

Magnete - von Mikroben gemacht

In der Medizin wären sie ein wichtiges Hilfsmittel: Magnetische Nanopartikel, wie sie magnetotaktische Bakterien produzieren. könnten etwa bei der Suche nach Tumoren helfen. Damien Faivre und seine Mitarbeiter am Potsdamer Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung untersuchen, wie die Mikroben arbeiten, um sich deren Raffinesse zunutze zu machen.

TEXT CHRISTIAN MEIER

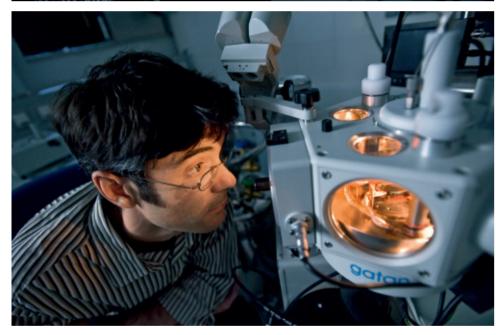
icht nur für Seefahrer früherer Zeiten war der Kompass ein unverzichtbares Mittel, um sicher das Ziel zu erreichen. Auch manche im Wasser lebenden Bakterien orientieren sich am Magnetfeld der Erde. Als inneren Kompass tragen sie eine Kette aus winzigen Nanopartikeln des magnetischen Minerals Magnetit in sich.

Diese Teilchen, die die Bakterien selbst herstellen, haben so einzigartige magnetische Eigenschaften, dass sie für die Medizintechnik und andere technische Anwendungen von großem Interesse sind. Allerdings weiß bislang nur die Natur, wie man sie herstellt. Der Chemiker Damien Faivre des Potsdamer Max-Planck-Instituts für Kolloidund Grenzflächenforschung will mit seinem siebenköpfigen Team das Geheimnis lüften. Wenn die Forscher verstehen, wie die Bakterien die Nanopartikel herstellen, dann, so ihre Hoffnung, kann ein Verfahren entwickelt werden, um die Teilchen zunächst im Reagenzglas und später in industriellem Maßstab zu fertigen.

1975 entdeckte der US-amerikanische Mikrobiologe Richard Blakemore, dass sich manche Wasserlebewesen am Magnetfeld der Erde orientieren, und gab ihnen einen entsprechenden Namen: magnetotaktische Bakterien. Sie suchen allerdings nicht den Weg nach Norden, sondern zum Grund des Gewässers, in dem sie leben. Die Magnetfeldlinien außerhalb Äguatornähe verlaufen nämlich nicht parallel zur Erdoberfläche, sondern neigen sich schräg nach unten. So führen sie die magnetotaktischen Bakterien zum Gewässergrund, wo Sedimente und Wasser sich vermischen. Dort finden die Tierchen die für ihre Ernährung idealen sauerstoffarmen Bedingungen. Die Schwerkraft können sie nicht zur vertikalen Orientierung nutzen, da sie ebenso schwer sind wie Wasser und ihr Gewicht daher nicht fühlen.

EIN KOMPASS FÜHRT BAKTERIEN ZUM GEWÄSSERGRUND

Ihren Kompass verdanken sie den Magnetosomen. Diese Organellen bestehen jeweils aus einem weniger als 100 Nanometer großen Magnetit-Teilchen (Fe₃O₄), das von einer Membran umhüllt wird, damit die Partikel nicht verklumpen. Rund 20 Magnetosome reihen sich entlang von Proteinfasern im



Bakterium zu Ketten auf. Sie wirken wie eine Kompassnadel und drehen sich in die Richtung des Erdmagnetfeldes, also ungefähr in Nord-Süd-Richtung. Da die Magnetosomen an den Proteinfasern im Bakterium fixiert sind, wird das ganze Tierchen mitgedreht. Wenn die Mikroben dann mit ihren Geißeln rudern, bewegen sie sich entlang der magnetischen Feldlinie wie auf einer Schiene zum Boden des Gewässers.

"Die Bakterien erzeugen perfekte magnetische Nanopartikel", sagt Faivre. Zum einen stellen die magnetotaktischen Bakterien die Partikel in einer

gleichbleibenden Größe her, was Techniker aufhorchen lassen dürfte. Denn eine einheitliche Partikelgröße ist für sie ein wichtiges Qualitätsmerkmal bei der Nanopartikelproduktion. "Die Bakterien können darüber hinaus auch die Form der Teilchen kontrollieren", sagt Faivre. Bestimmte Arten magnetotaktischer Mikroben stellen kugel-, andere Arten nadelförmige Nanoteilchen her. Erstaunlich dabei ist, dass iede Bakterienart ihre Partikel in einer einheitlichen Form herstellt. Kurzum: Bei der Synthese der Magnetit-Partikel verwirklichen die Bakterien eine perfekte interne Qualitätskontrolle.

Die Magnetit-Nanoteilchen besitzen für technische Anwendungen außerdem höchst interessante magnetische Eigenschaften. "Sie zeigen eine Remanenz und Koerzivität, die von künstlich hergestellten Kristallen nicht übertroffen werden können", sagt Faivre. Die beiden physikalischen Größen bedeuten, dass die Stoffe magnetisch hart sind, ihr permanenter Magnetismus also sehr stabil bleibt. Für viele technische Anwendungen ist das eine gewünschte Eigenschaft, etwa für magnetische Datenspeicher mit bislang ungekannter Speicherdichte.

MAGNETIT-TEILCHEN **ZUR SUCHE NACH TUMOREN**

Andere Anwendungen verlangen einheitliche magnetische Eigenschaften. Genau die bieten die magnetischen Nanopartikel der Bakterien dank ihrer einheitlichen Form und Größe. Künstlich hergestellte längliche Magnetpartikel könnten etwa als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomografie dienen. Gewebe, in denen sich solche Partikel befinden, würden auf dem Magnetresonanzbild dunkler erscheinen. Wenn es gelänge, die Magnetpartikel zu einem Tumor zu lenken, ließe sich dieser exakt und in einem frühen Stadium lokalisieren. Außerdem könnten die Partikel sicherstellen, dass Medikamente gezielt am Krankheitsherd wirken. Mit Magneten, die von außerhalb des Körpers angelegt werden, ließen sie sich dort festhalten. Der an die Partikel angelagerte Wirkstoff bliebe dann in dem Gewebe, in dem er gebraucht wird, statt durch den Blutstrom fortgespült zu werden.

Zwar lassen sich Magnetit-Teilchen bereits künstlich herstellen, die synthetischen Partikel enthalten jedoch anders als die biologischen ein wenig Sauerstoff. Das haben die Forscher um Damien Faivre herausgefunden, als sie die Kristallstruktur und chemische Zusammensetzung der magnetischen Nanopartikel mithilfe von Röntgenstrah-

lung aus der Berliner Synchrotronquelle

Bessy untersucht haben.

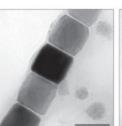
Auch in anderen Punkten hapert es bei der synthetischen Produktion der magnetischen Nanopartikel noch: "Bislang sind die verfügbaren chemischen Prozesse nicht in der Lage, magnetische Nanopartikel einheitlicher Größe und Form unter umweltfreundlichen Bedingungen herzustellen", sagt Faivre. Umweltfreundlich bedeutet in diesem Fall, dass sich die Teilchen bei Raumtemperatur, normalem Luftdruck und ohne schädliche Lösungsmittel produzieren lassen, statt unter den energieintensiven Bedingungen hohen Drucks und hoher Temperatur. Daher will der Chemiker nun verstehen, wie die Natur die gleichförmigen Magnetteilchen hinkriegt. "Die Natur strukturiert Materie bis ins kleinste Detail, das heißt hinunter bis zur kleinsten Einheit, dem Molekül", sagt Faivre. "Wir können von der Natur lernen, indem wir versuchen zu verstehen, wie natürliche Vorbilder komplexe physiko-chemische und biologische Phänomene beeinflussen", so der Forscher. "Sobald die biologischen Prozesse vollständig verstanden sind, könnten sie kopiert werden, um neuartige Materialien zu entwickeln."

Erste Erkenntnisse darüber, wie die Natur Magnetit-Nanopartikel herstellt, haben die Forscher bereits gewonnen. Die magnetotaktischen Bakterien kontrollieren das Wachstum der magnetischen Teilchen mit einem biologischen Prozess namens Biomineralisation, was so viel bedeutet wie biologisch gesteuertes Kristallwachstum. Etwa 20 bis 30 Proteine, sogenannte magnetosomale Proteine, sind für diese Kontrolle zuständig. Biologen wissen auch bereits,

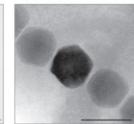


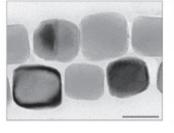
Genauer Blick auf einen Kompass: Damien Faivre führt eine Probe der magnetotaktischen Bakterien in ein Elektronenmikroskop ein und kontrolliert anschließend, ob sie richtig positioniert ist. Kompassnadeln nach Maß: Verschiedene Arten magnetotaktischer Bakterien produzieren jeweils

sehr präzise Magnetitpartikel von charakteristischer Form und Größe.

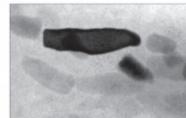












in welchen Abschnitten des Bakterien-Genoms die Erbinformation steht, die als Anleitung zur Herstellung der magnetosomalen Proteine dient.

REAGENZGLASTEST FÜR DIE WIRKUNG EINZELNER PROTEINE

Damien Faivre und sein Team wollen nun herausfinden, welche Rolle einzelne Proteine oder deren Komponenten bei der Biomineralisation spielen. Prinzipiell gibt es zwei Methoden, die ihnen dabei helfen können. Die erste besteht darin, sogenannte Deletionsmutanten zu erzeugen. Das sind Bakterien, in denen ein Gen deaktiviert wird. Das Genom dieser Deletionsmutanten ist bis auf dieses inaktive Gen identisch mit dem des Wildtyps. Indem sie die Unterschiede zwischen Bakterien, die das deaktivierte Gen tragen, und unveränderten Mikroben untersuchen, können Forscher etwas über die Rolle des abgeschalteten Gens lernen. Sie prüfen, ob die Deletionsmutante Magnetosome herstellt, und wenn ja, ob sie sie in der gleichen Größe und Form synthetisiert

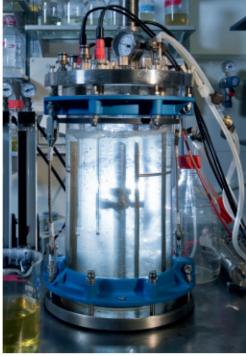
wie der Wildtyp. Zwar liefert diese Methode wertvolle Erkenntnisse. "Da magnetotaktische Bakterien aber sehr langsam wachsen, ist dieser In-vivo-Ansatz sehr langwierig", sagt Faivre. Es dauere bis zu zwei Jahre, um ein einziges Protein zu untersuchen.

Sein Team nutzt daher die effizientere zweite Methode, um die Aufgaben der magnetosomalen Proteine zu klären. Dabei wird das Gen des zu untersuchenden Proteins in das Genom des schnell wachsenden Bakteriums Escherichia coli eingebaut. Die Zellmaschinerie von E. coli, welche angeleitet durch die Erbinformation Proteine herstellt, wird außerdem dazu angeregt, das eingepflanzte magnetosomale Protein in besonders großen Mengen herzustellen. Die Forscher brauchen nämlich größere Mengen des Proteins, um im Reagenzglas die gleiche Protein-Konzentration zu erreichen, wie sie in dem viel kleineren magnetotaktischen Bakterium vorliegt.

Anschließend isolieren die Forscher die hergestellten Proteine und untersuchen ihre Wirksamkeit im Reagenzglas. Dazu mischen sie das Protein zusam-

72 MaxPlanckForschung 2 | 10





Janet Andert (links) füllt eine Kultur magnetotaktischer Bakterien in einen Fermenter (rechts in einer Detailaufnahme). Damit sich die Bakterien optimal vermehren, passt Antie Reinecke unterdessen die Bedingungen an

men mit Eisenverbindungen, welche wie das Magnetit zwei- und dreiwertiges Eisen enthalten, in eine Lösung und verändern langsam den pH-Wert, bis die Bestandteile der Lösung ausfallen und Magnetitpartikel entstehen. Das Protein beeinflusst bei diesem Prozess die Größe oder Form der sich bildenden Partikel. "Auf diese Weise lässt sich ein Protein innerhalb von drei bis vier Monaten untersuchen", sagt Faivre.

Von vornherein ist klar, dass nicht alle magnetosomalen Proteine gleich wichtig für die Herstellung der Magnetosome sind. Daher sammeln die Forscher schon vor der Untersuchung einzelner Proteine Informationen darüber, welche von ihnen wahrscheinlich entscheidend in die Biomineralisation eingreifen. Dieses Verfahren spart Zeit, da es unnötige Reagenzglas-Versuche erspart.

Für die Vorauswahl verwenden die Forscher zum einen Bioinformatik-Software. Diese erlaubt es ihnen, nach Gemeinsamkeiten zwischen Genen von verschiedenen magnetotaktischen Bakterien zu suchen. Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Bakterienarten weisen auf wichtige Gene und damit auf wichtige Proteine hin. Zum anderen nutzen die Forscher eine Methode namens Biokombinatorik. Dabei testen sie, welche Peptide – das sind gewissermaßen Bruchstücke von Proteinen – Kristallen verbinden. Solche Peptide erlauben einen unmittelbaren Kontakt zwischen Proteinen und magnetischen Partikeln. Sie könnten somit Bestandteile wichtiger magnetosomaler Proteine sein, zumindest spricht der direkte Kontakt zwischen Protein und magnetischem Teilchen für eine wichtige Funktion eines Eiweißes. Die Peptide werden anschließend in DNA-Sequenzen, also in die Sprache der Erbinformation, übersetzt. Nach diesen Sequenzen durchsucht ein Computerprogramm dann das Genom magnetotaktischer Bakterien, um die zugehörigen Proteine zu identifizieren.

EIN PROTEIN. DAS DIE PARTIKELGRÖSSE STEUERT

Bislang haben japanische und US-amerikanische Forscher die Rolle eines magnetosomalen Proteins bei der Synthese von Magnetitpartikeln im Innern von Magnetosomen geklärt. Es trägt den wenig einprägsamen Namen Mms6 und taucht nur bei magnetotaktischen Bakterien auf. Mms6 sitzt in der Membran, welche die Magnetitpartikel einhüllt. Die Forscher haben herausgefunden, dass es die Größe der magnetischen Nanopartikel mitbestimmt. Es ist bisher das einzige Protein, das die Größe von Magnetitpartisich mit der Oberfläche von Magnetit- keln entscheidend steuert. Dagegen

haben Forscher noch kein Protein identifiziert, das die Form der magnetischen Nanopartikel kontrolliert.

Bei der Untersuchung von Mms6 stießen die Forscher zudem auf ein bedeutsames Phänomen: Allein das aus 25 Aminosäuren bestehende Peptid an einem Ende des Proteins, also ein kleiner Teil von Mms6, wirkt sich auf die Größe der gebildeten Magnetitpartikel aus. Diese Tatsache sei von grundlegender Bedeutung, sagt Faivre. "Denn die künstliche Massenproduktion von Proteinen mithilfe von Wirtsorganismen ist limitiert, wohingegen sich synthetische Peptide praktisch in unbegrenzter Menge herstellen lassen."

Unterdessen geht die Suche nach den Proteinen, die bei der Bildung der magnetischen Nanopartikel mitmischen, weiter. "Bislang konnten 20 Proteinkandidaten in der Magnetosommembran des magnetotaktischen Bakteriums M. gryphiswaldense identifiziert werden, von denen man annimmt, dass sie besondere Effekte auf die Größe und Form von Magnetitkristallen haben", sagt Faivre.

Einige davon erforscht Faivres Team derzeit am Potsdamer Max-Planck-Institut. Außerdem untersuchen die Wissenschaftler, wie es die einzelnen Magnetosome schaffen, sich zu einer Kette aneinanderzulagern, sodass sich Teilchen für Teilchen jene winzige Kom-

passnadel aufbaut, welche den Bakterien den Weg zum Futter weist. Sie haben nachgewiesen, dass es sich beim Aufbau der Kette um ein komplexes Zusammenspiel von genetisch gesteuerten Prozessen und magnetischen Kräften handelt. Dazu verwendeten sie unter anderem eine "Ferromagnetische" und seine Mitarbeiter, dass sie alle Pro-Resonanz" genannte Methode, die der teine und eventuell andere biologische Kernspinresonanz ähnelt. Mit ihrer Hilfe lassen sich die magnetischen Eigenschaften von Festkörpern untersuchen. So kann die Methode etwa auf-

zeigen, ob die Magnetisierung eines Kristalls eine Vorzugsrichtung aufweist. Mit der Methode lassen sich sowohl die einzelnen Magnetit-Nanopartikel untersuchen als auch die Ketten, die sie miteinander bilden.

Durch ihre Forschung hoffen Faivre Komponenten, Lipide genannt, finden werden, welche die Biomineralisation der Magnetitpartikel steuern. Entscheidend ist, dass sie die verschiedenen Rollen verstehen, welche die Proteine bei der Synthese der Partikel spielen. "Dann wäre es möglich, quasi auf Bestellung magnetische Nanopartikel mit 20, 50 oder 100 Nanometer Durchmesser und bestimmter Form, etwa rund oder nadelförmig, herzustellen", sagt der Chemiker. Dazu würde man dann nur die dafür nötigen Proteine wie aus einem Baukasten entnehmen müssen. Bislang ist das nur ein Traum, aber die ersten Schritte dahin haben die Potsdamer Forscher gemacht. ◀

GLOSSAR

Magnetosom

Von einer Membran umhülltes Magnetit-Teilchen. Die Partikel sind weniger als 100 Nanometer aroß: verschiedene magnetotaktische Bakterien stellen sie in unterschiedlichen aber ieweils charakteristischen Größen und Formen her.

Magnetotaxis Fähigkeit man-

cher Lebewesen sich am Magnetfeld der Erde zu orientieren.

Magnetresonanztomografie

Das Verfahren (auch Kernspintomografie genannt) beruht darauf, dass manche Atome wie etwa Wasserstoff ein magnetisches Moment besitzen. Ihr Verhalten in einem magnetischen Feld hängt von dem Gewebe ab, in dem sie sitzen. So lassen sich unterschiedliche Gewebearten identifizieren. Geeignete magnetische Substanzen verstärken die Kontraste zwischen ihnen.

Biomineralisation

Organismen stellen anorganische Minerale und Verbundwerkstoffe aus anorganischen und organischen Substanzen in sehr präziser Weise her, indem sie deren Entstehung biochemisch kontrollieren. Prominente Beispiele sind neben den Kristallen der Magnetosomen Perlmutt oder das Siliziumdioxid-Skelett von Kieselalgen.

74 MaxPlanckForschung 2 | 10 2 | 10 MaxPlanckForschung 75