

Wie Botox in unsere Zellen gelangt

Forschende des Zentrums für Life Sciences am Paul Scherrer Institut PSI haben erstmals jene Strukturveränderungen von Botulinum Neurotoxin, kurz Botox, aufgeklärt, von denen man vermutet, dass sie beim Eindringen in die Nervenzelle entscheidend sind. Dadurch könnte die lähmende Wirkung dieses potenten Nervengifts in Zukunft gezielter und umfassender therapeutisch etwa in der Schmerztherapie eingesetzt werden. Die Studie ist heute in der Fachzeitschrift Nature Communications erschienen.

Botulinum Neurotoxin A1, besser geläufig unter dem Markennamen Botox, ist nicht nur ein beliebtes kosmetisches Hilfsmittel, sondern auch ein hoch wirksames bakterielles Nervengift, das – sorgsam dosiert – als Medikament eingesetzt wird. Es blockiert die Signalübertragung der Nerven auf Muskeln: Dies kann Muskeln unter der Haut entspannen, was in der Kosmetik zur Glättung von Gesichtszügen genutzt wird. Es kann aber auch Leiden lindern, die auf krampfende Muskeln oder Fehlsignale von Nerven zurückzuführen sind wie Spastiken, Blasenschwäche oder Fehlstellungen der Augen. Zu hoch dosiert kann Botox jedoch tödlich sein, wenn es zu Lähmungen der Atemmuskulatur führt. Das geschieht meist infolge einer bakteriellen Fleischvergiftung und wird «Botulismus» genannt.

Um Botulinum Neurotoxin als Medikament möglichst effektiv einzusetzen, die Wirkung präzise zu kontrollieren und die Einsatzmöglichkeiten zu erweitern, möchten Forschende besser verstehen, wie das Toxin in eine Nervenzelle eindringt, um seine Wirkung zu entfalten. Dazu war jedoch noch wenig bekannt. «Das liegt hauptsächlich daran, dass wir bisher noch keine Strukturdaten haben, wie das Toxin in seiner vollen Länge aussieht, wenn es an den Rezeptor der Nervenzelle gebunden ist», sagt Richard Kammerer vom PSI-Zentrum für Life Sciences. Bislang gab es nur Studien zur Struktur einzelner Domänen des Toxins – also bestimmter Teile seines komplexen molekularen Aufbaus – und zur Struktur solcher Domänen im Verbund mit dem Rezeptor oder einer seiner Domänen.

Beobachtungen bei minus 160 Grad

Um dies zu ändern, haben sich Kammerer und sein Team mit der Forschungsgruppe von Volodymyr Korkhov zusammengetan. Diese arbeitet am gleichen Labor des PSI und ist auf die Strukturaufklärung von Proteinen, insbesondere Membranproteinen spezialisiert. In der gemeinsamen Studie haben die Forschenden in einem sogenannten Kryo-Elektronenmikroskop Proben des Neurotoxins allein und mit dem Rezeptor untersucht. Bei der Kryo-Elektronenmikroskopie werden die Proben auf minus 160 Grad schockgefroren, ohne dass sich dabei Eiskristalle bilden. «So behält die Probe dauerhaft ihre Struktur und wir können diese in Ruhe untersuchen», erklärt Basavraj Khanppnavar, Erstautor der Studie. «Dadurch erhalten wir besonders präzise Einblicke in die molekulare Architektur», ergänzt seine Kollegin und ebenfalls Erstautorin Oneda Leka.

Die Forschenden bestimmten auf diese Weise sowohl die Struktur des gesamten Toxins für sich allein als auch die Struktur des Molekülkomplexes im Verbund mit dem Rezeptor. Sie taten dies bei niedrigen und neutralen pH-Werten, wie sie im sogenannten synaptischen Vesikel herrschen. Nach dem Andocken des Toxins an den Rezeptor nimmt dieses bläschenartige Zellorganell das Toxin in sich auf und transportiert es ins Zellinnere.

Die kompakte Form kann besser interagieren

Wie sich zeigte, ist der daraufhin sinkende pH-Wert des «reifenden» Vesikels entscheidend für den Transport des Toxins vom Vesikel über dessen Membran ins Zytosol – das ist der Teil der Zelle, in dem die meisten biochemischen Reaktionen stattfinden und wo auch das Toxin seine Wirkung entfaltet. «Bei niedrigem pH-Wert um die 5,5 verbiegt sich das Toxin von seiner üblicherweise länglichen, offenen in eine kugelförmige, kompakte Form», berichtet Volodymyr Korkhov. Dadurch geraten die entscheidenden Domänen des Proteins in die Nähe der Vesikelmembran. «Bei neutralem pH-Wert von um die 7 sind sie dagegen in der länglichen Form für eine Interaktion zu weit weg von der Membran.» Die sogenannte Translokation des Toxins vom Vesikelinneren ins Zytosol der Zelle kann dann nicht stattfinden.

Unter den Forschungsgruppen, die am gleichen Thema arbeiten, ist das PSI-Team weltweit das erste, das Strukturdaten des Toxins in seiner vollen Länge und im Komplex mit dem Rezeptor vor der Translokation liefert. «Damit haben wir jetzt eine viel realistischere Vorstellung von den entscheidenden Mechanismen der Translokation», sagt Kammerer. Bis man diese in Gänze entschlüsselt habe, seien jedoch noch weitere Studien nötig. «Aber mit der jetzt veröffentlichten Studie haben wir schon einen wichtigen Schritt getan, der helfen könnte, Botulinum Neurotoxin demnächst noch viel effektiver zum Beispiel bei der Behandlung von Schmerzen einzusetzen.»

Text: Jan Berndorff

Über das PSI

Das Paul Scherrer Institut PSI entwickelt, baut und betreibt grosse und komplexe Forschungsanlagen und stellt sie der nationalen und internationalen Forschungsgemeinde zur Verfügung. Eigene Forschungsschwerpunkte sind Zukunftstechnologien, Energie und Klima, Health Innovation und Grundlagen der Natur. Die Ausbildung von jungen Menschen ist ein zentrales Anliegen des PSI. Deshalb sind etwa ein Viertel unserer Mitarbeitenden Postdoktorierende, Doktorierende oder Lernende. Insgesamt beschäftigt das PSI 2300 Mitarbeitende, das damit das grösste Forschungsinstitut der Schweiz ist. Das Jahresbudget beträgt rund CHF 460 Mio. Das PSI ist Teil des ETH-Bereichs, dem auch die ETH Zürich und die ETH Lausanne angehören sowie die Forschungsinstitute Eawag, Empa und WSL.

Originalpublikation:

Cryo-EM structure of the botulinum neurotoxin A/SV2B complex and its implications for translocation

Basavraj Khanppnavar, Oneda Leka, Sushant k. Pal, Volodymyr M. Korkhov and Richard Alfred Kammerer

Nature Communications, 11.02.2024

DOI: 10.1038/s41467-025-56304-z