

Komplexes rund um die Membran

Sie regeln Stoffaustausch, Signalweitergabe im Zellinneren oder Reizweiterleitung zwischen Neuronen. Welche Rolle spielen Membranproteine für die Pharmaindustrie heute, etwa als Zielstrukturen von Medikamenten? Und welche Probleme müssen Biochemiker lösen, um diese widerspenstigen Eiweißmoleküle in den Griff zu kriegen? Dr. Uwe Schulte vom Freiburger Biotech-Unternehmen Logopharm GmbH hat in den letzten Jahren viel Erfahrung auf diesem Gebiet gesammelt, sowohl in Projekten aus der Grundlagenforschung als auch in solchen mit der Pharmaindustrie. Seine Firma hat sich auf Analysen von Membranproteinen, Membranproteinkomplexen und funktionellen Netzwerken rund um Membranproteine spezialisiert. Im Gespräch mit BIOPRO erklärt er, wohin sich die Forschung notwendigerweise entwickeln muss.



Dr. Uwe Schulte, Geschäftsführer der Logopharm GmbH
© Dr. Uwe Schulte/Logopharm GmbH

BIOPRO: Herr Dr. Schulte, welche Bedeutung haben Membranproteine für die Pharma- und Biotech-Branche?

Schulte: Bis vor ein Paar Jahren waren rund zwei Drittel der von der Pharmaindustrie anvisierten Zielproteine für Medikamente Membranproteine. Beispiele hierfür sind Rezeptoren, die Signale von außen ins Zellinnere übertragen können oder Ionenkanäle, die Stromflüsse an Nervenzellen kontrollieren. Mit Substanzen, die hier angreifen, ist es zum Beispiel möglich, das Verhalten einer Krebszelle zu verändern oder die Informationsübertragung zwischen Neuronen zu modulieren. Inzwischen haben sich jedoch Technologien zur Überwindung von Membranbarrieren weiterentwickelt, so dass eine zunehmende Zahl von Wirkstoffen auch intrazelluläre Zielproteine, wie zum Beispiel Enzyme oder Modulatoren von Signalnetzwerken direkt beeinflusst. Das bietet Vorteile, weil die Charakterisierung von Membranproteinen viel schwieriger ist als die von Proteinen, die im wässrigen Medium des Zellinneren gelöst sind.

BIOPRO: Sind Membranproteine damit aus dem Fokus gerückt?

Schulte: Nein. Membranproteine haben trotzdem ein großes Potenzial. Die meisten Signalwege in einer Zelle beginnen an den Rezeptorproteinen in der Membran. Außerdem können spezifische Membranproteine an der Oberfläche eines bestimmten Zelltyps als Erkennungsstrukturen benutzt werden. So kann man zum Beispiel Krebsmedikamente, die auch auf gesunde Zelltypen toxisch wirken, gezielt zu den entarteten Zellen dirigieren. Oder man kann mit Hilfe solcher Oberflächenmarker bestimmte Zelltypen oder zelluläre Veränderungen sichtbar machen, was für die Diagnostik von Krankheiten sehr wichtig ist. Membranproteine und Membranproteinkomplexe bilden sicher einen der Bereiche, in denen in den nächsten Jahren am meisten geforscht werden wird.

BIOPRO: Warum schrecken viele Pharmafirmen trotzdem davor zurück?

Schulte: Membranproteine sind in die Zellmembran eingebettet, deren Lipide eine bestimmte hydrophobe Umgebung bilden. Es ist schwierig, sie daraus zu lösen und mit den gängigen proteinbiochemischen Methoden zu untersuchen, ohne sie dabei in ihrer Struktur oder Zusammensetzung zu verändern. Zudem benötigen

viele Membranproteine die Bindung an spezifische Lipide in der Membran für ihre physiologische Aktivität. Ein Beispiel hierfür sind bestimmte Typen von Kalium-Kanälen, die an verschiedene Formen des für Signalübertragung wichtigen Phosphatidylinositols binden. Man entfernt sich also zunehmend von der klassischen Sichtweise, der zufolge die Membran ein bloßes Lösungsmittel für Proteine ist. Biologische Membranen sind komplexe funktionelle Einheiten, und die Membranproteine sind nur einer ihrer Bestandteile. Man kann sie nicht einfach isoliert betrachten, es sind kompliziertere Versuchsanordnungen nötig. Und dann kommt noch ein dritter Aspekt hinzu: Die Konzentrationen von Plasma-Membranproteinen in einer Zelle sind viel kleiner als die von vielen anderen Proteinen. Will man sie untersuchen, muss man sie anreichern oder sehr empfindliche Messmethoden verwenden.

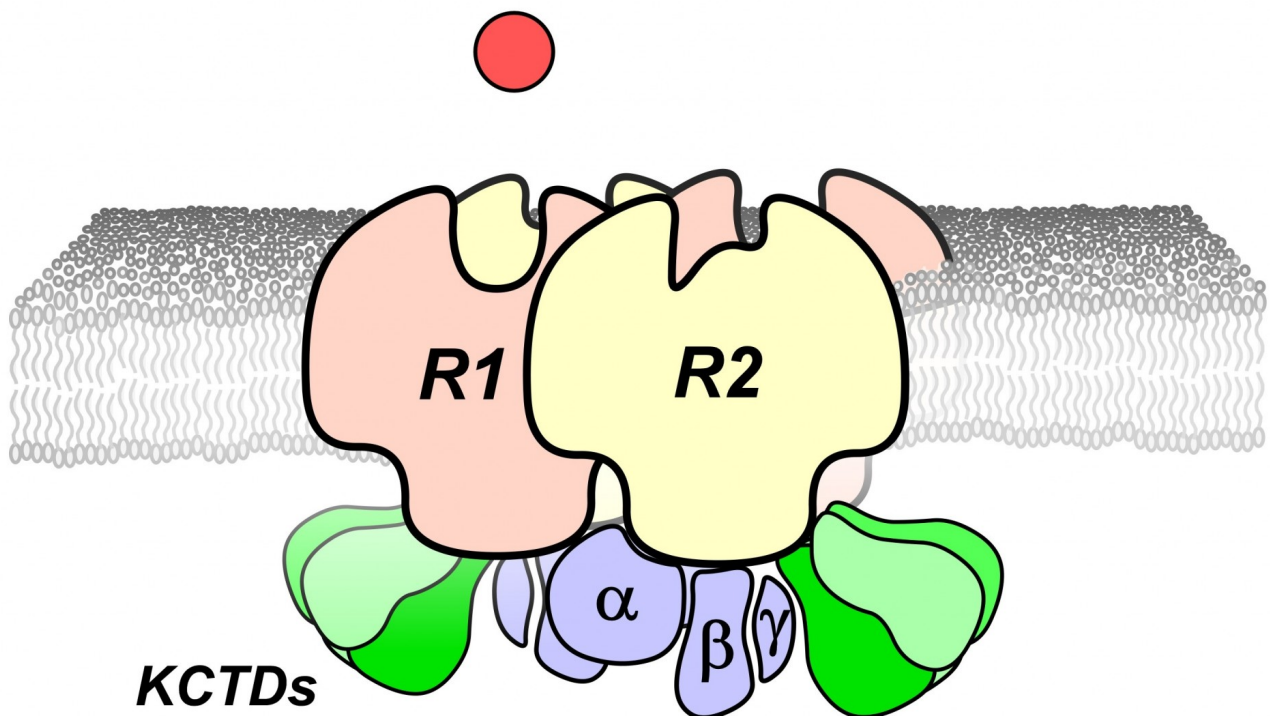
BIOPRO: Zu diesem Zweck hat die Logopharm GmbH das Verfahren der sogenannten Microproteomics entwickelt...

Schulte: Das ist richtig. Dabei handelt es sich um eine Technologie-Plattform, die zwei Komponenten miteinander verbindet. Zum einen haben wir jeden einzelnen Schritt von der Isolierung der Proteine aus biologischem Material bis hin zu ihrer Aufreinigung optimiert, um die Ausbeute maximal zu erhöhen. Dazu haben wir auch miniaturisierte Geräte und Hilfsmittel entwickelt, die zum Beispiel für kleinste Proben-Volumina geeignet sind. Auf der anderen Seite benutzen wir extrem genaue und empfindliche Massenspektrometer, so dass wir auch noch kleinste Mengen von Proteinen in einer Probe detektieren und quantitativ bestimmen können. Mit diesen Methoden lassen sich Membranproteine sogar aus sehr kleinen Gewebemengen oder seltenen Zelltypen gut untersuchen.

BIOPRO: Was wäre ein Beispiel für ein Projekt mit der Pharmaindustrie, das sie durchgeführt haben?

Schulte: Wir haben zum Beispiel für die Firma Merck untersucht, wie die Zielstruktur für das Cholesterin senkende Medikament Ezetimid molekular zusammengesetzt ist. Dieses Medikament war zu diesem Zeitpunkt schon auf dem Markt, ohne dass man genau wusste, an welches Zielprotein es eigentlich bindet und ob an seinem Wirkmechanismus auch noch andere Proteine beteiligt sind. Wir haben ein Membrantransporter-Protein als direkten Bindungspartner identifiziert und die Beteiligung anderer Proteine dabei ausgeschlossen. Das war ein wichtiger Schritt bei der Aufklärung des Wirkmechanismus und bildet die Grundlage für die gezielte Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen diesen Membrantransporter.

GABA_B-Rezeptor-Komplex



(nach Schwenk et al., Nature 2010)

Der GABA(B)-Rezeptor in der Zellmembran einer Nervenzelle als Beispiel eines Membranprotein-Komplexes. Die einzelnen unterschiedlich farbigen Domänen müssen interagieren, um die Funktion zu gewährleisten.

© Dr. Uwe Schulte/Logopharm GmbH

BIOPRO: Wohin entwickelt sich die Forschung an Membranproteinen?

Schulte: Wir wissen heute, dass Membranproteine ihre Funktion nicht als einzelne Proteine ausüben. Sie sind meistens mit anderen Membranproteinen und mit Proteinen im Zellinneren in Form von Komplexen oder Netzwerk verbunden. Will man also ihre Funktionsweise verstehen und beeinflussen, muss man diese Komplexe und Netzwerke entschlüsseln. Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bernd Fakler vom Institut für Physiologie der Universität Freiburg haben wir zum Beispiel eine Familie von Calcium-Kanälen in Neuronen untersucht. Diese Kanäle interagieren mit einer Vielzahl von Proteinen, die wiederum mit weiteren Proteinen assoziiert sind; von diesem Netzwerk haben wir rund zweihundert Proteine identifiziert. Mit unseren Methoden konnten wir auch die Mengen der einzelnen Proteine bestimmen, um zu unterscheiden, welche Interaktionen besonders stabil sind oder häufig auftreten, und um Proteinkomplexe innerhalb der Netzwerke zu identifizieren. Grundsätzlich lassen sich solche Interaktions-Studien mit biologischen Geweben nur schwer automatisieren, so dass wir keine Hochdurchsatzexperimente anbieten. Unsere Kunden profitieren eher von einer Unterstützung bei sehr komplizierten Sachverhalten, bei denen man genau hinschauen muss und höchste technische Qualität erforderlich ist.

BIOPRO: Wie hat sich die Logopharm in den letzten Jahren entwickelt?

Schulte: Insgesamt positiv; so sind wir seit letztem Jahr profitabel und haben Kunden aus der Industrie wie auch dem akademischen Bereich, weltweit verstreut. Und wie gesagt: Es wird zunehmend wichtig sein, Wirkstoffe nicht mehr gegen einzelne Ziel-Proteine isoliert zu entwickeln. Vielmehr wird die Pharmaindustrie verstärkt Wechselwirkungen von Proteinen in Komplexen und Netzwerken berücksichtigen, um effektivere und selektivere Therapien zu entwickeln. Dafür sind spezialisierte und forschungsnahe Dienstleister wie die Logopharm GmbH sehr wichtig.