

Charakterisierung der Mechanosensitivität des CFTR – Kanals

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Constanze Vitzthum und Dr. Martin Fronius

Laufzeit: 1.02.2012 – 31.01.2015 (3 Jahre); Projektabschluss März 2015

Fördervolumen: 82.800 €

Eine Vielzahl der Organe, in denen das CFTR-Protein zu finden ist, ist fortwährend in Bewegung und folglich physikalischen Kräften ausgesetzt. Dies wird besonders deutlich am Beispiel der Lunge. Durch das Anheben des Brustkorbs beim Einatmen kommt es zur Ausdehnung der Lunge, wodurch Luft in die Lunge strömt. Des Weiteren werden durch die eingeatmete Luft die kleinen Lungenbläschen ausgedehnt und somit wird der Austausch mit Sauerstoff gewährleistet. Bei der Ausatmung entspannt sich der Brustkorb wieder und die Lunge zieht sich zusammen. Des Weiteren wirken in Folge des Vorbeiströmens der Luft sogenannte Scherkräfte am Oberflächengewebe (Epithel) der oberen Atemwege (Nasen- und Mundhöhle, Luftröhre und Bronchien). Das Atmen ist folglich ein dynamischer Prozess und die Lunge wird während eines jeden Atemzuges gedehnt und gestaucht. Es gibt Hinweise darauf, dass die Dehnung eine Chlorid-Sekretion des Lungenepithels aktiviert (Bodgan et al. 2008), sowie erste Belege, dass physikalische Kräfte die Aktivität des CFTR beeinflussen (Zhang et al. 2010). Wir stellten uns daher die Frage, ob physikalische Kräfte (Dehnung oder Scherkraft) die Aktivität des CFTR-Proteins beeinflussen können. Das grundlegende Ziel des vorliegenden Forschungsvorhabens war die Charakterisierung der Mechanosensitivität des CFTR-Proteins. Darüber hinaus stand zusätzlich im Mittelpunkt, wie die Wahrnehmung der physikalischen Kräfte durch das CFTR-Protein funktioniert und durch welche Prozesse diese reguliert werden kann.

Für die Untersuchungen brachten die Forscher das CFTR-Protein künstlich in Zellen (*Xenopus* Oozyten) ein, um so das CFTR-Protein und dessen Funktion isoliert untersuchen zu können. Scherkraft beeinflusste die Aktivität des CFTR-Proteins nicht, wohingegen eine Erhöhung des Zellvolumens und die damit verbundene Zelldehnung eine höhere Aktivität des CFTR Proteins zur Folge hatte. Auch die Aktivität der $\Delta F508$ und G551D CFTR Mutationen wurden durch die Zelldehnung erhöht. Darüber hinaus untersuchten die Forscher die Wirkung von Dehnung auf die Aktivität des CFTR-Proteins in der Lunge des Afrikanischen Krallenfrosches (*Xenopus laevis*). Damit gelang es, eine Erhöhung des Chlorid-Transports durch Dehnung im Lungenepithel nachzuweisen, die auf einer Aktivierung des CFTR-Proteins beruht. Außerdem fanden die Forscher heraus, dass die Erhöhung der CFTR-Aktivität von der Zusammensetzung der Zellhülle (Membranfluidität) und dem Gerüst der Zelle (Zytoskelett) abhängen, denn durch diese beiden Strukturen wird die Dehnungskraft wahrgenommen und auf das CFTR-Protein weitergeleitet. Entfernt man den Teil des CFTR-Proteins (C-Terminus) der mit dem Zytoskelett verbunden ist, verringerte sich die Dehnungs-induzierte CFTR-Aktivität. Mit den Projektergebnissen konnte ein neuer Mechanismus der Aktivierung des CFTR-Proteins gezeigt werden. Ein mechanosensitives CFTR-Protein könnte die positiven Auswirkungen der Atemphysiotherapie bei Mukoviszidose-Patienten erklären, da hierbei vermehrte mechanische Kräfte in der Lunge auftreten.