idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Press release

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH Zürich)
Peter Rüegg

12/02/2021
http://idw-online.de/en/news783418

Research results, Transfer of Science or Research
Biology, Medicine
transregional, national

Die Organisation der Zelloberfläche nutzbar machen

Forschende der ETH Zürich entwickelten eine neue Methode, mit der sie messen können, wie Proteine auf der Oberfläche von Zellen organisiert sind. Mit der Technologie gewonnene Erkenntnisse könnten unter anderem zur Entwicklung neuartiger Krebsmedikamente führen.

Biologische Zellen haben vielfältige Funktionen, und sie müssen miteinander kommunizieren, um diese aufeinander abzustimmen. Zentral dafür sind Moleküle an der Zelloberfläche. Seit Jahrzehnten untersuchen Biologen solche Oberflächenproteine. Zunehmend wird dabei klar, dass für die Funktion einer Zelle nicht nur entscheidend ist, welche Proteine auf einer Zelle vorhanden sind, sondern auch, wie diese auf der Zelloberfläche organisiert sind.

«Proteine sind nicht einfach gleichmässig und unabhängig voneinander auf der Zelloberfläche verteilt, sondern in Molekülgesellschaften organisiert. In diesen Gesellschaften übernehmen die Proteine Zellfunktionen oft gemeinsam», erklärt Bernd Wollscheid, Professor am Institut für translationale Medizin an der ETH Zürich. Zusammen mit einem grossen interdisziplinären Team, dem auch andere Forschende der ETH Zürich sowie von weiteren Institutionen angehören, hat Wollscheids Doktorand Maik Müller nun eine Technologie entwickelt, mit welcher die Organisation von Zelloberflächenmolekülen erfasst werden kann.

«Küsschen verteilen»

Mit der LUX-MS genannten Methode können die Forschenden mit einer Präzision im Nanometerbereich ermitteln, wie Proteine an der Zelloberfläche in eine Organisation eingebunden sind, konkret: welche Proteine eng benachbart sind. Für einzelne Proteine, die stark miteinander wechselwirken, konnten Wissenschaftler schon bisher Wechselwirkungen nachweisen, ebenso für Moleküle im Zellinneren. Die neue Methode ist allerdings die erste, mit Wissenschaftler die Organisation der Gesamtheit aller Zelloberflächenmoleküle gezielt erfassen können. Wollscheid spricht bei dieser Gesamtheit vom «Surfaceom». Der Begriff setzt sich zusammen aus Surface, dem englischen Wort für Oberfläche, und der Endung -om, die auch bei Begriffen wie Genom oder Proteom benutzt wird.

Das Prinzip der Methode erklärt Wollscheid mit einem Augenzwinkern wie folgt: «Wir verändern ein bestimmtes Oberflächenmolekül gezielt so, dass es Küsschen verteilt, und schauen dann, welche anderen Moleküle Spuren von Lippenstift abbekommen haben.» Im nicht-übertragenen Sinn handelt es sich dabei um das Anhängen einer kleinen chemischen Verbindung, welche bei Bestrahlung mit Licht geringe Mengen an sogenannt reaktiven Sauerstoffmolekülen herstellt. Oberflächenproteine, die sich in der Nähe befinden, werden dabei von den reaktiven Sauerstoffmolekülen oxidiert. Mittels einer bestimmten Anreicherungsmethode und Massenspektrometrie in Kombination mit statistischer Datenanalyse können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dann erkennen, welche Moleküle oxidiert worden sind.

Um die Distanz des Zielmoleküls von anderen Molekülen zu bestimmen, wiederholen die Forschenden ihre Experimente unter leicht veränderten Bedingungen, welche die Menge und Überlebenszeit der reaktiven Sauerstoffmoleküle beeinflussen. Dazu gehören die Länge der Bestrahlung mit Licht und die Wahl des Nährmediums, in welchem sie die

Zellen halten. Je mehr und je länger reaktiver Sauerstoff lokal gebildet wird, desto ausgedehnter ist der Bereich, in welchem die Oberflächenmoleküle markiert werden.

Zielgerichtetere Medikamente gegen Krebs

Wollscheid und seine Kollegen werden die Technologie nun nutzen, um Zellen von gesunden Personen zu vergleichen mit solchen von kranken Personen. «Es geht darum zu verstehen, was sich auf Zell-Ebene in der Organisation der Proteine in einer Krankheit verändert, zum Beispiel bei der Entartung einer gesunden Zelle zu einer Krebszelle», sagt Wollscheid. Die Wissenschaftler sind dabei, eine Referenzkarte von gesunden Zellen zu erstellen. Diese möchten sie dann nutzen, um Unterschiede in der Organisation von Proteingesellschaften auf der Oberfläche von Zellen im kranken Zustand zu erkennen.

Zu wissen, welche Moleküle auf Zelloberflächen neben welchen liegen und wie sie organisiert sind, könnte zum Beispiel für die Entwicklung von neuartigen Krebsmedikamenten bedeutend werden. In modernen Krebsmedikamenten ist oft ein zellabtötender Wirkstoff gekoppelt mit einem Antikörper, der ein Oberflächenmolekül erkennt, das auf Krebszellen gehäuft vorkommt. Krebszellen werden damit einigermassen spezifisch abgetötet. Weil viele der dieser Krebs-typischen Oberflächenmoleküle in geringerer Konzentration auch in gesunden Zellen vorkommen, töten solche Medikamente auch einige gesunde Zellen ab.

Würde sich herausstellen, dass zwei Moleküle nur in einer entarteten Zelle nebeneinander liegen, nicht jedoch in einer gesunden Zelle, könnte man Medikamente entwickeln, welche diese beiden Moleküle gemeinsam erkennen. Das Medikament würde dann eine Zelle nur abtöten, wenn beide Moleküle vorhanden sind und diese auch nebeneinander vorkommen. Genau diese Information liefert die neue Technologie.

Breite Anwendungen

Im Rahmen der Studie haben die Wissenschaftler ausserdem gezeigt, dass mit der Methode nicht nur untersucht werden kann, welche Zelloberflächenmoleküle neben welchen liegen. Sie haben auch Viren und Medikamente mit der kleinen chemischen Verbindung markiert, welche reaktiven Sauerstoff produziert. So können die Forschenden untersuchen, wo auf der Zelle ein Virus oder ein Wirkstoffmolekül andockt. Ausserdem ist es mit der Methode möglich zu untersuchen, über welche Proteingesellschaften zwei unterschiedliche Zellen miteinander wechselwirken. Die Wissenschaftler haben das am Beispiel der Kommunikation von Immunzellen gezeigt. «Auf diese Weise kann die neue Methode helfen zu verstehen, wie Medikamente wirken und wie Viren oder Immunzellen andere Zellen erkennen», sagt ETH-Doktorand Müller. «Die Methode ist daher von grossem Nutzen für die Forschung an Hochschulen und in der Industrie.»

Entwickelt und getestet haben Müller und Wollscheid die neue Methode in interdisziplinärer Zusammenarbeit. An der in der Fachzeitschrift «Nature Communications» veröffentlichten Studie arbeiteten die ETH-Professoren und -Professorinnen Martin Loessner, Annette Oxenius, Jeffrey Bode, Erick Carreira und Berend Snijder mit. Ebenfalls beteiligt waren Forschende der Universität Zürich, der University of Michigan sowie einer amerikanischen Wirkstoffsentwicklungsfirma. Die Wissenschaftler haben die neue Technologie in eine Spin-off Firma überführt, welche die Technologie nun nutzen möchte, um neue Medikamente nicht nur gegen einzelne Proteine, sondern gegen ganze Proteingesellschaften zu entwickeln.

Original publication:

Müller M, Gräbnitz F, Barandun N, Shen Y, Wendt F, Steiner SN, Severin Y, Vetterli SU, Mondal M, Prudent JR, Hofmann R, van Oostrum M, Sarott RC, Nesvizhskii AI, Carreira EM, Bode JW, Snijder B, Robinson JA, Loessner MJ, Oxenius A, Wollscheid B: Light-mediated discovery of surfaceome nanoscale organization and intercellular receptor interaction networks, Nature Communications, 2. Dezember 2021, doi: 10.1038/s41467-021-27280-x