne Schicht von amorphem Eis, einer Form von festem Wasser, eingefroren. Anschließend werden Hunderttausende von Bildern aufgenommen, welche unterschiedliche Ansichten des Proteins zeigen – und so die Struktur des Nervengifts erkennen lassen. Zudem gelang es der Arbeitsgruppe von Professor Wagner mit Hilfe der Einzelmolekül-Elektrophysiologie (BLM-Technik), die prinzipiellen molekularen Wirkmechanismen der Latrotoxine im Detail zu klären. Weltweit gibt es nur wenige Labore in denen das Know-how für diese Methode vorhanden ist.

Mit diesen beiden Techniken – der kryo-EM und BLM-Technik – ist es den Forschenden unter Beteiligung des Max-Planck-Instituts in Dortmund gelungen, die erste Struktur eines Latrotoxins aufzuklären und deren physiologischen Wirkmechanismen zu charakterisieren. Es zeigte sich, dass das Spinnengift sich auch spontan in die Zelloberfläche einfügt und dort sehr selektive Calcium-Release Ionenkanäle bildet. „Die allgemeine Struktur der LaTX ist einzigartig und unterscheidet sich von allen bereits bekannten Toxinen in jeglicher Hinsicht“, so Professor Gatsogiannis.

Die neuen Erkenntnisse sind grundlegend für das Verständnis des molekularen Wirkmechanismus der gesamten LaTX-Familie und bereiten den Boden für mögliche medizinische Anwendungen sowie für die Entwicklung eines effizienten Gegengifts. Zudem könnte die Forschung über die insektenspezifischen Toxine neue Möglichkeiten zur Schädlingsbekämpfung eröffnen.

Über die Jacobs University Bremen:

In einer internationalen Gemeinschaft studieren. Sich für verantwortungsvolle Aufgaben in einer digitalisierten und globalisierten Gesellschaft qualifizieren. Über Fächer- und Ländergrenzen hinweg lernen, forschen und lehren. Mit innovativen Lösungen und Weiterbildungsprogrammen Menschen und Märkte stärken. Für all das steht die Jacobs University Bremen. 2001 als private, englischsprachige Campus-Universität gegründet, erzielt sie immer wieder Spitzenergebnisse in nationalen und internationalen Hochschulrankings. Ihre mehr als 1.600 Studierenden stammen aus mehr als 110 Ländern, rund 80 Prozent sind für ihr Studium nach Deutschland gezogen. Forschungsprojekte der Jacobs University werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft oder aus dem Rahmenprogramm für Forschung und Innovation der Europäischen Union ebenso gefördert wie von global führenden Unternehmen.

Für weitere Informationen: www.jacobs-university.de

Originalpublikation:

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-26562-8>