

Wie die Kalziumkanäle der Muskeln synchron agieren

Die Kalziumkanäle unserer Muskelzellen öffnen sich alle gleichzeitig. Wie ihnen das gelingt, hat ein Team um Misha Kudryashev per Kryo-Elektronenmikroskopie herausgefunden. Die in „Nature Communications“ veröffentlichten Ergebnisse könnten erklären, wie bestimmte Muskelerkrankungen entstehen.

Jeder Schritt, den wir machen, beginnt mit einem Ausstoß von Kalzium: Unsere Muskelzellen setzen die Ionen frei, um kontrahieren zu können. Im Ruhezustand halten die Zellen das Kalzium in einem speziellen Kompartiment, dem sarkoplasmatischen Retikulum, zurück. In dessen Membran liegen Tausende der größten bekannten Ionenkanäle, RyR1-Kanäle genannt. Sie enthalten Poren, über die das Kalzium freigesetzt wird. Damit sich ein Muskel richtig zusammenziehen kann, müssen sich die Kanäle synchron über einen Mechanismus öffnen, den man als „gekoppeltes Gating“ bezeichnet. Er ist seit fast 30 Jahren bekannt. Unklar war jedoch bisher, wie genau er zustandekommt.

Ein Team um Dr. Vasilii Mikirtumov, ehemaliger Doktorand in der Arbeitsgruppe „In Situ Structural Biology“ von Professor Misha Kudryashev am Max Delbrück Center, hat jetzt per Kryo-Elektronenmikroskopie die ersten hochaufgelösten 3D-Bilder der RyR1-Kanäle erstellt. Die Aufnahmen zeigen sechs Öffnungsstadien in einer intakten Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. Veröffentlicht sind sie in „Nature Communications“.

Wie die Zahnräder einer Uhr

Bereits vor der aktuellen Studie hatten Forschende die Struktur von RyR1 beschrieben. Allerdings hatten sie für ihre Experimente isolierte Kanäle verwendet, die sie aus der Membran herausgelöst hatten. Das Team von Kudryashev hingegen hat die Struktur von RyR1 jetzt in seiner natürlichen Umgebung untersucht – mithilfe modernster Bildgebungsverfahren wie der Kryo-Elektronenmikroskopie und -tomographie.

„Da RyR1 ein Membranprotein ist, muss man es, um es zu isolieren, mit Detergenzien aus der Membran herauslösen. Das kann für ein so empfindliches Protein schädlich sein“, sagt Mikirtumov, der mittlerweile als Postdoc in der Arbeitsgruppe „Kryo-Elektronenmikroskopie makromolekularer Maschinen“ von Professor Christian Spahn an der Charité – Universitätsmedizin Berlin forscht. „Wir wollten die Struktur des Kanals in der Membran klären und herausfinden, ob der Öffnungsmechanismus dort ein anderer ist.“

Dies scheint tatsächlich so zu sein. Die Aufnahmen des Teams zeigen, dass benachbarte Kanäle, während sie sich öffnen, miteinander in Kontakt bleiben. Beginnt ein Kanal aufzugehen, übt er dadurch Druck auf seinen Nachbarn aus. Das erleichtert es diesem Kanalprotein, sich ebenfalls zu drehen und somit zu öffnen. „Es ist wie bei den Zahnrädern einer Uhr“, sagt Kudryashev, der Letztautor der Studie ist. „Sobald sich ein Zahnrad dreht, regt es seine Nachbarn dazu an, sich ebenfalls zu drehen.“

Sechs Momentaufnahmen eines sich öffnenden Kanals

Die Forschenden isolierten das sarkoplasmatische Retikulum aus dem Muskelgewebe von Kaninchen. Die Aufnahmen des Kanalproteins erstellten sie in der Core Facility für Kryo-

Elektronenmikroskopie (Cryo-EM), die gemeinsam von der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Max Delbrück Center und dem Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) betrieben wird. Das Team von Kudryashev besitzt spezielle Fachkenntnisse in den Bereichen Kryo-Elektronenmikroskopie und -tomographie sowie die nötigen computergestützten Werkzeuge, um die damit gewonnenen Daten zu analysieren.

„Wir beschießen die Probe mit Elektronen und erstellen Tausende von Bildern, auf denen viele Kopien desselben Proteins zu sehen sind“, erklärt Mikirtumov. „Anschließend bilden wir den Mittelwert aus all diesen Aufnahmen, wodurch wir eine hochaufgelöste 3D-Rekonstruktion erhalten.“

Mithilfe kleiner Moleküle, die eine Öffnung des Kanals bewirken, konnte das Team RyR1 in sechs verschiedenen Stadien erfassen – von komplett geschlossen bis vollständig offen. Ein Vergleich dieser Strukturen enthüllte den gesamten Vorgang: Der voluminöse äußere Teil des Kanalproteins dreht sich innerhalb der Membranebene, ähnlich wie sich der Ring eines Kameraobjektivs dreht. Dabei erweitert sich die Pore im Kanal auf etwa das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe.

Per Kryo-Elektronentomographie bildeten die Forschenden zudem Paare benachbarter Kanäle in fünf verschiedenen Öffnungsstadien ab. Dabei stellten sie zwei Dinge fest: Zum einen waren benachbarte Kanäle mit höherer Wahrscheinlichkeit synchronisiert als Kanäle, die in der Membran weiter auseinander lagen. Zum anderen waren benachbarte geschlossene Kanäle stabiler als isoliert voneinander liegende geschlossene Kanäle. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese des „gekoppelten Gating“ und legen nahe, dass sich die Kanäle gegenseitig geschlossen halten.

Eine therapeutische Zielstruktur bei Muskelleiden

Veränderungen im RyR1-Gen verursachen maligne Hyperthermie, eine lebensbedrohliche Reaktion auf bestimmte Anästhetika, sowie angeborene Formen der Muskelschwäche. Viele dieser Mutationen verändern den Kanal offenbar genau an der Stelle, an der er mit seinen Nachbarn in Kontakt steht. „Das mutierte Gen scheint nicht die Öffnung eines einzelnen Kanals zu beeinflussen, sondern vielmehr die Art und Weise, wie die Proteine mit ihren Nachbarn interagieren“, sagt Mikirtumov. „Wir gehen also davon aus, dass in solchen Fällen die Zusammenarbeit der Kanäle gestört ist.“

Die Forschenden vermuten, dass die veränderten Kontaktflächen dazu führen, dass die Kanäle undicht werden: Sie setzen dann Kalzium frei, obwohl sie es eigentlich zurückhalten sollten. Das würde diese Schnittstellen zu einem potenziellen Ziel für neue Therapien machen. Das Team testet die Idee bereits. „Wir müssen die Kanäle davon abhalten, sich spontan zu öffnen“, sagt Kudryashev. „Da wir jetzt wissen, wie der geschlossene Zustand der Membranproteine aussieht, können wir Wirkstoffe – Biologika oder niedermolekulare Verbindungen – entwickeln, die ihn stabilisieren.“

Text: Anita Waltho

Literatur

Vasilii Mikirtumov, Sabrina Golusik, Ruifeng Huo, et al. (2026): „Activation of RyR1 in native membranes.“ Nature Communications, DOI: 10.1038/s41467-026 - 75504-9