

Weltraumbiologie: Das Verhalten der Zellen in Mikrogravität

Augusto Cogoli, ETH Zürich

Schon 1981, als Gagarin zum ersten bemannten Raumflug startete, wurden Behälter mit *E. coli*-Bakterien an Bord des Raumschiffes Vostock 1 geladen. Seitdem sind zahlreiche biologische Experimente in bemannten und unbemannten Satelliten durchgeführt worden. Aber erst mit der Inbetriebnahme der wiederverwendbaren Raumfähre Space Shuttle und des in ihrem Laderaum mitgeführten Spacelabs kann ein systematisches Forschungsprogramm über das Verhalten der Lebewesen unter Mikrogravitätsbedingungen¹ seinen Anlauf nehmen.

Der Begriff Weltraumbiologie beinhaltet Untersuchungen an zahlreichen verschiedenen Lebewesen wie Säugern, Fischen, Reptilien, Pflanzen, Bakterien, tierischen und menschlichen Zellen. Da aber eine umfassende Beschreibung den Rahmen dieses Berichtes sprengen würde, werde ich mich auf das Gebiet, das wir am Laboratorium für Biochemie der ETH-Zürich bearbeiten, nämlich das Verhalten der Zellen in der Mikrogravität, beschränken.

Die natürliche Umgebung einer Zelle kann das zirkulierende Blut sein, wie z. B. für einen Lymphozyten, oder ein Teich für den Einzeller *Paramecium* oder der Waldboden für den Schleimpilz *Physarum*. Ein Kulturmedium liefert alle Nährstoffe, die pH-Bedingungen und die Sauerstoffzufuhr, die für das Überleben von Zellen in einem Kulturgefäß in unserem Laboratorium benötigt werden. Zusätzlich werden Zellen im allgemeinen bei kontrollierten Temperaturbedingungen gehalten, die jedoch je nach Organismus variieren können – von Zimmertemperatur bis 37 °C, der Temperatur des menschlichen Körpers. Jede Veränderung der Umgebungsbedingungen, wie der Temperatur, des Druckes, der Konzentration der Elektrolyte, der Gaszusammensetzung und Beleuchtung, führt zu einer Anpassungsreaktion der Zelle an die neue Umgebung.

Manchmal ist die Veränderung so drastisch, dass sie für die Zelle tödlich ist. So werden z. B. die meisten Zellen und Mikroorganismen nur wenige Minuten bei einer Temperatur von 50 °C überleben. Die Schwerkraft der Erde ist – im Gegensatz zu den meisten, wenn nicht allen anderen Umgebungsparametern – während der Entwicklung des Lebens in den letzten Millionen von Jahren konstant geblieben. Es ist deshalb zu erwarten, dass jede Veränderung der g-Umgebung, sei es eine Verschiebung zu hyper-g, sei es zu mikro-g, zu einer Änderung der zellulären Funktionen führt.

Wie können Zellen die Schwerkraft wahrnehmen? Eine ganz einfache Beobachtung ist diejenige, dass sich Zellen in Kultur, die durch leichtes Schütteln aufgewirbelt worden waren, innerhalb weniger Minuten wieder auf dem Flaschenboden absetzen. Das gilt natürlich nur für Zellen, die keine eigenen spezialisierten Bewegungsorganellen, wie Cilien oder Flagellen, besitzen. Dies zeigt bereits, dass die Schwerkraft einen Effekt auf die Zellen ausübt, nämlich das Absetzen, das durch ihre eigene Masse bewirkt wird. Die Natur könnte jedoch viel raffiniertere, noch unbekannte Strukturen für das Wahrnehmen der Schwerkraft entwickelt haben, wie z. B. die Statolithen – Organellen –, die in den Wurzelzellen (Statocysten) vieler Pflanzen vorhanden sind und das senkrechte Wachstum entgegen dem g-Vektor kontrollieren.

Ein anderer wichtiger Aspekt ist die Frage, ob die biologische Uhr einer Zelle durch die ausserirdische Umgebung verändert wird. Nicht nur Tiere und Menschen, sondern auch Mikroorganismen sind empfindlich auf den Tag/Nacht-Rhythmus (Zirkadischer Rhythmus), der auf unserem Planeten ein 24-Stunden-Rhythmus ist. Im Weltraum ist der Tag/Nacht-Rhythmus beträchtlich verändert. Dies bewirkt, dass der zirkadische Rhythmus eines Organismus, dessen biologische Uhr nur auf einem äusseren Tag/Nacht-Zeitgeber basiert, im Weltraum beträchtlich

¹ In Fachkreisen wurde vereinbart, den Ausdruck Mikrogravität anstatt Schwerelosigkeit zu verwenden, da an Bord der Raumfähre immer noch eine Beschleunigung von $10^{-3} \times g$ und nicht absolute $0 \times g$ Bedingungen herrschen.

verändert sein wird. Ist jedoch die biologische Uhr durch einen inneren Zeitgeber – d. h. eine physiologische Uhr, die in der Zelle eingebaut ist – kontrolliert, so sollte der zirkadiane Rhythmus dieses Organismus durch einen Raumflug nicht betroffen werden. Die Frage, ob biologische Uhren auf inneren oder äusseren Zeitgebern basieren, ist immer noch offen und verwirrt viele Forscher.

Da die kosmische Strahlung ein wichtiger Bestandteil der Weltraumumgebung ist, kann sie bei der Durchführung von biologischen Mikrogravität-orientierten Experimenten nicht vernachlässigt werden. Deshalb wird die Stärke der kosmischen Strahlung während allen Raumflügen mit Dosimetern aufgezeichnet.

Auf Grund der Resultate früherer Experimente im Weltraum bei Mikro-g-Bedingungen und auf der Erde bei simulierten tiefen g-Werten im Klinostaten (eine Apparatur, in welcher der g-Vektor durch Rotation kompensiert wird) sowie bei hohen g-Zahlen in der Zentrifuge haben wir eine Hypothese vorgeschlagen, die in einigen zukünftigen Spacelab-Experimenten überprüft werden wird.

Die Hypothese besagt, dass tiefe g-Werte die Proliferation von Zellen wie Lymphozyten, die sich nicht entgegen dem g-Vektor bewegen können, erniedrigt, während dies durch hohe g-Werte erhöht wird.

Wir konnten zeigen, dass die Aktivierung der Lymphozyten durch mitogene Stoffe *in-vitro* bei 10×g höher ist als bei 1×g. Dagegen war die Aktivierung unter Mikrogravitätsbedingungen im Spacelab I um über 90% reduziert. Das Umgekehrte scheint für Organismen wie *Paramecium*, die aktiv gegen die Schwerkraft schwimmen, zuzutreffen.

Im weiteren wurde eine Korrelation zwischen Zellform und Proliferation gefunden. Wird eine Zelle dazu gebracht, eine runde Form anzunehmen (die wahrscheinlichste Form bei Mikrogravität), so ist die Proliferation minimal. Wird jedoch die gleiche Zelle durch Anhaften am Boden einer Kulturflasche flach (eine Gestalt, die bei hohen g-Werten am wahrscheinlichsten ist), so ist die Proliferation am grössten.

Welches sind die Strukturen, die auf Schwerkraft oder Mikrogravität empfindlich sind? Eine Antwort ist nicht leicht, da sowohl Zellmembranen als auch Ribosomen, Nukleoli und Centromere die Schwerkraft wahrnehmen können. Cytoplasmatische Strömungen und in der Folge die Verteilung der intrazellulären Komponenten können durch veränderte g-Bedingungen verändert sein.

Wichtige zellbiologische Experimente werden im Herbst 1985 an Bord der Deutschen Space-lab D 1-Mission durchgeführt werden. An Bord wird auch eine von den ESA-Mitgliedstaaten (darunter die Schweiz) finanzierte Apparatur für biologische Experimente, das Biorack, mitgeführt werden.

Die im Biorack fliegenden Organismen unterscheiden sich sehr stark in Grösse und Eigenschaften voneinander. Die Ausmasse erstrecken sich über wenige μm , wie beim Bakterium *E. coli* (Exp. 07/I, Ciferri, Pavia, und 58/F, Tixador, Toulouse) und *Bacillus subtilis* (28/D, Mennigmann, Frankfurt), bis 10–20 μm , wie bei den Lymphozyten (32/CH und 33/CH, Cogoli, Zürich), Plasmacytoma-Zellen (48/F, Bouteille, Paris) und der Alge *Clamydomonas* (27/D, Mergenhagen, Hamburg), bis 250 μm , wie bei der Protozoe *Paramecium* (21/F, Planel, Toulouse), und bis zu einigen Zentimetern, wie beim Schleimpilz *Physarum polycephalum* (16/D, Sobick, Bonn). Die vorgesehenen Messungen und Beobachtungen hängen von den Eigenschaften des zu untersuchenden Organismus ab. So ermöglicht die Grösse von *Physarum* z. B. die Beobachtung von cytoplasmatischen Strömungen – d. h. Bewegungen von Flüssigkeiten innerhalb der Zelle – während des Fluges mit Hilfe eines einfachen Mikroskopes. Die Lichtempfindlichkeit von *Clamydomonas* wird ausgenutzt, um mit einer genialen Methode den zirkadianen Rhythmus zu testen. *E. coli* wird bei zwei verschiedenen Experimenten eingesetzt. Bei einem wird die Wirkung von Antibiotika im Weltraum untersucht, eine wichtige biomedizinische Studie, beim andern der Transport von genetischem Material durch die Zellmembran, ein sehr interessantes Thema in Zusammenhang mit der Genmanipulation. Menschliche Lymphozyten und *Paramecium* sind ebenfalls Weltraumveteranen, da sie bereits im Spacelab und in den sowjetischen Weltraumstationen Salyut 6 und 7 kultiviert wurden. Der Lebenszyklus von *Bacillus subtilis* bietet ein interessantes Modell für das Studium der Zelldifferenzierung. Plasmacytomazellen eignen sich für morphologische Stu-

dien am Elektronenmikroskop. Zellproliferation, Differenzierung und Morphologie sind die wichtigsten Parameter, die von fast allen Experimentatoren analysiert werden. Die Mehrheit der Daten wird nach dem Flug im «irdischen» Laboratorium ausgewertet.

Ein ehrgeiziges Ziel ist für viele von uns Experimentatoren die Identifizierung eines «Gravitationsrezeptors» in der Zelle.

Die Experimente im Biorack werden nicht nur eine Antwort auf einige grundlegende Fragen über den Einfluss der Schwerkraft auf biologische Systeme (Grundlagenforschung) erlauben, sondern auch einen entscheidenden Anstoss für das «Bioprocessing» im Weltraum (angewandte Forschung), eine neue Forschungsrichtung von zunehmender Wichtigkeit, geben. In der Tat wird die Entwicklung neuer Technologien, geeigneter Ausrüstung und das Wissen über die Anpassung von Zellen an die Mikrogravität in naher Zukunft für die Herstellung von pharmazeutisch wichtigen Substanzen ausgenützt werden können. Als Beispiel sei die in den USA entwickelte raffinierte Elektrophoreseapparatur erwähnt, die bereits einige Male im Space Shuttle geflogen worden ist.

In einem an Bord von Challenger 1983 durchgeführten Experiment (in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der NASA) konnten wir zeigen, dass adhärierende Zellen auch in Mikrogravität sehr gut an Mikrocarriers haften und überleben können. Das ist auch ein wichtiger Beitrag zur Entwicklung biotechnologischer Verfahren im Weltraum.

Ungarische und sowjetische Wissenschaftler haben berichtet, dass menschliche Lymphozyten *in-vitro* 5mal mehr Interferon im Weltraum (an Bord der Salyut 6-Station) produzieren als auf der Erde.

Es ist von grosser Wichtigkeit, dass europäische Wissenschaftler an diesem herausfordernden «Abenteuer» beteiligt sein werden.