

Ersatzteile fürs Bio-Shuttle

Mit hauchdünnen Kunststoffbläschen wollen Wissenschaftler den Stofftransport von Zelle zu Zelle imitieren

Mit den «Polymersomen» haben Chemiker Nanopartikel geschaffen, die Zellorganellen nachahmen. Diese erlauben gezielte Eingriffe in die Zellbiologie.

Tim Schröder

Man stelle sich vor, Plastic schwimme durch den eigenen Körper, die Blutbahnen entlang, und verschaffe sich Zutritt zu den Zellen verschiedener Organe. Was für die meisten unter uns eine mindestens merkwürdige Vorstellung ist, gilt manchem Chemiker als die grosse Zukunft. Diese Wissenschaftler erschaffen winzige Kügelchen aus Plastic, nur einige hundert Nanometer dick und damit kleiner als Bakterien. Einst könnten diese Kunststoffbläschen Medikamente durch den Körper chauffieren oder gar als künstliche Zellbestandteile in lebende Zellen eingeschleust werden. Wie ein Ersatzteil im kaputten Auto könnten sie in kranken Zellen gestörte Stoffwechselfunktionen übernehmen. So weit die Zukunftsmusik.

Zellmembranen aus Plastic

Noch ist es natürlich nicht so weit, denn das Forschungsgebiet ist noch jung. Der Chemiker Wolfgang Meier von der Universität Basel war vor etwa 15 Jahren unter den ersten, die im Labor Polymerkügelchen herstellten, in deren Innerem chemische Reaktionen ablaufen können. Das Besondere: Die Haut dieser Kugeln ist der Hülle lebender Zellen sehr ähnlich.

Zellmembrane bestehen aus Phospholipiden, länglichen Molekülen, die ein hydrophiles – Wasser liebendes – Ende und ein hydrophobes – Wasser abweisendes – Ende besitzen. In wässriger Umgebung – etwa dem Körperinnern – lagern sie sich zu Doppelschichten zusammen. Die hydrophoben Enden berühren sich dabei, die hydrophilen Köpfe strecken die Phospholipide nach ausen. So entsteht eine Haut, die die Zellen ebenso wie die Zellorganellen in ihrem Inneren schützend umgibt.

Meier und seinen Mitarbeitern gelang es, Polymere, die ebenfalls ein hydrophobes und ein hydrophiles Ende aufweisen, nicht nur zu Doppelschichten zusammen zu lagern, sondern diese anschliessend zu geschlossenen Hüllen zu formen. Damals habe er erst einmal zeigen wollen, dass in solchen Kugeln

chemische Reaktionen wie in einem Nanoreaktor ablaufen könnten, sagt Meier, der an der Universität Basel inzwischen den neuen Nationalen Forschungsschwerpunkt Molecular Systems Engineering leitet: «Heute sind wir der lebenden Zelle schon sehr viel näher.»

Weltweit gibt es ein knappes Dutzend Forschungsgruppen, die an Polymersomen – so heissen die Plasticbläschen in Anlehnung an die Nomenklatur der Zellorganellen – arbeiten. Sie verfolgen mehrere Ziele: Einerseits wollen die Wissenschaftler Substanzen wie etwa Medikamente per Plastic-Shuttle gezielt an ihren Bestimmungsort bringen und dort wohldosiert entleeren. Meier und seine Kollegin Cornelia Palivan lassen in Polymersomen darüber hinaus chemische Reaktionen ablaufen. Dazu füllen sie diese beispielsweise mit Enzymen, die bestimmte Substanzen umwandeln können. Um die künstliche Membran für die beteiligten Reagenzien durchlässig zu machen, fügen sie biologische Zellbausteine ein; sogenannte Porine, die wie Ventile funktionieren.

Dass das prinzipiell funktioniert, konnten Meier und Palivan anhand von Enzymen zeigen, die aggressive Sauerstoff-Radikale neutralisieren. Eingeschlossen in Polymersome schleusten die Forscher die Enzyme in lebende Zellen ein und konnten beobachten, dass die Menge der Radikale dort tatsächlich sank. Palivan glaubt, dass solche künstlichen Zellorganellen neue Therapieformen eröffnen. Denn gesunde Zellen haben zwar ihre eigenen Radikalfänger, die Peroxisome. Arbeitet die Radikalabwehr jedoch nicht richtig, führt das zu schweren Stoffwechselkrankheiten.

Auch die Industrie profitiert

«Im Nachahmen der Natur sind wir immer noch Anfänger», sagt Brigitte Voit, wissenschaftliche Direktorin des Leibniz-Instituts für Polymerforschung in Dresden. Entscheidend sei, dass ein Wirkstoff seinen Zielort finde, damit er dort, und möglichst nur dort, wirken könne. Voit und ihren Mitarbeitern ist das mit Polymersomen gelungen, die mit dem Krebsmedikament Doxorubicin gefüllt waren und an der Oberfläche Folsäure-Moleküle trugen – denn Folsäure bindet bevorzugt an die Membranen von Krebszellen. Daraufhin hätten Krebszellen viermal mehr wirkstoffgefüllte Polymersome aufgenommen als gesunde Zellen, berichtet Voit.

Als Chemikerin geht es Voit jedoch um mehr als medizinische Anwendungen. Auch in der Industrie könnten die Polymersome gute Arbeit leisten, sagt sie – etwa bei der Produktion von Kunststoffen. Diese würden heute zum Teil in grossen Bioreaktoren erbrütet. Dafür wird das Erbgut von Bakterien so verändert, dass sie die gewünschte Substanz herstellen – beispielsweise Polyhydroxybuttersäure (PHB), die für biologisch abbaubare Folien verwendet wird. Allerdings muss man die gewonnene Buttersäure mit viel Aufwand von den Bakterien abtrennen und reinigen. Deshalb habe man bereits versucht, für die PHB-Synthese nicht Bakterien, sondern nur deren Enzyme zu nutzen, sagt Voit. Doch diese überstehen die Bedingungen im Reaktor oft nur für wenige Stunden. Würde man die Enzyme indes in Polymersome füllen, wären sie geschützt – und womöglich länger aktiv.

Das funktioniert allerdings nur dann, wenn chemische Substanzen die Hülle der Polymersome wohldosiert durchwandern können, um zum Enzym hinein- und nach erfolgter Reaktion wieder hinauszugelangen. Voits Mitarbeiter Jens Gaitzsch, der derzeit am University College London forscht, hat dafür einen Weg gefunden: Er verwendet Polymere, die sich abhängig vom Säuregrad ihrer Umgebung unterschiedlich fest miteinander verknüpfen. So könne er die Durchlässigkeit der Polymersome über den pH-Wert steuern, sagt Gaitzsch. Das sei für industrielle Prozesse ebenso wichtig wie für die Biologie. «Da das Innere von Krebszellen meist etwas saurer als die Umgebung ist, eignet sich das Verfahren auch, um dort Medikamente freizusetzen», erläutert Gaitzsch.

Ersatz für den Stoffwechsel

Noch einen Schritt weiter ging der niederländische Chemiker Jan van Hest: Er synthetisierte an der Radboud Universität Nijmegen Polymersome, in deren Innerem wiederum kleinere Polymersome umherschweben. Das sorgte vor zwei Jahren für Aufsehen, als es van Hest zusammen mit Sébastien Lecommandoux von der Université de Bordeaux zum ersten Mal gelang, eine sogenannte Reaktionskaskade in Polymersomen ablaufen zu lassen. Die Forscher hatten dazu verschiedene Substanzen in Polymersome eingebettet, die wiederum von einem grösseren Polymersom umschlossen wurden. In mehreren Zwischenschritten wander-

ten die Chemikalien von Plasticbläschen zu Plasticbläschen, bis das Produkt schliesslich fertig war.

Könnten solche verschachtelten Polymersome im Körper sogar Stoffwechselprozesse übernehmen? Schliesslich laufen auch in lebenden Zellen Reaktionen verteilt in mehreren Organellen ab, wobei Substanzen und Zwischenprodukte durch deren Membranen hindurch ausgetauscht werden. Vielleicht, sagt van Hest. Doch noch wisse keiner, wie lang der Weg dorthin noch sei.