

Die Moleküle des Lebens in ihrer natürlichen Umgebung untersuchen

Das Swiss Nanoscience Institut (SNI) unterstützt seit Mai 2015 Professor Jan Pieter Abrahams, der an der Universität Basel lehrt und in Basel sowie am Paul Scherrer Institut (PSI) forscht. Er kam im Mai 2015 von der Universität Leiden in die Nordwestschweiz. Er schätzt hier die kollegiale Umgebung, die hervorragende Ausstattung mit exzellenten Mikroskopen und die langfristig angelegten Forschungsstrategien an seinen neuen Wirkungsorten in Basel und Villigen. Ziel seiner Forschung ist es, die räumliche Struktur grosser Moleküle in ihrer natürlichen Umgebung zu analysieren. Um diesen herausfordernden Ansatz zu verfolgen hat er bereits erfolgreich ein Argovia-Projekt und eine Promotionsstelle im Rahmen der SNI-Doktorandenschule beantragt.

Räumliche Anordnung im Raum ist entscheidend

Grosse Moleküle wie Proteine sind lebenswichtig für unsere Zellen. Sie sind verantwortlich für elementare Prozesse wie Transport von Sauerstoff und Abwehr von Krankheitserregern. Sie spielen eine wichtige Rolle beim Stoffumsatz und der Bewegung und geben den Zellen ihre Struktur. Für die Funktion der Proteine spielt vor allem auch ihre räumliche Struktur eine entscheidende Rolle. Es ist allerdings bislang nicht möglich diesen hochkomplexen dreidimensionalen Aufbau von Proteinen in ihrer natürlichen Umgebung zu untersuchen. Heute zur Verfügung stehende Methoden verlangen eine aufwendige Aufarbeitung der Proben, die zu einer Beeinflussung der Struktur führen kann. So wird die dreidimensionale Anordnung von Proteinen bisher oft analysiert, wenn sie als Kristall vorliegen. In ihrer natürlichen Umgebung in den Zellen kristallisieren Proteine jedoch meist nicht. In den Zellen arbeiten die meisten Proteine mit verschiedenen anderen Proteinen zusammen. Daher kann es schwierig sein ihre biologische Aktivität völlig zu ergründen, wenn sie nur als extrahiertes Molekül untersucht werden.

Schritt für Schritt zu einer neuen Methode



Jan Pieter Abrahams erforscht die Moleküle des Lebens.

Jan Pieter Abrahams Ziel ist es nun, die molekulare und atomare Struktur von Proteinen und anderen grossen Molekülen zu analysieren, ohne sie wesentlich zu beeinflussen und zu verändern. «Ich möchte die Moleküle des Lebens in ihrem natürlichen Zustand in ihrer natürlichen Umgebung in atomarem Detail untersuchen und so ihre Funktionsweise und ihre Interaktionen besser verstehen lernen», fasst Jan Pieter Abrahams seine Vision zusammen. Noch gibt es dazu jedoch keine geeignete Methode. An der Universität Basel und am PSI findet Jan Pieter Abrahams aber ideale Bedingungen, um solch eine innovative Methode und die dazu notwendigen Geräte Schritt für Schritt zu entwickeln.

Elektronen schaden weniger als Licht und Röntgenstrahlen

Zunächst arbeiten Abrahams und sein Team noch mit Proteinkristallen. Erst wenn sie deren Struktur problemlos untersuchen können, werden sie sich natürlichen Proben zuwenden. Für ihre Analyse nutzen die Forschenden Elektronenstrahlen, da diese weit weniger Schäden an den Proben verursachen als Röntgenstrahlen und sichtbares Licht nicht geeignet ist. Die Wissenschaftler gebrauchen die hochenergetischen Elektronen jedoch nicht, um damit Bilder herzustellen wie bei einem klassischen Elektronenmikroskop. Stattdessen untersuchen sie die Elektronenbeugung, die durch die Probe verursacht wird. Elektronen besitzen nämlich Welleneigenschaften und verhalten sich ähnlich wie Lichtwellen beim Auftreffen auf ein Hindernis. Bei der Untersuchung von Molekülen führt dies zu einem spezifischen Beugungsbild, das Rückschlüsse über die Anordnung der Atome

in der Probe erlaubt. Da für diese Analyse hundertmal weniger Elektronen gebraucht werden als für ein Elektronenbild, wird die Probe auch deutlich weniger geschädigt. Jan Pieter Abrahams kann für diese Analysen auf die hervorragenden Elektronenmikroskope am C-CINA des Biozentrums zurückgreifen und Hunderte von Untersuchungen an einer Probe durchführen, ohne dass grosse Schäden an den Proben auftreten. Im Augenblick beschäftigt ihn noch das Problem, dass zwar die Intensitätsverteilung der gebeugten Elektronenwelle nicht aber deren Phase erfasst werden kann. Mit seinem Team hat er jedoch bereits Lösungen gefunden und ist dabei diese zu veröffentlichen.

Im Nano-Argovia-Programm zu besserem Detektor

Wichtig für die erfolgreiche Anwendung der Elektronenbeugung zur Analyse grosser Moleküle sind ebenfalls bessere Detektoren. Abrahams hat dazu zusammen mit Tim Grüne vom Paul Scherrer Institut am 1. Januar 2016 ein Argovia-Projekt gestartet. Gemeinsam mit Kollegen vom C-CINA, dem PSI und der Schweizer Firma Dectris möchte das Team einen von Dectris entwickelten Detektor modifizieren und in ein Elektronenmikroskop integrieren. Abrahams erhofft sich dank dieses neuen Detektors eine bessere Auflösung und damit eine genauere Berechnung der atomaren und molekularen Struktur zu erzielen.

Neues Mikroskop mit strukturierten Elektronenwellen

In einem weiteren Schritt möchte Abrahams dann ein komplett neues Mikroskop entwickeln. Dieses wird dann keine Bilder der Probe mehr machen können, wie ein herkömmliches Elektronenmikroskop, sondern einzig für die Analyse der Elektronenstrahlbeugung eingesetzt werden. «Dieses Mikroskop wird weniger kompliziert sein, aber für unsere Anwendung genauere Informationen liefern», kommentiert Abrahams seine Pläne. Im Jahr 2016 startet dazu ein von ihm zusammen mit Dr. Soichiro Tsujino (PSI) beantragtes Projekt der SNI-Doktorandenschule. Im Rahmen dieser Doktorarbeit soll ein programmierbares Gerät entwickelt werden, bei dem der Elektronenstrahl nicht mehr in einer einfachen Welle generiert wird, sondern selbst bereits eine Struktur besitzt. Die Elektronenbeugung der einfachen Welle unterscheidet sich von der Beugung, die die strukturierte Welle erfährt. Die Wissenschaftler erhalten so zusätzliche Informationen über die Lage der Atome im Molekül. «Ich denke, dass wir in 1–2 Jahren zeigen können, dass dieses Konzept prinzipiell funktioniert», schätzt Abrahams den Zeitrahmen ab. «Bis wir das neue Mikroskop dann wirklich vor uns haben, wird es noch länger dauern.»

Guter Start in der Schweiz

Jan Pieter Abrahams hat erst im Mai 2015 begonnen am Biozentrum der Universität Basel zu arbeiten und führt seit Januar 2016 das Laboratory of Biomolecular Research am PSI. Doch schon jetzt hat er sich bestens eingearbeitet und zwei SNI-Projekte gestartet. «Ich schätze hier die hervorragende Ausstattung und die kollegiale Zusammenarbeit über verschiedene Departement hinweg», antwortet er auf die Frage nach den Erfahrungen der ersten Monate. «Das akademische Klima in Basel und auch am PSI ist bestens. Ich schätze es sehr, wie hier langfristig in die Forschung investiert wird und Grundlagenwissenschaften mit Ingenieurwissenschaften, Biologie und Physik und neueste Technologien kombiniert werden, um so die Forschung voranzutreiben.»