



Der Strukturbiologe und Leibniz-Preisträger Professor Patrick Cramer ist einer der Forschungsprofessoren der LMU.

FORSCHUNGSPROFESSUR IN LMUexcellent VORSTOSS ZU DEN GEHEIMNISSEN DER GENE

Ein wichtiges Förderinstrument im Investitionskonzept von LMUexcellent ist die so genannte Forschungsprofessur: Von den übrigen Aufgaben stärker entbunden, können sich renommierte LMU-Wissenschaftler bis zu fünf Jahre auf ihre wissenschaftliche Arbeit konzentrieren. Einer der kürzlich nominierten elf Forscher ist der Strukturbiologe und Leibniz-Preisträger Professor Patrick Cramer. Er hat nun deutlich mehr Zeit, zu untersuchen, wie Informationen, die in einem Gen stecken, abgelesen und in Befehle für die Zellen im Körper umgesetzt werden.

Professor Patrick Cramer macht einen zufriedenen Eindruck. Gleich nach seinem Sommerurlaub hat der Direktor des Genzentrums der LMU sein neues Büro bezogen. Es ist etwas geräumiger als seine alten vier Wände. Das wohl wichtigste Möbelstück steht in der Mitte des Zimmers – ein großer Konferenztisch. Dieser ist sichtbarer Ausdruck der guten Vorsätze, die Cramer nach seinem Sommerurlaub gefasst hat. Er will wieder enger mit den Mitarbeitern seiner 25-köpfigen Arbeitsgruppe kommunizieren. „Ich habe diese Woche mit jedem Mitarbeiter ein halbstündiges Gespräch geführt“, erzählt der Strukturbiologe, den in letzter Zeit vor allem administrative und organisatorische Aufgaben in Beschlag genommen hatten. Die Wissenschaft kam dabei nicht selten zu kurz.

Auch die LMU unterstützt Cramer nun in seinem Vorhaben, verstärkt mit seinem Team die Forschung voranzutreiben. Denn im Rahmen der Exzellenzinitiative hat die Universität das Modell einer Forschungsprofessur für herausragende Wissenschaftler etabliert. Diese Forschungsprofessoren sollen wieder mehr Zeit für ihre eigentliche wissenschaftliche Arbeit erhalten und von administrativen Aufgaben sowie von Lehrverpflichtungen entlastet werden. Dafür werden ihnen neue Mitarbeiter zur Seite gestellt, die sich genau um diese Aufgaben kümmern.

Patrick Cramer freut sich auf diese neue Möglichkeit, denn sein Forscherdrang ist ungezähmt. Bei seiner Arbeit geht er einer Frage nach, deren Beantwortung eine der großen Herausforderungen in der Genetik ist: Wie werden die Informationen, die in einem Gen stecken, abgelesen und in Befehle für die Zellen im Körper umgesetzt? In der Fachsprache heißt das Transkription. Bei diesem Prozess sind zahlreiche Proteine, also Eiweißverbindungen, im Spiel, die den Vor-

gang beeinflussen. Die ganze Maschinerie ist nur wenige Nanometer groß – ein Nanometer entspricht einem Millionstel Millimeter.

Für die Untersuchungen verwenden die Forscher zunächst die Röntgenstrukturanalyse. Mit ihrer Hilfe können sie einzelne Proteine durch Streuung von Röntgenstrahlen sichtbar machen und sogar ihre atomare Zusammensetzung bestimmen. Besonders spannend für die Strukturbiologen sind dabei die so genannten RNA-Polymerasen: Das sind Enzyme, die die Produktion von Ribonukleinsäuren (RNA) bewerkstelligen. Eine so hergestellte RNA ist die Abschrift eines Gens und zuständig für die Produktion jener Eiweiße, die die Lebensfunktionen in den Zellen ermöglichen. Cramers eigene bemerkenswerte wissenschaftliche Karriere ist eng verbunden mit den Polymerasen. Ihm gelang die Entschlüsselung der dreidimensionalen Struktur der RNA-Polymerase II, eines der größten Enzyme im Zellkern. „Wir wollen langfristig die gesamte Wirkungsweise der RNA-Polymerasen verstehen, mit denen die Gene ihre Befehle zum Handeln übermitteln“, erklärt Cramer. Die Regulation der Aktivität der Polymerasen führt dazu, dass sich das komplizierte Zusammenspiel der Proteine einer Zelle ständig verändert, je nachdem, ob ein Mensch gesund oder krank, verliebt oder hungrig ist.

„RIESIGE DATENMENGEN“

Cramers Ziel ist sehr hoch gesteckt. Denn wie diese Transkription in ihrer Gesamtheit abläuft, ist noch weitgehend unverstanden. Bei den Untersuchungen der Proteine entsteht zuerst einmal eine riesige Menge an Daten. Bevor daraus Schlussfolgerungen gezogen werden können, müssen sie die Wissenschaftler zunächst ordnen und systematisieren. „Wir werden in der nächsten Zeit mit immensen Datenmengen konfrontiert“, prognostiziert Cramer. Dabei wird die computergestützte Biologie künftig eine entscheidende Rolle bei der Auswertung spielen.

Cramer will nun zudem sein eigenes Arbeitsfeld, die Strukturbiologie, stärker vernetzen mit der System- und Molekularbiologie. Der Forscher, der früher an der Stanford-Universität gearbeitet hat, lässt jetzt seine guten Beziehungen in die USA spielen. Von dort will er weiter renommierte Leute ans Münchener Genzentrum locken. Erfolge kann er schon verbuchen: In den letzten Jahren wurden immer wieder seine Wunschkandidaten berufen. So sollen in nächster Zeit zwei



neue Forschungsgruppen am Genzentrum ihre Arbeit aufnehmen und den dynamischen Protein-Netzwerken der Zelle mit Computerbasierten und experimentellen Methoden auf den Grund gehen. Es sollen auch so genannte Array-Technologien am Genzentrum verstärkt zum Einsatz kommen. Dabei sind Proben des Erbguts (DNA) auf Chips, so genannten Arrays, aufgebracht. Diese Chips sind in der Lage, bis zu zwei Millionen DNA-Proben auf einer nur wenige Zentimeter großen Fläche zu vereinen. Die Auflösung beträgt bis zu wenigen Basenpaaren, das sind die Bausteine, aus denen sich das DNA-Molekül und damit auch die Gene zusammensetzen. Die Wissenschaftler können mit dieser Technologie herausfinden, welche RNAs in einer Zelle aktiv waren, also welche Gene unter bestimmten äußeren Einflüssen angeschaltet waren und zur RNA-Produktion genutzt wurden. Ebenso ist es möglich, mit den Arrays auch alle Bindungsstellen für Proteine, wie etwa die RNA-Polymerasen, über das gesamte Genom mit hoher Auflösung zu kartieren. So kann man feststellen, wo die RNA-Polymerase im Genom einer lebenden Zelle unter bestimmten Bedingungen zugegen ist. Bisher hat man die Funktion von Proteinen stets an einem oder wenigen Genen untersucht. Mit den Arrays gibt es nun die Werkzeuge, um alle Gene gleichzeitig und unter verschiedenen Bedingungen zu analysieren. „Man schätzt, dass bis zu zehn Prozent aller Proteine im Organismus der Transkriptionsregulation dienen“, erläutert Cramer. „Wenn wir wirklich verstehen wollen, wie die grundlegenden Prozesse in einer Zelle ablaufen und wie die Zelle sich selbst erhalten und organisieren kann, dann müssen wir bei unseren experimentellen Eingriffen sehr behutsam vorgehen“, sagt der Strukturbiologe. „Wir wollen herausfinden, was einzelne Protein-Bereiche bewirken. Wir dürfen nicht einfach ganze Gene ausschalten oder entfernen, da dies oft einen massiven Eingriff in die Regulationsnetzwerke der Zelle bedeutet.“ Als Grundlage für diese zeitaufwendigen Untersuchungen nehmen die Wissenschaftler die Arbeit der Transkriptionsmaschinerie wie in

Neben Professor Cramer gibt es zehn weitere LMU-Wissenschaftler als Forschungsprofessoren:

Experimentelle Vulkanologie

Professor Donald B. Dingwell

Fakultät für Geowissenschaften

Wettbewerb der Gesellschaftsrechte und der Insolvenzsrechte in Europa

Professor Horst Eidenmüller

Juristische Fakultät

Klinische Immunpharmakologie

Professor Stefan Endres

Medizinische Fakultät

Photonik mit hybriden Materialsystemen

Professor Jochen Feldmann

Fakultät für Physik

Identifizierung neuer Zielmoleküle für eine Behandlung der Alzheimer Erkrankung mit Hilfe eines genomweiten RNAi Screens nach Sekretase modulierenden Genen

Professor Christian Haass

Medizinische Fakultät

Laserspektroskopie und Quantenoptik

Professor Theodor W. Hänsch

Fakultät für Physik

Incentives and Innovation – Towards new Paradigms

Professor Dietmar Harhoff, Ph.D.

Fakultät für Betriebswirtschaft

Theoretische und Mathematische Physik

Professor Dieter Lüst

Fakultät für Physik

Neuro-cognitive Systems Control:

Dynamic Weighting in Perception and Action

Professor Hermann J. Müller

Fakultät für Psychologie und Pädagogik

Unvollständige Verträge

Professor Klaus Schmidt

Volkswirtschaftliche Fakultät

einem Film auf. Die Röntgenstrukturanalyse ermöglicht dabei ein Verständnis der chemischen Mechanismen in drei Dimensionen. Die Forscher machen dazu die Strukturen der einzelnen funktionalen Komplexe der RNA-Polymerasen mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse und der Elektronenmikroskopie sichtbar. Im nächsten Schritt können dann die Regulationsmechanismen der Gen-Transkription erkundet werden, indem man Teile der Maschine aus der lebenden Zelle entfernt und den Effekt auf die RNA-Zusammensetzung der Zelle analysiert.

Viel Laborarbeit wird notwendig sein, um den Geheimnissen der regulierten Gen-Transkription und Protein-Produktion der Zelle auf die Spur zu kommen. Patrick Cramer will hier wissenschaftlich und organisatorisch an vorderster Front stehen. Sein Büro wird dabei eine wichtige Rolle spielen, als Treffpunkt für Forscher, die gemeinsam neue Ideen entwickeln. Cramers Konferenztisch dürfte so in nächster Zeit noch oft zum Einsatz kommen. ■ nae