

DPG – Paper of the Month Dezember 2022

Subunit composition, molecular environment, and activation of native TRPC channels encoded by their interactomes

Kollewe A, Schwarz Y, Oleinikov K, Raza A, Haupt A, Wartenberg P, Wyatt A, Boehm U, Ectors F, Bildl W, Zolles G, Schulte U, Bruns D, Flockerzi V & Fakler B.

TRP (Transient Rezeptor Potential) Kanäle wurden zuerst im Auge der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* entdeckt und 2021 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (David Julius und Ardem Patapoutian). Von allen beschriebenen TRP Kanal Unterfamilien der Säuger, zeigen TRPC Kanäle die größte Ähnlichkeit zu den ursprünglich in der Fruchtfliege identifizierten. Sie werden in vielen Organen exprimiert und spielen unter anderem bei der Informationsweitergabe zwischen Nervenzellen eine wichtige Rolle. Ihre Aktivierung und Regulation sind trotz ihrer Bedeutung jedoch nur teilweise geklärt. Wissenschaftlern der Universität Freiburg um **Astrid Kollewe** und **Bernd Fakler** ist es in Zusammenarbeit mit Kollegen **Yvonne Schwarz**, **Dieter Bruns** und **Veit Flockerzi** von der **Universität des Saarlands in Homburg** gelungen, den molekularen Aufbau nativer TRPC Kanäle im Gehirn von Mäusen und ihren Aktivierungsmechanismus zu entschlüsseln. Dabei zeigte sich, dass schon beim Zusammenbau der TRPC Proteine zu Kanalporen - im Säuger besteht die Familie aus sieben Mitgliedern (TRPC1-TRPC7) - nicht alle Kombinationsmöglichkeiten genutzt werden, die experimentell möglich sind. Mittels hochauflösender Proteomanalyse-Techniken identifizierten die Forscher außerdem 15 weitere Proteine, die im Maushirn mit TRPC1/C4/C5 Kanälen interagieren und deren Funktionsweise mutmaßlich beeinflussen, zum Teil aber bisher noch gar nicht mit TRPC Kanälen in Verbindung gebracht worden waren. Analyse eines der Interaktionspartner, des metabotropen Glutamatrezeptors mGluR1, hat den Wissenschaftlern wichtige Informationen über die Aktivierung der TRPC Kanäle geliefert: Glutamatbindung an mGluR1 setzt in der Zelle eine Signalkette in Gang, in deren Verlauf Ca^{2+} aus intrazellulären Kompartimenten ins Zytosol freigesetzt wird. Geschieht das in direkter Nachbarschaft zum TRPC Kanal, reicht das ausgeschüttet Ca^{2+} aus, um den Kanal zu aktivieren. Auch, wenn dieser Mechanismus theoretisch ohne eine direkte Interaktion zwischen Rezeptor und Kanal auskommen könnte, dient die von der Natur gewählte Komplexbildung wohl dazu, die Signalweiterleitung zuverlässiger zu machen, die Aktivierung räumlich zu begrenzen, und die Signalweitergabe zu beschleunigen. Offen ist, ob die hier entdeckte direkte Bindung zwischen einem Rezeptor und dem sekundären Effektor beispielgebend für ein häufiger genutztes Prinzip in Signalketten ist.

Neuron. 2022 <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.09.029>.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.