

DPG – Paper of the Month Oktober 2022

Selective optogenetic control of G_q signaling using human Neuropsin

Wagdi A, Malan D, Sathyanarayanan U, Beauchamp JS, Vogt M, Zipf D, Beiert T, Mansuroglu B, Dusend V, Meininghaus M, Schneider L, Kalthof B, Wiegert JS, König GM, Kostenis E, Patejdl R, Sasse P & Bruegmann T.

G_q Proteine und die von ihnen ausgelöste Signalkaskade spielen in allen Zellen unseres Körpers eine wichtige Rolle: Aktivierung der G-Protein gekoppelte Rezeptoren löst die intrazelluläre Signalkaskade aus und so die Aktivität der Zelle gesteuert. Dieser Mechanismus ermöglicht Zellen, sich an die Anforderung der Umgebung innerhalb eines Organs und des Körpers anzupassen. Bisher gab es jedoch kaum technische Möglichkeiten zu untersuchen, wie die Information von außerhalb der Zelle durch den Rezeptor an den intrazellulären Raum über die Membran übertragen und kodiert wird. Dies liegt vor allem an der fehlenden zeitlichen und räumlichen Präzision herkömmlicher Methoden. Physiologen um **Ahmed Wagdi** und **Tobias Brüggemann** vom **Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie** der **Universitätsmedizin Göttingen** haben in Zusammenarbeit unter anderem mit den **Physiologen Philipp Sasse** (Bonn), **Robert Patejdl** (Rostock) und **J. Simon Wiegert** (Hamburg/Mannheim) einen neuen Rezeptor beschrieben, mit dem sie spezifisch G_q Proteine in Zellen mit Licht aktivieren können. Der Rezeptor Neuropsin oder OPN5 kommt in Säugetieren und im Menschen vor. Überexprimiert in HEK Zellen reagiert der Rezeptor spezifisch auf UV Licht (~380 nm), aktiviert die G_q Signalkaskade und ist sehr lichtempfindlich. Die Aktivierung anderer Signalkaskaden konnten die Wissenschaftler*innen ausschließen.

Die Pharmafirma Bayer AG hat OPN5 und Lichtstimulation zum Medikamentenscreening eingesetzt. Hierfür wurden über 200.000 Substanzen daraufhin getestet, ob sie TRPC6 Kanäle blockieren können, einen wichtigen Effektor der G_q Signalkaskade. Im Gegensatz zu dem klassischen Ansatz mit pharmakologischer Aktivierung führte das neue All-optical Screening zu keinem einzigen falsch-positiven Hit und hatte eine höhere Sensitivität.

Im Herzen beeinflusst die G_q Signalkaskade die Herzfrequenz und die Stärke des Herzschlags. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass OPN5 selbst im adulten Herzen transgener Mäuse spezifisch die G_q Signalkaskade aktiviert und sich so Kinetiken und Dynamiken exakt determinieren lassen. Außerdem wird die direkte Stimulation der glatten Muskelzellen im Magen-Darm-Trakt, der Blase und der Gebärmutter gezeigt, in denen sich durch Licht Kontraktionen auslösen lassen. In Dünndarmpräparaten konnte durch gepulste Lichtstimulation die Summation der einzelnen Kraftzuckungen gezeigt werden und die zeitlichen Zusammenhänge exakt beschrieben werden.

Diese Publikation eröffnet somit neue Erkenntnisse, um die Rolle und Funktion von OPN5 im Menschen besser zu verstehen und schafft neue Möglichkeiten für die Erforschung der Prinzipien, wie Zellen untereinander kommunizieren. Die direkte Stimulation der glatten Muskelzellen bietet außerdem den spannenden translationalen Ausblick der Kontraktionssteuerung mittels Lichts unter Verwendung eines menschlichen Rezeptors, was eine potentielle Immunantwort gegen die Überexpression des optogenetischen Proteins verhindert.

Nat Commun, 13, Article number: 1765 (2022). doi: 10.1038/s41467-022-29265-w.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.