

NOBELPREIS

Somatosensorik und Ionenkanäle

Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin wurde dieses Jahr an die Wissenschaftler David Julius und Ardem Patapoutian für ihre Arbeiten über die Wahrnehmung thermischer und mechanischer Reize verliehen. Die beiden Forscher identifizierten Kationenkanäle, die für die Perzeption von Temperatur und Druck essentiell sind.

In der Arbeitsgruppe des Physiologen David Julius an der *University of California – San Francisco* (UCSF) wurde 1997 der Capsaicinrezeptor identifiziert. Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamid) ist eine Verbindung aus Chilischoten und bewirkt die Schärfe von chilihaltigem Essen. Zur Klonierung des Capsaicinrezeptors wurde die Methode der Expressionsklonierung angewandt, d. h. es wurde nach einer cDNA gesucht, deren Expression in der Zelle capsaicinabhängig einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirkte. Der so gefundene Capsaicinrezeptor stellte sich als ein Mitglied der TRP-

(„transient receptor potential“-) Familie von Ionenkanalproteinen heraus und wurde in TRPV1-Kanal umbenannt. TRPV1 besitzt 6 Transmembrandomänen, wobei die Ionenpore von den Transmembrandomänen 5 und 6 gebildet wird. Das Protein besitzt zudem Bindungsstellen für verschiedene Signalmoleküle (Calmodulin, Phospholipide), die die Kanaleigenschaften modulieren (Abbildung 1, [1]). TRPV1 ist ein polymodaler Ionenkanal thermosensoryischer Nervenzellen, der durch Capsaicin und andere pflanzliche Verbindungen sowie durch thermische Stimuli aktiviert wird, d. h. Temperaturänderungen der Umgebung werden durch TRPV1 detektiert und in sensorische Nervenzellen in elektrische Signale umgewandelt. Somit ist TRPV1 ein Detektionssystem für „scharf“ (Chilischote) und für „heiß“ (die Temperaturerhöhung). Ein chilihaltiges Gericht kann daher auch ein brennendes Hitzegefühl induzieren. Auch Protonen, die bei Gewebsverletzungen und Entzündungen freigesetzt werden, sowie verschiedene Toxine aktivieren TRPV1, wie beispielsweise das „double-knot“-Toxin (DKTx) der Vogelspinne *Ornithoctonus huwena*. Verschiedene Lipide wie N-Arachidonyl ethanolamin, N-Arachidonyldopamin, N-Oleoyldopamin und das Leukotrien B₄ sind möglicherweise endogene TRPV1-Liganden. Da die Stimulation des TRPV1-Kanals in sensorischen Nervenzellen zu einer Schmerzempfindung führen kann [2], war die Entdeckung von TRPV1 ein wichtiger Schritt, um die Schmerzempfindung auf der molekularen Ebene zu verstehen. Gleichzeitig war diese Entdeckung die

Grundlage für translationale medizinische Initiativen mit dem Ziel, die TRPV1-Aktivität medikamentös so zu beeinflussen, dass Schmerzen gelindert werden können [3].

Der zweite Nobelpreisträger 2021 ist der Zellbiologe Ardem Patapoutian vom *Scripps Research Institute* in La Jolla, San Diego, in dessen Labor zwei Ionenkanäle entdeckt wurden, die durch mechanische Kräfte wie Berührung, Dehnung oder Druck aktiviert werden und die die mechanischen Signale in elektrische Signale umsetzen [4]. Dabei fungieren die mechanosensoryischen Piezo1- und Piezo2-Proteine als Mechanotransduzierer, die die Information der mechanischen Reize auf die Zelle übertragen. Die Piezo1/2-Proteine sind große Membranproteine mit über 2000 Aminosäuren, die mit 38 Transmembranhelices in der Membran verankert sind (Abbildung 2). Jeweils vier dieser Transmembranhelices sind repetitiv in Transmembranhelix-Units (THU) angeordnet. Strukturelle Studien zeigten, dass Piezo1 trimerisiert und wie ein Propeller mit drei Flügeln aussieht. Diese Propellerstruktur dient der Mechanoperzeption. Die letzten zwei C-terminalen Transmembrandomänen bilden in dem Trimer die zentrale Pore, durch die nach mechanischer Aktivierung positiv geladene Ionen, einschließlich Ca^{2+} -Ionen, in die Zelle strömen. Schließlich dienen weitere Domänen am C-Terminus der Piezo-Kanäle zur Signalübertragung. Genetische Studien an Mäusen zeigten, dass die Piezo-Kanäle ein therapeutisches Ziel zahlreicher Erkrankungen darstellen. Beim Menschen wurden Piezo-Mutationen entdeckt, die ebenfalls mit Krankheiten korrelieren. So könnte eine Manipulation der Piezo-Proteine beispielsweise bei Stomatocytosis, Malariainfektion, Allodynia, Bluthochdruck und bei verschiedenen respiratorischen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden [5]. Chemische Aktivator der Piezo-Proteine wurden entdeckt, so dass die Aktivität dieser Ionenkanäle pharmakologisch beeinflusst werden kann.

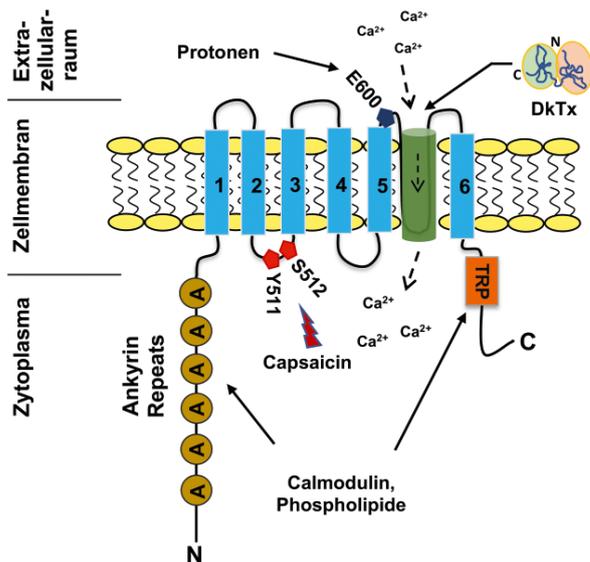


ABB. 1 Moduläre Struktur des Capsaicinrezeptors TRPV1. Der Ionenkanal hat 6 Transmembrandomänen, wobei sich die Ionenpore zwischen der 5. und 6. Transmembrandomäne befindet. TRPV1 wird durch Capsaicin aktiviert, dessen Bindungsstelle intrazellulär ist, und durch Protonen, die an extrazelluläre Bindungsstellen zwischen der 5. und 6. Transmembrandomäne binden. Das Vogelspinnengift DkTx bindet an die Pore und arretiert den Kanal in der geöffneten Konformation. Die Abbildung ist mit Einverständnis des Wiley-VCH-Verlags mit einigen Änderungen dem Literaturhinweis [1] entnommen.

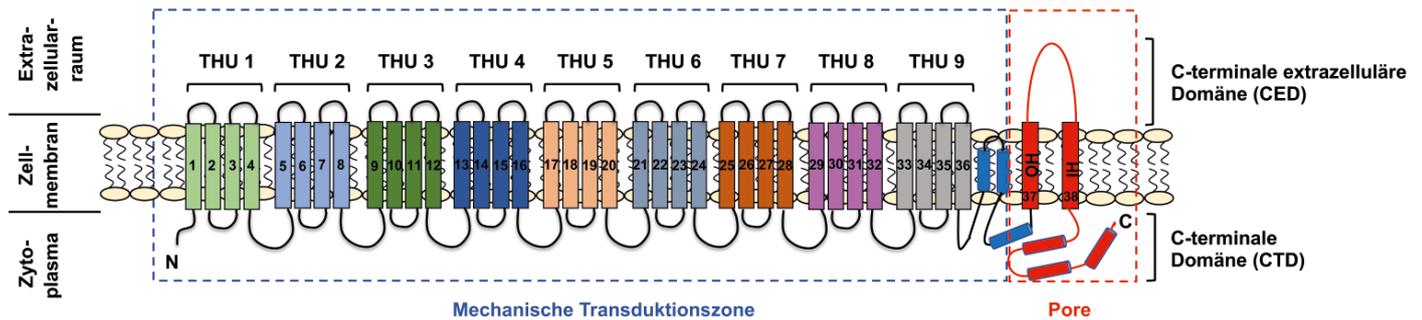


ABB. 2 Moduläre Struktur des mechanosensitiven Ionenkanals Piezo1. Das Kanalprotein besitzt 38 Transmembrandomänen, wovon 36 in 9 „transmembrane helical units“ (THU) mit jeweils 4 Transmembranhelices strukturiert sind. Am C-Terminus befindet sich die Ionenpore sowie die Domäne, die zur Signaltransduktion dient (CTD, intracelluläre C-terminale Domäne).

In weiteren Arbeiten von Julius und Patapoutian wurden unabhängig voneinander der temperatursensitive TRPV8-Kanal identifiziert, der durch Kälte oder kühlend wirkende Verbindungen wie Menthol oder Eucalyptol aktiviert wird, und der TRPA1-Kanal, der durch chemische Verbindungen aus Meerrettich, Knoblauch, Senf und Wasabi stimuliert wird. Genauso wie die TRPV1- und TRPM8-Kanäle dient der TRPA1-Kanal zur Temperaturdetektion. TRPM8 wird auch als Mentholrezeptor bezeichnet, TRPA1 als Wasabi-rezeptor. Insgesamt dokumentieren die exzellenten Arbeiten von Julius

und Patapoutian, wie thermische, mechanische und chemische Stimuli von Ionenkanälen perzeptiert und in Nervenimpulse umgewandelt werden. Transgene Mausmodelle sowie molekulargenetische Studien zeigen das translationale Potenzial dieser Forschung.

Literatur

- [1] G. Thiel, T. M. Backes, O.G. Rössler (2020). Chili und der Capsaicinrezeptor TRPV1: Some like it hot – and spicy, *Biologie in unserer Zeit* 50, 246–252.
- [2] M. Tominaga et al. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli, *Neuron* 21, 531–543.

- [3] M. M. Moran, A. Szallasi (2018). Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field, *Brit J Pharmacol* 175, 2185–2203.
- [4] B. Coste et al. (2010). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels, *Science* 330, 55–60.
- [5] B. Xiao (2020). Levering mechanically activated Piezo channels for potential pharmacological intervention, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 60, 195–218.

Tobias M. Backes, Oliver G. Rössler, Gerald Thiel, *Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universität des Saarlandes, E-mail: gerald.thiel@uks.eu*

TAXONOMIE

Salzkrebschen der Gattung *Artemia*: Who's who?

Artemien spielen eine überaus wichtige Rolle in Aquakultur und Forschung. Über ihre Systematik jedoch herrscht traditionell Uneinigkeit. Eine aktuelle Studie versucht, per Erbgutanalyse Klarheit zu bringen – und wirft einen der bislang wichtigsten wissenschaftlichen Artnamen über Bord.

Die einen kennen sie noch aus den Yps-Heften, die anderen verfüttern täglich ihre Naupliuslarven an Aquarienfische, wieder andere beschäftigen sich wissenschaftlich mit ihnen. Unter den „Urzeitkrebse“ der Klasse Branchiopoda nehmen die Salzkrebschen oder Artemien eine ganz besonders prominente Rolle ein.

Ab den 1930er Jahren wurden ihre nur 0,2 bis 0,3 mm messenden „Dauereier“, die Zysten, in Salzseen Kaliforniens und dem Great Salt Lake in Utah geerntet, zunächst vorwiegend für Aquarianer. Vorteil: Die trocken aufbewahrten oder eingefrorenen Zysten lassen sich preiswert versenden (eine Million davon wiegt gerade einmal 4 g),

sind jahrelang haltbar, und bei Bedarf werden sie einfach in Salzwasser inkubiert. Etwa 24 bis 48 Stunden später stehen unzählige winzige Larven als nahrhaftes Futter für Fischbrut zur Verfügung. Da die Larven unselektiv alles in sich hineinstrudeln, was eine passende Partikelgröße hat, lassen sich über sie auch Medikamente oder besondere Nährstoffe verabreichen.

Mit der bis heute stetig boomenden Aquakultur wuchs der Bedarf rasant, denn unzählige Mäuler von Fischen und Krebstieren wollten gestopft sein. Weltweit stiegen immer mehr Produzenten in das lukrative Geschäft ein. Von weniger als 100 t jährlich in den 1980er Jahren stieg die Erntemenge auf 2.000 t um die Jahrhundertwende und bis