



Mensch, Molekül, Maschine

Das Exzellenzcluster Makromolekulare Komplexe

Was ist an makromolekularen Protein-komplexen so wichtig, dass eigens zu ihrer Erforschung eines von 17 Exzellenzclustern der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bewilligt wurde? Bereits in der ersten Auswahlrunde bekam der Cluster of Excellence Frankfurt 'Macromolecular Complexes' (CEF-MC, kurz CEF) den Zuschlag und damit Mittel in Höhe von insgesamt 40 Millionen Euro für fünf Jahre.

Leben dank makromolekularer Maschinen

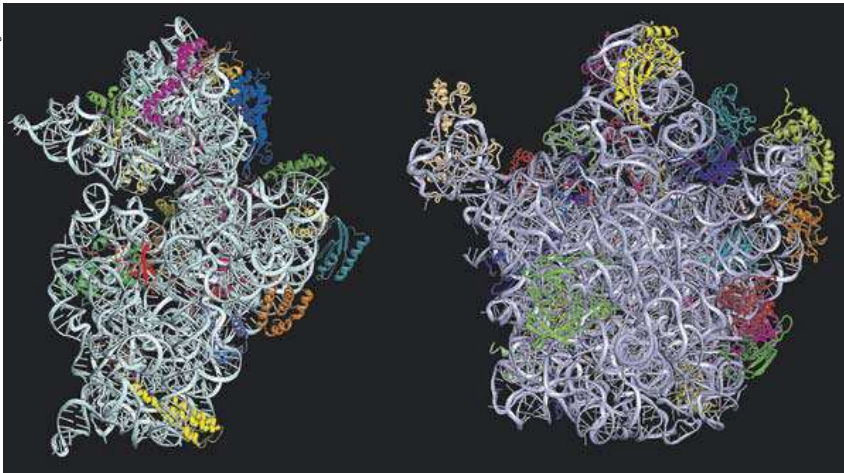
Basis jeden Lebens sind Proteine – Eiweißmoleküle –, die jedes Lebewesen gemäß seines genetischen Codes herstellt und mit deren Hilfe nahezu alle Lebensvorgänge gesteuert werden. Proteine bestehen aus langen Aminosäureketten und haben eine definierte dreidimensionale Struktur. So wie ein Blatt Papier erst dann zu einem Papierflieger wird, wenn man es richtig faltet, so wird aus einer Aminosäurekette erst durch Faltung ein wirksames Protein. Man kann sich leicht vorstellen, dass es viele Möglichkeiten gibt, eine Kette, die aus Hunderten Aminosäuren besteht, zu falten – und nur eine Struktur ist die Richtige. Doch damit nicht genug. Seit einigen Jahren weiß man, dass die Zugehörigkeit einzelner Proteine zu größeren makromolekularen Komplexen eher die Regel als die Ausnahme ist. Viele Proteine sind also keine Einzelkämpfer, sondern arbeiten mit anderen Proteinen sowie Nukleinsäuren zusammen. Und erst das Gesamtgebilde, der sogenannte 'makromolekulare Komplex', den man auch als 'makromolekulare Nanomaschine' bezeichnet, ist biologisch aktiv. Lebende Zellen setzen zum Erhalt und zur Expression ihres Genoms in der Regel derartige makromolekulare Maschinen ein. Ohne sie gäbe es kein Leben.

Leben verstehen lernen

Wenn man wüsste, wie die Komplexe genau aussehen, wie sie zusammengesetzt sind, und verstünde, wie sie ihre vielfältigen Aufgaben in der Zelle erfüllen, dann wäre man auf dem weiten Weg, Leben auf biochemischer Ebene verstehen zu wollen, einen Riesenschritt weiter. Und wenn man mehr über die Defekte und Fehler im molekularen Zusammenspiel der Proteine wüsste, dann verstände man auch die Entstehung von Krankheiten besser und könnte wichtige Beiträge zur Entwicklung neuer Arzneimittel leisten. All dies ist das Ziel der Frankfurter Wissenschaftler, die sich im CEF zusammengeschlossen haben. Ihre Forschungsschwerpunkte legen sie dabei auf die Erforschung makromolekularer Komplexe in Zellmembranen sowie löslicher makromolekularer Komplexe im Zellinneren und nicht zuletzt auf die Weiterentwicklung der dazu notwendigen Methoden.

Die derzeit 37 CEF-WissenschaftlerInnen kommen aus allen naturwissenschaftlichen Disziplinen – Biologie, Chemie, Physik und Medizin. „Der Cluster ruht auf drei starken Säulen. Und zwar der Goethe-Universität, dem Max-Planck-Institut für Biophysik und

Abbildung: Freim



Ribosomen sind aus zwei Untereinheiten zusammengesetzte, 20 bis 30 Nanometer große Miniatur-Maschinen, die aus über 50 Eiweißkomponenten und drei bis vier Ribonukleinsäure-Molekülen bestehen. In jedem Organismus sind sie für die Proteinbiosynthese verantwortlich.

der Gruppe der neu berufenen CEF-Investigators“, erläutert Harald Schwalbe, Professor der Organischen Chemie und Chemischen Biologie an der Goethe-Universität und Executive Director im sechsköpfigen CEF-Direktorium. „Erst die Summe der in diesen drei Säulen vorhandenen Expertise macht die Exzellenz des Clusters aus“, da ist sich Schwalbe sicher. „Das CEF ist keine Insellösung. Es funktioniert nur im richtigen Umfeld, wobei sich die alten und neuen Strukturen gegenseitig stimulieren. Jeder einzelne der im CEF mitwirkenden Wissenschaftler ist ein ‚Einzel Forscher‘, der zum Teil mit anderen Forschern zusammenarbeitet. So erreichen wir die notwendige kritische intelligente Masse, die wir brauchen, um auf diesem hochkomplexen Gebiet die Spitze halten zu können.“ Im Zusammenspiel mit der Universität und dem MPI verfolgt der Cluster eine stringente Berufungspolitik, die auf die Bildung von Schwerpunkten ausgerichtet ist. „Schwerpunkte bilden heißt auch, den Mut zur Lücke haben – bestimmte Weichen zu stellen und gewisse Forschungsthemen eben nicht zu erforschen.“

„Schwerpunkte bilden heißt auch, den Mut zur Lücke haben – bestimmte Weichen zu stellen und gewisse Forschungsthemen eben nicht zu erforschen.“

Prof. Harald Schwalbe



stellen und gewisse Forschungsthemen eben nicht zu erforschen“, unterstreicht Schwalbe. Mittlerweile sind sieben der acht CEF-Professoren nach aufwändigen Berufungsverfahren bereits besetzt. Alleiniges Kriterium für die Besetzung sei die hochkarätige fachliche Qualifikation, betont Schwalbe.

Damit auch die Lehre nicht zu kurz kommt, gibt es seit Sommer 2008 das Graduiertenprogramm GRACE (Graduate Program for the Cluster of Excellence Frankfurt). Außerdem können im sogenannten CEF-Explorer-Programm OberstufenschülerInnen an der Universität forschen, gemeinsam mit Angehörigen des CEF. Auch Vorträge an Schulen sieht Schwalbe als wichtige Aufgabe. Dazu nimmt sich der viel beschäftigte Wissenschaftler höchst persönlich die Zeit – allerdings nur an Schulen, bei deren Schülern er auf wirkliches Interesse und das notwendige intellektuelle Potential trifft. Denn eines kann der 43-jährige Spitzenforscher weder an der Schule noch an der

Universität vertragen – Durchschnitt. Deshalb ist er auch so zufrieden mit den neu berufenen CEF-Professoren. Alle sind jünger als 45 Jahre, die Hälfte kommt aus dem Ausland und alle sind hoch qualifiziert und motiviert.

Einzigartige Doppelstrategie – Methoden und Synthesen

Der Cluster investiert etwa 60 Prozent seiner gesamten Fördersumme in die Berufung ausgewiesener exzellenter WissenschaftlerInnen. Die verbleibenden 40 Prozent kommen primär der Entwicklung neuer Geräte und Analysemethoden sowie ortsansässigen NachwuchsforscherInnen zugute. „Nicht die alteingesessenen Wissenschaftler werden gefördert, sondern die jungen“, so Schwalbe. Und hier zeigt sich auch eine weitere Besonderheit des Clusters – die so genannte „Doppelstrategie“. Einerseits erkundet man Struktur und Mechanismen makromolekularer Komplexe – Membranproteine, Signalproteine und RNA-Proteinkomplexe. Andererseits forscht man an Methoden zu deren Strukturbestimmung – magnetische Resonanzspektroskopie (NMR- und EPR-Spektroskopie), Röntgenkristallographie, Massenspektrometrie und Elektronen-Cryo-Mikroskopie.

Probenmaterial. Da Makromoleküle extrem schwer in den notwendigen Mengen aufzureinigen sind, ist dies ein enormer Vorteil auf dem Weg zur Aufklärung der dreidimensionalen Strukturen. Ein weiterer interessanter methodischer Ansatz wird in Zukunft die Entwicklung spezieller lichtmikroskopischer Verfahren sein, mit deren Hilfe man sich neue Einblicke in die Interaktion von makromolekularen Komplexen in lebenden Zellen erhofft.

Dass der Cluster auch der Universität gut getan hat, davon ist Schwalbe überzeugt – vor allem, weil es den Plan vorantreibt, die Hochschule zu einem international herausragenden Zentrum der Life Sciences, insbesondere der Strukturbiochemie und Membranbiochemie, fortzuentwickeln. Denn in Frankfurt besteht ein über viele Jahre gewachsenes, weltweit einzigartiges Netzwerk kooperierender Forschungseinrichtungen zur Aufklärung von Struktur und Dynamik makromolekularer Komplexe. Membranforschung ist hier ebenso zu Hause wie die Untersuchung der Signaltransduktion oder der RNA-Chemie und -Biologie. Seit Bildung des CEF hat dieses Netzwerk „noch einmal an Exzellenz zugelegt“. Das zeigt auch die Taktrate hochkarätiger wissenschaftlicher Publikationen, die inzwischen „eine atember-



Die Riege der neu berufenen CEF-Investigators kann sich sehen lassen – besteht sie doch ausschließlich aus international anerkannten Spitzenforschern. Von links: Amparo Acker-Palmer (Large Synaptic Complexes), Achilles Frangakis (Elektronen-Cryo-Mikroskopie), Paola Fucini (Röntgenkristallographie von RNA-Proteinkomplexen), Alexander Heckel (Biochemie und medizinische Chemie), Martin Pos (Membrantransportmaschinen), Andreas Reichert (Mitochondriale Biologie), Enrico Schleiff (Molekulare Zellbiologie der Pflanzen)

Gerade letztere ist eine viel versprechende Methode, die jetzt auch an der Goethe-Universität beheimatet ist. Denn im Vergleich zur röntgenkristallographischen Strukturbestimmung von Makromolekülen braucht man bei dieser Methode, die ähnlich funktioniert wie die Computer-Tomographie in der Medizin, um zwei bis drei Größenordnungen weniger

raubende Frequenz angenommen hat“. Nicht zuletzt hat das CEF auch dazu beigetragen, dass die Universität den vor einigen Jahren anstehenden Generationswechsel mit Bravour meistern konnte. Inzwischen ist auch die pharmazeutische Industrie an dem Exzellenzcluster

Fortsetzung auf Seite 4



Fortsetzung von Seite 3 · Mensch, Moleküle, Maschinen

interessiert. Kein Wunder, schließlich wirken weit über die Hälfte aller verfügbaren Arzneimittel über Membranproteine. So gibt es beispielsweise eine bilaterale Kooperation mit dem Pharmaunternehmen sanofi-aventis zur Erforschung bestimmter Signalwege bei Rezeptoren, wobei, getreu der Philosophie der Exzellenzcluster, zwei Drittel vom Unternehmen und ein Drittel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziert werden. „Dies ist eine spannende Zusammenarbeit, die sich neuen Prinzipien der Wirkstoffentwicklung widmet“, sagt Schwalbe, der die Kooperation auf Universitätsseite auf den Weg gebracht hat.

Kurze Wege – erfolgreiche Forschung

Nicht nur die Spezialisierung ist den Frankfurter Forschern wichtig. Wichtig ist ihnen auch, alles an einem Ort zu haben. Zwar sind sie selbstverständlich global vernetzt. Dennoch ist die lokale Vernetzung für den Erfolg des stark experimentell arbeitenden Clusters entscheidend. Denn mit makromolekularen Komplexen umzugehen ist wahrlich eine Kunst. Schließlich sind die Moleküle extrem empfindlich und nur begrenzt stabil. Da ist es wichtig, sie sozusagen vor Ort untersuchen zu können. Und in Frankfurt kann man sich im wahrsten Sinne des Wortes mit dem Kollegen oder der Kollegin im Institut nebeneinander austauschen – ein entscheidender Vorteil! Um diesen Austausch weiter zu intensivieren, entsteht nun auf dem Riedberg am Schnittpunkt zwischen Biologicum, Biozentrum und Chemiegebäude ein viertes Gebäude, das CEF-MC-Institut. Alle vier Einheiten bilden dann in Zukunft eines der größten zusammenhängenden Forschungsareale deutscher Universitäten. „Von hier kann man in Zukunft noch einiges erwarten“ sagt Schwalbe. Man darf gespannt sein! *bm*

kurz notiert

Blitzschnell durch den Tunnel

Elektronen im Mikrokosmos gelingt, wovon Radfahrer nur träumen: sie können Berge passieren, obwohl sie nicht genug Energie für deren Überquerung haben. Der „quantenmechanische Tunnel-effekt“ erlaubt es ihnen, durch Potentialberge hindurch zu tunneln. Uneinig war man sich jedoch darüber, ob die Quantenteilchen eine gewisse Zeit im Tunnel verbringen oder augenblicklich auf der anderen Seite des Berges wieder erscheinen. Dank einer ultraschnellen, an der Goethe-Universität entwickelten „Stoppuhr“ ist es nun gelungen, das Rätsel zu lösen: Die Teilchen erscheinen ohne Zeitverzögerung, berichtet die Fachzeitschrift Science. Die „Uhr“ beruht auf der in Frankfurt entwickelten COLTRIMS-Technik: Ihr schnelles „Uhrwerk“ ist das Laserfeld des verwendeten Kurzeitlasers; der ‚Zeiger‘, der in einer Sekunde 4 mal 10¹⁴ Umdrehungen macht, wird durch die Elektronen realisiert. „Dieses Konzept erlaubt eine Zeitmessung von weniger als 34 Attosekunden Genauigkeit. Diese unvorstellbar kurze Zeit verhält sich zu einer Sekunde so wie eine Sekunde zum Zeitalter des Universums“, sagt Physiker Prof. Reinhard Dörner aus Frankfurt, der in dem Team mitarbeitete. *Anne Hardy*

Visionäres Eichen-Projekt

BiK-F-Projekt ‚Wald der Zukunft‘ bei Innovationswettbewerb ausgezeichnet

Zukunftsorientiert und einzigartig“ – mit diesen Worten zeichnete die Initiative ‚Deutschland – Land der Ideen‘ das Projekt ‚Wald der Zukunft‘ des LOEWE Biodiversität und Klima Forschungszentrums (BiK-F) aus. Die Wissenschaftler aus Goethe-Universität und Senckenberg Forschungsinstitut, unter dessen Federführung das neue Zentrum derzeit aufgebaut wird, konnten sich mit ihren Partnern beim diesjährigen Innovationswettbewerb der Standortinitiative durchsetzen: Aus über 2.000 Mitbewerbern wurde das Projekt am 9. März als einer von 365 ‚Ausgewählten Orten 2009‘ ausgezeichnet. Anlass und Highlight der Preisvergabe war eine öffentliche Baumpflanzung von aus dem Mittelmeergebiet stammenden Steineichen in einem Waldstück bei Rüsselsheim. Die Frankfurter Forscher und ihre Kooperationspartner (Nordwestdeutsche Forstliche Versuchsanstalt in Göttingen (NW-FVA), Stadt Rüsselsheim, Hessen-Forst, Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie, Hessenwasser, ECT Gewässertoxikologie) testen in dem Projekt, ob die aus südlichen Regionen Europas stammenden Flaum-, Stein- oder Ungarischen Eichen, die in ihren Herkunftsregionen regelmäßig große Sommertrockenheit ertragen müssen, mögliche Alternativen zu unseren einheimischen Waldbäumen darstellen und so einen eventuellen lokalen Ausfall dieser Arten im Ökosystem Wald auffangen können. Tilman Wittershagen (Deutsche Bank, Kooperationspartner der Standortinitiative): „Mit der Forschung nach neuen Überlebensstrategien für unser Wald-Ökosystem kann man gar nicht

früh genug anfangen. Das LOEWE Biodiversität und Klima Forschungszentrum führt beispielhaft vor, wie schon heute intensiv an der Zukunft des Waldes geforscht wird.“

Projektleiter Prof. Wolfgang Brüggemann erklärt dazu: „Im Zuge des Klimawandels wird sich auch das Ökosystem Wald verändern. Durch häufiger auftretende trockene und heiße Sommer können in den kommenden Jahrzehnten typische einheimische Baumarten wie die Buche und manchmal sogar die recht trockenolerante Stieleiche auf sehr trockenen Standorten Probleme bekommen.“ Nachdem sich die Bäume der Testpflanzung im Botanischen Garten der Universität inzwischen seit zwei Jahren dort behaupten, wird nun in der zweiten Projektphase unter „echten Waldbedingungen“ in einem trockenen Waldstück bei Rüsselsheim getestet, ob die „Südländer“ unsere Witterungsbedingungen ertragen, und wie sie von Insekten und Bodentieren als neuer Lebensraum angenommen oder auch geschädigt werden. Im Herbst wird dann unter Federführung der NW-FVA die dritte Phase mit einem forstwissenschaftlichen Experiment auf einem trockenen Standort im süd-hessischen Lampertheim gestartet. „Hierbei stehen vor allem die Etablierung von Jungbäumen und ihr frühes Jugendwachstum im



Foto: Dittmar

Vergleich mit den üblicherweise angepflanzten Waldbaumarten im Zentrum des Interesses“, so Dr. Hendrik Rumpf von der NW-FVA.

Die Zusammenarbeit der Forscher mit der Stadt Rüsselsheim im Rahmen des ausgezeichneten Projektes ist kein Zufall; letztere legt schon seit Jahren Wert auf ein vorausschauendes Waldbaukonzept. Die Rüsselsheimer Stadträtin Silke Klingner: „Wir setzen dabei auf ein langsames Nachwachsen

von standortgerechten Baumarten, die besser an künftige Klimabedingungen angepasst sind. In kleinen Lichtungen werden zum Beispiel Stieleichen gepflanzt, in deren Schutz dann weitere Bäume und Pflanzen gedeihen.“ Dieses Vorgehen führt nach Ansicht der Forstexperten der Stadt zu einem stabilen Wald mit sehr unterschiedlich alten Bäumen, der Stürmen und Trockenheit besser trotzen kann. Diese Strategie lässt sich gut mit den Projektzielen des Frankfurter Forschungszentrums vereinbaren, weshalb die Stadt dem Projekt ‚Wald der Zukunft‘ rund 2,5 Hektar Waldfläche zur Verfügung stellt.

Übrigens: Auch Privatleute und Firmen können sich am Projekt beteiligen und einen Baum für den ‚Wald der Zukunft‘ spenden, der dann auf weiteren Testflächen gepflanzt wird. Informationen hierzu erteilt die Projektkoordinatorin Dr. Anne le Mellec, amellec@gwdg.de, Tel: 7542-1875. *Julia Krohmer*

Enzym gegen chemische Kampfstoffe

DFPase aus Mittelmeertintenfisch mit Hilfe von Neutronenbeugung analysiert

Aus dem Mittelmeertintenfisch *Loligo vulgaris* stammt das Enzym DFPase, das in der Lage ist, hochtoxische Nervenkampfstoffe schnell und effizient zu entgiften – beispielsweise das bei dem Anschlag auf die U-Bahn von Tokyo verwendete Sarin. Das genaue Verständnis der Mechanismen, mit denen dieses Enzym den chemischen Abbau von Nervengiften katalysiert, ist für die gezielte Verbesserung seiner Eigenschaften notwendig. Angedacht ist eine Anwendung zur Dekontamination von Räumen und Oberflächen sowie eine Applikation auf der Haut. Einer Gruppe von Forschern vom Institut für Biophysikalische Chemie der Goethe-Universität, dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München und des Los Alamos National Laboratory in den USA gelang nun die Bestimmung der Struktur der DFPase mit Hilfe von Neutronenbeugung. Sie veröffentlichten ihre Ergebnisse in der letzten Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences.

Das Team nutzte für die Experimente die Neutronenquelle am Los Alamos National Laboratory, eine von weltweit drei Quellen für die Arbeit mit Proteinen. Im Gegensatz zu der üblichen Strukturbestimmung mit Hilfe von Röntgenstrahlung können Neu-

tronen auch die leichten und kleinen Wasserstoffatome sichtbar machen, die immerhin praktisch die Hälfte aller Atome in einem Protein darstellen. Während Röntgenstrahlung mit den Elektronenhüllen der Atome wechselwirkt und daher Atome mit vielen



Foto: Ullrich

Elektronen am besten sichtbar macht, dringen die elektrisch neutralen Neutronen bis zu den Atomkernen in einem Proteinkristall vor. Hierbei macht man sich die quantenmechanische Welleneigenschaft der Neutronen zunutze: Ähnlich wie Wasserwellen in einem See an einem Felsen werden auch die Neutronen an den Atomkernen gebeugt und geben daher genaue Auskunft über deren Position. Dies funktioniert mit leichten Atomen wie Wasserstoff ähnlich gut wie mit schwereren wie Kohlenstoff oder Sauerstoff.

Genau diese zusätzliche Information ermöglicht ein tieferes Verständnis des Reaktionsmechanismus der DFPase.

Neutronenstrukturen von Proteinen sind immer noch selten und erfordern große Proteinkristalle und lange Messzeiten. Zwar ist die Methode schon 40 Jahre bekannt – die erste Neutronenstruktur wurde 1969 publiziert –, doch wird sie bis heute selten angewandt: Für den über 50.000 Einträgen in der Protein Data Bank sind nur etwa 20 Neutronenstrukturen. „Der Aufwand ist aber durchaus gerechtfertigt“, erklärt der Frankfurter Jun.-Prof. Julian Chen, der die Arbeit gemeinsam mit Prof. Heinz Rüterjans und Dr. Marc-Michael Blum publizierte. „Auf der Grundlage der aktuellen Ergebnisse hat Marc-Michael Blum Veränderungen an der DFPase vorgenommen, die das Enzym sowohl schneller machen, als auch die Zahl der Substanzen erhöhen, gegen die die DFPase wirksam ist.“ Diese Veränderungen geschehen durch eine gezielte Modifikation der Gen-Sequenz für das Protein, die dem Darmbakterium *Escherichia coli* eingesetzt wird. Dieses produziert die DFPase unter Laborbedingungen in den gewünschten Mengen, so dass man nicht mehr darauf angewiesen ist, es aus Tintenfischen zu gewinnen.

Anne Hardy