

Tilman Schäffer: Biologie und Medizin – physikalisch betrachtet

Tilman Schäffer schlägt an der Universität Tübingen die Brücke zwischen Physik und Biologie sowie Medizin. Sein Spezialgebiet sind innovative mikroskopische Detektionsverfahren wie die Rasterkraftmikroskopie. Zu Schäffers Metier gehören neben der Anwendung die Methodenentwicklung und der Instrumentenbau.

Prof. Dr. Tilman Schäffers Wissensdurst kennt keine Fachgrenzen. Das brachte ihn schon zu Zeiten seines Master-Studiums in Santa Barbara, USA, in Kontakt mit Biologen und einem schillernden Untersuchungsobjekt: Die kalifornische Gruppe erforschte den komplexen Aufbau der Perlmutterchalen von Abalone-Schnecken. Schäffer begann eine Kooperation mit den Biologen und promovierte 1998 über die Biomineralisation von Abalone-Perlmutter. „Damals war interdisziplinäres Arbeiten noch nicht so selbstverständlich wie heute. Neben der Fragestellung selbst war es für mich sehr interessant, die Vorstellungen, Bilder und Begriffe der Biologie kennenzulernen. Für den Laien ist das zunächst recht anspruchsvoll, aber mit einigem Willen und Mühe von beiden Seiten kann man es schaffen, zusammenzuarbeiten“, erinnert sich Schäffer an seine ersten Schritte in Richtung Life Sciences.

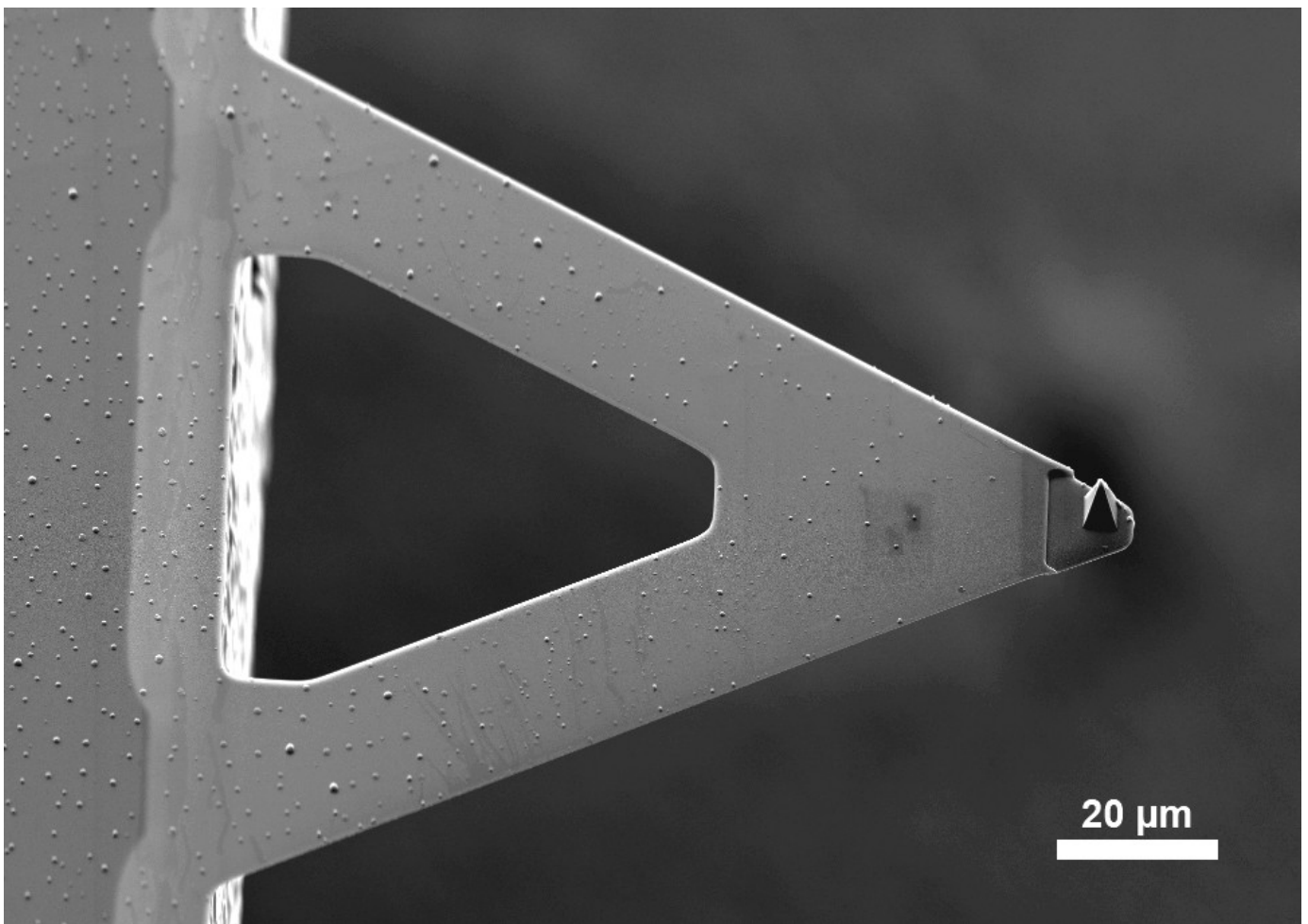
Besonders spannend fand er die hohe Bruchzähigkeit des Perlmutter, eine physikalische Eigenschaft, die dem Tier extremen Schutz verleiht. „Die Schale besteht zu 97 Prozent aus Kalziumkarbonat in Form von Kalzit und Aragonit, und nur zu drei Prozent aus organischem Material. Das Perlmutter wird lagenweise aufgebaut, bei den von uns untersuchten Spezies in Form von Pyramiden. Sie wachsen lateral, bis sie miteinander verwachsen, wobei sich zwischen den Lagen jeweils eine 50 Nanometer dicke organische Schicht befindet“, erklärt Schäffer. Das Team wollte herausfinden, woher die jeweils neue Lage „weiß“, in welcher kristallinen Orientierung sie wachsen muss. „Wir haben einen Mechanismus aufgedeckt, der auf dem Wachstum von Mineralbrücken basiert, die die organische Schicht durch Poren durchdringen und in die nächste Lage reichen“, so Schäffer. Mit seinen Methoden aus der Physik, vor allem mithilfe der Rasterkraftmikroskopie AFM (Atomic Force Microscopy) konnte er entscheidende Ergebnisse dazu beisteuern. Mithilfe der AFM fand das Team auch heraus, wo die Bruchzähigkeit der Schneckenchalen herrührt. „Die einzelnen Moleküle können sich entfalten, so wie aufziehbare Knoten an einer Schnur, und sie können sich wieder falten. Der Prozess ist also reversibel. Es handelt sich um eine zähe Bindung, die zwar sehr stabil ist, aber eben nicht in der Art einer kovalenten Bindung“, erklärt Schäffer.

Mit Nanotastfingern Strukturen aufdecken



Prof. Dr. Tilman Schaeffer stellt mikroskopische Hightech-Verfahren in den Dienst der Life Sciences.
© privat

Seit diesen Arbeiten erforscht Schäffer mit physikalischen Methoden die Mechanik und Dynamik von Biomolekülen. Dabei kommt es ihm nie allein auf die Forschungsergebnisse an, sondern auch darauf, neue Methoden zu entwickeln, alte zu verbessern und neue Anwendungen zu finden. „Für mich ist die



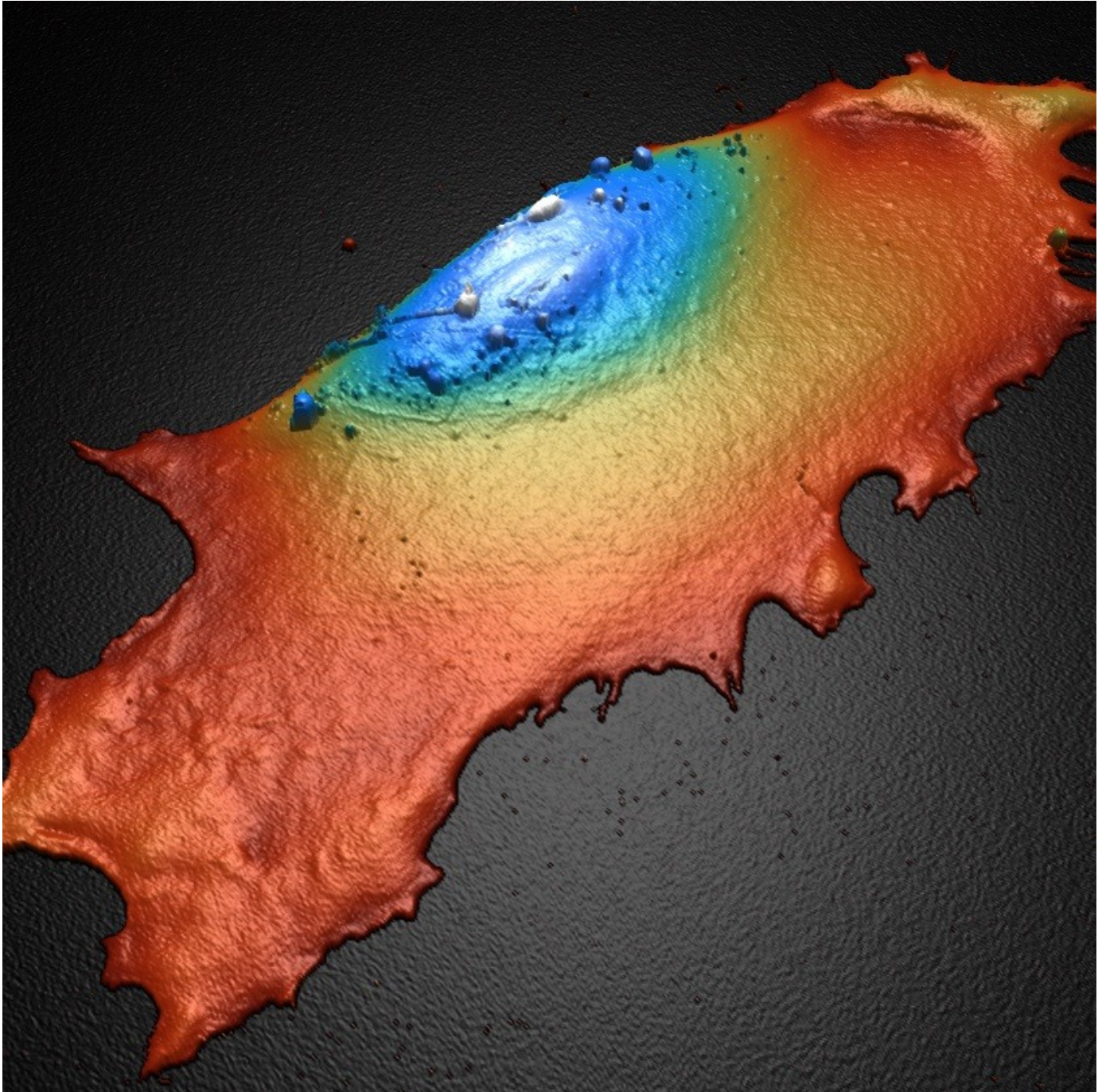
Eines von Schäffers bevorzugten Untersuchungsgeräten ist das Rasterkraftmikroskop (AFM). Es verfügt über Tastspitzen, die auf einem flexiblen Federbalken befestigt sind.

© Braunsman

Methodenentwicklung ein sehr kreativer Prozess, an dem ich viel Spaß hatte und habe. Die Biologie gibt mir die praktischen Anwendungen, was natürlich sehr praktisch ist“, schmunzelt Schäffer. Die AFM hat es ihm besonders angetan, weil die Technik so vielseitige Möglichkeiten bietet. Das Mikroskop verfügt über winzige Tastspitzen im Nanometerbereich, die an flexiblen Federbalken befestigt sind. Damit können sogar einzelne Moleküle in Nanometerauflösung detektiert werden, und zwar zerstörungsfrei. „Wir können die Technologie sowohl in Luft, als auch im Vakuum und in Flüssigkeiten anwenden. Außerdem können wir damit Proben nativ messen, wir müssen sie zum Beispiel weder färben noch trocknen. Mit der AFM können wir auch lebende Zellen in hoher Auflösung abbilden“, so Schäffer zu den Vorzügen seines Arbeitsgerätes.

Zurück in Deutschland ging er 1999 in die Abteilung Molekulare Biologie des Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie in Göttingen. Als Gruppenleiter für AFM untersuchte er hier dynamische Protein-DNA-Wechselwirkungen. Ein Schwerpunkt war die Bindung von p53 an die DNA. Als Tausendsassa unter den Proteinen ist p53 als regulatorischer Faktor an vielen Prozessen in der Zelle beteiligt, an der Gentranskription ebenso wie an der Apoptose und der Tumorsuppression. An der lückenlosen Aufklärung der Proteinfunktion sind Forscher und Kliniker also entsprechend interessiert. „Wir haben den p53-DNA-Komplex im Zeitraffer aufgenommen, um zu untersuchen, wie das Protein seine Bindungsstelle an der DNA findet. Wir haben erstmals visualisiert, wie das Protein an die DNA bindet. Daraus entstand ein Zweiphasen-Modell, bei dem p53 entlang der DNA diffundiert, bis es eine passende Bindungssequenz gefunden hat. Wenn die DNA-bindende Region mutiert ist, kann p53 nicht mehr als Transkriptionsfaktor fungieren und verliert seine Funktion als Tumorsuppressorprotein“, so Schäffer.

Immer auch die Lehre im Blick



Auf diese Weise lassen sich Zellen mithilfe der Scanning Ion Conductance Microscopy, SICM, darstellen.

© Seifert

So spannend er diese Forschung fand, fehlte ihm in Göttingen doch ein ganz entscheidender Aspekt in seiner Arbeit: die Lehre. „Ich habe schon als Schüler viel Nachhilfe gegeben und in den USA freiwillig und ohne Bezahlung neben meiner Forschung auch Unterstützungskurse gegeben“, sagt Schäffer. Ein Angebot der Universität Münster kam ihm in beiderlei Hinsicht sehr gelegen: Schäffer forschte und lehrte hier im Rahmen der Forschungsdozentur „Nanotechnologische Methoden in der Hirnforschung“ des Stifterverbands für die Deutsche Wissenschaft bis 2007. In Münster machte er neben der Biologie auch die Medizin zu seinem Gebiet. „Wir haben die AFM so weiterentwickelt, dass wir die mechanischen Eigenschaften von myelinisierten Nervenfasern bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen wie CMT, der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, untersuchen konnten. Das diente dazu, Möglichkeiten für eine Frühdiagnostik zu eruieren. In einem In-vitro-Modell

haben wir auch die Blut-Hirn-Schranke mithilfe der AFM untersucht. Hier war die Fragestellung, wie sich die mechanischen Eigenschaften der einlagigen Zellschicht durch Medikamente wie Hydrocortison ändern“, erzählt Schäffer.

Nachdem er sich in Münster habilitiert hatte, hielt er für den nächsten Karriereschritt nach einer Professur Ausschau, was ihn schließlich nach Erlangen führte. Als Professor für angewandte Physik konnte er hier seine lebenswissenschaftlich orientierten Arbeiten fortsetzen und ein eigenes Lehrprogramm aufstellen. Parallel hat er sich hier wieder intensiv mit der Entwicklung von Methoden und Instrumenten befasst. „Wir haben auch selbst Instrumente gebaut, inklusive aller Bestandteile von der Elektronik über die Hardware bis zur Software. Das scheint zunächst vielleicht eine etwas undankbare Aufgabe zu sein, gibt uns jedoch ein tieferes Verständnis der Technologie und hilft uns dadurch bei allen Weiterentwicklungen“, so Schäffer. Auf der Anwendungsseite kooperierte er in Erlangen mit Mikrobiologen und Medizinern. „Wir haben zum Beispiel die Ultrastruktur von Diphtherie-Bakterien untersucht, ihre Morphologie aufgelöst, um Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen zu finden. Bei den Bakterien-Pili, die bei der Invasion in die Wirtszelle eine Rolle spielen, haben wir mithilfe der AFM die Steifigkeit und andere mechanische Eigenschaften charakterisiert“, so Schäffer.

Arbeiten am lebenden Objekt – auf Molekülniveau, in Echtzeit, berührungsfrei

Die Vielseitigkeit seiner Interessen und Erfahrungen, kombiniert mit der Vielseitigkeit seiner Untersuchungsmethoden, führten Schäffer schließlich nach Tübingen, als Professor für Physik und Medizintechnik. In der Medizintechnik bringt er sich methodisch zum Beispiel dadurch ein, dass er die Zellmechanik hochskalieren will auf die Gewebe- und Organebene. Dafür nutzt er neben der AFM auch die Scanning Ion Conductance Microscopy SICM. „Das ist eine relativ neue Methode, die bisher nur wenige Gruppen weltweit anwenden können. Die Technik basiert auf Pipetten, die bis zu hundertmal feiner als Patch-Clamp-Pipetten sind. Zurzeit erreichen wir eine Öffnungsweite von 15 Nanometern, wobei sich diese Grenze wohl noch weiter nach unten verschieben lässt“, so Schäffer. Die Pipette scannt eine Oberfläche berührungsfrei ab, indem der Strom gemessen wird, der zwischen der Öffnung und der Oberfläche fließt und der von diesem Abstand abhängt. „Damit können wir lebende Zellen über Stunden hinweg nichtinvasiv und hochauflösend abbilden“, so Schäffer. Damit liefert er neue, faszinierende Einblicke in die Oberflächenstruktur der Zelle. Kombiniert mit der Fluoreszenzmikroskopie lassen sich daraus zum Beispiel diagnostische Anwendungen in der Medizin ableiten. Schäffer arbeitet bereits an einem Projekt, um über die Messung der mechanischen Eigenschaften der Zelle zu bestimmen, ob es sich um eine Tumorzelle handelt oder nicht. Um die Technik in dieser Richtung weiterzuentwickeln, unterhält Schäffers Labor eigene Zellkulturen – ein Bereich, in dem er und sein Team sich ebenfalls eingearbeitet haben.

Auch in Tübingen engagiert sich Schäffer mit Leidenschaft in der Lehre. Er wirkte bereits beim Bachelor Medizintechnik mit und ist intensiv am Aufbau des kommenden Masterstudienganges Biomedical Technologies beteiligt. „Ich bin sehr daran interessiert, dass die Physik hier einen Teil der Methoden bildet und dass wir unsere Denkweise in das Studium mit einbringen“, sagt Schäffer. Daneben hält er diverse Vorlesungen quer durch alle Studiengänge, die mit Life Sciences zu tun haben, und wird in Zukunft auch verstärkt Spezialveranstaltungen für höhere Semester anbieten.

29.10.2012
leh (19.10.2012)
BioRegio STERN
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Universität Tübingen
Institut für Angewandte Physik
Auf der Morgenstelle 10
72076 Tübingen
Tel.: 07071/ 29 - 76 030
E-Mail: t.schaeffer(at)uni-tuebingen.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Medizintechnik - Technik für die Gesundheit

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

