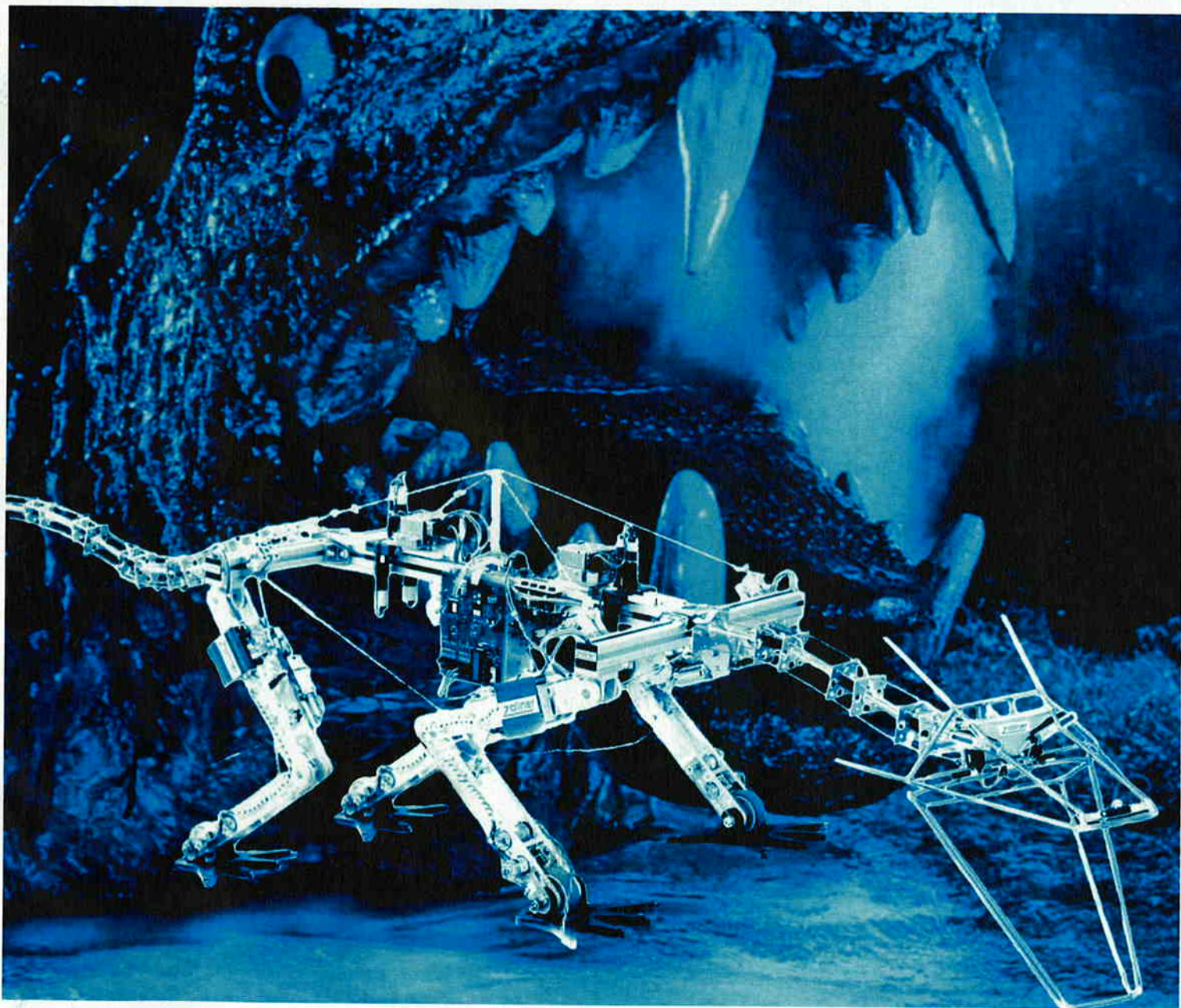


Bayern forscht

Ausgabe 4 | 13. Juli 2007

Monstervisionen

Der Further Drache soll „echter“
werden – Ingenieure und Diplomanden
bauen einen neuen Giganten



Gentechnologie
Kino in der Zelle
Patrick Cramer zeigt, was
bei der Gentranskription
vor sich geht. > Seite 8



Psychologie
Stress mit der Klasse
Über Methoden, dem Burn-
out-Syndrom bei Lehrern
vorzubeugen. > Seite 12



Forscher unterwegs
Wüsten-Management
Als Spezialist für Landent-
wicklung ist Holger Magel
weltweit gefragt. > Seite 20

Tiefer Blick in die Gene

Genzentrum-Chef Patrick Cramer und das Rätsel der DNA-Schrift

Die Gene in den Zellen der Lebewesen sind wie Bibliotheken, die erst gelesen und dann in Bauanleitungen für Substanzen umgesetzt werden müssen, die die Befehle der Erbsubstanz ausführen. Patrick Cramer stellt diesen Umwandlungsprozess bis in atomare Details bildlich dar. Er untersucht die Übertragung der in den Genen gespeicherten Information in die Befehlssubstanz der Proteine. > Von Florian Hildebrand

Der Umschlag enthielt einen Scheck über 25 000 Euro. Patrick Cramer (38) verhehlte bei der Preisverleihung seine Freude über das Geld nicht: Im Mai erhielt der Direktor des Genzentrums an der Universität München nach vielen anderen Auszeichnungen auch den Forschungspreis der Philip Morris Stiftung. Er erinnert sich: Als er nach der Promotion mit Frau und Kindern in den USA gelebt hat, um an der renommierten Stanford University zu arbeiten, musste sich die vierköpfige Familie finanziell arg einschränken. Denn viel verdient hat er damals als Nachwuchswissenschaftler nicht. Insofern sieht er das Preisgeld jetzt als gerechten Ausgleich.

Seit seiner Stanford-Zeit bei dem Nobelpreisträger Roger Kornberg geht er einer Frage nach, die in der Genetik zu den schwierigsten überhaupt zählt: wie werden die Informationen, die in einem Gen stecken, abgelesen und in Befehle für die Körperzelle umgewandelt? Transkription nennen die Fachleute das. Dabei helfen etliche Eiweiße, so genannte Proteine mit und steuern den Vorgang.

Da werkelt eine Biomashinerie in Größenordnungen von einem Nanometer und darunter (ein Nanometer entspricht einem Milliardstel Millimeter). Selbst mit einem Elektronenmikroskop könnte Patrick Cramer nichts erken-

nen. Deshalb verwendet er die Röntgenstrukturanalyse, mit deren Hilfe man bis in den Subnanometerbereich vordringen kann.

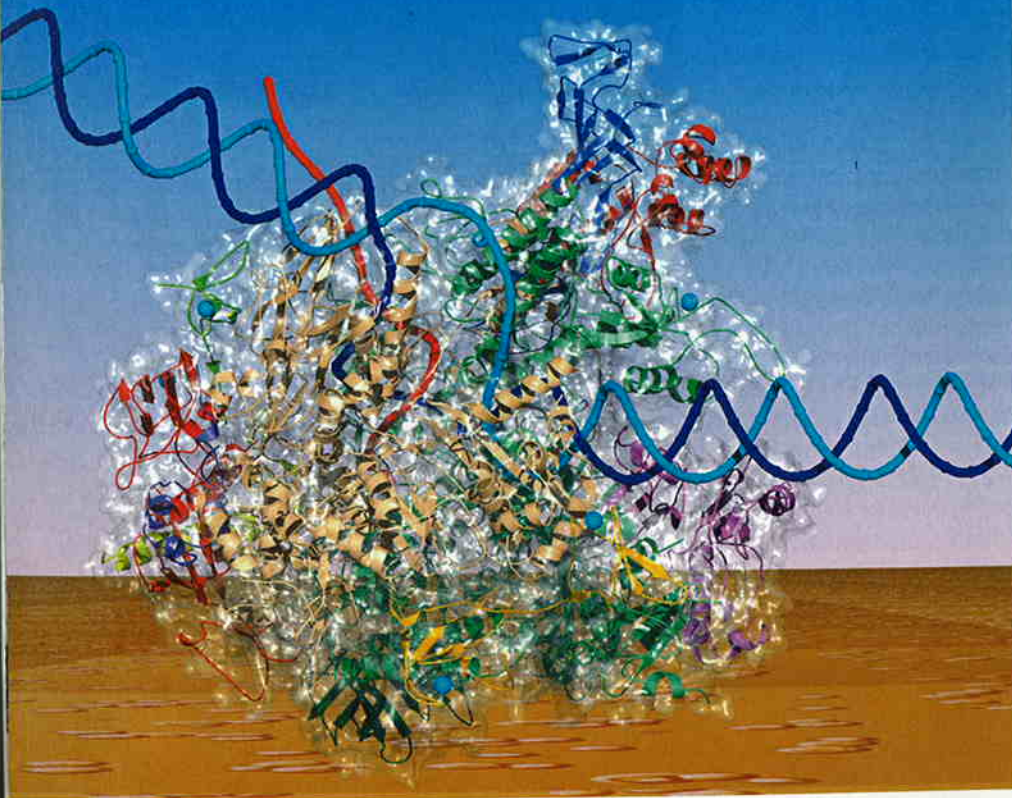
Beugungsmuster im Wandel

Zunächst muss Cramer das Protein luppenrein und in großen Mengen isolieren und anschließend zur Kristallisation bringen. Dabei liegen die einzelnen Proteinmoleküle wie in einem Gitter ordentlich ausgerichtet vor. Diese Kristalle brechen wie normale Prismen Licht, das auf sie trifft. In diesem Fall ist es Röntgenlicht. Dabei entstehen Muster von den Brechungen oder, anders gesagt, Licht-Beugungen. „Diese Muster“, erklärt Cramer, „werden im Computer so aufgearbeitet, dass dabei letztlich die atomare Molekülstruktur sichtbar wird.“ Die Beugungsmuster fallen immer wieder anders aus – je nach dem, in welchem Stadium die Transkription gerade ist.

Cramer hat solche Aufnahmen in schneller Folge gemacht und will sie wie zu einem Film aneinanderfügen, sodass der gesamte Prozess in seiner Bewegung sichtbar wird. Bis dahin ist es aber noch ein Stück Arbeit. Für Patrick Cramer ist das nicht nur höchst anspruchsvolle Grundlagenforschung, sondern eröffnet auch Perspektiven für Anwendungen. Zukünftig sieht er „Bestrebungen, diese Strukturanalyse zu verwenden, um bessere Antibiotika zu entwickeln“. Als Beispiel nennt er die Tuberkulose. Gegen diese Infektion wird gemeinhin das Antibiotikum Rifampicin gegeben, das aber, meint er, molekular anders strukturiert werden sollte, da in der Vergangenheit schon Resistenzen dagegen aufgetreten seien.

Mit der Röntgenstrukturanalyse durchleuchtet der Wissenschaftler sogenannte RNA-Polymerasen. Das sind Enzyme, die bei der Herstellung von Ribonukle-

Schlüssel bei der Übertragung genetischer Vorgänge:
Modelldarstellung einer Polymerase B. Foto Cramer





Regisseur der besonderen Art: Patrick Cramer möchte die Bilder, die er vom Innersten der Gene macht, wie zu einem Film montieren. Foto Vollmert/Philip Morris Stiftung

Das Preisgeld – ein gerechter Ausgleich für die mageren Lehrjahre in Amerika

insäuren (RNA) beteiligt sind, also jener „Abschrift“ eines Gens, die letztlich für die Produktion der gewünschten Befehlseiweiße zuständig ist.

Hat Cramer also die detaillierten Molekülstrukturen etwa des Rifambicin durchleuchtet, versteht er deren genaue chemischen Wirkmechanismen besser. Das gibt ihm dann die Möglichkeit, den atomaren Aufbau des Antibiotikums so zu verändern, dass das Medikament trotz Resistenzen wirksam bleibt.

Generell geht es Cramer also darum, die Wirkungsweise der Werkzeuge zu verstehen, mit denen die Gene ihre Handlungsanweisungen herstellen. So kann er dann die Werkzeuge verändern und die Befehle nach Wunsch maßschneidern – jedenfalls im Prinzip.

Wie die Transkription der Gene in entsprechende Befehle im Einzelnen und im Ganzen funktioniert, verstehen die Fachleute aber bei weitem noch nicht. Das war auch der Grund für Cramers erstaunliche wissenschaftliche Karriere, weil ihm der erste große Schritt dazu gelungen ist, indem er die Wirkungsweise der so genannten RNA-Po-

lymerase, also der Ablesemaschinerie aufgeklärt hat.

Inzwischen, betont er, „beschäftigen sich weltweit Hunderte von Teams mit diesen Problemen, und speziell am Genzentrum in München wollen wir Arbeitsgruppen ähnlichen wissenschaftlichen Interesses zusammenführen, die verschiedene, ineinandergreifende Schritte in diesem molekularen Prozess untersuchen, miteinander in Verbindung bringen und visualisieren können“.

Dabei genügt es nicht, die ungeheure Flut der anfallenden Daten über Proteine und deren Vorkommen in den Griff zu bekommen, denn allein damit ist „in keinerlei Weise ausreichend zu verstehen, wie dieses hoch komplizierte und dynamische Netzwerk der Proteine zu einem Lebensprozess, z. B. dem Wachstum der Zelle führen kann“.

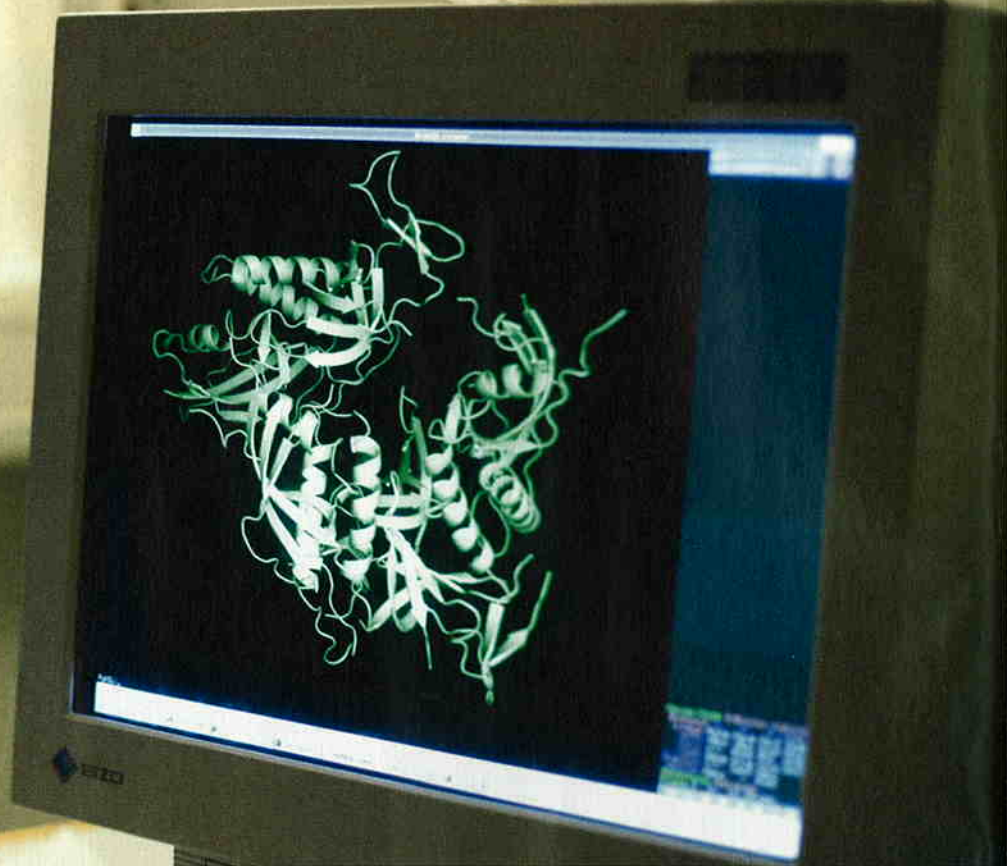
Cramer sieht sich also vor der Aufgabe, die Datenerhebung mit einer stark computerunterstützten Forschung der Bioinformatik zu ergänzen. Computational biology nennt er das, und mit ihrer Hilfe, so seine Vision, könnte man Modelle entwickeln, die die Daten in ei-

nen überprüfbareren Gesamtprozessablauf, der so genannten Genexpression, mit anderen Worten des Wegs vom Gen zum Protein integrieren.

Der Proteomik, sprich der Erforschung der Protein-Vielfalt im menschlichen Körper prognostiziert Cramer „in den nächsten Jahren eine dramatische Entwicklung – einfach, weil wir ganz neue Methoden, Hochdurchsatzmethoden zur Verfügung haben, um die vielfältigen Funktionen der Gene zu analysieren, also die Gesamtheit der rund fünf Millionen Proteine darzustellen“.

Undurchschaubar ist das komplizierte Netzwerk der Proteine in einer Zelle heute noch deswegen, weil sich die Zusammensetzung der Proteine laufend ändert – je nach Gesundheit oder Krankheit, Stress oder Ruhe, Essenseinnahme oder Hunger, Liebe oder Leid. „Wir werden also schon in den nächsten Jahren mit einer noch viel größeren Datenmenge konfrontiert werden als heute, und es wird Jahrzehnte dauern, bis wir Gesamtmodelle für den Eiweißhaushalt komplexer Zellen höherer Organismen entwickelt haben.“ ◊

Mit seinen Methoden zur Sichtbarmachung dessen, was sich in und zwischen Genen überhaupt abspielt, hat der Leiter des Genzentrums München, Patrick Cramer der Forschung in der Laborpraxis ein wichtiges Instrument in die Hand gegeben. Foto Vollmert/Philip Morris Stiftung



Suche nach der Essenz des Lebens

Was die Genforschung für Gesundheit und Ernährung tun will

Das Tempo, das bei der Genforschung zunächst vorgelegt worden ist, hat an Dynamik verloren. Der Weg vom Labor in die Fabrik ist doch länger als anfänglich angenommen. Im Vordergrund steht die Suche nach Genen, die Erbkrankheiten verursachen. Mit Methoden der Gentechnik wollen Wissenschaftler auch körpereigene Substanzen züchten, um diese als Medikamente einsetzen zu können. > Von Florian Hildebrand

„Wenn man sieht, was in der gesamten Gentechnik geleistet wird, so ist das heute ein ungeheurer Boom, eine ungeheure Sogwirkung, die von diesen biotechnischen Möglichkeiten ausgeht.“ Halb bewundernd, halb skeptisch schaut der Neurobiologe Gerhard Neuweiler vom Biozentrum der Universität München darauf, wie rasant sich die Arbeit seiner Forscherkollegen nebenan am Genzentrum entwickelt. 25 000 bis 30 000 Gene hat der Mensch. Nachdem deren biochemische Struktur aufgeklärt ist, forschen jetzt weltweit Heerscharen von Wissenschaftler daran, welche Funktionen die einzelnen Gene haben. Das ist ein sehr aufwändiger Prozess, für den zum Beispiel am Genomanalysezentrum des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in Neuherberg bei München

Versuchstiere eingesetzt werden. In der dortigen „German Mouse Clinic“ werden Genmutationen auf ihre physiologischen Auswirkungen untersucht. Anderen Mäusen wird ein Gen ausgeschaltet, und man hofft dann zu erkennen, ob die Tiere krank werden, Verhaltensänderungen zeigen oder Ähnliches. Dabei gehen die Forscher um Institutsleiter Professor Martin Hrabé de Angelis nicht einfach nach dem Zufallsprinzip vor, sondern orientieren sich am besser bekannten menschlichen Genom, mit dem das der Maus zu 80 Prozent übereinstimmt.

Interessant sind für die Forscher vor allem jene Erbeigenschaften, die mit Krankheiten korrelieren. So sind inzwischen nach Auskunft von Professor Holger Höhn, Leiter des Instituts für Humangenetik an der Universität Würz-

burg, Gene identifiziert, die jeweils mit der erblichen Herzmuskelerkrankung, mit Krebs-Metastasen, Muskelschwund oder Epilepsie in Zusammenhang stehen.

Die Kenntnis solcher Erbinformationen erlaubt es dann, mit Hilfe eines diagnostischen Verfahrens in Form eines entsprechenden Chips, frühzeitig Erbkrankheiten aufzudecken. Solche Genchips würden, so glaubte man noch vor nicht allzu langer Zeit, in jeder Arztpraxis die gesamte medizinische Diagnostik revolutionär vereinfachen und verbilligen.

Aber auch hier kommt der Fortschritt nicht so rasch voran. Immerhin gibt es mittlerweile Chips, die Formen von Leukämie oder Brustkrebs identifizieren. Das Nächste, was relativ schnell auf den Markt kommen dürfte, sind

Bakterien und Hefen produzieren ein Protein in Massen – daraus isoliert, wird es in Gel für die Haut verpackt

Chips, mit denen Veranlagungen zu entzündlichen Krankheiten aufgedeckt werden können.

Genchips sind mobile Minilabors, was sie überall dort attraktiv macht, wo aufwändigeres Analysegerät weit entfernt ist, also etwa in der Unfall- und Notfallmedizin, an Kriegsschauplätzen, in Arztpraxen oder in der Lebensmitteluntersuchung.

Eine amerikanische Firma hat einen Chip entwickelt, der alle 30 000 Gene des Menschen auf einmal erfassen kann. Fachleute bezweifeln aber, ob es sinnvoll ist, wenn Patienten ihr ganzes Erbgut zum Arzt tragen, denn die können mit der Masse an Informationen noch nichts anfangen. Zudem sind 99 Prozent der genetischen Unterschiede zwischen zwei Menschen auf genomischer Ebene in Hinblick auf Krankheit und Gesundheit uninteressant.

Proteine sind im menschlichen Körper Substanzen, die die Gene auf kompliziertem Weg produzieren lassen, um physiologische Prozesse zu steuern, an- und abzuschalten. Bei der Suche nach den Ursachen trockener Haut, die für die immer weiter verbreitete Neurodermitis mit verantwortlich ist, haben Forscher des Genzentrums München Erbinformationen entdeckt, die ihre Aufgabe, sprich die Produktion eines bestimmten Eiweißstoffes vernachlässigen. Das Gegenmittel wäre demnach, die Haut von außen mit diesem Protein zu versorgen. So wurde das entsprechende gesunde Gen in Bakterien oder Hefen verpflanzt, die dann das Protein in Massen produzieren. Daraus wird es isoliert, gereinigt, in ein Gel verpackt und mit dieser Trägersubstanz auf Wunden aufgetragen.

Nach diesem Prinzip werden heute viele körpereigene Proteine mit den unterschiedlichsten Aufgaben billig und rasch hergestellt. Doch die Palette solcher möglichen körpereigenen Heils-substanzen ist unabsehbar; entsprechend aufwändig ist die Suche der Wissenschaftler. Und hektisch, denn bei weit verbreiteten und bislang unheilbaren Krankheiten kann mit den passenden Proteinen viel Geld verdient werden. Aber die Suche ist mühselig, denn die Gene produzieren Millionen von Eiweißstoffen. Die so genannten Prote-

omforscher stehen mit der Aufklärung der Funktion dieser vielen Eiweißstoffe erst am Anfang.

In ihren Laboratorien im oberbayerischen Penzberg sucht die Pharmafirma Roche bestimmte biologische Wirksubstanzen mit Hilfe der Gentechnik noch präziser als bisher auf ihre Aufgabe zuzuschneiden. Beispiel Insulin. Das Hormon spritzen sich Diabetiker unter die Haut. Die Resorption dauert eine Weile, sodass der Diabetiker nicht genau weiß, wann er etwas essen kann. Klaus Strein, Leiter der Penzberger Roche-Forschungsabteilung berichtet: „Wir haben durch molekulare Veränderungen Insuline geschaffen, die schneller aus den Hautdepots ins Blut gehen und dort sehr viel schneller zur Verfügung stehen.“ Gelungen ist dies, indem bestimmte Aminosäuren im Insulin auf genetischem Wege verändert worden sind.

In solchen Fällen stehen also nicht die Gene selbst im Vordergrund, vielmehr ist die Gentechnik das Werkzeug, eine körpereigene Heils-substanz präziser in den Mechanismus der gesundheitlichen Störung eingreifen zu lassen als das chemische Präparate können. Genetisch verändert werden dazu meist Proteine, Hormone oder Wachstumsfaktoren.

Mit genetisch veränderten Nutztieren versuchen Tierzüchter des Genzentrums München, Organe zu züchten, die für eine Transplantation in Frage kommen. Wem ein fremdes Organ verpflanzt wird, muss ein Leben lang damit leben, Arzneien einzunehmen, die das Immunsystem unterdrücken, denn die körpereigene Abwehr versucht beständig, das fremde Organ abzustößen. Die speziell aufgezogenen so genannten transgenen Schweine tragen Organe, meist Nieren oder Lebern in sich, die in ihren Erbinformationen so verändert sein sollen, dass sie nach der Verpflanzung vom menschlichen Immunsystem nicht mehr abgestoßen werden. Diese Arbeiten stehen allerdings noch ganz am Anfang, denn allein der genetische Transfer einer neuen Eigenschaft in die Organe gelingt erst ansatzweise, sagt Professor

Bernhard Aigner vom Staatlichen Versuchsgut Oberschleißheim.

In der „Grünen Gentechnik“ geht es, so Professor Gerhard Wenzel vom Forschungszentrum Weihenstephan der Technischen Universität München „wie bei jeder Züchtung darum, die bessere Pflanze zu machen, und besser heißt etwa für die Dritte Welt höhere Erträge“. Gelungen ist das inzwischen beim Reis. Ein Kapitel für die Zukunft, meint Wenzel, ist noch, Nutzpflanzen gentechnisch gegen Krankheiten zu rüsten, denn gerade in Entwicklungsländern wird ein Großteil der Ernte durch Pilz- und Schädlingsbefall vernichtet. Pflanzen neue Erbinformationen zu verschaffen, ist in der Methode leicht, doch oft verlieren sie das zugesetzte Merkmal in der nächsten Generation wieder, sodass Forscher auch der Frage nachgehen, wie stabil die genetische Struktur in Pflanzen beschaffen ist.

Im Allgemeinen sind dem Hin und Her von Genen fast keine Grenzen gesetzt: aus Kartoffeln verschwinden unerwünschte Stärken, Erdbeeren werden immun gegen Bodenfrost, Tomaten bleiben länger fest, Getreidehalme bekommen Ähren, die doppelt so viel Körner tragen. Bisher hat die „Grüne Gentechnik“ hauptsächlich der Landwirtschaft und der Nahrungsmittelindustrie geholfen. Das hat ihr auch den schlechten Ruf eingetragen. Künftig wollen sich die Forscher mehr mit Verbrauchervünschen beschäftigen. Dann könnten Nutzpflanzen besser schmecken, länger halten, mehr Vitamine haben oder verdaulicher werden. ◊



Adresse für Spitzenforschung: Das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München. FotoCramer