

18. Mai 2015

Institut für Molekulare Pathologie GmbH
 Dr. Bohr-Gasse 7, 1030 Wien, Österreich
 Tel: ++43-1-797 30/DW
 Fax: ++43-1-798 71-53
 www.imp.univie.ac.at

Der Dynamik von Ionenkanälen auf der Spur

Wissenschaftler um Alipasha Vaziri am Vienna Biocenter haben gemeinsam mit Kollegen am Institute for Biophysical Dynamics der University of Chicago eine neue Methode entwickelt, die es ihnen ermöglicht, die enorme Selektivität und die Transporteigenschaften von Ionenkanälen noch besser zu verstehen. Sie kombinierten dabei Infrarotspektroskopie mit Computersimulationen auf atomarer Ebene. Ihre Ergebnisse wurden kürzlich im Fachjournal *The Journal of Physical Chemistry B* publiziert.

Ionenkanäle sind unverzichtbare Strukturen des Lebens.

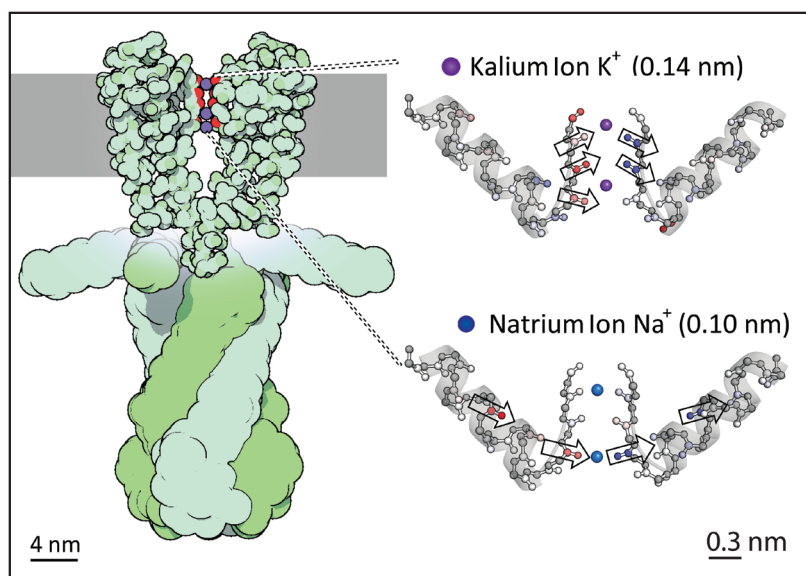
Ionenkanäle sind spezifische "Poren" in der Zellmembran, die geladene Teilchen wie Kalium- und Natriumionen in die Zelle und wieder hinaus transportieren. Dadurch kontrollieren sie eine Vielzahl von biologischen Prozessen, wie die Gehirnfunktion und den Herzschlag. Ionenkanäle sind üblicherweise nur für einzelne Ionenarten durchlässig und werden dementsprechend bezeichnet, z.B. als Kaliumkanäle und Natriumkanäle. Durch dieses spezielle Auswahlverfahren (Selektivität) kann eine Ionenart mit sehr hoher Geschwindigkeit durchströmen, während andere Ionenarten daran gehindert werden.

Kaliumkanäle sind der meistverbreitete Typ von Ionenkanälen in Zellen. Wie wichtig dieser Ionenkanaltyp ist, wurde 2003 untermauert, als Roderick MacKinnon mit dem Nobelpreis für Chemie für die Kristallstrukturaufklärung des bakteriellen KscA Kaliumkanals ausgezeichnet wurde.

Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet sind die exakten molekularen Mechanismen, die hinter der hohen Ionenselektivität und dem -transport der Kanäle stecken, noch nicht vollständig aufgeklärt. "Konventionelle Methoden, wie die Röntgenkristallographie, erfassen nur die starren Strukturen. Es ist daher unmöglich zu untersuchen, wie dynamisch einzelne Atome eines Proteins bei Raumtemperatur sind, also wie stark sie sich hin- und herbewegen. Doch genau die Dynamik eines Proteins ist oft der Schlüssel, um dessen präzisen Funktionsmechanismus zu verstehen", erklärt der Physiker Alipasha Vaziri, Gruppenleiter an den Max F. Perutz Laboratories (MFPL) und am Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) und Leiter der Forschungsplattform "Quantum Phenomena & Nanoscale Biological Systems" (QuNaBioS) der Universität Wien.

Neue Methode, um das Rätsel der Selektivität von Ionenkanälen zu lösen

Vaziris Team konnte nun gemeinsam mit Forschern am Institute for Biophysical Dynamics der University of Chicago mittels Infrarotspektroskopie in Kombination mit Computersimulationen der gewonnenen Spektren auch die kleinsten Formveränderungen des KscA Kaliumkanals untersuchen, die sich durch das Binden von Kalium oder des nur 0.04 Nanometer kleineren Natriumions ergeben. Sie entwirrten dabei die ineinander verschachtelten Infrarotspektren des Gesamtproteins, indem sie bestimmte Teile des Infrarotspektrums den entsprechenden Bausteinen des Proteins (Aminosäuren) zuordneten.



Legende zur Illustration:
 Der Kaliumkanal KscA in der bakteriellen Zellmembran.
 Rechts: Stärke und Richtung der Schwingungskopplung innerhalb des Filters, abhängig von der Ionenart.
 Illustration: David S. Goodsell & RCSB Protein Data Bank

“Durch diesen neuen Ansatz können wir die Mechanismen ohne zeit- und kostenaufwändige Verfahren wie die sogenannte Isotopenmarkierung erforschen. Zudem ebnet dieser Zugang den Weg für die zukünftige Kombination mit zweidimensionaler Infrarotspektroskopie, was die Struktur und Dynamik von Ionenkanälen in biologisch relevanten Zeitskalen erfassen lässt”, sagt Christoph Götz, PhD-Student in der Gruppe von Alipasha Vaziri und Koautor der Studie.

Die Studie zeigt zum ersten Mal, dass die Kombination der beiden Methoden verwendet werden kann, um auch kleinste Konformationsänderungen in großen Membranproteinen, wie dem KcsA Kaliumkanal, zu bestimmen. Zudem schaffen die Forscher damit die Voraussetzung, um die Dynamik von Proteinen in Echtzeit in atomarer Auflösung zu erfassen, was mit den bisher gängigen Techniken nicht möglich war.

Publikation in The Journal of Physical Chemistry B:

Paul Stevenson, Christoph Götz, Carlos R. Baiz, Jasper Akerboom, Andrei Tokmakoff and Alipasha Vaziri: Visualizing KcsA Conformational Changes upon Ion Binding by Infrared Spectroscopy and Atomistic Modeling. In: The Journal of Physical Chemistry B (April 2015). DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b02223>

Über das Vienna Biocenter

Das Vienna Biocenter (VBC) ist Wiens größter Life Science-Standort und ein Zentrum molekularbiologischer Spitzenforschung. Neben sechs Institutionen, die sich insbesondere der Grundlagenforschung widmen, befinden sich gegenwärtig 14 Unternehmen am Standort in Neu Marx. Mehr als 1.400 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie 700 Studierende machen das VBC zu einem Hotspot innovativer Zugänge in den Lebenswissenschaften. Im wissenschaftlichen Bereich sind das GMI, das IMBA, das IMP und die Max F. Perutz Laboratories die Aushängeschilder des Vienna Biocenter. Die CSF (Campus Science Support Facilities) bieten wissenschaftliche Infrastruktur auf höchstem Niveau an.

Über die Max F. Perutz Laboratories

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.

Über das IMP

Das Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie betreibt in Wien biomedizinische Grundlagenforschung. Hauptsponsor ist der internationale Unternehmensverband Boehringer Ingelheim. Mehr als 200 Forscherinnen und Forscher aus über 30 Nationen widmen sich am IMP der Aufklärung grundlegender molekularer und zellulärer Vorgänge, um komplexe biologische Phänomene im Detail zu verstehen. Die bearbeiteten Themen umfassen die Gebiete der Zell- und Molekularbiologie, Neurobiologie, Krankheitsentstehung sowie Bioinformatik. Das IMP ist Gründungsmitglied des Vienna Biocenter, Österreichs Leuchtturm im internationalen Konzert molekularbiologischer Top-Forschung.

Wissenschaftlicher Kontakt

Assoz. Prof. Dr. Alipasha Vaziri
Research Institute of Molecular Pathology (IMP)
Max F. Perutz Laboratories (MFPL) and Research Platform Quantum Phenomena & Nanoscale Biological Systems (QuNaBioS), Universität Wien
T +43-1-79730-3540
alipasha.vaziri@imp.ac.at