

Biomolekülen beim Tanzen zusehen: Neue Methode bildet Stoffwechselfvorgänge ab – kontrastreich und ohne störende Marker

Die simultane Beobachtung von dynamischen Veränderungen und Wechselwirkungen von Biomolekülen wie Kohlenhydraten und Lipiden in lebenden Zellen ist eine große Herausforderung in der Biomedizin, birgt aber zugleich ein großes, bisher unerreichtes Forschungspotential. Eine neuartige, markerfreie Bildgebungsmethode, die von einem Team des Helmholtz Zentrums München, der Technischen Universität München (TUM) und des Universitätsklinikums Heidelberg entwickelt wurde, eröffnet ganz neue Wege für das grundlegende Verständnis, die Überwachung, Prävention, Diagnose und Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Adipositas.

Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Fettleibigkeit nehmen weltweit zu, da neben der genetischen Veranlagung auch der Lebensstil einen großen Einfluss auf deren Verbreitung hat. Um beurteilen zu können, wie sich etwa eine Umstellung der Ernährungs- oder Bewegungsgewohnheiten auf Krankheiten und den ihnen zugrundeliegenden zellulären Stoffwechsel auswirken, sind präzise Überwachungsmethoden erforderlich.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Institut für Biologische und Medizinische Bildgebung des Helmholtz Zentrums München und des Lehrstuhls für Biologische Bildgebung am TranslaTUM der TUM haben hierfür eine bahnbrechende Technologie entwickelt. Der entscheidende Vorteil dieser Methode ist, dass Biomoleküle in lebenden Zellen kontrastreich und ohne den Zusatz von Markern und Kontrastmitteln in Echtzeit abgebildet werden. Die Evaluierung dieses Bildgebungssystems erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diabetes und Krebs am Helmholtz Zentrum München und dem Universitätsklinikum Heidelberg.

Licht und Ultraschall erzeugen Bilder von Biomolekülen in Zellen und Geweben

Die „Mid-Infrarot-Optoakustische Mikroskopie“, kurz MiROM, erzeugt „fingerabdruckspezifische“ molekulare Vibrationen durch die Anregung der Moleküle mit Laserlicht im mittleren Infrarotbereich. Die selektive Absorption bestimmter Wellenlängen durch verschiedene Moleküle führt zu einer thermoelastischen Expansion – winzige volumetrische Ausdehnungen der Moleküle also, die Ultraschallwellen erzeugen. Diese Wellen werden erfasst und so verarbeitet, dass die Verteilung der jeweiligen Moleküle bildlich dargestellt werden kann.

Ein entscheidender Vorteil dieser neuen Methode gegenüber bisherigen Techniken ist, dass sie nicht auf getrocknete, fixierte Proben beschränkt ist, sondern bei lebenden Zellen angewendet werden kann: MiROM liefert unverfälschte, präzise Darstellungen von Metaboliten, weil akustische Wellen nicht so stark wie Photonen von Gewebe und Wasser absorbiert werden. „MiROM bietet einen Durchbruch in der Mikroskopie: Bei der konventionellen IR-Spektroskopie im mittleren Infrarot führt eine höhere Biomolekülkonzentration zu einem höheren Signalverlust. MiROM dagegen wandelt diese in eine positive Kontrastmodalität um, wobei eine höhere Konzentration stärkere Signale liefert. Die neue Technik ermöglicht eine markerfreie Abbildung von Biomolekülen, die weit empfindlicher ist als Raman-Methoden“, erklärt Prof. Vasilis Ntziachristos, Direktor des Instituts für

Interaktionen in Echtzeit beobachten

„MiROM liefert neue Erkenntnisse über das Verhalten von Subpopulationen von Zellen im Zeitverlauf. Darüber hinaus können wir damit nicht nur Lipide, sondern auch Kohlenhydrate und Proteine in Echtzeit nachweisen“, sagt Miguel Pleitez, Leiter der Systementwicklung. Die markerfreie Darstellung von Metaboliten ermöglicht es, molekulare Prozesse auf ganz neue Weise zu untersuchen, beispielsweise bei der Fettspeicherung und -freisetzung während des Abbaus von weißen und braunen Fettzellen, der sogenannten Lipolyse. Darüber hinaus kann eine breite Palette an weiteren Stoffwechselfvorgängen und die Wechselwirkungen unterschiedlicher Biomoleküle untersucht werden.

Diabetes, Fettleibigkeit oder Veränderungen der Lebensgewohnheiten, einschließlich Ernährung und Bewegung, beeinflussen Stoffwechselprozesse. Die Beobachtung vieler dieser Prozesse erforderte jedoch die Verwendung von Markern und Kontrastmitteln, deren Einbringung aufwändig ist und welche die untersuchte biologische Funktion beeinträchtigen können. Diese neue Technologie kann die zelluläre Stoffwechselforschung revolutionieren: „MiROM bietet eine einzigartige, markerfreie Beobachtung von Stoffwechselprozessen in lebenden Zellen in Echtzeit, mit der die Auswirkungen verschiedener Diäten auf zellulärer Ebene dynamisch untersucht oder die Wirksamkeit neuer Medikamentenklassen bewertet werden können“, sagt Pleitez. Um noch detailliertere Erkenntnisse zu einem breiten Spektrum an Krankheiten wie beispielsweise Krebs zu gewinnen, arbeitet das Team aktuell daran, die Geschwindigkeit, Auflösung und Empfindlichkeit von MiROM weiter zu erhöhen.

Erste Anwendungen im Labormikroskop zeigten präzise Stoffwechselfvorgänge in Zellen und entnommenem Gewebe. „Langfristig wollen wir die Technologie so anpassen, dass sie Messungen am Menschen ermöglicht. Wir wollen systemische Prozesse im Zusammenhang mit Änderungen im Lebensstil direkt beobachten und analysieren, um mit diesem Wissen Strategien zur Krankheitsprävention zu optimieren“, erklärt Ntziachristos.

Die zu diesen Ergebnissen führende Forschung wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Gottfried Wilhelm Leibniz Preis 2013; NT 3/10-1) sowie vom Europäischen Forschungsrat (ERC) im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizon 2020 der Europäischen Union im Rahmen der Fördervereinbarung No 694968 (PREMSOT) unterstützt.

Originalpublikation:

M. A. Pleitez et al., 2019: [Label-free metabolic imaging by mid-infrared optoacoustic microscopy in living cells](#). Nature Biotechnology, DOI: 10.1038/s41587-019-0359-9.

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Allergien und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.500 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 19 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Das [Institut für Biologische und Medizinische Bildgebung](#) (IBMI) erforscht In-vivo-Bildgebungstechnologien für die Biowissenschaften. Es entwickelt Systeme, Theorien und Methoden zur Bildgebung und Bildrekonstruktion sowie Tiermodelle zur Überprüfung neuer Technologien auf

der biologischen, vorklinischen und klinischen Ebene. Ziel ist es, innovative Werkzeuge für das biomedizinische Labor, zur Diagnose und dem Therapiemonitoring von humanen Erkrankungen bereit zu stellen.