



Vom Schall zum Schallempfinden



Von David P. Corey

Ich habe immer gedacht, ich würde Physiker werden, und habe meine ganze Universitätszeit hindurch Physik und Elektronik – aber keine Biologie – studiert. Physik weist eine elegante Einfachheit auf, die ich sehr ansprechend fand, und ich bewunderte ihre Fähigkeit, ein komplexes Phänomen mit ein paar Gleichungen zu beschreiben. Erst in

der Abschlussklasse, als das Amherst College den Biophysiker Stephen George anheuerte, um für Studenten vor dem Bachelor-Abschluss einen Kurs in Neurowissenschaften anzubieten, begann mir zu dämmern, dass sich einige komplexe Phänomene in Neuronen physikalisch beschreiben lassen könnten.

Da es für die Aufnahme eines Graduiertenstudiums in den Neurowissenschaften zu spät war, schätzte ich mich glücklich, bei Ann Stuart im Neurobiology Department an der Harvard Medical School einen Job als Techniker zu bekommen. Es war eine äußerst anregende intellektuelle Umgebung. Die Abteilung, die von Steve Kuffler gegründet worden war, hielt sich in den 1970er-Jahren an Kufflers Maxime, wonach ein vollständiges Verständnis des Nervensystems nur mithilfe eines multidisziplinären Ansatzes möglich ist, in den biophysikalische, strukturelle und molekularbiologische Gesichtspunkte einfließen. Jim Hudspeth, der ebenfalls in Anns Labor arbeitete, war der gleichen Überzeugung. Als Jim 1975 ans California Institute of Technology ging, um seine eigene Arbeitsgruppe zu gründen und Haarzellen zu erforschen, ging ich als sein erster Doktorand mit ihm dorthin.

Damals hatten Forscher wie Georg von Békésy, der seiner Ausbildung nach Elektroingenieur war und die Cochlea als Ganzes untersucht hatte, die Erforschung des auditorischen Systems einen großen Schritt vorangebracht. Hudspeth erkannte, dass über die Haarzellen nur wenig bekannt war und sich viele interessante Fragen über sensorische Transduktion beantworten ließen, wenn man Haarzellen individuell untersuchte. Die erste Frage „Wie reagieren Haarzellen auf das Abbiegen ihrer Stereocilien?“ war rasch beantwortet, als wir eine Depolarisation und eine Zunahme der Membranleitfähigkeit bei exzitatorischem Abbiegen beobachteten und feststellten, dass dies mit dem Öffnen nicht selektiver Ionenkanäle einherging. Hudspeth beantwortete auch eine strukturelle Frage, als er herausfand, dass diese Kanäle an der Spitze der Stereocilien lagen. Eine weitere Frage war: „Wie öffnet mechanische Stimulation Ionenkanäle?“ Ich war zumindest gewieft genug, eine gute Frage zu erkennen, und beschäftigte mich als Student und später fast meine ganze wissenschaftliche Karriere hindurch mit dieser Frage.

Die Antwort umfasst biophysikalische, strukturelle und molekulare Aspekte. Erstens fanden wir mithilfe sehr schneller mechanischer Reizgeräte heraus, dass sich die Transduktionskanäle der Haarzellen innerhalb von Mikrosekunden öffneten und dass sie sich bei stärkeren Reizen rascher öffneten als bei

schwächeren. Eine einfache mechanische Theorie, in deren Zentrum eine hypothetische „Schaltfeder“ stand, die an einen Kanal geheftet war und durch das Abbiegen der Stereocilien gedehnt wurde, konnte diesen Öffnungsvorgang erklären. Wichtig war, dass diese Theorie voraussetzte, dass der Kanal selbst mechanosensitiv ist, also direkt durch Krafteinwirkung geöffnet wird. Jim Hudspeth und Joe Howard bestätigten dies 1988 mit außerordentlich empfindlichen mechanischen Messungen, bei denen sie die Bewegungen im Nanometerbereich nachwiesen, die mit dem Öffnen dieser Kanäle einhergehen.

Zweitens entdeckte Jim Pickles, damals an der Universität von Birmingham, im Jahr 1984, dass die Spitzen der Stereocilien durch sehr dünne Filamente miteinander verbunden sind, die als *tip-links* bezeichnet werden und längs der sensitiven Bündelachse ausgerichtet sind. Er entwickelte sofort eine Hypothese, wie ein exzitatorisches Abbiegen diese Verbindungen dehnen und Zug auf die Kanäle in den Spitzen der Stereocilien ausüben könnte. Die Bedeutung der *tip-links* bestätigte sich, als wir herausfanden, dass ein Entfernen des extrazellulären Ca^{2+} innerhalb von Sekunden die *tip-link*-Verbindungen aufbrach und auch die Mechanosensitivität aufhob. Während die Theorie zunächst annahm, die *tip-links* seien die strukturellen Äquivalente der biophysikalischen Schaltfeder, sprechen aktuelle Untersuchungen von Bechara Kachar und Peter Gillespie dafür, dass sie steif sind und die elastischen Schaltfedern irgendwo im Inneren der Stereocilien liegen.

Die schwierigste Frage lautet bisher: „Was ist die molekulare Basis der Transduktion?“ Eine Haarzelle hat vielleicht nur ein paar Hundert Transduktionskanäle, was eine biochemische Reinigung unmöglich macht. Wir vermuteten, dass der Transduktionskanal zur TRPA1-Familie der Ionenkanäle gehört. Viele von ihnen spielen eine Rolle bei der sensorischen Transduktion, einige speziell bei Mechanorezeptoren. Mithilfe eines Genomscreens gelang es, sämtlich 33 TRP-Gene in der Maus zu identifizieren. Wir testeten alle TRP-Kanaltypen, um herauszufinden, welche davon in Haarzellen exprimiert werden. Das ist offenbar bei einigen Kanaltypen, darunter einem namens TRPA1, der Fall. Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich an der Spitze der Stereocilien TRPA1-Protein nachweisen lässt und TRPA1 für die Transduktion der Haarzellen nötig ist. Ein einzigartiges Merkmal der TRPA1-Architektur ist eine lange Kette von Ankyrin-Repeats – jeweils bestehend aus 33 Aminosäuren –, die zum Kanalteil führen. Dieses Merkmal tritt lediglich bei einem einzigen anderen TRP-Kanal, bei TRPN1, auf, der vermutlich ebenfalls an der Mechanotransduktion beteiligt ist. Molekulardynamische Simulationen mit Marcos Sotomayor und Klaus Schulten an der University of Illinois haben gezeigt, dass sich diese Repeats spontan zu einer Art Spiralfeder zusammenrollen und sehr elastisch sind. Vielleicht bildet ein Teil von TRPA1 die Schaltfeder und ein anderer Teil den Kanal.

Um die Beteiligung von TRPA1 an der Transduktion von Haarzellen zu klären, bleibt noch viel zu tun. Bisher ist TRPA1 nur ein Kandidat. Wenn sich unsere Vermutung bestätigen sollte, werden wir uns viele weitere provokante Fragen über Struktur und Biophysik dieses Moleküls zu stellen haben.