

FORSCHERPORTRAIT ACHILLEAS FRANGAKIS

Kryo-Elektronen-Tomographie

Detaillierter Blick aufs Ganze

Wollte man sich bisher ein Bild von einer lebenden Zelle machen, hatte man die Qual der Wahl – zwischen dem Blick aufs Ganze und der Detailansicht. Beides hat seine Vor- aber vor allem auch seine Nachteile. Beim Blick aufs Ganze geht die Sicht aufs Detail verloren. Betrachtet man dagegen die Details, fehlt der Kontext, in dem sich die Zelle befindet. Wie man es auch wendet, es fehlt jeweils ein Teil der Informationen.

Die Kryo-Elektronen-Tomographie – eine Variante der Elektronenmikroskopie – löst dieses Dilemma. Sie liefert ein dreidimensionales, extrem genaues Bild einer Zelle. Alle Einzelheiten und alle Interaktionen werden in ihrer natürlichen Umgebung sichtbar – angefangen bei den großen Organellen bis hin zu den Molekülkomplexen. Dies gelingt, indem man die lebenden Zellen unter hohem Druck von bis zu 2600 bar schockgefriert und auf eine anschließende chemische Fixierung, bei der die Proben in Kunstharz eingebettet werden, verzichtet. Damit ist die Kryo-Elektronen-Tomographie zur Zeit die einzige Technik der es gelingt, die Lücke zwischen Lichtmikroskopie und hochauflösenden Techniken zur Strukturaufklärung wie Kristallographie und NMR zu überbrücken und gut aufgelöste dreidimensionale Bilder von Molekülkomplexen zu liefern.

Um derartige räumliche Bilder zu erhalten, lässt man die kryo-konservierten Zellen im Elektronenstrahl des Mikroskops rotieren und macht von ihnen eine Vielzahl von Aufnahmen aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Computeralgorithmen werten die dabei gewonnenen Daten aus. Sie extrahieren aus der Masse von Daten Bilder abgegrenzter Makromoleküle. Bekannte Proteinstrukturen können dann in das Tomogramm eingepasst werden. Wie in der medizinischen Computertomographie entsteht so aus dem schichtweisen Aufbau der Einzelbilder eine dreidimensionale Darstellung.

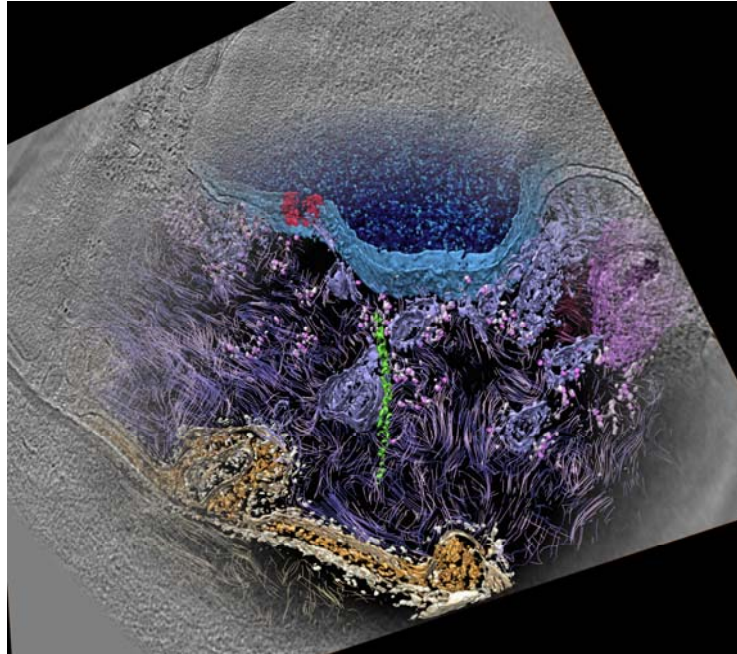
In unserem interdisziplinären Team erforschen Mathematiker, Physiker, Biologen und Biochemiker die Struktur membranassoziierter Komplexe in ihrer natürlichen Umgebung. Dabei nehmen wir Bakterienzellen, eukaryotische Zellen sowie Gewebebiopsien unter die Lupe. Die dazu notwendigen Algorithmen werden von uns selbst entwickelt.

Durch dieses interdisziplinäre Zusammenspiel gelang es uns als erster Arbeitsgruppe weltweit, spezielle Adhäsionsproteine, Cadherine, im menschlichen Gewebe und damit in ihrem zellulären Umfeld zu betrachten. Da diese Proteine bei der Interaktion zwischen Zellen eine entscheidende Rolle spielen, konnten wir faszinierende neue Einblicke in die Zell-Zell-Kontakte eukaryotischer Zellen gewinnen. Auf den hochauflösenden elektronenmikroskopischen Aufnahmen haben wir mittels einer von uns entwickelten Software W-förmige Verbindungen zwischen den Membranen zweier benachbarter Zellen sichtbar gemacht. Um diese Strukturen zu identifizieren, haben wir sie mit der Kristallstruktur von Cadherin überlagert. Das Ergebnis: Sie ließ sich perfekt in das Tomogramm einfügen.

Dank der hohen Qualität der Aufnahmen und der exzellenten Software haben wir außerdem Querverbindungen zwischen benachbarten Dimeren entdeckt. Sie bilden nämlich ein Cadherin-Gitter, Desmosom genannt, das wie ein natürlicher Klettverschluss funktioniert. Unsere Ergebnisse können dazu beitragen, zahlreiche Vorgänge besser zu verstehen, die auf der Zelladhäsion basieren - zum Beispiel Prozesse in der embryonalen Entwicklung, bei der Zellproliferation, der Membranfusion oder der Wundheilung.

Doch dies ist erst der Anfang: Wegen ihres immensen Potentials kann die Kryo-Elektronen-Tomographie helfen, eine Vielzahl biologischer Vorgänge zu verstehen. Dank

weiterer technischer Neuerungen werden wir in naher Zukunft immer kleinere Strukturen erkennen können. Unser Ziel ist es zu zeigen, dass Zellen nicht aus einer Masse frei diffundierender Enzyme und Substrate bestehen, sondern hochorganisierte ausgeklügelte Maschinen sind.



Diese 3D-Rekonstruktion zeigt auf faszinierende Art eine menschliche Hautzelle. Das Bild wurde mittels Kryo-Elektronen-Tomographie erstellt. Die Organellen sind in unterschiedlichen Farben dargestellt: Zell-Zell-Kontakte (hellbraun), Zellkern und Kernhülle (blau), Zellporen (rot), Microtubuli (grün), Mitochondrien (pink) und Endoplasmatisches Reticulum (graublau).



1975 in Athen geboren und aufgewachsen, studierte Achilleas Frangakis Elektrotechnik und Informationstheorie an der Technischen Universität München. Seinen Weg in die Lebenswissenschaften fand er über eine Dissertation am Max-Planck-Institut für Biochemie in München, indem er sein technisches Know-how nutzte, um biologische Fragestellungen zu beantworten. Er beschäftigte sich intensiv mit der Anwendung und Optimierung von Kryo-Elektronen-Tomographie. Es folgte ein Post Doc Aufenthalt am California Institute of Technology in Pasadena. Bis zu seiner Berufung an die Goethe-Universität Frankfurt im Dezember 2008 war er Gruppenleiter am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. Seitdem ist er am Institut für Biophysik der Goethe-Universität Frankfurt CEF Investigator und W3 Professor für Kryo-Elektronen-Tomographie. Im Jahr 2009 gewann er einen der hochkarätigen ERC-Starting Grants.

Top-Publikationen

Castaño-Díez D, Moser D, Schoenegger A, Pruggnaller S, **Frangakis AS** (2008)
Performance evaluation of image processing algorithms on the GPU.
J Struct Biol 164:153-160

Pruggnaller S, Mayr M, **Frangakis AS** (2008)
A visualization and segmentation toolbox for electron microscopy.
J Struct Biol 164:161-165

Förster F, Pruggnaller S, Seybert A, **Frangakis AS** (2008)
Classification of cryo-electron sub-tomograms using constrained correlation.
J Struct Biol 161:276-286

Al-Amoudi A, Díez DC, Betts MJ, **Frangakis AS** (2007)
The molecular architecture of cadherins in native epidermal desmosomes.
Nature 450:832-837

Castaño-Díez D, Al-Amoudi A, Glynn AM, Seybert A, **Frangakis AS** (2007)
Fiducial-less alignment of cryo-sections.
J Struct Biol 159:413-423