

Die atomare Struktur eines Kaliumkanals



Von Roderick MacKinnon

Es sollte niemals zu spät sein, einer neuen Idee zu folgen. Das habe ich mir selbst gesagt, als ich im Alter von fast 30 Jahren meine Laufbahn als Arzt beendete und erkannte, dass ich lieber als Wissenschaftler arbeiten würde. Im Labor von Chris Miller an der Brandeis University lernte ich die Kaliumkanäle kennen. Das

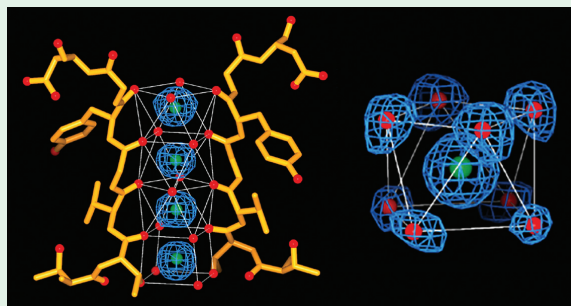
war für mich der Beginn eines aufregenden Abenteuers – einer Mischung aus „Zufall und Absicht“, um die Worte von Alan Hodgkin wiederzugeben. Ich glaube, in meinem Fall handelte es sich größtenteils um Zufälle.

Es war im Jahr 1986, als sich die Biophysiker Ionenkanäle als Membranporen mit Selektivitätsfiltern und Toren vorstellten. Diese im Prinzip korrekte Sichtweise hatten Clay Armstrong, Bertil Hille und andere durch sorgfältige Analysen und elektrophysikalische Messungen entwickelt. Aber man betrachtete Ionenkanäle nicht als so „molekular“ wie etwa Biochemiker Enzyme ansahen, niemand hatte je ein Kaliumkanalprotein sichtbar gemacht. Tatsächlich hatte man noch keine Gene für Kaliumkanäle identifiziert, sodass auch ihre Aminosäuresequenzen noch unbekannt waren. Ich begann die sogenannten Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanäle mit hoher Leitfähigkeit zu untersuchen, die wir aus der Skelettmuskulatur von Säugern isolierten und in Lipidmembranen einsetzten. Meine Frage war einfach: Wie kann das Gift eines Skorpions diese Kaliumkanäle hemmen? Ich muss zugeben, das war kein sehr „heißes“ Thema, man könnte eher sagen, es war „kalt“, aber das machte für mich keinen Unterschied. Es hat mir Spaß gemacht, die Biophysik der Kanäle zu studieren, und ich fand den Mechanismus der Hemmung durch Toxine interessant, auch wenn es damals unwichtig erschien. Mir wurde klar, dass das Toxin wie ein Stöpsel auf der Pore wirkt und mit Ionen innerhalb der Pore in Wechselwirkung tritt. Ich verbrachte viele Stunden damit, mir vorzustellen, wie der Kanal aussehen und wie er mit einer so hohen Geschwindigkeit selektiv Ionen leiten könnte.

Etwa ein Jahr nach meinen Untersuchungen mit dem Toxin erhielt das Forschungsgebiet der Kaliumkanäle großen Auftrieb, als die Laboratorien von Lily und Yuh Nung Jan, Mark Tanouye und Olaf Pongs die Klonierung des *Shaker*-Kanals von *Drosophila* verkündeten. Wie es der Zufall wollte, entdeckte ich bei einem Experiment spät in der Nacht während eines Fortbildungskurses in Cold Spring Harbor, dass der *Shaker*-Kanal auf Skorpiontoxine sensitiv reagiert. Ich wusste sofort, dass man mithilfe der Skorpiontoxine und zielgerichteter Mutagenese herausfinden könnte, welche Aminosäuren die Ionenleitungsstelle bilden. Das wären aufschlussreiche Informationen, da der Aminosäuresequenz noch keine Funktionen zugeordnet werden

konnten. Das Toxin führte mich direkt zur Pore und zu anderen interessanten Aspekten der Kaliumkanäle, etwa aus wie vielen Untereinheiten sie bestehen. Nach einigen Jahren an der Harvard Medical School, an der ich eine Professur innehatte, bestimmte mein Labor die Aminosäuren, die den Selektivitätsfilter des *Shaker*-Kanals bilden. Die Konservierung dieser Aminosäuren in verschiedenen Kaliumkanälen bestätigt offensichtlich, dass die Natur für die selektive K^+ -Leitung durch Zellmembranen nur eine einzige Lösung hervorgebracht hat. Ich erkannte allmählich, dass ich die Lösung der Natur nicht verstehen würde, solange ich nicht die atomare Struktur betrachten konnte (Abb.).

Ich musste also zum Biochemiker für Membranproteine und zum Röntgenstrukturanalytiker werden. Ich beendete meine ansehnlich voranschreitende Laufbahn als Elektrophysiologe in Harvard und ging zur Rockefeller University, um mich darauf zu konzentrieren, die neuen Methoden zu erlernen. Man sagte mir, dass ich aufgrund der Schwierigkeiten bei der Charakterisierung von Membranproteinen und meiner fehlenden Kenntnisse meine Karriere völlig ruinieren würde, aber das konnte mich nicht von meinen Plänen abbringen. Meine Überlegungen waren einfach: Ich würde lieber vollkommen daran scheitern, das Problem zu lösen, als es nicht einmal zu versuchen. Obwohl meine Arbeitsgruppe am Anfang nur sehr klein war, waren wir hoch motiviert. Es war eine aufregende Zeit, da wir wussten, dass wir an einer wichtigen Fragestellung arbeiteten, und wir waren mit großer Begeisterung dabei. Durch harte Arbeit, Ausdauer und mehr als nur einem bisschen Glück offenbarte sich uns ganz allmählich ein interessanter Ausschnitt der Natur. Dieser war tatsächlich noch interessanter, als ich jemals gedacht hatte.



Die Proteinstruktur des Selektivitätsfilters des Kaliumkanals (aus zwei von vier Untereinheiten) ist gelb, Sauerstoffatome sind als rote Kugeln dargestellt. Die Elektromendichte (blaues Netz) zeigt, wie K^+ -Ionen (grüne Kugeln) entlang der Pore aufgereiht sind. Innerhalb des Filters ist jede Bindestelle für K^+ von acht Sauerstoffatomen umgeben, die offensichtlich Wassermoleküle nachbilden, die das hydratisierte K^+ -Ion unter dem Filter umgeben. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roderick MacKinnon.)