



PRESSE- MITTEILUNG

AUF ERKUNDUNGSTOUR IN DER NANOWELT DER ZELLE

ERLANGEN, 15. APRIL 2019

Unser Körper besteht aus Billionen von Zellen. Jede einzelne davon bildet eine kleinste lebensfähige Einheit mit der Fähigkeit zu wachsen, sich zu vermehren und mit ihrer Umgebung zu kommunizieren. Die Oberfläche jeder Zelle ist nicht glatt und eben, sondern dicht gepackt mit Molekülen, die sich ständig schnell und scheinbar chaotisch bewegen. In Sekundenbruchteilen stoßen Moleküle zusammen, prallen aneinander ab oder bilden Gruppen, werden beschleunigt, gebremst, umgelenkt oder „eingefangen“. Darüber hinaus beeinflusst die raue, unebene und sich dynamisch verändernde Zelloberfläche die Bewegung der Moleküle. Eine zentrale Frage für unser Verständnis der Funktion von Zellen und ihrer Bestandteile ist: Wie verhält sich ein einzelnes Protein in diesem komplexen Umfeld und welchen Einfluss hat die Umgebung auf seine Funktion? Auch mit den besten derzeit verfügbaren Methoden der Mikroskopie war es bislang nicht möglich, diese Vorgänge detailliert zu beobachten.

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts und Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin in Erlangen sind jetzt in der Lage, die drei-dimensionalen Wege eines einzelnen Moleküls auf einer Zelloberfläche in Echtzeit und sogar in Zeitlupe zu verfolgen. Mit der von ihnen entwickelten Technik der interferometrischen Lichtstreuung (interferometric Scattering, iSCAT) kann die Gruppe um Vahid Sandoghdar, Direktor am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, kleinste und schnelle Bewegungen von Molekülen auf lebenden Zellen in außerordentlich hoher Auflösung beobachten. Dies eröffnet völlig neue Einblicke in die Nanowelt des Lebens und ermöglicht es, besser zu verstehen, wie diese scheinbar chaotische Welt strukturiert ist, um Leben zu ermöglichen.

Zur Detektion einzelner Proteine werden diese mit einem winzigen Goldpartikel mit einem Durchmesser von 20 nm markiert, der wie ein Reflektor wirkt. Der Goldpartikel bewegt sich quasi huckepack mit dem Trägerprotein. Trifft Licht auf den goldenen Rucksack, wird dieses gestreut. Das Signal ist jedoch aufgrund seiner geringen Größe sehr schwach.

Das Wissenschaftlerteam nutzt hier Interferenzphänomene, um diese schwachen Signale so zu verstärken und zu fokussieren, dass es ihnen möglich ist, die Position des Goldpartikels und damit des markierten Proteins auf wenige Nanometer genau zu bestimmen. Diese Genauigkeit entspricht der Größenordnung des zu detektieren Proteins selbst. Der leitende Wissenschaftler, Prof. Sandoghdar betont, *„Die Detektion einzelner Partikel in der iSCAT Mikroskopie ist nicht neu für uns. Das können wir bereits seit einiger Zeit mit sehr guter Empfindlichkeit. Die Herausforderung bei diesem Projekt war, das Signal des winzigen Goldpartikels auch noch vor dem hohen und variablen Hintergrund einer lebenden Zelle mit Millionen von ähnlich kleinen Strukturen zu identifizieren.“*

Dies war unter anderem die Aufgabe von Doktorand Reza Gholami. Er erklärt, *„Wir haben verschiedene moderne und ausgeklügelte Bild-Analyseverfahren entwickelt, die es uns jetzt ermöglichen die einzigartige Signatur der Goldnanopartikel zu identifizieren und damit die Wege der markierten Proteine in allen drei Dimensionen zu verfolgen.“* Die Technik hat zusätzlich den Vorteil, dass nur sehr kurze Belichtungszeiten erforderlich sind, was den Einsatz von Hochgeschwindigkeitskameras erlaubt. *„Der Einsatz der Lichtstreuung anstelle von Fluoreszenz-basierten Techniken ermöglicht uns außerdem dasselbe Protein über mehrere zehn Minuten zu verfolgen. Wir könnten die Beobachtung sogar über mehrere Stunden ausdehnen,“* ergänzt Richard Taylor, der Erstautor und Postdoktorand im Team. Damit ist es realistisch, jeden Schritt eines Proteins über sehr lange Zeiträume zu verfolgen.

„Da dies alles nun auch auf einer lebenden Zelle möglich ist, können wir die Proteine in Aktion erleben und wichtige zelluläre Vorgänge wie zum Beispiel Endozytose oder Transport in Echtzeit verfolgen - und das mit einer Genauigkeit, die wir nicht für möglich gehalten haben“ sagt Co-Autorin Alex Schambony, Professorin im Department Biologie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU). Mit dem Einsatz der iSCAT Mikroskopie auf lebenden Zellen erhalten die Wissenschaftler



PRESS- MITTEILUNG

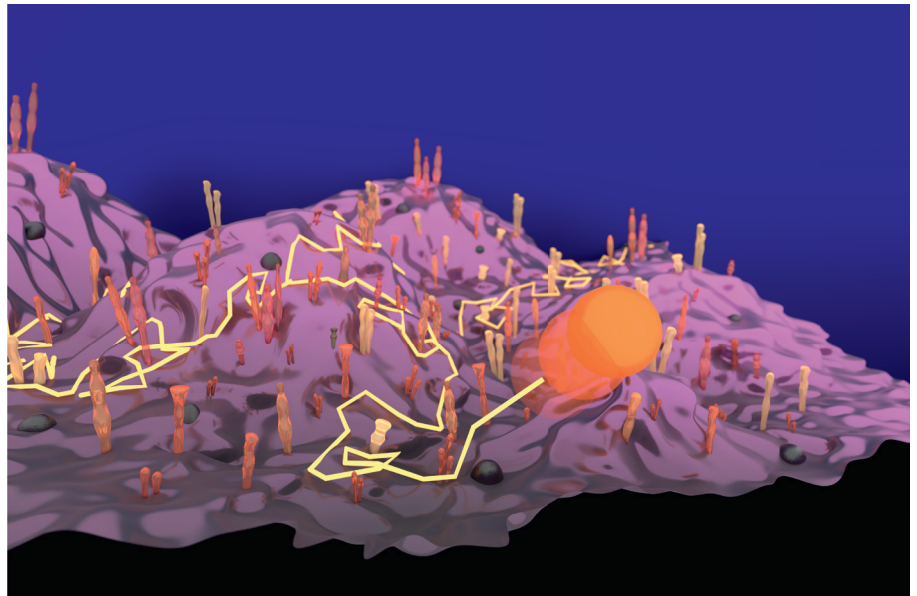
AUF ERKUNDUNGSTOUR IN DER NANOWELT DER ZELLE

tieferen Einblicke in zelluläre Funktionen, die helfen, die Zusammenhänge von Molekülbewegung, zellulären Strukturen und Interaktionen besser zu verstehen. Langfristig kann die Technik helfen, die Effekte von Genmutationen im Kontext von Krankheiten und deren Auswirkungen auf die Proteinfunktion zu untersuchen und dieses Wissen im Hinblick auf therapeutische Ansätze zu nutzen.

Die iSCAT Mikroskopie ist konventionellen und auch hochauflösenden Methoden der Fluoreszenzmikroskopie im Hinblick auf die sehr gute räumliche und zeitliche Auflösung und in der sehr langen Beobachtungszeit deutlich überlegen. Das Team um Prof. Sandoghdar geht davon aus,

dass die Anwendung der iSCAT Mikroskopie neue Perspektiven und bisher nicht zugängliche Details fundamentaler zellulärer Mechanismen beobachtbar macht. Sandoghdar bemerkt „Die Technik kann leicht mit anderen konventionellen Mikroskopie-Techniken kombiniert werden. Wir glauben, dass es damit in naher Zukunft möglich sein wird, das Schicksal eines Proteins oder Virus von der Entstehung bis zu seinem Abbau zu verfolgen“. Es gibt also noch viel zu entdecken in der Nanowelt der Zelle.

Referenz: Taylor et al. "Interferometric scattering microscopy reveals microsecond nanoscopic protein motion on a live cell membrane"
Nature Photonics, X (2019), DOI: [10.1038/s41566-019-0414-6](https://doi.org/10.1038/s41566-019-0414-6).



© Dr. Richard W. Taylor Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts