Stoffwechselprofile einzelner Zellen im Hochdurchsatz

Wissenschaftler vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) stellen eine neue Methode vor, um Stoffwechselprofile einzelner Zellen zu erstellen. Mit dem Verfahren, das Fluoreszenzmikroskopie und eine bestimmte Form der Massenspektroskopie kombiniert, können pro Stunde über hundert Stoffwechselprodukte und Lipide von mehr als tausend individuellen Zellen analysiert werden. Die Forscher erwarten, dass mit der Methode in Zukunft eine Vielzahl an biomedizinischen Fragen besser beantwortet werden kann.

Viele Disziplinen der Biomedizin richten heute ihr Augenmerk auf die Stoffwechselprodukte einzelner Zellen, die so genannten Metabolite. Galten diese in der Vergangenheit schlicht als Abbauprodukte oder aber Bausteine für die Synthese komplexer zellulärer Moleküle, so weiß man heute, dass sie darüber hinaus zentrale Funktionen als Signalmoleküle übernehmen und damit einen wichtigen Beitrag leisten, das gesunde Gleichgewicht des Körpers aufrechtzuerhalten. „Metabolite modulieren die Epigenetik, sie regulieren das Immunsystem, steuern Entzündungen und sind dadurch auch an der Krebsentstehung beteiligt", sagt Mathias Heikenwälder vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). „Daher ist die Analyse von Metabolit-Profilen während der letzten Jahre in vielen Forschungsdisziplinen ins Zentrum des Interesses gerückt."

Auffällig ist, dass die einzelnen Zellen in Organen oder Geweben kein einheitliches Metabolit-Profil aufweisen, sondern im Gegenteil oftmals ein breites Spektrum verschiedener Stoffwechselprodukte produzieren. Das individuelle Metaboliten-Profil einer Zelle hängt auch von ihrer Lokalisation innerhalb des Organs ab. Um den Zustand eines Organs oder eines Gewebes zu beurteilen, ist es daher nötig, das metabolische Profil einer Vielzahl einzelner Zellen zu beurteilen und gleichzeitig ihre Lokalisation innerhalb des Gewebeverbunds zu dokumentieren. Mit „SpaceM" stellen die Heidelberger Forscher ein innovatives Verfahren vor, um diese Analysen im hohen Durchsatz an allen Zellen durchführen zu können, die auf Oberflächen wachsen können.

Grundlage des Verfahrens ist die Kombination von fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen und einer speziellen Form der Massenspektrometrie (MALDI MS, Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization). Damit können die Heidelberger Forscher pro Stunde über 100 Metabolite von mehr als tausend individuellen Zellen bestimmen. Sogar Messungen im subzellulären Bereich sind möglich.

Um die neue Methode zu validieren, untersuchte das Team eine Population menschlicher Leberzellen, die sie mit Fettsäuren stimulierten. Mit SpaceM erstellten sie dazu Metabolit-Profile von fast 30.000 Einzelzellen. Ein Viertel der Zellen wies ein distinkt verändertes Lipid-Profil auf, das eindeutig auf eine als Steatose bezeichnete entzündliche Veränderung hinwies. Wurden diese Zellen weiterhin mit dem entzündungsfördernden Botenstoff IL17A stimuliert, so schaltete fast die ganze Population auf den entzündlichen Phänotyp um. Genau diese Abfolge von Veränderungen konnten die Wissenschaftler mit Standard-Messmethoden bei der Entstehung einer entzündlichen Lebererkrankung bei Mäusen bestätigen.

„SpaceM bietet neuartige Möglichkeiten für die Analyse metabolischer Profile auf Einzelzellebenen und in räumlicher Auflösung. Dabei ist die Methode kosteneffizient und kann bereits bestehende Instrumente nutzen", sagt Theodore Alexandrov vom EMBL. „Wir erwarten, dass die Methode und die Open Source Algorithmen weltweit Verbreitung finden und dabei helfen, eine Vielzahl von drängenden biomedizinischen Fragestellungen zu beantworten."

Originalpublikation:

Luca Rappez&, Mira Stadler&, Sergio Triana, Rose M. Gathungu, Katja Ovchinnikova, Prasad Phapale, Mathias Heikenwalder* and Theodore Alexandrov*: SpaceM reveals metabolic states of single cells.
Nature Methods 2021, DOI: https://doi.org/10.1038/s41592-021-01198-0

06.07.2021
Quelle: DKFZ

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg