Stoffe aus der **Zellfabrik**

Die Natur ist ein Labor für besonders intelligente Materialien. Daher verfolgt **Joachim Spatz**, Direktor am **Max-Planck-Institut für Metallforschung**, die Zukunftsvision, lebende Zellen oder ihre molekularen Komponenten als Hersteller neuartiger Materialien einzusetzen. Dabei verspricht er sich neue Erkenntnisse über das Verhalten von Zellen in Geweben.

TEXT **ROLAND WENGENMAYR**

Foto: SPL – Agentur Focus

Die Rattengewebszelle auf dem Bildschirm tastet mit fransigen Ausstülpungen hektisch um sich, verformt sich eckig und scheint sich nirgendwo wohlzufühlen. Das Video rafft Mikroskopaufnahmen aus drei Stunden zu zehn Sekunden zusammen, was das Mikrodrama noch steigert. „Ja, diese Zelle ist mit ihrer Umgebung sehr unzufrieden“, bestätigt Joachim Spatz, Direktor am Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart: „Nach ungefähr 24 Stunden schalten diese Zellen sogar ihr Selbstmordprogramm ein und sterben.“

Ganz anders verhält sich die Rattenzelle in einem zweiten Video. Ruhig, rund und sichtlich zufrieden wächst sie wie ein auseinanderlaufendes Spiegelei. „Sie fängt sogar an, Gewebe auszubilden, also Material herzustellen“, erklärt der Biophysiker und Materialforscher. Genau das ist auch die biologische Aufgabe dieser Sorte von Zellen. Die embryonalen Fibroblasten helfen beim Aufbau des Bindegewebes, während der Fötus heranwächst. Das tun die Zellen aber nur, wenn äußere Reize ihnen signalisieren, dass sie sich am richtigen Platz für diese Aufgabe befinden.

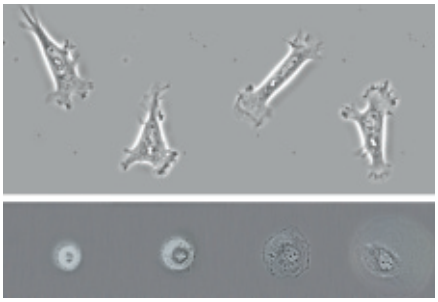
Die Ursache des unterschiedlichen Verhaltens beider Zellen ist zu klein, um sie durch das optische Mikroskop in den Videos sehen zu können. Die Zellen sitzen auf einer Art Nanoteppich, der winzige Goldpartikel zu einem sehr feinen, regelmäßigen Muster verknüpft. Eine Schicht aus Peptiden, das heißt kurzen Aminosäureketten, überzieht die Goldteilchen und macht sie so zu biokompatiblen Kontakten für die Zellen.

Die beschichteten Goldnanopartikel agieren wie winzige chemische Hände: Jede Hand kann einen bestimmten Rezeptor in der Zellmembran greifen. Rezeptoren sind große Proteine und bilden sozusagen die Antennen der Zelle, die Informationen in diese vermitteln. Die Goldpartikel beeinflussen die Art, wie benachbarte Rezeptoren beim Übertragen von Informationen zusammenspielen und so deren Lebensfunktionen beeinflussen. Indem die Stuttgarter das Muster des Nanoteppichs variieren, ändern sie auch das Verhalten der Zellen nachhaltig.

Im lebenden Gewebe passiert das im Prinzip genauso. Welche Faktoren dabei jedoch besonders wichtig sind, ist noch weitgehend ein Rätsel. Die Stuttgarter wollen mit ihren künstlichen Kontakten zu dessen Lösung beitragen. In den beiden Videos unterscheiden sich die unsichtbaren Nanoteppiche verblüffenderweise nur in einer einzigen Eigenschaft: dem Abstand zwischen den Goldpunkten. Während 58 Nanometer, das ist ein millionstel Millimeter, bei den Rattengewebszellen wohliges Wachstum auslösen, treiben 73 Nanometer sie in den Untergang. Warum die Zellen so sensibel darauf reagieren, möchten Joachim Spatz und seine Mitarbeiter herausfinden.

Lebende Gewebe besitzen viele Eigenschaften, die Materialforscher faszinieren. Dazu zählt ihre Fähigkeit, Verletzungen auszuheilen. „Mit unserem Körper hat die Biologie einen Prototypen erschaffen, der aus materialwissenschaftlicher Sicht weit über das hinaus geht, was wir heute in unserer synthetischen Welt machen können“, erklärt der Biophysiker. Er träumt deshalb davon, lebende Zellen für die Erschaffung neuer, „biohybrider“ Materialien einzuspannen. Diese könnten etwa zur Regeneration fähig sein. Heute dominieren in der Forschung an solchen selbstheilenden Materialien eher nicht biologische Strategien – zum Beispiel Kunststoffe, die flüssige Kleberkomponenten zum Kitten von Mikrorissen enthalten.

Lebende Organismen verhalten sich jedoch viel schlauer, wenn sie Verletzungen reparieren oder sich an Stress autonom anpassen müssen. Mit ihren komplexen, hoch variablen genetischen Programmen können sie viel flexibler auf ihre Umwelt reagieren als tote Materie. Ließe sich diese besondere Qualität der Biologie für die Entwicklung von Materialien ausnutzen, könnte man diese mit völlig neuen Eigenschaften ausstatten.



Stress oder Wohlbefinden – das hängt für diese Zelle nur von 15 Nanometern ab: Liegen die nicht zu erkennenden Goldpunkte auf dem Untergrund 73 Nanometer auseinander, fingert die Zelle hektisch um sich (oben).
Auf einer Unterlage mit 58 Nanometern Abstand zwischen den Goldpunkten fühlt sie sich dagegen so wohl, dass sie munter wächst (unten).

Bild: MPI für Metallforschung

ENTSPIEGELN NACH DEM MUSTER DER MOTTENAUGEN

Spatz skizziert seinen Zukunftstraum anhand künstlicher Mottenaugenstrukturen. Diese Erfindung hat sein Team zusammen mit Robert Brunner von der Carl Zeiss AG in Jena gemacht. Motten verdanken ihre Fähigkeit nachts zu sehen unter anderem einer raffinierten Entspiegelung. Auf den Oberflächen ihrer Facettenaugen stehen winzige Ausstülpungen wie Säulen nebeneinander. Trifft das Licht auf sie, leiten sie dessen elektromagnetische Wellen fast verlustfrei von der optisch dünnen Luft in das optisch dichtere Chitin der Linsen. Auf einer völlig glatten Oberfläche wie der von Fensterglas prallt das Licht dagegen auf eine abrupte Änderung der Materialeigenschaften. Deshalb wird es teilweise reflektiert, bei Fensterscheiben gehen so etwa vier Prozent des Lichts verloren. Mottenaugen sammeln dagegen fast das komplette Licht ein, das auf sie trifft.

1 | Als Sensoren verwenden die Stuttgarter Forscher Plättchen mit einer Goldstruktur, die hier mit einer Lage winziger Kunststoffkügelchen dekoriert wird.

2 | Sauber aufgefangen: Lisa Maus, Doktorandin in der Abteilung von Joachim Spatz, reinigt Gold-Nanopartikel.

3 | Wie sich ihr ambitioniertes Konzept umsetzen lässt, diskutieren Joachim Spatz (rechts) und Ralf Kemkemer, Leiter der Zentralen Wissenschaftlichen Einrichtung Biomaterialien.

Im Herstellen solcher Nanostrukturen sind die Stuttgarter Forscher Experten. Sie entwickelten ein Verfahren, das künstliche Nanosäulen auf Glasflächen erzeugt. Diese funktionieren wie bei der Motte und sind effizienter als die etablierten Antireflexschichten auf Brillen, Linsen oder Displays. Aus materialtechnischer Sicht ist die künstliche Struktur dem echten Mottenauge in mancher Hinsicht sogar überlegen. „Glas hält zum Beispiel höhere Temperaturen aus“, sagt Spatz. Doch sobald die fein strukturierte Oberfläche Schäden erleidet, kann sie diese nicht reparieren. Hier kommt die Bionik oder Biomimetik, also das technische Nachahmen von Kniffen aus der Natur, an ihre Grenze. Joachim Spatz’ Zukunftstraum reicht da viel weiter, er fragt sich: „Können wir lebende Zellen dazu bringen, solche Strukturen auf künstlichen Oberflächen wie Glas abzuscheiden und auch gezielt Schäden daran zu reparieren?“

Diese kühne Vision ist ein zentrales Motiv für die Forschungsarbeit des Biophysikers: „Es geht um die Integration biologischer Funktionen in synthetische Materialien.“ Die denkbaren Anwendungsgebiete sind enorm vielfältig. Sie reichen von künstlichen, aber biologisch verträglichen Ersatzteilen für den Körper in der Medizin über Biomineralien, die so hart wie Zahnschmelz oder fest wie Knochen sind, bis zu völlig neuen magnetischen Materialien. Denkbar sind aber auch regenerative Batterien, die mithilfe von Mikroorgansimen und einer Nährlösung Strom erzeugen, ohne dass ihnen der Saft ausgeht. Allen Anwendungen ist gemeinsam, dass sie aus den Biofabriken echter, lebender Zellen stammen sollen. Von Magnetobakterien bis zu Säugetierzellen steht den Forschern eine schier unendliche Auswahl an potenziellen Materialherstellern aus der Natur zur Verfügung.

Wer sich Zellen zunutze machen will, der muss mit ihnen kommunizieren können. Hier liegt jedoch die Herausforderung. Die Sprache, mit der Gewebezellen Kontakt zu ihrer Umwelt halten, ist nämlich noch weitgehend unverstanden. Deshalb konzentrieren sich die Stuttgarter Forscher auf ihre Entschlüsselung. Zellen kommunizieren über viele feine Kontakte mit ihrer unmittelbaren Umgebung, die sie aktiv auf- und wieder abbauen können. Bei hoch entwickelten Vielzellern wie etwa Säugetieren besteht diese Umgebung aus einem komplexen Geflecht stabilisierender Fasern in einer wässrigen Grundsubstanz. Letztere enthält alle lebensnotwendigen Botenstoffe, etwa Hormone oder auch molekulare Energielieferanten. Biologen nennen diesen schützenden Raum um die Zellen extrazelluläre Matrix.

Etwas augenzwinkernd gesagt, sind die Zellen in vier wissenschaftlich verschiedenen Dialekten ansprechbar:

Fotos: Tom Pingel

» Die Stuttgarter lösen bei den Rattengewebszellen unterschiedliche genetische Programme aus, indem sie die Abstände der goldenen Nanopartikel verändern.

biochemisch, elektrisch, mechanisch und strukturell. Die Bedeutung der Biochemie ist der Forschung natürlich schon lange klar. Schließlich basieren alle Lebensfunktionen in der Zelle auf biochemischen Prozessen. Auch die Wirkung elektrischer Reize wird schon länger untersucht.

ZELLEN SIND FEINFÜHLIGER ALS LANGE GEDACHT

Doch die enorme Sensibilität der Zellen für feinste mechanische und strukturelle Reize auf der Nanometerskala haben Wissenschaftler erst in jüngster Zeit erkannt. Gerade das interdisziplinäre Team von Biologen, Chemikern und Physikern, das Joachim Spatz am Max-Planck-Institut für Metallforschung zusammengebracht hat, hat zu dieser Entdeckung entscheidend beigetragen. Dabei entstanden auch die beiden Videos mit der entspannten und der gestressten Rattenzelle.

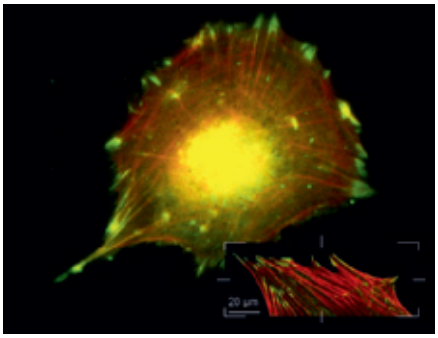
Damit sich Zellen bewegen können, brauchen sie Bestandteile, die wie Muskeln wirken. Diese Aufgabe übernimmt das Zellskelett. Wie unsere Körpermuskeln enthält es relativ steife, feste Fasern aus dem Protein Aktin. Diese Fasern dienen einem sogenannten Motorprotein, einem Myosin, als molekulare Leiter zum Klettern. Je nach Kletterrichtung zieht die Myosin-Aktin-Maschine einen Bereich der Zelle in eine Richtung zusammen oder dehnt ihn. Genau dieser molekulare Mechanismus lässt auch unsere Muskelzellen besonders stark kontrahieren (siehe MaxPlanck Forschung 3/2004, S. 20).

Das Zellskelett wird aktiv, sobald die Zelle ihre Membran ausstülpt, um wie im Video ihre Umgebung nach geeigneten Kontaktstellen abzusuchen. Auf einem elektronenmikroskopischen Bild zeigt Joachim Spatz in Nanometer-Auflösung, was die Zelle dabei auf den künstlichen Oberflächen der Stuttgarter treibt. Sie fährt winzige Füßchen, sogenannte Lamellopodien, nach unten zu den mit Peptiden überzogenen Gold-Nanopartikeln aus.

Passt ihr die künstliche Umwelt, verhält sich die Zelle fast wie in ihrer natürlichen Umgebung, der extrazellulären Matrix. Sie beginnt den Job, den sie im lebenden Organismus wahrnimmt, und produziert etwa Gewebebausteine. Stimmt die Umgebung dagegen nicht, startet sie ihr Selbstmordprogramm. In unserem Körper verhindert der programmierte Zelltod, die Apoptose, unter anderem das unkontrollierte Wuchern von Gewebe.

Die Stuttgarter lösen bei den Rattengewebszellen also unterschiedliche genetische Programme aus, indem sie die Abstände der goldenen Nanopartikel verändern. Offenbar löst dieses Umschalten zwischen dem 58- und dem 73-Nanometer-Raster einen Mechanismus aus, der auch in der natürlichen Umgebung der extrazellulären Matrix greift. Hauptverdächtig als Akteure sind dabei Collagenfasern, die das Bindgewebe durchziehen und ihm Festigkeit verleihen. Dieses Fasergerüst besteht nämlich aus 67 Nanometer langen Stücken. „Das ist praktisch genau das, was wir machen“, sagt Spatz. Allerdings steht der Beweis noch aus, dass tatsächlich die 67-Nanometer-Struktur der Collagenfaser eine tragende Rolle spielt, wenn eine Zelle mit der extrazellulären Matrix Signale austauscht. „In der lebenden Umgebung ist das sehr schwierig nachzuweisen“, erklärt Spatz, „weil sie so komplex ist.“

Die künstliche Rasterstruktur der Stuttgarter Forscher besitzt dagegen wesentlich übersichtlichere Eigenschaften.



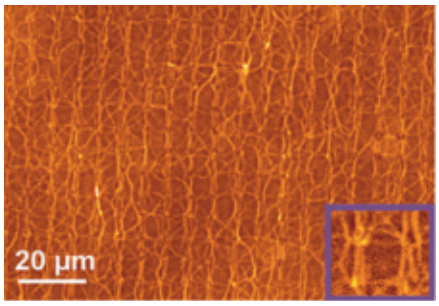
Ein Netz aus Aktinfasern (rot) spannt diese Zelle zwischen den grün leuchtenden Kontaktpunkten. Der Ausschnitt unten rechts zeigt einige Aktinfasern und ihre Anknüpfungspunkte vergrößert.

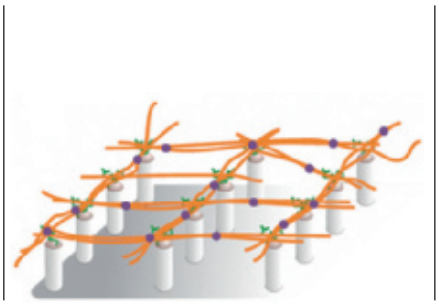
Sie könnte also helfen, diese Frage zu beantworten. Spatz hält aber für noch wichtiger, dass die Struktur offenbar den Schlüssel zur Kommunikation mit den Zellen in sich birgt – sozusagen zum Zellflüstern per Nanokontakt. „Wenn wir einer Zelle eine bestimmte Materialeigenschaft präzise anbieten, dann liest sie diese, prozessiert sie und reagiert darauf“, sagt Spatz, „und zwar immer in der gleichen Art und Weise.“

Noch steht die gezielte Zellprogrammierung im Dienst der Materialwissenschaft ganz am Anfang. Für Grundlagenforscher heißt das, dass sie zunächst intelligent herumspielen dürfen – und müssen! Die Stuttgarter variieren verschiedene Raster und andere Bedingungen systematisch und beobachten die Reaktionen der Zellen. Um das massiv zu beschleunigen, testen sie mehrere Varianten parallel auf Biochips im sogenannten Hoch-Durchsatz-Screening.

Erste Vokabeln der Programmiersprache für lebende Zellen könnten die Stuttgarter schon gefunden haben. Zum Beispiel entdeckten sie bei ihren Expe-

Foto: MPI für Metallforschung





Zellgerüst ohne Zelle: Die Stuttgarter Forscher haben Aktinfasern aus einer Hühner-Herzzelle auf biegsame Nanonoppen gespannt (links in einem Mikroskopbild, rechts schematisch). Heftet sich nun das Motorprotein Myosin an die Fasern, zieht sich das Gerüst zusammen.

rimenten mit bestimmten Gewebszellen, den Fibroblasten, dass sie deren Proteinfabrik über den Kontaktabstand tatsächlich gezielt zwischen zwei Produktionsmodi umschalten können. Auf dem 58-Nanometer-Goldraster stellen die Zellen eine andere Sorte Gewebeklebstoff aus der reichhaltigen Proteinfamilie der Fibronektine her als auf 73 Nanometern. „Wir können der Zelle also wirklich sagen, mache das oder das Fibronektin“, sagt Spatz begeistert. Das ist ein vielversprechender Anfang. „In absehbarer Zeit, vielleicht in den nächsten zehn Jahren, wird man Zellen zum Ablegen bestimmter Strukturen auf Oberflächen bringen“, blickt Spatz in die Zukunft, „das glaube ich schon.“

WELCHE ÄNDERUNG DES ABSTANDS SPÜRT DIE ZELLE?

Auch weil die Stuttgarter Forscher das Herstellen nanostrukturierter Oberflächen virtuos beherrschen, sind diese ihr wichtigstes Werkzeug. „Wir können Oberflächen in fast beliebiger Art und Weise manipulieren“, bestätigt Spatz, „das ist die Plattform für viele unserer Experimente.“ Also lag es nahe, die Zellen auch auf eine Rennstrecke mit Goldkontakten zu schicken, deren Abstände sich in winzigen Nanometerschritten ändern. Wie gering darf diese Veränderung sein, damit die einzelligen Prinzessinnen auf der Erbse sie gerade noch spüren?

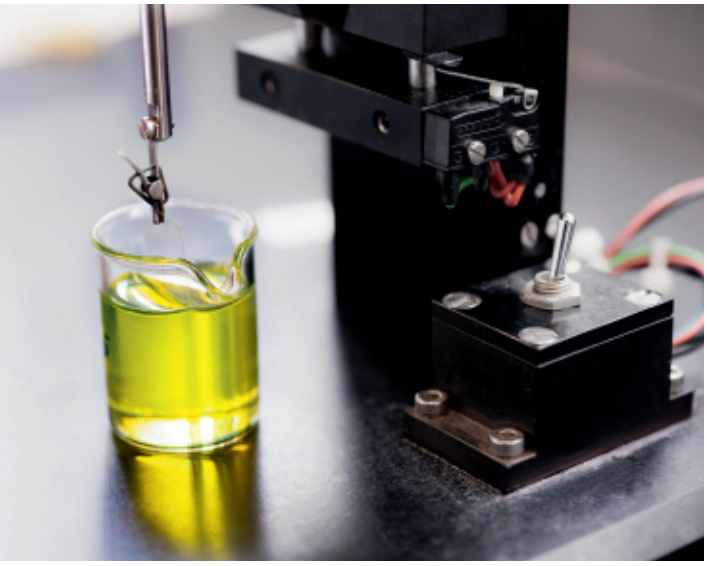
Dazu stellten die Forscher Oberflächen mit einer unterschiedlich subtilen Rasterveränderung her und setzten die Zellen darauf. Die geringste Änderung der Kontaktabstände betrug nur 15 millionstel Millimeter auf einem Millimeter Strecke. Selbst hier erspürten die Zellen noch die Richtung, in der sie auf angenehmere Rasterweiten stoßen würden. „Das entspricht einer Änderung von nur einem Nanometer von einem Ende der Zelle bis zum anderen“, sagt Spatz, sichtlich fasziniert: „Die Zellen sind also um ein Vielfaches sensibler als selbst so hochempfindliche Messinstrumente wie etwa ein Rasterkraftmikroskop.“

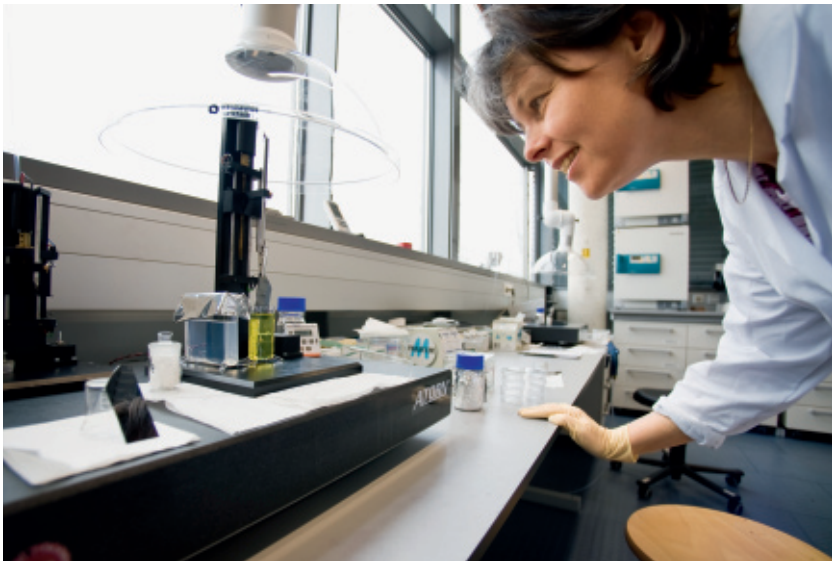
Wie die Zellen Veränderungen des Untergrunds mit einer so enormen Sensibilität aufspüren, wollen die Wissenschaftler derzeit in neu entwickelten theoretischen Modellen beschreiben. Spatz vermutet, dass wiederum das Zellskelett die entscheidende Rolle spielt. Wenn die Zelle über Lamellopodien Kontakte ausbildet, spannt sich ein Netz von Aktinfasern von diesen Kontakten strahlenförmig durch die ganze Zelle auf. Was die Zelle nun macht, erinnert an einen Kletterer, der die Belastbarkeit des nächsten Griffs durch vorsichtiges Ziehen prüft. „Die Zelle lässt ihre molekularen Motoren permanent an den Aktinfilamenten ziehen“, vermutet Spatz. So verspannt sie alle Kontakte gegeneinander und testet deren mechanische Stabilität. Über ein Kräfteungleichgewicht erspürt sie hochempfindlich die Richtung, in der die Dichte der Kontakte zunimmt oder sinkt.

Dieses Kontaktspiel führte die Stuttgarter zu einer spektakulären Entdeckung. Zellen älterer Menschen reagieren auf mechanischen Stress anders als Zellen jüngerer Menschen. Das fand Ralf Kemkemer, ein Mitarbeiter von Spatz, heraus, indem er menschliche Hautzellen verschiedenen Arten von mechanischem Stress aussetzte. Ein Teil der Zellen stammte von unter dreißigjährigen Spendern, der zweite von über fünfzigjährigen. Dabei ist es wichtig zu wissen, dass die Zellen selbst kein unterschiedliches Alter haben. Zellen entstehen nämlich in unserem Körper permanent durch Zellteilung neu und sterben wieder ab.

Für den Stresstest platzierte Kemkemer die Zellen zum Beispiel auf eine Art Gummituch. Das wird beim laufenden Versuch permanent in einer Richtung auseinandergezogen und wieder ent-

Bild/Grafik: MPI für Metallforschung





Dipp im Dienste der Wissenschaft: Ein Glasplättchen wird in eine Kunststofflösung getaucht (links), Maria Sycha, eine Technikerin des Instituts, überprüft, ob sich das Glas in der Mitte des Bechers senkt.

spannt. Die Frequenz dieser Veränderung können die Forscher steigern oder senken. Auf die langsameren Schwingungen können die Zellen noch aktiv reagieren: Sie nehmen den Kampf auf und drehen sich in die Richtung des Stresses hinein. Im Körper versuchen die Zellen auf diese Weise, das Gewebe gegen den mechanischen Stress zu stärken. Treibt die Schwingungsfrequenz den Stressrhythmus dagegen so hoch, dass das komplexe Molekülballett in der Zelle nicht mehr mithält, dann gehen die Zellen dem Stress lieber aus dem Weg. Sie orientieren sich senkrecht zur Schwingungsrichtung.

Die Stuttgarter beobachteten, dass die Zellen der älteren Spender dem Stress schon bei viel niedrigeren Frequenzen ausweichen als die Zellen der jüngeren. Auch andere Stresstests, bei denen die Zellen sich auf einem nanogeriffelten Untergrund zurechtfinden mussten, bestätigten das Bild signifikant. Zwischen ungefähr dem dreißigsten und dem fünfzigsten Lebensjahr büßen menschliche Zellen einen Teil ihrer „mechanosensitiven“ Fähigkeit ein, sich an Stress anzupassen.

Dieser Alterungseffekt hat Spatz besonders verblüfft. „Man kann ihn jeden Morgen im Spiegel an seiner Haut beobachten“, schmunzelt Spatz. Dabei hängt der Effekt nicht von dem Spender ab, wie die Stuttgarter festgestellt haben. „Offenbar gibt es Gene in den Zellen, die damit zu tun haben“, sagt der Biophysiker: „Diese Gene wollen wir mit unseren Experimenten identifizieren.“ Auf jeden Fall könnten die Stuttgarter mit ihren Zell-Stressversuchen auch die Wirksamkeit heutiger Anti-Aging-Cremes testen, erwähnt Joachim Spatz.

Ein ebenfalls sehr interessantes Objekt sind die Hühner-Herzzellen in einem weiteren Video: Sie sitzen dieses Mal auf elastischen Nanonoppen und pulsieren friedlich vor sich hin. Die Noppen unter den Zellen schwenken im Takt mit. Den Stuttgartern ist es gelungen, das Netz der Aktinfasern aus den Zellen herauszupräparieren und sozusagen frei verdrahtet über ein solches Noppenraster zu spannen.

„Wenn wir nun Myosinmotoren und den Energielieferanten Adenosintriphosphat hinzugeben, kontrahieren die Fasern tatsächlich“, berichtet Spatz. Das Pulsieren fehlt allerdings noch. Deshalb wollen die Forscher die Fasern in ein Vesikel einbauen. Das ist ein Bläschen mit einer geschlossenen Membran, die echten Zellen nachempfunden ist – also eine „künstliche“ Zelle. Als drittes Bauteil brauchen diese Zellen noch bestimmte Rezeptormoleküle in der Membran, dann sollten sie pulsen können. Dieses stark vereinfachte Modellsystem einer Herzzelle passt wieder perfekt in Joachim Spatz’ Forschungsstrategie. „Wir wollen verstehen, wie biologische Systeme funktionieren“, sagt er zum Abschied, „und das dann sozusagen halb biologisch, halb synthetisch nachempfinden.“ ◂

GLOSSAR

Extrazelluläre Matrix
Umgebung einer Zelle, die aus stabilisierenden Fasern besteht; sie enthält Nähr- und Botenstoffe.

Aktinfasern
Proteinstränge, aus denen das Zellskelett aufgebaut ist; bilden das Gerüst des Bewegungsapparates in der Zelle.

Myosin
Motorprotein, das über die Aktinfasern läuft.

Lamellopodien
Ausstülpungen, über die eine Zelle mechanischen Kontakt zu ihrer Umgebung sucht.

Fotos: Tom Pingel