

Press release**Paul Scherrer Institut (PSI)****Dr. Mirjam van Daalen**

05/06/2021

<http://idw-online.de/en/news768309>Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national**Das Zellskelett als Ziel für neue Wirkstoffe**

Mit einer einzigartigen Kombination aus Computersimulationen und Laborexperimenten haben Forschende des Paul Scherrer Instituts PSI neue Bindungsstellen für Wirkstoffe – etwa gegen Krebs – an einem lebenswichtigen Protein des Zellskeletts entdeckt. Elf dieser Stellen waren zuvor unbekannt. Die Studie ist erschienen in dem Journal Angewandte Chemie International Edition.

Das Protein Tubulin ist ein zentraler Baustein des Zellskeletts, auch Zytoskelett genannt. In den Zellen ordnen sich die Tubulinmoleküle zu röhrenförmigen Strukturen, den Mikrotubuli-Filamenten. Diese geben Zellen ihre Form, helfen dabei, beispielsweise Proteine und grössere Zellbestandteile zu transportieren, und spielen eine entscheidende Rolle bei der Zellteilung.

Tubulin erfüllt also vielfältige Funktionen in der Zelle und interagiert dafür mit zahlreichen anderen Substanzen. «Tubulin kann verblüffend viele unterschiedliche Proteine und kleine Moleküle binden, einige Hundert bestimmt», sagt Tobias Mühlethaler, Doktorand im PSI-Labor für Biomolekulare Forschung und Erstautor der Studie. Über solche Bindungen wird das Protein in seiner Funktion gesteuert. Auch viele Medikamente docken an Tubulin an und verhindern beispielsweise die Zellteilung bei Tumoren.

«In diesem Projekt sind wir der grundlegenden Frage nachgegangen, wie viele Bindungsstellen an diesem wichtigen Protein insgesamt existieren», erklärt Mühlethaler. «Wenn wir neue entdecken, lassen sich diese möglicherweise therapeutisch nutzen.»

Von der Virtualität ins Labor

In Computersimulationen in Zusammenarbeit mit dem Instituto Italiano di Tecnologia in Genua durchforsteten die Forschenden die Struktur des Proteins: Sie identifizierten Stellen, an denen andere Moleküle am Tubulin besonders gut andocken könnten. Das sind die sogenannten Bindungstaschen.

Anschliessend suchten die Forschenden im realen Laborexperiment nach eben solchen Stellen. Dafür verwendeten sie die Methode des Fragment Screenings: Zu Hunderten Kristallen von Tubulin gaben die Forschenden Lösungen mit Fragmenten von Molekülen, die für die Ausgangsverbindungen vielversprechender Wirkstoffe typisch sind. Die Tubulin-Kristalle konnten sich innerhalb einer Stunde mit der Fragmentlösung vollsaugen. Schliesslich wurden die Kristalle aus der Flüssigkeit gefischt und mit Synchrotronstrahlung durchleuchtet. Aufgrund des Beugungsmusters, das dabei entsteht, können die Forschenden auf die Struktur des Kristalls zurückrechnen. So lässt sich feststellen, ob und wo die Molekülfragmente an das Protein gebunden haben.

«Beide Methoden, sowohl die Computersimulationen als auch das Fragment Screening, haben jeweils ihre Stärken und Schwächen», sagt Michel Steinmetz, Leiter des Labors für Biomolekulare Forschung. «Indem wir sie miteinander

kombinieren, stellen wir sicher, dass uns keine Bindungsstelle am Protein entgeht.»

Elf neue sind dabei

Insgesamt fanden die Forschenden 27 Bindungsstellen am Tubulin, an denen Moleküle oder andere Proteine andocken können. «11 davon wurden zuvor noch nie beschrieben», sagt Tobias Mühlethaler. Zudem identifizierten die Forschenden 56 Fragmente, die an Tubulin binden und sich unter Umständen dafür eignen, neue Wirkstoffe zu entwickeln.

Wie die Forschenden betonen, ist ihre Vorgehensweise auch auf andere Proteine übertragbar. «Wir haben hier eine Methode entwickelt, um frühe sogenannte Leitverbindungen und damit neue Ausgangspunkte für die Entwicklung von Wirkstoffen zu finden», sagt Michel Steinmetz. Die Methode sei für alle Proteine geeignet, von denen es Kristalle hoher Qualität gibt.

«Die Suche nach möglichen neuen Leitverbindungen, auch 'lead molecules' genannt, ist ein Schwerpunkt an der Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS», fügt Steinmetz hinzu. «Dies wird von noch grösserer Bedeutung sein, nachdem das für die kommenden Jahre geplante Upgrade zur SLS 2.0 stattgefunden hat».

Text: Paul Scherrer Institut/Brigitte Osterath

Über das PSI

Das Paul Scherrer Institut PSI entwickelt, baut und betreibt grosse und komplexe Forschungsanlagen und stellt sie der nationalen und internationalen Forschungsgemeinde zur Verfügung. Eigene Forschungsschwerpunkte sind Materie und Material, Energie und Umwelt sowie Mensch und Gesundheit. Die Ausbildung von jungen Menschen ist ein zentrales Anliegen des PSI. Deshalb sind etwa ein Viertel unserer Mitarbeitenden Postdoktorierende, Doktorierende oder Lernende. Insgesamt beschäftigt das PSI 2100 Mitarbeitende, das damit das grösste Forschungsinstitut der Schweiz ist. Das Jahresbudget beträgt rund CHF 400 Mio. Das PSI ist Teil des ETH-Bereichs, dem auch die ETH Zürich und die ETH Lausanne angehören sowie die Forschungsinstitute Eawag, Empa und WSL.

contact for scientific information:

Tobias Mühlethaler
Labor für Biomolekulare Forschung
Paul Scherrer Institut, Forschungsstrasse 111, 5232 Villigen PSI, Schweiz
Telefon: +41 56 310 41 62
E-Mail: tobias.muehlethaler@psi.ch [Deutsch, Englisch]

Prof. Dr. Michel Steinmetz
Leiter des Labors für Biomolekulare Forschung
Paul Scherrer Institut, Forschungsstrasse 111, 5232 Villigen PSI, Schweiz
Telefon: +41 56 310 47 54
E-Mail: michel.steinmetz@psi.ch [Deutsch, Englisch]

Original publication:

Comprehensive analysis of binding sites in tubulin

T. Mühlethaler, D. Gioia, A. E. Prota, M. E. Sharpe, A. Cavalli, M. Steinmetz
Angewandte Chemie International Edition, 05.05.2021 (online)
DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.202100273>

URL for press release: <http://psi.ch/de/node/45064> – Darstellung der Mitteilung auf der Webseite des PSI und Bildmaterial

URL for press release: <http://psi.ch/de/node/37261> – Eine Frage der Bindung: Auf der Suche nach Medikamenten gegen Covid-19

URL for press release: <http://psi.ch/de/node/44160> – Rezeptorproteinen beim Verbiegen zuschauen

URL for press release: <http://psi.ch/de/node/43081> – PSI rüstet die Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS für die Zukunft



Tobias Mühlethaler in der Kristallproduktionsstätte des PSI, bei der Auswahl von geeigneten Kristallen für die Untersuchung
Mahir Dzambegovic
Paul Scherrer Institut



Das Forscherteam vor der Synchrotron Lichtquelle Schweiz (von links): Andrea Prota, Tobias Mühlethaler und Michel Steinmetz
Mahir Dzambegovic
Paul Scherrer Institut