

Erkenntnisse für Anwendungen nutzen

SNI-Wissenschaftler fokussieren sich auf Nanoporen

Zusammen mit seinem Team untersucht der Argovia-Professor Roderick Lim natürliche und künstliche Nanoporen. Er möchte zum einen genauestens verstehen, wie die Kernporenkomplexe den selektiven Austausch von Molekülen zwischen Zellkern und Zytoplasma in lebenden Zellen kontrollieren. Zum anderen lässt sich die Gruppe um Roderick Lim von diesen Erkenntnissen inspirieren, um biosynthetische Nanoporen für potenzielle technologische Anwendungen zu entwickeln. 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.

Biologische Maschinen, die Moleküle sortieren

Die Zellkerne höherer Lebewesen sind von dem umgebenden Zytoplasma durch eine Biomembran abgetrennt. Diese Membran besitzt winzige Poren, die einen Austausch von Verbindungen zwischen Zellkern und Zytoplasma zulassen. Bei Wasser und kleinen Molekülen ist Diffusion die treibende Kraft des Austausches. Grössere Moleküle können die Kernporen jedoch nicht automatisch passieren, da diese durch einen molekularen Filter geschützt sind. Dieser besteht aus Proteinen, den sogenannten FG Nups (Phenylalanin-Glycin Nukleoporine). Sie bilden eine Barriere, die nur spezifische Moleküle passieren lässt. Wie diese FG Nups arbeiten, ob sie statisch angeordnet sind oder sich dyna-



Roderick Lim und sein Team erforschen Kernporenkomplexe.

misch verändern, ist jedoch noch nicht vollkommen geklärt, da sie bisher nicht bei ihrer Arbeit in den Kernporenkomplexen beobachtet werden konnten.

Erstmals im Film festgehalten

Argovia-Professor Roderick Lim untersucht bereits seit einigen Jahren die Grundlagen dieses Transportprozesses auf der Nanometerskala. Nun ist es seinem Team erstmalig gelungen, natürliche Kernporenkomplexe in situ bei ihrer Arbeit zu beobachten. Yusuke Sakiyama, Doktorand der SNI-Doktorandenschule im Labor von Roderick Lim, hat mit Hilfe eines Hochgeschwindigkeits-Rasterkraftmikroskops diese Beobachtungen in Filmen festgehalten. Die Erkenntnisse, welche die Wissenschaftler aus den Filmaufnahmen gewonnen haben, wurden bereits zur Veröffentlichung eingereicht. Sie werden dazu beitragen, die Transportprozesse durch Kernporen besser verstehen zu lernen.

Künstliche Nanoporen imitieren die Natur

Ein anderer Doktorand – und ehemaliger Student der Nanowissenschaften – aus dem Lim-Labor, Ludovit Zweifel, stellt aus Glaskapillaren künstliche Nanoporen her, die natürliche Kernporenkomplexe imitieren. In Zusammenarbeit mit Ivan Shorubalko von der Eidgenössischen Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (Empa, Dübendorf) nutzt Ludovit Zweifel die Raster-Transmissions-Ionen-Mikroskopie, um die Geometrie der Glaskapillaren genau zu bestimmen. Mit Hilfe der genauen Analyse-methode waren Roderick Lim und seine Kollegen in der Lage, den Herstellungsprozess der Kapillaren zu optimieren. Sie konnten Kapillaren mit unterschiedlicher Spitzegeometrie und verschiedenen definierten Öffnungswinkeln herstellen und anschliessend den Transportprozess einzelner Moleküle in Abhängigkeit der verschiedenen Parameter untersuchen.

Mit elektrischer Ladung einzelne Moleküle aufspüren

Die Wissenschaftler nutzen die Glaskapillaren nun als Nanopore, um einzelne Moleküle in Lösungen nachzuweisen. Dazu verbinden sie zwei kleine Reservoirs, die eine wässrige Salzlösung enthalten, über eine solche Glasnanopore. Sie legen an die Reservoirs eine konstante Spannung an, was zu einem messbaren Strom von Ionen durch die Nanopore führt. Wird nun einem der Reservoirs DNA oder Proteine zugegeben, blockieren diese die Nanopore bei ihrem Übergang von einem zum anderen Reservoir, wodurch der Ionenstrom kurzfristig abnimmt. Aus der Dauer und Amplitude des Stromabfalls können die Forscher Rückschlüsse auf die Grösse und Ladung des passierenden Moleküls schliessen. Sie erhoffen sich mit dieser Technik den Nachweis einzelner Moleküle und die Sequenzierung von DNA signifikant verbessern zu können.

Nanoporen für molekulare Systeme

In lebenden Zellen laufen verschiedene biochemische Vorgänge parallel zueinander ab. Das funktioniert nur, da die Zelle durch Membranen stark kompartimentiert ist. In verschiedenen Forschungsprogrammen wird angestrebt nach diesem Vorbild der Natur nanotechnologische Systeme zu entwickeln, in denen membrangebundene molekulare Maschinen arbeiten. Das Lim-Team ist im Rahmen des Nationalen Forschungsschwerpunktes «Molecular Systems Engineering» an dieser Forschung beteiligt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickeln hier synthetische Vesikel mit Nanoporen (Proteoliposomen), die als künstliche Zellkerne fungieren. Sie versuchen im Speziellen spezifische Makromoleküle gegen Konzentrationsgradienten zu importieren, zu kompartimentieren und zu akkumulieren.