

NERVENGERÜST AUS DEM REAGENZGLAS

TEXT: ANDREAS KNEBL

66 Taubheit, Bewegungslosigkeit und im schlimmsten Fall eine Querschnittslähmung – die Durchtrennung einer Nervenbahn hat oft bleibende Folgen. Denn bei der Verletzung wird auch die extrazelluläre Matrix beschädigt, die den Neuronen Halt gibt. Tanja Weil und Christopher Synatschke, die am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz arbeiten, suchen einen Ersatz für das stützende Material, und sie sind bereits fündig geworden.

Tanja Weil ging der Sache auf den Grund. Kollegen hatten eine rätselhafte Beobachtung an einem Peptid aus der Hülle des HI-Virus gemacht. Peptide bestehen aus Aminosäuren, den Grundbausteinen aller Proteine, und erfüllen unzählige Funktionen in lebenden Organismen. Bei den Peptiden aus der HI-Virushülle stellte sich die Frage, welche Rolle sie bei der Infektion von Wirtszellen spielen. Erste Tests zeigten, dass sich die Wirkung der Peptide veränderte, wenn

sie längere Zeit in einer Lösung herumbanden. Als die Forschenden um Tanja Weil die fragliche Lösung untersuchten, stellten sie fest, dass sich die Peptide darin nach einiger Zeit zu Fibrillen anordneten. Deren faserige Struktur bewirkte, dass die Peptide klebrig wurden und sowohl dem HI-Virus als auch der Wirtszelle Halt boten. „In den Aufnahmen des Rasterelektronenmikroskops konnte man richtig sehen, wie sich die Zellen an den Fibrillen festklammerten“, erzählt Weil. Mit dieser zufälligen Entdeckung begann ein ganz neues Forschungsprojekt.

Die Polymerchemikerin Tanja Weil war zu diesem Zeitpunkt an der Universität Ulm tätig, und ihre Beobachtung sprach sich schnell im Kreise ihrer Kolleginnen und Kollegen herum. Auch Bernd Knöll horchte auf. Der Zellbiologe beschäftigt sich mit thera-

peutischen Ansätzen zur Reparatur verletzter Nerven und hatte damals sein Büro auf demselben Flur wie Tanja Weil. Die kurzen Wege ermöglichten einen regen Austausch, und so entwickelten die beiden die Idee, die Peptidfibrillen als Rankengerüst für Nervenzellen zu nutzen.

Ersatz für die stützende Matrix

Der Forschungsansatz war folgender: Wenn sich Wirtszellen des HI-Virus an den Peptidfibrillen festklammern können, wäre es gut möglich, dass auch Nerven daran Halt finden. Bestätigte sich diese Annahme, könnten die Peptidfibrillen verletzten Nerven dabei helfen zu heilen. Von selbst wachsen durchtrennte Nervenfasern zumeist nicht mehr zusammen, was



Taubheit und Lähmung zur Folge haben kann. Ein tiefer Schnitt in die Hand zum Beispiel kann dazu führen, dass man einen Finger nicht mehr spürt oder bewegen kann. Zur selbstständigen Heilung fehlt einem Nerv nach einer schweren Verletzung die nötige Unterstützung. Denn etwa bei einem Schnitt wird nicht nur der Nerv beschädigt, sondern auch seine extrazelluläre Matrix. Dieses komplexe Proteingerüst gibt den Nerven Halt. Wenn es fehlt, entsteht eine Lücke, welche die beiden Enden des verletzten Nervs nicht überbrücken können. Deshalb hilft derzeit nur eine Operation, um den durchtrennten Nerv zu heilen. Dabei versuchen

Ärzte, die beiden Nervenenden miteinander zu vernähen oder durch ein Nervenstück zu verbinden, das sie an einer anderen Körperstelle entnommen haben. Der Ansatz von Bernd Knöll und Tanja Weil ist ein anderer. Sie bauen darauf, dass Peptide, die in die Wundstelle eingebracht werden, die extrazelluläre Matrix ersetzen und so eine Regeneration der Nerven ermöglichen.

Die Zusammenarbeit lief auch weiter, nachdem Tanja Weil als Direktorin ans Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz gewechselt war. Dort stieß Christopher Synatschke zu ihrem Arbeitskreis „Synthese von

Makromolekülen“. Der Chemiker hatte bereits in verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen Erfahrung mit Peptiden gesammelt. Als Postdoktorand und später Gruppenleiter übernahm er nun im Arbeitskreis von Tanja Weil die Verantwortung für das Kooperationsprojekt mit Bernd Knöll. Zwei Jahre später meldete das Team einen ersten Erfolg: Durch den Einsatz von Peptidfibrillen war es den Forscherinnen und Forschern gelungen, die Regeneration verletzter Nerven zu verbessern.

Tanja Weil und Christopher Synatschke sind sich einig, dass selbstorganisierende Peptide wie die Sequenzen aus

Auf dem Weg zu einer neuen Therapie: Tanja Weil und Christopher Synatschke suchen nach Peptidstrukturen, mit denen sich Nervenschäden behandeln lassen – langfristig vielleicht sogar Rückenmarksverletzungen.

68

FOTO: KATRIN BINNER FÜR MPG



der HI-Virushülle der ideale Ersatz für die extrazelluläre Matrix sind. „Damit können wir die Natur imitieren“, sagt Christopher Synatschke. „Wir erzeugen eine Struktur, welche der natürlichen Umgebung der Nerven nahekommt, gleichzeitig aber wesentlich einfacher ist.“ „Selbstorganisierend“ bedeutet, dass die Peptide sich ohne äußeren Einfluss zu größeren Strukturen zusammenbauen – sich assemblieren, wie es im Fachjargon heißt. Manche dieser selbstassemblierenden Peptide, kurz SAP, bilden Fibrillen. Diese Fasern sind lediglich circa 10 Nanometer dünn und 0,1 bis 1 Mikrometer lang. Aus den Fibrillen mancher SAP formen sich größere

Netzwerke. Diese können Nervenfasern, die bis zu 20 Mikrometer dick sind, als Gerüst dienen. Zum Vergleich: Ein menschliches Haar hat einen Durchmesser von rund 50 Mikrometern.

Die Besonderheiten der SAP entstehen aus dem Zusammenspiel der einzelnen Bausteine. Die Peptide, mit denen Christopher Synatschke arbeitet, bestehen nur aus wenigen Aminosäuren; die Abfolge dieser Bausteine wird als Sequenz bezeichnet. Jede dieser Aminosäuren hat bestimmte Eigenschaften. So kann ein Baustein beispielsweise an der Oberfläche positiv geladen sein, während der nächste hydrophob ist, das heißt wasserabweisend. Aus den Merkmalen der einzelnen Aminosäuren ergeben sich in der Peptidverbindung völlig neue und nicht leicht vorhersagbare Eigenschaften, wie zum Beispiel die Neigung, Fibrillen zu bilden.

Variantenreiche Peptidstrukturen

Um besser zu verstehen, wie Peptidsequenz und Selbstorganisation zusammenhängen, untersuchten Christopher Synatschke und seine Kolleginnen und Kollegen zahlreiche Sequenzen. Ganz gezielt Peptide mit einer gewünschten Abfolge von Aminosäuren herzustellen, ist das Spezialgebiet von Synatschkes Team. Am Ende der Peptidsynthese erhalten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler SAP als Pulver, das sie in ein Lösungsmittel geben und mit Wasser vermischen. Neben der Sequenz spielen auch die Bedingungen in der Lösung eine Rolle für das Verhalten der SAP. Wenn die Forschenden verändern, wie sauer oder basisch die Lösung ist oder wie lange und bei welcher Temperatur sie gelagert wird, dann ändern sich auch die Eigenschaften der Struktur, die aus den SAP entsteht. Seine Experimente startete Christopher Synatschke mit 27 Sequenzen, die auf dem 2011 entdeckten Peptid aus der HI-Virushülle basieren. Seine Arbeitsgruppe untersuchte zunächst,

ob und, wenn ja, in welchem Maße die verschiedenen Peptidsequenzen zur Bildung von Fibrillen führen. In Zusammenarbeit mit Bernd Knölls Arbeitsgruppe brachten die Forschenden im nächsten Schritt die verschiedenen Materialien jeweils als dünne Schicht auf ein Glasschälchen auf. Darin kultivierten sie anschließend Nervenzellen. Unter dem Mikroskop beobachteten die Forschenden dann, ob die Zellen auf dem Untergrund Halt fanden und, wenn ja, wie gut die Nervenfasern wuchsen.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Durchtrennte Nervenbahnen heilen meist nicht von selbst, da die extrazelluläre Matrix, die sie umgibt, ebenfalls beschädigt ist.

Am Max-Planck-Institut für Polymerforschung ersetzen Forschende die Gerüststruktur verletzter Nerven durch Fibrillen bildende Peptide, damit die Nervenenden wieder zusammenwachsen können.

Bei Mäusen heilten durchtrennte Gesichtsnerven besser, wenn ihnen eine Lösung mit selbstassemblierenden Peptiden (SAP) gespritzt wurde.

Langfristig möchte das Forscherteam auch einen Weg finden, mithilfe der SAP Nervenverletzungen beim Menschen zu heilen.

Tanja Weil betont, wie wichtig diese grundlegenden Untersuchungen sind. Im Gegensatz zur hochkomplexen extrazellulären Matrix der Nerven sind die Peptidgerüste vergleichsweise einfach aufgebaut. Aus diesem Grund können die Forschenden wissenschaftliche Studien durchführen, die



schnelle Fortschritte ermöglichen. „Da wir die Bausteine der SAP kennen, können wir sie einzeln austauschen und auf diese Weise die Eigenschaften verändern. Anschließend können wir die Struktur genau untersuchen, die Wirkung der SAP im biologischen System studieren und daraus lernen.“

Dabei fanden die Forschenden schnell mehrere Eigenschaften, die für die Interaktion zwischen SAP und Nerven wichtig sind. So interagieren SAP, deren Oberfläche elektrisch positiv geladen ist, stark mit Nervenzellen. Wichtig ist zudem, wie viele der gelösten SAP sich zu Fibrillen aneinandergelagert haben. Ist dieser Anteil groß, eignen sich die Peptide besonders gut als Rankhilfe. Das Forschungsteam stellte darüber hinaus fest, dass SAP, die dickere Fasern bilden, Nerven

eine bessere Grundlage bieten. Doch ein Blick auf alle 27 Sequenzen stellte Christopher Synatschke vor ein Rätsel: Da gab es Peptidsequenzen, die positiv geladen und in hohem Maß Fibrillen bildend waren, aber den Nervenzellen in den Glasschälchen doch nicht als Gerüst dienten. Was den Peptiden fehlte, fand das Mainzer Team erst in Zusammenarbeit mit Tuomas Knowles von der University of Cambridge heraus: Knowles wurde in den Infrarotspektren der verschiedenen SAP fündig. Seine detaillierte Auswertung zeigte, dass die SAP, die besonders als Nervengerüst geeignet sind, relativ viele β -Faltblätter bilden. Diese Struktur der Aminosäureketten sieht auf molekularer Ebene wie eine Ziehharmonika aus oder eben wie ein im Zickzack gefaltetes Blatt Papier und beschreibt, wie sich die einzelnen Peptidketten innerhalb der

Fibrillen anordnen. Damit fanden Christopher Synatschke und Tanja Weil eine weitere entscheidende Eigenschaft, die SAP als Gerüst für Nerven mitbringen müssen.

Die drei besten der 27 Kandidaten von Christopher Synatschke testete das Team um Bernd Knöll dann an lebenden Mäusen, die durch eine Verletzung des Gesichtsnervs die Kontrolle über ihre Tasthaare verloren hatten. An den Stellen, an denen die Nerven durchtrennt waren, injizierten die Forschenden eine Lösung von SAP. Dann untersuchten sie über die nächsten drei Wochen, wie sich die Nervenfasern regenerierten. Zunächst sahen sie keinen deutlichen Unterschied zwischen Mäusen, denen sie Peptide gespritzt hatten, und der Kontrollgruppe. Doch im weiteren Verlauf zeigte sich, dass die Nerven besser heilten, wenn ein Peptidgerüst die verletzte extrazelluläre Matrix ersetzte. Eine Voraussetzung dafür war, dass die Peptidstrukturen über den gesamten Heilungsprozess als stabiles Gerüst in der Wundstelle blieben, obwohl sie biologisch abbaubar sind.

Verbesserte Nervenfunktion

Den positiven Einfluss des Peptidgerüsts auf die Regeneration des Gesichtsnervs belegten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler anhand verschiedener Beobachtungen: Im Gewebe der Mäuse wiesen sie nach, dass die Nerven, die durch ein Peptidgerüst unterstützt wurden, besser zusammenwuchsen als die Nerven von Mäusen aus der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch bei der Funktionskontrolle: Die Mäuse, denen die Forschenden eine Lösung aus Gerüste bildenden Peptiden injiziert hatten, erholten sich besser von der Verletzung und konnten nach drei Wochen ihre Tasthaare kontrollierter bewegen als die anderen Tiere.

Die Versuche in den Glasschälchen und an den Mäusen machten klar, dass die

70

Heilsamer Halt: Die fluoreszenzmikroskopische Aufnahme zeigt, wie sich eine Nervenzelle (grün) mit speziellen Proteinen (rot) an aneinandergelagerte Nanofasern (violett) aus Peptiden heftet.

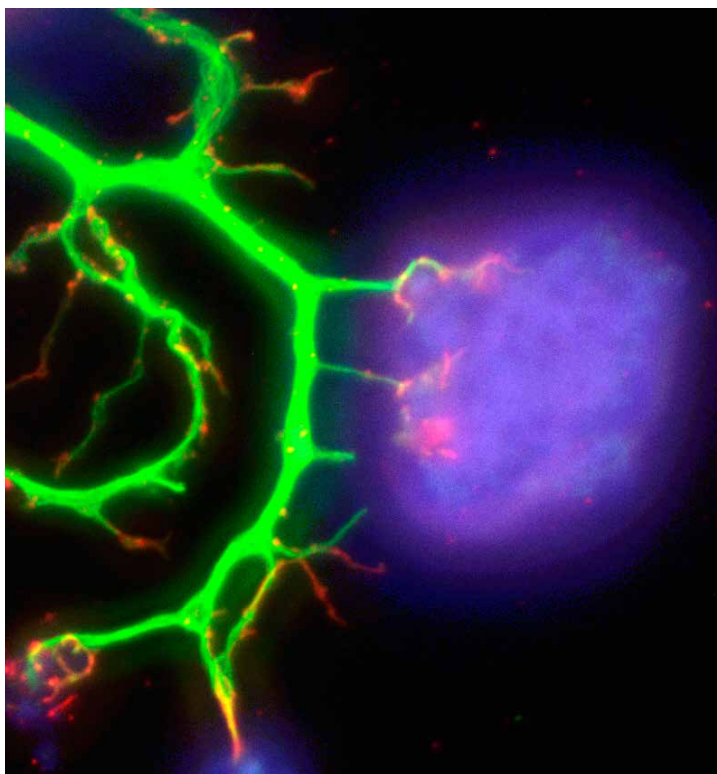


BILD: BERND KNÖLL/MPI FÜR POLYMERFORSCHUNG

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit den SAP ein ideales Material gefunden haben. „Durch die genaue Charakterisierung haben wir ein Verständnis der grundlegenden Zusammenhänge entwickelt“, sagt Christopher Synatschke. „Darauf wollen wir in Zukunft aufbauen.“ Zusammen mit der Arbeitsgruppe ihres Kollegen Tristan Bereau fahnden die Forschenden nun im Computer nach Peptidsequenzen, die noch besser als Nervengerüst geeignet sind als die Sequenzen aus der HI-Virushülle. Mit neuen Ansätzen aus der Informatik und mit der Rechenleistung moderner Computer können sie auf der Suche nach den drei gewünschten Eigenschaften Millionen Möglichkeiten durchtesten, ohne aufwendige Versuche machen zu müssen – die aussichtsreichsten Kandidaten prüfen sie dann im Labor. „So beschleunigt sich der Forschungsprozess unheimlich“, sagt Tanja Weil. „Wir hoffen, dadurch sogar neuartige Sequenzen zu finden, die kein Vorbild in der Natur, aber spannende Eigenschaften haben.“

Auch mit Bernd Knöll steht schon das nächste Forschungsprojekt an. Denn nach den erfolgreichen Versuchen im peripheren Nervensystem wagen die Forscherinnen und Forscher jetzt den Sprung ins zentrale Nervensystem. Die Herausforderung, Nerven im Gehirn und in der Wirbelsäule zu heilen, ist deutlich größer, da sich hier Nerven normalerweise gar nicht regenerieren. Unfälle, bei denen der Nacken oder die Wirbelsäule schwer verletzt wird, führen so oft zur Querschnittslähmung. Gemeinsam wollen Bernd Knöll, Tanja Weil und Christopher Synatschke in den nächsten Jahren einen Weg finden, die Peptidgerüste so abzuwandeln, dass sie auch eine Heilung von Nervenschäden in den zentralen Schaltstellen unseres Körpers ermöglichen.

GLOSSAR

EXTRAZELLULÄRE MATRIX

heißt der aus Proteinen und Kohlehydraten bestehende Teil des Gewebes, in dem Zellen eingebettet sind. Nervenzellen benötigen die extrazelluläre Matrix, um wachsen zu können.

SELBSTASSEMBLIERENDE PEPTIDE (SAP)

sind kurze Aminosäureketten, die von selbst größere Strukturen wie etwa Fibrillen bilden.

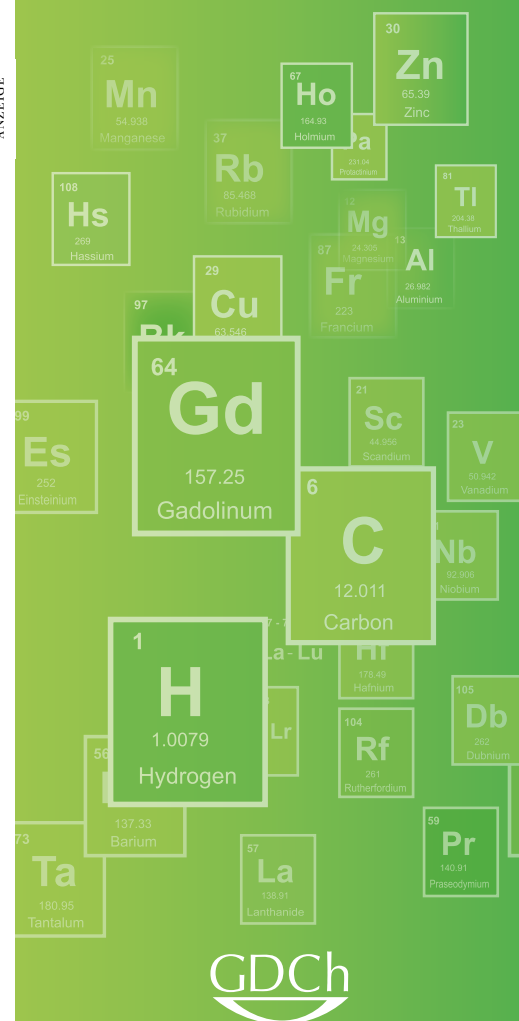
D A S
K A R R I E R E
P O R T A L

für Chemie und Life Sciences

Von Chemikern für Chemiker – Nutzen Sie das Netzwerk der GDCh:

- ➔ Stellenmarkt – Online und in den *Nachrichten aus der Chemie*
- ➔ CheMento – das Mentoring Programm der GDCh für chemische Nachwuchskräfte
- ➔ Publikationen rund um die Karriere
- ➔ Bewerbungsseminare und -workshops
- ➔ Jobbörsen und Vorträge

ANZEIGE



GDCh

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

www.gdch.de/karriere