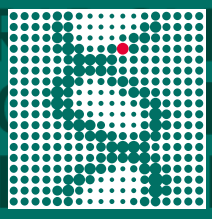


MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE GENETIK

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) ist eines der führenden Genomforschungszentren weltweit und gehört zu den größten Einrichtungen innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft.
Seit Mitte der neunziger Jahre nimmt es bei der Analyse des menschlichen Genoms und der Aufklärung genetischer Krankheitsursachen eine internationale Vorreiterstellung ein. Das Institut hat seinen Sitz in Berlin.

Das MPIMG besitzt vier eigenständige, eng miteinander kooperierende Forschungsabteilungen, die jeweils von einem Direktor geleitet werden. Die Arbeit der einzelnen Abteilungen konzentriert sich auf die Entwicklung des Embryos, die genetischen Ursachen geistiger Behinderung, das funktionelle Zusammenspiel molekularer Netzwerke sowie Mechanismen der genetischen Regulation. Darüber hinaus untersucht eine Forschungsgruppe die Entstehung angeborener Skelettfehlbildungen, und mehrere selbstständige Nachwuchsgruppenleiter verfolgen mit ihren Teams eigene Forschungsvorhaben. Die Qualität der Forschung am MPIMG wird regelmäßig durch einen international besetzten Fachbeirat überprüft. Dem Institut steht ein Kuratorium mit Persönlichkeiten aus Politik, Wirtschaft, Gesellschaft und Medien beratend zur Seite.

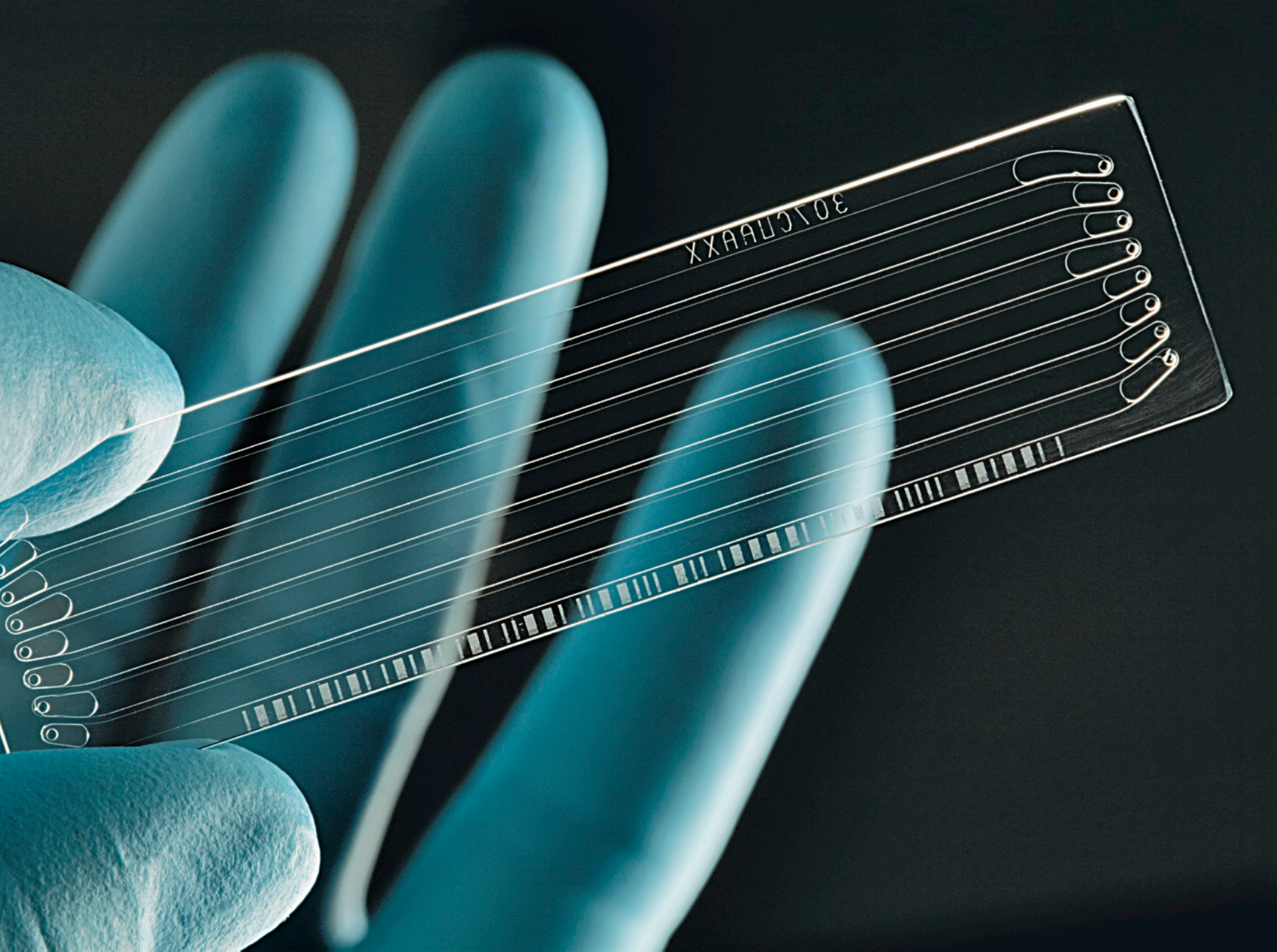
Ein generelles Markenzeichen des Instituts ist der Einsatz hochmoderner, automatisierter Laborverfahren, die besonders schnelle und umfangreiche Erbgutanalysen erlauben und als technologische Infrastruktur bei internationalen Großforschungsprojekten zur Verfügung stehen. Unter anderem war das Institut maßgeblich an der erstmaligen Entzifferung des menschlichen Erbguts im Jahr 2000, dem Humangenomprojekt, beteiligt.

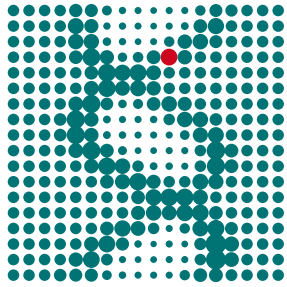
An seinem wissenschaftsgeschichtlich traditionsreichen Standort im Berliner Stadtteil Dahlem befindet sich das MPIMG in direkter Nachbarschaft zur Freien Universität Berlin sowie zu weiteren Einrichtungen der Max-Planck-Gesellschaft. Durch gemeinsame Berufungen und die Beteiligung seiner Wissenschaftler an zahlreichen Studiengängen und wissenschaftlichen Projekten ist das Institut auch inhaltlich eng mit der Freien Universität Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin sowie der Charité – Universitätsmedizin Berlin verbunden.

Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes arbeitet das MPIMG intensiv mit vielen Forschungspartnern in Deutschland zusammen, zudem ist es an zahlreichen internationalen Kooperationen beteiligt. Das MPIMG beschäftigt zurzeit über 460 Mitarbeiter, darunter 125 Wissenschaftler und 96 Doktoranden.

Umschlag:
Aminosäuresequenz des APC-Proteins. Die Mutation des Gens kann zur Entstehung von Darmtumoren führen (→ Reportage S. 24).

Berlin, Dezember 2009





MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE GENETIK

Inhalt

INTRO Die molekulargenetische Forschung im 21. Jahrhundert 6

Der Organismus als molekulares System TEAM HANS LEHRACH 10

Big Robby und seine Kinder SEQUENZIERTECHNOLOGIEN DER NÄCHSTEN GENERATION 12

Das Werden des Embryos TEAM BERNHARD HERRMANN 22

Vermächtnis aus der Vorgeschichte EMBRYONALENTWICKLUNG UND KREBSENTSTEHUNG 24

Entwicklungsfehler im Skelett FORSCHUNGSGRUPPE STEFAN MUNDLOS 32

Im Tierhaus DER GRÖSSTE SCHATZ DES INSTITUTS 34

Genetische Ursachen geistiger Behinderung TEAM HANS-HILGER ROPERS 44

Auf Gen-Jagd PROTOKOLL EINER GENETISCHEN SPURENSUCHE 46

Die Nachwuchsgruppen am Institut VIER PORTRAITS 54

Computermodelle der genetischen Regulation TEAM MARTIN VINGRON 60

Die Forscher der Herzen SUCHE NACH MOLEKULAREN KRANKHEITSURSACHEN 62

Das Institut im Profil 69

Impressum 72

Die molekulargenetische Forschung im 21. Jahrhundert

Als im Juni des Jahres 2000 der damalige US-Präsident Bill Clinton gemeinsam mit den Genforschern Craig Venter und Francis Collins vor die Fernsehkameras trat, war dies zugleich ein Medienspektakel und ein Meilenstein in der Geschichte der modernen Biologie. Die drei verkündeten – live aus dem Weißen Haus – die Entzifferung des menschlichen Erbguts. Damit änderte sich die Arbeitsgrundlage der Molekularbiologie.

Etwa fünf Jahrzehnte zuvor hatten James D. Watson und Francis Crick ihr Modell der räumlichen Struktur der DNA veröffentlicht – eine Arbeit, für die sie später mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet wurden. In diese Zeit fällt die Neugründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik. Als Gründungsdirektoren berufen wurden Heinz-Günther Wittmann, Heinz Schuster und Thomas A. Trautner. Sie beschäftigten sich vor allem mit der Struktur und Funktion von Ribosomen (Wittmann) sowie der DNA-Replikation und Genregulation bei Bakterien, Bakteriophagen und Pilzen (Schuster, Trautner).

Ab 1994 kam es mit der Berufung einer neuen Direktorengeneration zu einer wissenschaftlichen Neuorientierung des Instituts. Ein Jahr später schloss sich Deutschland – und damit das MPIMG als einer der deutschen Partner – an das internationale Humangenomprojekt an. Dieses war im Herbst 1990 mit dem Ziel gegründet worden, das gesamte Genom des Menschen zu entschlüsseln.

Noch Ende der siebziger Jahre wäre es selbst führenden Wissenschaftlern als illusorisch erschienen, dereinst auf sämtliche drei Milliarden Einzelbausteine des Humangenoms in öffentlichen Online-Datenbanken zugreifen zu können. Inzwischen gehört dies zum Alltagsgeschäft. Es gibt kaum ein molekulargenetisches Forschungsvorhaben, in dem die menschliche Gensequenz nicht als Basis-Datensatz benötigt würde. Das Humangenom ist zum Handwerkszeug der Forschung geworden.

Tatsächlich war der Abschluss des Humangenomprojekts eher der Beginn als die Vollendung einer Ära. Die Entzifferung des Erbguts – Fachleute sprechen von der Sequenzierung – lieferte zwar die genaue Abfolge der chemischen DNA-Bausteine A(denin), G(uanin), C(ytosin) und T(hymin). Doch in der Abfolge von A, G, C und T allein liegt noch keine Botschaft. Der in vielen Medien benutzte Begriff der «Entschlüsselung» des Genoms führt in die Irre.

Entscheidend ist vielmehr: Wo finden sich in der Folge der genetischen «Buchstaben» jene schätzungsweise 25.000 Informationseinheiten – die Gene –, welche die Zusammensetzung der Körpereiweiße codieren? Auf welche Weise wird die Aktivität dieser Gene kontrolliert? Wie entsteht aus der genetischen Information ein Organismus mit dreidimensionaler Struktur? Welche Störungen im molekularen Informationsfluss führen zur Krankheit?

Längst haben sich Molekulargenetiker diesen Fragen nach den Funktionszusammenhängen im menschlichen Erbgut zugewandt – Fragen, die die Praxis der Medizin in den kommenden Jahren verändern,

aber ebenso das generelle Bild vom Organismus transformieren könnten. Die Sequenzierung des Humangenoms hat quasi die Tür zu dieser Forschung aufgestoßen, den Blick fürs Ganze geweitet. Jetzt gilt es, das Versprechen einzulösen.

Die heutigen Abteilungen des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik unter der Leitung von Bernhard Herrmann, Hans Lehrach, H.-Hilger Ropers und Martin Vingron zielen mit ihrer Arbeit in genau diese Richtung. Bernhard Herrmann untersucht mit seinem Team die genetischen Regulationsmechanismen, welche die Entwicklung des Embryos steuern. Besonders bemerkenswert dabei ist, dass offenbar dieselben molekularen Signalprozesse, die beim Embryo für das normale Wachstum sorgen, im späteren Leben zur Krebsentstehung führen können.

Hans-Hilger Ropers und seine Kollegen erforschen, welche genetischen Veränderungen die Gehirnentwicklung beeinträchtigen und geistige Behinderungen verursachen können. Vermutlich sind viele hundert, womöglich sogar über tausend verschiedene Gene bei kognitiven Störungen im Spiel – der größte Teil von ihnen ist jedoch noch unentdeckt. Am besten untersucht ist das X-Chromosom, auf dem in den vergangenen Jahren weit über 80 Gene identifiziert worden sind, deren jeweilige Mutationen mit Intelligenzdefiziten einhergehen.

Die Wissenschaftler um Hans Lehrach beschäftigen sich mit der Frage, wie ganze Gruppen von Genen und Eiweißen bei biologischen Abläufen zusammenwirken – ein Ansatz, der als Systembiologie bezeichnet wird. Durch die Analyse der vielfältigen molekularen Wechselwirkungen in den Körperzellen hoffen die Forscher beispielsweise, genaue Vorhersagen über die Wirkungen und Nebenwirkungen von Krebsmedikamenten treffen zu können. Möglich sind solche Studien allerdings nicht mehr allein mit Laborexperimenten, vielmehr bedürfen sie spezieller Computersimulationen.

Auch für die Abteilung von Martin Vingron sind Computerverfahren ein wesentliches Werkzeug. Die Wissenschaftler wollen wissen, wie Gene reguliert, also je nach Bedarf an- und abgeschaltet werden. Dazu analysieren sie umfangreiche genetische Datenbanken mit bioinformatischen Methoden. Längst spielt sich ein beträchtlicher Teil der molekularbiologischen Forschung im Computer ab.

Dies gilt nicht allein für die Interpretation, sondern auch für die Erfassung der genetischen Daten. So sind inzwischen rasant schnelle Sequenziergeräte verfügbar, mit denen sich in wenigen Tagen mehrere Milliarden DNA-Bausteine analysieren lassen. Ohne eine leistungsstarke Computer-Infrastruktur könnten die enormen Datenmengen gar nicht bewältigt werden. Gleichzeitig rückt die Komplexität der molekularbiologischen Zusammenhänge zunehmend in den Blick. Durch die Möglichkeit, ganze Genome quasi im Nu zu analysieren, lassen sich die mannigfachen Wechselbeziehungen von Genen, Botenmolekülen, Steuerungsfaktoren und anderen Zellbestandteilen immer besser untersuchen. Die Gene stellen sich dabei als Teil von molekularen Netzwerken dar, die das biologische Verhalten der Körperzellen bestimmen. Ein «Buch des Lebens» – das man nur aufzuschlagen bräuchte, um alles über den Menschen zu erfahren – ist das Genom dagegen nicht.

Als Bill Clinton im Jahr 2000 vor die Kameras trat, bediente er sich noch einer pathetischen Formel. «Heute lernen wir die Sprache, in der Gott das Leben erschaffen hat», umschrieb er die Sequenzierung des Humangenoms. Inzwischen haben sich die Begriffe, in denen von den Genen die Rede ist, gewandelt. Man hat gelernt, die molekulargenetische Forschung realistischer, nüchterner zu sehen. Weniger spannend ist sie darum nicht. ●

TREPPE
1

Der Organismus als molekulares System

Das Team um Hans Lehrach will mit molekularbiologischen Computermodellen die Basis für eine individualisierte Medizin liefern

Der tägliche wissenschaftliche Austausch ist eines der wichtigsten Werkzeuge der Forschung.

Der Spruch ist altbekannt: Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile. Inzwischen jedoch hat die molekularbiologische Forschung diesem Diktum eine neue Bedeutung gegeben. So lassen sich biologische Prozesse – von der embryonalen Entwicklung über die Funktion des Herzens bis zur Entstehung von Bluthochdruck – nicht durch die bloße Betrachtung von isolierten Einzelkomponenten verstehen. Vielmehr greifen stets zahlreiche molekulare Mechanismen in einem komplexen Wechselspiel ineinander. Der Organismus funktioniert als System.

«Wir können biologische Systeme bereits jetzt im Computer modellieren», unterstreicht Hans Lehrach, Leiter der Abteilung Analyse des Vertebratengenoms. Zusammen mit seinem Team untersucht er, wie umfangreiche Gruppen von Genen und Eiweißen bei biologischen Abläufen in der Zelle zusammenwirken – ein Ansatz, der als Systembiologie bezeichnet wird und der ganz neue Möglichkeiten für die Behandlung zahlreicher Krankheiten verspricht.

Vom Einzel-Gen zum Netzwerk

Lehrach und seine Kollegen sind in den vergangenen Jahren an gleich mehreren internationalen Großforschungsprojekten beteiligt gewesen, allen voran die Entzifferung des Humangenoms. So leistete seine Abteilung einen wesentlichen Beitrag zur Sequenzierung von Chromosom 21 und war zudem bei der Entzifferung des Chromosoms 3 und des X-Chromosoms beteiligt. Darüber hinaus trugen die Forscher maßgeblich zur Analyse des Erbguts von Rhesusaffe und Schimpanse bei.

Entscheidender noch, als die reine Gensequenz eines Organismus zu kennen, sei indes, den molekularen Informationsfluss zu verstehen, der aus den Genen ein lebendiges System mache, erklärt Lehrach. So können bei einer bestimmten Tumorerkrankung Dutzende von unterschiedlichen Genen verändert sein. Die einzelnen Mutationen unterscheiden sich zumindest teilweise von Patient zu Patient. Doch wie wandelt

«Wir können biologische Systeme bereits jetzt im Computer modellieren»: Prof. Dr. Hans Lehrach, Leiter der Abteilung Analyse des Vertebratengenoms.

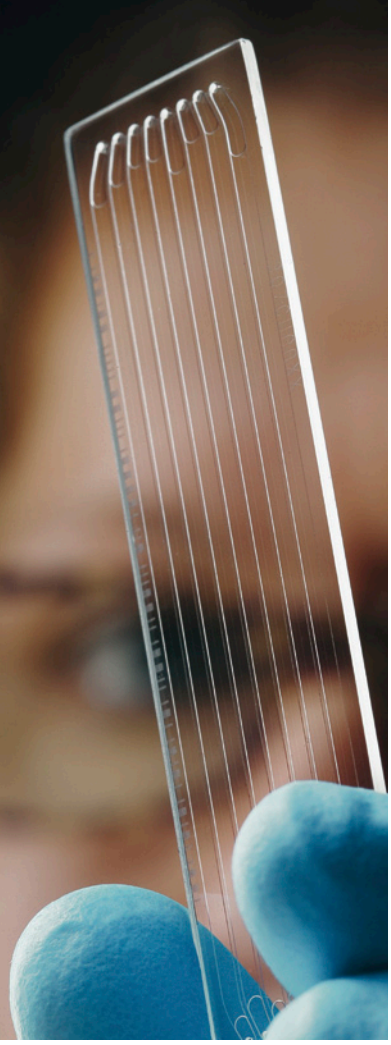
sich dadurch das biologische Verhalten einer Tumorzelle? Welche Signalkaskaden geraten durcheinander, und mit welchem Wirkstoff lässt sich im Einzelfall am besten in den Krankheitsprozess eingreifen?

«Wir möchten genaue Vorhersagen treffen können, wie ein Patient im Ganzen auf eine Therapie reagiert», kommentiert Lehrach. Inzwischen sei bekannt, dass zahlreiche Arzneien zwar bestimmten Menschen nützten, bei anderen aber wirkungslos blieben oder sogar schaden könnten. Der Grund dafür sei die molekulare Komplexität vieler Krankheiten, erläutert der Forscher.

Um diese Vielschichtigkeit in den Griff zu bekommen, hat er mit seinem Team unter anderem eine Computerplattform namens PyBioS entwickelt, mit der sich bereits erste Voraussagen über die molekularen Effekte von Medikamenten auf das Gesamtsystem erstellen lassen. PyBioS greift automatisch auf öffentlich zugängliche molekularbiologische Datenbanken zu und kann auf diese Weise mannigfaltige Einzelinformationen über genetische und biochemische Prozesse in einer Modellsimulation integrieren.

Tumortherapie nach Maß

Auf diese Weise haben Lehrach und seine Kollegen beispielsweise die Effekte untersucht, die bestimmte Krebsmittel auf 20 verschiedene zelluläre Signalkaskaden mit mehr als 700 molekularen Einzelkomponenten ausüben. Solche Modelle seien niemals perfekt, dennoch könnten sie in Zukunft viele Behandlungsstrategien deutlich zielgenauer machen, ist der Forscher überzeugt. So sei denkbar, dass man bei einem Krebspatienten zunächst sämtliche Genmutationen analysiert und die Ärzte dann mit einer Simulationssoftware die individuell wirkungsvollste und schonendste Behandlung ermitteln. Prinzipiell könnte dieses Szenario schon in wenigen Jahren in der Medizin Wirklichkeit werden, hofft Lehrach. ●



Big Robby und seine Kinder

DIE ENTZIFFERUNG DES GENETISCHEN CODES WURDE IN DEN NEUNZIGER JAHREN DURCH DEN EINSATZ VON ROBOTERN UND LABORAUTOMATEN ZUNEHMEND SCHNELL UND KOSTENGÜNSTIG. INZWISCHEN STEHEN SEQUENZIERTECHNOLOGIEN DER NÄCHSTEN GENERATION ZUR VERFÜGUNG. EIN BESUCH IM GENLABOR

Ein paar Schritte durch die grüne Tür hindurch, schon hört man ihn leise kreischen und zischen. Es ist Mittwochnachmittag, Raum 0.108 im Erdgeschoss des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik. Big Robby arbeitet.

«Kommen Sie», sagt Richard Reinhardt und weist auf die Roboterstraße. «Die Anlage ist einzigartig.» Reinhardt leitet die wissenschaftliche Service-Gruppe Analytik am Institut, und er hat zu einem Rundgang durch seinen Gerätepark geladen. Big Robby – den fast zärtlichen Namen gaben ihm die Forscher selbst – ist eins seiner Babys. Und ein Markenzeichen des Instituts.

Viele ambitionierte Forschungsprojekte der vergangenen Jahre wären ohne das Roboterensemble gar nicht möglich gewesen, das bei der Analyse von Genmaterial wichtige Arbeitsschritte in perfektem Zusammenspiel absolviert. Gleich einem Turner im Handstand erhebt sich im voll gestopften Labor ein grauer, auf einem Gleitschlitten befestigter Greifarm – der älteste Teil von Big Robby. Darum herum: Ein Spalier von Geräten, am einen Ende schüttelt der leise kreischende Pipettierautomat seine chemischen Proben, am anderen steht ein Kühlschrank bereit für empfindliches Material. Eine Software stimmt

die Arbeitsabläufe der Einzelgeräte ab, der graue Greifer fährt die Analyseproben vom einen zum anderen. Das geht tags wie nachts.

«Ein Roboter schläft nicht und er geht auch nicht rauchen», kommentiert Reinhardt, der noch gut die Zeiten kennt, als Laboranten mühselig mit Pipette und Reagenzglas bewerkstelligen mussten, was Big Robby nun um ein Vielfaches schneller und effizienter erledigt. Bereits in den neunziger Jahren hatte Reinhardts Team gemeinsam mit Institutsdirektor Hans Lehrach die seitdem ständig weiterentwickelte Roboterstraße konzipiert.

Mitte der neunziger Jahre stieg das MPI für molekulare Genetik als einer der deutschen Partner in das internationale Forschungskonsortium ein, dessen Ziel es war, das komplette menschliche Erbgut zu entziffern – eine Herkulesaufgabe, die weltweit einen regelrechten Automatisierungsschub in den Genlabors auslöste. Seit dieser Zeit habe das Institut international an der Spitze der technologischen Entwicklung gestanden, urteilt Reinhardt, und man merkt ihm die Faszination für die technischen Dinge an. Technische Perfektion hat ihn immer fasziniert. Und wo nötig, legt er selber Hand an, bastelte mit an den ersten Laborsystemen hier im Institut, um eine leistungsfähige Plattform zu

Blick auf die Roboter-Straße des Instituts: Den zärtlichen Namen «Big Robby» gaben ihm die Forscher selbst.

schaffen für das Lesen des genetischen Codes – das Sequenzieren, wie es im Fachjargon heißt. Big Robby ist dabei ein eingespielter Zuarbeiter.

Die Grundidee des Sequenzierens ist simpel. So besteht die Erbsubstanz DNA aus einer Art molekularem Vier-Buchstaben-Alphabet, den chemischen Basen A(denin), G(uanin), C(ytosin) und T(hymin), in deren Abfolge die genetische Information verschlüsselt liegt. Die genaue DNA-Sequenz zu kennen – beim Menschen umfasst sie insgesamt über drei Milliarden Basen – ist daher die Voraussetzung, um etwa Krankheitsgene zu entdecken oder die Steuerung der genetischen Aktivität zu verstehen.

Immerhin einen Nobelpreis war die Sequenziermethode wert, die der britische Biochemiker Frederick Sanger in den siebziger Jahren entwickelt hatte und die in abgewandelter Form auch beim Humangenomprojekt zum Einsatz kam. Zunächst wird bei dem Verfahren die DNA in kurze Schnipsel zerschnitten und in das Erbgut von Bakterien übertragen, die sich zu Tausenden vermehren. Anschließend werden die Mikroben chemisch aufgebrochen, die DNA-Stücke durch verschiedene Reaktionen isoliert und schließlich gereinigt.

Botschaft in Schwarz und Weiß: Moderne Genomanalysen beruhen auf der Auswertung biochemisch erzeugter Leuchtsignalmuster.

In einem dritten Schritt sorgen spezielle Enzyme dafür, dass von den aufbereiteten Genschnipseln molekulare Kopien entstehen. Die Basensequenz wird gewissermaßen vielfach nachgestrickt, allerdings – und das war Sangers geniale Idee – sind die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass es immer wieder an einer anderen Stelle zum Abbruch des Kopiervorgangs kommt. Als «Schlussstein» wird dabei eine Base eingebaut, die durch einen Fluoreszenzfarbstoff markiert ist. Für jede der vier Basen gibt es einen anderen Farbstoff. Das Resultat der ausgeklügelten Reaktion ist ein Gemisch von verschieden langen DNA-Fragmenten, die jeweils einer ganz bestimmten Position in der gesuchten Sequenz entsprechen. Da kleinere Fragmente in einer Gelmatrix im elektrischen

Feld schneller wandern als große, lässt sich das Gemisch per Elektrophorese sortieren – wobei die verschiedenen Farbstoffe verraten, welche Base welche Stelle in der DNA besetzt.

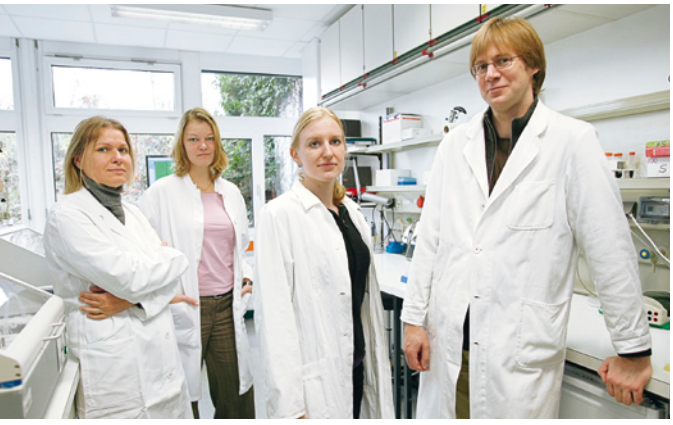
Tatsächlich wird ein Großteil der für die Analyse notwendigen chemischen Reaktionen von Big Robby geschultert. Um etwa die Genschnipsel aus den Bakterien zu isolieren, bearbeitet der Pipettierroboter stets knapp 400 Proben auf einmal: Sie sind in den winzigen Vertiefungen einer Kunststoffplatte enthalten, die kleiner ist als eine Tafel Schokolade und sich mittels Barcode durch die gesamte Bearbeitungskette verfolgen lässt. Platten mit fertig vorbereiteten Fragmentgemischen können dann in leistungsstarke so genannte Kapillarsequenzierer geladen werden, die in einem Spannungsfeld von 5.000 Volt die DNA-Stückchen sortieren und ihre Fluoreszenzmarkierungen bis zu 1.200 Basen lang ablesen. Die schnellsten dieser Geräte entziffern in 24 Stunden über drei Millionen Basen – das entspricht einem Tausendstel des menschlichen Genoms. «Ende der neunziger Jahre hätten Sie damit noch eine Doktorarbeit gemacht», bemerkt Reinhardt lapidar.

«Seit den neunziger Jahren stehen wir an der Spitze der technologischen Entwicklung»: Richard Reinhardt leitet die wissenschaftliche Service-Gruppe Analytik am Institut.

Inzwischen jedoch stehen neuartige Systeme zur Verfügung, die mit ihrer enormen Analysekapazität selbst die schnellsten Kapillarsequenzierer weit hinter sich lassen. Diese Sequenziergeräte der zweiten Generation – im englischen Fachjargon wird von «Next Generation Sequencing» gesprochen – ziehen Forscher auf der ganzen Welt in den Bann. Bereits Ende 2009 werden die mit modernster Technik bestückten, etwa mannshohen Laborautomaten imstande sein, 100 Milliarden DNA-Basen pro Lauf zu entziffern. Der Sequenzdurchsatz der Geräte vervierfacht sich jedes Jahr, vergleichbar mit der Leistungsexplosion bei Computerprozessoren.

Überflüssig wird die klassische Kapillarsequenzierung auf absehbare Zeit dennoch nicht werden. Das Verfahren besitzt weiterhin Vorteile bei der Entzifferung eines komplett unbekannten Genoms oder sehr langer DNA-Stücke. Dagegen sind die neuen Hochgeschwindigkeits-Sequenzierer insbesondere dann unschlagbar, wenn ein bereits grundsätzlich bekanntes Genmaterial auf feine Variationen hin untersucht werden soll. Experten sprechen in diesem Fall von Resequenzierung. Genau die spielt für zahlreiche medizinische Fragestellungen heute eine herausragende Rolle. So dürften die vergleichsweise geringen Unterschiede im Erbgut individueller Menschen bei der Entstehung verschiedenster Erkrankungen ausschlaggebend sein.

Bei ihrer Arbeit nutzen die Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik daher zunehmend die neuartigen Hightech-Geräte. Insgesamt verfüge das Institut über zwölf der Hochgeschwindigkeits-Sequenzierer, von denen der größte Teil in der Service-Gruppe Next Generation Sequencing betrieben werde, berichtet Bernd Timmermann, der für den Bereich zuständig ist. Obwohl die Einrichtung damit im internationalen Vergleich zu den kleineren Sequenzierzentren zähle, erhalte sie aufgrund ihrer technologischen Infrastruktur fast täglich Anfragen für wissenschaftliche Kooperationen, schwärmt Timmermann. Entwickelt wurden die neuartigen Technologien in den vergangenen Jahren von verschiedenen Firmen und Forschergruppen. Die Verfahren beruhen auf unterschiedlichen biochemischen Reaktionskaskaden: inzwischen bieten sie der Schweizer Roche-Konzern sowie die beiden kalifornischen Firmen Applied Biosystems und Illumina als integrierte Laborautomaten an.



«Wir erhalten täglich Anfragen für wissenschaftliche Kooperationen»: Bernd Timmermann mit seinen Kolleginnen aus der Service-Gruppe Next Generation Sequencing.

Mit schokoladentafelgroßen Kunststoffplatten lassen sich knapp 384 Proben auf einmal analysieren.

Trend zum Einsatz neuer Technologien: Ralf Sudbrak koordiniert die Mitarbeit des Instituts am 1000-Genome-Projekt, einem internationalen Vorhaben zur Erforschung individueller genetischer Unterschiede.

Ein Grundprinzip der neuen Methoden ist, dass ähnlich wie bei der klassischen Methode von Frederick Sanger molekulare Kopien von winzigen Genschnipseln entstehen. Allerdings läuft der Vorgang auf engstem Raum an mehreren Millionen DNA-Fragmenten gleichzeitig ab. Bei der Illumina-Technik beispielsweise sind auf einem nur etwa daumengroßen Glasplättchen zwischen zehn und hundert Millionen verschiedene DNA-Stückchen befestigt, die alle parallel durch spezielle Enzyme nachgebaut werden. Ein empfindliches optisches System detektiert dabei jede neu hinzugefügte Base anhand eines spezifischen Fluoreszenzsignals und speichert die Information in einer Bilddatei ab. Binnen Tagen sammelt ein Parallelsequenzierer Daten zu mehreren Milliarden Basen, wobei eine Datenmenge von mehreren Terabyte anfällt – mehr als zehnmal so viel, wie ein moderner PC auf seiner Festplatte speichern kann.

Tatsächlich hat das Institut die Speicherkapazität seines Computerparks mehr als verdoppelt, um die Supersequenzierer intensiv nutzen zu können. Doch sind die neuen Sequenziersysteme nicht nur schnell. Ihr Betrieb ist auch günstig. Ein Hauptgrund dafür liegt in einem hohen Grad an Miniaturisierung. Die Laborautomaten gleichen chemischen Minilabors, in denen nur winzige Mengen von Reagenzien und Enzymen verbraucht werden. Das spart Geld. Während sich mit der Sanger-Technik heutzutage für 50 Cent etwa 1.000 DNA-Basen sequenzieren lassen, sind es mit Methoden der zweiten Generation bis zu 500.000 Basen.

Nach Einschätzung der meisten Experten dürfte es bald möglich sein, das komplette Genom eines individuellen Menschen für weniger als 1.000 Euro abzulesen. Es liegt nicht allzu fern, dass sich dann auch manche Privatleute dafür entscheiden werden, ihr persönliches Erbgut zu entziffern.

Indes ist jetzt schon klar, dass die neuen Technologien die genetische Forschung verändern. «Unser Vorhaben hat eine Größenordnung, die wir uns bisher nicht ausmalen konnten», schildert Ralf Sudbrak, der die Mitarbeit des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik am internationalen 1 000-Genome-Projekt koordiniert. Sudbrak ist ein schlanker Mann in Vliesjacke und Jeans. Jetzt sitzt er in seinem Büro im ersten Stock und blättert in den Unterlagen.

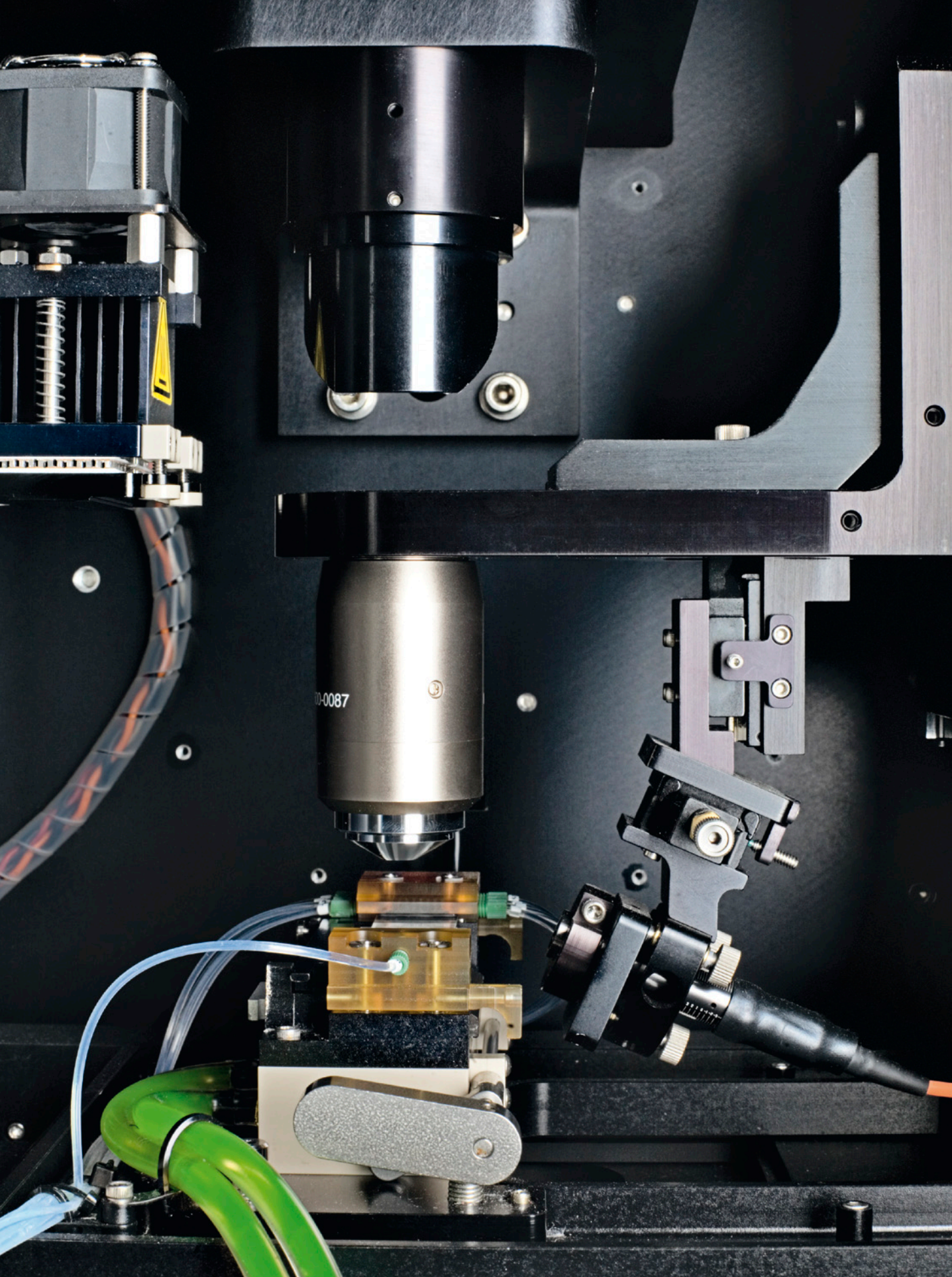
Mit Sequenzierautomaten der zweiten Generation könnte schon bald das komplette Genom eines Menschen für weniger als 1.000 Euro abgelesen werden.

Blick in einen Hochgeschwindigkeits-Sequenzierer: Ein optisches System erfasst Fluoreszenzsignale aus dem genetischen Probenmaterial.

Von mindestens 1.000 Personen unterschiedlicher ethnischer Herkunft solle bei dem internationalen Forschungsvorhaben das komplette Genom analysiert werden, sagt Sudbrak. «Die Logistik ist immens.» Allein in der achtwöchigen Pilotphase im Jahr 2008 habe das von Hans Lehrach geleitete Berliner Team genauso viele DNA-Basen sequenziert, wie seinerzeit beim gesamten Humangenomprojekt in einer mehrjährigen Anstrengung weltweit entziffert worden waren.

Zwar unterscheiden sich zwei beliebige Individuen in weniger als einem Prozent ihres genetischen Materials – doch genau diese feinen Differenzen entscheiden womöglich darüber, ob ein Mensch beispielsweise für Herzleiden oder Diabetes besonders anfällig ist oder nicht. Mit dem 1 000-Genome-Projekt wolle man bis Ende 2010 einen detaillierten Katalog dieser genetischen Variationen erstellen, um sie dann in späteren Studien auf den Zusammenhang mit den Volkskrankheiten abklopfen zu können, sagt Sudbrak.

Schon jetzt werden in der Abteilung von Hans Lehrach innovative Konzepte ausgearbeitet, um die neuen Möglichkeiten zur Sequenzierung für eine personalisierte Medizin zu nutzen. «Wir möchten die genetischen Daten dazu verwenden, für individuelle Krebspatienten sehr genaue Vorhersagen über den Krankheitsverlauf und die optimale Therapie treffen zu können», sagt Lehrach. In einer internationalen Kollaboration sollen in den nächsten Jahren die Genome von tausend Tumorpatienten sowie das veränderte Genmaterial ihrer Tumore sequenziert werden. «Dies wird Ärzten dabei helfen, ihre Behandlung an den einzelnen Patienten anzupassen», bekräftigt Lehrach. Die personalisierte Medizinforschung ist für ihn längst mehr als nur eine Zukunftsvision. ●



Das Werden des Embryos

Das Team um Bernhard Herrmann erforscht, wie die Bildung des Rumpfes gesteuert wird

Bei der Embryonalentwicklung laufen ganz ähnliche genetische Programme ab wie bei der Entstehung von Tumoren: Das Forscherteam bei der Diskussion.

Erstaunlich ist sowohl das Tempo wie die Präzision: Wenn aus einer befruchteten Eizelle ein komplex geformter Embryo entsteht, gehört dies immer wieder zu den faszinierendsten Phänomenen der Biologie. «Ich wollte wissen, wie es wirklich funktioniert», kommentiert Bernhard Herrmann, Leiter der Abteilung Entwicklungsgenetik und einer der Pioniere auf dem Gebiet. Sein Team gilt als international führend bei der Entschlüsselung der genetischen Regelnetzwerke, welche die Rumpfbildung beim Säugetier steuern. Salopp gesagt geht es um die Frage: Wie wächst der Embryo in die Länge?

Grundsätzlich besteht ein Wirbeltierembryo aus drei Teilen: Auf die vordere Anlage für den Kopf folgen Rumpf und Schwanz. Am frühesten vorhanden ist der Kopf; der Rumpf bildet sich erst allmählich durch schrittweise Verlängerung der Vorderanlage. Typisch für diesen Prozess ist, dass in regelmäßigen Abständen neue Gewebesegmente entstehen – die «Urwirbel» oder Somiten. Aus ihnen gehen später unter anderem die Wirbelsäule und die Skelettmuskeln hervor.

Im Takt der genetischen Entwicklungsuhr

Über 450 Millionen Jahre, bis zu den Anfängen der Wirbeltierevolution, reiche dieses Bauprinzip zurück, berichtet Herrmann. Durch die Aneinanderreihung immer neuer Somiten konnten nahezu beliebig lange Lebewesen wie etwa Dinosaurier oder Schlangen entstehen. Heute weiß man, dass die Bildung der Urwirbel genauestens reguliert wird. Beim Hühnerembryo beispielsweise entsteht in einer bestimmten Phase alle 90 Minuten ein neuer Somit.

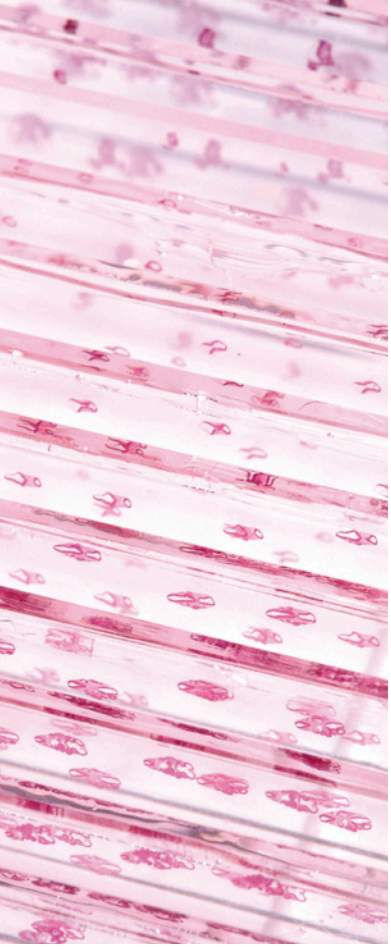
Es liegt auf der Hand, dass diese uhrwerkartige Präzision fein abgestimmter Steuerungsmechanismen bedarf – einige von ihnen konnte Herrmanns Team bereits entschlüsseln. Die Forscher arbeiten zwar mit Mausembryonen. Doch seien die Ergebnisse fast komplett auf den Menschen übertragbar, erklärt Herrmann. So hat sich gezeigt, dass ein mit dem Kürzel Wnt3a bezeichnetes Signalprotein als eine Art Master-Regulator

«Ich wollte wissen, wie die Embryonalentwicklung wirklich funktioniert»: Prof. Dr. Bernhard Herrmann leitet die Abteilung Entwicklungsgenetik.

bei der embryonalen Rumpfentwicklung fungiert. Es wird vor allem am hinteren Ende des Embryos, in der so genannten Schwanzknospe gebildet. Diese Signalquelle führt im benachbarten Gewebe dazu, dass zahlreiche weitere Entwicklungsgene rhythmisch an- und abgeschaltet werden und es zu einer vom Kopf bis zum Schwanz fortschreitenden Segmentierung und Differenzierung des Embryos kommt. Sind die Signalnetzwerke gestört, hat dies Missbildungen der Wirbelsäule zur Folge. Schlimmstenfalls kann es zu einem Abbruch der Rumpfentwicklung und Absterben des Embryos kommen.

Unkontrollierte Signale führen zu Krebs

Auch bei der Bildung der Extremitäten, die mit kurzer Verzögerung aus dem Rumpf heraus entstehen, und sogar bei der Bildung der Organe, Zähne, Brustdrüsen oder Haarwurzeln kämen sehr ähnliche Steuerungsmechanismen zum Tragen, fügt Herrmann hinzu. Was noch frappierender ist: Selbst bei der Entstehung von Tumoren und ihren Tochtergeschwülsten (Metastasen) im erwachsenen Organismus werden offenbar genetische Programme reaktiviert, die beim Embryo die Rumpfbildung kontrollieren. «In vielen Tumoren laufen ganz ähnliche Signalprozesse ab wie im Embryo», schildert Herrmann. Ein entscheidender Unterschied liegt freilich darin, dass die genetischen Steuermechanismen beim Embryo streng kontrolliert und zeitlich abgestimmt sind, während sie sich bei der Krebsentstehung der Kontrolle entziehen. Wie dies genau geschieht, wird bereits durch eine spezielle Tumorforschungsgruppe in Herrmanns Abteilung untersucht.



Vermächtnis aus der Vorgeschichte

DIE GESTALTWERDUNG EINES EMBRYOS WIRD VON FEIN ABGESTIMMTEN GENETISCHEN NETZWERKEN GESTEUERT. IM ERWACHSENEN ORGANISMUS KÖNNEN INDES DIESELBEN MECHANISMEN ZUR KREBSENTSTEHUNG FÜHREN. SZENEN EINES FORSCHUNGSPROJEKTS

Seepferdchen vielleicht. Es könnten auch winzige Seepferdchen sein, die Ralf Spörle gerade in Händen hält. Zart schimmernde Wesen mit eindrucksvollem Kopf und elegant geschwungenem Schwanz. Es sind Momentaufnahmen einer vorgeburtlichen Verwandlung.

«Durch dieses Stadium müssen alle Embryonen bei den Säugetieren hindurch», sagt Spörle. Egal, ob Maus oder Mensch. Spörle ist Zoologe, und wie kaum ein anderer am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik kennt er sich aus mit der Anatomie des werdenden Organismus. An seinem Arbeitsplatz im Erdgeschoss stehen Computer und Mikroskop. Tausende Mausembryonen hat Spörle hier nach wissenschaftlichen Standards untersucht, katalogisiert und fotografiert – eine einzigartige Datensammlung, die helfen soll, auch das Geheimnis der Gestaltwerdung des Menschen zu lüften.

Ein gekonnter Griff, schon zieht Spörle mit einer Pinzette vier Mausembryonen aus dem Röhrchen in seinen Händen hervor und legt sie unter sein Hochleistungslichtmikroskop. Per Stereo-Lupe lassen sich Details der schimmernden Körper studieren: Unter dem voluminösen Kopf ein noch unförmig anmutendes Organ – das Herz. Dahinter die scheibchenartigen Segmente des Rumpfs, die so genannten Urwirbel, die in einem filigranen Schwanzende auslaufen. Auch die Anlagen für Vorder- und Hinterbeine deuten sich bereits zart rosa an.

«Ein menschlicher Embryo würde auf der entsprechenden Entwicklungsstufe fast identisch aussehen», kommentiert Spörle. Achteinhalb bis elfeinhalb Tage sind die von ihm untersuchten Mausembryonen alt und damit auf der Hälfte ihrer vorgeburtlichen Zeit. Rund drei Wochen dauert die Schwangerschaft bei der Maus. Gepaart werden die Mäuse im Tierhaus des Instituts, zum gewünschten Termin entnimmt man die Embryonen aus der Gebärmutter. Die meisten Organe sind nun angelegt und bereits in der Differenzierung begriffen, die durch mannigfaltige genetische Signale gelenkt wird.

Ganz systematisch analysieren die Wissenschaftler der Abteilung Entwicklungsgenetik diesen Prozess. In einem ersten Schritt setzen die Forscher dazu spezielle molekulare Sonden ein, mit denen sich die genetische Aktivität im Gewebe über eine Farbreaktion nachweisen lässt. Kräftig lila leuchtet etwa der Schwanz des Embryos unter Spörles Mikroskop. Es ist der augenscheinliche Beweis, dass eines der gesuchten Entwicklungsgene an eben dieser Stelle des noch unreifen Körpers aktiv war.

«Wir sind an den genetischen Grundlagen eines zentralen Entwicklungsprozesses interessiert», bekräftigt Lars Wittler. Er hat gerade ein paar Türen weiter im hell möblierten Aufenthaltsraum der Abteilung Platz genommen. Wittler untersucht mit seiner Arbeitsgruppe

Anhand früher embryonaler Entwicklungsstufen der Maus können die auch für den Menschen gültigen genetischen Mechanismen der vorgeburtlichen Gestaltwerdung erforscht werden.

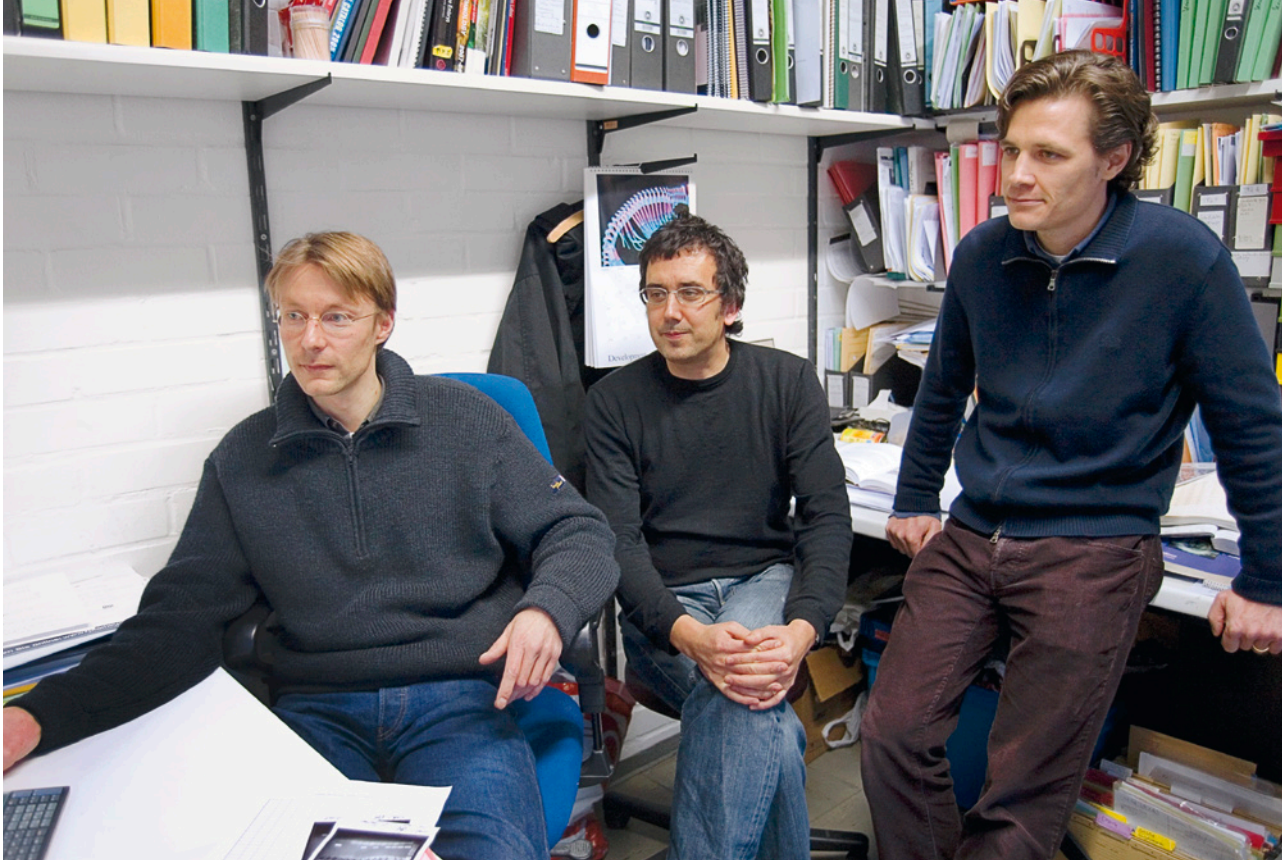
«Durch dieses Anfangsstadium müssen alle Säugetier-Embryonen hindurch – auch der Mensch.»

die Bildung des Rumpfes, die sich beim Mausembryo vom neunten bis zum elften Tag der Schwangerschaft vollzieht. Dabei entstehen in regelmäßigen Zeitintervallen jene unter dem Mikroskop scheibchenartig anmutenden Segmente, die als Urwirbel oder Somiten bezeichnet werden. Später gehen aus ihnen die Wirbelsäule und die Skelettmuskulatur hervor.

Längst hat sich gezeigt, dass der Embryo nur dann einen wohlgeformten Rumpf entwickelt, wenn nach einem streng kontrollierten räumlichen und zeitlichen Muster ganz bestimmte Gene an- und abgeschaltet werden. Durch fluoreszierende Markerproteine lässt sich diese dynamisch wechselnde Genaktivität sogar im lebenden Embryo verfolgen.

Indes wollen Wittler und seine Kollegen möglichst das komplette entwicklungsgenetische Netzwerk mit seinen aufeinander abgestimmten Signalketten entschlüsseln. Im Idealfall, erläutert Wittler, ließe sich dadurch eine Art molekulargenetisches Gesamtszenario der Rumpfbildung erstellen – und damit auch ein beispielhaftes Modell der Embryonalentwicklung überhaupt. Was passiert etwa, wenn ein bestimmtes Entwicklungsgen defekt oder in seiner Funktion blockiert

Archiv der ersten Tage: Ein Maus-Embryo auf der Hälfte der drei Wochen währenden Schwangerschaft.



ist? Welche Gene sind in der Netzwerk-Hierarchie weit oben und daher für das Überleben des Embryos unverzichtbar, und welche Störungen in den Signalketten können möglicherweise kompensiert werden? Wie kommt der präzise zeitliche Ablauf bei der Entstehung der Körperachse zustande?

Wittler zählt die Methoden auf, die für die Analysen notwendig sind. So werden einerseits anhand von Gewebeproben aus dem Embryo Tausende Gene und Steuermoleküle auf ihre Aktivität untersucht, andererseits die experimentellen Daten mit speziellen Computerverfahren ausgewertet. Eines der wichtigsten Ergebnisse ist, dass ein mit dem Kürzel Wnt3a bezeichnetes Signalmolekül als eine Art Hauptschalter der Rumpfentwicklung fungiert. Vor allem im Schwanzende des Embryos wird es gebildet und steuert im Konzert mit zahlreichen weiteren Signalwegen jene Segmentierung, die zur typischen Gliederung der Körperachse führt.

Zu den bemerkenswertesten Befunden gehört jedoch, dass die Wnt-Signalkaskade nicht nur bei der embryonalen Entwicklung im Spiel ist. Derselbe Mechanismus kann auch zum Krebs führen. «Alle wesentlichen Signalwege der Embryonalentwicklung sind auch bei der Entstehung von Tumoren wichtig», konstatiert Markus Morkel. Er ist der Tumorspezialist der Abteilung und sitzt an seinem Laborplatz über ein Stück Mäusedarm gebeugt. Sofort beginnt Morkel zu erklären. Im Grunde komme es deshalb zur Tumorbildung, weil embryonale Ent-

«Wir sind an den genetischen Grundlagen eines zentralen Entwicklungsprozesses interessiert»: Die Wissenschaftler Lars Wittler, Markus Morkel, Martin Werber (von links).

Analyse der embryonalen Rumpfbildung: Durch eine spezielle Farbreaktion (rote Bereiche) lässt sich die Aktivität von bestimmten Entwicklungsgenen sichtbar machen.

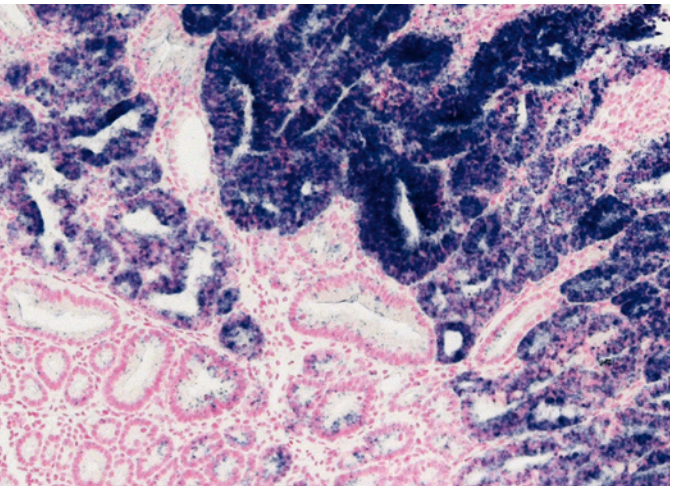
wicklungsprogramme durch Genveränderungen dauerhaft angeschaltet würden – und dabei außer Kontrolle gerieten. Was in der frühen Entwicklungsgeschichte des Embryos das normale Wachstum nach einem minutiös geregelten Muster bestimmt, kann im ausgewachsenen Organismus in einer chaotischen Gewebewucherung enden.

Schaut man durch Morkels Mikroskop hindurch, sieht man in dem fingerlangen, gelblichen Gewebestreifen aus dem Darm viele kleine Knötchen. Es sind Vorstufen bösartiger Tumore. Das Gewebe entstamme einer Maus, bei der das so genannte APC-Gen mutiert sei, erläutert Morkel. Und genau diese Mutation bewirke eine Deregulierung der Wnt-Signalkaskade.

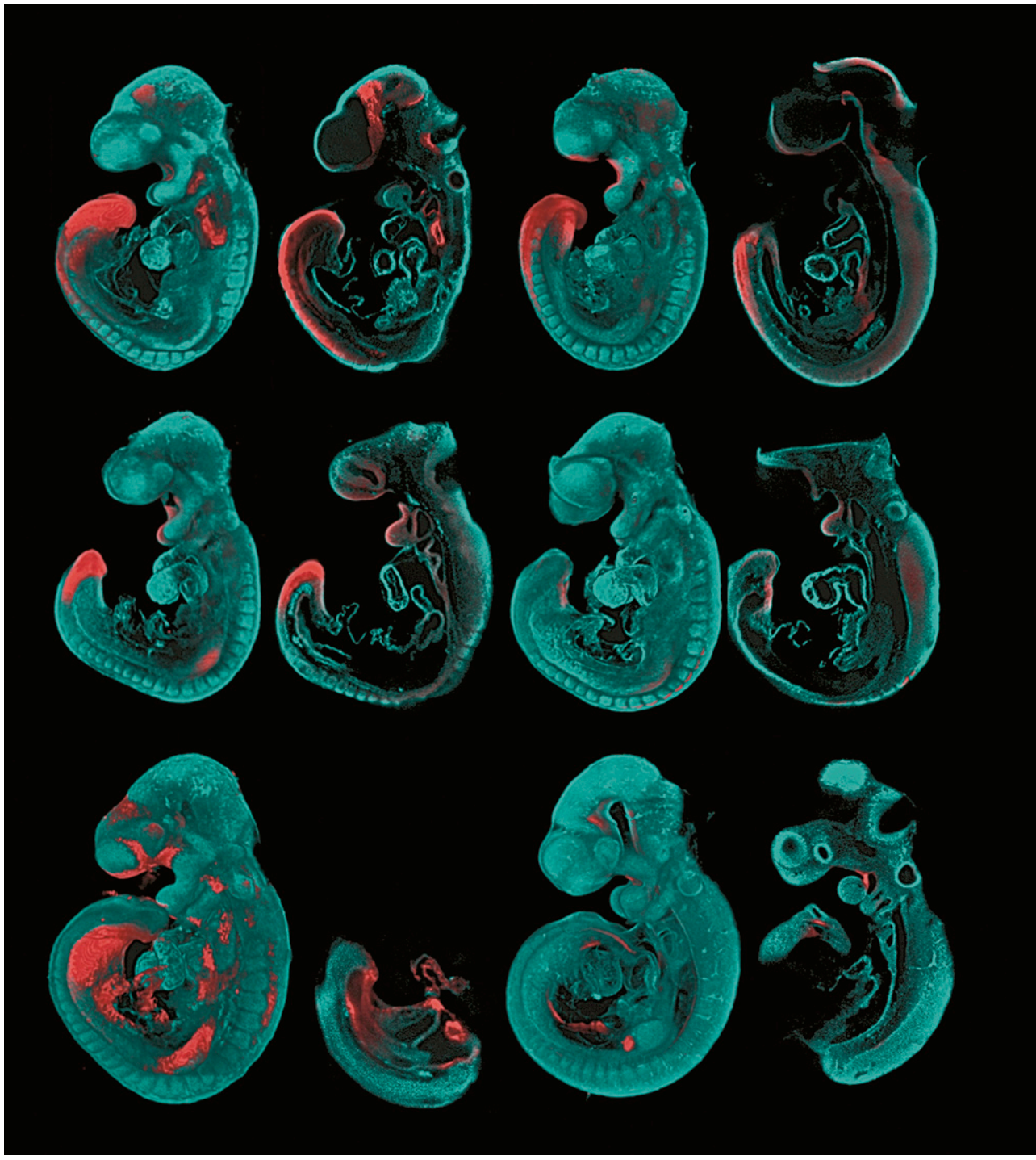
Tatsächlich weiß man, dass die erbliche APC-Mutation nicht nur bei Mäusen, sondern auch bei Menschen zur Bildung unzähliger Darmtumore, so genannter Adenome, prädisponiert. Zwar sind Adenome selbst gutartig, doch verwandeln sie sich bisweilen in einen gefährlichen Krebs.

Ein entscheidender Schritt dabei ist, dass die Tumorzellen aggressiv zu wachsen beginnen und Tochtergeschwülste bilden. Die Zellen fallen in dieser Situation gewissermaßen in einen primitiven embryonalen Zustand zurück, in dem der Keimling noch keine erkennbare Gestalt besitzt und eher einer flachen Scheibe gleicht. In diesem Stadium wandern bestimmte Zellen in eine neue, im Innern der Keimscheibe entstehende Gewebeschicht ein, aus der später die Urwirbel hervorgehen. Die Fähigkeit zur Wanderung erlangen die Zellen durch Signale aus der Wnt-Kaskade – genau das kann im Tumor wieder passieren. Tatsächlich verdüstert sich die Krankheitsprognose, sobald sich Tumorzellen aus einer lokal begrenzten Geschwulst herauslösen und im Körper verbreiten.

Gewebeschnitt aus einem Darmtumor: Bei der Tumorentstehung spielt der Wnt-Signalweg, ein zentraler genetischer Entwicklungsmechanismus, die Hauptrolle. Die blaue Färbung markiert die Gen-Aktivität.



«Krebszellen benutzen sozusagen das genetische Repertoire des Embryos zum Schaden des erwachsenen Organismus», kommentiert Morkel. Die Erforschung der entwicklungsgenetischen Mechanismen führe daher auch zu einem tieferen Verständnis des Tumorwachstums – und könnte so der Schlüssel zu neuen Ansätzen in der Krebsbehandlung sein. ●



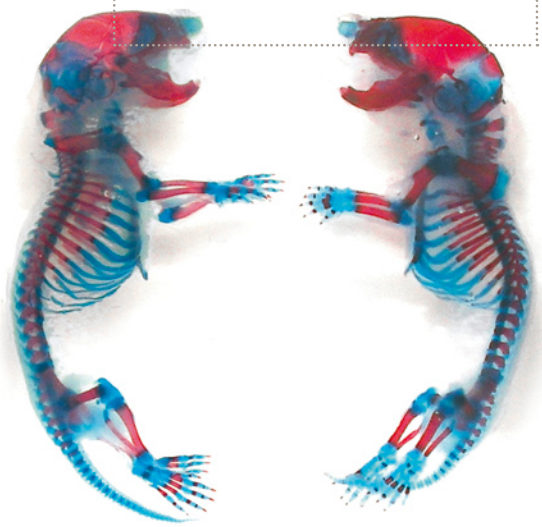
Entwicklungsfehler im Skelett

Die Forschungsgruppe von Stefan Mundlos untersucht die Ursachen angeborener Fehlbildungen

Das menschliche Skelett gleicht einem vielteiligen Baukasten. Aus über 200 Knochen fügt es sich zusammen, rund die Hälfte entfallen allein auf Hände und Füße. Mitunter jedoch ist die Skelettentwicklung beim Embryo gestört. So kommen manche Menschen mit einem Finger zuviel auf die Welt, bei anderen sind die Finger zu kurz. Selbst ganze Knochen können fehlen, oder Gelenke sind nicht vorhanden und Knochenelemente daher miteinander verschmolzen.

«Jede einzelne dieser Störungen ist zwar selten, insgesamt gehören Skelettanomalien aber zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen überhaupt», unterstreicht Stefan Mundlos. Gemeinsam mit seinem Team untersucht er die molekularen Mechanismen, die zu angeborenen Fehlbildungen des Skeletts führen.

In den letzten Jahren konnten Mundlos und seine Kollegen unter anderem verschiedene Handfehlbildungen auf Störungen in einer molekularen Regulationskaskade zurückführen. Eine entscheidende Rolle spielen dabei Signalmoleküle, die als «Bone Morphogenetic Proteins» (BMP) bezeichnet werden. Sind bestimmte BMP-Effekte abgeschwächt oder gesteigert, kann es zur Kurzfingrigkeit oder zur Verschmelzung von Fingerknochen kommen.



Untersuchung von Skelettfehlbildungen: Die Färbung der präparierten Knorpel (blau) und Knochen (rot) neugeborener Mäuse erlaubt eine erste Einschätzung der Tragweite eines genetischen Defekts.

Abhilfe bei Trümmerfrakturen

Solche molekulargenetischen Erkenntnisse erlauben nicht nur ein besseres Verständnis von angeborenen Fehlbildungen, sondern könnten auch für die Behandlung von komplizierten Knochenbrüchen hilfreich sein. Schon heute werden BMP bei Trümmerfrakturen zur Stimulation der Knochenheilung eingesetzt. Dieser Effekt ließe sich deutlich steigern, wenn maßgeschneiderte Medikamenten-Moleküle entwickelt würden, die noch gezielter in die zugrunde liegenden Signalkaskaden eingreifen, argumentiert Mundlos.

Tatsächlich scheinen viele Prozesse bei der embryonalen Skelettentwicklung und der Regeneration von Knochen im Erwachsenenalter ganz ähnlich zu

verlaufen. Dies gilt möglicherweise selbst für Volkskrankheiten wie Osteoporose oder Arthrose, die bei älteren Menschen zu den häufigsten Leiden überhaupt gehören. Mundlos und seine Mitarbeiter erforschen genetisch bedingte Formen der Osteoporose, die in sehr seltenen Fällen bereits bei Säuglingen zum Knochenabbau führen können. Inzwischen haben die Wissenschaftler mehrere der verantwortlichen Gene entdeckt. Sie hoffen, dass sich aus ihren Erkenntnissen Ansätze für die Osteoporosetherapie bei älteren Menschen ergeben.

Enge Verzahnung von Forschung und Praxis

Bei seiner Arbeit kooperiert das Team um Mundlos eng mit Ärzten der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Mundlos leitet dort das Institut für Medizinische Genetik, wo Patienten mit genetischen Erkrankungen sowie ihre Angehörigen betreut und beraten werden. Die Charité-Experten führen dabei unter anderem eine vorausschauende (prädiktive) Diagnostik durch. Damit lässt sich beispielsweise abschätzen, ob eine Familie mit behindertem Kind bei erneuter Schwangerschaft wiederum mit der Störung rechnen muss oder ob Angehörige eines Krebspatienten selber ein erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen. Die Antworten sind für viele Betroffene von existenzieller Bedeutung für die weitere Familien- und Lebensplanung.

«Mit den neuen Methoden der Genomanalyse werden unsere Möglichkeiten für prädiktive Aussagen enorm wachsen», bekräftigt Mundlos. «Gleichzeitig steigt aber auch der Beratungsbedarf.» Die direkte Zusammenarbeit zwischen dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und der Charité – Universitätsmedizin Berlin biete optimale Voraussetzungen, um molekulargenetische Erkenntnisse zum Wohle der Patienten anzuwenden, sagt Mundlos.

Prof. Dr. Stefan Mundlos leitet die Forschungsgruppe Entwicklung und Krankheit.

Im Tierhaus

DIE VERSUCHSTIERE DES INSTITUTS SIND ZUGLEICH SEIN GRÖSSTER SCHATZ. SIE MÜSSEN NACH BESTMÖGLICHEN BEDINGUNGEN EINHEITLICH VERSORGT WERDEN. EIN RUNDGANG UNTER MÄUSEN

Ludger Hartmann hat schon gewartet. Kaum ist man herangetreten an das flache Gebäude, das sich im milchigen Winterlicht an den Hang hinter dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik schmiegt, öffnet er beim ersten Klingeln gleich die Tür. Hartmann gibt schnelle Erklärungen, reicht Schuhüberzieher aus Plastik. Dann geht es ins hell erleuchtete Innere des Hauses hinein.

In zehn verschiedenen Räumen leben hier mehr als 10.000 Mäuse. Sie sind ein gehüteter Schatz.

«Mit Geld lässt sich der Wert der Tiere kaum bemessen», sagt Hartmann. Ihm obliegt die besondere Sorge für sie. Hartmann, der auf dem Land aufwuchs und bereits das eine oder andere Kalb auf die Welt brachte, ist heute Fachtierarzt für Versuchstiere und Molekularbiologe, ein markanter Kopf, der mit seinem Team das erst vor wenigen Jahren fertig gestellte Tierhaus zu einer hochmodernen Forschungstierhaltung ausgebaut hat. Noch am Eingang erläutert er auf einem Grundriss die Idee des Gebäudes: Auf der einen Seite des zentralen, hellen Flurs sind neben Laboren, Büro- und Pausenräumen die beiden großen Spülküchen mit den silbern glänzenden Geräten. Über dreitausend Käfige pro Woche werden hier von alter Streu geleert, gesäubert, neu befüllt. Zur anderen Flurseite hin ist der durch Sterilisationsschleusen abgeschirmte Bereich für die Tiere. Rund 250 genetisch veränderte Stämme finden sich unter ihnen, die meisten Mutanten sind einzigartig auf der Welt. Gleich, verspricht Hartmann, wird es in diesen innersten Trakt des Tierhauses gehen.

Im Max-Planck-Institut für molekulare Genetik gibt es nicht nur Mäuse. So schwimmen im Untergeschoss des Tierhauses Tausende Zebrafische in bläulich schimmernden Aquarien. Weil ihre Embryonen schnell wachsen und bis zum Larvenstadium optisch durchsichtig sind, eignen sie sich insbesondere für entwicklungsbiologische Studien. Manche Forschergruppen arbeiten auch mit Fruchtfliegen, Würmern oder Seeigeln, die in verschiedenen anderen Labors des Instituts gezüchtet werden. In früheren Zeiten hielt man in Holzbaracken sogar Schafe und Kaninchen. Sie produzierten Antiseren für die Eiweißforschung. Die Geschichte der modernen Biologie ist zugleich eine Geschichte der Forschungstiere.

Die Maus indes zeichnet sich gleich durch mehrere Merkmale aus. Als Säugetier ist sie dem Menschen genetisch sehr nah. Sie vermehrt sich schnell. Sie kann, wie alle Nager, in sehr unterschiedlichen Umgebungen, also auch in Laboratorien leben. Daher ist die Maus für die molekulargenetische Forschung ein ideales Modell – und als Versuchstier häufig unverzichtbar.

«Natürlich widerstrebt im Grunde jedem die Vorstellung von Tierversuchen, auch mir», betont Hartmann, der das Thema anschneidet, noch bevor man überhaupt Gelegenheit hatte, ihn darauf anzusprechen. Er weiß um die Sensibilität dieser Frage. Doch wenn man beispielsweise die genetischen Ursachen von Krebs oder Herzleiden verstehen wolle, sei dies ohne einen geeigneten Modellorganismus gar

Das Tierhaus des Instituts gehört zu den modernsten Forschungstierhaltungen dieser Art in Deutschland.

nicht möglich, fügt Hartmann hinzu. Er steht jetzt an die Bücherregale in seinem Büro gelehnt, in denen sich wissenschaftliche Werke finden über die Maus, ihre Krankheiten, ihre genetische Manipulation. Durch gezielte Eingriffe an Mausembryonen können zum Beispiel Tierstämme gezüchtet werden, bei denen ein bestimmtes Gen stillgelegt oder in seiner Funktion verändert ist. Die Folgen solcher Mutationen lassen sich an den transgenen Mausstämmen dann systematisch untersuchen. Bei einem sehr kleinen Teil der Tiere werden dazu beispielsweise Blutentnahmen oder Eingriffe unter Betäubung vorgenommen.

Freilich seien für derlei Experimente genaue Anforderungen durch die Länder-Tierschutzbehörden vorgeschrieben, unterstreicht Hartmann. In Berlin ist für jeden Tierversuch ein gesonderter Antrag notwendig. Aus ihm muss nicht nur hervorgehen, welcher Erkenntnisgewinn sich aus dem Experiment erwarten lässt, sondern auch, ob die Tiere leiden könnten und wie dies verhindert oder zumindest minimiert werden soll. Ebenso sind die generellen Lebensbedingungen der Mäuse, etwa die Größe ihrer Käfige, gesetzlich geregelt.

«Mit Geld lässt sich der Wert der Tiere kaum bemessen»: Ludger Hartmann, Leiter des Tierhauses, ist Veterinärmediziner und Molekularbiologe.

Ohnehin sehen Experten im Wohlergehen der Tiere eine der Grundvoraussetzungen für ein molekulargenetisches Forschungslabor. So kann es ein ganzes Jahr dauern, um eine transgene Mauslinie zu schaffen – würde sie anschließend im Tierhaus eingehen, käme dies einem Desaster gleich.

Was nicht minder ins Gewicht fällt: Wissenschaftliche Experimente haben kaum Aussagekraft, wenn die Versuchstiere unter schlechten Bedingungen leben. Denn Infektionskrankheiten, Stress oder selbst Temperaturschwankungen können die Organfunktionen und das Verhalten der Tiere verändern und die Versuchsergebnisse verfälschen.

Der ganze Sinn des Tierhauses ist, genau dies zu vermeiden – und für sämtliche Mäuse standardisierte Haltungsbedingungen sicherzustellen. Die Luftfeuchtigkeit beispielsweise muss durch regulierte Dampfzugaben konstant bei 50 bis 60 Prozent gehalten werden. Man weiß, dass sich die Tiere dabei am wohlsten fühlen. Ein Beleuchtungscomputer sorgt im Innern des Hauses für einen normalen Tag-Nacht-Wechsel, ohne den die Mäuse sich nicht mehr paaren würden. Und gefürchtete Nagetier-Keime wie Hepatitisviren, Salmonellen oder auch Magen-Darm-Würmer werden durch eine ganze Batterie von Maßnahmen von den Tierkolonien abgewehrt. Der Schaden durch eine Seuche im Tierhaus wäre immens.

Um die genetischen Ursachen beispielsweise von Krebs oder Herzleiden zu erforschen, sind die Wissenschaftler auf Modellorganismen angewiesen. Häufig handelt es sich um Mäuse oder Zebrafische.

Gleich einem chirurgischen Operationstrakt ist der Bereich für die rund 10.000 Mäuse ein technisch kontrollierter Ort.

Tatsächlich hält ein ausgeklügeltes Belüftungssystem einen ständigen Überdruck im Gebäudeinneren aufrecht. Dadurch können keine erregerhaltigen Luftströmungen von außen hinein. Auch besitzt jeder Tierkäfig eigene Belüftungsventile, was das Überspringen einer Infektion von einer Box zur nächsten unterbinden würde. Und sämtliche Gegenstände, die in die Tierräume gelangen – Futter und Streu für die Tiere, Laborgeräte, Laptops, Kugelschreiber – werden zuvor mit Wasserdampf oder Wasserstoffperoxid sterilisiert. Gleich einem chirurgischen Operationstrakt ist der Bereich für die Tiere ein technisch kontrollierter Ort.

Um dort hinzukommen, muss man im hell erleuchteten Eingangsbereich des Tierhauses die kleine Seitentür zur Personalschleuse nehmen. Grüne, sterile Schutzkleidung liegt schon bereit. Durch die Schleuse hindurch, ein paar Schritte nach rechts, und man trifft auf Maria Pohle. Ihre dunklen Augenbrauen zeichnen sich über dem hochgezogenen Mundschutz ab. Pohle hievt gerade eine Maus nach der anderen in saubere Käfige hinein, fasst dazu die schwarzbraunen Nager am rosa schimmernden Schwanz, ihrer unempfindlichsten Stelle.

Maria Pohle ist 25, Tierpflegerin, und betreut hier im Tierhaus eines der zehn Mäusezimmer. In hohen Regalen stehen über 500 Spezialkäfige mit meist zwei bis drei Tieren. Man hört sie leise klappern. «Wenn ich morgens in den Raum komme, merke ich, die Mäuse sind wach», schildert Pohle. Im Laufe des Tages würden die nachtaktiven Nager dagegen immer ruhiger. Die leise Musik, die in allen Tierräumen aus kleinen Radios tönt, diene vor allem dazu, die Mäuse an eine gewisse Geräuschkulisse zu gewöhnen, sagt Pohle. Ansonsten würden sie bei den Verrichtungen der Tierpfleger zu sehr erschrecken.

Täglich überprüft Pohle das Befinden der Mäuse, schaut nach neugeborenem Nachwuchs, säubert die Käfige, verteilt Wasser und Nahrung. Manche Stämme sind sensibel und brauchen besonderes Futter, andere zeichnen sich durch Trägheit aus, wieder andere sind wild und springen einen halben Meter hoch, wenn man ihren Käfig nicht ruhig und behutsam öffnet. Doch die individuellen Tiere wieder erkennen würde Maria Pohle in der Regel nicht. Dazu sind es zu viele.

Ohnehin sehen die Mäuse hier recht gewöhnlich aus. Zwar gibt es beispielsweise eine genetisch veränderte Linie mit überzähligen Zehen. Sie dient der Erforschung angeborener Skelettfehlbildungen beim Menschen. Doch die allermeisten transgenen Tiere – wie auch

die unveränderten, so genannten Wildtyp-Stämme, die hier ebenfalls gezüchtet werden – sind äußerlich unscheinbar und nur anhand ihrer Ohrmarken sowie farbiger Kärtchen auf den Käfigen zu unterscheiden. Darauf stehen Geschlecht, Geburtsdatum und Kennnummer der Eltern, ebenso Kürzel wie «C5» – ein Hinweis auf eine Veränderung im fünften Chromosom. Minutiös sind die Details in einer Maus-Management-Software gespeichert, mit der die Tiere verwaltet und von den Wissenschaftlern online kontrolliert werden können.

Tritt man ganz nah an die Käfige der Mäuse heran, huschen sie nach hinten. «Mäuse sind Fluchttiere», sagt Pohle. Ihr Verhalten sei im Grunde vorhersehbar. So spulen die Tiere ihre biologischen Programme förmlich ab, sobald sich der richtige Reiz bietet. Das Paarungsverhalten etwa wird in hohem Maße durch chemische Signalstoffe, so genannte Pheromone, im Urin, aber auch in der Tränenflüssigkeit der Männchen bestimmt.

Immer nachmittags bringen Maria Pohle und ihre Kollegen bestimmte Männchen und Weibchen zusammen. Am folgenden Morgen werden die weiblichen Tiere auf den typischen Schleimpfropf in der Vaginaöffnung untersucht, der bei Mäusen nach der Kopulation entsteht. So lassen sich der Erfolg der Verpaarung und das Alter der sich entwickelnden Embryonen bestimmen. Manche von ihnen werden noch vor der Geburt in einem spezifischen Stadium für entwicklungsgenetische Untersuchungen aus der Gebärmutter entnommen.

Die Tierpflegerin Maria Pohle betreut eines der zehn Mäusezimmer. In jedem der etwa 500 Spezialkäfige leben zwei bis drei Tiere.

In Aquarien im Untergeschoss des Tierhauses leben mehrere tausend Zebrafische. Weil ihre Embryonen schnell wachsen und bis zum Larvenstadium durchsichtig sind, eignen sie sich für entwicklungsbiologische Studien.

Indes sind die nachmittäglichen Verpaarungen mit anschließender Trächtigkeit nur das Standardmodell der Fortpflanzung im Tierhaus. «In manchen Fällen wird der Nachwuchs auch durch Leihmütter ausgetragen», kommentiert Ludger Hartmann, der am Anfang des Tiertrakts gewartet hat und nun in einem kleinen Raum auf zwei Mikroskope deutet. Hier können Mäuseweibchen fremde Embryonen eingesetzt werden.

Vor allem wenn Wissenschaftler mit transgenen Linien anderer Forscherteams arbeiten wollen, ist die Methode unerlässlich. Vor ein paar Tagen seien Mäuse von der Universität Stanford eingetroffen, für die kommende Woche erwarte man Tiere aus Hongkong und Singapur, erzählt Hartmann. Die fremden Mäuse werden nicht einfach in die Tierhaltung integriert – zu groß ist das Risiko einer eingeschleppten Infektion. Vielmehr würden sie, ähnlich wie bei Zuchtverfahren in der Landwirtschaft, zunächst in Quarantäne gehalten und dort gepaart, schildert Hartmann. Anschließend entnehme man die Embryonen und pflanze sie besonders frohwüchsigen hauseigenen Weibchen in die Eileiter ein. Der Eingriff wird unter Anästhesie vorgenommen. Denn jeder Stress für die Maus könnte die Trächtigkeit vereiteln.

Inzwischen gingen viele Teams dazu über, nicht mehr lebende Tiere, sondern gleich eingefrorene Embryonen zu verschicken, berichtet Hartmann. Ein von der EU gefördertes Labornetzwerk – das European Mouse Mutant Archive – konserviert sogar ganz systematisch die Spermien und Embryonen von wichtigen Mäusemutanten, um den Austausch der transgenen Linien in der internationalen Forschergemeinde zu erleichtern. Auch Hartmann und seine Kollegen haben bereits von rund hundert ihrer 250 transgenen Stämme die Samen oder Embryonen in flüssigem Stickstoff gelagert. Das tiefgekühlte Material sei gleichsam eine Sicherheitskopie der wertvollen Tiere, sagt Hartmann.

Rasch geht es aus dem Raum für den Embryotransfer hinaus, der Rundgang endet hier. Zurück an der Personalschleuse erklärt Ludger Hartmann noch, wo die Schutzkleidung abgelegt werden kann, ein Händedruck, Momente später steht man wieder auf der anderen Seite der Schleuse.

Mit einem sanften Klicken fällt die Tür zum innersten Trakt des Tierhauses ins Schloss, und man tritt hinaus in das milchige Licht des Winternachmittags. ●

Albino
* 26.08.08
neue Stufe: 22.09
-"- : 24.10.08
Aquarium: 3.12.08
aus Becken # 2/5
* 26.08.08
aus Becken
5/2
* 26.08.08 Alb.

Genetische Ursachen geistiger Behinderung

Hans-Hilger Ropers und seine Kollegen erforschen, warum kognitive Störungen entstehen

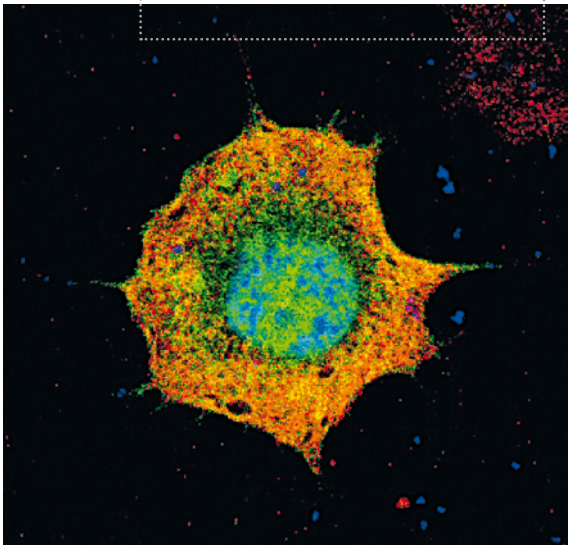
Die Entwicklung des menschlichen Gehirns gilt als Mysterium schlechthin. Doch woran liegt es, wenn sie gestört ist? Etwa 0,4 bis 0,5 Prozent der Bevölkerung in den westlichen Industriestaaten – in Deutschland rund 400.000 Menschen – besitzen einen IQ unter 50 und gelten als schwer geistig behindert. Die meisten dieser Fälle sind genetisch bedingt.

«Geistige Behinderung ist eines der größten ungelösten Probleme im Bereich der Krankenversorgung», bekräftigt Hans-Hilger Ropers. Er leitet die Abteilung Molekulare Humangenetik, die weltweit zu den führenden Gruppen bei der Erforschung kognitiver Störungen zählt. Erst seit Mitte der neunziger Jahre beginne man überhaupt, die molekularen Grundlagen von Intelligenzstörungen zu verstehen, sagt Ropers.

Jungen sind im Nachteil

Ein Ausgangspunkt für die Forschung war die lange bekannte Tatsache, dass Jungen häufiger geistig behindert sind als Mädchen. Zum Teil würde sich die Differenz durch eine höhere allgemeine Anfälligkeit männlicher Feten und Neugeborener erklären. Doch auch ein genetischer Grund liegt auf der Hand. So haben Mädchen zwei X-Chromosomen, Jungen dagegen nur eines – weshalb Schädigungen auf diesem Chromosom bei ihnen nicht kompensiert werden können und eher zu Krankheiten führen.

Tatsächlich seien inzwischen weit über 80 X-chromosomale Gene bekannt, die eine geistige Behinderung verursachen können, berichtet Ropers. Er und seine Mitarbeiter waren an der Entdeckung von 31 dieser Gene direkt beteiligt. Insgesamt liegen auf dem X-Chromosom vermutlich bis zu 200 Gene, die mit Intelligenzeinbußen in Verbindung stehen, schätzt der Wissenschaftler. Auf den übrigen Chromosomen, die erst seit kurzem intensiv auf den Zusammenhang mit kognitiven Störungen untersucht werden, ließen sich womöglich sogar über 1.000 weitere Krankheitsgene finden. Schon ein einziger Defekt in diesen Genen kann zu einer gravierenden Intelligenzminderung führen.



Blick in die Nervenzelle: Durch Ankopplung eines grün fluoreszierenden Farbstoffes kann die genaue Lage des Polyglutamin-bindenden Protein 1 (PQBP1) in der Zelle nachgewiesen werden.

«Das Gehirn ist vom regelrechten Funktionieren tausender Gensequenzen abhängig»: Prof. Dr. H.-Hilger Ropers, Direktor der Abteilung Molekulare Humangenetik.

Dass viele unterschiedliche Mutationen zu geistiger Behinderung führen können, hat einen simplen Grund: Das Gehirn, eines der komplexesten Organe, ist vom regelrechten Funktionieren tausender Gensequenzen abhängig. Insbesondere Störungen, die sich negativ auf die Feinstruktur der neuronalen Kontaktstellen (Synapsen) auswirken, könnten ursächlich für geistige Behinderung sein. Gröbere anatomische Hirnveränderungen sind dagegen die Ausnahme.

Arzneien gegen Intelligenzdefizite

Um die Ursachen von Intelligenzdefiziten weiter aufzuklären, arbeiten Ropers und Kollegen eng mit zahlreichen europäischen Teams ebenso wie mit Wissenschaftlern aus dem Iran, Indien und Pakistan zusammen. Dort sind die Familien im Schnitt deutlich größer und Verwandtenehen sehr viel häufiger als in westlichen Ländern. Bestimmte erbliche Behinderungen treten daher öfter auf, was die Suche nach den genetischen Ursachen erleichtert.

Das Ziel sei einerseits, möglichst alle Gendefekte zu finden, die zur geistigen Behinderung führen, sagt Ropers. Damit lasse sich auch die genetische Beratung der betroffenen Familien verbessern. Ein Schlüssel dazu sind neuartige Sequenziertechnologien, die im Rahmen eines mit Bundesmitteln finanzierten Großprojekts zur systematischen Suche nach Mutationen in diesen Familien eingesetzt werden. Dank der neuen Methoden wird schon in wenigen Jahren ein universeller diagnostischer Test auf sämtliche infrage kommenden Genveränderungen verfügbar sein.

Andererseits aber könne die Aufklärung der Funktion dieser Gene auch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen, fügt Ropers hinzu. In Tierversuchen werde bereits geprüft, ob sich beim Fragilen-X-Syndrom, einer der häufigsten Formen angeborener geistiger Behinderung, die Gehirnfunktion mit einer bestimmten Substanz normalisieren lasse. Dass in Zukunft zumindest manche kognitiven Störungen mit Arzneien gelindert werden können, hält Ropers für sehr wahrscheinlich. ●

Auf Gen-Jagd

GEISTIGE BEHINDERUNG KANN DURCH HUNDERTE VERSCHIEDENE GENDEFEKTE ENTSTEHEN. SIE DINGFEST ZU MACHEN, IST EINE HERKULESAUFGABE. PROTOKOLL EINER GENETISCHEN SPURENSUCHE

Vergessen wird Vera Kalscheuer den Tag im Frühjahr 2006 wahrscheinlich nie. Morgens um sieben war die Molekularbiologin nach Maastricht geflogen, am Flughafen wartete schon die holländische Kollegin mit Kaffee und Brötchen. Dann fuhren die Forscherinnen hinaus zu der Patientenfamilie. Den beiden erkrankten Brüdern, dem gesunden Bruder, der gesunden Schwester.

Es ging an diesem Tag um ihr genetisches Erbe.

«Die Begegnung hat mich ungeheuer beeindruckt», erinnert sich Kalscheuer. Sie ist eine schlanke Frau von 50 Jahren, mit dunklen Haaren und sportlichen Schuhen. In ihrem Büro in der Abteilung Molekulare Humangenetik des Instituts hat sie den Ordner mit der Geschichte der holländischen Patienten hervorgezogen und sitzt nun in einem blauen Drehsessel. Beim Erzählen stehen ihr sofort die Einzelheiten des Besuchs vor Augen. Damals wurde von der molekulargenetischen Grundlagenforschung, die sie betreibt, ganz unverstellt die biografische, menschliche Dimension greifbar.

Über mehrere Generationen hinweg war in der niederländischen Familie ein Gendefekt vererbt worden, der zu geistiger Behinderung führt. Kalscheuers Team hatte ihn dingfest gemacht. Fachleute sprechen von «Gene Hunting», von der Jagd auf die Gene, wenn es darum geht, nach der präzisen Ursache einer Erkrankung im Erbgut zu fahnden. Dies kann einer mühsamen Suche nach der Nadel im Heuhaufen gleichen – oder einer überraschenden Entdeckungsgeschichte.

Mit einem zehnköpfigen Forscherteam hatten Institutsdirektor Hans-Hilger Ropers und Vera Kalscheuer die Spur aufgenommen. Aus Stammbaumanalysen von Familien in ganz Europa war bereits bekannt, dass eine bestimmte Form der geistigen Behinderung nur Jungen betrifft. Der Schluss lag nahe, dass es sich um eine Veränderung im X-Chromosom handelt. Denn während Mädchen zwei X-Chromo-

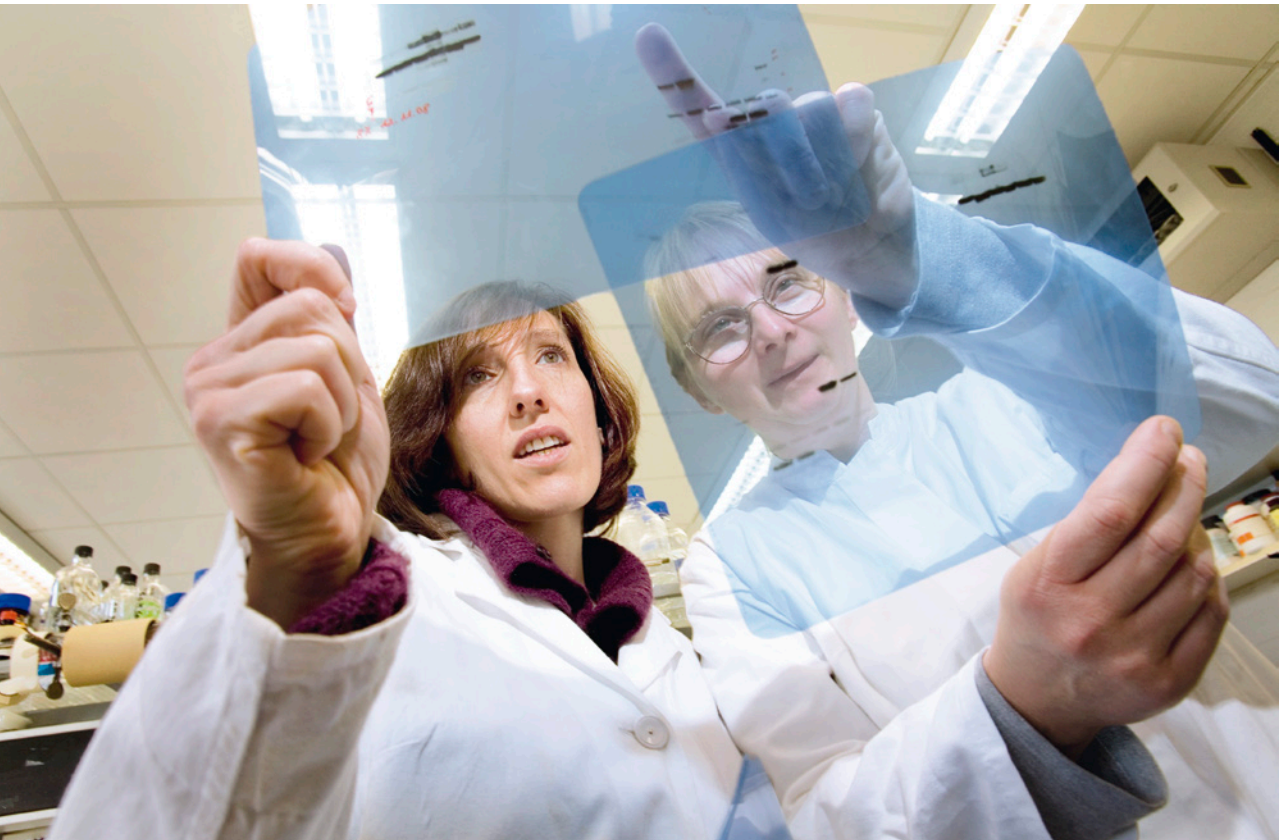
Über mehrere Generationen hinweg war in der Familie ein Gendefekt weitergegeben worden, der zu geistiger Behinderung führt. Es ging um die Erforschung dieses genetischen Erbes.

somen besitzen, haben Jungen nur eines. Schädigungen können daher nicht kompensiert werden und führen eher zu Krankheiten.

Heute nimmt man an, dass hunderte, womöglich sogar über tausend verschiedene Gene im gesamten Erbgut die Entwicklung des Gehirns beeinträchtigen und dadurch eine angeborene geistige Behinderung verursachen können. Allein auf dem X-Chromosom dürften bis zu 200 solcher Krankheitsgene liegen, weit über 80 wurden in den letzten Jahren bereits entdeckt.

Wer aus Kalscheuers Büro ins benachbarte Labor hinübergeht, der ahnt freilich, welche Hartnäckigkeit diese Suche voraussetzt. In dem großen Raum brummen helle Neonlampen an der Decke, auf den Labortischen stehen neben Pipettenhaltern unzählige Flaschen mit verschiedensten chemischen Pufferlösungen.

«Wir hatten natürlich auch Glück», gesteht Kalscheuer. Ein knappes Jahr brauchten die Forscher, um anhand von Blutproben die DNA betroffener Familien miteinander zu vergleichen, verdächtige Abschnitte auf dem X-Chromosom einzukreisen, die genauen genetischen Mutationen zu entziffern. Bei insgesamt fünf Patientenfamilien fanden sich schließlich Veränderungen im selben Gen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms. Eine dieser Familien war die Sippe aus den Niederlanden.



Knapp ein Jahr brauchten die Forscher, um verdächtige Abschnitte auf dem X-Chromosom einzukreisen: Luciana Musante und Astrid Grimme mit dem Ergebnis eines Western Blots, einer häufig eingesetzten biochemischen Analysemethode.

«Schauen Sie», sagt Kalscheuer und weist im Flur vor ihrem Büro auf ein dicht bedrucktes Poster, das die bisherigen Forschungsergebnisse in Zahlen und Grafiken zusammenfasst. So gebe es in dem betreffenden Gen namens PQBP1 tatsächlich verschiedene Formen von Mutationen, erläutert Kalscheuer. In manchen Fällen fehlten bestimmte DNA-Bausteine, in anderen seien überzählige eingefügt. Je nach Art der Veränderung reichten die Folgen von einer nur leichten Behinderung bis hin zu deutlicher Retardierung mit zusätzlichen Herzfehlern. Zudem würden die Auswirkungen eines PQBP1-Defekts vermutlich durch weitere Gene modifiziert, fügt die Forscherin hinzu. Selbst zwei Menschen mit einer bis aufs i-Tüpfelchen identischen Mutation müssten daher nicht unbedingt unter denselben Einschränkungen leiden.

Der ältere der erkrankten Brüder war bereits über 50, als Kalscheuer und ihre Kollegin ihn besuchten. Seit langem hatte er zusammen mit dem jüngeren Bruder in einem Behindertenheim nahe Maastricht gelebt. Vor ein paar Jahren habe er noch mit Freunden Fußball gespielt, «doch jetzt bin ich nicht mehr so fit», erzählte er ein wenig verschmitzt.

Kalscheuer, die Holländisch spricht, konnte Fragen stellen, Rede und Antwort stehen. Zwar hätten beide Brüder Mühe gehabt, sich zu artikulieren, doch zu einem einfachen Gespräch seien sie durchaus

«Ich könnte an jedem beliebigen Gen oder Eiweiß forschen – aber hier geht es um individuelle Patientenschicksale»: Arbeitsgruppenleiterin Vera Kalscheuer.

Als Ursache der Behinderung erwies sich schließlich ein ungewöhnlicher Sequenzabschnitt (hier rot dargestellt) im PQBP1-Gen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms.

fähig – und ohnehin hoch erfreut über den zahlreichen Besuch gewesen, schildert Kalscheuer. «Im Grunde war es eine Art Familientreffen.» Der gesunde Bruder der beiden hatte die Gelegenheit zu einem Verwandtenbesuch ebenso genutzt wie die gesunde Schwester, die nun Kalscheuer mit Fragen löcherte. Könnte es sein, dass sie das beschädigte X-Chromosom ebenfalls von ihrer Mutter ererbt und an ihre inzwischen volljährige Tochter weitergegeben hatte? Würde die wiederum behinderte Kinder bekommen? Und sollte sie sich auf die Genmutation testen lassen?

Fünfzig zu fünfzig stehen die Chancen, dass neugeborene Jungen behindert sind, wenn die Mutter den Defekt auf einem ihrer X-Chromosomen in sich trägt. «Ich selbst würde mir immer Klarheit wünschen», sagt Kalscheuer. Tatsächlich seien die meisten Familien froh über die Möglichkeit einer eindeutigen Diagnose. Doch Kalscheuer versteht auch, wenn manche Betroffene das Nichtwissen vorziehen und auf den Gentest verzichten.

Unterdessen erforscht das Team am Max-Planck-Institut bereits, welche genauen biochemischen Konsequenzen eine PQBP1-Mutation in den Hirnzellen besitzt. Eine Hypothese sei, dass die Funktion der Nervenkontaktstellen, der Synapsen, beeinträchtigt werde, berichtet Kalscheuer. «Die spannendste Frage ist natürlich: Gibt es in Zukunft eine Therapie?» Längst gilt das Dogma als überholt, dass geistige Einbußen, die zumeist nur auf feinsten Veränderungen in den Nervenzellen beruhen, per se nicht behandelbar wären. Wie Tierversuche inzwischen nahe legen, könnte sich beispielsweise das Fragile-X-Syndrom – eine der häufigsten Formen angeborener geistiger Behinderung – mit einer im Gehirn wirkenden Substanz namens MPEP abmildern lassen. Da das Syndrom auf molekularer Ebene durchaus Parallelen zu den PQBP1-Defekten aufweise, ließen sich womöglich auch gegen diese neuartige Medikamente entwickeln, betont Kalscheuer.

Die Erforschung genetischer Krankheitsursachen kann der Suche nach der Nadel im Heuhaufen gleichen – oder einer überraschenden Entdeckungsgeschichte.

Die Möglichkeit, durch die Molekularbiologie ganz neue Behandlungsperspektiven zu schaffen, habe sie stets fasziniert, fügt Kalscheuer hinzu. «Ich könnte natürlich an jedem beliebigen Gen oder Eiweiß forschen, irgendwas – aber hier geht es um individuelle Patientenschicksale, die geistige Entwicklung von Kindern.» Sie hat im Gespräch den Ordner mit der Geschichte der holländischen Brüder wieder zugeklappt. Nein, sagt Vera Kalscheuer noch mit nachsinnendem Lächeln, sie selbst habe keine Kinder, der liebe Gott habe es sozusagen nicht gewollt. Dann steht sie zum Abschied auf: Eine Frau, die Forscherin ist mit Leib und Seele. Das treibt ihre Arbeit an. ●

TGCCTCCTGAGCGTAGTCCAGTTACTTTCAGGCTCGGGGAGTG
AAGGCCTCGTTGAGAGAAGGTCTCATTCGGTGTTTTGGGAAGA
GAGTCGTGTGGGCCCAGGTATCGTAGCGGCGACACGAGAGA
GACGGGCGGTGTGACAGCCTTCCACTACCTGCAC
GAGTGTATTGGTAACGTTGGGGTCTGTCTGCTATCAGCTATGCCG
CTGCCCGTTGCGCTGCAGACCCGCTTGGCCAAGAGAGGCATCCT
CAAACATCTGGAGCCTGAACCAGAGGAAGAGATCATTGCCGAG
GACTATGACGATGATCCTGTGGACTACGAGGCCACCAGGTTG
GAGGGCCTACCACCAAGCTGGTACAAGGTGTTCGACCCTTCCTG
CGGGCTCCCTTACTACTGGAATGCAGACACAGACCTTGTATCCTGG
CTCTCCCCACATGACCCCAACTCCGTGGTTACCAAATCGGCCAAG
AAGCTCAGAAGCAGTAATGCAGATGCTGAAGAAAAGTTGGACCG
GAGCCATGACAAGTCGGACAGGGGCCATGACAAGTCGGACCG
CAGCCATGAGAAACTAGACAGGGGCCACGACAAGTCAGAC
CGGGGCCACGACAAGTCTGACAGGGATCGAGAGCGTGGCTATGA
CAAGGTAGACAGAGAGAGAGAGCGAGACAGGGAACGGGATCGG
GACCGCGGGTATGACAAGGCAGACCGGGAAGAGGGCAAAG
AACGGCGCCACCATCGCCGGGAGGAGCTGGCTCCCTATCCCAA
GAGCAAGAAGGCAGTAAGCCGAAAGGATGAAGAGT
TAGACCCCATGGACCCTAGCTCATACTCAGACGCCCCCGGGG
CACGTGGTCAACAGGACTCCCCAAGCGGAATGAGGCCAA
GACTGGCGCTGACACCACAGCAGCTGGGCCCCTCTTCCAGCAG
CGGCCGTATCCATCCCCAGGGGCTGTGCTCCGGGCCAATGCA
GAGGCCTCCCGAACCAAGCAGCAGGATTGAAGCTTCGG
CCTCCCTGGCCCTGGGTTAAAATAAAAGCTTTCTGGTGATCCTG
CCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Die Nachwuchsgruppen am Institut

Vier Nachwuchsforscher untersuchen in selbstständigen Arbeitsgruppen die Auswirkungen von Nahrungsstoffen auf die Genaktivität, die Struktur und das Zusammenspiel von Körpereiweißen sowie die Ursachen degenerativer Erkrankungen im Gehirn

Wissenschaftliche Diskussionen finden überall statt: Alltagsszene aus dem Institut.

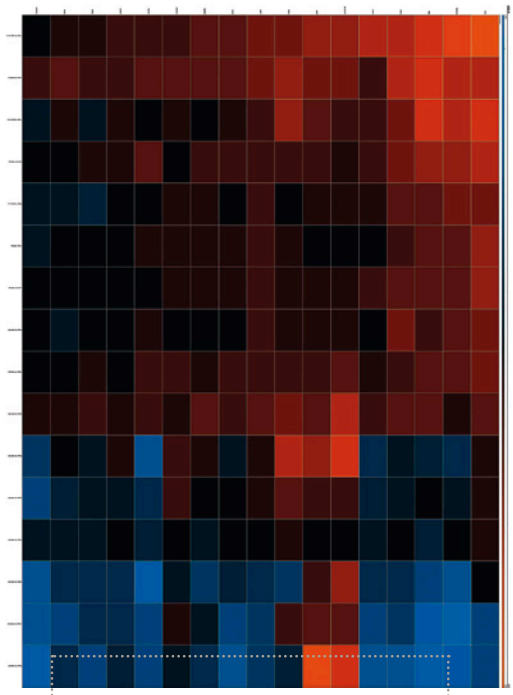
Sie sind ein Markenzeichen zahlreicher Max-Planck-Institute: Die selbstständigen Nachwuchsgruppen. Ausgestattet mit einem eigenen Etat, können hochbegabte junge Wissenschaftler mit einem eigenen Team über mehrere Jahre ein Forschungsthema verfolgen und so ihre Forschungskarriere aufbauen. Dabei entspricht die Position der Nachwuchsgruppenleiter etwa derjenigen eines Juniorprofessors an einer Universität. Insgesamt vier Nachwuchsgruppen gibt es am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik.

Der Einfluss der Ernährung auf die Gene

Welche Wirkung haben Naturstoffe und insbesondere Nahrungsstoffe auf die Gene? Diese Frage will das Team von Sascha Sauer klären. Seine Nachwuchsgruppe Nutrigenomik und Genregulation untersucht, ob – und wie – in der Natur vorkommende Substanzen die Genaktivität modulieren. Ein Schwerpunkt besteht dabei in der grundlegenden Analyse der Genregulation von Stoffwechselprozessen. «Letztendlich geht es aber auch darum herauszufinden, welche Nahrungsmittelzusätze zur Krankheitsverhütung sinnvoll sein könnten», schildert der promovierte Biochemiker. Dazu werden einige zehntausend natürlich vorkommende Stoffe daraufhin getestet, ob sie in Körperzellen an so genannte Transkriptionsfaktoren binden. Diese Moleküle können Gene gezielt aktivieren. Beispielsweise bewirkt ein mit dem Kürzel PPARγ bezeichneter Transkriptionsfaktor, dass in Fettzellen bestimmte Gene für den Traubenzuckerstoffwechsel und -transport angeschaltet werden. Tatsächlich aktiviert das Diabetes-Medikament Rosiglitazon PPARγ sehr effizient und normalisiert dadurch den Blutzuckerspiegel. Allerdings besitzt das Mittel auch unerwünschte Nebenwirkungen wie etwa Gewichtszunahme.

Inzwischen hat Sauers Team einige wirksame essbare Substanzen aus teils exotischen Pflanzen identifiziert. Sie stellen möglicherweise eine verträglichere Alternative zur Behandlung metabolischer Erkrankungen und zur Regulation des Blutzuckers dar.

Untersucht wird nun, ob die pflanzlichen Stoffe noch in andere genetische Signalkaskaden und Stoffwechselwege eingreifen. Durch solche Analysen wollen Sauer und Kollegen molekulargenetische Wirkungsprofile für potenzielle Nahrungsstoffe erstellen, die für die Prävention und Behandlung von Stoffwechselerkrankungen geeignet sein könnten.



Genexpressionsmuster: Einige Naturstoffe können gezielt Gene an- oder abschalten.

Dr. Sascha Sauer leitet die Nachwuchsgruppe Nutrigenomik und Genregulation.

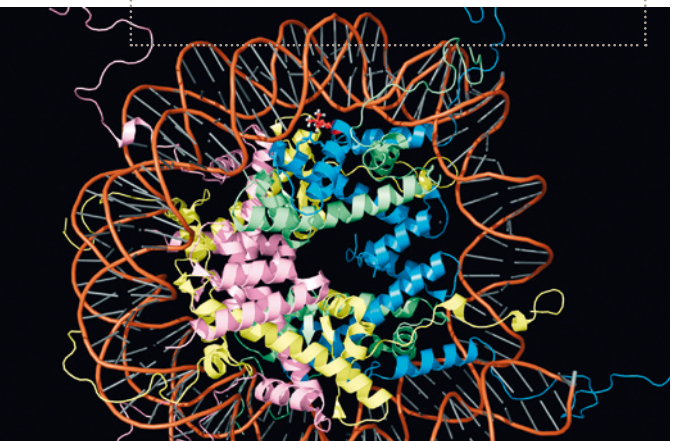
Dr. Michael Lappe ist Leiter der Nachwuchsgruppe Bioinformatik/Strukturelle Proteomforschung.

Die 3-D-Struktur der Eiweiße

Ein anderes Forschungsziel verfolgt der Informatiker Michael Lappe. Er leitet die Nachwuchsgruppe Bioinformatik/Strukturelle Proteomforschung, die die 3-D-Struktur von Proteinen untersucht.

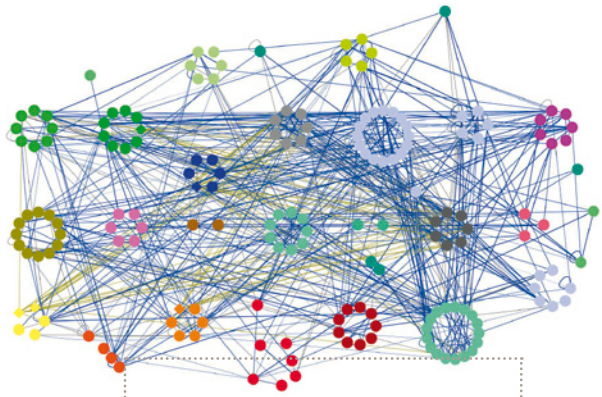
Im Prinzip sind Proteine verschieden lange Ketten aus unterschiedlichen Aminosäuren, die wie Perlen aneinandergereiht sind und deren genaue Abfolge in den Genen verschlüsselt liegt. Die knifflige Frage aber ist: Wie wird aus der linearen Aminosäurenkette ein dreidimensionales, biologisch funktionsfähiges Eiweiß? «Wir wissen, dass sich die Kette meist in Sekundenschnelle faltet», erläutert Lappe. Bisher sei es jedoch nur in Ausnahmefällen möglich gewesen, die genaue 3-D-Struktur vorherzusagen.

Computersimulationen sind ein wichtiges Werkzeug, um die räumliche Struktur von Proteinen zu entschlüsseln.



Um dieses «Faltungsproblem» zu lösen, analysierten Lappe und seine Kollegen zunächst bereits bekannte Proteinstrukturen. Dabei stellten sich typische Kontaktmuster heraus, welche Aminosäuren mit welchen anderen Bausteinen der Kette besonders oft in Wechselwirkung treten und dadurch die spezifische Struktur der Eiweißmoleküle entstehen lassen. Anhand dieser Informationen entwickelten die Forscher ein ausgeklügeltes Computerverfahren, mit dem sie inzwischen für eine beliebige Aminosäuresequenz die komplett gefaltete Form am Bildschirm modellieren können.

Da die meisten der menschlichen Eiweiße – vermutlich sind es über hunderttausend – in ihrer Struktur noch nicht entschlüsselt wurden, ist das Verfahren von großer Bedeutung. So könnten mit Hilfe der Computermodelle maßgeschneiderte Medikamente entwickelt werden, die gezielt an bestimmten Proteinstrukturen ansetzen, sagt Lappe. Zudem ließen sich anhand der 3-D-Daten viele biologische Prozesse besser verstehen, die auf dem räumlichen Zusammenspiel von Eiweißkörpern beruhen.



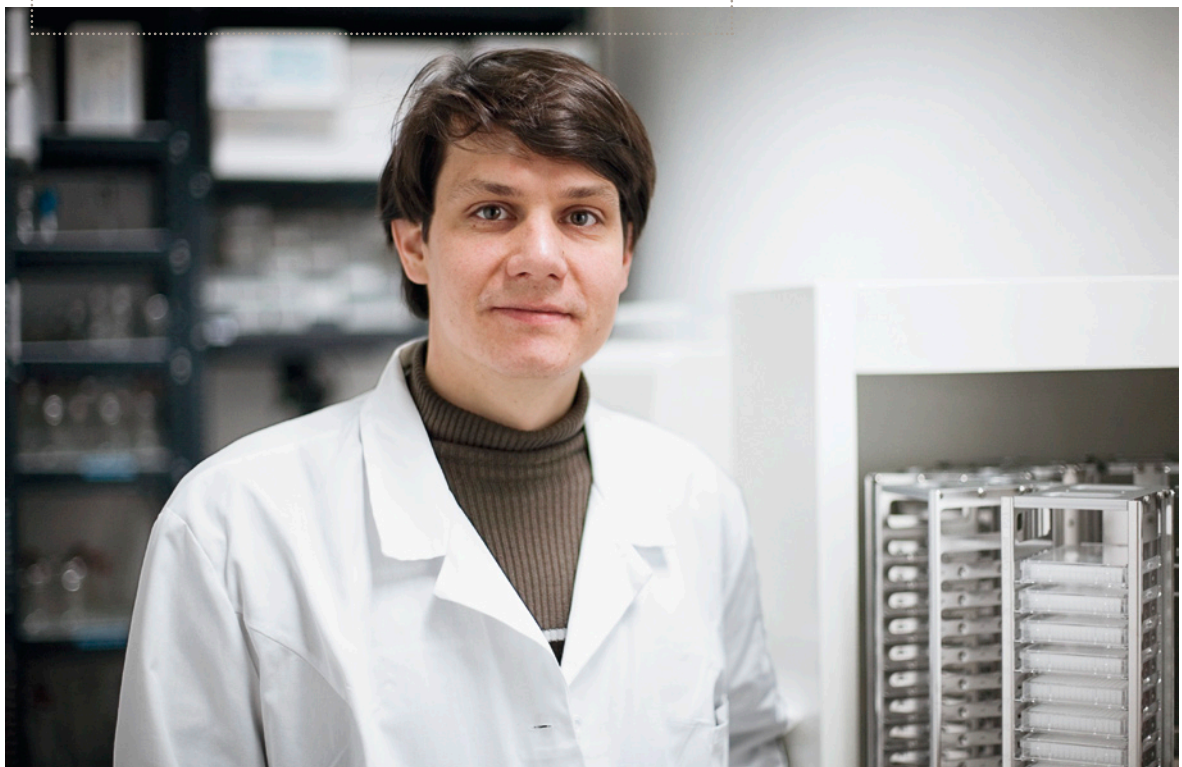
Komplexe Wechselbeziehungen zwischen Proteinen lassen sich mit Hilfe grafischer Netzwerkkarten analysieren..

Im Netz der Proteine

Auf diesem Feld arbeitet auch Ulrich Stelzl, allerdings vorrangig mit experimentellen Labormethoden. Seine Nachwuchsgruppe Molekulare Interaktionsnetzwerke will herausfinden, wie die zahlreichen menschlichen Eiweiße in der Zelle miteinander in Kontakt treten und kommunizieren.

Geprüft wird dies mit Tausenden von genetisch veränderten Hefezellen, die jeweils ein Gen für ein bestimmtes humanes Protein in sich tragen. Verschmelzen zwei Zellen, lässt sich durch besondere Nachweisverfahren feststellen, ob die beiden Human-Eiweiße aneinander ankoppeln. «Mit unserer Methode können wir 100.000 bis 200.000 potenzielle Wechselwirkungen erkennen», unterstreicht Stelzl. Diese Größenordnung lag noch vor kurzer Zeit außerhalb des Machbaren. Tatsächlich ermögliche die Analyse der Eiweißnetzwerke ein deutlich erweitertes Verständnis vieler biologischer Abläufe und Krankheitsmechanismen, betont der Wissenschaftler. So lässt sich anhand der Protein-Interaktionen besser nachvollziehen, wie sich das Programm einer Krebszelle verändert, was etwa die Krankheitsfrüherkennung unterstützen kann. Ein anderes Beispiel sind Untersuchungen zu dem Eiweiß Huntingtin. Bei Menschen mit Huntington-Erkrankung («Veitstanz») bildet es in bestimmten Regionen des Gehirns charakteristische, vermutlich toxische Ablagerungen. Wie Netzwerkanalysen inzwischen nahe legen, beschleunigt sich dieser Prozess durch die Wechselwirkung zwischen Huntingtin und anderen, zuvor nicht vermuteten Interaktionspartnern. Die Zusammenhänge müssen zwar noch genauer untersucht werden. Prinzipiell jedoch könnten sich aus den Eiweiß-Interaktionen ganz neue Möglichkeiten ergeben, in den Krankheitsprozess einzugreifen.

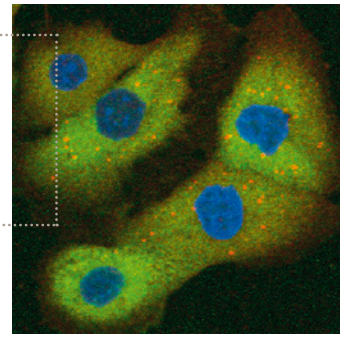
Dr. Ulrich Stelzl führt die Nachwuchsgruppe Molekulare Interaktionsnetzwerke.

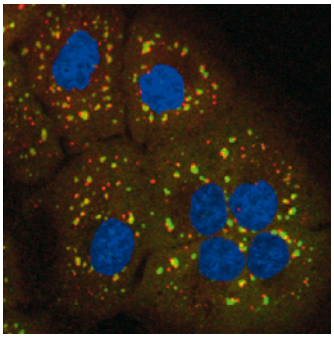


Dr. Sylvia Krobitsch leitet die Nachwuchsgruppe Neurodegenerative Erkrankungen.

Degenerationsprozesse im Gehirn

Die Forschung von Sylvia Krobitsch zielt in eine ganz ähnliche Richtung. Die Biologin leitet die Nachwuchsgruppe Neurodegenerative Erkrankungen. Das sind Leiden, bei denen es zu einem schleichenden Verlust bestimmter Nervenzellen kommt. Die Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung zählen dazu, ebenso die Huntington-Krankheit oder die so genannten Spinocerebellären Ataxien (SCA), die mit Gangstörungen einhergehen. «Wir versuchen, gemeinsame molekulare Mechanismen für diese Erkrankungen zu identifizieren», sagt Krobitsch.





Mit speziellen Farbstoffen kann Ataxin-2 (grün) dargestellt werden. Bei Stress bildet die Zelle winzige Körnchen, in denen das Eiweiß lokalisiert werden kann.

Besonders intensiv untersucht sie mit ihren Kollegen die SCA Typ 2, die durch ein Eiweiß namens Ataxin-2 ausgelöst wird. Das Protein ist ein Bestandteil von winzigen, körnigen Zellstrukturen, die im englischen Fachjargon als «Stress Granules» bezeichnet werden und der Zelle vermutlich als Schutzmechanismus gegen unterschiedliche Stressbelastungen dienen.

Was die Sache besonders spannend macht: Auch bei anderen SCA-Typen sowie der Huntington-Krankheit scheint Ataxin-2 im Spiel zu sein. Offenbar könnten sich einige Krankheitsprozesse der Neurodegenerationen auf molekularer Ebene überlappen, erläutert Krobitsch. Sie hofft, dass sich daraus in Zukunft einheitliche Behandlungsstrategien gegen die degenerativen Leiden ableiten lassen.

Im Labor treffen sich Menschen aus aller Welt, die durch ein gemeinsames Interesse zusammengeführt werden.

Computermodelle der genetischen Regulation

Mit bioinformatischen Methoden untersuchen die Wissenschaftler um Martin Vingron, wie Gene an- und abgeschaltet werden

Auch nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms bleibt eine entscheidende Frage: Wie werden die Gene reguliert? Jede Zelle des Körpers verfügt über sämtliche der rund 25.000 verschiedenen Gene, doch nur ein Teil dieser Gene ist jeweils in der Zelle aktiv. Im Gehirn beispielsweise werden andere genetische Informationen benötigt, als in der Leber und viele der beim zweiwöchigen Embryo angeschalteten Gensequenzen sind beim neugeborenen Kind schon wieder stillgelegt.

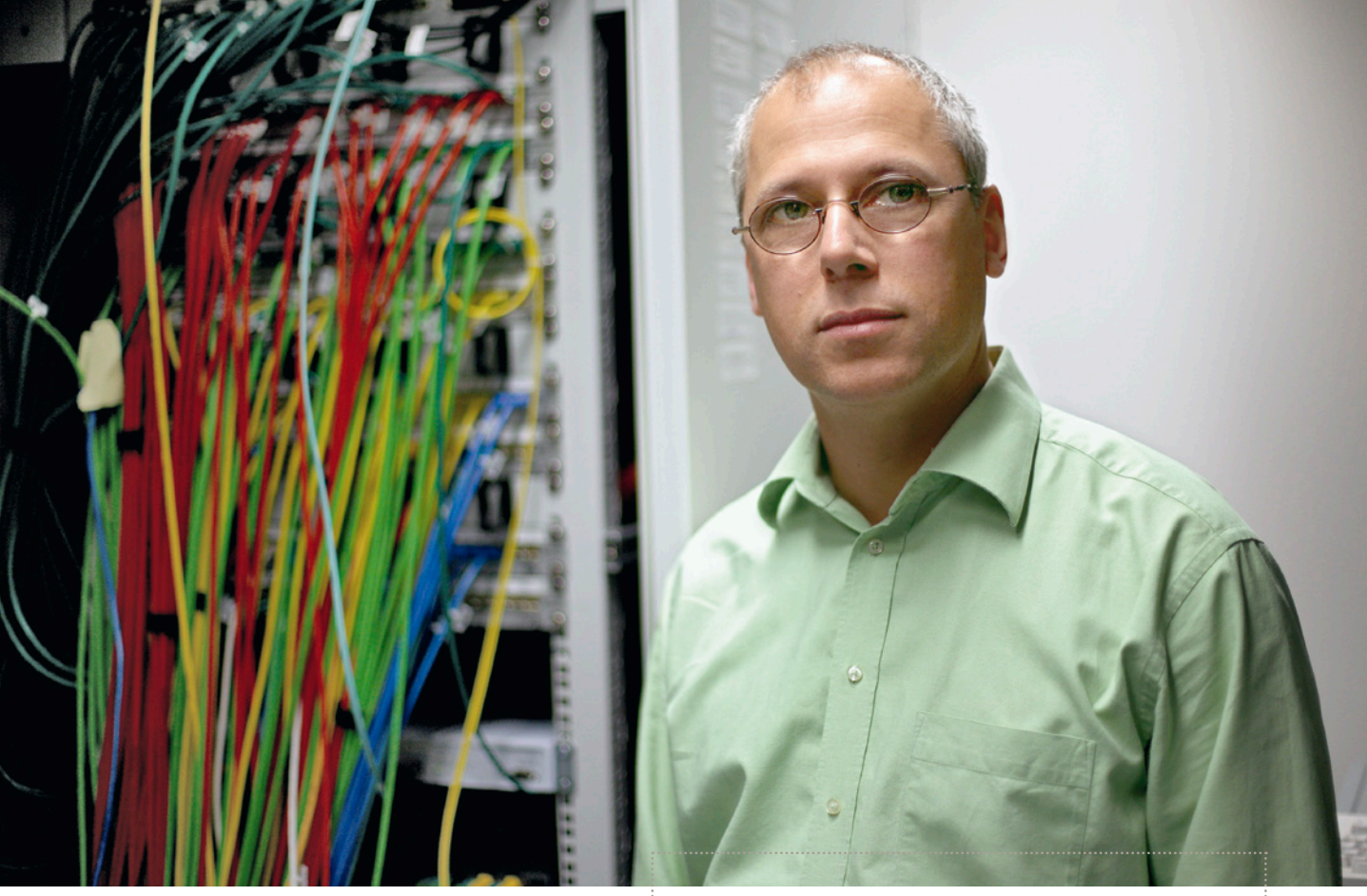
«Die Regulation der Gene gehört heute zu den spannendsten Forschungsfeldern», urteilt Martin Vingron, Leiter der Abteilung Bioinformatik. Sein Team untersucht mit Computeranalysen jene erst bruchstückhaft verstandenen Mechanismen, durch die Gene an- und abgeschaltet werden. Es gehe um die «Kommandostruktur des Genoms», wie der promovierte Mathematiker sagt.

Gretchenfrage: Wer steuert wen?

Das Hauptaugenmerk richten Vingron und seine Kollegen auf die so genannten Transkriptionsfaktoren. Dabei handelt es sich um spezielle Steuermoleküle, die am Startpunkt eines Gens auf der DNA andocken und dadurch den genetischen Ableseprozess (Transkription) in Gang setzen oder stoppen können. Bei der Transkription wird die genetische Information von der DNA in eine molekulare Abschrift, die RNA, kopiert. Anhand der RNA bildet die Zelle dann ein spezifisches Eiweiß. Auf diese Weise nehmen Transkriptionsfaktoren direkten Einfluss auf den Eiweißstoffwechsel – und damit die biologische Funktion – der unterschiedlichen Körperzellen.

Was die Sache besonders spannend macht: Viele Transkriptionsfaktoren können nicht nur an einer einzigen, sondern an mehreren Bindungsstellen im Erbgut ankoppeln und an der Regulation mehrerer Gene beteiligt sein. Umgekehrt scheint ein und dasselbe Gen mitunter von verschiedenen Faktoren gesteuert zu werden.

Längst spielt sich ein wichtiger Teil der molekulargenetischen Forschung an Schreibtisch und Computer ab: Szene aus der Arbeit der Forschungsabteilung.

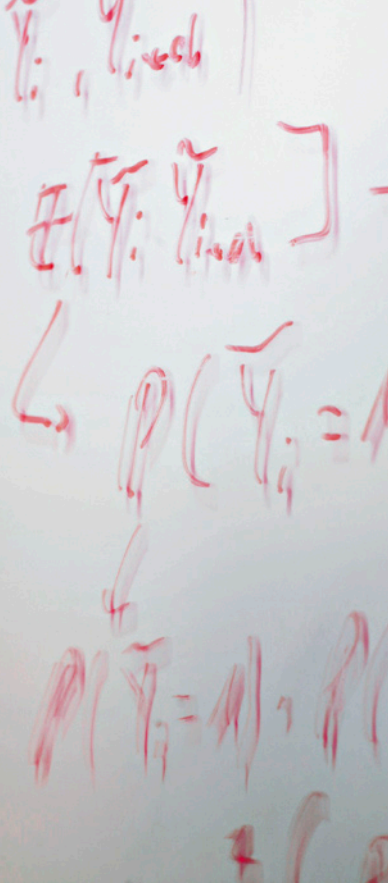


«Die Regulation der Gene gehört zu den spannendsten Forschungsfeldern»: Prof. Dr. Martin Vingron, Leiter der Abteilung Bioinformatik.

Aus diesen Wechselbeziehungen ergeben sich ausgesprochen komplexe Regulationsnetzwerke – genau hier kommt die Bioinformatik ins Spiel. So hat Vingron mit seinen Mitarbeitern spezielle Computerverfahren entwickelt, mit denen sich unter Zuhilfenahme umfangreicher Datenbanken das gesamte menschliche Erbgut mit seinen rund drei Milliarden DNA-Bausteinen auf bisher noch unbekannte Bindungsstellen absuchen lässt. Umgekehrt können die Forscher für bereits bekannte Bindungssequenzen mit mathematischen Modellen vorhersagen, von welchen Steuermolekülen sie am wahrscheinlichsten besetzt werden. Anhand solcher Analysen wollen die Wissenschaftler beispielsweise die genetischen Fehlregulationen bei komplexen angeborenen Herzfehlern besser verstehen.

Spiel der Möglichkeiten: Satt oder hungrig?

Ein prinzipieller Vorteil der virtuellen Verfahren liegt darin, dass sie auch Bereiche erschließen, die mit Laborexperimenten nicht zugänglich sind. Die über Jahrmillionen abgelaufene Evolution molekularer Strukturen beispielsweise lasse sich im Labor kaum nachvollziehen, mit bioinformatischen Methoden aber durchaus modellieren, erklärt Vingron. Zumeist jedoch ergänzten sich Computer- und Laborverfahren in der genetischen Forschung. Ein Beispiel sind Untersuchungen der Gruppe zu den unterschiedlichen Regulationsnetzwerken, die etwa in gut genährten und in hungernden Hefezellen angeschaltet werden. «Mit Computermodellen können wir die verschiedenen regulatorischen Möglichkeiten erfassen, die eine wohlgenährte und eine hungrige Zelle besitzt», so Vingron. Die daraus abgeleiteten Hypothesen lassen sich dann wiederum im Labor überprüfen. ●



Die Forscher der Herzen

ANGEBORENE HERZFEHLER GEHÖREN ZU DEN HÄUFIGSTEN FEHLBILDUNGEN – UND GEHEN VERMUTLICH AUF EIN GESTÖRTES GENETISCHES FEINTUNING BEIM EMBRYO ZURÜCK. DURCH COMPUTERGESTÜTZTE ANALYSEN IHRER MOLEKULAREN URSACHEN KÖNNTE SICH DEREINST AUCH GESUNDES HERZGEWEBE NACHZÜCHTEN LASSEN

Silke Sperling ist 37 Jahre und hier am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik die Frau fürs Herz. Das liegt nicht etwa an Lola-Sophie, ihrem bildhübschen Baby, das Sperling schon mal mitbringt an den Arbeitsplatz. Vielmehr ist die junge Forscherin am innersten Getriebe des Organs interessiert. Sie sagt: «Man muss das Herz auf molekularer Ebene verstehen.» Gut möglich, dass sich dadurch kranke Herzen dereinst heilen ließen.

Dienstag, 11.30 Uhr. Sperling hat sich Zeit zum Erzählen genommen. In ihrem Büro stehen ein paar Bücherregale, ein Schreibtisch mit silbrigem Laptop, an einer Tafel hängt eine Postkarte, vielleicht von einem Freund. «Filme, die zu Herzen gehen», ist darauf zu lesen.

Fasziniert war Sperling immer vom Herzen. Bereits um den dreiundzwanzigsten Tag der Schwangerschaft beginnt es beim Embryo zu schlagen, das erste funktionierende Organ. Anfangs gleicht es einem rhythmisch pulsierenden Schlauch, der sich später in eine Schleife legt, um schließlich zu einem ausgeklügelten System mit vier Hohlräumen zu werden – den beiden Herzvorhöfen und den beiden Herzkammern. Es ist ein Verwandlungsprozess, der einem Mirakel gleicht.

Und schief gehen kann. Immerhin eines von hundert Babys komme mit einem Herzfehler zur Welt, sagt Sperling. Das Spektrum reicht von kleinen Löchern in der Herzscheidewand bis hin zu komplexen Fehlbildungen wie der so genannten Fallot-Tetralogie, bei der quasi die ganze Herzanatomie durcheinander gerät und entgegen den nor-

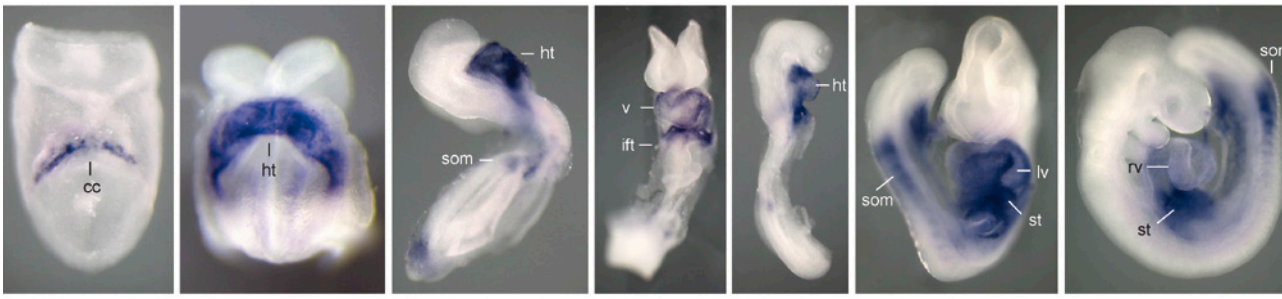
«Man muss das Herz auf molekularer Ebene verstehen»: Arbeitsgruppenleiterin Silke Sperling, hier mit ihrem Baby in der Bibliothek des Instituts.

malen Verhältnissen gleich beide Herzkammern Blut in die Körperschlagader pumpen.

Die meisten Patienten könnten durch eine Operation im frühen Kindesalter ein weitgehend normales Leben führen, sagt Sperling. Die Frage aber sei: Durch welche genetischen Veränderungen entstehen die Fehlbildungen überhaupt? Und wie schafft es das Herz, sich zumindest eine Zeit lang an die gar nicht vorgesehenen Aufgaben anzupassen? Nur in einer Minderzahl der Fälle ließen sich Herzfehler durch eine einzelne Genmutation erklären, unterstreicht Sperling. Ihre Hypothese ist vielmehr, dass es auf das Zusammenspiel unterschiedlichster Gene ankommt – das Feintuning in den molekularen Netzwerken, wie sie sagt.

«Die ganze Komplexität können wir bis heute nicht erfassen», räumt Sperling ein. Genau das ist freilich ihr Ziel. Als die gebürtige Sächsin im Jahr 1989 in die Hauptstadt kam – «ich war 18 und stand auf der Mauer, als sie fiel» – wurde der Weg frei für ein Medizinstudium im Westteil der Stadt, später dann Studium und Forschung in den USA, eine Anstellung im Deutschen Herzzentrum Berlin. Schließlich wechselte sie ans Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und begann mit ihrem Team, Gewebeproben von Kindern mit Herzfehlern zu

«Die Analyse von Millionen von Daten ist keine Kleinigkeit»: Bioinformatiker Utz Pape.



Serie von Maus-Embryonen: Die blaue Färbung markiert die Aktivität des Steuermoleküls DPF3 in der sich entwickelnden Herz-Region.

untersuchen. Der erste Schritt der Analyse sollte sein, bei weit mehr als hundert fehlgebildeten Herzen jeweils tausende Gene im Labor auf ihre Aktivität zu untersuchen. Es galt gewissermaßen das komplette genetische Kaleidoskop ins Auge zu fassen – und darin jene Webfehler zu finden, die bisweilen die Entwicklung des Embryo-Herzens in eine falsche Richtung lenken.

Schlicht gesagt: Es ging um die Analyse von Millionen von Daten. «Das ist keine Kleinigkeit», kommentiert Utz Pape, ein smarter Mann von 28 Jahren, der gerade von der Mittagspause zurück ist und es sich im schwarzen Ledersofa der Abteilungsbibliothek bequem gemacht hat. Dazu hat er allen Grund, erst vor kurzem absolvierte er seine Promotion in Bioinformatik mit Bestnote. Pape war einer der ersten Teilnehmer in einem hochkarätigen Doktorandenprogramm für Nachwuchs-Bioinformatiker, der International Max Planck Research School for Computational Biology and Scientific Computing. Vor wenigen Jahren wurde sie vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik gemeinsam mit der Freien Universität Berlin ins Leben gerufen. Längst ist klar, dass die molekularbiologische Forschung ihre riesigen Datensätze ohne eigene Computermethoden nicht mehr handhaben, geschweige denn auswerten könnte.

So auch beim Herz-Projekt, das Sperlings Team gemeinsam mit Wissenschaftlern der Abteilung Bioinformatik bearbeitet und bei dem Pape für wesentliche Analyseschritte verantwortlich war. Mit Hilfe von Computeralgorithmen fanden die Forscher heraus, dass bei den unterschiedlichen Herzfehlbildungen eine jeweils spezifische Gruppe von Genen vermehrt oder vermindert aktiv ist. Gewissermaßen spiegeln sich die Veränderungen in der Herzanatomie in charakteristischen genetischen Aktivitätsmustern. Bei der Fallot-Tetralogie beispielsweise könnten es einige hundert Gene sein, die gemeinsam zu den verwickelten Verhältnissen im Herzen führen.

Die spannende Frage lautete nun: Wie erklärt sich, dass derart viele Gene offenbar koordiniert bei der Entstehung von Herzfehlern zusammenwirken? Eine nahe liegende Hypothese war, dass die betreffenden Gene von denselben so genannten Transkriptionsfaktoren dirigiert werden. Diese Steuermoleküle können auf der DNA an eine

bestimmte Erkennungssequenz – etwa CCTAATATGG – andocken und dadurch ein benachbartes Gen anschalten. Wenn mehrere Gene als funktionelles Netzwerk agieren, dann müssen sich in ihrer Umgebung auch die gleichen Bindungssequenzen für die Steuermoleküle finden.

Genau diese Idee verfolgten die Wissenschaftler – und wurden fündig. So erwiesen sich für die Fallot-Tetralogie vier verschiedene Transkriptionsfaktoren als besonders bedeutsam: Jeder einzelne von ihnen ist an der Steuerung hunderter Gene beteiligt. Dadurch halten sie gleich molekularen Strippenziehern große Teile des genetischen Netzwerks zusammen, das die Anatomie des fehlgebildeten Herzens dominiert.

«Natürlich sind wir an diesen Hotspots in den Netzwerken besonders interessiert», kommentiert Sperling. Inzwischen hat ihr Team ein weiteres, mit dem Kürzel DPF3 bezeichnetes Steuermolekül identifiziert, das sogar bei der Regulation einiger tausend Gene im Spiel ist. Bisher sei völlig unbekannt gewesen, dass dem DPF3-Protein überhaupt eine Rolle bei den Herzfehlern zukommt, sagt Sperling. Wie Experimente an Zebrafischen unterdessen aber gezeigt hätten, wird die normale Herzentwicklung blockiert, wenn DPF3 gänzlich fehlt. Zudem bilden sich Herzzellen mit deutlich abgeschwächter Muskelkraft. Umgekehrt führen erhöhte DPF3-Konzentrationen zu einer Stärkung des Herzmuskels – ein molekularer Mechanismus, mit dem das Herz offenbar vermehrte Belastungen ausgleichen kann.

Eben dieser Effekt könnte in Zukunft mit neuartigen Medikamenten gezielt imitiert werden, spekuliert Sperling. Dies würde womöglich die Behandlung der Herzschwäche erleichtern. Eine noch kühnere Vision ist, dass sich dank der Einblicke in die Herzentwicklung auch ganz neues Herzgewebe nachzüchten ließe. Verschiedene Forschergruppen verfolgen bereits intensiv den als «Tissue Engineering» bezeichneten Ansatz, der nicht nur für Menschen mit Herzfehlern, sondern auch für zahlreiche Infarktpatienten gewissermaßen Gewebepflaster liefern könnte. Noch gestaltet sich der Nachbau von Herzgewebe im Labor als schwierig. Unwahrscheinlich ist jedoch nicht, dass die Analyse der genetischen Netzwerke im Herzen die Methode gehörig voranbringen wird. ●

Eine kühne Vision für die Arbeit im Labor: Das Funktionieren des Organismus in seiner ganzen Komplexität zu begreifen.

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik im Profil

Mitarbeiter

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) hat 463 Mitarbeiter, darunter sind 125 Wissenschaftler und 96 Doktoranden. Der Anteil der ausländischen Wissenschaftler beträgt 42 Prozent, der Anteil der ausländischen Doktoranden liegt bei 25 Prozent.

Finanzierung und Drittmittel

Das MPIMG hat sich seit Mitte der neunziger Jahre zum fünftgrößten Institut der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) entwickelt. Die Grundfinanzierung erfolgt aus Mitteln der MPG; hinzu kommen Drittmittel, die das von der MPG bereitgestellte Budget nahezu verdoppeln. Diese Mittel, die vor allem beim Bundesministerium für Bildung und Forschung, bei der Europäischen Union und der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingeworben werden, fließen ausschließlich in die Forschungsarbeit. Über sie werden Arbeitsstellen für Wissenschaftler, technische Angestellte und Doktoranden sowie Sachmittel finanziert.

Nachwuchsförderung

Die Förderung junger und begabter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ist ein zentrales Thema am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik. Eine Vielzahl von Studierenden beendet die Ausbildung mit einer Forschungsarbeit am Institut, so werden Bachelor-, Master-, Diplom- und Doktorarbeiten von den hier tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern betreut. 96 Doktorandinnen und Doktoranden sind zurzeit am Institut tätig. Gemeinsam mit der Freien Universität Berlin wurde 2004 die International Max Planck Research School for Computational Biology and Scientific Computing gegründet. Seit 2008 können darüber hinaus alle Doktoranden des Instituts an einem institutsinternen Graduiertenprogramm teilnehmen. Jungen Spitzenwissenschaftlern aus dem In- und Ausland bietet das Otto-Warburg-Laboratorium des MPIMG die Gelegenheit, mit einer eigenen Arbeitsgruppe (Selbstständige Nachwuchsgruppe) über einen längeren Zeitraum eigene Forschungsansätze zu verfolgen.

Zusammenarbeit mit Berliner Universitäten

Das MPIMG arbeitet bei zahlreichen wissenschaftlichen Projekten eng mit den Berliner Universitäten zusammen. Ein Direktor und ein Forschungsgruppenleiter wurden gemeinsam mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin berufen, die übrigen Direktoren haben Honorarprofessuren an der Freien Universität Berlin inne. Wissenschaftler des MPIMG beteiligen sich an der universitären Lehre, u. a. bei der vorklinischen Ausbildung von Medizinstudenten, in den Studiengängen Bioinformatik, Biologie und Biochemie und Molekulare Medizin sowie an der Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies und der International Max Planck Research School for Computational Biology and Scientific Computing.

Die Max-Planck-Gesellschaft

Die Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. ist eine der international führenden Wissenschaftsorganisationen. Sie unterhält derzeit 76 Institute und drei sonstige Forschungseinrichtungen in Deutschland; 3 Institute und mehrere Außenstellen befinden sich im Ausland. Max-Planck-Institute betreiben natur-, sozial- und geisteswissenschaftliche Grundlagenforschung im Dienste der Allgemeinheit mit dem Ziel, Schwerpunkte exzellenter Forschung in bestimmten Forschungsbereichen in Ergänzung zur Forschung an Hochschulen und anderen Forschungsorganisationen zu bilden. Weitere Informationen finden sich unter http://www.mpg.de. ●

PyMOL>

Impressum

HERAUSGEBER
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
Ihnestraße 63–73
14195 Berlin

T/F +49 (0)30-8413-0/1388
E-Mail: info@molgen.mpg.de
www.molgen.mpg.de

KONZEPTION UND KOORDINATION
Dr. Patricia Marquardt, Dr. Giovanna Morelli, MPIMG

TEXT
Dr. Martin Lindner, Berlin

FOTOGRAFIE
Edgar Zippel, Berlin
www.edgarzippel.de

WISSENSCHAFTLICHE ABBILDUNGEN
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

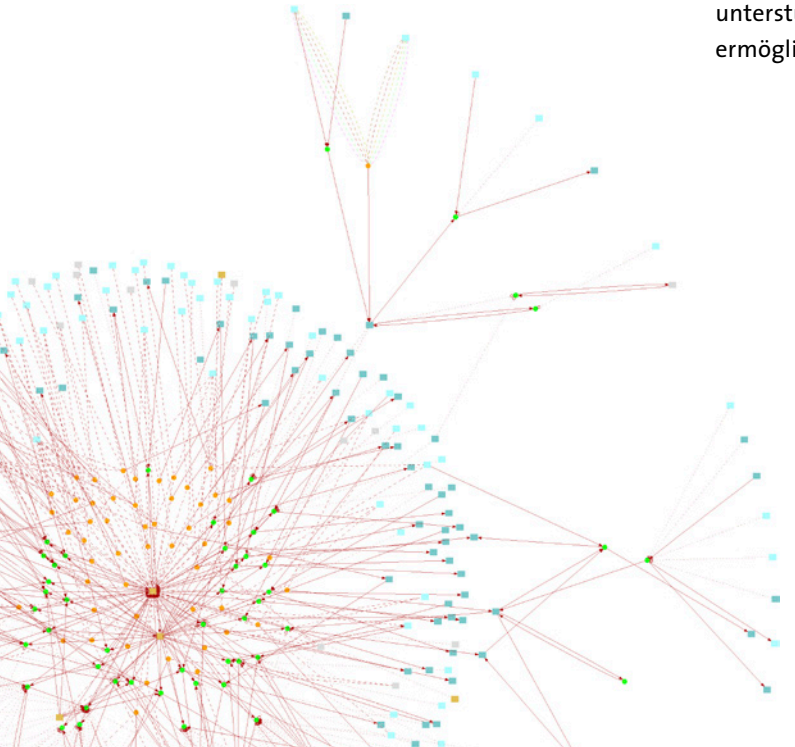
GRAFISCHE GESTALTUNG
Stephan Fiedler, Berlin
www.stephanfiedler.eu

FARBSEPARATION
Licht & Tiefe, Berlin

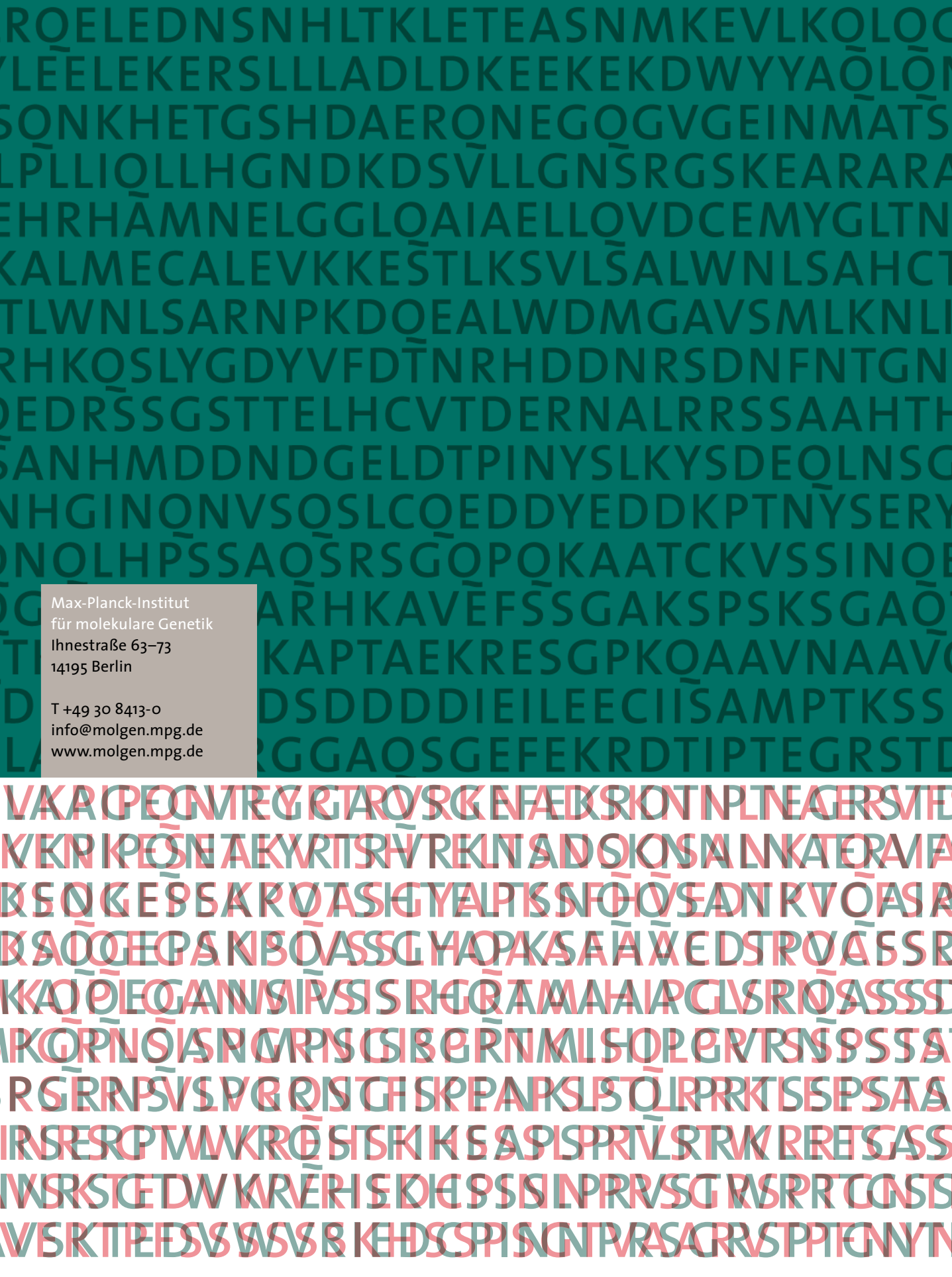
DRUCK
Medialis Offsetdruck GmbH, Berlin

AUFLAGE
5.000

Unser besonderer Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die uns trotz ständiger Zeitnot unterstützt und damit das Gelingen dieser Broschüre ermöglicht haben.

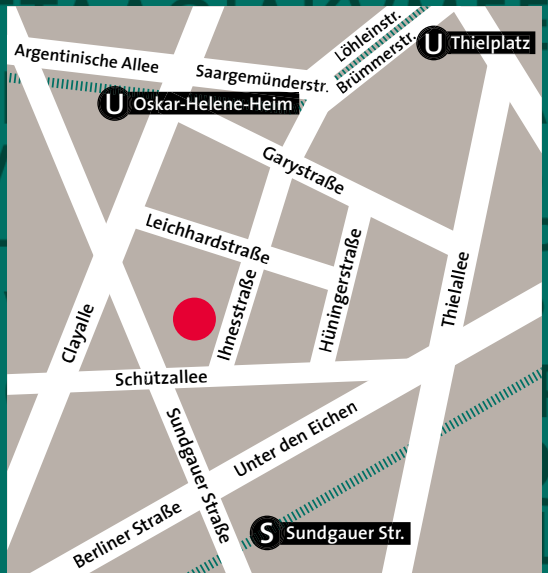


Netzwerk interagierender zellulärer Komponenten, die in öffentlichen Datenbanken zur Verfügung gestellt werden. Durch die Zusammenführung vieler Einzelinformationen entstehen Modelle, die Vorhersagen über die Reaktion eines Organismus auf äußere Einflüsse wie zum Beispiel Medikamente erlauben (Modellierung mit PyBioS).



Max-Planck-Institut
für molekulare Genetik
Ihnestraße 63–73
14195 Berlin

T +49 30 8413-0
info@molgen.mpg.de
www.molgen.mpg.de



U-Bahn U3
→ Oskar-Helene-Heim oder
→ Thielplatz

S-Bahn S1
→ Sundgauer Str.

Bus 110, M11
→ Bitscher Str.

Bus 115, 285, X10
→ Schützallee oder
→ Leichhardtstr.

Bus 101, M48
→ Holländ. Mühle oder
→ Winfriedstr.