

Reaktiven Sauerstoffspezies auf der Spur

Ein bisher unerforschtes Protein könnte Bakterien helfen, die menschliche Immunabwehr zu überlisten

Für den Menschen sowie unzählige andere Lebewesen ist molekularer, gasförmiger Sauerstoff essenziell zum Leben. Der Sauerstoff hilft uns bei der Verwertung unserer Nahrung, indem er sie in die zelluläre Energie Adenosintriphosphat, kurz ATP, umwandelt. Wenn wir Kalorien „verbrennen“, werden Elektronen aus unserer Nahrung extrahiert und über mehrere Zwischenschritte auf Sauerstoff übertragen, welcher zu Wasser umgewandelt wird. Diese Reaktionen produzieren und erhalten einen elektrochemischen Gradienten (Ungleichgewicht) über die Zellwand, welche die Energie speichert. Einem Wasserkraftwerk nicht unähnlich, wird dieser Gradient benutzt, um eine molekulare Turbine zu betreiben, welche ATP herstellt. Die Verwendung von ATP als zelluläre Energie ist universal in allen Lebewesen von Bakterien bis zum Säugetier und treibt unzählige Prozesse an (u.a. Muskelbewegung, Nahrungsaufnahme, Gehirnaktivität).

Die Herstellung von ATP findet bei differenzierten Zellen in den Mitochondrien, diesen vorbeschriebenen Kraftwerken, statt, wo eine Vielzahl von komplexen molekularen Maschinen in der Zellwand lokalisiert sind und diese Reaktionen koordinieren und katalysieren. Trotzdem kann es immer wieder vorkommen, dass statt der benötigten vier nur ein oder zwei Elektronen mit einem Sauerstoffmolekül reagieren, und statt Wasser sogenannte reaktive Sauerstoffspezies (engl: reactive oxygen species, ROS) gebildet werden. ROS können direkt oder indirekt mit den wichtigsten zellulären Bausteinen (Lipide, Proteine, DNA) reagieren, diese schädigen und dadurch Krankheiten auslösen oder sie verstärken. Entsprechend haben alle Organismen Abwehrmechanismen entwickelt, welche die Produktion von ROS unter Kontrolle halten. Allerdings sind ROS nicht nur schädlich, sondern spielen auch eine Rolle als Signalmoleküle. Zudem sind sie toxisch für Bakterien und werden deshalb gezielt von Immunzellen als erste Abwehr bei einer Infektion eingesetzt.

Zusammen mit schwedischen Kollegen hat die Arbeitsgruppe von Prof. Christoph von Ballmoos vom Departement für Chemie, Biochemie und Pharmazie 2018 ein neues Protein beschrieben, welches spezifisch mit dem ROS-Molekül «Superoxid» reagiert, und es dabei wieder in ungefährlichen Sauerstoff zurückverwandelt. Diese Superoxid-Oxidase (Abb. 1) findet sich sowohl in gutartigen wie auch in Krankheiten erregenden, sogenannt pathogenen Bakterien, z.B. in Salmonellen, welche vor allem unserem Dickdarm besiedeln. Durch seine überraschende Eigenschaft, schädliches Superoxid zu neutralisieren, könnte dieses Protein einen Beitrag zur sogenannten bakteriellen Fitness leisten, der messbaren Eigenschaft, sich unter gewissen Bedingungen gegen andere Bakterien durchzusetzen.

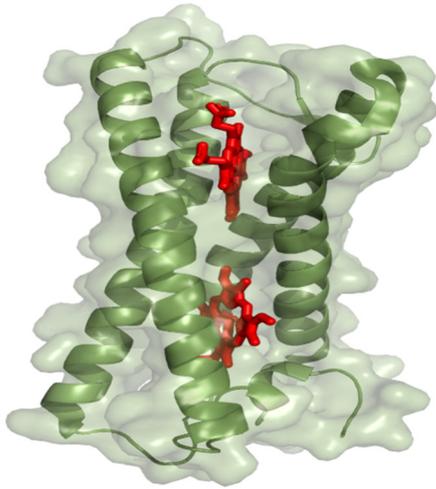


Abbildung 1: Die molekulare Struktur der Superoxid-Oxidase des Bakteriums *Escherichia coli*. Das Molekül ist ca. 3 x 6 Nanometer gross. Grün eingezeichnet sind die vier α -Helices, welche das Gerüst bilden, und rot dargestellt sind die Hämgruppen, welche die Elektronen transportieren und sich spektrometrisch verfolgen lassen.

Das Team um Prof. von Ballmoos untersucht den molekularen Mechanismus von diesem und anderen Proteinen, die bei der Darminfektion eine Rolle spielen. Ein unerlässliches Hilfsmittel ist dabei die zeitaufgelöste Messung von Absorptionsspektren in UV- und in sichtbarem Licht, welche erlauben, den Proteinen in Echtzeit bei der Arbeit zuzuschauen. Bei den Untersuchungen der Superoxid-Oxidase kommt allerdings erschwerend dazu, dass gewisse Messungen in Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt werden müssen, analog der sauerstofffreien Umgebung in unserem Dickdarm. Diese Untersuchungen werden in einer sogenannten Glove-Box (Abb. 2) durchgeführt, welche mit Stickstoff gefüllt ist und darum geschlossen sein muss. Man ist dabei nicht nur räumlich eingeschränkt, man muss bei der Arbeit auch spezielle Handschuhe tragen, welche das Bedienen von Apparaturen im Innern sehr aufwändig machen.



Abbildung 2: Anaerobes Arbeiten ist in einer sogenannten Glove-Box, welche mit Stickstoff gefüllt ist und keinen Sauerstoff enthält, möglich. Chemikalien und Geräte werden durch Schleusen transferiert, und die Manipulation im Innern erfolgt durch die übergrossen Handschuhe.

Die Finanzierung durch die *UniBern Forschungsstiftung* bzw. den *BEKB Förderfonds* hat es der Forschungsgruppe erlaubt, ein Fiber-gekoppeltes Spektrometer zu erwerben, welches nur einen minimalen Platzbedarf hat im Vergleich zu einem konventionellen Spektrometer (Abb.3). Die einzelnen Module sind über Fiberkabel miteinander verbunden, so dass sowohl die Lichtquelle als auch der Detektor ausserhalb der Glove-Box platziert werden können.

Mit dieser Forschung sollen die essentiellen Komponenten für diese wichtigen Vorgänge isoliert und kontrolliert in einem künstlichen System zusammengeführt werden. Dieser Ansatz erlaubt es, Parameter bewusst zu verändern, um den Mechanismus des Proteins verstehen zu können. Sollte sich herausstellen, dass z.B. eine Hemmung der Superoxid-Oxidase einen Fitness-Nachteil für das Bakterium mit sich bringen würde, kann mit dem neuen Ansatz die Wirksamkeit von potenziellen Medikamenten geprüft werden.

Der modulare Aufbau und die Mobilität des Spektrometers erlaubt dessen Einsatz für vielfältige Messungen auch ausserhalb der Glovebox und es wird deshalb auch in anderen Projekten verwendet. So können durch die offene Konstruktion störungsfrei Chemikalien zugegeben werden, ohne dass die Messung unterbrochen werden muss.

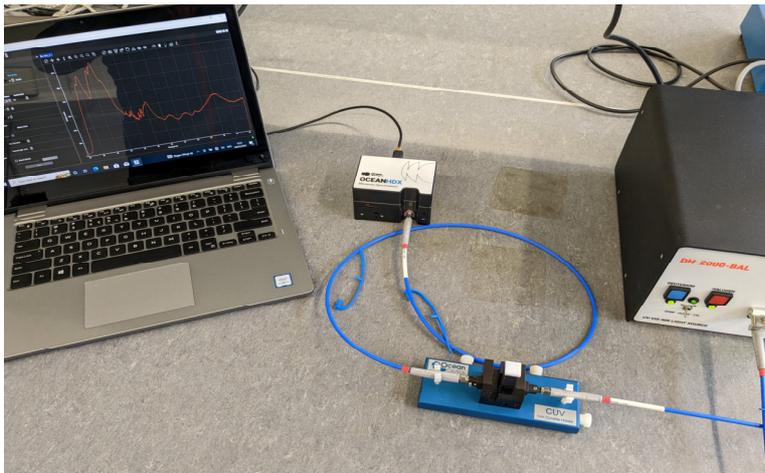


Abbildung 3: Das Spektrometer-Setup, welches durch die *UniBern Forschungsstiftung* finanziert wurde. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es in rascher Reihenfolge (~150 Mal pro Sekunde) ein komplettes UV/VIS Spektrum aufnehmen kann. Die einzelnen Module (Lampe, Kuvette, Detektor) sind mittels Glasfaserleitungen miteinander verbunden. Im installierten System befindet sich nur der Kuvettenhalter in der Glove-Box.

Prof. Dr. Christoph von Ballmoos

Departement für Chemie, Biochemie und Pharmazie, Universität Bern

https://www.dcbp.unibe.ch/ueber_uns/personen/prof_dr_von_ballmoos_christoph/index_ger.html

<https://vonballmoos.dcbp.unibe.ch/>

Die Projektförderung wurde ermöglicht durch einen Beitrag des BEKB Förderfonds.

P O R T R Ä T

Die UniBern Forschungsstiftung unterstützt seit ihrer Gründung im Jahr 1928 die wissenschaftliche Forschung in allen Instituten und Kliniken der Universität Bern.

So spricht sie jährlich rund CHF 320'000.-- ca. 40 Projekte aus allen Forschungsrichtungen. Die Schwerpunkte ihrer Förderungen liegen auf Konferenzreisen und Forschungsaufenthalten im Ausland, Druckkostenzuschüssen sowie der Anschaffung von Apparaten und Software.

Die Stiftung finanziert sich durch den Ertrag aus ihren Wertschriften und die Zuwendungen ihrer Gönnerinnen und Gönner. Zuwendungen werden entweder ohne bestimmten Zweck oder aber für eine bestimmte Forschungsrichtung oder ein bestimmtes Projekt gemacht. Ferner besteht gemäss den Statuten der Stiftung die Möglichkeit, unter eigenem Namen und für eigene Zwecke unter dem Dach der UniBern Forschungsstiftung einen eigenen Fonds zu errichten (z.B. «Bernadette Berner Fonds zur Förderung der Forschung am Institut für Zellbiologie»).

Die Organe der Stiftung bilden der Stiftungsrat, der Vorstand und die Revisionsstelle. Der Stiftungsrat setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern der Universität und der Berner Wirtschaft zusammen.

Weitere Informationen und exemplarische Forschungsprojekte werden auf der Internetseite www.forschungsstiftung.ch präsentiert.

Für die Überweisung von Gönnerbeiträgen steht interessierten Firmen, Stiftungen und Privatpersonen das Konto CH78 0079 0016 5818 6821 4 bei der Berner Kantonalbank zur Verfügung.



Muri b. Bern, im Herbst 2023