



Im Mittelpunkt magnetischer Momente

Frankfurt führt das europäische Zentrum für Kernspinresonanz

Die Kernspinresonanz (NMR) ist ein Phänomen, das einen präzisen Blick in das Innere der Materie erlaubt. Für Chemiker und Biologen hat ihre Messung im Laufe der vergangenen 50 Jahre immer mehr Bedeutung gewonnen. Die analytische Präzision hat ihren Preis: Ein hochauflösendes NMR-Spektrometer kostet 6,4 Millionen Euro. Auch deshalb haben sich fünf europäische NMR-Zentren jetzt zu einem Großforschungsverbund zusammengeschlossen; unter Federführung Frankfurts und gefördert von der Europäischen Union – damit die Spitzenstellung Europas auf dem Gebiet der NMR-Forschung erhalten und ausgebaut werden kann.

Auf den ersten Blick scheint die Erforschung der Magnetresonanz und ihrer praktischen Konsequenzen eine Schweizer Spezialität zu sein. Denn drei der sechs Nobelpreisträger, die für die Vorbereitung und Entwicklung dieser Technologie ausgezeichnet wurden (1943, 1944, 1952, 1991, 2002) stammen aus der Schweiz. Schaut man allerdings genauer hin, zeigt sich, dass die Grundlage für den Erfolg der NMR-Spektroskopie in Frankfurt gelegt worden ist – von Otto Stern und Walter Gerlach im Physikalischen Institut in der Robert-Mayer-Straße.

Es begann in Bockenheim

Dort entdeckten die beiden Physiker 1922, dass Elektronen ein magnetisches Drehmoment innewohnt, ein Spin, der später auch bei Protonen im Kern von Wasserstoffatomen gefunden wurde. Darauf aufbauend, erfanden andere Wissenschaftler Messverfahren, in denen Spins wie Spione mitten in unbekanntem Molekülen wirken.

Solche Spione lassen sich umso leichter aktivieren, je stärker das Magnetfeld ist, das auf sie wirkt. In den modernsten 900-Megahertz-NMR-Spektrometern wird eine extrem homogene Magnetkraft von 24 Tesla induziert, Schwindel erregend stark, millionenfach höher als das Magnetfeld der Erde. Für die Strukturbestimmung von komplexen Proteinen ist diese Kraft notwendig. Entsprechende Spektrometer stehen aber nur an ganz wenigen Orten – Frankfurts Biomolekulares Magnetresonanzzentrum erhielt weltweit das Dritte. »Um allen europäischen Forschern optimale NMR-Analysen zu ermöglichen, bilden wir nun mit den Zentren in Birmingham, Florenz, Lyon und Utrecht einen Verbund, der insgesamt 900 Spektrometertage pro Jahr anbietet«, sagt Prof. Harald Schwalbe, der Koordinator des Großforschungsprojektes. »Für die Infrastruktur und Wettbewerbsfähigkeit der biologischen Forschung Europas ist dieses Projekt ähnlich bedeutend wie es der große Teilchenbeschleuniger im CERN für die Physik ist.«

Echo aus der terra incognita

Wenige Wissenschaftsgebiete sind von Natur aus so interdisziplinär wie die magnetische Resonanz: Sie entstammt der Quantenphysik, enthüllt die Ergebnisse chemischer Synthesen und liefert der Molekularbiologie die Strukturen, die ihr die Gene vorenthalten. Sie verlangt von ihren Anwendern eine enorme geistige Beweglichkeit – und belohnt sie mit ergiebigen Expeditionen in die terra incognita des biochemischen Raumes. In diesen unbekanntem Raum rufen die Forscher gleichsam mit geübter Stimme hinein – und belauschen dann, raffiniert verstärkt, das Echo, das ihnen aus dem Dunkel entgegenflüstert. Auch die Kernspintomographie in der medizinischen Diagnostik beruht auf dem Prinzip der magnetischen Resonanz. In einem Magnetfeld richten sich die Spins der Elementarteilchen nämlich in jeweils charakteristischer Weise aus. So wie der Nordpol eines kleinen Stab-



Fotos: Hoffmann



magneten sich in einem Magnetfeldes ausrichtet, dreht sich das Proton im Kern des Wasserstoffatoms der ihn durchdringenden Kraft entgegen und rotiert dabei wie ein Kreisel, der mit der Erdanziehung kämpft, umso schneller, je stärker das Magnetfeld ist. Jeder Kreisel kann zwischen einer begrenzten Anzahl von Neigungswinkeln zum äußeren Magnetfeld wählen – er nimmt eine von mindestens zwei Energiestufen ein. Durchpulst man eine Substanz in einem Magnetfeld nun mit langwelligen Radiostrahlen, dann springen die Kreisel von einer Energiestufe zu einer anderen – und schwingen wieder zurück, sobald der äußere Impuls aufhört. Dabei schicken sie, einem Echo vergleichbar, messbare Strahlen zurück. »Mechanisch gibt es dafür kein Äquivalent«, warnt Harald Schwalbe vor schiefer Bildern. »Nur aus der relativistischen Quantenmechanik lassen sich die Spins und ihre Resonanz ableiten.«

Voll in die Tasten gehauen

Entscheidend für die analytische Praxis ist jedoch, dass jeder Wasserstoffkern sein eigenes Echo hat, denn seine Spinresonanz hängt von den Wechselwirkungen und elektromagnetischen Kopplungen mit den Atomen seiner Umgebung ab. Das macht die Analyse von NMR-Spektren kompliziert, aber gehaltvoll: Denn die Signale können genau zugeordnet und damit die Abstände zwischen den Kernen in einer Raumstruktur berechnet werden. Als das am Beispiel des Alkohols Ethanol mit seinen fünf Wasserstoffatomen vor-

fast 60 Jahren erstmals gelang, begann der Siegeszug der NMR in den Syntheselabors der Chemie.

Bevor auch Biomoleküle mit ihren Hunderten von Wasserstoffatomen durch Magnetresonanz untersucht werden konnten, musste die NMR-Methode wesentlich verbessert werden. Während der Radiopuls kürzer gesetzt wurde, verfeinerte man die Aufzeichnung des elektromagnetischen Echos durch Digitalisierung dramatisch – als ob man alle 88 Tasten eines Klaviers gleichzeitig anschlägt, und doch sofort heraushört, welche davon verstimmt sind. Überdies entwickelte man eine zweidimensionale Meßmethode, bei der man zwei Radiopulse nacheinander einstrahlt, den zeitlichen Abstand zwischen beiden variiert und jeweils erst nach dem zweiten Puls das Resonanzecho aufzeichnet. Dessen Analyse erfordert extrem aufwendige Rechenoperationen: Ohne die exponentiellen Fortschritte der Informatik hätte die NMR ihren heutigen Leistungsstand nicht erreicht, auf dem sie die räumlichen Strukturen von Proteinen ergründen kann. Die Gene veraten nämlich nur deren eindimensionalen Bauplan, die Primärstruktur. Ihre funktionsfähige Form zu enthüllen, bleibt der Strukturanalyse vorbehalten, wobei die Röntgenkristallographie schöne und scharfe Standbilder liefert, die NMR-Spektroskopie aber auch die Dynamik von Biomolekülen im Fluss des Lebens abbilden kann.

Europaweit Engpässe entschärfen

Im Zeichen weltweiter Anstrengungen, der Sequenzierung des Humangenoms die Katalogisierung aller Proteine folgen zu lassen, wächst die Bedeutung der NMR-Spektroskopie. Die Frage nach der natürlichen Form eines Proteins ist nämlich häufig der entscheidende Engpass vor der Erkenntnis seiner Funktion. 21 europäische Forschungszentren haben sich deshalb schon den von Harald Schwalbe koordinierten »Großen Fünf« angeschlossen, um dort bei Bedarf NMR-Zeit zu buchen. Vier Jahre lang wird die Europäische Union den Aufbau des NMR-Verbundes mit insgesamt 8,4 Millionen Euro fördern. Dabei sollen nicht nur vorhandene Kapazitäten optimal genutzt und Datenverarbeitungsverfahren standardisiert, sondern auch neue

Anwendungsmöglichkeiten für die NMR-Technologie erschlossen werden. Besonders die Erweiterung der NMR vom flüssigen ins feste Medium ist hier von Interesse. »Die meisten Proteine, die fest in der Membran verankert sind, waren für die Kernspinresonanz bisher nur teilweise zugänglich«, erklärt Professor Schwalbe. »Das wollen wir ändern.« Ein Anliegen, das auch im Interesse des Frankfurter Sonderforschungsbereiches »Functional Membrane Proteomics« liegt.

Gute Gründe: Mit acht verschiedenen, zwischen 400 und 900 Megahertz starken Spektrometern zählt das Frankfurter Zentrum für biomolekulare Magnetresonanz (BMRZ) zu den am besten ausgerüsteten Forschungsstätten der Welt für die Strukturanalyse komplexer biologischer Moleküle. Auch personell ist das Zentrum mit exzellenten akademischen Lehrern und Forschern besetzt. So überrascht es nicht, dass die Europäische Kommission in ihrem sechsten Rahmenprogramm zur Forschungsförderung dem BMRZ die Führung beim Aufbau einer konkurrenzfähigen europäischen Infrastruktur für Magnetresonanzanalysen von Biomolekülen übertragen hat

Fundament für Frankfurter Exzellenzcluster

Nicht nur gerätetechnisch, sondern auch personell ist das Frankfurter Zentrum für Biomolekulare Magnetresonanz mit fünf Professuren sehr gut ausgestattet. Das liege auch daran, dass es zwei Frankfurter Professoren waren, Horst Kessler und Heinz Rüterjans, deren Forschungsenergie und Überzeugungskraft die Verbreitung der NMR-Spektroskopie in Deutschland zu verdanken gewesen sei, sagt Schwalbe, der stolz darauf ist, in dieser Tradition zu stehen, zumal auch die Röntgenkristallographie in Frankfurt bedeutende Erfolge erzielt hat. Die Weltklasse Frankfurts in beiden Analyseverfahren ist ein viel versprechendes Fundament für den Cluster »Makromolekulare Komplexe«, um dessen Förderung sich die Universität im Rahmen der bundesweiten Exzellenzinitiative derzeit bewirbt – mit guten Erfolgsaussichten.

Joachim Pietzsch

Informationen:
www.bmrz.uni-frankfurt.de

Ein starkes Netz

Die Mitglieder des Forschungsverbundes kommen aus ganz Europa



- Universität Frankfurt, Center for Biomolecular Magnetic Resonance; Frankfurt, (Coordinator)
- Universiteit Utrecht, Dept. of Chemistry, Section NMR Spectroscopy; Utrecht, The Netherlands
- Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metalloproteine Paramagnetiche CIRMMP, Department of Chemistry & Magnetic Resonance Center; Florence, Italy
- University of Birmingham, CR UK Institute of Cancer Studies (UNI BHAM); Birmingham, UK
- Centre National de la Recherche Scientifique: (a) UMR 5182 CNRS/Ecole Normale Supérieure de Lyon, »Laboratoire de Chimie« Ecole Normale Supérieure de Lyon, France. (b) UMR 5075 CNRS/Commissariat à l'Énergie Atomique/Université Joseph Fourier, »Institut de Biologie Structurale«, Grenoble, France
- Weizmann Institute of Science, Chemical Physics / Chemistry, Rehovot, Israel
- Ecole Normale Supérieure de Paris, UMR CNRS 8642, Synthèse et études de biomolécules, Département de chimie, Paris, France
- MPI for Biophysical Chemistry / NMR-based Structural Biology; Göttingen, Germany
- BrukerBiospin GmbH, Probe Development Department, Rheinstetten, Germany
- National Institute of Chemical Physics and Biophysics, Laboratory of Chemical Physics / Solid State NMR Group, Tallinn,

- Estonia
- University of Cambridge; Dept. of Biochemistry, Cambridge, UK
- Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e.V.; Berlin, Germany
- Technische Universität München, Garching, Germany
- University of Oxford, Oxford, United Kingdom
- Institute of molecular biology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas Madrid, Madrid
- Parc Científica de Barcelona, Barcelona, Spain
- Wageningen University, Wageningen, The Netherlands
- Radboud Universiteit Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands
- Universiteit Leiden, Leiden, The Netherlands
- National Institute of Chemistry, Ljubljana, Slovenia
- Department of Chemistry, Göteborg University, Göteborg, Sweden
- National Biological NMR Center, Institute of Biotechnology, Helsinki, Finland
- Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Lisboa, Portugal
- Masaryk University, Faculty of Science, Brno, Czech Republic
- Department of Chemistry, University of Ioannina, Ioannina, Greece