

Gespräch mit Departementsvorsteher Prof. Dr. Beat H. Meier, Laboratorium für Physikalische Chemie

## „Ich denke, ein guter Vorsteher ist einer, von dem man nicht allzu viel merkt“

„In diesen Tagen werden die departementalen Strategien und Entwicklungspläne für 2012 bis 2016 mit der Schulleitung diskutiert“, erzählt Beat Meier, der sich als Vorsteher des D-CHABs in der Mitte seiner Amtsperiode befindet. Der 1954 geborene Wissenschaftler diplomierte 1978 und doktorierte 1984 an der ETH Zürich. Nach zwei Jahren als Postdoktorand am «Los Alamos National Laboratory» kehrte er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an die ETH zurück, wo er sich 1994 habilitierte. Im gleichen Jahr folgte er einem Ruf an die Uni Nijmegen als ordentlicher Professor für Physikalische Chemie. Seit 1998 ist er wieder in Zürich tätig.

„Neue Forschungsgebiete werden zwar permanent durch die Institute und Professoren aufgebracht und evaluiert. Deshalb beginnt eine strategische Diskussion üblicherweise nicht bei Null, sondern besteht meist aus der Koordination bereits entwickelter Ideen zwischen den Instituten und dem Setzen von Prioritäten für das Departement.“

Als Vorsteher leitet der Chemiker nicht nur die internen Departements- und Professorenkonferenzen sowie die Unterrichtskommission oder nimmt an Sitzungen der Departementsvorsteher und Studiendelegierten teil, sondern vertritt auch die Anliegen des D-CHABs gegenüber der Schulleitung. Das gilt für die zweimal jährlich stattfindenden Planungsgespräche genauso wie für die Darstellung von Strategien. „Die Departemente verfügen heute über eine beträchtliche Autonomie. Jedes Departement erhält ein Budget gemäss einer Leistungsvereinbarung mit der Schulleitung. Jedoch ist unser D-CHAB so gross, dass die meisten Belange der Forschung von den fünf Instituten wahrgenommen werden und das Departement nur eine koordinierende Funktion übernimmt“, erklärt er. „Zu meinen Aufgaben gehört auch die Qualitätskontrolle bei den Doktoraten. Das bedeutet, dass ich bzw. bei Abwesenheit der stellvertretende Vorsteher, bei rund 100 Doktorprüfungen im Jahr als Vorsitzender fungiere.“

Auch bei Neuberufungen von Professuren ist er involviert, um die Interessen des Departements und der Lehre einzubringen. Hier besteht Handlungs-

bedarf, auch weil wegen der steigenden Studentenzahlen Doktoranden und Postdocs merklich durch Lehrverpflichtungen belastet sind.

„Allerdings sind dem quantitativen Wachstum in Zeiten stagnierender Finanzen enge Grenzen gesetzt. Daher konzentriert sich das Departement in erster Linie auf ein qualitatives Wachstum bei nur bescheidener Ausweitung der Anzahl Professuren. Zudem wird die Berufung weiterer Assistenzprofessoren angestrebt, um neue Forschungsgebiete in das D-CHAB einzuführen“, verdeutlicht der Vorsteher.

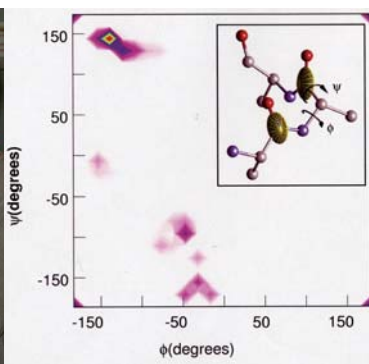
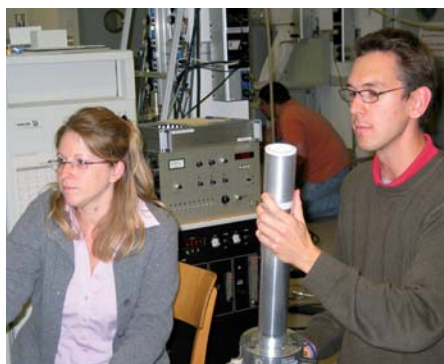
„Sorge bereitet mir die schleichende Ausweitung der Administration, die vielen Mitarbeitern, insbesondere aber den Professoren, zu viel Zeit abverlangt. Wir möchten insgesamt ein Klima gewährleisten, in dem die Stärken der Professoren gefördert werden. Auch sollen bei der Besetzung «gleichlange Spiesse» für Frauen gelten. In erster Linie fasse ich das Vorsteheramt als Dienst am Departement auf, der effizient mit kurzen Wegen und wenig Papier gemacht werden soll.“

**Förderung statt Forderung für die Forschung**  
 Meiers Forschungsgruppe besteht aus etwa 20 Mitarbeitern und 3 Oberassistenten. Bei der Auswahl neuer Mitglieder achtet er darauf, dass diese gut ins Team passen. „Ich erwarte von den Doktoranden nach ihrer Einarbeitung viel wissenschaftliche Selbständigkeit und stetes Hinterfragen akzeptierter Theorien, aber auch der eigenen Arbeiten. Wichtig finde ich auch die Fähigkeit, offene wissenschaftliche Diskussionen führen und unklare Punkte klären zu können“, erläutert er. „Als ich mich in dieser Position befand, herrschte ein viel formellerer Umgang als heute, man siezte sich. Auch waren die Hierarchiestufen ausgeprägter. Doch bereits damals herrschte der Stil der ETH mit Förderung statt Forderung und der Ermöglichung selbständigen Arbeitens vor.“

Forschungsmittelpunkt seiner Arbeitsgruppe ist die Kernmagnetische Resonanz (NMR) an Festkörpern. Gegenwärtig ist die Entwicklung von Methoden zur Strukturbestimmung fester Proteine von besonderem Interesse. Im Gegensatz zu Streumethoden, die vor allem für kris-



talline Proteine bedeutend sind, kann Festkörper-NMR auch nichtkristalline Stoffe untersuchen. „Eine interessante Klasse solcher Systeme stellen die Fibrillen dar, die im Zusammenhang mit über zwanzig neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Rinderwahnsinn stehen. Gerade bei den Prionenkrankheiten ist die Kenntnis der dreidimensionalen Fibrillenstruktur Voraussetzung, um «gesunde» und «kranke» Formen des Moleküls zu unterscheiden. Die ersten atomar aufgelösten Strukturen wurden kürzlich mit NMR Spektroskopie ermittelt.“ Ein weiteres Forschungsgebiet umfasst die Kraftmikroskopie mittels Magnetischer Resonanz, welche die NMR-Bildgebung, wie sie heute in jedem Spital betrieben wird, auch im Mikro- und Nanometerbereich nutzbar machen will. Für die universitäre Forschung findet Meier Synergien mit der Industrie bedeutend, solange keine Auftragsforschung betrieben wird und Freiraum für ungewöhnliche Denkansätze bleibt. Persönlich würde er sich einen stärkeren Kommunikationsaustausch der Forschungsgruppen wünschen. „Departements-Kolloquien könnten dazu beitragen, über den Horizont des eigenen Institutes hinaus zu sehen. Ich halte es für wichtig, dass auch spontane Kontakte in ungezwungenem Rahmen zustande kommen.“ Daher schätzt er die Zusammenarbeit mit dem Collegium Helveticum durchgeführten Diskussionsforen der Öffentlichkeitsarbeit des D-CHABs und die Science City-Veranstaltungen zur Belebung des Hönggerberg-Campus.



**MOLEKÜL: Publikation der Öffentlichkeitsarbeit des D-CHAB**  
[www.chab.ethz.ch/publicrelations](http://www.chab.ethz.ch/publicrelations)

Texte, Fotos: Dr. Barbara Brauckmann  
 Abbildungen: Professoren Meier, Riek, Dittrich, van Bokhoven  
 Layout: Lisa Mark  
 für eine bessere Lesbarkeit wurde häufig nur die männliche Form von Substantiven verwendet.

Prof. Roland Riek, Biologische Kernspinresonanzspektroskopie, Laboratorium für Physikalische Chemie

## Die Suche nach Strategien gegen krankheitsverursachende Amyloidfasern



„Amyloidfibrillen sind unlösliche faserartige Proteinverklumpungen, die sich während der natürlichen Alterung im Organismus bilden. Grosse Akkumulationen fehlgefalteter Proteine in Nieren, Leber, Herz, Gastrointestinaltrakt oder Schilddrüse führen allerdings zur Organinsuffizienz. Eine Amyloidose im Gehirn beispielsweise verursacht einen irreversiblen Verlust an Neuronen und kann Scrapie und BSE bei Schaf und Rind sowie Alzheimer-, Parkinson- oder Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen auslösen. Bei Diabetes mellitus Typ II findet sich als Hauptbestandteil der Amyloidablagerungen in den *Langerhans-Inseln* das Peptidhormon Amylin, welches sonst in geringen Mengen zusammen mit Insulin durch Bauchspeicheldrüsenzellen gebildet wird“, berichtet Roland Riek, der nach dem ETH-Diplom in Physik am Institut für Molekularbiologie und Biophysik promovierte und dann sechs Jahre im *Salk Institute for Biological Studies* in La Jolla tätig war. Seit 2007 ist er ordentlicher Professor für Physikalische Chemie der ETH Zürich. „Um Verbindungen zu entwickeln, die präventiv Proteinverklumpungen einschränken oder bereits gebildete Protein-Fibrillen sogar wieder auflösen, muss bekannt sein, wie anormale Proteinformen strukturiert sind und entstehen.“ Zu den Forschungsschwerpunkten seiner 12köpfigen Arbeitsgruppe gehören daher die Analyse atomar aufgelöster 3D-Strukturen unter anderem von krankheitsassoziierten fehlgefalteten Proteinaggregaten, die mit funktionellen Proteinkomplexen verglichen werden. Um die Zusammenhänge zwischen Funktion und/oder Toxizität mit der räumlichen Struktur und Dynamik von Proteinen und ihren Wechselwirkungen mit anderen Verbindungen möglichst detailliert aufzuklären, arbeitet er am D-CHAB auch mit den Gruppen um Prof. Wilfried van Gunsteren und Prof. Beat Meier zusammen.

„Im Elektronenmikroskop wird deutlich, dass Amyloidfasern seilartig gewundene Bündel aus mehreren dünneren Protofilamenten mit zwei sich wiederholenden  $\beta$ -Faltblatt-Schleifen bilden“, erklärt der 40jährige Schwyzer. „Eine Polypeptidkette gestaltet sich nach ihrer Synthese vermutlich über einen Schmelzzustand, bei dem sich hydrophobe Aminosäurereste nach innen stülpen, in die native Tertiärstruktur um. Nicht korrekt gefaltete Proteine werden im Normalfall mit Hilfe von molekularen Chaperonen rückgefaltet oder im zellulären Proteasom zerlegt. Sind diese Systeme jedoch überlastet, können massive, verschieden grosse Akkumulationen inkorrekt gefalteter Proteine mit einem hohen Anteil an  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen entstehen. Die Aggregation vom Monomer zu Fibrillen verläuft somit über verschiedene oligomere Zwischenstufen. Wahrscheinlich ist die toxische Form bei den oben erwähnten Krankheiten eher ein kleines Oligomer als die Amyloidfibrille. Die Formung von Fibrillen dient dabei möglicherweise einem Abfangen und Neutralisieren der toxischen Protofibrillen.“

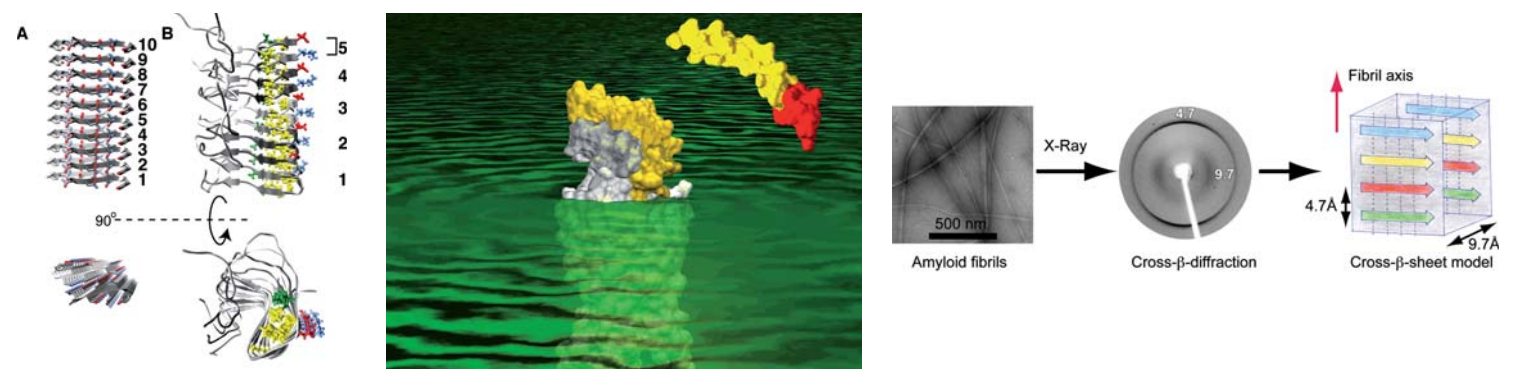
### Infektiöse und nichtinfektiöse Prionformen unterscheiden sich deutlich

Zusammen mit Beat Meier untersuchte Riek den leicht kultivierbaren Hyphenpilz *Podospora anserina*. Dieser verfügt über  $\kappa$ HET-s-Prionen (proteinaceous infectious particles), dessen C-terminale Domäne mit den Aminosäureresten 218 - 289 bei einem pH-Wert von 7 *in vitro* infektiöse und bei einem unphysiologischen pH von 3 nicht infektiöse Amyloidfibrillen ausbildet. „NMR-Spektren dieser Amyloid-Fasern zeigen, dass etwa zwei Drittel des Proteins regelmässig strukturiert sind, während der Rest völlig ungeordnet vorliegt. Zu den bekannten Merkmalen der anomalen Struktur zählen die  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen. Zwar liegen die Prione bei beiden pH-Werten hauptsächlich als starre, bandartige  $\beta$ -Blätter vor. Die infektiöse pH-7-Form weist allerdings zusätzlich hoch flexible Schlaufen auf, die den nichtinfektiösen pH-3-Prionen fehlen. Auch wenn die Bildung der faserförmigen Amyloid-Plaques dem Pilz nicht schadet, tragen diese Schlingen doch zur fortlaufenden Ausbreitung einer Infektionskette bei“, betont der Physiker. „Die atomar aufgelöste dreidimensionale Struktur der pH-7-Fibrillen vom HET-s Prion zeigt, dass die vorgefundene  $\beta$ -Faltblatt-Struktur wie ein «Keim» wirkt und so neu angelagerte HET-s Proteine in dieselbe Struktur umgeformt werden, was zur Vergrößerung der Amyloidfibrille und damit zur Vermehrung der Prionen führt.“

Amyloidfibrillen besitzen jedoch auch positive Eigenschaften wie beispielsweise bei der Hautpigmentierung. *Escherichia coli* ermöglichen sie Zellkontakte in der Bakterienkolonie und bei Seidenraupen schützen sie die Eizellen. „Kürzlich konnten wir nachweisen, dass viele Peptidhormone in der Hypophyse vor ihrer Sekretion in sogenannten Granula in der sehr stabilen Amyloidkonformation zwischengelagert werden. Da die unter extremen physikalischen und biochemischen Bedingungen stabilen Amyloide Depots für eine kontrollierte Abgabe biologisch aktiver Peptidwirkstoffe bilden können, eignen sie sich möglicherweise sogar zur Formulierung langzeitwirksamer Arzneimittel.“

Obwohl ungefähr ein Fünftel des menschlichen Genoms für Membranproteine kodieren, sind nur von weniger als einem Dutzend atomar aufgelöste Strukturen bekannt. Darum beschäftigt sich die Riek-Gruppe ebenfalls mit der Bestimmung von Struktur und Dynamik von Membranproteinen. Nobelpreisträger Roderick Mac Kinnon exprimiert Kaliumkanäle in Bakterien und stellte daraus analysierbare Kristalle her. Er zeigte, dass das  $K^+$ -Ion durch vier passend entfernte Carbonylgruppen im Kanal des Proteins gebunden wird und diese Anordnung für die Ionenselektivität wichtig ist. „Mit multidimensionaler NMR-Spektroskopie haben wir nicht nur die 3D-Struktur, sondern auch die Dynamik des Kaliumkanals von *Streptomyces lividans* in Zeiträumen von Millisekunden studiert und zwar in offenem, geschlossenem und im Zwischen-Status des Kanals. Daraus stellten wir auf indirektem Wege Korrelationen zwischen Dynamik und Funktion her“, erläutert der Forscher, der sich auch mit Membranproteinen wie dem GPCR befasst. Dieser G-Protein-gekoppelte Rezeptor löst eine Signalkaskade in der Zelle aus, wenn beispielsweise ein Peptidhormon an seinen freien Enden ausserhalb der Zellwand andockt.

„Wegen seiner hohen strukturellen Flexibilität und grossen hydrophoben Oberfläche lässt er sich schlecht kristallisieren und würde ohne seine natürliche Lipidumgebung native Faltung und physiologische Funktion verlieren. Deshalb wenden wir erweiterte NMR-Methoden wie TROSY (Transverse Relaxation Optimized Spectroscopy) an. Hier heben sich in bestimmten Spinanordnungen einzelne Relaxationsanteile gegenseitig auf, was auch für 100 Kilo Dalton-Makromoleküle zu guten Signalintensitäten und geringen Einzelsignalüberlagerungen führt. So lassen sich weitere biologisch interessante Proteinsysteme in den Membranen experimentell studieren.“



Assistenzprofessor Jeroen van Bokhoven, Heterogene Katalyse, Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften

## „Wir versuchen, Verbesserungspotentiale für Katalysatoren auszuschöpfen“

„Heute lassen sich Katalysatoren an ihre spezifischen Aufgaben anpassen und in der gewünschten chemischen Zusammensetzung herstellen. Wir können die Porengrössen und die Anzahl reaktiver Zentren festlegen und eine ausreichende thermische Stabilität gewährleisten. Ausserdem verstehen wir viel besser, wie ihre Oberflächen aussehen und wie ein Molekül an einem aktiven Zentrum umgesetzt wird. Die Art, über einen Katalysator zu sprechen, ist deutlich präziser geworden“, begeistert sich Jeroen van Bokhoven, den das Thema Katalyse schon seit Jahren fasziniert.

Der 1971 in Maassluis geborene Holländer studierte an der Universität Utrecht Chemie und kam 2002 nach seinem Doktorat an die ETH Zürich. Hier war er zunächst als Oberassistent in der Gruppe von Prof. Roel Prins tätig und erhielt dann im April 2006 eine SNF-Proessur für Heterogene Katalyse am Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften.

„Das Spektrum der heterogenen Katalyse ist enorm breit, nicht nur für Produktionsprozesse in der Industrie, sondern auch für Anwendungen in den Bereichen Umwelt, Neue Energien und insgesamt für innovative, effizientere Reaktionen.“ Ausser den typischen Metallen und Metalloxiden werden zur Erhöhung von Aktivität und Selektivität auch Metalllegierungen verwendet.

Viele Umsetzungen in der petrochemischen Industrie als auch zahlreiche Reaktionen in der Feinchemie sind säurekatalysiert. Für die Produktion von Feinchemikalien, Farb- und Duftstoffen müssen beispielsweise Aromaten und zyklische Moleküle alkyliert werden. In manchen Industriezweigen werden dafür noch immer toxische oder korrosive Mineralsäuren eingesetzt. Dagegen zeichnen sich Zeolithe durch gefahrlose Handhabung, hohe thermische Stabilität und Regenerierbarkeit aus, ohne dass bei der Reaktion aufwendig zu entsorgende Säureabfälle entstehen.

Kristalline Zeolithe und mikroporöse Aluminophosphate verfügen dank ihrer grossen spezifischen Oberfläche über hohe Adsorptionskapazitäten. „Eine grössere Oberfläche erhöht generell die Anzahl der aktiven Zentren, was die katalytische Umsetzung verbessert. Daher sind Katalysatoren oft sehr porös oder bestehen aus Nanopartikeln“ erklärt er. „Sind die Porenöffnungen oder Hohlräume etwa gleich gross wie die Reaktanden, Übergangszustände

oder Endprodukte, haben wir die Möglichkeit, die Selektivität einer Reaktion zu steuern, was ebenfalls die Stabilität beeinflussen kann. Wenn an den sauren Zentren von Zeolithen beispielsweise Carbokationen entstehen, können sich als Folgeprodukte auch hochkondensierte, aromatische Systeme entwickeln, die nicht mehr befähigt sind, das Porensystem zu verlassen und damit bei höheren Temperaturen zu einer Verkokung des Katalysators führen“, erläutert der Träger des Alfred-Werner-Preises 2008. „Zwar lassen sich verbrauchte Katalysatoren meist regenerieren, indem Zwischen- oder Endprodukte von ihren aktiven Zentren desorbiert und auf andere Plätze der Trägeroberfläche befördert werden oder indem Kohlenstoff abgebrannt wird. Doch erschwert und verteuert dies die Prozessführung.“

Um die Diffusionsbegrenzung mikroporöser Zeolithe zu reduzieren oder die Lebenszeit der Koks-Vorstufen in den Poren zu verringern, kommen Zeolithe mit Mesoporen zum Einsatz. Diese mesoporösen Molekularsiebe ermöglichen selektive Reaktionen auch mit grösseren Molekülen. Van Bokhoven und seinen Mitarbeitern ist es inzwischen gelungen, Struktur, Porosität und chemische Zusammensetzung von Aluminosilicaten und Silicoalumophosphaten (SAPO) derart zu modifizieren, dass ihre katalytisch aktiven Zentren für ausgewählte Reaktanden leichter zugänglich sind. „Wir stellen kristalline Aluminosilicate und SAPOs mit vorgegebenen Strukturen aus Hohlräumen und Kanälen her. Diese Katalysatoren der Zeolith-Stoffklasse adsorbieren dann je nach Kristall- und Porenstruktur bevorzugt bestimmte Substanzen aus Reaktionsgemischen heraus und erhöhen damit beispielsweise die Effektivität der Alkylierung von Benzol durch Benzylalkohol.“

„Vorhersagen der Katalysator-Aktivität  
„Um leistungsfähigere und robustere Katalysatoren zu entwickeln, sind präzise Kenntnisse der aktiven Zentren und der Vorgänge daran Voraussetzung. Heute analysieren wir Katalysatoren unter Reaktions- oder Prozessbedingungen und beobachten die Bildung und Transformation von reaktiven Zwischenprodukten und Ablagerungen an den Oberflächen sowie die entsprechende Struktur des aktiven Zentrums“, berichtet der Chemiker. „Röntgenabsorptionsspektroskopie liefert je nach Metho-

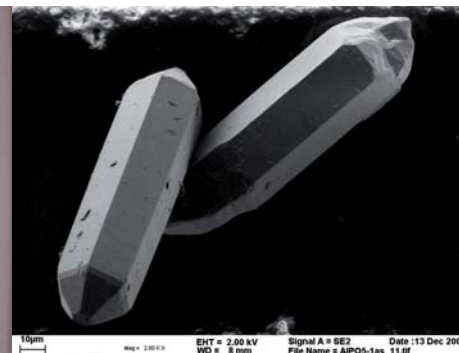
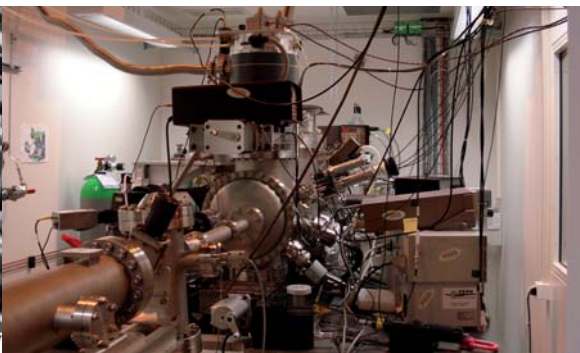
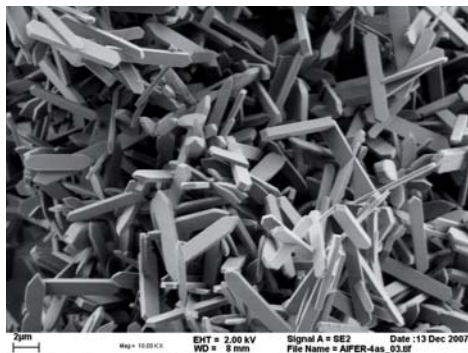


dik und Apparatur Auskünfte über Elektronenzustände, Bindungsabstände oder chemische Zusammensetzung. Die Kombination von struktureller Charakterisierung und kinetischer Analyse des katalytischen Crackings von Alkanen an zeolithischen Brønstedtsäurezentren zeigte uns, dass die intrinsische katalytische Aktivität pro Zentrum weniger von der zeolithischen Struktur abhängt als ursprünglich angenommen. Die Umsatzrate bei der Benzinherstellung aus der Schwerölfraction wird nämlich von der Adsorption der Reaktanden in den Zeolithporen bestimmt.“

Die Herstellung von Katalysatoren mit wohldefinierten aktiven Zentren ermöglicht neue katalytische Reaktionen mit höherer Selektivität. „Durch das Designen eines bifunktionellen Katalysators aus Platin-Nanopartikeln und Zeolithen als Träger können wir die Alkylierung von Benzol zu Alkylaromaten verbessern. Der Ersatz des Olefins als Alkylierungsmittel durch Alkan vereinfacht dann nicht nur den Prozess selber, sondern reduziert auch die Kosten für die Reaktanden und erreicht eine bessere Abstimmung der Selektivität zu den Endprodukten.“

In einem weiteren Projekt beschäftigt sich die Gruppe um van Bokhoven mit Katalysatoren, die metallische Nanopartikel enthalten. Obwohl Gold als inert gilt, kann es in Form von Nanopartikeln als Nanoreaktor fungieren und beispielsweise Kohlenmonoxid leistungstark transformieren.

„Metallkatalyse macht richtig Spass, wenn man ein noch unbekanntes System allmählich in den Griff bekommt“, findet der Wissenschaftler, der gern alle Gruppen an der ETH, die am Themenkreis Katalyse forschen, in einem Forschungszentrum vereinigen würde.



Assistenzprofessorin Petra Dittrich, Bioanalytik, Laboratorium für Organische Chemie

## Kleine Chips mit grossem Potential: Kreationen der Lab-on-Chip-Technologie



„Mein Hauptthema «Lab-on-Chip-Technologien» kombiniert die Naturwissenschaften Chemie, Physik, Biologie mit den Ingenieurwissenschaften. «Lab-on-a-Chip»-Systeme reduzieren Transportzeiten, Proben- und Reagenzienverbrauch sowie Energie- und Zeitaufwand von chemischen Reaktionen“, verdeutlicht die 1974 im deutschen Lingen (Ems) geborene Assistenzprofessorin für Bioanalytik, Petra Dittrich.

Sie studierte Chemie an den Universitäten Bielefeld und Salamanca und promovierte nach einem Forschungsaufenthalt an der Cornell University im Jahr 2003 am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. Schwerpunkte ihrer Arbeiten waren Einzelmolekül- und Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie. Nach Postdoc- und Forschungsaufenthalten in Göttingen und Dortmund sowie Tokyo ist sie seit Juli 2008 am Laboratorium für Organische Chemie tätig.

Auf Mikrochips können Proben in mehreren Schritten hintereinander und in unmittelbarer Nähe analysiert werden. Es ist inzwischen möglich, Pumpen, Ventile, Sensoren und Detektoren zu integrieren, die kleiner als wenige mm sind. So lassen sich verschiedene Analyse- und Syntheseschritte mit Flüssigkeitsvolumina im Nano- bis Pico-Literbereich durchführen, zelluläre Bestandteile von Untersuchungsproben abtrennen, Analyte aufkonzentrieren, verdünnen oder nachweisen.

„Solche Mikrochips kommen heute in kommerziellen Instrumenten beispielsweise bei elektrophoretischen Trennverfahren zum Einsatz. Aber auch als Werkzeug lassen sie sich nutzen, beispielsweise um mikrosko-

pisch kleine Objekte festzuhalten und so das Verhalten oder die Wechselwirkungen einzelner kultivierter Zellen zu beobachten und zu interpretieren“, erklärt die Chemikerin. „Die direkte Umgebung der einzelnen fixierten Zelle kann definiert beeinflusst werden, beispielsweise durch Variation der chemischen Zusammensetzung oder auch anderer Parameter wie der Oberfläche oder Temperatur. Zur Analyse werden vor allem Methoden angewendet, die auf Fluoreszenzspektroskopie basieren. Wir setzen dazu fluoreszierende Marker ein oder modifizierte Zellen, die das grün fluoreszierende Protein (GFP, Green Fluorescent Protein) exprimieren. Auf diese Weise können wir die Zellmethodik mit hochsensitiven Detektionsmethoden verbinden.“

Das GFP stammt aus der Qualle *Aequorea victoria* und fluoresziert bei Anregung mit blauem oder ultraviolettem Licht grün. Seine Bedeutung in der Zellbiologie liegt in der Möglichkeit, GFP mit beliebigen anderen Proteinen Gen-spezifisch zu fusionieren. Durch die Fluoreszenz lässt sich die räumliche und zeitliche Verteilung der markierten Proteine in lebenden Zellen, Geweben oder Organismen direkt beobachten.

„Der Schlüssel für diese Anwendungen ist ein Mikrochip, der aus Glas, Polymer oder aus einer Kombination verschiedener Materialien besteht. Da die Herstellung der Mikrochips zum grössten Teil unter Reinraum-Bedingungen erfolgt, ist es für unsere Gruppe sehr wichtig, dass wir die dafür nötige und an der ETH bereits bestehende Infrastruktur nutzen können. Diese Laboren sind mit einer speziellen Filtertechnologie ausgestattet, die aus der Raumluft nahezu alle Partikel herausfiltert. Wie auch bei der Herstellung von Mikrochips ist die Arbeit in solchen Räumen nur mit Spezialkleidung und nach Passieren einer Luftschleuse möglich“, berichtet sie. „Sobald wir das Design für die Mikrochips festgelegt haben, stellen wir die Masterformen mittels photolithographischer Verfahren her, von denen wir dann aus Polymeren die Mikrochips abformen. Neben Mikrokanälen können wir auch andere Elemente wie Elektroden und poröse Membranen auf den Mikrochips integrieren.“

Mittels «minimaler» Zellen einzelne Prozesse gezielt studieren

Neben zellanalytischen Fragestellungen verfolgt sie aber auch den umgekehrten Weg, indem sie sogenannte «minimale» Zellen herstellt. Diese bestehen aus einfachen, den von natürlichen Zellen sehr ähnelnden Strukturen, die befähigt sind, einzelne zelluläre Prozesse zu kopieren. Da Zellen von Lebewesen hochkomplexe Systeme für viele gleichzeitig ablaufende und sich gegenseitig beeinflussende Prozesse darstellen, können mit einer Reduktion auf das Notwendige vergleichbare Einheiten konstruiert und simuliert werden.

Anhand dieser künstlichen Zellsysteme untersucht Dittrich mit ihren Mitarbeitern die Aufgaben, Dynamiken und die Beständigkeit von Membranen. „Mit Hilfe einer Mikro-Extrusionsmethode erzeugen wir Membranstrukturen mit verschiedenen, auch in der Natur vorkommenden Morphologien wie sphärische Liposome, zylindrische, schlauchförmige und helikale Strukturen. Je nach Membranzusammensetzung und eingefügten Proteinen üben diese dann ähnliche Funktionen aus wie eine «realen» Zelle.“ Dazu werden Membranen durch mikrometer-grosse Aperturen gepresst. Verschiedene Parameter wie die Grösse des Durchmessers der Aperturen, Druckverhältnisse, Flussraten und eingesetzte Lipide bestimmen die Form der hergestellten Strukturen. Die erhaltenen Röhren können Hunderte von Mikrometern lang werden und sind innerhalb des Mikrochips, in denen nur laminare Strömungen herrschen, sehr stabil.

„Durch die Verwendung von porösen Membranen oder photolithographisch erzeugten Arrays von Poren können wir viele Röhren gleichzeitig produzieren. Andererseits stellen wir aber auch Vesikel her, in die Substanzen eingeschlossen werden, die wir mit flusszytometrischen Methoden mit hoher Durchsatzrate analysieren“, schildert sie. „Es fasziniert mich, biomimetrische Strukturen zu schaffen, die ähnlich wie Tracheen im Holz oder Neuronen im Nervensystem gebaut sind. Wir versuchen, die Prinzipien auch auf andere Materialien auszuweiten, um funktionelle Mikro- und Nanodrähte und Partikel zu erzeugen.“

