

# Vortrag von Magdalena Prantl im Rahmen des PRO SCENTIA Gruppentreffens am 10. Juni 2024 in Linz: Signalweiterleitung in biologischen Systemen

## 1. Einleitung

Der menschliche Körper besteht schätzungsweise aus etwa  $10^{13}$  Zellen, die nicht einzeln arbeiten, sondern als Einheit fungieren. Dabei übernehmen verschiedene Zelltypen spezialisierte Aufgaben. Damit bestimmte Funktionen ausgeführt werden können, ist ein ständiger Informationsaustausch mit der Umwelt, zwischen den Zellen und innerhalb jeder einzelnen Zelle notwendig. [1] Zu diesem Zweck hat sich eine Vielzahl von Signalwegen und Signalmolekülen entwickelt. Wichtige Signalwege sind dabei das Nervensystem, welches Signale im Millisekundenbereich über Nervenzellen weitergibt und das endokrine System, das über Hormone in der Blutbahn wirken kann. Beide Systeme bedienen sich spezialisierter Moleküle und Proteine wie Rezeptoren und Ionenkanäle, um ihre Funktion auszuführen. [2]

## 2. Rezeptoren und Ionenkanäle

Rezeptoren sind Membranproteine, welche Signale aus der Umgebung erkennen und darauf reagieren können. Bei den Signalen kann es sich um verschiedene Moleküle wie Chemikalien, Hormone, Wachstumsfaktoren, "Second Messenger" oder physikalische Reize wie Licht oder Temperatur handeln. Für die Zellkommunikation ist insbesondere die Fähigkeit entscheidend, solche externe Signale in interne zelluläre Reaktionen umzuwandeln. Diese wiederum beeinflussen die Zellfunktion etwa durch eine Änderung der Genexpression oder die Aktivierung intrazellulärer Signalwege. [2] Auch Ionenkanäle sind Membranproteine, welche die zellulären Eigenschaften primär über die Änderung des elektrochemischen Gradienten beeinflussen. Alle Ionenkanäle besitzen bestimmte strukturelle Eigenschaften: Zum einen bestehen sie aus mehreren Transmembrandomänen,

welche eine Pore bilden. Dadurch können Ionen von einer auf die andere Seite einer sonst undurchlässigen Membran gelangen. Der Selektivitätsfilter sorgt dafür, dass nur die gewünschte Art von Ionen den Kanal passieren kann. Außerdem besitzt jeder Kanal einen Mechanismus, durch welchen er öffnen und schließen kann. Der jeweilige Mechanismus kann zum Beispiel über Spannungsänderungen, das Binden von Liganden oder mechanischen Stress aktiviert werden. [3]

### 3. Der CRAC Kanal

Der Calcium Release Activated Calcium (CRAC) Kanal reagiert auf die Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER), welches als intrazellulärer Speicher dient. Die wichtigsten Bestandteile des CRAC Kanals sind das Stromal Interaction Molecule 1 (STIM1) und Orai1. Orai1 bildet die Pore des Kanals, während STIM1 als Sensor der  $Ca^{2+}$  Konzentration im ER fungiert und Orai1 durch direkte Interaktionen aktiviert. Ist das ER gefüllt, befindet sich STIM1 im Ruhezustand. Dieser ist gekennzeichnet durch eine kompakte Form, welche durch eine "inhibitory clamp" zusammengehalten wird. Wird der Speicher entleert, ändert sich die Konformation des STIM1 Dimers. Dabei wird die "inhibitory clamp" gelöst, und das Molekül geht in einen aktiven, ausgestreckten Zustand über. Außerdem kommt es zur Homomerisierung und Relokalisierung der Moleküle. Während STIM1 im Ruhezustand gleichmäßig in der ER Membran verteilt ist, bilden sich nach Speicherentleerung Cluster an ER-Plasmamembran Junctions. Dabei handelt es sich um Orte an denen sich das ER und die Plasmamembran so nahe kommen, dass eine Interaktion zwischen STIM1 und Orai1 möglich wird. Durch das Binden von STIM1 an Orai1 wird in Orai1 eine Konformationsänderung ausgelöst, welche bis zur Pore gelangt und das Öffnen des Kanals bewirkt. Daraufhin kann Calcium entlang des elektrochemischen Gradienten durch Orai1 vom Extrazellulärraum in die Zelle einfließen. [4] Ist der Signalisierungsweg über den CRAC Kanal etwa durch Mutationen oder pathophysiologische Ungleichgewichte gestört, kann das zu schwerwiegenden klinischen Krankheitsbildern wie das Stormorken-Syndrom oder das Severe Combined Immune Deficiency (SCID) führen. Ein besseres Verständnis des Aktivierungsmechanismus des CRAC Kanals ermöglicht gezielte Ansätze zur Entwicklung potenzieller Medikamente. Diese könnten Blocker oder Agonisten umfassen, die darauf abzielen, Calcium Ungleichgewichte zu korrigieren oder genetisch bedingte Krankheitssymptome zu lindern. [5] [6]

## 4. Bibliography

- [1] Ian A. Hatton, Eric D. Galbraith, Nono S. C. Merleau, Teemu P. Miettinen, Benjamin McDonald Smith, and Jeffery A. Shander. The human cell count and size distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(39):e2303077120, September 2023. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences.
- [2] Matthew Rasband James Neitzel. Cell Communication | Learn Science at Scitable. <https://www.nature.com/scitable/topic/cell-communication-14122659/>.
- [3] Frances M. Ashcroft. From molecule to malady. *Nature*, 440(7083):440–447, March 2006. Publisher: Nature Publishing Group.
- [4] Murali Prakriya and Richard S. Lewis. Store-Operated Calcium Channels. *Physiological Reviews*, 95(4):1383–1436, October 2015. Publisher: American Physiological Society.
- [5] Rodrigo S. Lacruz and Stefan Feske. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1356(1):45–79, 2015. \_eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nyas.12938>.
- [6] Kenneth A. Stauderman. CRAC channels as targets for drug discovery and development. *Cell Calcium*, 74:147–159, September 2018.