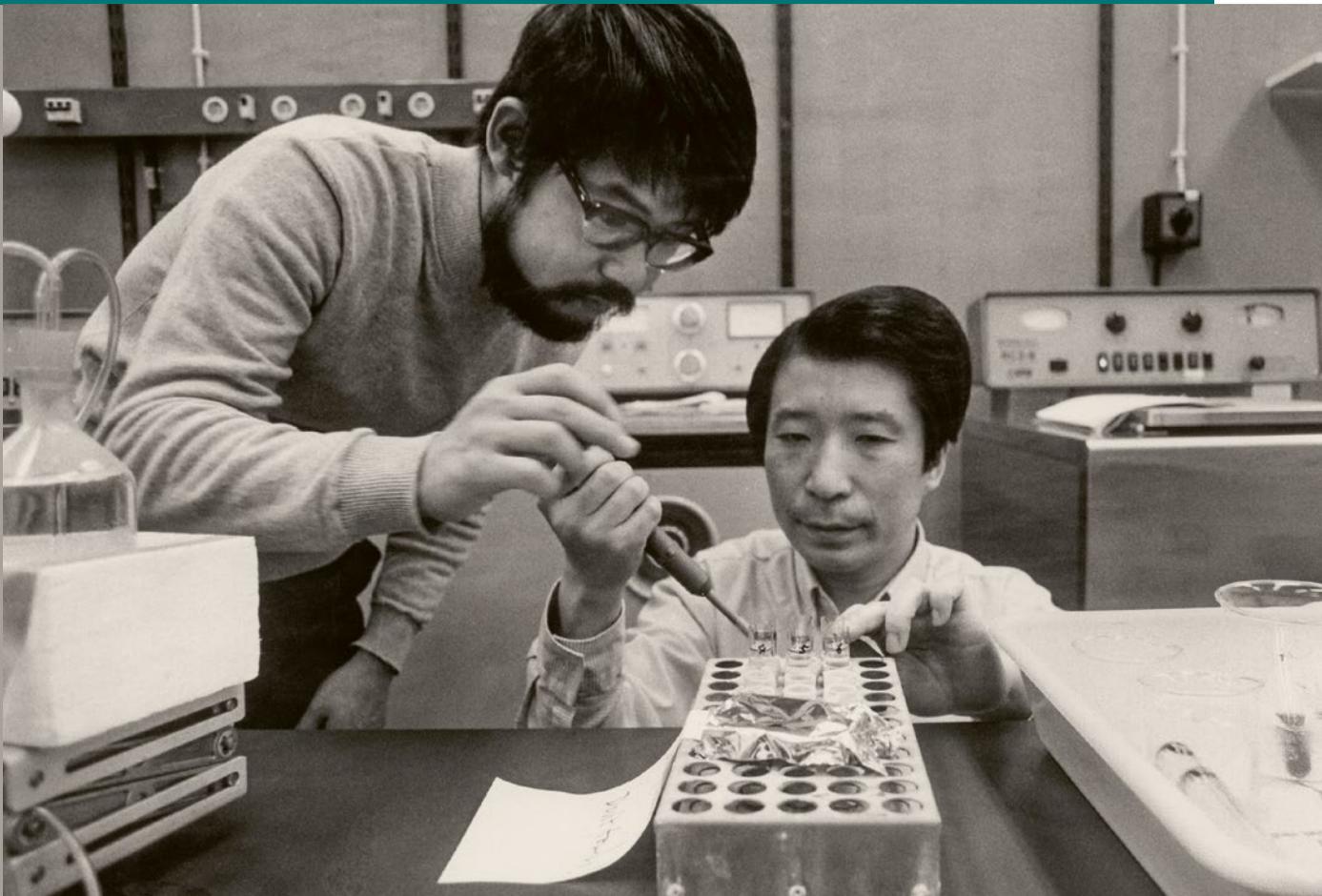


# Gene und Menschen

---

50 Jahre Forschung  
am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik





# Gene und Menschen

---

**50** Jahre Forschung

am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

# INHALT

- 4 Vorwort  
MARTIN VINGRON
- 6 Molekularbiologie in der Bundesrepublik um die Zeit der  
Gründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik  
HANS-JÖRG RHEINBERGER
- 16 NACHGEFRAGT BEI OLAF PONGS UND VOLKMAR BRAUN
- 18 Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre  
und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik  
CAROLA SACHSE
- 32 NACHGEFRAGT BEI KENNETH TIMMIS UND REINHARD LÜHRMANN
- 34 Erinnerungen an Heinz Schuster und  
30 Jahre Max-Planck-Institut für molekulare Genetik  
KARIN MOELLING
- 48 NACHGEFRAGT BEI REGINE KAHMANN UND KLAUS BISTER
- 50 Ribosomenforschung am Max-Planck-Institut für molekulare  
Genetik in Berlin-Dahlem – Die Ära Wittmann  
KNUD H. NIERHAUS
- 60 NACHGEFRAGT BEI TOMAS PIELER UND ALBRECHT BINDEREIF
- 62 »Ich hätte mir gar nichts anderes vorstellen können.«  
THOMAS A. TRAUTNER im Interview mit RALF HAHN

- 74 NACHGEFRAGT BEI CLAUS SCHEIDEREIT UND ADAM ANTEBI
- 76 50 Jahre Max-Planck-Institut für molekulare Genetik –  
Die Wende zur Humangenetik  
KARL SPERLING
- 90 NACHGEFRAGT BEI ANN EHRENHOFER-MURRAY UND ANDREA VORTKAMP
- 92 Genomsequenzierung und der Weg von der Gensequenz zur  
personalisierten Medizin  
RUSS HODGE
- 106 NACHGEFRAGT BEI EDDA KLIPP UND ULRICH STELZL
- 108 Transformation der Biologie zur Informationswissenschaft  
JENS G. REICH
- 120 NACHGEFRAGT BEI SYLVIA KROBITSCH UND SASCHA SAUER
- 122 Einsicht in das Regelwerk der Gene  
CATARINA PIETSCHMANN
- 134 NACHGEFRAGT BEI HO-RYUN CHUNG UND ULF ØROM
- 136 Zeitleiste zur Entwicklung der Molekularbiologie und des  
Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik
- 140 Impressum

## VORWORT

SEIT MITTE DES LETZTEN JAHRHUNDERTS hat die molekularbiologische und genetische Forschung eine enorme Entwicklung durchlaufen. Dafür prägend waren unter anderem die Aufklärung der Struktur der DNA durch Watson und Crick sowie die Interpretation des genetischen Codes durch Holley, Khorana und Nirenberg. Mit der Entwicklung immer effizienterer Methoden zur Untersuchung der DNA sowie der Etablierung geeigneter Technologien zur hochautomatisierten, parallelisierten und miniaturisierten Durchführung dieser Arbeiten konzentrierte sich die Forschung auf die Analyse gesamter Genome, insbesondere das Genom des Menschen selbst. Heute sind wir in der Lage, in Tagen oder sogar Stunden und zu vertretbaren Kosten die Genome nicht nur von individuellen Organismen, sondern sogar von einzelnen Zellen zu bestimmen. Jetzt verlagert sich das Interesse vieler Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von der Untersuchung der Sequenz hin zu den Steuerungsmechanismen, über die die genetischen Informationen in unterschiedlichen Situationen bereitgestellt oder zurückgehalten werden.

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) hat seit seiner Gründung vor fünfzig Jahren viele dieser Entwicklungen begleitet und mit vorangetrieben. Dies war der Anlass für uns, Rückschau zu halten und den Versuch zu unternehmen, die Entwicklung des Instituts in den Kontext der wissenschaftlichen Ereignisse der jeweiligen Zeit zu stellen. Nur zwei der nachfolgenden Beiträge sind von Wissenschaftshistorikern verfasst. Obgleich in den letzten fünfzig Jahren viel geschehen ist, sind die Erinnerungen an die Anfänge noch wach und zahlreiche Menschen können davon berichten. Einige von ihnen, die das MPIMG oder seine Arbeit schon lange kennen, haben ihre Erinnerungen beigetragen – in Form von Interviews oder als Erzählungen über Personen, die hier gearbeitet haben und die Forschung, die hier durchgeführt worden ist. Herausgekommen ist ein höchst subjektiver und teilweise auch sehr persönlicher Blick auf das Institut und die Menschen, die es geprägt haben. Sehr schnell haben wir gelernt, dass nicht nur das wissenschaftliche Geschehen, sondern auch gesellschaftliche und politische Ereignisse das Leben am MPIMG beeinflusst haben.



Das Ergebnis ist keine wissenschaftshistorische Abhandlung, sondern gibt lediglich die Sichtweise der einzelnen Autoren wieder und versucht, Forschung im Zusammenspiel lokaler Ereignisse und weltweiter Entwicklungen lebendig werden zu lassen.

Naturgemäss sind die Erinnerungen an die Geschehnisse der vergangenen Jahre so vielfältig wie die Menschen selbst, die diese erlebt haben. Leider konnten wir auch nicht alle Geschichten und Bilder, die uns insbesondere über die frühen Jahre des Instituts erzählt und zur Verfügung gestellt wurden, mit in diese Jubiläumsschrift aufnehmen. Wir danken allen, die uns mit Anregungen, Bildern und Geschichten unterstützt und inspiriert haben und entschuldigen uns für die Kürzungen und Streichungen, zu denen wir uns aus Platzgründen gezwungen sahen.

Aktuell befindet sich das MPIMG wieder in einer Art »Gründungssituation«. Mit der Emeritierung von Hans Lehrach und Hans-Hilger Ropers im Spätherbst 2014 werden zwei große Abteilungen geschlossen, die verbleibenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter – und mit ihnen sicherlich viele Kolleginnen, Kollegen und Wegbegleiter – erwarten mit Spannung die Ankunft einer neuen Direktoren-generation. Wieder stehen dem Institut große Veränderungen bevor. Ich bin zuversichtlich, dass dies wie schon in der Vergangenheit großartige Möglichkeiten und spannende wissenschaftliche Entwicklungen mit sich bringen wird. In diesem Sinne möchte ich alle Leserinnen und Leser einladen, dem MPIMG treu zu bleiben und uns auch weiterhin auf unserem Weg zu begleiten.

Berlin, im September 2014

Martin Vingron

# Molekularbiologie in der Bundesrepublik um die Zeit der Gründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik

---

HANS-JÖRG RHEINBERGER

*Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Berlin*



SEIT DEN 1930ER UND ÜBER DIE 1940ER JAHRE HINWEG hatte sich vor allem in Amerika und England eine neue Biologie zu etablieren begonnen, für die in den 1950er Jahren allmählich der Name Molekularbiologie geläufig wurde. Es war eine hybride Wissenschaft, die sich im Dreieck zwischen Biochemie, Biophysik und Genetik ansiedelte. Charakteristisch für diese Entwicklung waren die Erprobung und Verwendung einer ganzen Batterie neuer biophysikalischer, biochemischer und mikrobiologischer Techniken; der Einsatz einfacher und sich schnell vermehrender Modellorganismen wie niederer Pilze, Bakterien und Viren bzw. Bakteriophagen; die Herausbildung von Strukturen wissenschaftlicher Zusammenarbeit, die sich bewusst über die klassischen Fächergrenzen hinwegsetzten; sowie die Durchsetzung einer Sicht auf die grundlegenden Lebensvorgänge, die sich von Kybernetik, Informationstheorie und Linguistik inspirieren ließ.

Auf dem Campus der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in Berlin-Dahlem war in den 1930er Jahren das Potenzial konzentriert, diese Entwicklungen entscheidend mitzugestalten. Der erste umfassende Chronist der Geschichte der Molekularbiologie, Robert Olby, hat dazu in seinem Werk *Der Weg zur Doppelhelix* folgendes bemerkt: »Die richtigen Zutaten für die Entwicklung der Molekularbiologie waren, so scheint es, in Dahlem versammelt.«<sup>1</sup> Es sollte anders kommen. Viele der damals dort tätigen vielversprechenden jungen Nachwuchsforscher – unter ihnen Max Delbrück, Erwin Chargaff und Fritz Lipmann, um nur einige zu nennen, emigrierten nach 1933 aus Deutschland und wurden zu Pionieren der Molekularbiologie vor allem in den USA. Einzig die Mitte der 1930er Jahre in Dahlem am Kaiser-Wilhelm-Institut (KWI) für Biologie und am KWI für Biochemie durch Hans Friedrich-Freksa, Georg Melchers und Gerhard Schramm aufgenommene und dann nach Tübingen evakuierte Forschung am Tabakmosaikvirus fand nach dem Krieg eine kontinuierliche Fortsetzung an den Max-Planck-Instituten

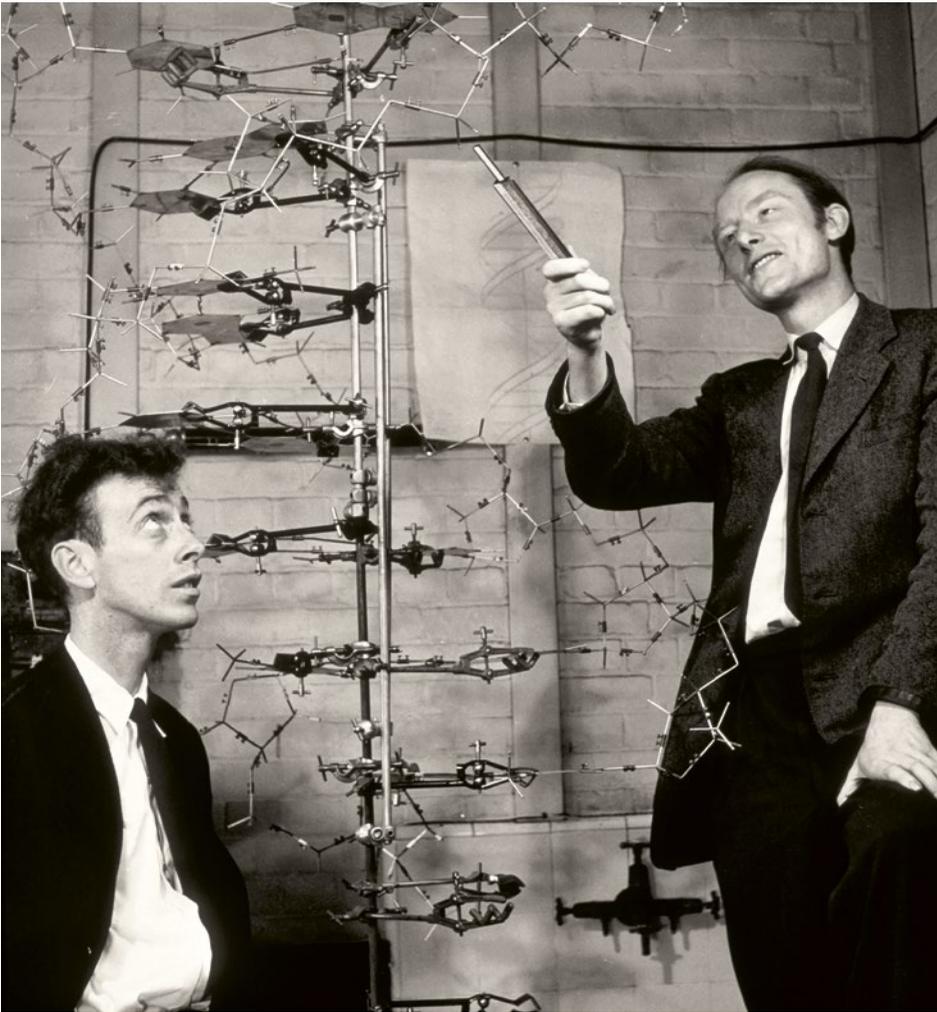


◀ **Neubau des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik**  
Inhnestraße 73, in Berlin-Dahlem, 1971

**Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme**  
eines Alkali-behandelten Tabakmosaikvirus nach Schrägbedampfung mit Platin,  
Aufnahme Gerhard Schramm,  
MPI für Virusforschung, 1954

(MPI) für Biologie und für Virusforschung in Tübingen. Die Tübinger MPIs wurden dann auch zu einer Keimzelle der Entwicklung der Molekularbiologie in Deutschland nach dem 2. Weltkrieg. In den 1950er Jahren waren sie die einzigen Forschungsinstitute, die Anschluss an die Weltspitze auf dem Gebiet der molekularen Genetik hatten. Aber auch hier lief Mitte der fünfziger Jahre immer noch eine während des Krieges gebaute luftgetriebene kleine Ultrazentrifuge von der Art, wie sie Schramm fast zwei Jahrzehnte zuvor mit den Physikalischen Werkstätten in Göttingen konzipiert hatte.

Der wissenschaftliche Nachwuchs in Deutschland, der nach 1945 die Entwicklungen in der angelsächsischen Welt hätte aufgreifen und weiterführen können, war zu einem großen Teil im Krieg gefallen. Es musste also zunächst eine neue Generation von Forschern ausgebildet werden. Für finanzintensive Ausrüstungen fehlte im ersten Jahrzehnt nach dem Zusammenbruch des »Dritten Reiches« das Geld und systematische Anstrengungen, die emigrierten Wissenschaftler wiederzugewinnen, wurden auch von der Max-Planck-Gesellschaft in Deutschland nicht unternommen. Bis Mitte der 1950er Jahre ließ sich die Anzahl der jungen Postdoktoranden, die ein oder zwei Jahre an britischen oder amerikanischen Universitäten verbrachten, um mit der neuen Forschungswelt in Kontakt zu kommen, an den Fingern einer Hand abzählen: Unter ihnen befanden sich 1949/50 der Biochemiker und Mediziner Wolfhard Weidel (später Direktor am MPI für Biologie in Tübingen), 1953 der Chemiker Friedrich Cramer (später Direktor am MPI für Experimentelle Medizin in Göttingen), der Physiker Alfred Gierer (später Direktor am MPI für Virusforschung, dann Entwicklungsbiologie in Tübingen) und der Mikrobiologe Thomas Trautner (später Direktor am MPI für molekulare Genetik in Berlin). Es war das Jahr, in dem der Physiker Francis Crick und der Biologe James Watson am Cavendish Laboratory in Cambridge die Struktur der DNA-Doppelhelix aufklärten und damit die Molekularbiologie nicht nur in ihr goldenes Jahrzehnt führten, sondern sie auch mit ihrem Emblem versahen – der heute allgegenwärtigen Moleküldoppelspirale. Friedrich Cramer erinnert sich an die Situation in Deutschland Anfang der 1950er Jahre: »Also, es




---

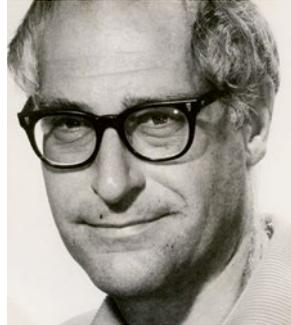
**James Watson** (links) und **Francis Crick** mit ihrem Originalmodell der DNA-Doppelhelix, 1953

gab Chemie und es gab Botanik, Zoologie im klassischen Sinne. Es war eigentlich nichts auf diesem Gebiete. Es herrschte im Gegenteil eine Feindseligkeit gegenüber diesen modernen Richtungen, unter denen ich als aus dem Ausland Heimgekehrter nicht wenig zu leiden hatte.«<sup>2</sup>

Mit der Aufklärung der DNA-Doppelhelix war die Genetik definitiv auf eine molekulare Grundlage gestellt. 1958 verkündete Crick das sogenannte Dogma der Molekularbiologie: DNA macht RNA, RNA macht Protein. Alle entscheidenden Erkenntnisse über die molekulare Basis der Vererbung in diesem Jahrzehnt waren an Mikroorganismen – Bakterien, Viren, Phagen – gewonnen worden und die beiden für den Prozess entscheidenden Klassen von Makromolekülen waren die Nukleinsäuren auf der einen und die Proteine auf der anderen Seite. Um 1960 war die experimentelle und begriffliche Kernstruktur der molekularen Genetik mit ihren zentralen Vorgängen der Replikation (Verdopplung des Erbmaterials), der Transkription (Umschreibung von DNA in RNA) und der Translation (Übersetzung der genetischen Botschaft in Proteine) in ihren Grundzügen aufgeklärt. Die Entschlüsselung des genetischen Codes war in Reichweite gerückt.

1958 machte in Deutschland eine »Denkschrift zur Lage der Biologie« von sich reden, die im Auftrag der Deutschen Forschungsgemeinschaft verfasst worden war. Von den fünfzehn Unterzeichnenden, welche die Vorschläge der Denkschrift ausdrücklich unterstützten, kamen fünf, also immerhin ein Drittel, aus einem einzigen kleinen Hochschulort, Tübingen, von diesen wiederum alle bis auf einen aus den seit dem Ende des 2. Weltkriegs dort ansässigen Max-Planck-Instituten für Biologie und für Virusforschung. In der Denkschrift wurde konstatiert, dass sich die Biologie wie kaum ein anderes Gebiet der Naturwissenschaften in einer »tiefgreifenden Evolution« befinde. Vor allem die Entwicklung neuer physikalischer und chemischer Methoden sei es gewesen, die »ganz neue Wege« in der biologischen Grundlagenforschung gewiesen hätte.<sup>5</sup> Die Denkschrift konstatierte jedenfalls, es gelte nicht nur, kriegsbedingte »Verluste« wettzumachen – man drückte sich hier sehr indirekt aus –, sondern auch den abgerissenen Anschluss an den Forschungsstand anderer hochentwickelter Länder wiederherzustellen. Von dem Idealzustand, den die Petitionäre der Denkschrift skizzierten – unter ihnen der Biologe und Virusforscher Hans Friedrich-Freksa aus Tübingen, der Biochemiker Feodor Lynen aus München und der Botaniker Josef Straub aus Köln –, war man nach wie vor weit entfernt. Nach der Vorstellung dieser Vordenker sollten im Fach Biologie einer gut ausgestatteten Universität zusätzlich zu den klassischen Ordinariaten Zoologie und Botanik mindestens jeweils ein Lehrstuhl für Genetik, einer für Mikrobiologie und einer für Biochemie angesiedelt sein. Eine Agglomeration, die diesem Zustand annähernd entsprach, war in der ersten Hälfte der 1950er Jahre nur in Tübingen und das auch nur aufgrund der drei Max-Planck-Institute für Biologie, Biochemie und Virusforschung existent.

1961 ließ sich Max Delbrück für zwei Jahre vom California Institute of Technology beurlauben, um an der Universität Köln ein neues Institut für Genetik mit molekularer Ausrichtung aufzubauen, das auf die Initiative von Straub zurückging. Es sollte die Molekulargenetik in Deutschland kompakt und exemplarisch an einer Universität verkörpern. Delbrück war der Meinung, die neue Biologie müsse vor allem auch an den Universitäten Fuß fassen, nicht allein



in der MPG. Kurz darauf, im November 1962, erfolgte aber auch die Gründung einer Kommission in der Biologisch-Medizinischen Sektion der MPG, welche die Schaffung eines Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik in Berlin ins Auge fasste. Die Tübinger Direktoren hatten eine solche Neuorientierung für das Berliner Institut für Erbbiologie und Erbpathologie maßgeblich betrieben. Damit wurde die erste Forschungsinstitution in Deutschland ins Leben gerufen, die den Begriff der »Molekularen Genetik« auch im Namen führte. Das Institut sollte vollständig auf die Arbeit mit Viren und Bakterien ausgerichtet sein; die Forschung an und mit Nucleinsäuren und Proteinen sollte dabei im Zentrum stehen. Die Bemühungen, den 1938 aus Berlin emigrierten Phagen-genetiker Gunther Stent (1924–2008) von der University of California in Berkeley als Gründungsdirektor zu gewinnen, waren allerdings nicht von Erfolg gekrönt. Stent, der das Phagenhandwerk bei Delbrück gelernt hatte, sagte aber seine Mitarbeit beim Aufbau zu und wurde zum Auswärtigen Wissenschaftlichen Mitglied des Institutes berufen.<sup>4</sup>

Das Institut nahm seine Arbeit 1964 zunächst mit zwei Direktoren auf. Der Chemiker Heinz Schuster (1927–1997) hatte seit Mitte der 1950er Jahre zur Struktur, Funktion und Veränderbarkeit von Nucleinsäuren gearbeitet. Zusammen mit Gerhard Schramm und Wolfram Zillig hatte er am MPI für Virusforschung ein Verfahren zur Extraktion von Ribonucleinsäure entwickelt, das auf der Verwendung von Phenol beruhte und das bald weltweit zum Methodenarsenal der Arbeit mit hochmolekularen Nucleinsäuren zählte. Als er berufen wurde, verbrachte er gerade einen Forschungsaufenthalt bei Robert Sinsheimer in Pasadena. Heinz-Günter Wittmann (1927–1990) hatte Landwirtschaft, Biologie und Chemie studiert. Er war als Postdoktorand zu einem Forschungsaufenthalt in Berkeley (1956/57) und versuchte in den späten 1950er Jahren bei Georg Melchers in Tübingen, den genetischen Code aufzuklären, indem er TMV-RNA mutierte und entsprechende Aminosäure-Austausche im Hüllprotein des Virus identifizierte. Thomas Trautner (\*1932) folgte 1965 als dritter Direktor. Er hatte Mikrobiologie studiert und als einer der ersten Fulbright-Stipendiaten in Amerika (1953/54) die Arbeit mit Phagen – wie vor ihm auch Weidel – kennengelernt.

---

**Gunther S. Stent** Auswärtiges  
Wissenschaftliches Mitglied  
des Max-Planck-Instituts  
für molekulare Genetik von  
1967–2008



---

**Mittwochskolloquium** in der Privatwohnung Thomas Trautners, um 1973

In den späten 1950er Jahren hatte er die Phagengenetik am Göttinger MPI für Physikalische Chemie etabliert und 1964 eine Assistenzprofessur in Berkeley angenommen.

Das Institut war bald auch außerhalb Deutschlands als ein führendes molekulgnetisches Forschungszentrum anerkannt. Wittmann hatte sich der Ribosomenforschung zugewandt. Ein Schwerpunkt Trautners lag auf der DNA-Methylierung, und Schuster forschte über DNA-Replikation. Aber über die Arbeiten des Hauses berichten hier andere ausführlicher. Als einen Ort internationaler und interdisziplinärer Begegnung lernte ich das Institut 1978 kennen, als ich als Diplomand in die Arbeitsgruppe von Knud Nierhaus in der Abteilung Wittmann kam. Es fanden sich Gäste aus aller Welt ein am MPIMG. Bei Trautner war das Elektronenmikroskop untergebracht. Diese Räume waren ein Ort, an dem man sich abteilungsübergreifend traf. Und auch die sogenannten Mittwochskolloquien, abgehalten in der Privatwohnung Thomas Trautners nicht weit vom Institut an der Clayallee, standen dem ganzen Haus offen. Dort berichtete ich, ich weiß es noch genau, über die ersten Ergebnisse meiner Doktorarbeit.

---

1 Olby, R., *The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA*. Dover Publication, New York, S.40 (1994). Das Buch wurde zuerst 1974 veröffentlicht.

2 Interview des Autors mit Friedrich Cramer, Göttingen, 22. September 2000.

3 Meyl, A.H., »Denkschrift zur Lage der Biologie.« Im Auftrag der Deutschen Forschungsgemeinschaft. *Denkschriften zur Lage der Deutschen Wissenschaft* 4. Franz Steiner Verlag, Wiesbaden (1958).

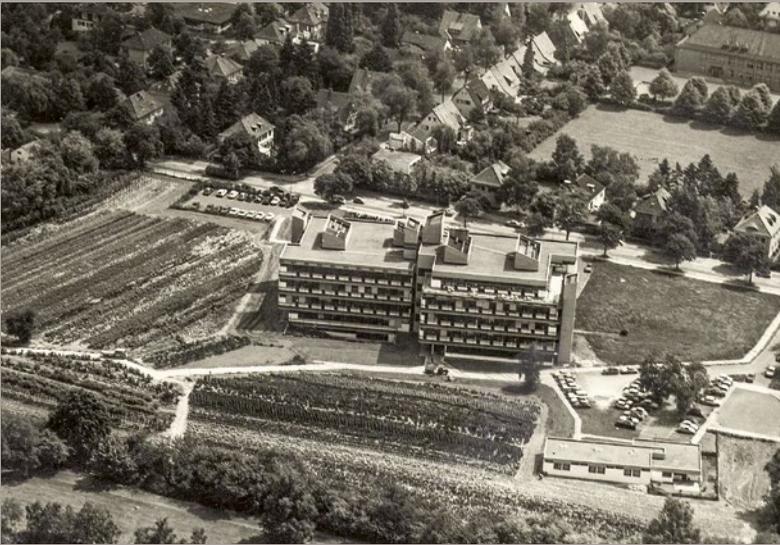
4 Archiv der Max-Planck-Gesellschaft, II. Abt, Rep. 1A, BMS, Kommission Molekulare Genetik.



↑ Früherer Haupteingang des  
MPIMG in der Ihnstraße 73,  
1993

↓ Flachbau des MPIMG in der  
Harnackstraße 21-23, 1993





↖ Neubau des MPIMG von Südwesten, 1971

↑ Luftaufnahme des MPIMG, 1975

↙ Rohbau des MPIMG von Südosten, Teilansicht mit Werkstattgebäude im Vordergrund, 1970

↓ Luftaufnahme des MPIMG mit dem neugebauten Turm 4, 1986

NACHGEFRAGT BEI:

## OLAF PONGS

Wann waren Sie am MPIMG? Von 1970 bis 1975.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Mit der Frage, wie Proteine spezifische RNA-Sequenzen erkennen.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Nein.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Die ausgesprochen positive, wissenschaftsfördernde Atmosphäre.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Die regelmässigen Abendseminare, die, insbesondere organisiert vom damaligen Trautner'schen Institut, regelmässig abends in Privatwohnungen stattfanden.

Was hat Sie gestört? Dass ich nicht länger bleiben konnte.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Ich ging mit einem Stipendium der Königlichen Gesellschaft [Royal Society] nach Cambridge, England, zu Francis Crick und wurde elf Monate später zum Ordentlichen Professor für Biochemie an der Ruhr-Universität von Bochum berufen. Später, 1991, wurde ich Direktor des Instituts für Neuronale Signaltransduktion am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) und schliesslich Direktor des ZMNH. Seit 2011 bin ich emeritiert und habe seitdem eine Gastprofessur am Institut für Physiologie der Universität des Saarlandes inne.



OLAF PONGS  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## VOLKMAR BRAUN

Wann waren Sie am MPIMG? Vom 1. November 1971 bis zum 31. März 1974

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt? Entdeckung und Bestimmung der Struktur, Funktion und räumlichen Verteilung des ersten Lipoproteins mit kovalent gebundenem Lipid. Molekulare Identifizierung des ersten zellulären Proteinrezeptors für bakterielle Viren (Phagen) und eines bakteriellen Proteintoxins.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ich pflege regelmäßig Kontakte mit Professor Klaus Hantke und gelegentlich mit Professor Valerie Bosch und Helga Wolff.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Es war ein hervorragend organisiertes Institut mit einer stimulierenden wissenschaftlichen Atmosphäre und einem freundschaftlichen Umgang unter den Mitgliedern.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Der wissenschaftliche Kontakt zu den Institutsdirektoren und den Abteilungsleitern, was sich besonders in den gemeinsamen Vorlesungen und den spontanen Seminaren in privaten Räumen äußerte.

Was hat Sie gestört? Die unterschiedliche Raumzuweisung unter den vier selbständigen Arbeitsgruppen.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Ich wurde aus der Position am MPIMG auf den Lehrstuhl für Mikrobiologie an der Universität Tübingen berufen, wo ich bis zu meiner Emeritierung in 2007 tätig war. Ich war kontinuierlich Mitglied und später Sprecher von drei Sonderforschungsbereichen und eines Forschungsschwerpunkts der DFG. Nach meiner Emeritierung wurde ich am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie zum Max Planck Fellow für sechs Jahre berufen. Mit Doktoranden und wissenschaftlichen Assistenten publizierte ich 335 Arbeiten.



VOLKMAR BRAUN  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

# Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik\*

---

CAROLA SACHSE

*Institut für Zeitgeschichte, Universität Wien*



ALS 1971 DAS MAX-PLANCK-INSTITUT für molekulare Genetik (MPIMG) sein neues Gebäude in der Ihnestraße in Berlin-Dahlem beziehen konnte, nutzte der amtierende Präsident der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) Adolf Butenandt (1905–1995) seine Einweihungsrede, um einen unmissverständlichen Schlussstrich unter eine Vergangenheit zu ziehen, die 1927 mit der Gründung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik (KWIA) begonnen hatte. Butenandt wollte nämlich die Ende 1965 gefällte Entscheidung des Senats der MPG, das seit 1953 als MPI für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie (MPIVEE) firmierende Forschungsinstitut künftig in einem neuen Haus unter neuer Leitung zu etablieren und es auf »molekulare Genetik« auszurichten, als »Neugründung« verstanden wissen.<sup>1</sup> Seine Rede reihte sich ein in die lange Nachkriegserzählung des KWIA, in der sich Kontinuitätserklärungen mit opportunen Behauptungen von Brüchen und Neuanfängen verspannen und die die Erinnerung an die zwischen 1933 und 1945 betriebene Erb- und Rassenforschung, die der Bevölkerungs-, Rassen- und Mordpolitik des NS-Regimes zuarbeitete, gezielt verwischte.

Der erste Institutsdirektor, Eugen Fischer (1874–1967), trat mit einem humangenetischen Programm an, das weit über die damals etablierten Wissenschaftsdisziplinen hinauswies. Er versuchte, unterschiedliche anthropologische Forschungsansätze mit einer »menschlichen Erblehre« zu kombinieren, für die er die Mendelsche und die neuere Drosophila-Genetik fruchtbar machen wollte. Doch Fischers Vorhaben erwies sich als zu breit angelegt, um eine kohärente Forschungspraxis zu etablieren. Gemeinsam mit seinem Schüler und engsten Vertrauten Otmar Freiherr von Verschuer (1896–1969), der bis 1935 die Abteilung für menschliche Erblehre geleitet hatte und ihm 1942 als Institutsleiter nachfolgte, suchte Fischer nach einem neuen Paradigma, um die auseinander-



◀ Rückfront des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, 1928

**Röntgenaufnahmen** der Hand- und Fingerknochen bei eineiigen Zwillingen im Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, 1938

driftenden Forschungsstränge unter einer einheitlichen Fragestellung zu organisieren. Die modifizierte Phänogenetik, die sich mit der Ausprägung des Genoms im Phänotypus und der Wechselwirkung der Gene untereinander befasste, schien dazu geeignet. Sie ermöglichte einerseits die interdisziplinäre Arbeit am KWIA und lieferte andererseits Anknüpfungspunkte zu den physiologischen und entwicklungsbiologischen Vererbungsforschungen in den benachbarten Kaiser-Wilhelm-Instituten (KWI) für Biologie und für Biochemie. Damit koppelte sich das KWIA zwar vom internationalen Mainstream der Genetik ab, der über die Mutationsforschung zur Molekulargenetik führte, bewegte sich aber auf einem Feld, das heute als Epigenetik wieder aktuell ist.

Der wissenschaftliche Alltag am KWIA wurde indessen von den in vielen Industrieländern der damaligen Zeit virulenten eugenischen Fragestellungen, wie der angenommenen »Degeneration« der Bevölkerung biopolitisch entgegenzuwirken sei, dominiert. Der Erbgesundheits- und Rassenpolitik der Nationalsozialisten stellten sich die Wissenschaftler des KWIA nach 1933 schließlich auf vielfältige Weise zur Verfügung: Sie fungierten als Berater für die NS-Bürokratie oder als Erbgesundheitsrichter in Zwangssterilisationsverfahren, sie begutachteten



»jüdisch« oder »minderwertig« klassifizierte Menschen oder traten als Propagandisten der NS-»Rassenhygiene« auf. Dies galt insbesondere für die beiden Institutsdirektoren Eugen Fischer und Otmar von Verschuer, aber auch für Fritz Lenz (1887–1976), der nach dem erzwungenen Ausscheiden des katholischen Theologen und Zoologen Hermann Muckermann (1877–1962) 1933 dessen eugenische Abteilung übernahm, insbesondere aber auch für den langjährigen Mitarbeiter Wolfgang Abel (1905–1997), der 1942 noch zum Leiter der Abteilung Rassenkunde avancierte. Invasive Menschenversuche waren am KWIA, wo man zumeist mit Tiermodellen arbeitete bzw. freiwillige Zwillingssprobanden befragte, untersuchte, äußerlich vermaß und ihnen allenfalls Blutproben entnahm, nicht die Regel. Dennoch fanden vor allem in Zusammenarbeit mit dem Verschuer-Schüler und KZ-Arzt Joseph Mengele (1911–1979) in Auschwitz körperverletzende Übergriffe und mindestens fünf Tötungen statt; sie standen in unmittelbarem Zusammenhang mit Forschungsprojekten seines Doktorvaters und der Institutsmitarbeiterin Karin Magnussen (1908–1997).

Auch Hans Nachtsheim (1890–1979), der 1940 zum Leiter der neuen, für Fischers Phänogenetik zentralen Abteilung für experimentelle Erbpathologie berufen worden war, der NS-Rassenpolitik jedoch deutlich distanzierter gegenüberstand, schreckte nicht davor zurück, Kinder als Versuchspersonen einem hohen, wenn nicht tödlichen Risiko auszusetzen. Trotz ausdrücklicher Präferenz für seine Kaninchenmodelle nahm er an sechs epilepsiekranken Kindern aus der »Euthanasie«-Anstalt Brandenburg-Görden Unterdruckversuche vor; sie sollten beweisen, dass Sauerstoffmangel bei Kindern ebenso wie bei seinen jungen epilepsiekranken Kaninchen Krampfanfälle auslöste. Das Experiment, mit dem er die Gültigkeit seines Tiermodells am Menschen testen wollte, scheiterte. Die Kinder erlitten keine Anfälle und überlebten die Versuche; ob sie alle die NS-Zeit überlebten, ist nicht bekannt.

Das KWIA war nicht das einzige KWI, das in die Rassen-, Verfolgungs- und Mordpolitik des NS-Regimes verwickelt war. Doch die direkte Verbindung zum Vernichtungszentrum Auschwitz-Birkenau war so kompromittierend, dass sich

---

**Zwei Mitarbeiter** des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik bei der Vermessung menschlicher Schädel und Gipsabdrücke, um 1938



**Hans Nachtseim** Ab 1940  
Leiter der Abteilung für  
experimentelle Erbpathologie  
am KWIA und von 1953–1960  
Direktor des MPI für verglei-  
chende Erbbiologie und  
Erbpathologie (MPIVEE), um  
1956

die führenden Akteure in der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (KWG)/MPG nach Kriegsende darin einig waren, dass ein weiterhin von Verschuer geleitetes Institut nicht opportun und auch gegen das von der amerikanischen Besatzungsmacht über ihn verhängte Berufsverbot gar nicht durchzusetzen sei. Dennoch veranlasste sie die bereits 1946 öffentlich gewordene Zusammenarbeit zwischen dem KWIA und Mengele in Auschwitz nicht etwa zur Schließung. Vielmehr übte sich die KWG-Führung im Aussitzen, was durch die besonderen politischen Verhältnisse in Berlin, die starken Vorbehalte der amerikanischen Militärregierung gegen die Weiterführung der KWG/MPG und die ungeklärten Nachfolgeansprüche der in Berlin verbliebenen Abteilungsleiter des KWIA begünstigt wurde.

Während Verschuer, Lenz und Abel nach dem Krieg Berlin verließen und Ersterer nicht zuletzt dank eines von prominenten KWG/MPG-Wissenschaftlern ausgestellten »Persilscheins« schließlich 1951 an die Universität Münster abgeschoben werden konnte, beanspruchten sowohl Nachtseim als auch Muckermann die Leitung des KWIA. Nachtseim fand sich in der Viermächtestadt schnell zurecht und regierte zumindest auf dem Papier schon bald über drei Institute: eines an der Humboldt-Universität, wohin er rasch berufen wurde, eines an der Deutschen Akademie der Wissenschaften (DAW), der Ostberliner Nachfolgerin der Preußischen Akademie der Wissenschaften, und seine Dahlemer KWIA-Abteilung für experimentelle Erbpathologie, die – im amerikanischen Sektor gelegen – zunächst unter kärglichsten Bedingungen arbeitete. 1949 folgte er einem Ruf an die neu gegründete Freie Universität (FU) und richtete sich mit seiner KWIA-Abteilung in seinem Dahlemer Ausweichquartier ein. Nachdem die MPG auch in Berlin wieder zugelassen worden war, wurde diese Abteilung 1953 zu einem selbständigen MPI aufgewertet.

Ursprünglich hatte die Generalverwaltung der MPG geplant, alle nach dem Krieg in Dahlem verbliebenen biowissenschaftlichen »Institutssplitter« in einem neu zu gründenden KWI/MPI für Biologie zusammenzufassen. Otto Warburg (1883–1970), der prominente Direktor des weitgehend intakten und unumstrit-




---

**Otto Heinrich Warburg**  
in seinem Arbeitszimmer,  
1960er Jahre

tenen KWI/MPI für Zellphysiologie, hatte dagegen die Weiterführung der verbliebenen biowissenschaftlichen Gruppen einschließlich Nachtsheims Abteilung als Forschungsstellen minderen Rangs für ausreichend befunden. Nach einigen Debatten und Intrigen erhielt am Ende nur Nachtsheim sein eigenes MPI. Dafür musste er aber Herbert Lüers (1910–1978), der unter Nikolaj Timoféeff-Ressovsky (1900–1981) am KWI für Hirnforschung gearbeitet hatte und als Experte der deutschen Drosophila-Forschung galt, mit einer eigenen Abteilung aufnehmen. Nur »auf Wunsch sämtlicher Kommissionsmitglieder und auf besondere Bitte des Präsidenten« erklärte sich Nachtsheim schließlich auch bereit, Else Knake (1901–1973) mit ihrem Institut für Gewebezüchtung, das bis Kriegsende dem KWI für Biochemie angegliedert gewesen war, aufzunehmen.<sup>2</sup> Anders als für Lüers beantragte er für sie allerdings nie die Ernennung zum Wissenschaftlichen Mitglied der MPG. Für Nachtsheims einzige Mitarbeiterin im Range einer Abteilungsleiterin wiederholte sich mit diesem *old boys' networking* eine Diskriminierungserfahrung, die sie bereits in den letzten Kriegsjahren an Butenandts KWI für Biochemie hatte machen müssen. Erst 1962, nach Nachtsheim Ausscheiden, wurde ihre Abteilung in eine selbständige Forschungsstelle in der MPG überführt; ihre Ernennung zum wissenschaftlichen Mitglied scheiterte aber bis zum Schluss an Einsprüchen Nachtsheims und Warburgs.

Inmitten der Umbrüche in der Frontstadt Berlin lassen sich allerdings nicht nur geschlechterpolitische Kontinuitäten erkennen, auch der neue Name des MPI »für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie« vermittelte mehr Nähe als Distanz zum alten Forschungsprogramm der »Anthropologie, menschlichen Erblehre und Eugenik«. Zwar blieb die »Anthropologie« auf Muckermanns Forschungsstelle ausgelagert, doch die »menschliche Erblehre« kehrte im Begriff »vergleichend« wieder. Im Mai-Heft der MPG-Mitteilungen von 1953 erläuterte Nachtsheim seinen Kollegen die Relevanz seines Forschungsansatzes. Human-genetik müsse zwar auf die wichtigste Methode genetischer Forschung, nämlich das Züchtungsexperiment, verzichten, aber da allen »nach gleichem Bauplan [...] gebauten Lebewesen« »ein gewisser Grundstock von Genen [...] gemeinsam« sei,



**Gebäude des ehemaligen Deutschen Entomologischen Museums der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in der Ehrenbergstraße, um 1935** Seit 1950 waren hier die Abteilung für experimentelle Erbpathologie, das spätere MPI für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie sowie von 1964 bis 1970 das MPI für molekulare Genetik untergebracht.

biete sich im Tierversuch, der in den Dienst der Humangenetik gestellt werden müsse, ein Ausweg. Um diesen Bezug zu unterstreichen, richtete er für seinen Schüler Friedrich Vogel (1925–2006), der zu dieser Zeit noch überwiegend mit den klassischen Methoden der Zwilling- und Familienforschung arbeitete, eine »Arbeitsgruppe für Humangenetik« ein.

Die alte »Eugenik«, die die wissenschaftliche Praxis des alten KWIA geprägt hatte, versteckte sich nun im Namensbestandteil der ebenfalls humangenetisch vergleichend konzipierten »Erbpathologie«. Gerade so brisante biopolitische Fragen wie die nach Abgrenzung und Zusammenspiel von genetischer Krankheitsanlage, exogener Verursachung und teratogenen Einflüssen auf die Embryonalentwicklung könnten eben nur im Tierexperiment, insbesondere durch »Inzucht« »beliebig vieler Tiere« mit einer einheitlichen »Gen-Gesellschaft« erforscht werden.<sup>5</sup> »Eugenische Probleme«, nämlich »Selektion und Kontraselektion, Sterilisierung, Atomenergie und Erbgut«, wurden in den Jahresberichten der MPG bis zur neuerlichen Umstrukturierung des Instituts 1963 regelmäßig als selbstverständliche Arbeitsgebiete des MPIVEE ausgewiesen.

Um sein Forschungsprogramm zu retten, setzte sich Nachtsheim früh und offensiv mit der NS-Vergangenheit auseinander. Als Erster distanzierte er sich einerseits von Verschuer und griff ihn öffentlich an; andererseits kritisierte er den in der Sowjetunion zur Staatsdoktrin erhobenen Lyssenkoismus und setzte sich damit vom »neuerlichen »Missbrauch der Genetik durch den totalitären Staat« ab, um sich selbst als Vorkämpfer für die »Freiheit der Wissenschaft« zu stilisieren.<sup>4</sup> In ihrem Namen verteidigte er mit zunehmendem zeitlichem Abstand umso vehementer die Eugenik gegen ihre Kritiker und rechtfertigte das »unpolitische«, im Kern von »Nazi-Ideologie freie« Zwangssterilisationsgesetz, das seinem Gutachten zufolge zu keinem Zeitpunkt missbräuchlich genutzt worden sei.<sup>5</sup> Nach wie vor wollte Nachtsheim in der Bevölkerung den »Willen zur Eugenik« gestärkt wissen und »nicht nur Individualhygiene«, sondern »auch die Erbhygiene« gepflegt sehen.<sup>6</sup> So war die Eugenik als angewandte Humangenetik über Nachtsheims Emeritierung 1960 hinaus der Fluchtpunkt des am MPIVEE



verfolgten Forschungsprogramms. Auch bei den mit dem Aufbruch der Bundesrepublik ins Atomzeitalter relevant gewordenen strahlengenetischen Forschungen blieb Nachtsheim seinem methodischen Ansatz der vergleichenden Erbpathologie treu.

Die Ablösung der eugenisch orientierten Erbbiologie durch die molekulare Genetik bedurfte deshalb eines Generationenwechsels im MPIVEE. Versuchte Nachtsheim zunächst, seinen ehemaligen Schüler, den 1933 wegen der NS-Rassegesetze nach London emigrierten und mittlerweile renommierten Säugetiergenetiker Hans Grüneberg (1907–1982), zu inthronisieren, stellte sich wieder einmal Warburg, der den gesamten Ansatz für »veraltet« hielt, gegen ihn. Statt Wiedergutmachung zu leisten, sollte die MPG sich endlich der »modernen Genetik« öffnen und die sei, erklärte dieser dem MPG-Präsidenten Otto Hahn, »nichts anderes als Chemie oder Physik der Nukleinsäuren«; »mit den Methoden der Züchtung allein komme man dort nicht weiter«.<sup>7</sup>

Da außer Warburg aber niemand den scheidenden Institutsleiter brüskieren wollte, einigte man sich schließlich auf eine »Doppellösung« und vertagte überfällige Entscheidungen erneut. Berufen wurde der an den MPI für Biochemie und für Virusforschung und in den USA ausgebildete Mikrobengenetiker Fritz Kaudewitz (\*1921). Gleichzeitig wurde mit dem Säugetier- und Humangenetiker Grüneberg verhandelt, der, wie wohl erwartet, absagte. Auch Nachtsheims Wunsch, seinen Schüler Vogel als zweiten Direktor für den Bereich Humangenetik zu installieren, erfüllte sich nicht. Vielmehr mündeten dessen Auseinandersetzungen mit Kaudewitz um Ressourcen, Weisungsrechte und Entscheidungskompetenzen schließlich in einen auch von außen wahrgenommenen »chronischen Institutskrach« und führten schließlich dazu, dass Vogel einen Ruf nach Heidelberg an das neue Institut für Anthropologie und Humangenetik annahm; seinen zutiefst enttäuschten und depressiven Lehrer Nachtsheim nahm er mit.<sup>8</sup>

Kaudewitz hielt es ebenfalls nicht in Berlin. Kaum angekommen, nahm er einen Ruf an die Universität München an und harrte nur noch so lange aus, bis 1964/65 seine Nachfolger Heinz Schuster (\*1927–1997) und Heinz-Günter

---

**Fritz Kaudewitz** Von 1960 bis 1964 Direktor am Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Berlin, um 1960



**Haupteingang des Otto-Suhr-Instituts** der Freien Universität Berlin im ehemaligen Gebäude des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, 2004

Wittmann (1927–1990), die beide aus dem Kreis der Tübinger Virusforschung kamen, sowie der Göttinger Bakteriophagen-genetiker Thomas Trautner (\*1932) die Leitung übernahmen und die molekulare Genetik ausbauten: »Die Hauptaufgaben der Max-Planck-Institute liegen auf der Grundlagenforschung«, bekräftigte der emeritierte Direktor der Medizinischen Forschungsanstalt der MPG in Göttingen, Karl Thomas (1883–1969) den Trend und fragte: »Kann Humangenetik solche leisten? Würde man sie nicht viel eher in der angewandten Forschung unterzubringen haben, wenn zwischen beiden überhaupt eine Grenze zu ziehen ist?« Thomas versuchte, zwischen den festgefahrenen Fronten, die sich bei der Nachfolgesuche für Nachtsheim offenbarten, zu moderieren und kanalisierte die künftige Trennung von molekularer Grundlagenforschung, die ihren vornehmsten Platz innerhalb der MPG hätte, und humangenetischer Anwendungsforschung, die an die Universitäten auszulagern sei. In den Aufbau humangenetischer Lehrstühle flossen in der folgenden Zeit zwar reichliche Mittel, nicht zuletzt des Bundesministeriums für Atomforschung. Aber im Kalten Krieg hatten sie – Thomas zufolge – einen klaren bevölkerungspolitischen Auftrag: Sie sollten den »gegenwärtigen Stand der Erbkrankheiten in der Bevölkerung«, »gewissermaßen die Nulllinie« feststellen. Angesichts des »zu erwartenden Zuwachs(es) (...) an Strahlenschäden aus Bomben und der zunehmenden friedlichen Nutzung der Atomenergie« einerseits, der unerwünschten Nebenwirkungen des »Wohlfahrtsstaates« andererseits fehle aber die »rechtzeitige Ausmerzung oder wenigstens Zurückdrängung des genetisch unerwünschten Nachwuchses«.<sup>9</sup>

So bot der Berliner »Institutskrach« den willkommenen Anlass, die Humangenetik mit allen ihren zweifelhaften Anwendungsbezügen an den Universitäten, die »Grundlagenforschung« an Zellen, Viren und Mikroben dagegen an den Max-Planck-Instituten zu konzentrieren und diese dadurch international wieder anschlussfähig zu machen. Für die genetisch orientierten Biowissenschaften in der MPG insgesamt bedeutete dies weniger einen Paradigmenwechsel als eher eine opportune Bereinigung ihrer Forschungstraditionen: Die bis zuletzt der Eugenik verpflichtete Humangenetik Nachtsheimischer Prägung wurde als



»angewandte Forschung« schließlich eskamotiert, die genetisch orientierte Molekularbiologie, die sich in den nach Westdeutschland verlagerten biowissenschaftlichen Instituten nach 1945 weiterentwickelt hatte, hingegen um den alten Berliner Standort verstärkt.

In seiner Berufungsrede für Kaudewitz im Herbst 1960 hatte Butenandt noch eine versöhnliche Kontinuität zum »mannhaften« Widerstand Nachtsheims »gegen den Sog der Politik« in den »dreißiger und vierziger Jahren« bis zurück zu den Anfängen des KWIA knüpfen wollen – freilich vergeblich, denn Nachtsheim blieb der Veranstaltung fern.<sup>10</sup> Drei Jahre später konnte die Generalverwaltung (der MPG) den Neuanfang proklamieren. Man verschob die im Dezember 1963 beschlossene Umbenennung des Instituts bis zum Amtsantritt der neuen Führungsriege. Der Beschluss von 1963 lief in seiner Umsetzung tatsächlich auf die Neugründung hinaus, die Butenandt anlässlich der Einweihung des Institutsneubaus 1971 beschworen hatte. Sie bedeutete vor allem eines: Es sollte ein Schlussstrich gezogen werden, ohne sich mit einer Vergangenheit auseinanderzusetzen, die, wie Nachtsheim im Abgang helllichtig erkannt hatte – wie ein »Fluch über der deutschen Genetik« lag.<sup>11</sup>

**Gedenktafel** der Freien Universität Berlin am Gebäude des ehemaligen Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, 2013

\* Der Beitrag basiert auf meinem Artikel: »Ein als Neugründung zu deutender Beschluß ... Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik«, in: *Medizinhistorisches Journal* 46 (2011), H. 1, S. 24–50. Dort wird die Entwicklung des Instituts von 1927 bis 1963 detailliert nachgezeichnet. Alle dem vorliegenden Beitrag zugrunde liegenden Quellen und die Forschungsliteratur sind dort ausführlich verzeichnet. Im Folgenden werden nur wörtliche Zitate belegt; im Übrigen sei auf die weiterführenden Literaturhinweise am Ende verwiesen. Für die sachverständige Kürzung und Lektorierung dieses Beitrags danke ich Ulrike Baureithel.

1 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB Molekulare Genetik. Allgemeines: Entwurf (Stieber) der Präsidentenrede vom 14.10.1971.

2 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Bd. 2, Niederschrift über die Sitzung der Berliner Kommission am 8.1.1955.

- 3 Nachtsheim, H. »Vergleichende Erbpathologie.« *Mitteilungen aus der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften* 6, 24–26, hier 25 (1953).
- 4 Nachtsheim, H. »Der Mißbrauch der Genetik durch den totalitären Staat.« *Kontakte. Mitteilungen vom Kongreß für die Freiheit der Kultur* 3, 12–13 (1953).
- 5 Nachtsheim, H. »Das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses aus dem Jahr 1933 in heutiger Sicht.« *Ärztliche Mitteilungen* 33, 1640–1644, hier 1641, 1644 (1962).
- 6 Nachtsheim, H. »Unsere Pflicht zur praktischen Eugenik.« *Bundesgesundheitsblatt* 18, 277–286, hier 285 (1963).
- 7 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Bd. 2, Notiz vom 17.7.1959 und Warburg an Hahn am 18.7.1959.
- 8 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Kaudewitz, Bd. 1, Thomas an Ballreich vom 12.5.1961.
- 9 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Kaudewitz, Bd. 1, Thomas an Ballreich vom 12.5.1961.
- 10 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Kaudewitz, Bd. 1, Redeentwurf vom 10.10.1960, Vermerk vom 18.10.1960.
- 11 MPG-Archiv: Abt. II, Rep. 1A–IB, MPIVEE, Kaudewitz, Bd. 1, Nachtsheim an Butenandt vom 14.10.1960.

#### Weiterführende Literatur

Kröner, H.-P. *Von der Rassenhygiene zur Humangenetik. Das Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik nach dem Kriege*. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm (1998).

Sachse, C. *Adolf Butenandt und Otmar von Verschuer. Eine Freundschaft unter Wissenschaftlern (1942–1969)*. Schieder, W., Trunk, A. (Hg.). *Adolf Butenandt und die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft. Wissenschaft, Industrie und Politik im »Dritten Reich«* 286–319, Göttingen (2004).

Sachse, C. »Ein »als Neugründung zu deutender Beschluß ...« Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik.« *Medizinhistorisches Journal* 46, H1, 24–50 (2011).

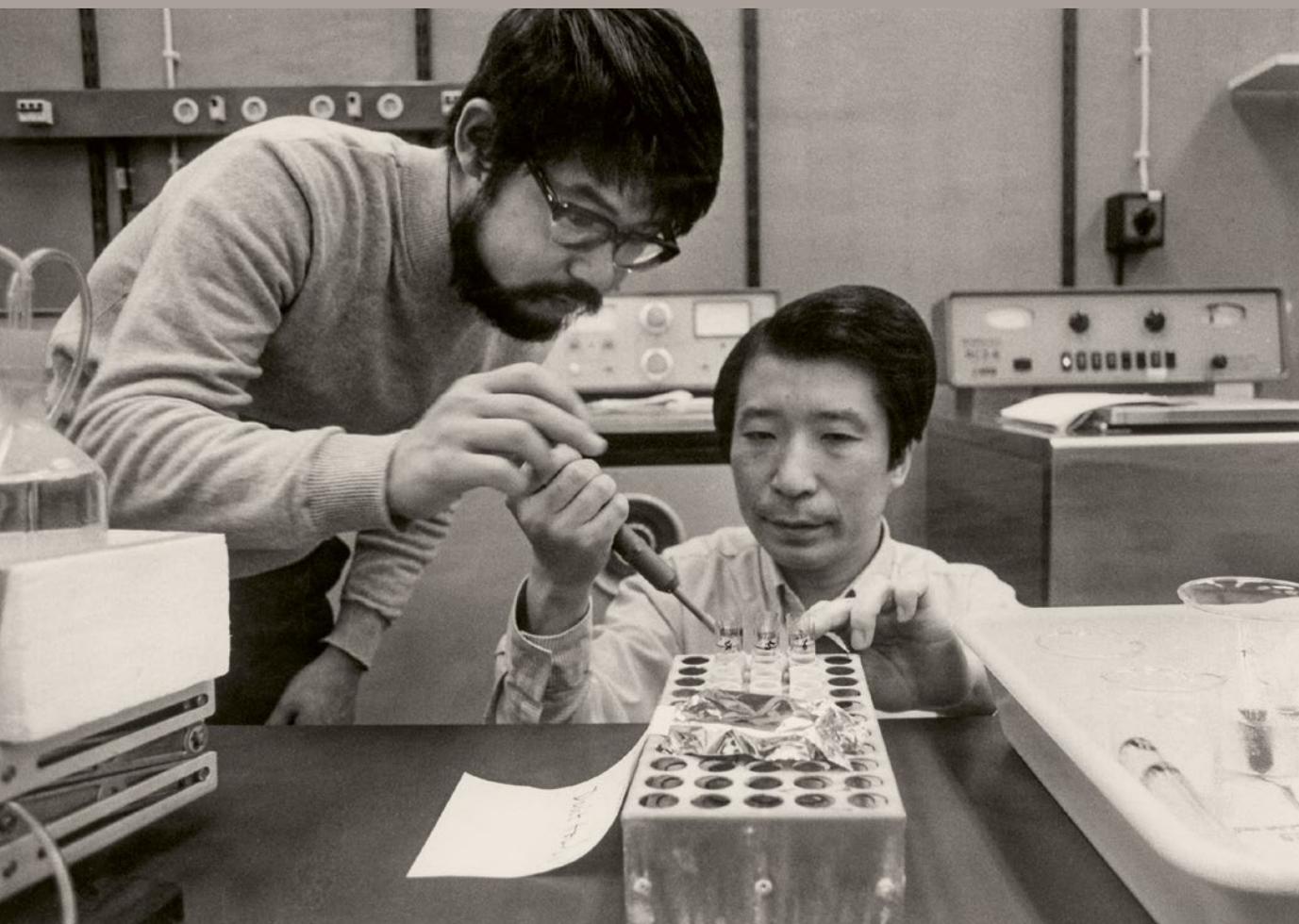
Schmuhl, H.-W. *Grenzüberschreitungen. Das Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik 1927–1945*. Berlin (2005).

Schwerin, A. von. *Experimentalisierung des Menschen. Der Genetiker Hans Nachtsheim und die vergleichende Erbpathologie 1920–1945*. Göttingen (2004).

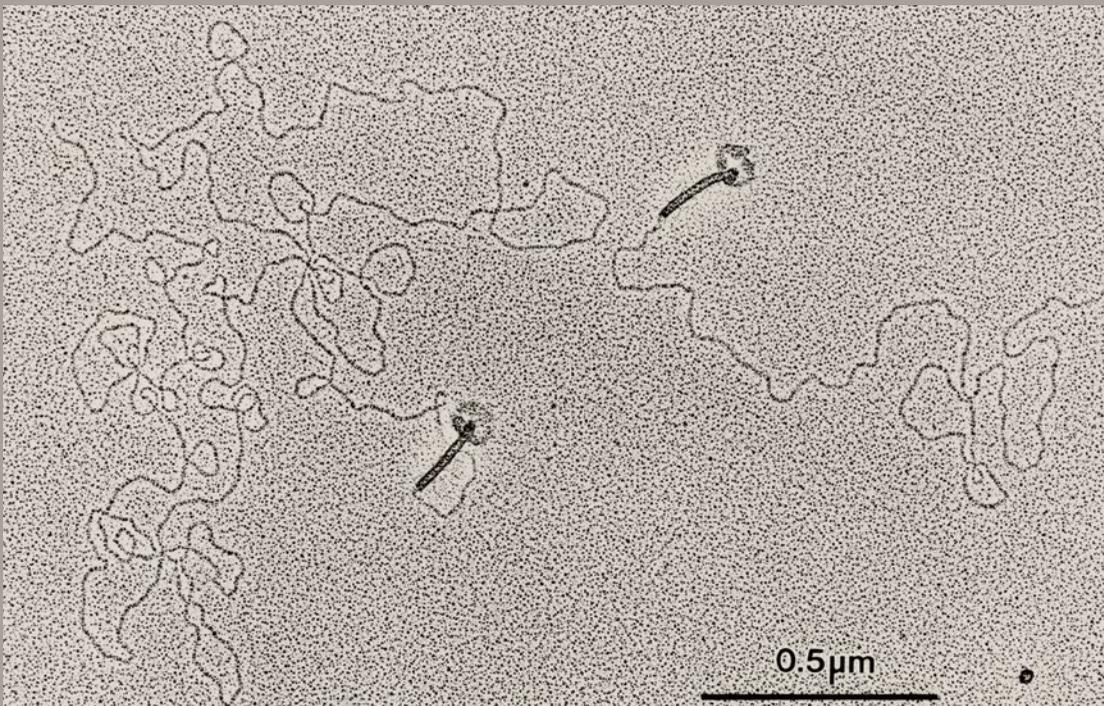


↑ Heinz-Günter Wittmann  
im Gespräch mit Kollegen von  
der Freien Universität Berlin,  
1980er Jahre

↓ Mitglieder des Fachbeirats  
des MPIMG, Anfang 90er Jahre



Zwei japanische Biologen bei  
der Arbeit im Labor, 1974



↑ Mitarbeiter der Abteilung  
Trautner, Arbeitsgruppe  
Achtman, im Labor, um 1983

↓ Elektronenmikroskopische  
Aufnahme des Phagen SPP1  
nach Ejektion seiner DNA,  
um 2002

NACHGEFRAGT BEI:

## KENNETH TIMMIS

Wann waren Sie am MPIMG? Von 1976 bis 1981.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Mit der Regulation der Replikation von Plasmid-DNA, mikrobieller Pathogenese, dem mikrobiellen Abbau von aromatischen Verbindungen und Systemen zur Manipulation von Genen.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ich bin in Kontakt mit Paul Manning und Mitgliedern meiner eigenen Arbeitsgruppe. Ausserdem habe ich gelegentlich Kontakt mit Günther Schütz, Albrecht Sippel, Bernd Groner, Peter Herrlich, Karin Mölling, Ulla Bonas, Regine Kahmann, Hans Lehrach und Trinad Chakraborty.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Meine ersten beiden Postdocs, Isabel Andres und Hirofumi Danbara – zwei absolut wunderbare und lustige Menschen und extrem gegensätzlich. Sie begründeten meine lebenslange Bewunderung für spanische und japanische Wissenschaftler, die ich seitdem für meine Gruppe anwerbe.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Das wunderbar stimulierende intellektuelle Umfeld der Selbständigen Nachwuchsgruppen.

Was hat Sie gestört? Der schreckliche Berliner Wohnungsmarkt in dieser Zeit, der mich so viel Zeit und Kraft gekostet hat – neun Monate lang jedes Wochenende – bis wir endlich eine Wohnung gefunden hatten.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Von 1981 bis 1988 war ich Professor an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf und von 1988 bis 2011 Bereichsleiter bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF, jetzt Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI) in Braunschweig und Professor für Mikrobiologie an der Technischen Universität Braunschweig.



KENNETH TIMMIS  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## REINHARD LÜHRMANN

Wann waren Sie am MPIMG? Als Postdoc in der Abteilung Wittmann von 1976 bis 1980, als SAG-Leiter von 1981 bis 1988.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Als Postdoc habe ich die Struktur von *E. coli* Ribosomen und die Spezifität der Codon-Anticodon-Wechselwirkung am Ribosom untersucht. Meine SAG-Gruppe hat sich mit der Isolierung und Charakterisierung von pre-mRNA Spleißfaktoren beschäftigt.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, viele. Darüber hinaus arbeiten mehrere Mitarbeiter aus der Berliner Zeit noch heute mit mir am MPIBPC in Göttingen zusammen.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Es war eine tolle, fast magische Zeit. Schon als Postdoc durfte ich eigene Forschungsinteressen verfolgen und konnte damit Selbständigkeit erlangen. Dank des Vertrauens der damaligen Direktoren und der Berufungskommission bekam ich dann die einmalige Gelegenheit, mich mit einer eigenen SAG quasi zum Zeitpunkt

Null eines sich gerade definierenden neuen Forschungsfeldes auf die Jagd nach Spleißfaktoren zu begeben. Anfang der 1980er Jahre war völlig unklar, wie Introns aus Protein-kodierenden pre-mRNAs herausgespleißt werden und welche Faktoren daran beteiligt sein könnten. Heute wissen wir, dass die Spleißosomen zu den komplexesten molekularen Maschinen der Zelle gehören.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Zum einen die Selbstbestimmtheit, mit der ich forschen konnte. Dann die großartige Unterstützung am MPIMG, auch durch die Verwaltung und den technischen Bereich. Man hatte das Gefühl der »unbegrenzten Möglichkeiten«. Sehr schön war auch die spezielle Arbeitsatmosphäre in der SAG-Zeit aufgrund unserer Unterbringung in der Harnackstraße; mit einer »eigenen« Fußballwiese vor der Tür, auf der wir im Sommer Seminare beim Grillen abhalten konnten.

Was hat Sie gestört? Damals betrug die Laufzeit einer SAG nur fünf Jahre. Eine Überbrückungszeit wurde nur gewährt, wenn eine Anschlussstelle in Aussicht stand. Entsprechend groß war der Erfolgsdruck.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? 1988 habe ich einen Ruf an die Universität Marburg angenommen. Seit 1999 bin ich Direktor am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen.



REINHARD LÜHRMANN  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

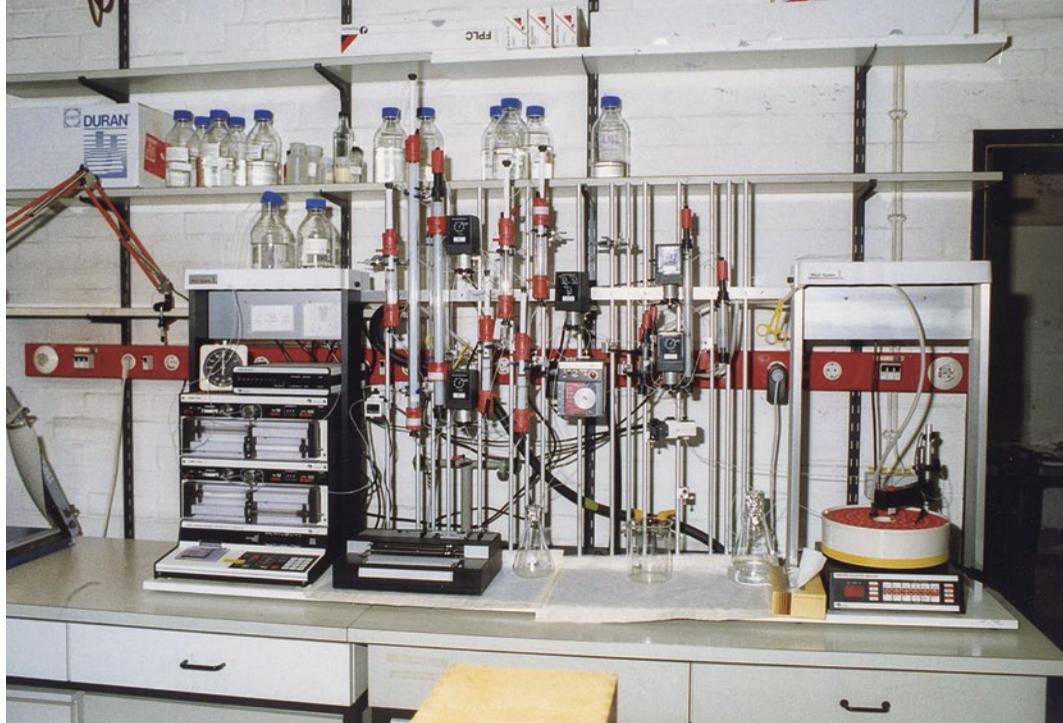
# Erinnerungen an Heinz Schuster und 30 Jahre Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

---

**KARIN MOELLING**

*Universität Zürich, Schweiz*

*1971 bis 1993 Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin*



### **Gründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik und Einrichtung der Selbständigen Nachwuchsgruppen**

ENDE 1963 BESCHLOSS DER SENAT der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) die Umbenennung des Max-Planck-Instituts für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG).<sup>1</sup> Das wissenschaftliche Ziel des neuen Instituts sollte sein, Vererbungsvorgänge und die ihnen zugrunde liegenden Moleküle wie Nukleinsäuren und Proteine auf molekularer Ebene zu erforschen; dabei sollten vorwiegend biochemische und genetische Methoden – keine Erbbiologie – angewandt werden. Dank der explosiven Entwicklung der genetischen Forschung in Tübingen und München hatte Deutschland den beträchtlichen Vorsprung des Auslands in diesem Bereich etwas einholen können, weitere Verbesserung erhoffte man sich durch das neue Institut für molekulare Genetik in Berlin. 1964 wurden zwei der drei Direktoren ernannt. Heinz Schuster (1927–1997), ehemals Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen und damals in Kalifornien, USA, und Heinz-Günter Wittmann (1927–1990) vom Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen nahmen den Ruf als Abteilungsleiter und Direktoren an. Schuster und Wittmann hatten bereits in Tübingen gemeinsam über das Tabakmosaikvirus publiziert,<sup>2,3</sup> setzten diese Arbeiten in Berlin aber nicht fort. Dagegen lehnte der gebürtige Berliner Gunther Stent (1924–2008), tätig an der University of California in Berkeley, den Ruf ab. Er sagte jedoch zu, bei der Neuorganisation des Instituts mitzuwirken und wurde 1967 zum Auswärtigen Wissenschaftlichen Mitglied des MPIMG ernannt, auch war er später oft als Gast bei Schuster. Als dritter Abteilungsleiter wurde 1965 Thomas A. Trautner (\*1927) berufen.

Untersuchungsobjekte am neuen Institut sollten Bakterien und Viren sein. Inzwischen hat sich dieses Blatt längst wieder in Richtung Humangenetik



◀ Säulen zur Aufreinigung von Proteinen Labor der Abteilung Schuster in den 80er Jahren

**Klaus Thies** (links),  
**Heinz Schuster** (Mitte) und  
**Thomas A. Trautner** (rechts)  
über den Plänen für den  
Neubau des Max-Planck-  
Instituts für molekulare  
Genetik, um 1967

gewendet. Aber schon damals gab es Sorge wegen der neuen Forschungsrichtung, die in den Zeitungen mit »Nitrit und Nitribitt« verunglimpft wurde.<sup>4</sup> Genforschung wurde gefürchtet und die Direktoren als »zugeknöpft« bezeichnet. Die Vergangenheit wirkte nach, Trautner stellte sich jedoch den Journalisten und versuchte, die Ängste zu zerstreuen.

Die neuen Abteilungen wurden zunächst in den Räumen des ehemaligen Max-Planck-Instituts für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in der Ehrenbergstraße 26 untergebracht. Es stand jedoch von Anfang an fest, dass das neue Institut auch ein neues Gebäude in der Ihnstraße erhalten sollte. Das betreffende Grundstück war früher von Otto Warburg als Kornfeld genutzt worden. Er fürchtete sich vor Vergiftungen und Krebs und baute sein Getreide daher lieber selber an. Der Neubau des Instituts wurde ausgeschrieben, den Architekturwettbewerb gewann Rolf Gutbrod, ein Schüler von Hans Scharoun, dem Erbauer der Philharmonie. Scharoun war Anthroposoph und hielt keine rechten Winkel aus – fast hätten wir eine kleine Philharmonie mit schrägen Treppen und Bullaugen in den Wänden als Forschungsinstitut bekommen. Schuster baute das MPIMG mit auf und musste wohl manche Wand begradigen, die Wege blieben schräg. Der Modulcharakter des Instituts war damals eine Innovation, auch das Mobiliar und die Energieleisten wurden variabel konzipiert und haben sich bei Umbauwünschen der Mitarbeiter für Nutzungsänderungen sehr bewährt. Schuster rechnete fortan immer in Jochgrößen, Raumachsen und Fenstereinheiten.

Proteste der Anwohner führten zu einer Verkleinerung des Komplexes in der Ihnstraße. Es gab Argumente wegen Schattenwurfs im Garten, Angst um die »grüne Idylle«, um Dahlem und die »Villenstadt«, die von Prozessandrohungen begleitet wurden. Dabei hatte schon Friedrich Althoff (1838–1908), Ministerialdirektor im Preussischen Ministerium für Geistliche, Unterrichts- und Medizinangelegenheiten zu Kaisers Zeiten die Mischbebauung aus Villen und Funktionsbauten als »deutsches Oxford« für Dahlem entworfen. Das war nach dem Krieg bei den Villenbesitzern in Vergessenheit geraten. Die Auseinandersetzungen führten zum Zurücksetzen des Instituts von der Straße, zur Reduktion der Höhe

um ein Stockwerk und zu Verzögerungen des Baubeginns. Das Institut sollte einen Trakt für Gastwissenschaftler erhalten. Dieser kam wegen Verkleinerung des Instituts aus finanziellen Gründen nicht zustande.

Adolf Butenandt, der damalige Präsident der MPG, eröffnete den Neubau 1971 offiziell und fragte Schuster, wo denn am Eingang die Gesindestube sei? Die war in Berlin abgeschafft, auch gab es keine Dienstwagen mit Chauffeur mehr. Heute würde man nach dem Kinderraum fragen, den es in der Tat seit wenigen Monaten am Eingang des neugebauten Turms gibt. Schuster erklärte in seiner Eröffnungsrede die Themen des Instituts, neben den Ribosomen die Replikation von Bakterien und Phagen und sagte voraus, letztere Themen hätten ihren »Kulminationspunkt« bereits überschritten. Deshalb war es für ihn so wichtig, jüngere Wissenschaftler mit komplizierteren Problemstellungen an höheren Organismen heranzuziehen. Auch forderte Schuster von Anfang an Aufstiegsmöglichkeiten für das technische Personal und »Flugtauglichkeitsteste« für die Direktoren, die er als »Flugkapitäne für Höhenflüge« bezeichnete. Dies übernahmen später die Fachbeiräte mit ihren Evaluationen.

Als Ersatz für den geplanten, aber nicht realisierten Gästetrakt wurden bereits 1970 vier Selbständige Arbeitsgruppen (SAG, heutiges Otto-Warburg-Laboratorium, OWL) gegründet. Dies war nur möglich durch das großzügige Angebot Schusters, seine Abteilung zu halbieren – und zwar nicht nur räumlich, sondern auch finanziell. Er gab 50 Prozent seines Budgets und die Hälfte seines Stockwerks – sehr zur Überraschung von Butenandt. Schuster kannte das Konzept aus Kalifornien und hatte in Tübingen die 1969 gegründeten Selbständigen Arbeitsgruppen (Friedrich-Miescher-Laboratorium) kennengelernt. Ausser in Berlin entstanden später weitere Gruppen auch in Köln (Max-Delbrück-Laboratorien, seit 1989) und in München. Schuster hielt die Förderung junger Nachwuchsgruppen für eine der wichtigsten Aufgaben seiner Generation, deshalb hat er sie aktiv und unter grosszügigem Verzicht auf eigene Möglichkeiten tatkräftig unterstützt. Vierzehn selbständige Arbeitsgruppenleiter waren allein während seiner Amtszeit am Institut tätig, mindestens zwölf von ihnen wurden später auf Professuren

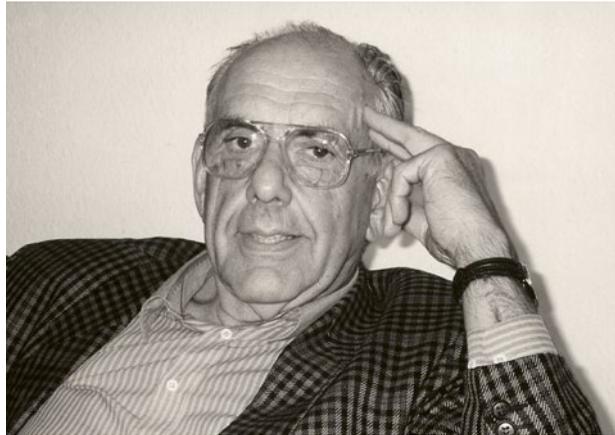


**Mitarbeiter/innen der Abteilung Schuster mit »ihren« Proteinen**  
 Von links nach rechts: Mathias Velleman, Martina Heirich, Thorsten Heinzl, Jochen Heinrich, Hans-Dieter Riedel, Anke Heisig, Martin Citron

im In- und Ausland berufen. Zwei von diesen, Reinhard Lührmann in Göttingen und Regine Kahmann in Marburg, sind inzwischen selber Direktoren an Max-Planck-Instituten. Fünf weitere Professoren gingen zusätzlich aus Schusters eigener Abteilung hervor. In der Schweiz wird man nach dem »output« an Professoren bewertet, so viele wie Schuster hatte dort noch niemand.

Die Auswahl der SAG/OWL-Gruppenleiter erfolgte nach öffentlicher Ausschreibung durch eine Kommission. Einziges Auswahlkriterium war wissenschaftliche Exzellenz – nachgewiesen durch einschlägige Publikationen, ein aktuelles Forschungsthema und die Aussicht auf eine anschließende Berufungsfähigkeit. Daneben war auch das Alter wichtig, nur junge Leute wurden berufen. Schuster behielt sich das Vetorecht bei der Ernennung der Gruppenleiter vor, darüber hinaus nahm er keinen Einfluss auf die Gruppen und ihre Forschung. Die Vertragsdauer war strikt auf fünf Jahre befristet, die Ausstattung für alle gleich: zwei Wissenschaftler, zwei Doktoranden und eine technische Assistentin. Zusätzlich gab es eine gemeinsame Sekretärin für alle und damals mußten noch jeder Antrag und jedes Paper getippt werden! Bei Gerätebestellungen mussten wir vorher Raumpläne vorlegen um nachzuweisen, dass genügend Platz für die riesigen Radioaktivitätszähler, die zahlreichen Tiefkühltruhen und Ultrazentrifugen vorhanden war. Zu vermeiden galt es auch die Hitzestaus an heißen Sommertagen in den Innenzonen mit den Geräten. Schuster übte eine sehr milde Kontrolle über die Einhaltung des Etats am Jahresende aus, den er mehr als einmal aus seinen Mitteln ergänzte.

Sonntags abends ging Schuster gerne ins Labor, um Kulturen anzusetzen, aber auch, um nebenan auf dem Flur der SAGs mal zu sehen, was so lief – dies war eine große Freude für ihn. Schuster nannte uns sein »Gehege«, er hing an den SAGs, schätzte die familiäre Atmosphäre und freute sich an den spannenden neuen Themen und Ergebnissen, der Aufbruchstimmung und dem Tempo. Er fragte nicht nur die Gruppenleiter nach ihren Ergebnissen, sondern ließ auch die jungen Mitarbeiter zu Worte kommen. Daneben war er immer für uns da und rettete manche Situation. So geriet ich beispielsweise in Konflikt mit dem




---

 Heinz Schuster, um 1990

Betriebsrat wegen der Sicherheitsbestimmungen bei einem EMBO-Laborkurs. Die Teilnehmer waren schon angereist und die Situation war kritisch. Schuster vermittelte und der Kurs konnte stattfinden.

### Erinnerungen an Heinz Schuster

Heinz Schuster (1927–1997) wuchs am Rhein auf, der Vater war Direktor einer Weinbauschule in Eltville. In dieser Tradition war Schuster ein exzellenter Weinkenner. Die Weinstöcke wären ihm fast zum Verhängnis geworden, als er mit seinem älteren Bruder ein Riesenfeuer in einer Höhle aus Weinstöcken entfachte und diese lichterloh abbrannten. Die Brüder nutzten die Waschküche daheim als chemisches Laboratorium. Schuster war begeisterter und geschickter Modellflugzeugbauer. Mutproben bestanden darin, die vorbei fahrenden Schlepper im Rhein zu erklimmen. Der Bruder fiel als Abiturient zu Beginn des zweiten Weltkriegs, Schuster selbst wurde noch 1944 mit siebzehn Jahren zu den Fallschirmjägern an die Ostfront eingezogen. Er geriet in amerikanische Kriegsgefangenschaft und konterte, als ihm ein Amerikaner die Uhr abnehmen wollte, sie würden doch den Krieg gewinnen. Das Hungern während der Gefangenschaft hat er nie vergessen, ohne Proviant lief seitdem keine Unternehmung mehr. Anschließend studierte er in Mainz Chemie. Sein Studium musste er selbst finanzieren, die teilweise fehlenden Wände in seiner Studentenbude wurden mit Zeitungspapier geflickt. 1954 promovierte er in Mainz über »Die enzymatische Synthese C14-markierter Adenosintri-phosphorsäure« und begann 1955 als Mitarbeiter bei Gottfried Schramm am Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen. Dort beschäftigte er sich mit der Frage, ob DNA oder Proteine die Träger des Erbguts seien. Durch Mutagenisierung von Tabakmosaikviren konnten die Tübinger nachweisen, dass es die Nukleinsäure war. Schuster und Schramm mutagenisierten die DNA von Phagen und konnten damit erstmalig Mutationen durch definierte chemische Veränderungen der Basen der DNA beschreiben. Vielleicht wurde dabei auch das eigene Erbgut mutagenisiert und führte zur späteren Tumorerkrankung.



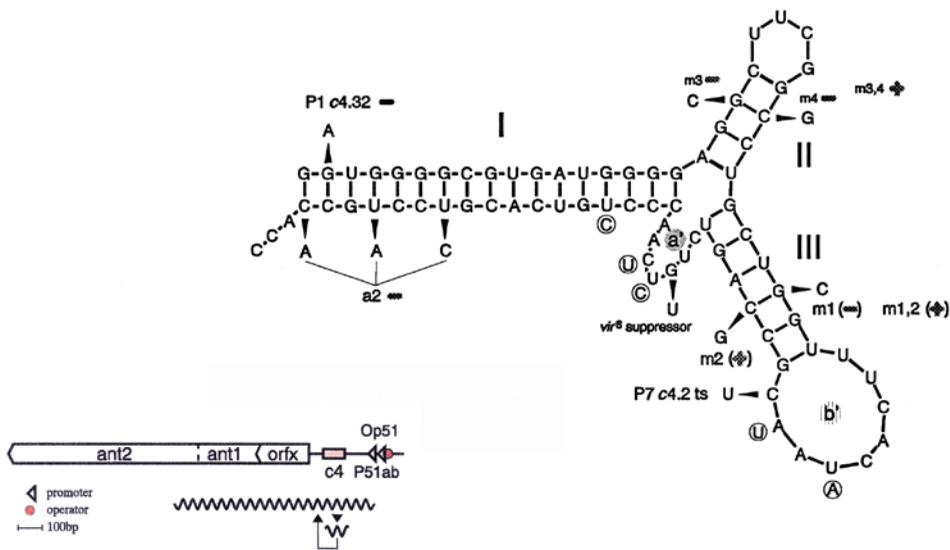
**Heinz Schuster, Mary und Max Delbrück** (von links nach rechts) bei einem Besuch der Delbrücks in Berlin

Tübingen spielte eine grosse Rolle für Schuster; dort begründete er lebenslange Freundschaften mit Friedrich Bonhoeffer, Alfred Gierer, Uli Schwarz und später auch mit Christiane Nüsslein-Volhard. Der SAG-Leiter Volkmar Braun wechselte von Berlin nach Tübingen, Heinz Schaller ging von dort nach Heidelberg. Man traf sich zum Skilaufen, Wandern oder zum Grillen auf Korsika. In der Schweiz waren Barbara und Thomas Hohn aus Basel häufig mit dabei. Die in Tübingen mit »HS« (Heinz Schaller) beschrifteten Reaktionsgefässe wie auch die Wohnung wurden später von »HS« (Heinz Schuster) übernommen.<sup>5</sup> Wie alle Tübinger nahm auch Schuster gerne die Gastfreundschaft von Ursula Day, einer ehemaligen Mitarbeiterin von Schramm, in New York in Anspruch – so wie ich noch heute.

Von 1963 bis 1965 arbeitete Schuster als Postdoc am Caltech in Pasadena bei Jean Weigle und Robert Sinsheimer. Letzterer hatte wenige Jahre zuvor den Phagen  $\Phi$ X174 entdeckt, einen Einzelstrang-DNA-Phagen. Hier begann der Einstieg Schusters in die Thematik der DNA-Replikation und auch die lebenslange Freundschaft mit Max und Mary (»Manny«) Delbrück, die ihn später regelmässig in Berlin besuchten. Delbrücks Sohn Tobi, Wissenschaftler an der ETH in Zürich, zeigt noch heute Photos mit Schuster beim Kopfstand in der kalifornischen Wüste.

Aus Pasadena wurde Schuster 1964 als Gründungsdirektor nach Berlin an das MPIMG berufen, wo er seine Arbeiten zu den molekularen Mechanismen der DNA-Replikation und Genregulation fortsetzte. Die DNA-Replikation in Mikroorganismen schien in Grundzügen aufgeklärt, die Forschungen betrafen daher mehr die Regulation der Replikation von Plasmiden und Bakteriophagen, Transfer-Replikation während der Konjugation von Bakterien und den Wirtsbereich von Plasmiden. Auch eine Primase und der horizontale Gentransfer waren wichtige Themen.

Die Genregulation wurde am Beispiel des temperenten Bakteriophagen P1 untersucht. P1 verfügt über komplexe Regulations- und Replikationssysteme. Dazugehörige Proteine wie der C1-Repressor, bof, coi, ant1/ant2 und c4 wurden mittels gentechnologischer Methoden hergestellt, gereinigt und in geeigneten *in vivo*- und *in vitro*-Systemen charakterisiert.



Ein Rätsel war die ungewöhnliche Immunitätsregion von P1, die für die Aufrechterhaltung des lysogenen Zustandes der Wirtszelle verantwortlich ist. Es wurde nach einem Repressor gesucht, der die Antirepressor-Synthese hemmte. Tatsächlich entdeckten Schuster und sein Mitarbeiter Martin Citron in den letzten Jahren der Dienstzeit Schusters ein damals neues Regulationsprinzip, eine regulatorische RNA, die als Repressor wirkte.<sup>6,7</sup> Sie selber hatten diese lange für ein Protein gehalten, tatsächlich handelte es sich jedoch um eine prozessierte Antisense-RNA, die von demselben Promoter stammte wie die Repressor-RNA und autoinhibitorisch die Transkription und damit auch die Translation hemmte. Der Nachweis, dass Repressormoleküle nicht nur aus Proteinen, sondern auch aus regulatorischer RNA bestehen können, war eine grosse Neuigkeit und Überraschung. Die Antisense-Nukleinsäure wird erst prozessiert, bevor sie in einem feed-back-Mechanismus dem Phagen Immunität verleiht. Es zeigte sich, dass die Natur den Mechanismus sehr oft nutzt und dass er auch bei Säugerviren vorkommt. Antisense-RNA ist auch bei Herpesviren ein Regulationsmechanismus nach ähnlichem Prinzip, der der Umschaltung von Latenz auf die aktive Replikation dient. Noch heute sprechen frühere Kollegen von Schuster von diesen Ergebnissen, wobei die Phagenforschung eine unerwartete Aktualisierung erlebt als Therapie zur Behandlung von Bakterien – nur gibt es fast keine Phagenforscher mehr. Die Forschung über Genregulation durch Einzel- und Doppelstrang-RNA ist inzwischen explodiert; 2006 wurden Andrew Z. Fire und Craig C. Mello für die Entdeckung der RNA-Interferenz und ihre Arbeiten zum Gensilencing durch doppelsträngige RNA mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Heute gehören Regulationsmechanismen von RNA-Molekülen zu den wichtigsten Forschungsgebieten für das Verständnis der Genregulation, insbesondere bei Tumoren sowie bei der Epi- und Paragenetik.

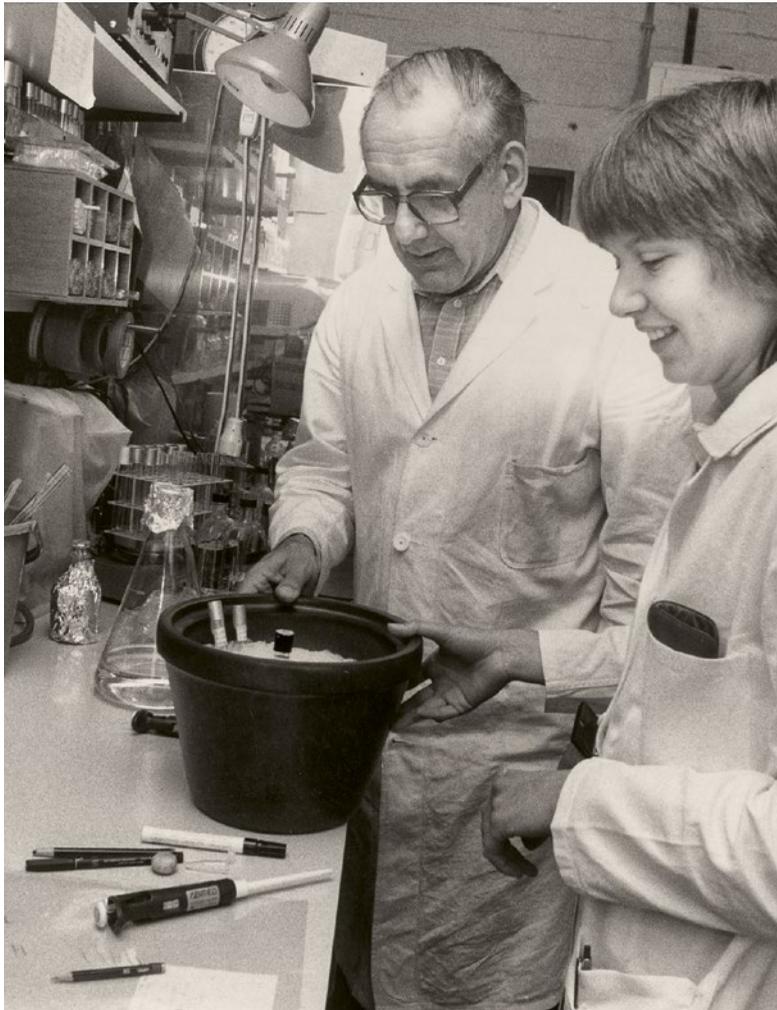
Bei der Arbeit liebte Schuster die Nähe zum Labor. Spätestens um acht Uhr früh eilte er herbei, Astrid würde sonst warten. Die eilte ihrerseits meist ohne Frühstück heran, um pünktlich zu sein. Wir kannten Schuster eigentlich nur im weissen Kittel und im allgemeinen traf man ihn eher beim Klonepicken oder

**Strukturmodell der c4 Repressor-RNA** (oben rechts), die mit den Loops autoinhibitorisch auf das eigene Transkript wirkt und die Proteinsynthese hemmt; die eingekreisten Nukleotide kennzeichnen Mutationen, die den Phagen P7 hemmen.

**Immunitätsregion mit RNA-Transkript (Zickzacklinie)** (unten links) und der c4-regulatorischen RNA (w), die auf das eigene Transkript zurückwirkt (Pfeil)

Zählen als am Schreibtisch an. Seine Türen standen immer offen, eine Hierarchie gab es nicht. Schlipse und »Nadelstreifenanzüge« prangerte er in einer Geburtstagsansprache an als Requisiten eines Establishments, dem er sich nicht zugehörig fühlte. Er hatte keinerlei Chefallüren, aber als Chef fiel er trotzdem auf. Schuster vertrat die Überzeugung, eine Abteilung sollte nicht mehr als fünfzehn Mitarbeiter umfassen und daran hielt er sich. Häufig gab es Abteilungsfrühstücke, die immer zu üppig ausfielen, die sich aber im Stockwerk herumsprachen. Dann schlichen abends die immer hungrigen jungen Leute zum »Boulettenklau« in den Kühlraum und räumten die Reste unter der Alufolie klammheimlich ab. Immer warnte er uns vor Äther, denn der hatte zu Beginn des Instituts ein eindrucksvolles Feuer in den derzeit nicht funkensicheren Eisschränken ausgelöst. Es gab auch grosse Weihnachtsstollen-Aktionen mit Spezialzutaten aus dem KaDeWe, wobei das Kneten bei der Zubereitung die Möbel in Gefahr brachte. Quarkknödel waren eine andere Spezialität, für die Irene Wilke Kinderwindeln zum Ausdrücken der Molke lieferte. Ein anderes Mal überraschte Schuster seine Gäste mit Pauvre Homme aus dem Kochbuch von Maier-Leibnitz, in dem die Zeit für die Zubereitung als count-down beschrieben wird – bei Null wurde serviert. Die Eier in Schusters Kühlschrank waren mit einem schwarzen Filzstift mit Datum markiert wie die Proben im Labor – heute ist dies in Deutschland üblich. Es gab Diabende über Mexiko bei Schuster, für die er ein Zimmer ausräumte. In Mexiko, das er seit seiner Zeit in den USA gut kannte, hielt er Vorlesungen. Besonders schätzte er dort die Natur und das Klima im Winter als Kontrast zur hiesigen Dunkelheit. Beinahe wäre er dort geblieben, denn er empfand die Sonne als heilsam für seine gesundheitliche Veranlagung. Eine heute bestätigte Lichttherapie.

Schuster liebte Zahlen, so errechnete er regelmäßig das Durchschnittsalter bei Berufungen, das immer höher wurde. Seine Generation empfand er als extrem privilegiert, denn sie wurde sehr jung berufen. Er berechnete, dass ein Paper 1970 200.000 DM kostete – heute ist es mehr als das Doppelte. Auch amüsierte er seine Hörer mit unerwarteten Vergleichen wie den Kosten der neuen Lichtkandelaber von Albrecht Speer in der Bismarckallee oder dem Etat der Berliner




---

**Heinz Schuster** mit einer  
technischen Assistentin im  
Labor

Polizei – so kostete das MPIMG pro Jahr genauso viel, wie die Berliner Polizei in drei Tagen. Bei der Zahl der Frauen in der MPG zog er die »katholische Kirche« und die »Berliner Philharmoniker« zum Vergleich heran, wobei man nur bis eins zählen musste. Die 70er Jahre waren die Zeit der Studentenunruhen. Schuster war politisch sehr interessiert, antiautoritär eingestellt und ging selbst auf die Straße. Bei einer Demonstration gegen den Schah von Persien entging er nur knapp einer Verhaftung.

Intensiv pflegte er den Kontakt mit Ost-Berlin und Berlin-Buch. Erhard Geissler lud Schuster als Sprecher zu den Kühlungsborner Symposien ein, die er seit etwa 1970 alle zwei Jahre noch bis Mitte der 90er Jahre organisierte. Schuster kam kurzfristig als Ersatz für einen russischen Sprecher, was zu dem DDR-Erlass führte, Ersatzsprecher aus dem Westen seien ab sofort verboten. Der Titel des damaligen Vortrags lautete »*Eigenschaften einer E. coli-Mutante mit thermosensitiver DNA-Synthese und Wirtszellreaktivierung von UV-bestrahlten Lambda-Phagen in dieser Mutante*«, ein unter Phagenspezialisten bis heute vielbeachtetes Phänomen: der Phage heilt die Wirtszelle. Die Virologie hat ihn nie ganz losgelassen, so arrangierte Schuster eine Vorlesungsreihe mit den Retrovirologen des



---

**Heinz Schuster** als »Mauer-  
specht« nach dem Fall der  
Berliner Mauer, 1989

Robert-Koch-Instituts zum Vergleich von Phagen und Viren und deren verblüffenden Ähnlichkeiten.

Schuster besuchte Geissler in der Universität Rostock und später regelmäßig in Berlin-Buch. Ein Trockeneispaket mit biologischen Proben aus Cold Spring Harbor sollte über mich an Geissler nach Berlin-Buch überbracht werden. In Erwartung grosser Zollformalitäten nutzte Schuster die Gelegenheit, den Archipel Gulag unter der Motorhaube seines Renaults zu verstecken. Das Buch machte heimlich eine grosse Runde durch die DDR und Schuster wurde zum Glück nicht ertappt. So entkam er dem Schicksal, als »Informant für den Frieden« angeworben zu werden. Ausser Jeans und Kaffee besorgte Schuster auch eine Baumsäge für Geissler. Da sie westdeutschen Fabrikats war, wurde sie von der Stasi bereits bei der allerersten Anwendung konfisziert. Eine Gelelektrophoresekammer führte trotz Einfuhrgenehmigung zu einem Disziplinarverfahren gegen Geissler. Selbst die Nitrozellulose-Zentrifugenröhrchen für den Beckmannrotor der Ultrazentrifuge, den SW50.1, blieben bei den Wachposten in Berlin-Buch hängen. Schuster genoss die Möglichkeit, bei Geissler mit Christa Wolf und ihrem Mann Rainer zusammenzutreffen und Theateraufführungen im Berliner Ensemble oder in der Volksbühne am Rosa-Luxemburg-Platz zu sehen. Dort wurde »Zement« von Heiner Müller aufgeführt. In den gähnend leeren Restaurants roch es ständig nach Würstchen, aber zu essen gab es immer keine mehr. Auch in Prag engagierte sich Schuster nicht nur wissenschaftlich, sondern als regelmäßiger Lieferant der Burdamodehefte an die Ehefrauen.

Seine handwerkliche Geschicklichkeit führte zum Dachausbau eines Bauernhauses in der Lüneburger Heide und beeindruckte die Mitarbeiter der Institutswerkstatt. Ebenso legte er Hand an bei der Renovierung seines neuen Wohnhauses in Berlin. Besonders eifrig arbeitete er sich in die Computerbenutzung ein. Danach hat er das in Hotelzimmern angebotene »Fernsehmene« jedenfalls nie mehr mit der Speisekarte verwechselt! Mit seinem Piraten segelte er erst ab mindestens Windstärke vier und überstand sogar einen Zusammenstoß mit einem Linienschiff auf dem Wannsee. Sein großes Interesse an Kunst und

Natur veranlassten Schuster bereits nach dem Abitur, ohne einen Pfennig Geld eine Fahrradtour über die Alpen bis Rom zu unternehmen. Später wurde er immer mehr zum Kunstkenner und Sammler und recherchierte über die Stücke in Bibliotheken mit wissenschaftlicher Akribie. Über die Provenienz von Keramik- und Zinnobjekten nahm er es mit manchem Spezialisten in Auktionshäusern auf. Auch seine Hobbies ging er wissenschaftlich an, war nie ohne Kamera unterwegs und ordnete die Bilder so sorgfältig beschriftet wie die Eier im Eisschrank. Heinz Schuster hat meinen Lebensweg beeinflusst und mein Leben bereichert.

- 
- 1 Vergleiche dazu Sachse, C., *Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik*, Beitrag in diesem Festband.
  - 2 Schuster, H., Wittmann, H. G. »The inactivating and mutagenic action of hydroxylamine on tobacco mosaic virus ribonucleic acid.« *Virology* 19, 421–450 (1963).
  - 3 Kramer, G., Wittmann, H. G., Schuster, H. »The induction of mutants of tobacco mosaic virus by incorporation of fluorouracil into viral nucleic acids.« *Z. Naturforsch. B.* 19, 46–51 (1964).
  - 4 *Berliner Morgenpost* und *Süddeutsche Zeitung*, 19.12.1970
  - 5 »Geschichte des MPI für Virusforschung Tübingen.« *Jahrbuch der MPG Teil II* (1961).
  - 6 Citron, M., Schuster, H. »The c<sub>4</sub> repressors of bacteriophages P1 and P7 are antisense RNAs.« *Cell* 62, 591–598 (1990).
  - 7 Biere, A. L., Citron, M., Schuster, H. »Transcriptional control via translational repression by c<sub>4</sub> antisense RNA of bacteriophages P1 and P7.« *Genes Dev* 6, 2409–2416 (1992).



↑ Ein Mitarbeiter der Abteilung Schuster bei der Arbeit im Labor

↓ Karin Mölling mit einem Kollegen in ihrem Büro



Mitarbeiter der Abteilung  
Schuster bei der Arbeit im Labor

NACHGEFRAGT BEI:

## REGINE KAHMANN

Wann waren Sie am MPIMG? Von 1972 bis 1974 habe ich bei T.A. Trautner meine Doktorarbeit angefertigt. Vom 1. 7. 1982 bis 31. 12. 1986 war ich als Gruppenleiterin am Otto-Warburg Laboratorium.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt? Sequenzspezifischer Rekombination beim Phagen Mu, Entdeckung eines Rekombinationsenhancers und des FIS Proteins, das daran bindet. Regulation des DNA-Modifikationsgens *mom* durch ein Sekundärstrukturelement in der RNA und das Com Protein, das daran bindet. Beginn meiner Arbeiten an dem phytopathogenen Pilz *Ustilago maydis*, das heißt Etablierung des Systems, das mich seitdem beschäftigt und fasziniert.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, zu einigen OWL-Leitern und zu Mitgliedern der ehemaligen Trautner-Abteilung

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Die unbeschwerteste Zeit meiner wissenschaftlichen Laufbahn, selber noch experimentieren und erstmals selber über die einzuschlagende Richtung entscheiden zu können –

und die erste Generation wunderbarer Mitarbeiter: Gabi Mertens, Anke Klippel, Marlis Dahl, Andrea Seiler, Burkard Schulz, Christian Koch, Gregory Wulczyn, Peter Heisig und Michael Bölker.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Freunde und Diskussionspartner über die Abteilungsgrenzen hinweg zu haben.

Was hat Sie gestört? Das Ende dieser Zeit und der Umzug ins benachbarte Institut für Genbiologische Forschung (IGF Berlin GmbH) mit seiner anderen Struktur und zunehmend anderen Verpflichtungen.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Zwischen dem 1. 1. 1987 und dem 31. 3. 1992 leitete ich eine selbständige Arbeitsgruppe am IGF Berlin GmbH. Zum 1. 4. 1992 wurde ich auf den Lehrstuhl für Genetik an der Ludwig-Maximilians-Universität München berufen. Zum 1. 1. 2000 wurde ich zum Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft ernannt und übernahm die Leitung der Abteilung Organismische Interaktionen am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg. Zum 1. 4. 2001 wurde ich parallel als Universitätsprofessorin für das Fach Genetik an die Philipps-Universität Marburg berufen.



REGINE KAHMANN  
Ehemalige Forschungsgruppenleiterin  
(Selbständige Arbeitsgruppenleiterin, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## KLAUS BISTER

Wann waren Sie am MPIMG? Vom Januar 1982 bis Dezember 1987.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt? Struktur und Funktion von Onkogenen (unter anderem Myc und *Mil/Raf*, die inzwischen als wichtige Driver humaner Tumore etabliert sind) // Regulation der Zellproliferation und molekulare Mechanismen der Onkogenese // Intrazelluläre Signaltransduktion // Regulation eukaryotischer Genexpression.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Mit ehemaligen Kollegen aus der eigenen Arbeitsgruppe und mit anderen OWL/SAG-Leitern.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Die enorme Dynamik und Motivation der Wissenschaftler am MPIMG, besonders der Spirit unter den jungen Leuten im Otto-Warburg-Laboratorium.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Die Rahmenbedingungen am MPIMG, die es einem ermöglichen, den Fokus komplett auf die Forschung zu legen, ohne Ablenkung durch Bürokratie etc.

Was hat Sie gestört? Könnte ich nichts nennen.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? 01/1988 bis 12/1993 Univ.-Professor (Associate Professor) am Institut für Biochemie der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln // Seit 01/1994 Ordentlicher Univ.-Professor (Full Professor) und Vorstand des Instituts für Biochemie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Innsbruck // 06/2004 bis 12/2007 Leiter des Centrums für Molekulare Biowissenschaften Innsbruck (CMBI) // 07 bis 09/2001 Gastwissenschaftler am Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA // 07 bis 09/2003 Gastwissenschaftler am Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA.



KLAUS BISTER  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

# Ribosomenforschung am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem – Die Ära Wittmann\*

---

KNUD H. NIERHAUS

*Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
1968 bis 2013 Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin*



IM JAHR 1955 STELLEN JAMES WATSON UND FRANCIS CRICK in der Zeitschrift *Nature* auf anderthalb Seiten die Entschlüsselung der DNA-Struktur vor.<sup>1</sup> Ihre 1962 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Arbeit ist eine der zentralen Säulen der Molekulargenetik, weil sie eine unmittelbare Erklärung dafür liefert, wie genetische Informationen über die Struktur von Proteinen von der Mutterzelle auf die Tochterzellen weitergegeben werden. Das fehlende Glied, mit dem die Information über die Proteinstruktur zu den Ribosomen als Ort der Proteinsynthese transportiert wird, wurde 1961 von Jacob und Monod<sup>2</sup> identifiziert und als Boten-RNA (messenger RNA, mRNA) bezeichnet. Die mRNA wurde rasch von verschiedenen Gruppen bestätigt; ihre Entdeckung ist 1965 ebenfalls mit einem Nobelpreis ausgezeichnet worden. Ribosomen wurden schon 1955 mithilfe der Elektronenmikroskopie als sogenannte »Mikrosomen« gesehen und waren seit Ende der 50er Jahre als Orte der Proteinsynthese bekannt. Die Bezeichnung »Ribosomen« stammt von Hubert Dintzis.<sup>3,4</sup> So scheint es im Nachhinein nur folgerichtig, dass bei der Gründung des MPIMG 1964 Heinz-Günter Wittmann, einer der Gründungsdirektoren, beschloss, die Struktur und Funktion der Ribosomen zu erforschen. Kann dies mit der Erwartung eines dritten Nobelpreises gemäß der Logik Struktur der DNA → Nachweis der mRNA → Struktur des Ribosoms erklärt werden? Ein klares »Nein« ist die Antwort, die Aufklärung von Struktur und Funktion des Ribosoms schien zu dieser Zeit nicht einmal im Bereich des Möglichen zu liegen. Tatsächlich warnten eine Reihe von Kollegen wie Alfred Kühn, damals ein führender Experte für vergleichende Zoologie und Genetik in Tübingen, Wittmann entschied sich dafür, ein Projekt dieser Größenordnung auch nur zu versuchen. Die pessimistische Einschätzung war jedoch genau die Art von Herausforderung, die der junge Direktor suchte.

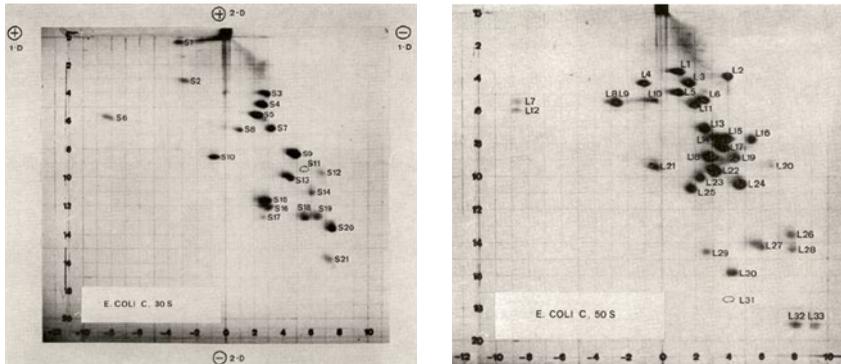


◀ Rotationsverdampfer zum  
Verdampfen von Lösungsmitteln  
im Labor der Abteilung  
Wittmann, 1971

**Heinz-Günter Wittmann, 1985**

Wittmann wurde 1927 auf einem Landgut in Stürlack in Ostpreussen geboren. Mit sechzehn Jahren wurde er zur Armee einberufen, zwei Jahre später, nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs, begann er an der Landwirtschaftlichen Hochschule (heute Universität) Hohenheim bei Stuttgart mit dem Studium der Landwirtschaft. Wittmann wählte dieses Fach als Vorbereitung für die Leitung und Bewirtschaftung des Familienanwesens, bei Abschluss seines Studiums in 1951 war allerdings klar, dass der Besitz verloren war. Er wechselte daher an die Universität Stuttgart und später Tübingen, um Biologie und Chemie zu studieren. 1956 promovierte Wittmann bei Georg Melchers und Wolfhard Weidel am Max-Planck-Institut (MPI) für Biologie in Tübingen. In seiner Doktorarbeit befasste er sich mit der Mutabilität von Bakteriophagen; diese Untersuchungen weitete er als Postdoktorand an der Universität von Kalifornien in Berkeley, USA, wo er mit C. A. Knight zusammenarbeitete, auf das Tabakmosaikvirus (TMV) aus. Nach einem Jahr kehrte Wittmann aus den USA zurück an das MPI für Biologie in Tübingen und begann, in der Abteilung Melchers eine eigene Forschungsgruppe aufzubauen. Sein ehrgeiziges Ziel war es, durch die Analyse von Mutationen in den Hüllproteinen des TMV zu der Entschlüsselung des genetischen Codes beizutragen. Er konnte seine ersten Codons<sup>5,6</sup> zeitgleich mit den Gruppen von Nirenberg und Ochoa<sup>7,8</sup> bestimmen, die ihre Untersuchungen *in vitro* an *E. coli*-Bakterien durchführten. Alle drei Gruppen vertraten die Auffassung, dass es sich bei den Codons um nicht überlappende Triplets handeln musste und stimmten hinsichtlich der Nukleotid-Zusammensetzung (nicht unbedingt der Sequenz!) vieler Codons überein. Wittmanns Ergebnisse am Pflanzenvirus TMV belegten die Universalität des genetischen Codes und verifizierten die *in vitro* bei *E. coli* gefundenen Resultate in einem lebenden System. Die Ergebnisse seiner sehr aufwändigen und anspruchsvollen Forschung führten dazu, dass er 1964 als Direktor an das neu gegründete Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin berufen wurde.

Als die ersten Gruppen ihre Arbeit in der Abteilung Wittmann aufnahmen, wurde in der Fachwelt noch darüber gestritten, ob ein Ribosom wie ein Virus



aus einem RNA-Kern und vielen identischen Oberflächenproteinen bestünde und ob die lange ribosomale RNA (rRNA) als Matrize (template) für die Übersetzung der ribosomalen Proteine diene. Wittmann und seine Mitarbeiter konnten rasch nachweisen, dass beide Vermutungen falsch waren. Das Ribosom ist ein riesiger Komplex mit einem Molekulargewicht von über drei Millionen Dalton, der mehr als 50 unterschiedliche ribosomale Proteine (r-Proteine) enthält. Wie andere Gruppen gezeigt haben, kommt jedes Protein genau einmal in einem Ribosom vor. Die einzige Ausnahme ist das Protein L12, von dem vier bis sechs Kopien vorhanden sind. Die drei rRNA-Moleküle in bakteriellen Ribosomen kodieren nicht für die r-Proteine, bedingen jedoch trotz ihrer geringen Anzahl den größten Teil des Molekulargewichts.

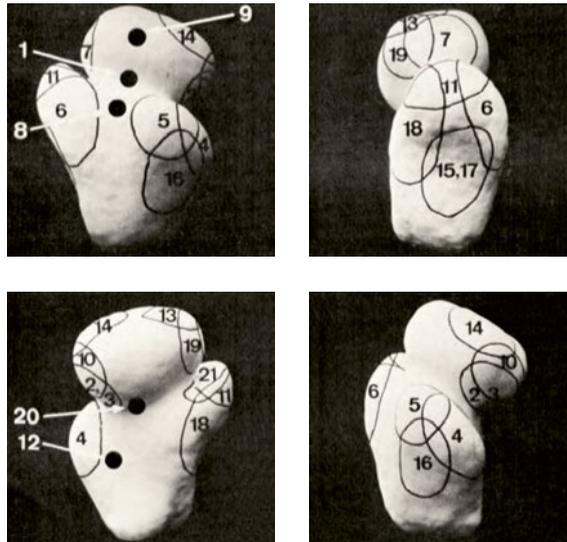
In den siebziger und achtziger Jahren entwickelte sich die Abteilung Wittmann zu einem Mekka der Ribosomenforschung und in den späten achtziger Jahren galten Wittmann und Masayasu Nomura, ein weiterer führender Ribosomenforscher in Madison, Wisconsin, USA, als Spitzenkandidaten für den Nobelpreis. In Nomuras Labor wurde eine Methode für den Zusammenbau der kleinen ribosomalen Untereinheit aus ihren 22 verschiedenen Einzelkomponenten entwickelt.<sup>9</sup> Diese Errungenschaft wies darauf hin, dass die ribosomalen Komponenten die erforderliche Information sowohl für die Zusammenfügung (Assemblierung) der Einzelteile als auch für das Einnehmen der korrekten ribosomalen Quartärstruktur enthielten (»das Wunder von Masayasu«). Nomuras Arbeiten in Madison begründen unser heutiges Verständnis der translationalen Kontrolle der Synthese von r-Proteinen.<sup>10</sup> Nach einem Wechsel an die Universität von Kalifornien in Irvine setzte er dort seine wegweisenden Arbeiten zur Biogenese von Ribosomen in Eukaryonten sowie der Organisation der Nukleoli fort.<sup>11</sup>

Die Arbeiten Wittmanns waren nicht weniger bahnbrechend. Dies beruhte wenigstens zum Teil auch auf den herausragenden Gruppenleitern, die Wittmann um sich scharte. Viele von ihnen erhielten später Rufe an hervorragende Universitäten auf der ganzen Welt. Hier ist nicht genügend Raum, alle wissenschaftlichen Leistungen angemessen zu würdigen, daher will ich nur einige der

#### Zweidimensionale Elektrophorese der ribosomalen Proteine

Links sind die Proteine der kleinen (small, S), rechts der großen (large, L) Untereinheit dargestellt.

Abbildung modifiziert nach [15]

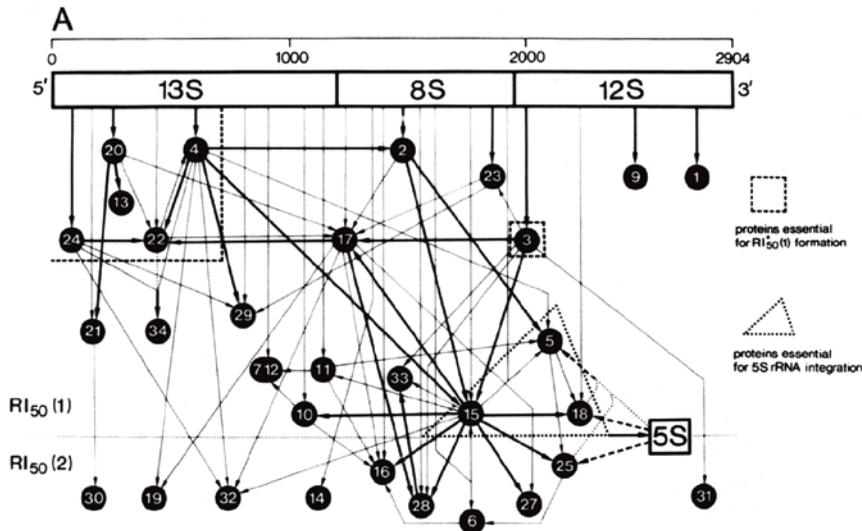


**Immuno-Elektronenmikroskopie** Dargestellt ist die dem Cytosol (oben) bzw. der großen Untereinheit (unten) zugewandte Seite des Ribosoms. Vergleichbare Daten wurden auch für die 50S-Untereinheit erhoben. Abbildung modifiziert nach [31]

herausragendsten erwähnen. Die beteiligten Gruppen/Wissenschaftler sind im Text oder in Klammern benannt.

Eine der ersten Entscheidungen Wittmanns war es, alle ribosomalen Proteine isolieren und sequenzieren zu wollen (Gitta Wittmann-Liebold, Viktor Rudloff, Makoto Kimura);<sup>12,15,14</sup> praktisch alle r-Proteine wurden in seiner Abteilung sequenziert. Eberhard Kaltschmidt entwickelte eine zweidimensionale Elektrophorese, mit der alle r-Proteine auf einer einzigen Platte voneinander getrennt werden konnten. Dies diente als Basis für die Einführung einer neuen Nomenklatur der r-Proteine.<sup>15</sup> Die Proteine der kleinen (small) ribosomalen Untereinheit erhielten das Vorzeichen »S« und eine Nummer in absteigender Reihe gemäß ihrem Molekulargewicht, S1 war das größte und S21 das kleinste Protein. Diesem System entsprechend wurden die Proteine der großen (large) ribosomalen Untereinheit von L1 bis L36 benannt. Damit endete die babylonische Sprachverwirrung bei der Bezeichnung der r-Proteine durch verschiedene Labore; das System wird noch heute als gültige Nomenklatur verwendet.<sup>16</sup> Die aufgereinigten Proteine wurden zur Gewinnung von Antikörpern verwendet, um mittels Immuno-Elektronenmikroskopie die Verteilung der Epitope auf den r-Proteinen an der Oberfläche der Ribosomen bestimmen zu können (Georg Stöffler).<sup>17</sup> Die Epitop-Karten stellten gemeinsam mit den berechneten dreidimensionalen Karten des gesamten Ribosoms (Richard Brimacombe)<sup>18</sup> und den Neutronen-Streuungsanalysen (neutron-scattering analyses) über die Verteilung der ribosomalen L-Proteine im Inneren des Ribosoms (Knud Nierhaus) die wichtigsten Informationen über die Struktur des Ribosoms dar, bis sie ab dem Jahre 2000 durch Röntgenstrukturanalysen von kristallisierten Ribosomen in atomarer Auflösung abgelöst wurden.<sup>19</sup> Katsumi Isono und Eric Dabbs gelang es mit ihren Gruppen, zahlreiche Gene der r-Proteine im Chromosom von *E. coli* zu lokalisieren. Dafür entwickelten sie Selektionssysteme, in denen Mutanten mit Mutationen in beinahe allen r-Proteinen isoliert werden konnten.<sup>20,21</sup>

Wie bereits erwähnt, gelang es der Nomura-Gruppe, die kleine ribosomale 30S-Untereinheit von *E. coli*-Bakterien aus ihren isolierten Komponenten

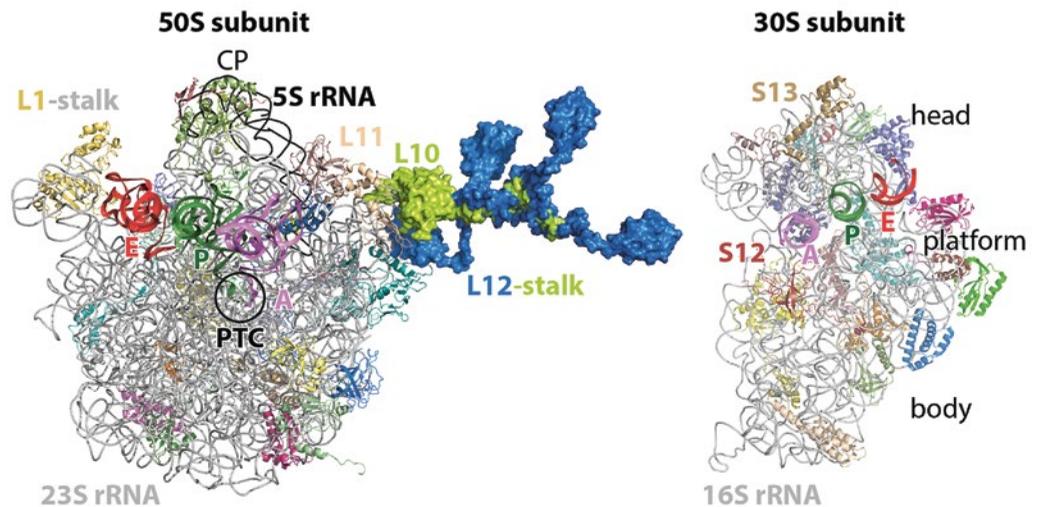


komplett wieder herzustellen. Die Wiederherstellung der großen ribosomalen 50S-Untereinheit der Ribosomen von *Bacillus stearothermophilus* erreichte Volker Erdmann als Mitglied der Nomura-Gruppe, bevor er von dort in die Abteilung Wittmann wechselte. Das wichtigste Ergebnis war jedoch die komplette Wiederherstellung der großen, aus 36 unterschiedlichen Komponenten bestehenden ribosomalen Untereinheit von *E. coli*. Dieses Ziel wurde seinerzeit von vielen konkurrierenden Gruppen verfolgt, da inzwischen bereits eine große Menge an genetischem und biochemischem Wissen über das *E. coli*-Ribosom vorhanden war. Erreicht wurde es 1974 (Knud Nierhaus). Im folgenden Jahrzehnt konnten wesentliche Eigenschaften der Selbst-Assemblierung (self assembly) aufgeklärt werden, die schließlich in einer 50S-Assemblierungskarte mündeten.<sup>22,25</sup> Als Ergänzung zu den bakteriellen Ribosomen beschäftigte sich Alap Subramanian intensiv mit der Genetik und Struktur der Chloroplasten.<sup>24</sup>

Nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Durchbrüche wurden in der Abteilung Wittmann erreicht. Der Gruppe von Claudio Gualerzi gelang es, zahlreiche mechanistische Fragen rund um den Beginn (Initiation) der Translation aufzuklären. Drei Initiationsfaktoren helfen der kleinen ribosomalen Untereinheit, das Startsignal für die Proteinsynthese auf der mRNA zu erkennen.<sup>25</sup> Einen großen Einfluss auf unser Verständnis der ribosomalen Funktionen hatte auch die Entdeckung einer dritten tRNA-Bindungsstelle (E-(Exit)-Stelle), zusätzlich zu den bereits lange bekannten A-(Aminoacyl-) und P-(Peptidyl-) Stellen (Knud Nierhaus).<sup>26</sup> Die E-Bindungsstelle ist universell verbreitet und wichtig für die Aufrechterhaltung des Leserahmens und den geringen Fehler der Proteinsynthese. Sie ist spezifisch für deacetylierte tRNA, welche das Ribosom an dieser Stelle wieder verläßt, nachdem sie von der P-Stelle aus ihren Aminosäurerest auf die wachsende Polypeptidkette übertragen hat.<sup>27</sup>

Während seiner letzten Jahre interessierte sich Wittmann insbesondere für die Kristallisation von Ribosomen und die Analyse der Kristallstruktur – aufgrund der enormen Komplexität des Ribosoms erneut eine gewaltige Herausforderung mit nicht vorhersehbaren Problemen. Wittmann lud die erfahrene Kristallografin

**Assemblierungskarte der 50S-Untereinheit** Die Karte stellt die Abhängigkeiten für die Zusammensetzung dar, beispielsweise bindet L20 direkt an die 23S rRNA, während für die Bindung von L13 zunächst L20 gebunden werden muss. Dicke Pfeile zeigen starke und dünne Pfeile schwache Abhängigkeiten an. Dargestellt sind die wichtigsten Fragmente der 23S rRNAs (13S, 8S und 12S). RI50(1) and RI50(2) stellen die erste und zweite Zwischenstufe dar, die während der Assemblierung der 50S-Untereinheit gebildet werden. Abbildung modifiziert nach [22]



**Dreidimensionale Struktur der beiden ribosomalen Untereinheiten von Bakterien, gesehen von den einander zugewandten Seiten**

Die 50S Untereinheit enthält die 23S rRNA und die 5S rRNA (hell grau bzw. schwarz), die 30S Untereinheit die 16S rRNA (hell grau). Ribosomale Proteine sind farbig dargestellt, die Akzeptorenden der A- und P-Stellen tRNAs im Peptidyltransferasezentrum (PTC) sind hervorgehoben. tRNAs in A-, P- und E-Stellen sind violett, grün und rot gefärbt. Zur besseren Übersicht sind auf der 30S Untereinheit nur die Anticodon-Regionen der tRNAs gezeigt. Ribosomale Orientierungspunkte sind angegeben (50S: L1 und L12 Fortsätze; CP, zentrale Protuberanz; 30S: Kopf, Plattform und Körper). Abbildung modifiziert nach [32]

Ada Yonath als Gastwissenschaftlerin in sein Labor ein und gemeinsam gelangen den Beiden signifikante Fortschritte auf diesem Gebiet. Dabei kam es zu überraschenden Entdeckungen, wie beispielsweise dem Nachweis, dass ein Tunnel die große ribosomale Untereinheit durchzieht, der die wachsende Peptidkette beherbergt, bevor diese in das Cytosol abgegeben wird. Dieser Tunnel konnte in dreidimensionalen Rekonstruktionen von elektronenmikroskopischen Aufnahmen kristalliner Schichten von Ribosomen gesehen werden.<sup>28</sup>

In Rahmen einer frühen Kooperation mit Volker Erdmann war Yonath die Erste, die zeigen konnte, dass ribosomale Partikel tatsächlich kristallisiert werden konnten. Dies gelang ihr bereits 1980 mit der großen ribosomalen Untereinheit, die aus dem extremophilen *Bacillus stearothermophilus* isoliert worden war.<sup>29</sup>

Um verwertbare Daten aus den Ribosomenkristallen erhalten zu können, waren jedoch weitere technologische Durchbrüche erforderlich. Einer davon war die Einführung kryogener Konditionen für die Untersuchung der Ribosomenkristalle. Andernfalls wären diese durch die enorme Lichtstärke der Synchrotronstrahlen »gegrillt« worden, bevor Beugungsdaten erhoben werden konnten. Von 1986 bis 2004 leitete Ada Yonath eine der Max-Planck-Forschungsgruppen für Strukturelle Molekularbiologie am Deutschen Elektronen-Synchrotron (DESY) in Hamburg. Sämtliche Kristalle für die dortigen Untersuchungen wurden weiterhin in der Kristallografiegruppe der Abteilung Wittmann in Berlin hergestellt. Nach 1990 wurde die Berliner Gruppe von Francois Franceschi übernommen, der jetzt am National Institute of Health (NIH) in Bethesda, USA, tätig ist.

Nach dem Erfolg der ersten Ribosomenkristalle dauerte es noch 15 Jahre, bis verwertbare und gut streuende Ribosomenkristalle gewonnen werden konnten. Bedeutende technologische Verbesserungen ebneten den Weg zu zufriedenstellenden Beugungsmustern, fünf Jahre nach dem vorzeitigen Tod Wittmanns, der 1990 einer heimtückischen Krankheit erlag. Er hätte mit Stolz gesehen, wie Ada Yonath zusammen mit Venki Ramakrishnan und Tom Steitz den Nobelpreis für die fantastische Leistung erhielt, die atomare Struktur des Ribosoms aufgeklärt zu haben.<sup>30</sup> Wittmanns Arbeit war gekennzeichnet durch seinen Mut,

schwierige Probleme anzugehen und seine Fähigkeit, Ziele zu definieren, die zu seiner Zeit fast unmöglich zu erreichen schienen. Darüber hinaus bewies er ein außergewöhnliches Talent, eine wissenschaftliche Abteilung zu organisieren und ihre wissenschaftlichen Leistungen mit Blick auf die Ribosomenforschung zu optimieren. Die Ära der Ribosomenforschung am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik endete 2013, als die Gruppe von Knud Nierhaus als letzter Mohikaner der Wittmann-Ära das Institut verließ und eine neue Heimstätte an der Charité in Berlin fand.

#### Danksagung

Ich danke Frau Dr. Brigitte Wittmann und Dr. John Achenbach, Noxxon Berlin, für hilfreiche Diskussionen.

- 
- \* Dieser Beitrag beruht auf Teilen einer früheren Veröffentlichung (Nierhaus, 2009).
  - 1 Watson, J.D. & Crick, F.H.C. »A structure for deoxyribose nucleic acid.« *Nature* 171, 737–738 (1953).
  - 2 Jacob, F. & Monod, J. »Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins.« *J. Mol. Biol.* 5, 318–356 (1961).
  - 3 Rheinberger, H.-J. »A history of protein biosynthesis and ribosome research.« Nierhaus, K.H., Wilson, D.N. (Hg.), *Protein Synthesis and Ribosome Structure*. Wiley-VHC, Weinheim, 15 (2004).
  - 4 Roberts, R.R. »Introduction.« Roberts, R.R. (Hg.) *Microsomal Particles and Protein Synthesis*. Pergamon Press, New York, vii–viii (1958).
  - 5 Wittmann, H.G. »Ansätze zur Entschlüsselung des genetischen Codes.« *Naturwissenschaften* 48, 729–734 (1961).
  - 6 Wittmann, H.G. »Proteinuntersuchungen an Mutanten des Takakmosaikvirus als Beitrag zum Problem des genetischen Codes.« *Z. Vererbungsl.* 93, 491–530 (1962).
  - 7 Matthaei, J.H., Jones, O.W., Martin, R.G. & Nirenberg, M.W. »Characteristics and composition of RNA coding units.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48, 666–677 (1962).
  - 8 Speyer, J.F., Lengyel, P., Basilio, C. & Ochoa, S. »Synthetic polynucleotides and the amino acid code, IV.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48
  - 9 Traub, P. & Nomura, M. »Reconstitution of functionally active 50S ribosomal particles from RNA and proteins.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59, 777–784 (1968).

►

- 10 Gourse, R.L., Sharrock, R.A. & Nomura, M. »Control of ribosome synthesis in *Escherichia coli*.« Hardesty, B., Kramer G. (Hg.), *Springer Series in Molecular Biology: Structure, Function and Genetics of Ribosomes*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 766–788 (1986).
- 11 Nomura, M. »Switching from prokaryotic molecular biology to eukaryotic molecular biology.« *J. Biol. Chem.* 284, 9625–9635 (2009).
- 12 Kaltschmidt, E., Rudloff, V., Janda, H.-G., Cech, M., Nierhaus, K. & Wittmann, H.G. »Ribosomal proteins XI. Isolation of proteins from 70S ribosomes of *E. coli*.« *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 352, 1545–1552 (1971).
- 13 Kimura, M., Foulaki, K., Subramanian, A.-R. & Wittmann-Liebold, B. »Primary structure of *E. coli* ribosomal protein S1 and features of its functional domains.« *Eur. J. Biochem.* 123, 37–53 (1982).
- 14 Giri, L., Hill, W.E., Wittmann, H.G. & Wittmann-Liebold, B. »Ribosomal proteins: their structure and spatial arrangement in prokaryotic ribosomes.« *Adv. Protein. Chem.* 36, 1–78 (1984).
- 15 Kaltschmidt, E. & Wittmann, H.G. »Ribosomal proteins XII. Number of proteins in small and large subunits of *Escherichia coli* as determined by two-dimensional gel electrophoresis.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 67, 1276–1282 (1970).
- 16 For example, Liljas, A., Moore, P.B. & Yusupov, M. »A suggestion for a uniform set of names for ribosomal proteins from eukaryotic species.« <http://www.elsevierblogs.com/currentcomments/?p=686>, 1–4 (2012).
- 17 Stöffler-Meilicke, M. & Stöffler, G. »Topography of the ribosomal proteins from *Escherichia coli* within the intact subunits as determined by immunoelectron microscopy and protein-protein cross-linking.« Hill, W.E., Dahlberg, A., Garrett, R.A., Moore, P.B., Schlessinger, D. & Warner, J.R. (Hg.) *The ribosome structure, function and evolution*, American Society for Microbiology, Washington DC, 123–133 (1990).
- 18 Brimacombe, R. »The emerging three dimensional structure and function of 16S ribosomal RNA.« *Biochemistry* 27, 4207–4215 (1988).
- 19 For review see Wittmann, H.G. Structure of ribosomes. Hardesty, B., Kramer G. (Hg.), *Springer Series in Molecular Biology: Structure, Function and Genetics of Ribosomes*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1–26 (1986).
- 20 Isono, K., Krauss, J. & Hirota, Y. »Isolation and characterization of temperature-sensitive mutants of *Escherichia coli* with altered ribosomal proteins.« *Mol. Gen. Genet.* 149, 297–302 (1976).
- 21 Dabbs, E.R. & Wittmann, H.G. »A strain of *Escherichia coli* which gives rise to mutations in a large number of ribosomal proteins.« *Mol. Gen. Genet.* 149, 305–309 (1976).
- 22 Herold, M. & Nierhaus, K.H. »Incorporation of six additional proteins to complete the assembly map of the 50S subunit from *Escherichia coli* ribosomes.« *J. Biol. Chem.* 262, 8826–8833 (1987).
- 23 Nierhaus, K.H. & Dohme, F. »Total reconstitution of functionally active 50S ribosomal subunits from *E. coli*.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 4715–4717 (1974).
- 24 Subramanian, A.R. »Molecular Genetics of Chloroplast Ribosomal Proteins.« *Trends Biochem. Sci.* 18, 177–181 (1993).
- 25 Gualerzi, C.O. & Pon, C.L. »Initiation of messenger-RNA translation in prokaryotes.« *Biochemistry* 29, 5881–5889 (1990).
- 26 Rheinberger, H.-J., Sternbach, H. & Nierhaus, K.H. »Three tRNA binding sites on *Escherichia coli* ribosomes.« *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 5310–5314 (1981).
- 27 For review see Wilson, D.N. & Nierhaus, K.H. »The E-site story: the importance of maintaining two tRNAs on the ribosome during protein synthesis.« *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2725–2737 (2006).
- 28 Yonath, A., Leonard, K.R. & Wittmann, H.G. »A tunnel in the large ribosomal subunit revealed by three-dimensional image reconstruction.« *Science* 236, 815–816 (1987).
- 29 Yonath, A., Müssig, J., Tesche, B., Lorenz, S., Erdmann, V.A. & Wittmann, H.G. »Crystallization of the large ribosomal subunits from *Bacillus stearothermophilus*.« *Biochem. Int.* 1, 428–435 (1980).
- 30 For review see Nierhaus, K.H. »Nobel Prize for the elucidation of ribosome structure and insight into the translation mechanism.« *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48, 9225–9228 (2009).
- 31 Stöffler-Meilicke, M. & Stöffler, G. »The topography of ribosomal proteins on the surface of the 50S subunit of *Escherichia coli*.« *Biochimie* 69, 1049–1064 (1987).
- 32 Yamamoto, H., Qin, Y., Achenbach, J., Li, C., Kijek, J., Spahn C.M.T. & Nierhaus, K.H. »EF-G and EF4: translocation and back-translocation on the bacterial ribosome.« *Nature Reviews Microbiology* 12, 89–100 (2014).



↑ Kristalle der 50S-Untereinheit der Ribosomen des Bakteriums *Deinococcus radiodurans*

↓ Zentrifugenparade des MPIMG um 1980, damals die größte Ansammlung von Zonalzentrifugen in Europa zum Isolieren von Ribosomen

NACHGEFRAGT BEI:

## TOMAS PIELER

Wann waren Sie am MPIMG? 1980 als Diplomand in der Abteilung Wittmann, AG Erdmann, und von 1988 bis 1992 als Leiter einer Selbständigen Arbeitsgruppe.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

In der Zeit als Diplomand mit der Sekundär- und Tertiärstruktur von 5S ribosomaler RNA, als SAG-Leiter mit der Transkriptionsregulation 5S ribosomale RNA-kodierender Gene, Struktur- und Funktionsbeziehungen des RNA- und DNA-bindenden Zinkfinger Proteins TFIIIA, dem Kern-Zytoplasma Transport von 5S ribosomaler RNA in *Xenopus* Oozyten und mit der Funktion anderer Zinkfinger Proteine in der Embryonalentwicklung von *Xenopus laevis*.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Außer mit ehemaligen Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe pflege ich eher lose Kontakte mit den anderen SAG-Leitern aus meiner Zeit am MPIMG und ehemaligen Mitarbeitern der Abteilung Wittmann,

so wie sie sich über unsere wissenschaftlichen Aktivitäten ergeben, sowie mit Reinhard Lührmann, der inzwischen auch in Göttingen tätig ist.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Das Sommerfest der SAGs in 1988!

Was hat Ihnen am besten gefallen? Die fünf Jahre SAG waren eine besonders privilegierte Zeit: exzellentes wissenschaftliches Umfeld, perfekte Unterstützung durch die Verwaltung und absolute Konzentration auf die Forschung. Der universitäre Alltag ist doch ein anderer.

Was hat Sie gestört? Dass die fünf privilegierten Jahre SAG am MPIMG so schnell vorüber gegangen sind.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Seit 1992 Professor und Leiter der Abteilung Entwicklungs-biochemie an der Universität Göttingen // 2003 bis 2009 Geschäftsführender Direktor des Göttinger Zentrums für Molekulare Biowissenschaften (GZMB) // 2004 bis 2011 Geschäftsführender Direktor des Zentrums Biochemie an der Medizinischen Fakultät // seit 2009 Forschungsdekan an der Medizinischen Fakultät.



TOMAS PIELER  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## ALBRECHT BINDEREIF

Wann waren Sie am MPIMG? September 1988 bis August 1994.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt? mRNA-Spleißen: Mechanismen, Faktoren, Regulation im Humansystem und bei Trypanosomen.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, mit ehemaligen Kolleginnen und Kollegen, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Laborräume in der Harnackstraße; Verwaltung und Werkstatt; mein Kollege und Labornachbar Claus Scheidereit; Herr Schuster, der administrativ für die OWL-Gruppen verantwortlich war.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Wissenschaftliche Freiheit; genug Zeit, um über Projekte nachzudenken; Großzügigkeit in Ausstattung, Haushalt und Personal; keine Lehrverpflichtung – alles Punkte, die ich erst später, im Vergleich zur Arbeit an der Uni schätzen lernte.

Was hat Sie gestört? Relativ wenig Interaktionen und wissenschaftliche Kontakte innerhalb des Instituts; keine Flexibilität seitens der MPG, was die maximale Vertragsdauer von sechs Jahren damals betraf.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Heisenberg-Stipendium bis April 1999 am Institut für Biochemie, Humboldt-Universität/Charité, Berlin. Seit Mai 1999 bin ich Professor (C5) für Biochemie, am Fachbereich Biologie und Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen.



ALBRECHT BINDEREIF  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

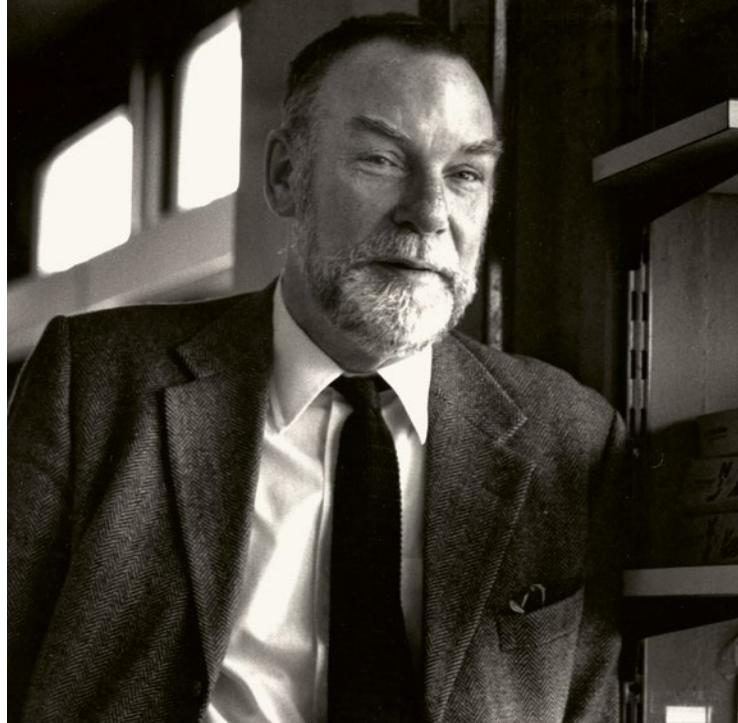
»Ich hätte mir gar nichts  
anderes vorstellen können.«

---

**THOMAS A. TRAUTNER**

*Direktor em. am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin*

im Interview mit **RALF HAHN**



*Sie wurden 1932 in Göttingen geboren; können Sie mir etwas zu Ihrem elterlichen Umfeld sagen?*

Ich bin als einziges Kind in Göttingen, Hannover und Osterode am Harz in einer liberalen, strikt anti-nationalsozialistischen Familie aufgewachsen, die einen großen internationalen Freundeskreis hatte. Mein Vater wurde 1939 zur Wehrmacht eingezogen. Er kam 1954 nach Krieg und neun Jahren in sowjetischer Kriegsgefangenschaft nach Deutschland zurück. Kriegsbedingt siedelten meine Mutter und ich 1942 von Hannover nach Osterode um. Dort habe ich 1950 das Abitur bestanden, im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Biologie in Münster.

*Wie hat sich Ihr Interesse für die Naturwissenschaften entwickelt?*

Weniger durch die Schule. Unser Schulunterricht war hinsichtlich der Biologie sehr konservativ und durch das Schlagwort »Naturkunde« markiert. Ich habe begonnen, mich dafür zu interessieren durch Literatur. Es gab damals einige Bücher in Deutschland, die im Grenzbereich Biologie/Physik angesiedelt waren, zum Beispiel von dem Physiker Pascual Jordan oder von [Ludwig von] Bertalanffy. Daneben habe ich eine moderne naturwissenschaftliche Zeitschrift, den ORION, gelesen, die es damals gab. Ein intensives Interesse bekam ich durch meinen Vetter und späteren Doktorvater, Carsten Bresch, der später den Lehrstuhl für Genetik in Freiburg inne hatte.

*Sie studierten dann ab 1950 in Münster und ab 1951 in Göttingen?*

Die Zoologie in Göttingen war sehr interessant, weil sie durch Alfred Kühn und Karl Henke genetisch orientiert war. Göttingen hatte außerdem die Besonderheit, dass hier damals der einzige Lehrstuhl für Mikrobiologie in Deutschland war.

*Sie sind 1953 mit einem der frühesten Fulbright-Stipendien in die USA gegangen. Wonach haben Sie den Ort, an den Sie in den USA gingen, ausgesucht?*

Der wurde für mich ausgesucht. Man gab bei der Bewerbung um das Fulbright-Stipendium ein Profil mit wissenschaftlichen Interessen an und ich hatte aufgeschrieben: Biochemie, Mikrobiologie, Virologie. Dann haben sie mich an die University of Illinois in Urbana geschickt. Die Universität hatte als landwirtschaftliche Universität angefangen, ist dann sehr gewachsen und hatte eine ganz fabelhafte Biochemie, Mikrobiologie und Genetik mit I.C. Gunsalus, Rose, Carter und Sol Spiegelman. Mein wichtigster Mentor war Salvador Luria [1912–1991, Nobelpreis 1969], ein vom Faschismus verfolgter Jude aus Italien.

---

◀ Thomas A. Trautner,  
1985

*Als Sie dann wieder nach Göttingen zurück kamen ...*

... habe ich weiter studiert und dann bekam ich im Max-Planck-Institut für physikalische Chemie, das von [Karl-Friedrich] Bonhoeffer geleitet wurde, bei Bresch einen Platz als Doktorand.

*Ihre Doktorarbeit, was war das genau?*

Als ich mit meiner Doktorarbeit begann, war man mit genetischen Konzepten, die aus der klassischen Genetik stammten, vertraut. Dagegen war das Verständnis der Biochemie des genetischen Materials, das ja gerade erst als DNA identifiziert worden war, erst in den Anfängen. Hieraus ergab sich der Ansatz, aus dem genetischen Verhalten von Mikroorganismen wie zum Beispiel Bakteriophagen Aufschlüsse zum molekularen Verhalten und Potential des genetischen Materials zu gewinnen.

Als Beitrag hierzu habe ich in meiner Doktorarbeit Kreuzungen mit Bakteriophagen in bestimmten Konfigurationen durchgeführt, um Informationen über den molekularen Mechanismus der genetischen Rekombination zu erlangen. Bei solchen Kreuzungen entstanden mit geringer Häufigkeit Phagen, die beide elterliche Allele eines in der Kreuzung verwendeten Gens trugen (»Heterozygoten«). Die genetische Analyse dieser Phagen führte zu dem Schluss, dass als Zwischenprodukt genetischer Rekombination DNA-Moleküle auftreten mussten, in denen komplementäre Stränge verschiedener elterlicher Herkunft miteinander gepaart waren. Diese genetische Interpretation konnte später durch biochemische Analyse verifiziert werden.

*Das klingt nach einem sehr anspruchsvollen Thema.*

Ja, das war es auch. Die Ausgangsposition für diese Doktorarbeit war die Kenntnis der Doppelhelix-Struktur der DNA, die damals gerade veröffentlicht worden war.

*Nach Ihrer Promotion waren Sie zwei Jahre in Köln in der Abteilung für Mikrobiologie des Instituts für Botanik und wechselten dann als Postdoc zu Arthur Kornberg in die USA. Wie kam es dazu?*

Ich hatte mich in Köln mit Arbeiten über DNA beschäftigt und diese nur durch die Optik der Bakteriophagen-genetik gesehen. Jetzt wollte ich die DNA mal »in die Hand« nehmen. Kornberg schien mir dafür die beste Stelle zu sein. Ich habe ihm also geschrieben, ob er mich nimmt. Kornberg war damals noch in St. Louis und hatte noch keinen Nobelpreis.

*Und er hat einfach ja gesagt?*

So einfach war das nicht. Er antwortete, er habe noch nie jemanden mit meinem Hintergrund als Biologe in seinem Institut gehabt und es wäre für ihn eine neue Sache. Er würde mich aber nehmen, wenn ich ein Stipendium bekäme. Tatsächlich bewilligte die Forschungsgemeinschaft mir dann ein Stipendium, um für ein Jahr als Postdoc zu ihm zu gehen.

Ich war damals der erste Deutsche, der überhaupt ins Kornbergsche Labor kam. Einer der stärksten Eindrücke für mich war die Aufnahme in dem Kornbergschen Institut. Ein großer Teil der Wissenschaftler, die dort arbeiteten, war jüdisch. Hierzu gehörte auch Morton Swartz, mit dem ich ein ganzes Jahr zusammen gearbeitet habe. Mort war amerikanischer Postdoc. Er war Infektiologe am Massachusetts General Hospital und verbrachte sein Sabbatical in Stanford. Gemeinsam mit ihm sind auch meine Publikationen aus der Stanford-Zeit entstanden. Ich war oft bei den Swartzes eingeladen. Morts Frau, Cesia, stammte aus Polen und hatte die Verfolgungen dort überlebt. Sie trug immer noch die Nummer auf ihrem Arm, die ihr als Kind in einem KZ eintätowiert worden war. Wir haben damals sehr offen über die Nazizeit gesprochen. Man muss sich vor Augen halten, dass ja zu dieser Zeit die Katastrophe, die Deutschland angerichtet hatte, erst wenige Jahre zurück lag. Für mich ist die Aufnahme in die Kornbergsche Gruppe, deren Toleranz durch Kornberg geprägt war, einer der wichtigsten Lebenseindrücke.

Wir haben alle sehr hart gearbeitet. Das wurde erwartet. Ich habe alle biochemischen Kenntnisse und Techniken um DNA, die ich später verwenden konnte, bei Kornberg gelernt. Dazu kamen die bereichernden Diskussionen mit anderen Mitarbeitern in Kornbergs Institut wie zum Beispiel Paul Berg, Dale Kaiser oder Buzz Baldwin. Neben unserem Institut für Biochemie lag die Genetik. Hier waren Josh und Esther Lederberg und Mitarbeiter von ihnen Gesprächspartner, mit denen sich ebenfalls ein wissenschaftlicher und freundschaftlicher Kontakt entwickelte.

Ich sollte noch eines zum Kornbergschen Institut sagen. Neben der menschlichen und wissenschaftlichen Qualität habe ich nie ein Institut gesehen, das so gut organisiert war. Das war einfach fabelhaft. Auch diese Erfahrungen kamen mir hier in Berlin zugute. Die Leute hatten hohe Grants

[Drittmittel] und da galt die Regel: alles Geld kommt in einen Pool. Und dann war es auch die Stärke des Kornbergschen Labors, dass verschiedene Arbeitsgruppen jeweils immer bestimmte Sachen für alle anderen Arbeitsgruppen mit produzierten, Technisches oder Chemikalien, die alle irgendwie brauchten.

*Nach dieser Zeit in Kalifornien gingen Sie wieder nach Köln an das neue Institut für Genetik, das aus der Botanik entstanden war, mit Max Delbrück als Direktor. Diese Jahre dort, welche Erinnerungen haben Sie daran?*

Gute Erinnerungen. Ich konnte zum ersten Mal Studenten haben und konnte meine eigene Gruppe leiten. Ich hatte Postdocs und habe dann im Anschluss an die Erfahrung von Stanford angefangen, über Transformation und Transfektion zu arbeiten. Mit dem damals ungewöhnlichen Organismus *Bacillus subtilis* habe ich zum ersten Mal Infektionen mit isolierter Phagen-DNA durchgeführt und für diesen Prozess den Begriff »Transfektion« eingeführt. Das war eine sehr, sehr effektive und sehr gute Zeit. In dieser Zeit ergaben sich enge wissenschaftliche und freundschaftliche Beziehungen mit Peter Starlinger, Rudolf Hausmann und Rainer Hertel.

*Sie haben sich dann 1963 habilitiert.*

Ja, bei Delbrück mit einer kumulativen Habilitation aus der DNA-Biochemie.

*Direkt danach gingen Sie wieder in die USA. Wie kamen Sie zu dieser assistant professorship in Berkeley?*

In der Stanfordzeit hatten wir natürlich wirklich aufregende Sachen produziert und ich bin damals von Stanford aus auch sehr viel eingeladen worden, um Vorträge zu halten. Das habe ich auch in Berkeley getan. Außerdem wohnte und arbeitete in Berkeley jemand, den wir auch an dieses Institut berufen hatten, ein emigrierter Deutscher, Gunther Stent. Stent war full professor in Berkeley und ich glaube, auf ihn geht, kombiniert mit dem, was mein Hintergrund war in der Genetik und der Biochemie bei Kornberg, der Vorschlag zurück, mich als assistant professor nach Berkeley zu berufen.

*Nun sind Sie wieder in Kalifornien, wo Sie sich ja vermutlich auch nicht unwohl gefühlt haben?*

Nein, aber da hat mir dann doch meine Naivität etwas geschadet, denn ich hatte die ganzen positiven Erfahrungen aus dem Kornberg-Institut einfach auf ganz Amerika extrapoliert. Und ich dachte, das Institut in Berkeley wird genau so sein wie das Institut in Stanford.

Das Problem war aber, dass die finanzielle Großzügigkeit von Stanford keinesfalls für Berkeley als staatliche Universität galt. Auch die personelle

---

*»Man darf nicht glauben, dass Provisorien unbedingt wissenschaftshemmend sind. Das verlangt eine Nähe und einen Kontakt und eine Rücksichtnahme, die positiv prägend ist.«*

Struktur des Instituts war keineswegs so erfreulich wie in Stanford. Aber es war eben Kalifornien und wir haben im persönlichen Bereich doch eine sehr gute Zeit gehabt. Während meines Stanford-Stipendiums war meine Frau in Deutschland geblieben und hatte ihr Staatsexamen gemacht und in Berkeley waren wir alle zusammen. Wissenschaftlich war es leider eine etwas unbefriedigende, unproduktive Zeit. Aber das kommt eben auch vor.

*Dann werden Sie sich über den Ruf aus Deutschland sehr gefreut haben, vermute ich?*

Ja, zumal Peter Starlinger und ich beide einen Ruf ans Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin bekamen. Die Möglichkeit, bei der Max-Planck-Gesellschaft zu arbeiten und das Entgegenkommen der Gesellschaft an mich hat uns damals bewogen zurückzukehren. Außerdem gab es das Problem, dass meine Frau als Ärztin in den USA nicht arbeiten konnte, ohne alle ihre Examina und Staatsexamina, die sie in Deutschland bestanden hatte, noch einmal zu wiederholen. Das war ein Negativum unseres Lebens dort, dass sie nicht arbeiten konnte. Dann hatten wir gute Freunde in Berlin. Ich wollte immer nach Berlin, wenn zurück nach Deutschland, dann nach Berlin ... Ich wäre gerne mit Starlinger zusammen nach Berlin gekommen. Aber Starlinger war auf das Kölner Institut fixiert.

*Dem damaligen Präsidenten der MPG, Adolf Butenandt, schien dieses Institut auch besonders wichtig gewesen zu sein, was sich zum Beispiel in der einmaligen Personalausstattung zeigte. Hatten Sie direkten, persönlichen Kontakt zu ihm?*

Natürlich, wenn auch nicht mit der Intensität, wie sie zum Beispiel mit den nachfolgenden Präsidenten bestand. Ein entscheidender Gesichtspunkt für Butenandt war sicherlich die Tatsache, dass die Thematik unseres Instituts seinen eigenen wissenschaftlichen Interessen sehr nahe war.

*Als Sie nach Berlin übersiedelt sind, konnten Sie ja noch nicht in den schönen Neubau einziehen. Es gab erst mal einige Jahre ein Provisorium und ich habe mich gefragt, wie schlimm das war?*

Es war gar nicht schlimm. Provisorien sind fast immer Stellen für produktive Wissenschaft. Wir fingen in dem ehemaligen Entomologischen Institut in der Ehrenbergstraße an zu arbeiten, Wittmann in der ehemaligen Villa des Generalsekretärs [Friedrich Glum], Schuster auch im Entomologiegebäude. Ich hatte sehr gute Mitarbeiter und wir haben eine ganz produktive und schöne Zeit gehabt in dem Provisorium. Man darf nicht glauben, dass Provisorien unbedingt wissenschaftshemmend sind. Das verlangt eine Nähe und einen Kontakt und eine Rücksichtnahme, die positiv prägend ist.

*Was waren damals Ihre Hauptarbeitsgebiete?*

Wir hatten in Köln zeigen können, dass man isolierte DNA von Bakteriophagen in transformations-kompetente Zellen von *Bacillus subtilis* einbringen kann. Diese DNA manifestiert sich durch eine Produktion in solchen Zellen von intakten Bakteriophagen. Wir haben damals dieses Phänomen als »Transfektion« bezeichnet. Mit Hilfe der Transfektion haben wir ein zuerst aus der Pilzgenetik bekanntes genetisches Phänomen untersucht: die Genkonversion. Dieses ist ein molekularer Prozess, durch den Regionen verschiedener genetischer Information in den beiden Strängen eines DNA-Moleküls, wie sie bei der Rekombination entstehen können, eliminiert werden. Christof Spatz und ich haben nun mit der DNA, deren Stränge getrennt werden konnten, und unter Verwendung von Mutationen DNA-Moleküle hergestellt, die in mehreren Regionen in den beiden Strängen genetisch verschieden waren. Transfektion mit diesen Molekülen und Untersuchung der entstehenden Phagennachkommen zeigte, dass Genkonversion in diesem System stattfand und erlaubte die Analyse der Gesetzmässigkeiten des Prozesses.

*Sie sind dann auch zum Honorarprofessor an der FU Berlin ernannt worden. Haben Sie viele Vorlesungen gehalten?*

Nein, in Berlin nicht viele. Ich habe aber hier eine große Zahl von Diplom- und Doktorarbeiten betreut. In Berkeley war ich zu einer intensiven Lehrtätigkeit verpflichtet. Daneben war ich in Köln und im Rahmen des EMBO-Kursprogramms an Kursen für Wissenschaftler mit abgeschlossener Ausbildung beteiligt.

*1971 sind Sie in den Neubau gezogen. Wie ging es dort weiter?*

Was der Umzug in das neue Institut ermöglicht hat, war die Ausweitung des wissenschaftlichen und technischen Personals. Das Institut hatte bei der Gründung eine unglaublich gute Personalausstattung erhalten. Ich habe dadurch Mitarbeiter in Berlin gewinnen können, die ich normalerweise im

Provisorium nicht hätte haben können, auch wenn sie der Hauptrichtung, die durch mich definiert war, nicht wirklich entsprachen. Ich habe mit dem Neubau Arbeitsgruppen einrichten können, die mir thematisch nah waren. Und so ist hier ein ganzes Spektrum von Arbeitsgruppen entstanden, die alle ungeheuer erfolgreich waren. Die sind alle wegberufen worden.

Meine Philosophie für meine Abteilung unterschied sich von der Sichtweise Wittmanns, den ich sehr bewundere. Er hat konsequent nur ein Thema bearbeitet und hat hier nach Bezug des Neubaus eine große Abteilung aufgebaut, die ausschließlich die Frage nach der Struktur und Funktionsweise des Ribosoms untersuchte. Mein eigenes wissenschaftliches Thema wäre viel zu klein gewesen, um eine ganze »Armee« von Wissenschaftlern mit dieser Frage zu beschäftigen.

*1990 sind Sie Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft geworden.*

*Wie ist es dazu gekommen?*

Interesse an Wissenschaftspolitik habe ich eigentlich immer gehabt. Das schlägt sich in den vielen Kommissionen nieder, sowohl für die Wissenschaft in Berlin, in der MPG wie im Wissenschafts-Establishment der Republik und des Auslandes, in denen ich tätig war. Die Frage der Vizepräsidentschaft ist erst im Zusammenhang mit dem Wechsel der Präsidentschaft von Heinz Staab zu Hans Zacher aufgetaucht. Die beiden gleichzeitig mit mir von Herrn Zacher berufenen Vizepräsidenten, Professor [Herbert] Walther und Professor [Franz E.] Weinert, stammten aus dem Münchner Umfeld. Vielleicht gab es deshalb den Wunsch, auch jemanden von außerhalb zu haben. In der tatsächlichen Zusammenarbeit ergab sich sehr schnell ein sehr harmonisches Arbeitsverhältnis im Kreis von Präsident und Vizepräsidenten. Herr Zacher und ich sind jetzt sehr freundschaftlich verbunden und die Zeit hat gezeigt, dass das lokale Element für die Wahl keineswegs ausschlaggebend war.

*Haben Sie sich, als Sie das Amt antraten, etwas vorgenommen,*

*das Sie erreichen wollten?*

Nein, die große Politik der MPG wird durch ihren Präsidenten bestimmt, aber mir war klar, dass zunächst im Zuge von Emeritierungen viele Entscheidungen zu treffen waren, die meinen Sachverstand erforderten. Nicht abzusehen waren damals natürlich die Probleme um die Wiedervereinigung.

*Wenn Sie auf diese sechs Jahre als Vizepräsident zurückdenken,*

*worüber freuen Sie sich dann am meisten, was Sie bewirkt haben?*

Über die Neugründungen unserer Sektion im Zuge der Wiedervereinigung, die mir nahe waren. Da ist einmal die Gründung der Infektionsbiologie, die auf meine Idee zurückgeht. Dann die Neugründung der kognitiven Anthropologie in Leipzig. Da war der Anknüpfungspunkt [Svante] Pääbo, den ich

schon als Nachfolger in dem Seewiesenschen Bereich vorgeschlagen hatte. Schließlich die Gestaltung der Nachfolge der ersten Generation in diesem Institut mit dem Thema »molekulare Humangenetik«.

*Es schien ja damals größere Diskussionen gegeben zu haben, über die Neuausrichtung Ihres Institutes in diese Richtung. Ab Ende der 80er Jahre schon vermute ich, oder?*

Es hat wie üblich Kommissionen zur Gestaltung der Nachfolge gegeben. Zum Beispiel gab es eine Idee, hier in unserer Nachfolge als zweite Generation eine Zellbiologie aufzubauen. Ich wollte hier in unserer Nachfolge die Infektionsbiologie etablieren, fand aber damals nicht die Zustimmung der Beteiligten.

Erst mit der Wiedervereinigung war die Gründung des Instituts für Infektionsbiologie in Berlin (Ost) als Neugründung in den Neuen Bundesländern möglich. Die letztlich erfolgte Lösung »molekulare Humangenetik« hier in unserem Institut, das war schon eine schwierige Geburt, denn die Humangenetik ist ja doch ein Fach, das in Deutschland sehr belastet ist.

*Gegen das Thema Humangenetik – Genomforschung schien es damals, so hatte ich den Eindruck, auch ziemliche Widerstände zu geben. Wo saßen die?*

Die Widerstände saßen durchaus im Politischen. Kann und darf die MPG, die ja die Nachfolgeorganisation der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft ist, die mit dem »KWI für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik« theoretischer Träger der nationalsozialistischen Rassenpolitik war, wieder auf dem Gebiet der Humangenetik tätig werden? Ich habe immer vehement vertreten, dass sie es MUSS! Man wird der Schande der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in diesem Bereich nicht dadurch gerecht, dass man Abstinenz von dem Fach übt. Wir mussten auch für unsere jungen heranwachsenden Wissenschaftler wieder eine Humangenetik anbieten. Es ist ein gigantisches und unglaublich wichtiges Feld. Hinsichtlich der Diagnose lief die Humangenetik ja sehr gut. Die humangenetisch tätigen Krankenhäuser und Institute in Deutschland haben hervorragende Arbeit geleistet. Aber das war nicht die molekulare Humangenetik, die wir hier haben wollten. Ich muss sagen, es gab eine ungeheure Unterstützung für mich durch den Berliner Humangenetiker Professor Karl Sperling von der Humboldt-Universität, der jetzt gerade emeritiert wurde. Ihm verdanke ich sehr viel bei der Gestaltung dieses Plans und ich bin froh, dass es so gelaufen ist.

*Wie stand die Spitze der MPG dazu?*

Bei Hans Zacher hatte ich volle Unterstützung. Ebenso bei seinem Nachfolger [Hubert] Markl, der diese Initiative gerade für den Standort Berlin

auch unterstützt und positiv bewertet hat. Markl hat mich sehr beeindruckt, als er als Präsident für die damalige Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft und die MPG die wenigen jüdischen Überlebenden aus der Nazizwillingsforschung nach Berlin eingeladen und sich für die Barbarei der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft offiziell entschuldigt hat. Man kann das Geschehene nicht zurückschrauben, aber ich habe die Gründung der molekularen Humangenetik in dem jetzigen Format immer auch als eine Verpflichtung verstanden, der Öffentlichkeit mitzuteilen, was Genetik für Unrecht schaffen kann. Ein Unrecht, das in der erlebten Dimension nicht zu übertreffen ist.

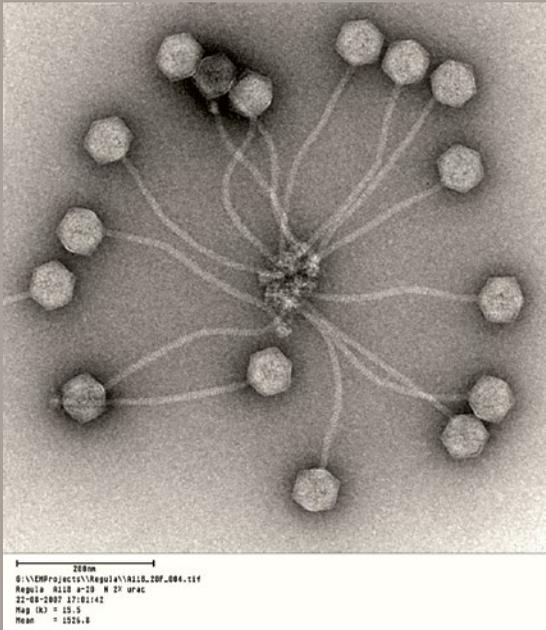
*Gab es mal irgendwann ein attraktives Angebot, das Sie gereizt hätte, das Institut vielleicht doch noch zu verlassen?*

Nein, nie. Ich habe wirklich die schönste Zeit, sowohl wissenschaftlich wie menschlich, an diesem Ort verbracht. Ich hätte mir gar nichts anderes vorstellen können.

*Wenn ich Sie jetzt nach Ihren wichtigsten wissenschaftlichen Leistungen frage, was würden Sie dann nennen?*

Ich weiß nicht, ob Sie das als wissenschaftliche Leistung rechnen. Einmal würde ich sagen, ich habe eine große Zahl an Schülern, Doktoranden und Habilitanden gehabt, von denen die meisten leitende Positionen in der Wissenschaft gefunden haben und hervorragende Arbeiten machen. Das betrifft sozusagen die Wirkung meiner Abteilung auf die Wissenschaft insgesamt. Was meine eigenen Arbeiten anbelangt, glaube ich, dass die Kombination von DNA und Genetik, wie sie in der Doktorarbeit über die Heterozygoten angefangen hat, ein Aspekt dieser wissenschaftlichen Leistung ist. Der zweite ist sicherlich die Aufklärung von Enzymstrukturen, der DNA-Methylierung als letzter Teil meiner Tätigkeit. Die DNA-Methylierung wurde ja ein ganz neues Fachgebiet in der Genetik, nämlich die Epigenetik. Nicht, dass das unmittelbar von hier ausgegangen ist, aber die Einsicht in die Wichtigkeit der Methylierung und die Dokumentation der Anfänge an den Enzymen, die wir untersucht haben, war schon eine schöne Arbeit. Dass es die Methylierung gibt, wusste man schon seit den ersten chemischen Analysen der DNA. Da war immer eine Base, deren Funktion man nicht verstanden hat, das Methylcytosin. Nach meiner Emeritierung sind epigenetische Arbeiten an vielen Stellen weitergeführt worden. Es konnte gezeigt werden, dass DNA-Methylierung eine entscheidende Rolle für die Regulation der Expression von Genen, zum Beispiel bei der Embryogenese spielt.

*Ich danke Ihnen ganz herzlich für das lange Gespräch.*



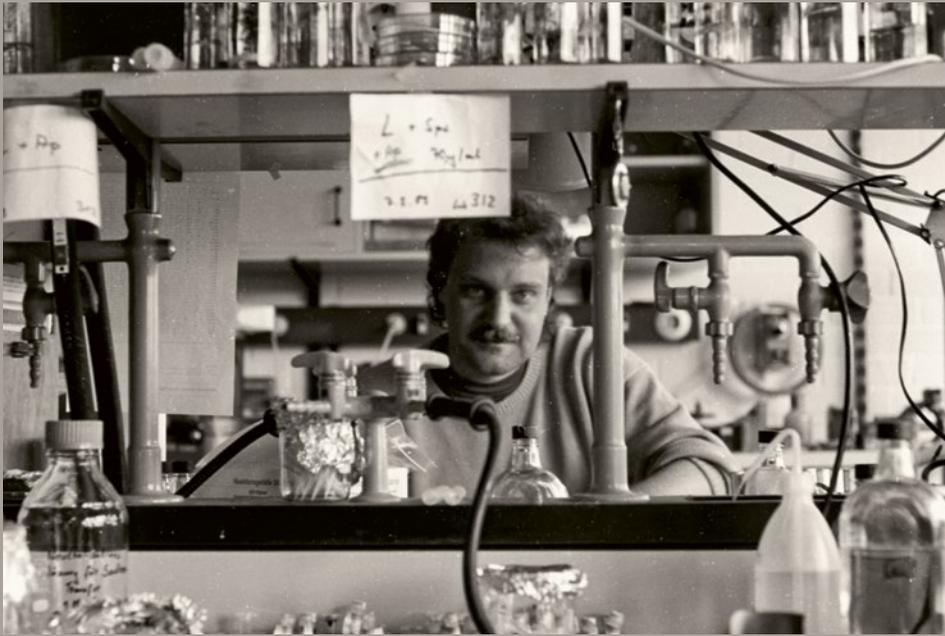
← Elektronenmikroskopische Aufnahme des Bacteriophagen A118, die Phagenschwänze wurden mithilfe eines Antikörpers gegen das Receptor Binding Protein miteinander verbunden

➤ Ein Mitarbeiter der Abteilung Trautner an seinem Arbeitsplatz

↳ Thomas A. Trautner mit einer technischen Assistentin im Labor, um 1980

↓ Mitarbeiter der Abteilung Trautner, Arbeitsgruppe Messer, in ihrem Labor, um 1980





NACHGEFRAGT BEI:

## CLAUS SCHEIDEREIT

**Wann waren Sie am MPIMG?** Ich kam im November 1988 von der Rockefeller Universität in New York ans MPIMG und blieb offiziell bis November 1994. Dann wechselte ich zum Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Der eigentliche Laborumzug fand allerdings erst im Frühjahr 1995 statt.

**Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?**

Ein Schwerpunkt unseres Labors war die Aufreinigung des [Transkriptionsfaktors] NF- $\kappa$ B, die molekulare Klonierung der Untereinheiten von NF- $\kappa$ B und die biochemische Analyse der Wechselwirkungen von Struktur und Funktion bei NF- $\kappa$ B und I $\kappa$ B-Molekülen. Andere Projekte beschäftigten sich mit der Charakterisierung von weiteren Gen-spezifischen Transkriptionsfaktoren, wobei *in vitro*-Transkriptionssysteme verwendet wurden. **Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit?** Ich treffe mich gelegentlich mit verschiedenen früheren Kollegen aus dem MPIMG.

**Was hat Ihnen am besten gefallen?** Insgesamt gesehen waren die Arbeitsbedingungen und die

Unterstützung von Seiten des Instituts exzellent. Professor Heinz Schuster war aktiv am Rekrutierungsprozess für die Nachwuchsgruppenleiter beteiligt. Später half er uns, so gut er konnte, wenn irgendwelche finanziellen oder institutionellen Dinge geklärt werden mussten. Die längste Zeit meines Aufenthalts am MPIMG überschneidet sich mit der Anwesenheit von Albrecht Bindereif und Tomas Pieler und ich habe die wissenschaftlichen und persönlichen Kontakte zwischen uns sehr genossen. Bezogen auf die Forschungsthemen waren unsere drei Gruppen sehr komplementär, sie erstreckten sich über Transkription, mRNA-Prozessierung und molekulare Entwicklungsgenetik. Dadurch gab es zahlreiche Interaktionen zwischen den Leuten in unseren Gruppen. Albrecht und ich hielten für einige Jahre unsere wöchentlichen Labormeitings gemeinsam ab und wir teilten uns ein Laborgebäude in der Harnackstraße.

**Wie war Ihr weiterer Werdegang?** Seit ich das MPIMG verlassen habe, setze ich meine Forschungsarbeiten am Max-Delbrück-Centrum in Berlin fort. Weiterhin wurde ich zum außerplanmäßigen Professor am Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin ernannt.



CLAUS SCHEIDEREIT  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## ADAM ANTEBI

Wann waren Sie am MPIMG? Von November 1997 bis Juni 2004.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Mit der Regulation der zeitlichen Abläufe von Entwicklungsprozessen und Langlebigkeit im Fadenwurm *C. elegans*.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, ich stehe immer noch in Kontakt mit vielen meiner ehemaligen Studenten, anderen Gruppenleitern des Otto-Warburg-Laboratoriums und den Direktoren.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Großartige Wissenschaft, fantastische Weihnachtsfeiern, wahre Freunde.

Es war eine der besten und aufregendsten Zeiten meines Lebens.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Meine eigenen wissenschaftlichen Pläne und Ideen zu entwickeln, mit den Menschen in meinem Labor und im Otto-Warburg-Labor zusammenzuarbeiten, meine Familie zu gründen (meine beiden Söhne sind waschechte Berliner) und in der aufregenden Stadt Berlin zu leben.

Was hat Sie gestört? Die Architektur war nicht ideal und bot keine guten Kommunikationsmöglichkeiten.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Ich bin einer der Gründungsdirektoren des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns in Köln.



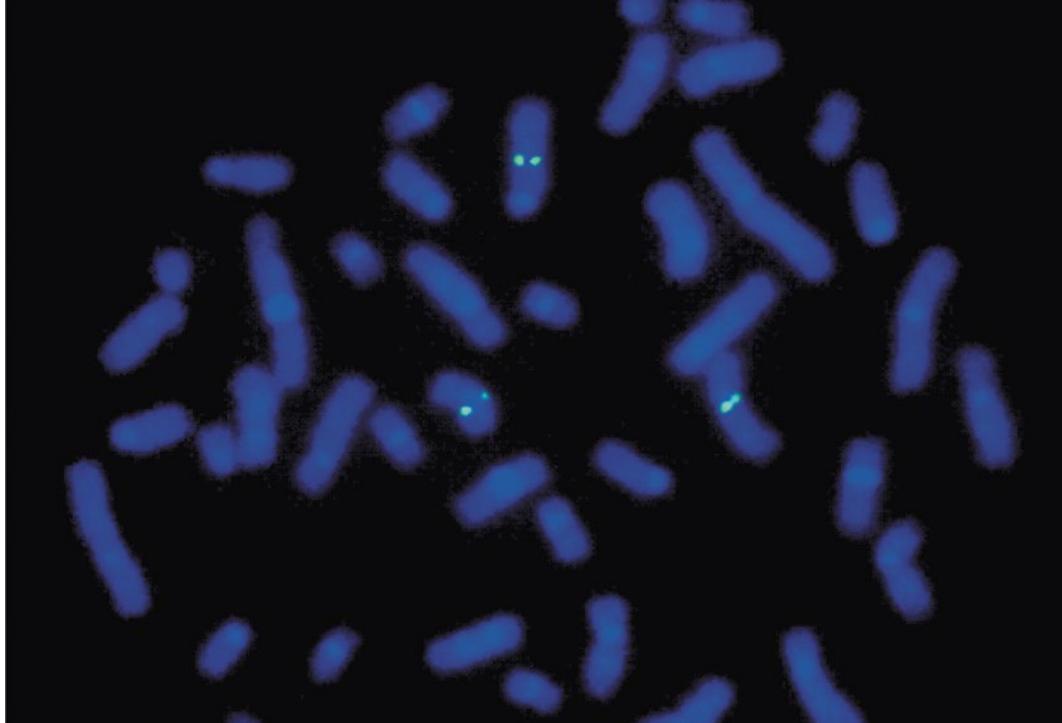
ADAM ANTEBI  
Ehemaliger Forschungsgruppenleiter  
(Selbständiger Arbeitsgruppenleiter, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

# 50 Jahre Max-Planck-Institut für molekulare Genetik – Die Wende zur Humangenetik

---

**KARL SPERLING**

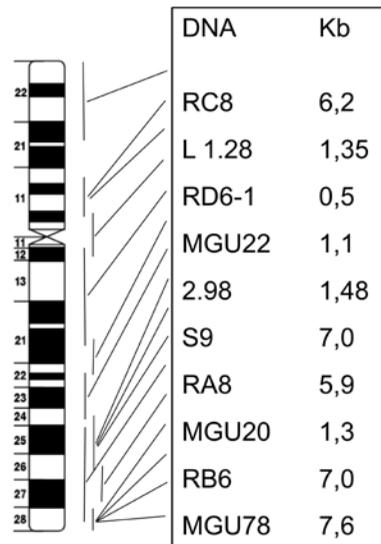
*Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin*



### **Die Zeit vor der Wende: Zur Situation der Humangenetik in Deutschland nach dem 2. Weltkrieg**

»DER SENAT BESCHLIESST, den Namen des Max-Planck-Instituts für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) zu ändern«. Dieser Beschluss der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) vom 6. Dezember 1963 hatte offensichtlich zum Ziel, den bisherigen Direktor des Instituts, den damals im In- und Ausland hoch angesehenen Hans Nachtsheim, zugleich Ordinarius für Allgemeine Biologie und Genetik an der Freien Universität Berlin, durch die Schließung seiner Abteilung nicht zu sehr zu brüskieren. Tatsächlich handelte es sich bei dem MPIMG um eine Neugründung, die wissenschaftlich wohl begründet war.<sup>1</sup> Zugleich bedeutete es aber auch eine nachdrückliche Distanzierung vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik (KWIA) in Berlin-Dahlem,<sup>2</sup> dessen Abteilung für experimentelle Erbpathologie Nachtsheim 1941 übernommen hatte und die als einzige nach dem Krieg weitergeführt worden war. Das KWIA hatte die sogenannte wissenschaftliche Rechtfertigung für die nationalsozialistische Rassenpolitik geliefert, wobei grundlegende ethische Regeln verletzt wurden, wie H. A. Staab, Präsident der Max-Planck Gesellschaft, 1986 feststellte.<sup>5</sup> Nicht zuletzt war es dieses schlimme »Erbe«, das die MPG nach dem Krieg für mehr als drei Jahrzehnte davon abgehalten hatte, sich auf dem Gebiet der Humangenetik zu engagieren.

Nachtsheim, zweifacher Ehrendoktor und Träger des Großen Verdienstkreuzes mit Stern, hat die Entwicklung der Genetik und Humangenetik in Deutschland wesentlich mitgeprägt. Nach dem Krieg hat er sich vehement dafür eingesetzt, die deutsche Genetik vor dem »Versiegen« zu bewahren. »Bei der großen wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung der Genetik muss unser Ziel sein zu erreichen, dass an allen deutschen Universitäten dieses Fachgebiet vertreten



◀ Chromosomen (blau) eines Patienten mit einer balancierten Chromosomentranslokation und dem bruchpunktüberspannenden genomischen Klon (grün), Darstellung der Chromosomen in der Metaphase

**Karte des menschlichen X-Chromosoms** Erstellt aus klonierten DNA-Sequenzen des X-Chromosoms in Somazellhybriden. Daten entnommen aus [6]

ist, und zwar in den naturwissenschaftlichen Fakultäten die allgemeine Genetik, in den medizinischen Fakultäten die Humangenetik.«<sup>4</sup> In diesem Sinne empfahl der Wissenschaftsrat 1960, dass jede medizinische Fakultät in der Bundesrepublik Deutschland einen Lehrstuhl für Humangenetik einrichten sollte. Dies war entscheidend für die Etablierung der Humangenetik als akademisches Fach in der Medizin. Als Folge der Empfehlung des Wissenschaftsrates wurde die Mehrzahl der humangenetischen Lehrstühle in den 60er und 70er Jahren in der Bundesrepublik eingerichtet, erst in den späten 70er und 80er Jahren auch in der DDR.<sup>5</sup> Es waren relativ kleine Institute, die verglichen mit den etablierten medizinischen Fächern wie Anatomie, Physiologie oder Biochemie nur minimal ausgestattet waren. Sie hatten jedoch wichtige Aufgaben im Bereich der genetischen Diagnostik und Beratung zu erfüllen.

Ende der siebziger Jahre kamen die ersten effizienten Methoden der DNA-Sequenzierung auf, später die Lokalisation von Genen mittels Kopplungsanalysen. Beispielhaft hierfür war das menschliche X-Chromosom aufgrund des besonderen Vererbungsmodus. Gestützt auf Somazellhybride mit X-chromosomalen Fragmenten konnte so 1984 eine erste Karte mit klonierten Sequenzen<sup>6</sup> erstellt und 1986 erstmals ein Gen mit Krankheitswert identifiziert werden – von einer Humangenetikerin aus Deutschland, die jedoch in den USA arbeitete.<sup>7</sup> Als Konsequenz dieser grundlegenden Fortschritte rückte die Analyse des menschlichen Genoms in den Mittelpunkt molekularbiologischer Forschung und bereits 1985 wurde die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms ernsthaft diskutiert. Zu dieser Zeit war die öffentliche Meinung in Deutschland ausgesprochen negativ gegenüber der sogenannten Gentechnologie eingestellt. Diese Einstellung war stark mitbestimmt durch die Erinnerung an die Rassenpolitik der Nazis. Ihren Ausdruck fand sie unter anderem 1990 in der Verabschiedung eines sehr einschränkenden Gentechnikgesetzes. Die Institute für Humangenetik waren vielerorts erheblichen Angriffen ausgesetzt.

Um den wissenschaftlichen Anschluss nicht zu verlieren, haben Vertreter des Faches im August 1984 erfolgreich einen Antrag auf Einrichtung eines inter-

disziplinären DFG-Schwerpunktes »Analyse des menschlichen Genoms mit molekularbiologischen Methoden« gestellt.<sup>8</sup> Aus dem Ausland konnten Hans Lehrach, Leiter der Abteilung Genomanalyse am Imperial Cancer Research Fund (ICRF), London, und Hans-Hilger Ropers, Direktor der Abteilung Humangenetik an der Universität Nijmegen, Niederlande, einbezogen werden, später auch Svante Pääbo mit Untersuchungen an »alter DNA«. Ebenso wichtig war, dass Thomas A. Trautner, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und bis 1983 Vorsitzender des Fachgutachterausschusses »Allgemeine Biologie« der DFG, als Fachgutachter für den neuen Schwerpunkt gewonnen werden konnte. In die Zeit der ersten Förderperiode fiel 1988 die Gründung der »Human Genome Organisation« (HUGO) und 1990 der Beginn des Humangenomprojektes in den USA. Die meisten anderen großen Industrienationen, allen voran Großbritannien und Frankreich, erkannten diese Herausforderung und begannen eigene Genomprojekte.

#### **Die Wende des MPIMG zur Humangenetik**

Das Internationale Humangenomprojekt fand zunächst ohne deutsche Beteiligung statt. Seitens der Gesellschaft für Humangenetik wurde 1991 gegenüber dem Bundesminister für Forschung und Technologie hinsichtlich der Analyse des menschlichen Genoms gefordert, »Priorität in der Förderung sollten Vorhaben genießen, in denen sich durch Kooperation am Ort oder zwischen Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen Gruppen formieren, die im internationalen Wettbewerb umfangreichere Fragestellungen angehen können«.<sup>9</sup> Ganz in diesem Sinne war Friedrich Vogel bereits in den 80er Jahren an die MPG herangetreten, am Heidelberger Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung eine Abteilung für Humangenetik einzurichten. Dies blieb jedoch ohne Erfolg.<sup>10</sup> Die Wende wurde durch Thomas A. Trautner eingeleitet, der 1965 zum Direktor an das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem berufen, später zum stellvertretenden Vorsitzenden der Biologisch-Medizinischen Sektion gewählt und 1990 zum Vizepräsidenten der Max-Planck-Gesellschaft ernannt

worden war. Seiner Initiative ist es zu verdanken, dass die MPG ihren damaligen vollständigen Verzicht auf die humangenetische Forschung aufgab.

1992 übermittelte Trautner dem damaligen Präsidenten der MPG, Hans F. Zacher, einen »Vorschlag zur Gründung eines Max-Planck-Instituts für Humangenetik«. Darin erläuterte er, dass durch die Einführung gentechnologischer Methoden die Humangenetik den anderen genetischen Disziplinen gleichgestellt worden sei. »Darüber hinaus stellen für das Verständnis des Gesamtgebietes der allgemeinen Biologie die über Jahrhunderte angesammelten Kenntnisse zum normalen und pathologischen Entwicklungsgeschehen des Menschen eine von keiner anderen Spezies erreichte Informationsfülle dar, die jetzt einer genetischen Analyse zugänglich ist.« Weiter führte er aus, diese Ergebnisse seien zum größten Teil in den angelsächsischen Ländern erbracht worden. »Ein Grund hierfür ist die Tatsache, dass es in Deutschland kein primär forschungsorientiertes Institut für Humangenetik gibt, das von seiner Struktur her über die erforderliche Breite verfügt, die eine wesentliche Voraussetzung für internationale Konkurrenzfähigkeit darstellt.« Dieses Schreiben wurde erstmals auf einer Sitzung am 7. September 1992 in Hannover diskutiert, bei der es um die zukünftige Ausrichtung des Hannoveraner Max-Planck-Instituts für experimentelle Endokrinologie nach der Emeritierung seines Direktors ging. Dabei ging Trautner auch auf das frühere KWIA in Berlin ein, das zu Recht in Verruf geraten sei. Jetzt aber hätten sich die Verhältnisse so geändert, dass man im Bewusstsein der Vergangenheit wieder verantwortungsvolle, wichtige und hochaktuelle Wissenschaft auf diesem Gebiet betreiben könne. Die Kommission bewertete den Vorschlag positiv und stimmte einer weiteren Behandlung zu.

Auf der Sitzung der Kommission am 3. Februar 1993 in Heidelberg stellte sich jedoch heraus, dass weder die Ressourcenlage noch die räumliche Situation des Instituts es zuliessen, in Hannover ein Institut mit der erforderlichen Ausstattung einzurichten. Hingegen konnten am MPIMG in Berlin kurzfristig zwei Berufungen realisiert werden, zumal Berlin demographisch wie wissenschaftlich ein äußerst attraktives Umfeld für das Gebiet der Humangenetik bot. Zur inhaltlichen

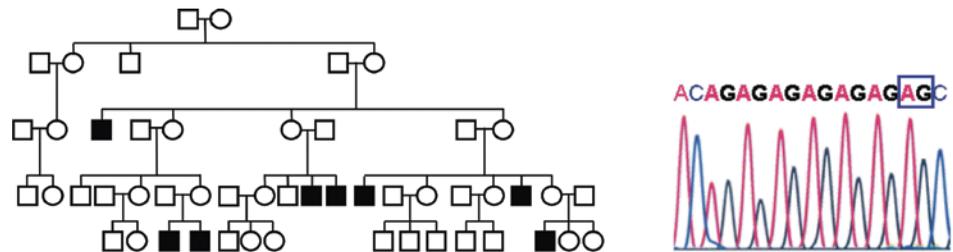


Vorbereitung der Wende wurde im Mai 1993 auf Initiative der Kommission »Nachfolge Schuster und Wittmann« in Berlin ein Max-Planck-Society Symposium on Human Genetics durchgeführt. Das Eröffnungsreferat über »The human genome project and clinical medicine« hielt V. A. McKusick, Baltimore. Von den 17 weiteren herausragenden Referenten seien hier Hans-Hilger Ropers, Nijmegen, mit seinem Vortrag über »Genome mapping, positional cloning and the elucidation of hereditary diseases« und Hans Lehrach, London, genannt, der über »Strategies and progress in the molecular analysis of mammalian genomes« sprach.

Im Anschluss an das Symposium einigte sich die Kommission rasch auf zwei Berufungsvorschläge für Ropers und Lehrach. Nach dem üblichen Verfahren in der MPG konnte der Präsident 1994 beide als Direktoren ans MPIMG berufen. Die durchaus historisch zu nennende Wende war geschafft: Es gab wieder ein Max-Planck-Institut in Deutschland, dessen Alleinstellungsmerkmal die Human-genetik war. Dass hierbei auf eine Namensänderung verzichtet wurde, war gut so. Wie zu erwarten, hat es aber auch heftige Kritik an der Neuausrichtung gegeben. Ein Beispiel hierfür ist ein Artikel in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (FAZ) vom 30. März 1994 von Benno Müller-Hill, einem namhaften Molekulargenetiker, über »Humangenetik der Gewalttätigkeit – »Aggressions-Gen« als Testfall für den Umgang mit der Menschenwürde«. Der Autor nimmt darin Bezug auf einen Vortrag von Ropers in Köln über X-chromosomale Lernbehinderung und einen Artikel in »Science«, in dem die Aufklärung eines Enzymdefektes beschrieben wird, bei dem die betroffenen männlichen Personen einer holländischen Familie auf geringe Frustrationen aggressiv reagierten. Ropers hatte gerade den Ruf als Direktor an das MPIMG in Berlin erhalten und wurde jetzt von Müller-Hill in die Tradition des KWIA gestellt. »Werden diese rastlosen Forscher untersuchen, ob es diese Mutationen gehäuft in bestimmten Volksgruppen gibt«, fragte er und führte aus, dass derartige Forschung »versucht, Gewalttätigkeit als natürlich zu erklären, dadurch traditionelle Moral, Recht und Religion« zerstört und »als Religionsersatz unweigerlich zum Bösen« führt. Dem Beitrag von Müller-Hill ist nachdrücklich öffentlich widersprochen worden.<sup>11</sup> In seiner eindrucksvollen

---

**Teilnehmer des »Max Planck Society Symposium on Human Genetics«, Berlin 1993** Unter anderem mit H.-H. Ropers (4. von links) und H. Lehrach (hockende Reihe, dort 3. von links); im Hintergrund weiterhin Thomas A. Trautner (8. von rechts) und Karl Sperling (7. von rechts), 1993



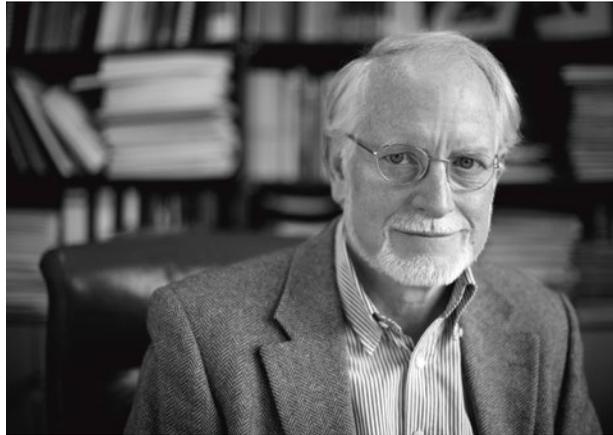
**Stammbaum** einer Familie mit X-chromosomal vererbter geistiger Behinderung und einer krankheitsverursachenden Insertion von zwei Nukleotiden (AG) im verantwortlichen Gen

Replik stellte Ropers unter anderem fest, »die Kenntnis genetischer Prädisposition kann also dazu beitragen, die Anwendung des Rechts gerechter zu machen« und verwehrt sich gegen die Unterstellung einer »Geistesverwandtschaft mit der nationalsozialistischen Genetik«. <sup>12</sup>

### Nach der Wende: Vom Humangenomprojekt zur molekularen Humangenetik

Hier soll zunächst ein kurzer Blick auf den Beginn des Humangenomprojektes in Deutschland und die Einbindung des MPIMG geworfen werden, bevor auf die stärker medizinisch ausgerichtete Forschung am MPIMG eingegangen wird.

Am 5. Februar 1995 fand in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF, jetzt Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung) in Braunschweig ein Workshop zur Entwicklung des Humangenomprogramms in Deutschland statt, an dem neben anderen auch Lehrach und Ropers teilnahmen. Dabei wurde gewarnt, »falls in Deutschland nicht bald eine gezielte Förderung der Humangenetik und ganz besonders die Förderung des Humangenomprogramms initiiert wird, werden deutsche Forscher trotz ihres enormen Potentials nur eine sekundäre Rolle auf diesem Gebiet spielen können«. <sup>15</sup> Im gleichen Jahr unterbreitete eine ad-hoc-Kommission der DFG, der auch Ropers und Trautner angehörten, einen »Vorschlag für ein Programm zur Förderung der Genomforschung in der Bundesrepublik Deutschland«. Dieses bildete die Grundlage des BMBF-Forschungskonzeptes zur Humangenomforschung, das 1995 ausgeschrieben wurde <sup>14</sup> und 1996 begann. Zum Kernbereich zählte das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung, welches auf die »Reference Library/Primary Database« am ICRF in London zurückging. Es wurde von Lehrach und seinem Mitarbeiter Günther Zehetner an das MPIMG sowie von Annemarie Poustka, einer früheren Mitarbeiterin Lehrachs und ebenfalls Mitglied des DFG-Schwerpunktes, an das DKFZ Heidelberg überführt. André Reis vom Berliner Institut für Humangenetik etablierte ein Mikrosatellitenzentrum am Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Unter Leitung von Marie-Laure Yaspo, ebenfalls




---

 Hans-Hilger Ropers, 2008

vom MPIMG, wurde in Kooperation mit Wissenschaftlern aus England, Frankreich und Japan das menschliche Chromosom 21 als zweites menschliches Chromosom überhaupt im Mai 2000 komplett sequenziert; ein Ereignis, das weltweit Beachtung fand. Berlin entwickelte sich so, auch was die Zahl der geförderten Arbeitsgruppen anbelangte, zu einem Schwerpunkt der Humangenomforschung in Deutschland.

Während der wissenschaftliche Schwerpunkt Lehrachs auf dem Gebiet der Genomforschung lag und sein Wirken in diesem Festband an anderer Stelle gewürdigt wird,<sup>15</sup> waren die Arbeiten Ropers auf die Identifizierung von Genen mit Krankheitswert gerichtet. Mehr als jeder andere im deutschsprachigen Bereich hat er das neue methodische Repertoire eingesetzt, um eine große Zahl medizinisch bedeutender Gene zu identifizieren. Damit legte er die Grundlage zur Aufklärung ihrer Pathogenese und lieferte zugleich die Basis für die Beratung und Diagnostik der betroffenen Familien. Ropers war bereits seit 1985 Vorsitzender verschiedener Chromosomen-Komitees der Internationalen Genkartierungskonferenz, Mitglied der »Human Genome Organization« (HUGO) und seit 2003 Mitglied des HUGO-Councils. Nachdrücklich hat er sich in der Diskussion um die zweite Phase des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) dafür eingesetzt, auch die Untersuchung monogen bedingter Krankheiten vorzusehen. Die geplanten Kompetenzzentren und Kompetenznetzwerke waren jedoch nur auf die Analyse komplexer Krankheiten, also der eigentlichen »Volkskrankheiten«, gerichtet, wogegen Ropers mit Nachdruck interveniert hat. Daraufhin wurde er aufgefordert, für den Core-Bereich ein Konzept für ein Netzwerk zur Analyse monogen bedingter Krankheiten zu erstellen, welches von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik uneingeschränkt unterstützt wurde. Dennoch wurde es vom Lenkungsausschuss kommentarlos abgewiesen. In dieser Situation und nach gründlicher Rücksprache mit Repräsentanten der Wissenschaft und Wissenschaftspolitik hat Ropers nur noch den Ausweg gesehen, sich über die FAZ an die Öffentlichkeit zu wenden, um für seine Überzeugung einzutreten.<sup>16</sup> In seinem Beitrag betonte und unterstützte er die Notwendigkeit, die genetischen



1998 fand auf Einladung des damaligen Ärztlichen Leiters der Charité, Eckart Köttgen, in einem ausgezeichneten italienischen Restaurant im Norden Berlins ein Gespräch mit dem dafür zuständigen Senatsdirektor Wolfgang Eckey, Ropers und dem Autoren dieses Beitrags statt, das zur Revidierung der bestehenden Strukturpläne der Charité führte. Die Folge war 1999 die Berufung von Stefan Mundlos auf eine C4-S-Professur für Medizinische Genetik an der Charité und als Forschungsgruppenleiter an das MPIMG – damals ein nahezu einzigartiges Verfahren. Gemeinsam war es uns dann auch möglich, erstmals nach ca. drei Jahrzehnten wieder einen rein humangenetisch ausgerichteten DFG-Sonderforschungsbereich in Berlin über »Molekulare Analyse klinisch-genetischer Variabilität (SFB 577)« zu etablieren, der 2001 seine Arbeit aufnahm.<sup>18</sup>

Das wegweisende Konzept der Doppelberufung hat sich inzwischen wissenschaftlich überaus bewährt und in Berlin zu einer besonders engen Verbindung zwischen der MPG und der Charité geführt. Ein Ausdruck davon ist die eindrucksvolle Publikationsliste von Stefan Mundlos, die fast durchgehend die äußerst erfolgreiche Verbindung der Grundlagenforschung am MPIMG mit der klinischen Forschung und Betreuung von Patienten an der Charité belegt. Zugleich ist die erfolgreiche Berufung ein eindrucksvoller Beleg für die Vision Trautners aus dem Jahr 1992, wonach dank der einzigartigen Voraussetzungen in Berlin genetische Untersuchungen des und für den Menschen die angewandte und die Grundlagen-Forschung gleichermaßen bereichern.

In wissenschaftlicher Hinsicht hat sich Ropers einer besonderen Herausforderung gestellt, der Identifizierung von Genen, die zu unspezifischen kognitiven Störungen führen: Die genetische Heterogenität ist groß, die fehlende klinische Spezifität erschwert, ja verhindert die Zusammenführung unabhängiger Familien. Mausmodelle, von denen man auf den Menschen schließen könnte, gibt es aus einsichtigen Gründen nicht. Er konzentrierte sich daher zunächst auf Fälle mit X-chromosomalem Erbgang. Im Rahmen eines von ihm mitgegründeten europäischen Konsortiums wurden viele der heute bekannten Formen der X-chromosomalen geistigen Behinderung molekular aufgeklärt. Parallel hierzu

hat er zusammen mit Niels Tommerup das internationale Register für krankheits-assoziierte balancierte Translokationen ins Leben gerufen und auf diesem Wege ebenfalls maßgebliche Beiträge zur Aufklärung monogener Krankheiten geleistet. In einer beispielhaften Untersuchung im Iran mit seinem hohen Anteil an Verwandtenehen konnten mehrere hundert Familien mit autosomal-rezessiver mentaler Retardierung rekrutiert und eine große Zahl neuer Gene für nicht-syndromale, autosomal-rezessive mentale Retardierung identifiziert werden. Diese Arbeiten haben überraschenderweise gezeigt, dass weit mehr Fälle mit nicht-syndromaler geistiger Behinderung monogen, also nicht multifaktoriell, bedingt sind, als bisher vermutet, was zugleich einen direkten Zugang zu den betroffenen »pathways« eröffnet. In Anerkennung seiner grundlegenden Arbeiten wurden Ropers unter anderem 2009 die Ehrenmedaille und Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und 2014 der Wissenschaftspreis der Europäischen Organisation für seltene Krankheiten (EURORDIS) verliehen.

---

1 Rheinberger, H.-J. *Molekularbiologie in der Bundesrepublik um die Zeit der Gründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik*. Beitrag in diesem Festband, Berlin (2014)

2 Sachse, C. *Vom Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik zum Max-Planck-Institut für molekulare Genetik*. Beitrag in diesem Festband, Berlin (2014).

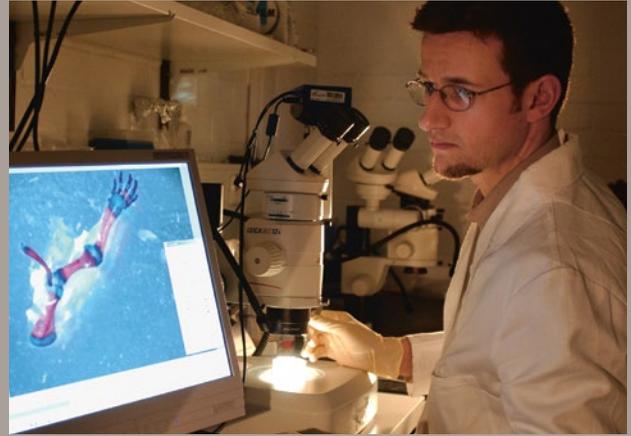
3 Staab, H.A. »Kontinuität und Wandel einer Wissenschaftsorganisation: 75 Jahre Kaiser-Wilhelm/Max-Planck-Gesellschaft.« *MPG Spiegel* 4/86, 37–53 (1986).

4 Nachtsheim, H. »Die Genetik in Deutschland.« *Deutsche Universitätszeitung Heft X/1*, (1955).

5 Vogel, F. »Die Entwicklung der Humangenetik in Deutschland nach dem Zweiten Weltkrieg.« *medgen* 11, 409–418 (1999).

6 Wieacker, P., Davies, K.E., Cooke, H.J., Pearson, P.L., Williamson, R., Bhattacharya, S., Zimmer, J. & Ropers H.H. »Toward a complete linkage map of the human X chromosome: regional assignment of 16 cloned single-copy DNA sequences employing a panel of somatic cell hybrids.« *Am. J. Hum. Genet.* 36(2), 265–276 (1984).

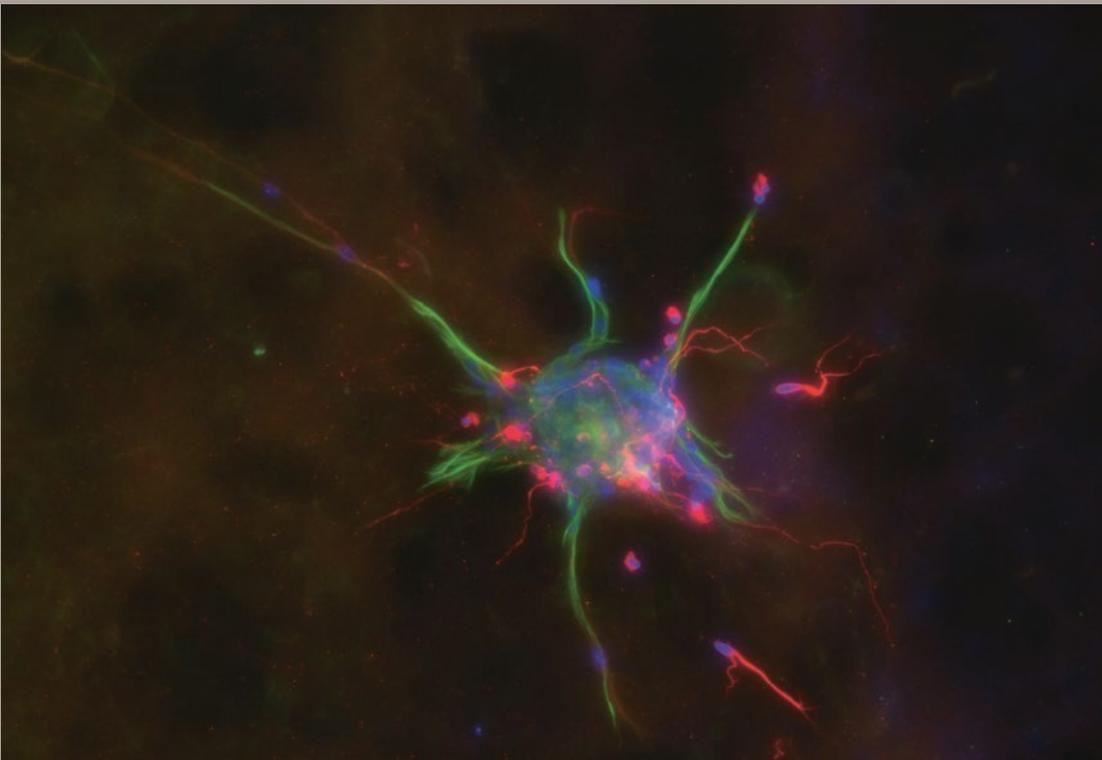
- 7 Royer-Pokora, B., Kunkel, L. M., Monaco, A. P., Goff, S. C., Newburger, P. E., Baehner, R. L., Cole, F. S., Curnutte, J. T. & Orkin, S. H. »Cloning the gene for an inherited human disorder—chronic granulomatous disease—on the basis of its chromosomal location.« *Nature* 322, 32–38 (1986).
- 8 Sperling, K. »Analyse des menschlichen Genoms mit molekularbiologischen Methoden – Abschlussbericht.« *Med. Genetik* 7, 279ff (1995).
- 9 Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (Hg.). »Antwort der Gesellschaft für Humangenetik auf die vom Bundesminister für Forschung und Technologie gestellten Fragen zur Analyse des menschlichen Genoms.« *Med. Genetik* 1, 26–32 (1991).
- 10 Peter Propping, persönliche Mitteilung
- 11 Propping, P. »Gegen die Diskurs-Regeln.« *FAZ* (14. 4. 1994); Passarge, E. »Moderne Humangenetik dem Menschen dienlich.« *FAZ* (14. 4. 1994); Bräutigam, H. H. & Schnabel, U. »Gewalt und Gene.« *Die Zeit* (22. 4. 1994).
- 12 Ropers, H.-H. »Mit genetischen Unterschieden verantwortungsvoll umgehen.« *FAZ* (14. 4. 1994).
- 15 *Empfehlungen für zukünftige Förderungen zur »Entwicklung des Humangenomprogramms in Deutschland.* Bericht über eine Round-Table-Diskussion, Gesellschaft für Genbiologische Forschung (GBF), Braunschweig (5. 5. 1995).
- 14 BMBF & DFG. *Forschungs- und Förderkonzept Humangenomforschung.* (1995).
- 15 Hodge, R. *Genomsequenzierung und der Weg von der Gensequenz zur personalisierten Medizin.* Beitrag in diesem Festband (2014).
- 16 Ropers, H.-H. »In der Genforschung macht Schröder einen Riesenfehler.« *FAZ* (26. 1. 2001).
- 17 Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften. *Stellungnahme zu den neuen Sequenzierungstechniken und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung.* (2015).
- 18 Sperling, K. »Sonderforschungsbereich für Humangenetik – Die molekulare Antwort auf ein vor 80 Jahren in Berlin gegründetes Krankheitskonzept.« *Humboldt Spektrum* 2, 4–9 (2005).
- 19 Najmabadi, H., Hu, H., Garshasbi, M., Zemojtel, T., Abedini, S. S., Chen, W., Hosseini, M., Behjati, F., Haas, S., Jamali, P., Zecha, A., Mohseni, M., Puttmann, L., Vahid, L. N., Jensen, C., Moheb, L. A., Bienek, M., Larti, F., Mueller, I., Weissmann, R., Darvish, H., Wrogemann, K., Hadavi, V., Lipkowitz, B., Esmaeeli-Nieh, S., Wieczorek, D., Kariminejad, R., Firouzabadi, S. G., Cohen, M., Fattahi, Z., Rost, I., Mojahedi, F., Hertzberg, C., Dehghan, A., Rajab, A., Banavandi, M. J., Hoffer, J., Falah, M., Musante, L., Kalscheuer, V., Ullmann, R., Kuss, A. W., Tzschach, A., Kahrizi, K. & Ropers, H. H. »Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders.« *Nature* 478 (7367), 57–63 (2011).



↖ Agarosegele zur Auftrennung von Nukleinsäuregemischen nach ihrer Größe

↑ Ein Mitarbeiter der Forschungsgruppe Mundlos bei der Arbeit am Mikroskop, 2004

↓ Mitarbeiter der Abteilung Lehrach, Arbeitsgruppe Adjaye, im Labor, 2008



↑ Studierende der International Max Planck Research School for Computational Biology and Scientific Computing (IMPRS-CBSC) am MPIMG, 2004

↓ Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen zu Nervenzellen (rot) oder Astrozyten (grün, Zellkerne blau), konfokale Laser-scanningmikroskopie, 2004

NACHGEFRAGT BEI:

## ANN EHRENHOFER-MURRAY

Wann waren Sie am MPIMG? Vom 1. Dezember 1997 bis zum 30. September 2004.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Mit epigenetischen Mechanismen der Genregulation sowie der Struktur und Funktion des Chromatins.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, mit Jörn Walter an der Universität des Saarlandes [ehemaliger Gruppenleiter der Abteilung Trautner], Ho-Ryun Chung am MPIMG [Max-Planck-Forschungsgruppenleiter], Harald Saumweber von der Humboldt-Universität zu Berlin und vielen anderen.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Die gute Arbeitsatmosphäre zwischen den Gruppen des Otto-Warburg-Laboratoriums und die starke Unterstützung durch die Verwaltung.

Was hat Sie gestört? Die etwas isolierte Lage des Instituts »am Rande« Berlins.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Von 2004 bis 2005 war ich C3-Professorin für Genetik an der Justus-Liebig-Universität Giessen und von 2005 bis 2013 W3-Professorin für Genetik an der Universität Duisburg-Essen. Zum 1. Juli 2013 wurde ich auf eine W3-Professur für Molekulare Zellbiologie (Einstein-Professur) an der Humboldt-Universität zu Berlin berufen.



ANN EHRENHOFER-MURRAY  
Ehemalige Forschungsgruppenleiterin  
(Selbständige Arbeitsgruppenleiterin, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## ANDREA VORTKAMP

Wann waren Sie am MPIMG? Von 1998 bis September 2004.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt? Mit der molekularen Kontrolle der Skelettentwicklung.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, mit Ann Ehrenhofer-Murray [einer weiteren Forschungsgruppenleiterin des OWL], Uwe Kornak und verschiedenen weiteren Mitarbeitern der Forschungsgruppe Mundlos.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Ich hatte die Freiheit, meine eigene unabhängige Forschung aufzubauen. Die finanzielle und personelle Ausstattung war exzellent und das wissenschaftliche Umfeld hochgradig stimulierend.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Ich konnte den größten Teil meiner Zeit der Forschung widmen und hatte nur sehr geringe Verwaltungs- und Lehrverpflichtungen. Nichtsdestotrotz waren auch die begrenzten administrativen Aufgaben eine gute Vorbereitung für die größeren Verpflichtungen als

Professor. Ausserdem genoss ich die Tatsache, dass sich die anderen OWL-Forschungsgruppenleiter auf vergleichbaren Karrierestufen befanden und wir eine gemeinsame »Unterabteilung« innerhalb des Instituts bildeten. Dies erlaubte es uns, voneinander zu lernen und Dinge untereinander zu regeln und machte uns unabhängig von den großen Abteilungen. Die Tatsache, dass unsere Forschungsgebiete recht unterschiedlich waren, ermöglichte Einblicke in andere Bereiche und gewährleistete, dass ein breites Spektrum an Wissen und Methoden verfügbar war.

Was hat Sie gestört? Nichts Ernsthaftes.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Seit Oktober 2004 bin ich C4-Professorin an der Biologischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und Mitglied des Zentrums für Medizinische Biotechnologie, wo ich die Abteilung Entwicklungsbiologie leite. Von Oktober 2008 bis September 2010 war ich Dekanin der Fakultät für Biologie und Geographie und Prodekanin im Folgejahr.



ANDREA VORTKAMP  
Ehemalige Forschungsgruppenleiterin  
(Selbständige Arbeitsgruppenleiterin, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

# Genomsequenzierung und der Weg von der Gensequenz zur personalisierten Medizin

---

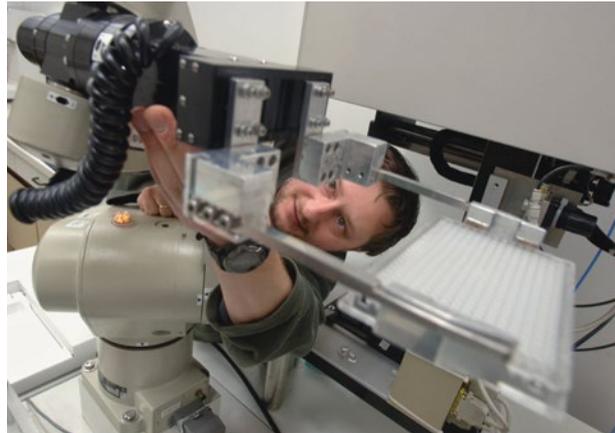
**RUSS HODGE**

*Wissenschaftsautor, Berlin*



KEIN FORSCHUNGSINSTITUT IST EINE INSEL, vor allem, wenn die Beantwortung grundlegender Fragen über das Leben, unsere Gesundheit und unsere Krankheiten die vereinten Anstrengungen von Wissenschaftlern auf der ganzen Welt erfordert. 50 Jahre Forschung am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) spiegeln daher wichtige Tendenzen der Wissenschaft in dieser Zeit: die Entwicklung von Methoden zur Sequenzierung von Proteinen, Genen und Genomen, den Siegeszug der automatisierten Hochdurchsatz-Sequenzierung, die Etablierung zahlreicher Methoden zur Untersuchung zellulärer Moleküle und eine Vielzahl an neuen Entdeckungen und Konzepten über deren Verhalten und Funktion im gesunden und kranken Organismus. Dank der Kreativität und der einzigartigen Ansätze seiner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hat das MPIMG dabei eine maßgebliche Rolle bei der Analyse von Genomen und deren Bedeutung für den individuellen Organismus übernommen.

Durch die Beschreibung einiger technologischer Entwicklungen und Projekte, die das MPIMG in den letzten zwanzig Jahren miterlebt hat, will dieser Artikel ein Gefühl für das Institut und insbesondere die Abteilung »Analyse des Vertebratengenoms« vermitteln. Zuvor lohnt es jedoch, einen Moment innezuhalten und den Blickwinkel zu erweitern: die Gründung des MPIMG erfolgte in etwa zu der Zeit, als Francis Crick, James Watson und Maurice Wilkins als frisch gebackene Nobelpreisträger mit ihren Goldmedaillen aus Stockholm nach Hause reisten. Nur ein Jahrzehnt zuvor hatten Watson und Crick, aufbauend auf den Daten von Wilkins und seiner Kollegin Rosalind Franklin, ein Rätsel lösen können, das die Biochemiker ein halbes Jahrhundert beschäftigt hatte. Ihr 1953 in *Nature* veröffentlichter Artikel beschreibt die Struktur der DNA als zwei Stränge aus zueinander komplementären Nukleotiden, die miteinander verbunden und zu einer Doppelhelix verschlungen sind – und damit eine Architektur haben, die kopiert

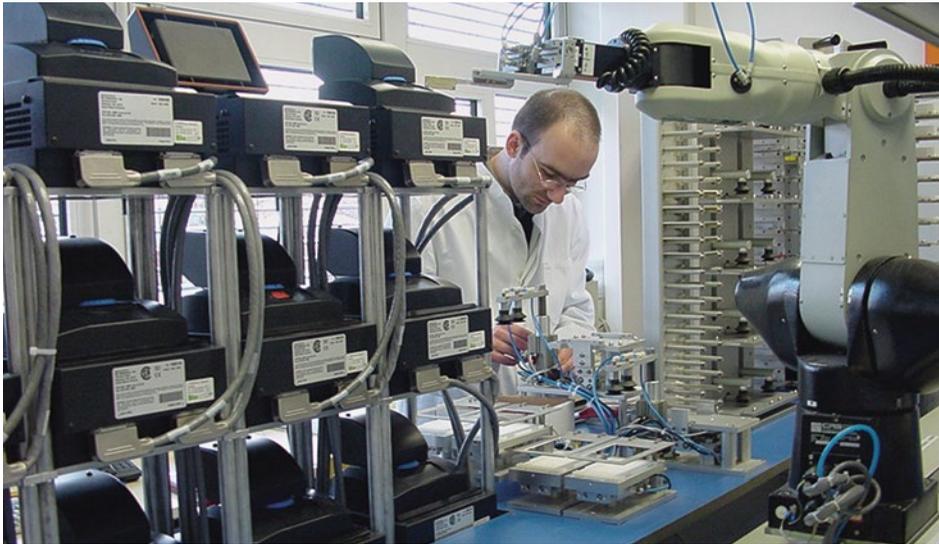


◀ »Big Robby« – diese am MPIMG entwickelte Anlage wurde unter anderem für Sequenzierungen im Rahmen des Humangenomprojekts eingesetzt, um 2002

**Ein Mitarbeiter der Servicegruppe Analytik** bei der Arbeit am F3-Roboter, 2005

werden kann. Dies war endlich die Lösung für eine Vielzahl grundlegender Fragen über die molekularen Grundlagen der Vererbung, warf aber gleichzeitig eine Reihe an neuen Fragen auf, insbesondere zu dem von Crick formuliertem »zentralen Dogma der Molekularbiologie«: DNA macht RNA macht Protein. Die biochemischen Abläufe für diese Umwandlung waren zu jener Zeit noch unbekannt; in der Hoffnung, ein besseres Verständnis für die Lebensvorgänge großer komplexer Organismen wie der Menschen zu entwickeln, entstanden jedoch überall auf der Welt neue molekularbiologische Institute. Das MPIMG war ein deutscher Beitrag und das Institut und seine Wissenschaftler begannen ihren Weg, auf dem sie wichtige Beiträge für unser Verständnis der Biologie vieler Organismen einschliesslich des Menschen lieferten – sowohl in gesundem Zustand als auch im Kontext zahlreicher Erkrankungen.

In den ersten zwei Jahrzehnten widmete sich die Forschung am MPIMG vor allem Fragen nach den biochemischen Abläufen bei der Transkription und Translation. Als Modelle dienten einfache Organismen wie Bakterien und Bakteriophagen, ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung von Ribosomen. Die Forschungsarbeiten am MPIMG halfen bei der Aufklärung neuer Aspekte des Replikationsmechanismus, für den Cricks Dogma einen ersten Entwurf geliefert hatte. Die Ausweitung dieses Basisschemas auf so komplexe Organismen wie den Menschen erforderte präzise Einblicke in die chemische Zusammensetzung und Struktur von Genen, RNA-Molekülen und Proteinen. Zwei wichtige Meilensteine dafür wurden von dem britischen Wissenschaftler Frederick Sanger erreicht. 1955 entwickelte er die erste Methode, um die Sequenz von Proteinen zu bestimmen und konnte damit zeigen, dass jedes Protein aus einer präzisen linearen Abfolge einzelner Aminosäuren besteht. Zwei Jahrzehnte später etablierte Sanger eine Methode für die Sequenzierung von DNA. Dabei nutzte er einen neuen Ansatz, um die Sequenz des überwiegenden Teils des genetischen Materials eines Bakteriophagen zu bestimmen. Diese beiden Leistungen waren von so grundlegender Bedeutung, dass Sanger zweimal mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, eine Ehrung die neben ihm weltweit nur drei weiteren Menschen überhaupt zuteil wurde.



Ein Mitarbeiter der Servicegruppe Analytik bei der Probenvorbereitung, um 2002

Sangers Arbeit bildete die Grundlage für die modernen Hochdurchsatz-Sequenzieretechnologien, die sich mit einer fast exponentiellen Rate entwickelt haben. Mitte der 1990er Jahre, nach der Emeritierung der ersten Direktorengeneration, kam es am MPIMG zu einer grundlegenden Neuorientierung in Richtung auf die Untersuchung von Gesamtgenomen und Humangenetik. Hans Lehrach wurde ans Institut berufen, um eine Abteilung für die Analyse von Wirbeltiergenomen aufzubauen, was die Beteiligung des MPIMG am Internationalen Humangenomprojekt nach sich zog. Parallel dazu erfolgte die Berufung von Hans-Hilger Ropers, um eine Abteilung für molekulare Humangenetik aufzubauen, die sich auf die Untersuchung monogener Erkrankungen beim Menschen konzentrierte.

### Automatisierte Sequenzierung und Genomprojekte

Als Hans Lehrach 1994 am MPIMG eintraf, fehlten den Wissenschaftlern noch viele Ressourcen, die heute ganz selbstverständlich verfügbar sind. Insbesondere die riesigen Sammlungen an biologischen Informationen – von Consensus-Sequenzen der Genome verschiedener Arten bis hin zu unzähligen experimentellen Daten unterschiedlichster Art – sind inzwischen öffentlich zugänglich und nicht weiter entfernt als der nächste Computer mit Internet-Anschluss. Heute stellen Forscher die Ergebnisse ihrer Arbeit kontinuierlich in einen größeren Zusammenhang und nutzen dafür eine Vielzahl an Datenbanken und bioinformatischen Werkzeugen. Routinemässig werden *in silico*-Experimente eingesetzt, um durch den Vergleich von Informationsschnipseln, die in Laboren auf der ganzen Welt gewonnen wurden, neue Hypothesen aufzustellen und die Funktion einzelner Gene oder Proteine besser verstehen zu können. Gene oder Proteine existieren jedoch nicht isoliert, sondern sind Teil des Gesamtnetzwerkes der Lebensvorgänge in jeder Zelle und im Organismus. Es ist daher wichtig, die Funktion aller Komponenten dieses Netzwerkes zu verstehen.

Mitte der 90er Jahre waren die meisten Gensequenzen noch hart erkämpfte Ergebnisse von Klonierungsexperimenten. Hans, der an einigen der ersten Klonie-



**Microarrayer** zum Spotten von Sonden auf cDNA-Arrays (Chips), um 2004

rungsprojekte von Maus- und Humangenom beteiligt gewesen war, war enttäuscht über das weit verbreitete Desinteresse vieler Wissenschaftler an der Entwicklung zentraler Ressourcen. Gensequenzen wurden in der Regel als privilegierte Daten betrachtet, die auf persönlichen Rechnern abgespeichert und für keinen anderen Forscher zugänglich waren. Zahlreiche Sequenzen existierten nur in gedruckter Form in wissenschaftlichen Journalen. Durch die Entwicklung immer effizienterer DNA-Sequenziergeräte und die Entstehung großer, internationaler Konsortien wie dem Humangenomprojekt (HGP) begann sich die Situation Mitte der 90er Jahre zu ändern. Um 1979 hatte Hans am European Molecular Biology Laboratory (Europäisches Molekularbiologisches Labor, EMBL) in Heidelberg an der Einführung öffentlicher Datenbanken für Gen- und Proteinsequenzen mitgearbeitet und die Sequenzierung des Genoms von *E. coli* als erstes Genomprojekt vorgeschlagen. Während seiner Zeit am EMBL und später am International Cancer Research Fund (ICRF) in London nahm er an dem ersten Treffen teil, in dem die Sequenzierung des menschlichen Genoms diskutiert wurde (Santa Cruz, 1985) und 1986 organisierte er gemeinsam mit Annemarie Frischauf in Heidelberg einen der ersten Workshops, auf dem die neuen Möglichkeiten der Genomforschung diskutiert wurden. Nach seiner Ankunft am MPIMG sorgte Hans dafür, dass das Institut eine tragende Rolle innerhalb des HGP übernahm. Dies erforderte die Verbesserung und Automatisierung der vorhandenen Sequenzierungstechnologien sowie eine massive Aufstockung der am MPIMG vorhandenen Geräte, vergleichbar mit der Errichtung großer Sequenzierparks wie dem Sanger Centrum des Wellcome Trusts in Großbritannien. Die Philosophie dahinter beschreibt Hans selber wie folgt: »Es schien, dass alles, was wir mit einem einzelnen Gen machen konnten, parallel auch für das gesamte Genom möglich war. Konnte man ein Gen sequenzieren, galt dies auch für das gesamte Genom – es war lediglich eine Frage der Organisation und der Technologie.«

Die neue Abteilung begann, Ansätze zu entwickeln, mit denen die Untersuchungen für die Funktionsanalyse eines einzelnen Gens parallel an möglichst allen Genen und Proteinen eines Organismus durchgeführt werden konnten.

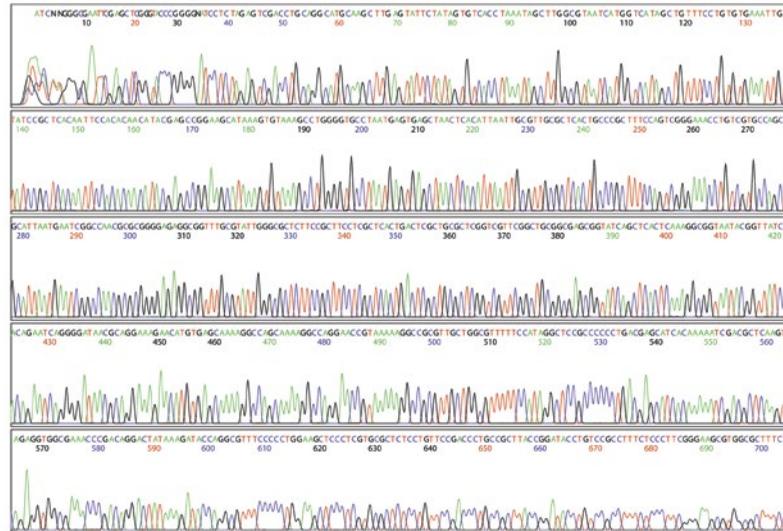


Dies war oft nur über die Entwicklung und Verwendung spezieller Roboter zu erreichen – Maschinen, die in der Lage waren, Reihe um Reihe an einzelnen Proben zu pipettieren, was bislang von einzelnen Wissenschaftlern mit enormen Aufwand von Hand ausgeführt worden war. Durch die Entwicklung neuer Geräte zur automatisierten Konstruktion und Manipulation von Klonbibliotheken und deren hochparallele Analyse über Hochdichtefilter oder Chips, mit denen die DNA, RNA oder Proteine von zehntausenden Klonen parallel analysiert werden konnte, war es möglich, eine Vielzahl von Informationen zu jedem dieser Klone zu generieren. Mit diesem systematischen Ansatz wollten die Forscher zu einer parallelen Analyse aller Funktionen des gesamten menschlichen Genoms gelangen (durch funktionelle Genomik, strukturelle Genomik, Proteomik usw.). Häufig mussten dafür viele unterschiedliche Datentypen aus individuellen Klonen miteinander kombiniert werden. Zu dieser Zeit war die Identität des Klons der einzig vernünftige Weg, um Daten aus verschiedenen Experimenten zu kombinieren, die in vielen unterschiedlichen Laboren weltweit an den gleichen Genen oder Proteinen durchgeführt worden waren. Aufgrund der enormen Fortschritte der Sequenzieretechnik ist dies inzwischen durch sequenzbasierte Verfahren ersetzt worden, aber damals war es wichtig, möglichst viele Daten an eindeutig identifizierten Klonen in »Referenzbibliotheken« zu generieren, zentral zu sammeln und zur Verfügung zu stellen. Dies führte zur Gründung des Ressourcenzentrums/Primärdatenbank (RZPD), das zunächst am MPIMG etabliert und später in eine GmbH umgewandelt wurde und sich zur weltweit größten Datenbank für genetische Klone entwickelte.

Von zentraler Bedeutung war Hans auch beim Aufbau des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) und dessen Nachfolger, dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Als wichtigster Beitrag des MPIMG wurde gemeinsam mit anderen deutschen und japanischen Gruppen die Kartierung und im Jahr 2000 die Sequenzierung des Chromosoms 21 veröffentlicht, des zweiten im Rahmen des HGP vollständig sequenzierten menschlichen Chromosoms. Weitere Projekte folgten schnell, zum Beispiel eine internationale Zusammenarbeit zur

---

**Spotting-Roboter für die Erstellung von Hochdichtefiltern** Auf jeden Filter können bis zu 57.000 PCR-Produkte aufgebracht werden, um 2004



Chromatogramm einer Sanger-Sequenzierung

vollständigen Sequenzierung des 22ten Chromosoms des Schimpansen, verschiedene groß angelegte Projekte zur Analyse der DNA-Sequenz von weiteren Mitgliedern der Affenfamilie oder Arbeiten zur gründlichen Analyse des menschlichen X-Chromosoms.

Unter Hans' Leitung erhöhten die Abteilung Analyse des Vertebratengenoms und das Institut ihre Sequenzierungsanstrengungen erheblich. Mit Aufkommen des »Next-Generation-Sequencing«, dessen Einführung gemeinsam mit der Abteilung von Hans-Hilger Ropers betrieben wurde, kam es schliesslich zur Etablierung eines der größten Sequenzierzentrens im heutigen Europa. In jüngerer Zeit hat sich Hans' Abteilung als einzige Gruppe in Kontinentaleuropa am 1000-Genome-Projekt beteiligt. »Die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms hat die Forschergemeinde zehn Jahre Arbeit und zwischen ein und drei Milliarden Dollar gekostet«, sagt Hans. »2012 waren wir in der Lage, allein in unserer Abteilung ein komplettes Genom pro Tag zu sequenzieren. Und die Sequenzierungsgeschwindigkeit steigt ständig weiter, während die Kosten pro Sequenzierung fallen.« Im Rahmen des 1000-Genome-Projekts sollen die Genome von mehr als 2.500 Menschen aus der ganzen Welt sequenziert werden, 150 davon am MPIMG. Die Forscher erhoffen sich davon nicht nur Einblicke in das Ausmass der menschlichen Variation, sondern auch grundlegende Erkenntnisse über die biologischen Abläufe bei Erkrankungen. Welche Ausprägung eines bestimmten Gens kann eine Krankheit verursachen oder das individuelle Risiko erhöhen, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln? Mithilfe genomweiter Assoziierungsstudien können solche Zusammenhänge jetzt erstmalig erkannt werden. Und werden die Daten auf Genexpressionsstudien ausgeweitet, bieten sie eine Fülle an Informationen darüber, wie individuelle Genome auf unterschiedlichste Lifestyle- und Umweltfaktoren reagieren.

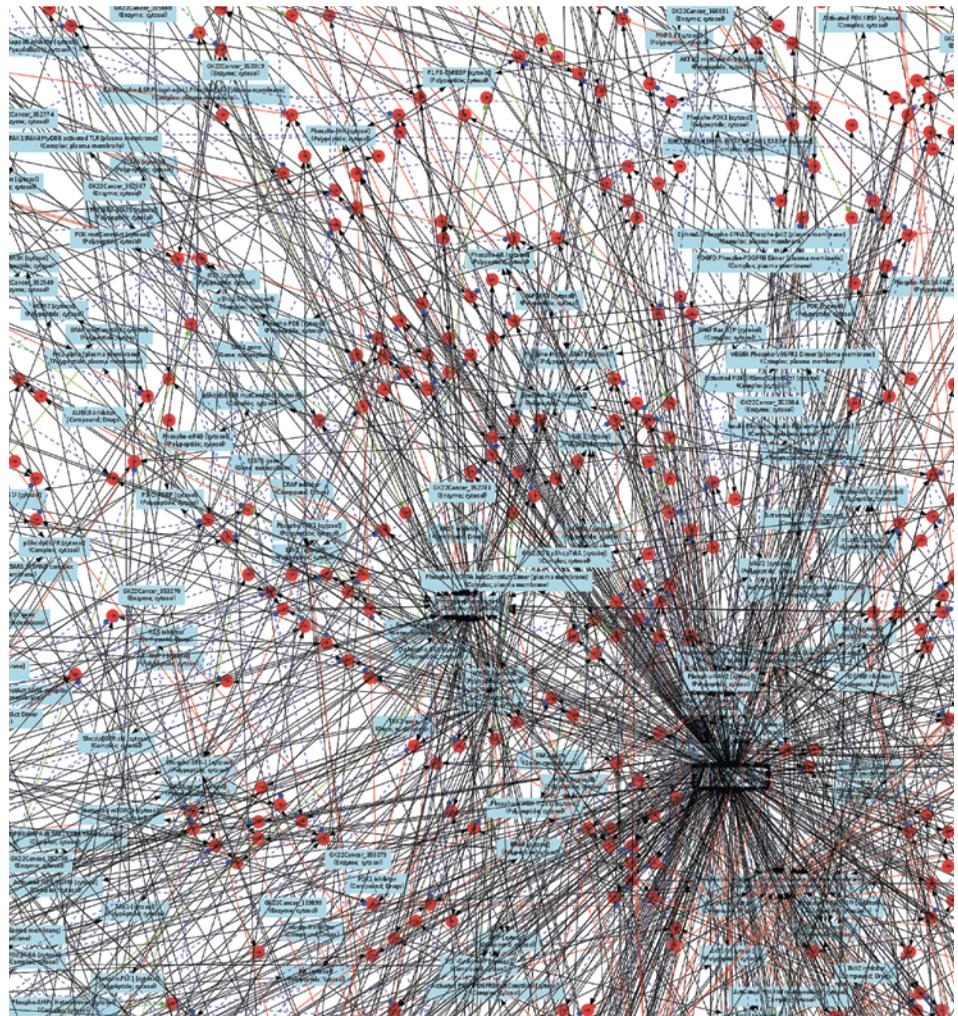
### Von funktioneller Genomik zur Systembiologie

Es ist klar, dass die wirklichen Vorteile der Genomik erst zutage treten werden, wenn wir gelernt haben, aus den Sequenzdaten die genaue Funktion der Mole-

küle zu erschließen – und zwar in verschiedenen Geweben und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Entwicklung, beim Embryo oder im Zuge einer Erkrankung. Um solche Einblicke zu gewinnen, benötigt man zunächst neue technologische Plattformen, um die Expression und Funktion von RNA-Molekülen und Proteinen zu untersuchen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, enthalten alle Zellen eines komplexen Organismus die gleiche genetische Information. Unterschiedliche Zelltypen exprimieren jedoch unterschiedliche Gruppen an Genen und es hängt von den jeweiligen Umweltbedingungen ab, welche RNAs und Proteine von diesen produziert werden. Das Wissen um die Veränderungen der Genexpression ist die Voraussetzung, um die wechselseitigen Abhängigkeiten zwischen Molekülen zu verstehen. Eine Änderung bei der Produktion eines einzigen zellulären Moleküls kann die Aktivierungsmuster von Hunderten Genen beeinflussen, die sich ihrerseits wieder auf viele weitere auswirken. Dabei werden die biochemischen Abläufe über sich kreuzende Prozesse, Rückkopplungsschleifen und andere Regulationsmechanismen beeinflusst, um Struktur und Verhalten der Zelle zu steuern. Eine Krankheit kann an jedem Punkt dieser komplexen Netzwerke ansetzen und wellenförmige Auswirkungen in alle Richtungen verursachen.

Um das Geschehen in der Zelle in seiner vollen Komplexität zu erfassen, müsste man eine umfassende Erhebung aller zellulären Moleküle unter verschiedensten Bedingungen durchführen. Früher wurden dafür Array- oder Chip-Hybridisierungen eingesetzt, eine Technologie, für die Hans Pioneerarbeit geleistet hat. Heute ist die Methode fast vollständig durch Next-Generation-Sequencing-Ansätze abgelöst worden – die Ergebnisse gleichen der Entdeckung eines neuen biologischen Kontinents! Es stellt sich heraus, dass nur ein Teil der DNA von Mensch und anderen Organismen tatsächlich für Gene kodiert, ein großer Teil wird für die Produktion von RNA-Molekülen wie microRNAs und andere nicht-kodierende RNAs benötigt, deren Funktion teilweise noch völlig unbekannt ist.

Die Proteinpopulation in einer Zelle kann also nicht einfach über den Nachweis der Genaktivität und der vorhandenen RNAs berechnet werden. Un-



**Interaktionsnetzwerk**  
von an Krebs beteiligten  
Signaltransduktionswegen  
(Ausschnitt), 2014

ter Hans' Leitung begannen mehrere Gruppen, Methoden für die Untersuchung von RNA und zellulären Proteinen zu entwickeln oder zu optimieren, zum Beispiel durch Nutzung des Hefe-Zwei-Hybrid-Systems. Parallel dazu wurden bioinformatische Methoden für die Analyse von Protein-Interaktionen entwickelt. Diese Arbeiten waren die Manifestation einer neuen Bewegung in den Lebenswissenschaften, der sogenannten »Systembiologie«. Die Forscher wollten die klassischen Beschreibungen von Funktion und Verhalten einzelner Moleküle überwinden, indem sie die komplexen Netzwerke darstellten, in denen die Moleküle innerhalb der Zellen, Gewebe und Organe miteinander interagieren. Das Verhalten solcher Netzwerke kann nur mithilfe von Computermodellen vorausgesagt werden. Ein Tumor entsteht zum Beispiel, wenn ein Molekül eine Mutation erfährt, die den normalen Prozess der Zellteilung und -differenzierung behindert. Die biochemischen Abläufe, die solche normalen Prozesse steuern, sind robust und enthalten Kontrollpunkte und Ersatzsysteme um sicherzustellen, dass ihre Funktion erhalten bleibt. Der Tumor muss in der Regel eine Reihe von Abläufen unterbrechen, um wachsen zu können, die genetische Veränderung ist aber so einzigartig wie der jeweilige Patient.

Eine individuelle Krebserkrankung entsteht demnach, wenn in einem individuellen Genom eine Mutation ausgelöst wird und die Regulationsmechanismen der Zellen und Gewebe darauf reagieren. Um dies zu verstehen, müssen alle grundlegenden Prozesse der Genregulation bekannt sein. Die Arbeitsgruppen der Abteilung nutzen daher unterschiedliche Technologieplattformen für die Erforschung von Krebs. Sie ermitteln beispielsweise die vollständige DNA-Sequenz eines Tumors und vergleichen sie mit der DNA-Sequenz und dem RNA- und Proteingehalt von gesundem Gewebe desselben Patienten, um die krankmachenden Mutationen zu identifizieren. Diese Arbeiten wurden bereits im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerkes (NGFN) angefangen und werden in verschiedenen EU-Projekten fortgesetzt. Ein weiteres Projekt, Treat 1000, wurde vor fünf Jahren ins Leben gerufen und ist eine Kooperation mit dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) und der Harvard Medical School. In diesem Projekt sollen mit Ansätzen aus der Systembiologie individualisierte Behandlungsmethoden entwickelt werden.

### **Die neue Vision: ein »virtueller Patient« als Testobjekt für individualisierte Therapien**

Was sind die wirklichen Ursachen einer Krankheit, welche Interaktionsnetzwerke müssen wo unterbrochen werden, damit ein Individuum erkrankt? Die Sicht auf das Leben, die durch die Ansätze der Systembiologie ermöglicht wird, ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg, diese Fragen zu beantworten, sagt Hans Lehrach. Er glaubt aber auch, dass vor dem Erreichen einer echten »molekularen Medizin« ein anderer Schritt gegangen werden muss und viele seiner Bemühungen in den letzten Jahren zielten darauf ab. Seine aktuelle Forschung ist die direkte Folge seiner Arbeit in den letzten Jahrzehnten und kann am besten von ihm selber beschrieben werden: »Wenn ein Unternehmen ein Auto baut«, sagt er, »wird es nicht einen Prototyp entwickeln, einen lebenden Menschen hineinsetzen und gegen eine Wand fahren lassen, um die Auswirkungen eines bestimmten Designs auf den Fahrer zu testen. In vielerlei Hinsicht ist dies jedoch




---

 Hans Lehrach, 2004

das Vorgehen bei der heutigen Krebstherapie – wobei es aufgrund der verzweifelten Situation der Patienten und der mangelnden Spezifität der verfügbaren Methoden bislang auch die einzige Möglichkeit ist. Die derzeit für die Behandlung von Krebs zur Verfügung stehenden Medikamente sind extrem teuer und sie werden eingesetzt, obgleich sie nur bei etwa 25 Prozent der Patienten wirksam sind. Die übrigen 75 Prozent haben keinen Nutzen durch die Behandlung, in vielen Fällen leiden sie sogar darunter. Wenn dann das erste Medikament nicht geholfen hat, wird das nächste ausprobiert – welches erneut nur einem Bruchteil der Patienten hilft. Unser Ziel ist es daher, Computermodelle zu entwickeln, die die komplette Biologie eines Patienten so gut und so ähnlich wie möglich imitieren – dies ist der »virtuelle Patient«. Die Modelle basieren auf biologischen Informationen aus unseren eigenen Untersuchungen von Zellen und Geweben und aus einer enormen Menge an experimentellen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur. Die nachgebildeten Netzwerke bestehen aus tausenden Komponenten. Unsere Modelle sind selbstverständlich nicht perfekt, weil zum einen die Angaben in der Literatur nicht perfekt sind und wir, selbst wenn sie es wären, nicht annähernd genügend Ressourcen haben, um die Informationen aus jeder einzelnen Publikation zu berücksichtigen. Ausserdem lernen wir immer noch, wie die Netzwerke innerhalb des individuellen Organismus funktionieren – um zu »berechnen«, wie das individuelle Genom mit der ebenfalls individuellen und in weiten Teilen nicht quantifizierten Umwelt interagiert. Wir sind aber bereits in der Lage, Modelle zu entwickeln und gegen die Realität zu testen. Dafür beobachten wir Patienten vor, während und nach verschiedenen Therapien und entwickeln unsere Modelle auf Basis der Unterschiede zwischen Vorhersage und Beobachtung weiter. Was wir wirklich möchten – und zurzeit in Pilotstudien mit echten Patienten und ihren Tumoren erproben – ist, virtuelle Therapien an diesen virtuellen Patienten zu testen. Wir sollten unsere Fehler am Computermodell des Patienten, nicht am Patienten selbst machen, wie wir das ja in fast allen anderen Bereichen auch tun. Dafür benötigen wir umfassendes Wissen über die Faktoren, die zur Funktion der molekularen Netzwerke in der indi-

viduellen Zelle beitragen. Wir müssen die Punkte identifizieren, an denen die Netzwerke gestört werden und wir müssen die Auswirkungen von tausenden unterschiedlichen Substanzen auf die molekularen Netzwerke verstehen. Dann sollten wir in der Lage sein, rationale Vorhersagen über diejenige Therapie zu machen, die einem bestimmten Patienten helfen kann. Um zu der Analogie mit dem Auto zurückzukehren – wir simulieren verschiedene Unfälle am Computer und werten sie aus, bevor wir lebende Menschen ins Auto setzen.«

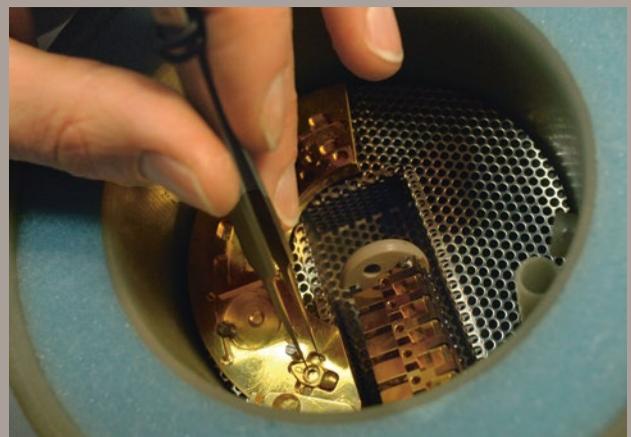
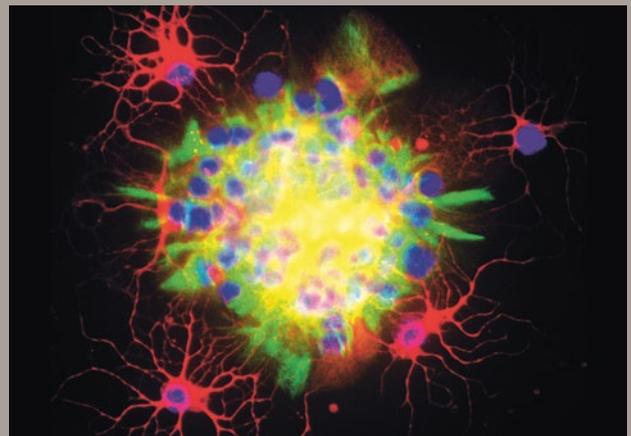
Dies ist eine kühne Vision, die bis zu ihrer generellen Umsetzung in der Medizin sicherlich noch einige Jahre brauchen wird. Durch die Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern in Einrichtungen wie dem Charité Comprehensive Cancer Center, weiteren Forschungszentren und forschenden Firmen rückt ihre Realisierung näher. Hans Lehrach ist sich bewusst, dass ihn die Konzentration auf die Probleme der Zukunft erneut in eine gewisse Aussenseiterrolle führt. Er kennt dies aus vielen Bereichen der Wissenschaft und es erinnert ihn an die Situation in den frühen Jahren der Genomforschung, als er darum kämpfte, deren Rolle innerhalb der deutschen Wissenschaft zu stärken. Eine Voraussetzung dafür war der Aufbau einer neuen, schnell wachsenden Abteilung, die ganz auf die Vision des menschlichen Genoms ausgerichtet war. Sein Beitrag half, dass die vollständige Sequenz des menschlichen Erbgutes viele Jahre früher verfügbar war, als führende Experten vorhergesagt hatten. Wer kann sagen, ob seine neue Vision – die Vermählung von Grundlagenwissen über die Biologie des Individuums mit Computermodellen und Behandlungsmöglichkeiten für menschliche Erkrankungen – nicht einer ähnlichen Erfolgskurve folgen wird?

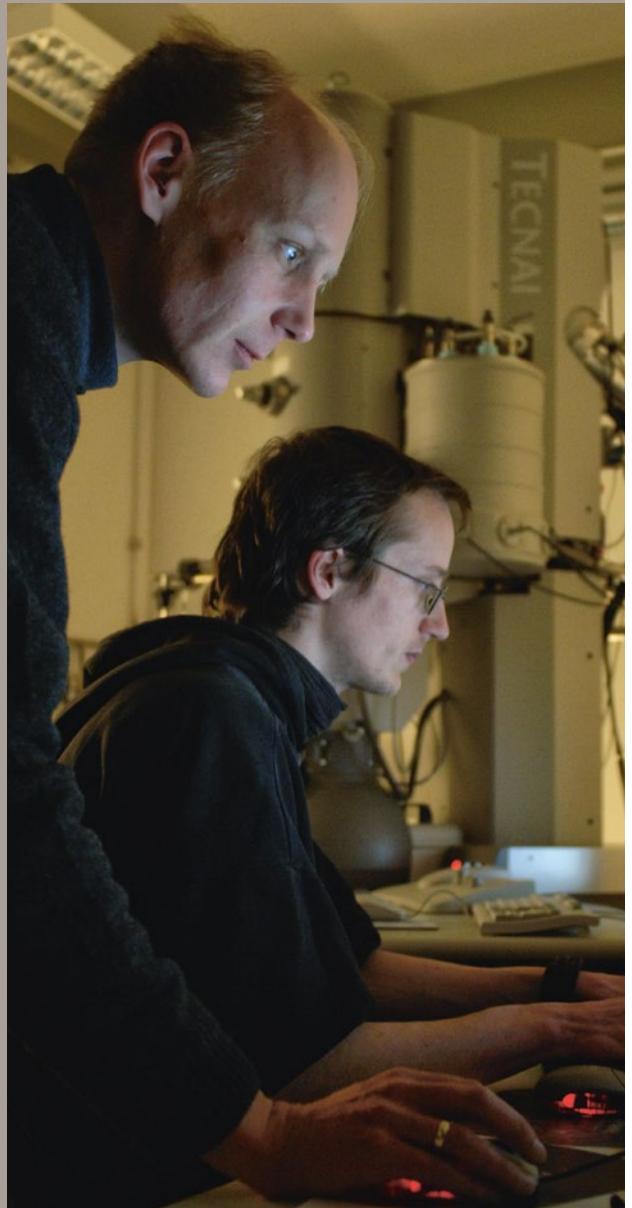
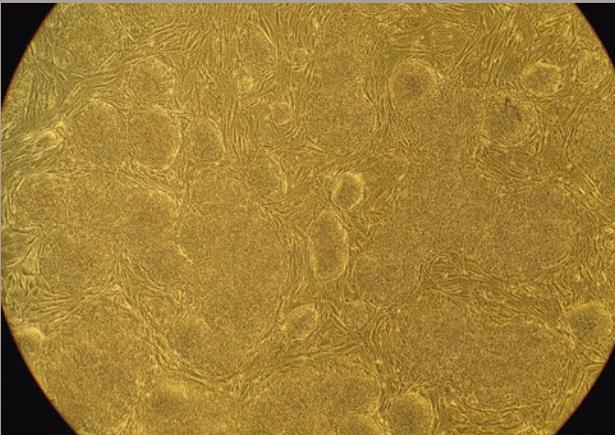


↑ Einblick in die Bibliothek des MPIMG, 2007

↗ Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen zu Nervenzellen (rot) oder Astrozyten (grün, Zellkerne blau), konfokale Laser-scanningmikroskopie, 2004

→ Blick auf die Ladestation des Kryoelektronenmikroskops, 2004





↑ Internationale Doktorandinnen und Doktoranden am MPIMG, 2004

↓ Humane embryonale Stammzellen unter dem Mikroskop, 2007

→ Zwei Wissenschaftler des MPIMG bei der Arbeit am Kryoelektronenmikroskop, 2004

NACHGEFRAGT BEI:

## EDDA KLIPP

Wann waren Sie am MPIMG? Auf den Tag genau sieben Jahre – vom 1.10.2001 bis 30.9.2008.

Womit haben Sie sich wissenschaftlich beschäftigt?

Wir haben uns für die Dynamik regulatorischer Netzwerke, zum Beispiel MAP Kinase-Signalwege, interessiert und dafür in enger Kooperation mit experimentellen Gruppen mathematische Modelle entwickelt. Dies haben wir schrittweise auf den Metabolismus, den Zellzyklus und osmotische Veränderungen von Zellen ausgeweitet. Daneben haben wir uns mit der Entwicklung von Rechen-Tools, zum Beispiel zur Parameterschätzung aus experimentellen Daten, sowie mit Standards für die Modellierung befasst.

Haben Sie noch Kontakte aus dieser Zeit? Ja, zum Beispiel zu M. Vingron und A. Bockmayr, die mit mir im GRK 1772 »Computational Systems Biology« aktiv sind, zu U. Leser, mit dem wir gemeinsame Interessen in Lehre und Forschung verfolgen oder zu Zhike Zi, der im MPIMG bei mir Doktorand war und als BMBF-geförderter Nachwuchsgruppenleiter nach Berlin zurückgekehrt ist. Mit anderen ehemaligen

Kollegen aus dem MPIMG und Mitarbeitern aus meiner OWL-Gruppe schreiben wir gerade die dritte Version unseres Lehrbuchs zur Systembiologie.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG zurückdenken? Am MPIMG konnte ich meine eigene Arbeitsgruppe aufbauen und ein eigenes Forschungsprofil entwickeln. Außerdem bin ich dort in intensiven Kontakt mit vielen experimentellen Verfahren und Analysemethoden gekommen, die mir vorher nicht vertraut waren. Dadurch haben wir uns bei der mathematischen Modellierung viel bewusster als zuvor mit den konkreten Bedingungen von Experimenten und der Aussagekraft von Daten auseinandergesetzt.

Was hat Ihnen am besten gefallen? Die Konfrontation mit vielen neuen biologischen Ansätzen und experimentellen Methoden war sehr anregend. Die Abteilungsseminare haben dazu viele interessante Einblicke gegeben.

Was hat Sie gestört? Wir waren in der Boltzmannstraße eigentlich großzügig und romantisch untergebracht; es fehlte dort jedoch der spontane Kontakt zu anderen Gruppen.

Wie war Ihr weiterer Werdegang? Ich bin seit 2008 W3-Professorin für Theoretische Biophysik an der HU Berlin.



EDDA KLIPP  
Ehemalige Forschungsgruppenleiterin  
(Selbständige Arbeitsgruppenleiterin, SAG)  
im Otto-Warburg-Laboratorium

## ULRICH STELZL

Seit wann sind Sie am MPIMG? Seit Juni 2007.

Womit beschäftigen Sie sich wissenschaftlich?

Die Gruppe konzentriert sich auf die Analyse von molekularen Interaktionsnetzwerken. Das Ziel ist es, die Dynamik von molekularen Netzwerken zu verstehen, die zellulären Prozessen in Verbindung mit menschlichen Erkrankungen zugrunde liegen. Dafür nutzen wir experimentelle Techniken der funktionellen Genomforschung, zum Beispiel das Hochdurchsatz-Yeast two hybrid-Screening (HTP Y2H screening), in Kombination mit biochemischen, zellbiologischen und bioinformatischen Methoden. Die Netzwerkbiologie erlaubt ein umfassenderes Verständnis der Biologie bei gleichzeitiger Verbesserung der medizinischen Praxis.

Welche Kontakte/Zusammenarbeiten haben Sie am Institut? Ich kooperiere mit Sebastiaan Meijnsing aus der Abteilung Vingron, Philip Grote aus der Abteilung Herrmann, Ralf Herwig aus der Abteilung Lehrach sowie den Servicegruppen Sequenzierung und Massenspektrometrie.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG denken? Der Aufbau einer unabhängigen Forschungsgruppe ist sicherlich der wichtigste und faszinierendste Schritt meiner Karriere.

Was gefällt Ihnen hier am besten? Das MPIMG bietet ein Umfeld, das 100 Prozent Forschung erlaubt und unterstützt.

Haben Sie bereits Pläne, wie es nach Ihrer Zeit am MPIMG weitergehen soll? Ich strebe eine nahtlose Fortführung meiner Forschungsarbeiten in einer komplementären Forschungsumgebung an.



ULRICH STELZL  
Forschungsgruppenleiter im  
Otto-Warburg-Laboratorium

# Transformation der Biologie zur Informationswissenschaft

---

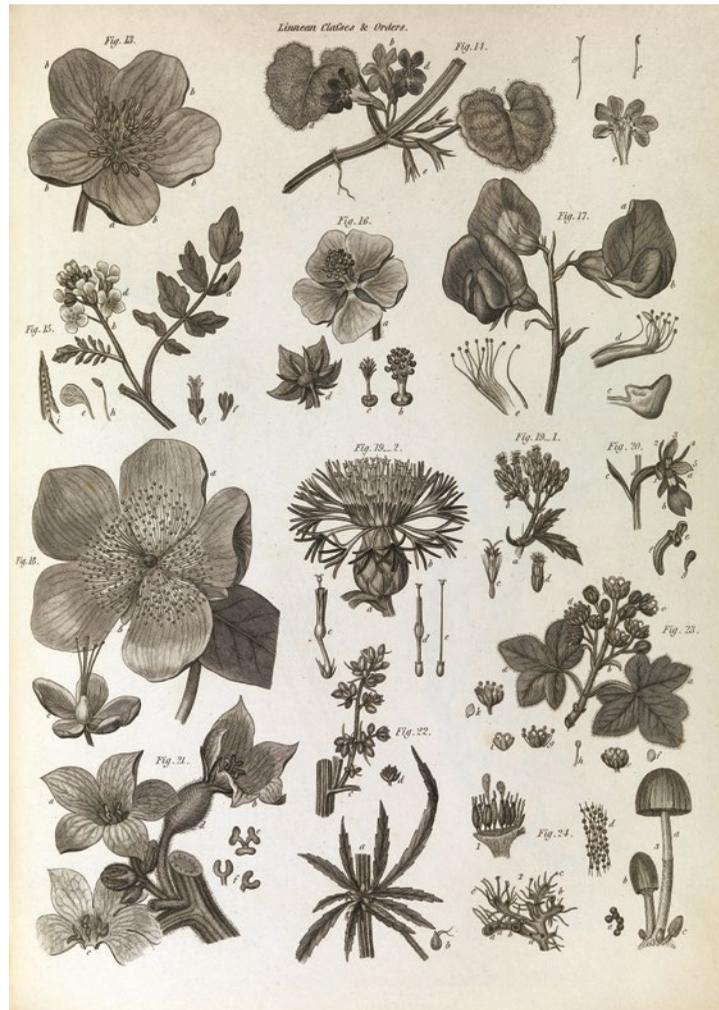
**JENS G. REICH**

*Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch*



### Vorbemerkung

*Einen wissenschaftshistorischen Essay zum 50. Jubiläum des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik zu schreiben, ist für mich nicht möglich ohne eine Reminiszenz über das Nicht-Verhältnis, das ich (der Autor) wie nahezu alle meine Kollegen im Osten Berlins mit den Kollegen in Dahlem für ein Vierteljahrhundert unterhalten mussten. Von der Gründung des MPIMG 1964 habe ich überhaupt nichts mitbekommen. Dahlem, ein Territorium, geographisch vor und nach dem 13.08.1961 dieselben wenigen Kilometer entfernt, war auf unseren Stadtplänen ein großer weißer Fleck geworden. Wissenschaftliche Kontakte gab es überhaupt nicht mehr, seit die DDR sämtliche ehemals gesamtdeutschen wissenschaftlichen Gesellschaften, Organisationen und Projekte gekappt hatte. In den Jahren darauf konnte man gesprächsweise erfahren, dass gewisse Verbindungen heimlich wieder aufgenommen worden waren. Heinz Bielka in dem Akademieinstitut in Berlin-Buch (auch einst ein Kaiser-Wilhelm-Institut), in dem auch ich tätig war, forschte über Ribosomen ebenso wie Heinz-Günter Wittmann am MPIMG – der eine an tierischen, der andere an bakteriellen Exemplaren dieser »Proteinfabriken«. Zum Erfahrungsaustausch reisten Dahlemer Kollegen gelegentlich unter Vortäuschung eines Touristen- oder Verwandtschaftsbesuches für einen Nachmittag nach Ost-Berlin und man traf sich »konspirativ« in der Privatwohnung des Besuchten oder unauffällig (aber selbstverständlich »registriert«) im Café. Und viel darüber berichten wollten unsere Bucher Ribosomen-Leute im Kollegenkreis auch nicht, denn die Behörden hätten den Kontakt sicher unterbunden, wenn er breit bekannt geworden wäre. Für uns andere völlig Abgeschnittene war eine Adresse in Dahlem, wenn man sie in einer Zeitschrift las, etwas Ähnliches wie eine Adresse auf dem Mond, nämlich unerreichbar, und als sich nach einem Vierteljahrhundert die Mauer und der Eiserne Vorhang endlich öffneten, da dauerte es immer noch lange, wirre*

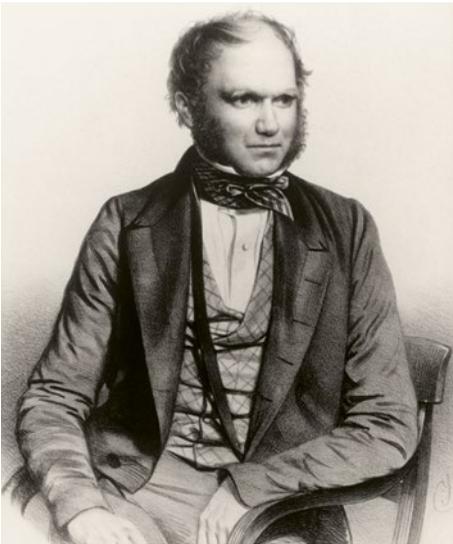


◀ Bau der Berliner Mauer im August 1961

Illustrationen aus dem »Universal Technological Dictionary« von George Crabb, die die Taxonomie der Pflanzen darstellt, 1823

Anfangsjahre, bis sich in Berlin endlich wieder das Netzwerk von frei kooperierenden Wissenschaftlern und Instituten ausgebildet hatte, das einer europäischen Metropole angemessen ist.

Diese Reminiszenz ist überdies zum Thema gehörig, wenn man über die Entwicklung der Molekularbiologie nachdenkt. Max Delbrück am Kaiser-Wilhelm-Institut (KWI) für Chemie in Dahlem (bei Otto Hahn und Lise Meitner) und Nikolai Timofeev-Ressovsky am KWI für Hirnforschung in Buch (bei Oskar Vogt) hatten Mitte der dreißiger Jahre in intensiver Zusammenarbeit eine entscheidende konzeptionelle Grundlage für die »Erfindung« der molekularen Genetik gelegt. Dahlem plus Buch – das ist also eine Urquelle eines Faches, das die ganze Biologie revolutionieren sollte. Die Zusammenarbeit endete damals nicht wie später durch den Bau einer Betonmauer durch Berlin, sondern weil der eine Koautor, Delbrück, die geistige Umnachtung im Berlin der Nazi-Zeit nicht mehr aushielt und 1937 in die USA emigrierte, während Timofeev nicht in die Mördergrube Stalins zurückkehren konnte, sondern »unauffällig« in Buch bleiben musste und »still« weiter arbeitete. Von den Sowjets »abgeholt« wurde er erst nach dem Krieg.




---

**Charles R. Darwin**  
(1809–1882)

DIE BIOLOGIE BESTAND BIS ZUR MITTE des 20. Jahrhunderts gemäß ihren methodischen Grundlagen aus zwei Hauptströmungen. Die eine, von den »Naturalisten« getragen, bildete die klassische Biologie, die sich der Beschreibung alles dessen widmete, was man in der Natur an Organismen und Phänomenen als gegeben vorfindet. Der Höhenflug dieser Strömung war das Werk des schwedischen Gelehrten Carl Linné, der im 18. Jahrhundert ein »System der Natur« entwickelte, das alle Arten von Lebewesen in eine binäre Klassifikation einteilte. Die »Bioinformatik« von damals bestand aus langen Verzeichnissen von Tier- und Pflanzenarten in den Handbüchern der Taxonomie. Als zweite Hauptlinie entwickelte sich im 19. Jahrhundert aus tastenden Vorläufern die experimentelle Biologie. Sie lehrte, dass alle biologischen Phänomene sich als physikalisch-chemische Vorgänge erklären lassen und wendete die Methoden dieser »exakten« Disziplinen an. Auf diese Weise entwickelten sich die Biophysik und vor allem die moderne Biochemie, die um die Wende zum 20. Jahrhundert die Leitdisziplin der Biologie wurde und mit ihren Myriaden von Enzymen, Inhibitoren, Aktivatoren und Steuersignalen (Hormonen) noch heute eine grundlegende Arbeitsmethode der Biologie und aller ihrer Anwendungswissenschaften darstellt. Urquell der »Bioinformatik« im Gewand einer Systembiologie waren hier die Netzwerke des Stoffwechsels und Stofftransports, wie sie auch heute noch die Wände der biochemischen Laboratorien zieren.

Charles Darwin als Erzvater der modernen Biologie ragt noch in die alte Schule der Naturalisten hinein. Er hat keine geplanten Laborexperimente unternommen. Bei ihm ist alle Erkenntnis das Ergebnis geduldiger Naturbeobachtung. Mit der Doktrin von Variation und Auslese hat er den konzeptionellen Grundstein sowohl der deskriptiven wie der experimentellen Biologie geliefert. Es blieb eine Schlagseite, der sich Darwin bewusst war. Das Prinzip Auslese erklärt, warum Altes bleibt oder vergeht und Neues sich durchsetzt oder wieder verschwindet. Aber wie es zur Variation der Eigenschaften kommt und wie diese auf die nächste Generation vererbt werden – beides unverzichtbare Grundlagen jeder Evolution – da hatte der geniale Naturalist nur vage Vorstellungen.




---

**Gregor Mendel**  
(1822–1884)

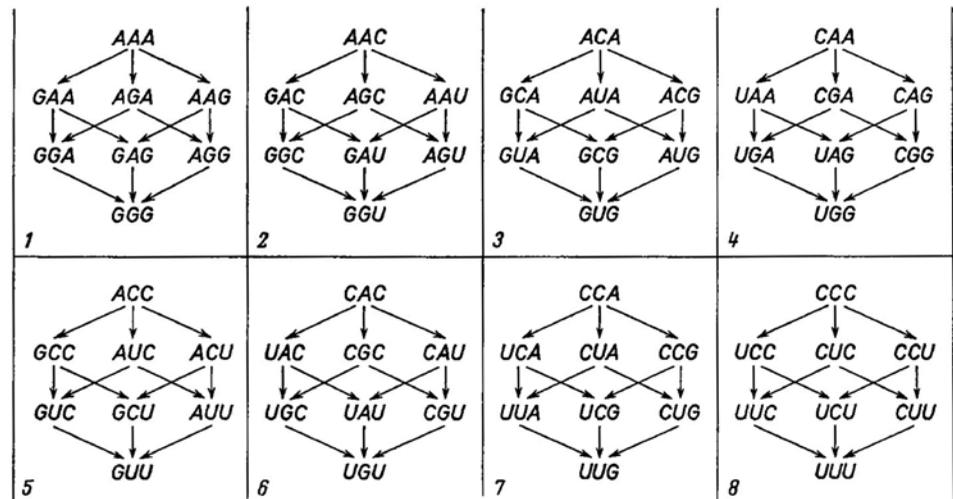
Da kam ihm Mendel zu Hilfe. Freilich, ohne dass Darwin das wahrgenommen hätte. Mendel entwickelte ein pflanzliches Versuchssystem mit streng segregierenden Merkmalen. Er experimentierte sozusagen mit »reiner« Vererbung ohne Auslese. Damit hat er die diskrete Mathematik in die Biologie eingebracht und mit diesem Wechsel auch die tiefere Begründung der heutigen Bioinformatik. Mendels Ansatz und seine Interpretationen führten, allerdings erst nach einer Schlafzeit von vierzig Jahren, zur Gründung der formalen Genetik, die erst nach weiteren fünfzig Jahren zur molekularen Gestalt »aufgefüllt« wurde.

In der ersten Jahrhunderthälfte spielte die Genetik noch im Schatten der damaligen Königin Biochemie eine Nebenrolle. Sie war ein Seitenfach mit sehr speziellen Konzepten und einem abgehobenen Methodenspektrum. Als angewandte Wissenschaft mit experimenteller Ausgestaltung war sie vor allem in der Pflanzenbiologie sehr erfolgreich. Ihre Anwendung auf die Anthropologie allerdings trieb die hässlichen Blüten der »menschlichen Erblehre«, Eugenik und Rassenhygiene hervor, die im Nationalsozialismus zur infamen politischen Unterdrückung und zu den berüchtigten Menschenversuchen und Massenmorden in den Lagern das wissenschaftsmethodische Werkzeug lieferten.<sup>1</sup> Für die heutige Bioinformatik stellte diese formale Genetik jedoch ein Axiomensystem bereit, mit dem sich die populationsgenetischen Modelle der Evolutionstheorie mathematisch begründen lassen.

Zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es zu einer fundamentalen Umorientierung der Grundkonzepte der Biologie. Bis dahin dominierte die Vorstellung, dass lebende Organismen aus Zellen bestanden, die man in physikochemischer Begrifflichkeit als feingekammerte biochemische Reaktoren beschreiben konnte. Synthese biologischer Substanzen, Stoffumwandlung und Stofftransport wurden durch spezifische Proteine (Enzyme) gesteuert, deren funktionelle Eigenschaften man in den Jahrzehnten zuvor aufgeklärt hatte. Dass Proteine eine spezifische Primärstruktur, das heißt eine genaue Reihung von Aminosäurebausteinen in einer Kette, aufweisen, wurde Anfang der 50er Jahre deutlich, als man Spaltpeptide spezifischer Sequenz isolieren konnte. Frederick

Sanger war 1952 der erste, der eine komplette Aminosäuresequenz eines kleinen Proteins, der beta-Kette des Insulins, nach systematischen Studien seiner Peptidbruchstücke vorlegen konnte. Einige Jahre später ergab die Strukturaufklärung der Biomoleküle Myoglobin und Hämoglobin durch Kendrew und Perutz als »Nebenbefund« die genaue Aminosäuresequenz dieser Proteine. Der Fortschritt dieser Form der Sequenzaufklärung war allerdings dadurch gehemmt, dass sich nur wenige Proteine leicht kristallisieren lassen. Auch die Methode der Spaltpeptidanalyse hatte enge methodische Grenzen, weil sie sehr reine Proteine in größerer Ausbeute voraussetzte und zudem das Puzzle der Anordnung von Bruchstücken sehr schwierig war. Dann trat das DNA-Molekül im Zellkern in den Vordergrund. Watson und Crick (1953) deuteten die Röntgen-Beugungsmuster von DNA als Doppelhelix, die durch das Basenpaarungsschema zweier komplementärer Stränge stabilisiert werden. »It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material«, schrieben sie am Ende ihrer kurzen Mitteilung. Was sie nicht aufschrieben, jedoch ihnen und anderen schnell klar wurde, ist, dass die DNA-Struktur einen buchstaben-kodierten Text bildet, wenn die gepaarten Basen entlang der Wendeltreppe nicht zufällig, sondern sinnhaft aneinander gereiht sind. Es dauerte noch etwa zehn Jahre, bis man herausgefunden hatte, dass die spezifische Abfolge der Aminosäuren in Proteinen durch eine spezifische Abfolge in der DNA-Kette kodiert ist.

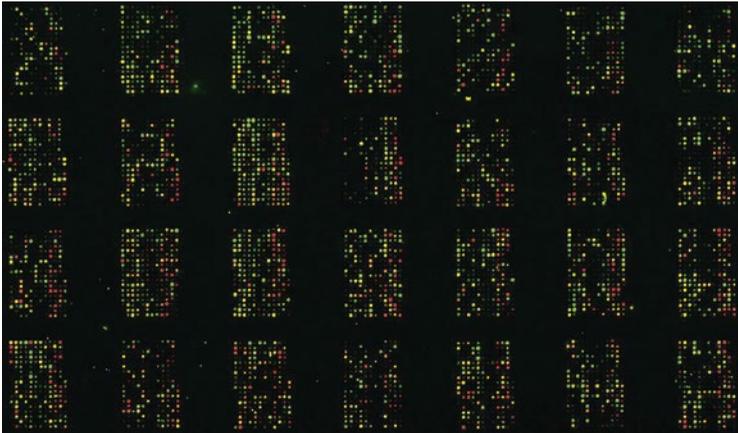
Dieses Konzept eines physikochemisch-kodierten Informationsgehaltes beider Typen von informationstragenden Biomakromolekülen (Nukleinsäuren und Proteinen) markiert die »Urzeugung« der Bioinformatik und der molekularen Genetik, die zu fortschrittsbestimmenden Teildisziplinen der heutigen Biologie werden sollten. Von der Zeugung bis zur vollen Reife war es allerdings noch ein langer Weg. Die Idee vom Leben als Informationsspeicher und Informations-»verarbeiter« war geboren, aber es schien lange Zeit aussichtslos, die »Datengebirge« gewaltigen Umfangs in Nukleinsäure- und Protein»texten« ablesen zu wollen.



Oktettdiagramm zur Darstellung möglicher Nitritmutationen von Aminosäuretripletts  
Wittmann, 1962

Zur gleichen Zeit, als sich dieser phänomenale Blickwechsel vom Material des Lebens auf den Text des Lebens ankündigte, erreichten die klassischen Fächer Biochemie und Biophysik den vollen Ausbau ihres Modells einer »Fabrik« von vernetzten biochemischen Reaktoren: elektronenoptisch wurden die Teilkompartimente der zellulären Maschine, Zellorganellen mit ihren membranösen Außengrenzen, sichtbar gemacht und mittels der Ultrazentrifuge konnten sie dann auch experimentell aufgetrennt werden, so dass die biochemische Ausstattung und damit die Funktion jedes Organellentyps klar wurde.

Parallel zum Zeitpunkt dieser neuen Erkenntnisse, Mitte der sechziger Jahre, beschloss die Max-Planck-Gesellschaft, sich in einer prinzipiellen Entscheidung vom überkommenen Paradigma zu trennen und dem »MPI für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie« einen neuen Namen, ein neues Ziel und kurz darauf ein neues Gebäude zu geben. Daraus wurde das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik. Und man holte aus Tübingen und Göttingen junge Biologen, die sich der Umsetzung des genetischen Textes bei Bakterien und Viren verschrieben hatten. Sie bestimmten das Profil des Institutes für die nächsten 25 Jahre, ein Profil, das die Gesamtentwicklung der neuen Biologie genau abbildete. Die Forschergeneration der »verschrifteten« Biologie war fasziniert von dem neuen Leitparadigma der Biologie und arbeitete geduldig an seiner Befestigung und Bestätigung mit Hilfe methodisch beherrschbarer biologischer Systeme: Viren, Bakterien und Pilze. Der Zugang war schwierig genug. Die Aufklärung selbst einfacher Protein- und Nukleinsäuresequenzen erforderte jahrelange scharfsinnige und sehr mühsame Kleinarbeit. Erst langsam wurden in weltweiter Forschungsanstrengung Werkzeuge für eine effizientere Analyse und Manipulation genetischer Texte gefunden – methodisch gesehen vor allem aus der Werkstatt der Natur selbst abgekupfert. Restriktionsendonukleasen, DNA- und RNA-Polymerasen, DNA-Polymerase-Kettenreaktion und vieles andere mehr – fast alle Werkzeuge sind von Mikroorganismen vor Jahrmillionen erfunden worden und wurden im Laufe des letzten Viertels des 20. Jahrhunderts zu immer feineren Werkzeugen der Textablesung und



später auch Textmanipulation genetischer Systeme umgearbeitet.<sup>2</sup> Die molekulare Genetik trat von der romantischen Phase der geduldigen Feinarbeit in das industrielle Zeitalter der Massensequenzierung von Genomen ein, in dem nicht mehr kleine Textabschnitte scharfsinnig entziffert, sondern immer größere Datenmassive genomischer Textstrukturen automatisch abgelesen und in Computern gesammelt werden. Einige Forscher der ersten Stunde haben das Ende der romantischen Phase als Verlust von Faszination und Kreativität beklagt – so zum Beispiel Gunther Stent mit seinem vieldiskutierten Artikel »That was the molecular biology that was« (Science vom 26. April 1968). Auch von Max Delbrück ist Ähnliches überliefert, der zusammen mit Niels Bohr von einem fundamental neuen Komplementaritätsprinzip in der Biologie geträumt hatte und nunmehr enttäuscht war von der vermeintlichen Banalität der Aufklärung des Lebensprinzips als Textsequenz aus vier chemisch kodierten Buchstaben. Er wandte sich anderen Themen zu.

Seit Mitte der 1980er Jahre »bemächtigten« sich die Biologen der in Mikroorganismen vorhandenen analytischen und synthetischen Werkzeuge und begannen, in großem Stil die beiden wichtigsten Materialeigenschaften der biogenen Polymere zu benutzen, nämlich die außerordentlich zuverlässigen und dabei robusten Eigenschaften: Hybridisierung komplementärer Oligonukleotide und exakte Oligonukleotid-Synthese anhand von Kopiervorlagen (PCR). Es gelang, die Sequenzierungstechnik zu miniaturisieren und automatisieren, sowie empfindliche Detektormethoden (Radioaktivität, Fluoreszenz) zu integrieren. Den Höhepunkt fand diese Entwicklung mit dem Anfang der 1990er Jahre initiierten Humangenomsequenzierungsprojekt.

Einen weiteren Schub erfuhr die Bioinformatik durch die enorme Steigerung der Leistungsfähigkeit integrierter Schaltkreise, die gemäß dem »Moore'schen Gesetz« exponentiell, gar hyperexponentiell abläuft.<sup>5</sup> Beide Tendenzen gemeinsam haben dazu geführt, dass selbst das Humangenomprojekt wie eine kleine Vorübung zu viel weiter ausladenden Datenprojekten der molekularen Genetik und Epigenetik im Verbund mit der Bioinformatik erscheint.

---

**cDNA-Microarray zur Untersuchung der differentiellen Genexpression (Falschfarbendarstellung)** Ein solcher Chip kann bis zu 20.000 cDNA-Proben enthalten, die jeweils ein einzelnes Gen repräsentieren.



**Serverraum des MPIMG** mit Servern und Speicherplatten (Storage) zur Speicherung biologischer Daten, 2012

In den ersten Jahrzehnten war die Bioinformatik ein eher nüchternes, pragmatisches Werkzeug. Ihre theoretische Grundlage bestand aus einigen anfangs noch schlichten heuristischen Suchverfahren, mit »Urformen« wie dem Needleman-Wunsch-Algorithmus oder der statistischen Sekundärstruktur-Vorhersage anhand der Aminosäuresequenz. Die Recherche nach Textähnlichkeiten in großen Datensammlungen (BLAST-Algorithmus usw.), sozusagen die Suche nach der Nadel im Heuhaufen, wurde bald durch die mathematische Statistik extrem seltener Ereignisse in geeigneten Vergleichsmodellen von Zufallssequenzen auf eine feste Grundlage gesetzt. Die Bioinformatik hat sich heute zu einer strategischen Teildisziplin für die Biologie entwickelt. Sie ermöglicht die Durchsichtung und den detaillierten Vergleich umfangreicher Biodatenbanken von Primärsequenzen und die netzwerkartigen Verknüpfungen ihrer informatischen Wechselwirkungen.<sup>4</sup> Was für die älteren Biologengenerationen reine Utopie blieb, nämlich der systematische Vergleich der genetischen Basis allen Lebens quer zu sämtlichen taxonomischen Verzweigungen und entwicklungsbiologischen Differenzierungen, wurde mit den pragmatischen »Tools« der Bioinformatik zum Standard in der experimentellen Zell- und Entwicklungsbiologie. Bioinformatische Such- und Vergleichsmethoden tragen heute wesentlich dazu bei, dass die konzeptionelle Grundlage der Biologie, nämlich die Evolutionstheorie, eine feste empirische Grundlage erhält und nicht mehr nur auf die systematische Beobachtung fossiler Relikte verwiesen ist.

Gegenwärtig zeichnet sich ein Trend ab, die Bioinformatik zusammen mit hinzukommenden experimentellen Techniken zu einer komplexen Disziplin weiter zu entwickeln, der man den etwas mehrdeutigen Namen »Systembiologie« gegeben hat. Wenn dieses Projekt seine volle Ausbaustufe erreicht haben wird, dann wird die Bioinformatik ihren Wandel vom »Hypothesengenerator« zum Entwurfswerkzeug komplexer Organismen und Ökosysteme vollendet haben.

Es ist keine Utopie mehr, das gesamte individuelle Genom und Epigenom sämtlicher »Exemplare« einer Spezies von zumindest moderater Individuenanzahl, wie zum Beispiel der Spezies *Homo sapiens*, abzulesen und nach Varianten,

Mutationen und krankheitserzeugenden Defekten zu fahnden. Besonders die Humangenetik und die Epidemiologie menschlicher Erkrankungen mit multi-kausaler Ätiologie erfahren durch diese Entwicklung einen Erkenntniszufluss mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten. Einstweilen allerdings ist das vollmundige Versprechen eines Grand Designs des Lebens, das Francis Collins und Craig Venter zur Jahrtausendwende bei der Vorstellung des (damals noch lückenhaften) Humangenoms abgaben, nicht einmal im Ansatz eingelöst. Immer neue Türen tun sich auf und motivieren neue Großprojekte (zuletzt Haplotypmapping, personales Genom, gewebetypische Expressionsmuster des ganzen Genoms [ENCODE], Einbeziehung der neuen RNA-Regulationswelt ...). Eine vollendete Theorie biologischer Information ist immer noch ein Zukunftsprojekt. Aber auch die Tiefenbohrung zum Verständnis von »Phänotypen« wie Krebs, Immunkrankheit oder neurodegenerativer Erkrankung befindet sich noch in ihren Anfängen. Es ist noch viel Raum für optimistische Phantasie, für Zukunftsprojekte und Utopien, aber auch für leidenschaftlichen Streit, im MPIMG ebenso wie in der globalen Welt der neuen Biologie, zu der die Bioinformatik wesentlich beiträgt.

---

1 Neben Dahlem mit seinen zahlreichen Ruhmesorten der Wissenschaft ist Dahlem, Ihnestraße 22, auch der Ort des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, dem Thinktank für Rassenpolitik, mit seinen Direktoren Eugen Fischer, Otto von Verschuer, sowie Josef Mengele als korrespondierendem »PostDoc«.

2 Eigentlich hätte das Bakterium *Thermus aquaticus*, wohnhaft in heißen Geysiren des Yellowstone-Parks, anstelle von Kary Mullins den Chemie-Nobelpreis 1995 für die Erfindung der Taq-Polymerase bekommen müssen.

3 Die gängige Kurve der quantitativen Steigerung ist in halblogarithmischer Darstellung konvex (nach oben gekrümmt), also mehr als exponentiell anwachsend.

4 Comparative Genomics, Functional Genomics, Metagenomics, Personal Genomics, Epigenomics, Lipidomics, Proteomics, Nutrigenomics, Pharmacogenomics u. a.



↖ Herbert Jäckle, Vizepräsident der MPG, bei einer Ansprache zum Richtfest für den neu gebauten Turm 3, 2011

↑ Zentrales Oberlicht des neuen Institutsgebäudes Turm 3, 2013



↑ Blick in das Foyer des neu-  
gebauten Turms 3 vor Übergabe  
an das Institut, 2013

← Gäste bei der Einweihungs-  
feier für den Neubau Turm 3,  
Oktober 2013

NACHGEFRAGT BEI:

## SYLVIA KROBITSCH

Seit wann sind Sie am MPIMG? Seit September 2008 als Leiterin einer Minerva-Gruppe.

Womit beschäftigen Sie sich wissenschaftlich? Das Forschungsinteresse meiner Gruppe gilt vor allem der Aufklärung der molekularen Mechanismen, die an neurodegenerativen Prozessen der Polyglutamin-Erkrankung Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2) beteiligt sind. Auf unterschiedlichen zellulären Ebenen untersuchen wir auch, ob und wie diese Prozesse mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel der Spinozerebellären Ataxie Typ 1 (SCA1) oder der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zusammenhängen. Dafür kombinieren wir Hefegenetik, humanisierte Hefe-Modellsysteme und Ansätze aus der funktionellen Genomik. Außerdem untersuchen wir die Biologie von »Stress granules« und »P-bodies«, zentralen selbstorganisierenden Strukturen, die an der Regulation des mRNA-Metabolismus beteiligt sind, und deren Bedeutung für altersabhängige menschliche Erkrankungen einschließlich neurodegenerative Erkrankungen und Krebs.

Welche Kontakte/Zusammenarbeiten haben Sie am Institut? Aktuell arbeiten wir mit der Abteilung Lehrach (Hans Lehrach und Michal Schweiger) zusammen.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG denken? Ich schätze es sehr, dass die Türen der Direktoren offen stehen und sie Zeit für die Mitarbeiter finden.



SYLVIA KROBITSCH  
Forschungsgruppenleiterin im  
Otto-Warburg-Laboratorium

## SASCHA SAUER

Seit wann sind Sie am MPIMG? Ich bin seit dem 1.12.2001 als wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit dem 1.1.2008 als unabhängiger Nachwuchsgruppenleiter am MPIMG beschäftigt.

Womit beschäftigen Sie sich wissenschaftlich? Wir beschäftigen uns mit dem Zusammenspiel von Ernährung und anderen umweltbedingten Einflüssen auf die Regulation unserer Gene, um ein vertieftes Verständnis für generelle, physiologisch bedeutsame Prozesse zu gewinnen, beispielsweise die Entstehung der altersbedingten Zuckerkrankheit (Diabetes Typ 2) oder Alterungsprozesse im Allgemeinen. Zudem entwickeln wir neue pflanzenbasierte Präparate zur Prävention und Therapie altersbedingter Erkrankungen.

Welche Kontakte/Zusammenarbeiten haben Sie am Institut? Unsere Forschungsgruppe ist mit den verschiedensten Gruppen am MPIMG mit komplementärer Expertise vernetzt – besonders aus den Abteilungen Lehrach, Vingron und OWL – um unsere komplexen Fragestellungen möglichst effizient anzugehen.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG denken? Ich bin ja noch da! Da fällt solcherlei Reflexion schwer.

Was gefällt Ihnen hier am besten? Die schöne, inspirierende Umgebung in Dahlem, vor allem im Sommer.

Haben Sie bereits Pläne, wie es nach Ihrer Zeit am MPIMG weitergehen soll? Ja, aber die verrate ich jetzt noch nicht.



SASCHA SAUER  
Forschungsgruppenleiter im  
Otto-Warburg-Laboratorium

# Einsicht in das Regelwerk der Gene

---

CATARINA PIETSCHMANN  
*Wissenschaftsjournalistin, Berlin*



WER ERSTMALS DEN SERVERRAUM BETRITT, denkt unwillkürlich an Stanley Kubricks Filmklassiker »2001: Odyssee im Weltraum«. Ein schwarzer Monolith liegt hier, sprengt fast den Raum – das »Gehirn« des Instituts. Zahllose blaue Leuchtdioden hinter feinmaschigen Gittertüren zeigen an, dass in den insgesamt 30 Racks eine kaum überschaubare Vielzahl an Festplatten und Computern am Arbeiten sind. Ein so genannter Warmgang durchquert den stählernen Block, nimmt die Abwärme der Elektronik und ihrer brummenden Kühlgeräte auf, damit das empfindliche »Nervensystem« nicht überhitzt. Ein Drittel kleiner nur ist ein weiterer Serverkomplex in einem zweiten Raum. Beide zusammen haben eine Speicherkapazität von sechs Petabyte. Sechs *Billiarden* Byte, eine kaum noch vorstellbare Zahl mit 15 Nullen. »Bis zu einer Million DVDs hätten hier Platz«, sagt IT-Leiter Peter Marquardt nicht ohne Stolz.

Molekulare Genetik ist heute weit mehr als präzises Pipettieren aus eisgekühlten Eppendorf Tubes, Polymerase-Kettenreaktion und automatisierte Sequenzieretechnik. Spätestens als Ende der 1990er-Jahre das komplette Genom eines Individuums – Gen für Gen – auf einen einzigen Chip gebannt und dessen Aktivität untersucht werden konnte, war klar: Nicht nur riesige Speicher müssen her, um die Datenflut einzulagern. Auch die Mathematik würde fortan ein unverzichtbares Werkzeug sein. »Als wir noch einzelne Gene untersucht haben, machte man sich keinen Kopf um statistische Schwankungen. Doch misst man simultan Expressionslevel, zum Beispiel von 6.000 Hefegenen, gibt es nicht nur den Prozess, den man beobachten will, sondern auch das Rauschen des Experiments. Alle Fragen werden damit inhärent statistisch«, sagt Martin Vingron und lehnt sich in die Leder-couch der Bibliothek zurück. Der gebürtige Wiener ist Mathematiker und begann im Jahr 2000, die Abteilung Bioinformatik am Institut aufzubauen. Mit Hilfe mathematischer Methoden erforscht er mit seinem Team, wie Gene reguliert werden.





Warum und wann wird ein Gen an- oder ausgeknipst? Welche anderen Gene sind dafür verantwortlich? Wie spielen sie zusammen? Was geschieht, wenn ein Rädchen in diesem Netzwerk hakt oder ganz ausfällt? Und was, bitte, macht genetisch den Unterschied zwischen gesund und krank? »Aus unseren Daten und den Vorstellungen, wie diese Mechanismen ablaufen könnten, versuchen wir, Neues zu lernen.« Arbeitsplatz von Bioinformatikern ist ein Schreibtisch mit Computer – klar. Staubtrockene Rechnerei? Keineswegs. Denn bei manchem Projekt geht es buchstäblich um Leben oder Tod. Bei Stefan Haas lagen kürzlich stapelweise Festplatten auf dem Tisch, die per Post von Max-Planck-Kollegen aus Köln gekommen waren. 30 Terabyte – und das ist erst der Anfang! Es sind Gendaten von Patienten, die unter einer schweren, derzeit nicht behandelbaren Form von Lungenkrebs leiden. Haas entwickelt Algorithmen, um Mutationen (SNP's) in Tumorgewebe zu identifizieren, die kennzeichnend sind für diesen extrem aggressiven Krebs. In einem weiteren Projekt nutzt er mathematische Tools, um in Kooperation mit Humangenetikern der Abteilung Ropers Mutationen ausfindig zu machen, die Ursache geistiger Behinderung sind. Bei der genetischen Beratung von betroffenen Familien mit Kinderwunsch könnten solche Mutationen als Marker dienen.

Peter Arndt zapft das Institutsgehirn eher aus »geschichtlichem« Interesse an. Sein Ziel ist es, an den Ursprung der Evolution des Genoms zurückzukehren. Mit historisch-statistischen Analysen versucht Arndt, aus heutigen DNA-Sequenzen herauszufiltern, wie und durch welche Prozesse das Säugetiergenom über Jahrmillionen zu dem geformt wurde, was es heute ist. Neben Büros gehören etliche Labore zur Abteilung. Wieso das? »In der Bioinformatik müssen wir generalisieren und dieses oder jenes Detail weglassen. In den experimentellen Gruppen schauen wir uns die Details dann genauer an und versuchen zu verstehen: Was kann man verallgemeinern und was ist so speziell, dass wir es schlicht ignorieren müssen«, erklärt Martin Vingron. »Das gibt zwar jede Menge wissenschaftliche Konflikte und Reibung, aber ich muss diesen Schmerz spüren!«, fügt er theatralisch an. »Es ist ein wichtiges Korrektiv.« Sebastiaan Meijssings Gruppe zum

---

**Martin Vingron** (2. von links) im Gespräch mit Studierenden seiner Abteilung, 2014

**Darstellung der Aktivität  
verschiedener Gene in 9,5 Tage  
alten Mausembryonen**

(RNA *in situ*-Hybridisierungen)

**A** Schwanzknospe (Wachstums-  
zone) und Chorda dorsalis

**B** paraxiales Mesoderm und  
Neuronalgewebe

**C** Somiten (Vorläufer der  
Wirbelsäule und der Muskulatur

**D** Sklerotom (Skelettanlage)  
und Schlundtaschen

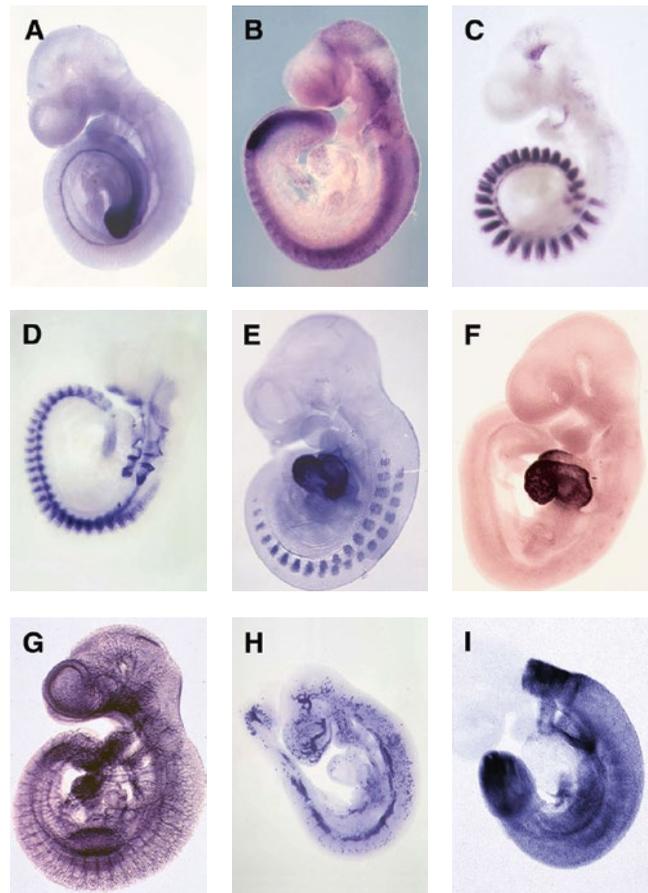
**E** Skelett- und Herzmuskulatur

**F** Herz

**G** Blutgefäße

**H** Blutzellen

**I** Positionsinformation

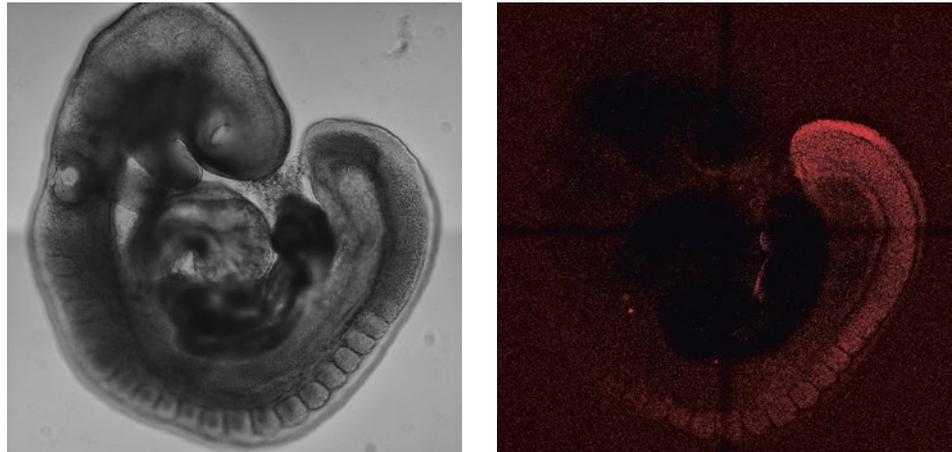


Beispiel untersucht in Zellkulturen, wie Transkriptionsfaktoren *en détail* an die DNA bindet. Er vermutet, dass abhängig davon, an welche Sequenz so ein Faktor bindet, sich seine räumliche Struktur verändert. »Ob nun unwesentliche Unterschiede wie ein angewachsenes Ohrläppchen oder andere, die wir als Krankheit definiert haben: Phänotypische Veränderungen haben meist damit zu tun, dass eine Aktivierungskaskade nicht richtig funktioniert«, erklärt Vingron. Was unter Umständen nur daran liegt, dass an einer Bindungsstelle in einer regulatorischen Genregion eine einzelne Base mutiert ist. Kleine Ursache – große Wirkung.

Nicht oft stehen Krankheitssymptome in so plausiblen Zusammenhang mit einem Gen wie etwa bei Laktose-Intoleranz: Der Körper bildet zu wenig oder gar kein Enzym, was den Milchzucker abbaut. Bei Lernbehinderungen oder Fehlbildungen des Skeletts liegt der »Fehler« sehr weit zurück. Aber was genau ist da einmal passiert? Um das herauszufinden, hilft es, ganz an den Anfang zu gehen. An den Punkt, an dem das Leben beginnt, Gestalt anzunehmen – in die ersten Tage der Embryonalentwicklung. In Bernhard Herrmanns Abteilung Entwicklungsgenetik wird seit 2003 an Mäusen erforscht, wie regulatorische Netzwerke in Stammzellen die Bildung von Organen und Geweben im Embryo steuern. Also

wie sich die pluripotenten Zellen nach der Teilung differenzieren und dafür buchstäblich wegweisende Befehle erhalten: Du wirst neuronales Gewebe bilden und Du mesodermales. Aus Ersterem werden einmal Gehirn und Rückenmark, aus dem Zweiten das Herz oder Knochen oder eine erste hauchdünne Bauchdecke, die sich über die winzig kleinen inneren Organe des Embryos wölbt. Ausgangspunkt war eine Entwicklungsstörung bei Mäusen, die erstmals 1927 beschrieben wurde und den Biologen Herrmann schon sein ganzes Forscherleben beschäftigt. Bei der sogenannten Brachyury-Mutation werden Rumpf und Schwanz der Maus nicht oder nur teilweise ausgebildet. Zunächst klonierte er die fragliche Genregion, identifizierte dann 1990 das verantwortliche Gen und fand heraus, dass es den Code für einen Transkriptionsfaktor enthält. Doch die spannendste Frage blieb offen: Wie und in welchem Netzwerk von regulatorischen Genen agiert dieser Faktor? »Je weniger von dem Faktor vorhanden ist, desto stärker ausgeprägt ist der Phänotyp. Mäuse mit nur einer Kopie des verantwortlichen Gens sind lebensfähig, haben aber einen Stummelschwanz.« (Daher auch der Name Brachy ury, »kurzer Schwanz«.) Im schlimmsten Fall bildet sich nur die Kopfregion und der Embryo stirbt ab. Die Vorgehensweise von Herrmanns Team ist kennzeichnend für viele molekulargenetische Arbeitsgruppen weltweit: Vom einzelnen Gen zu vielen Genen, und schließlich das komplette Genom entlang. So tasten sie sich voran, beflügelt von neuen Technologien wie *in situ*-Hybridierung, Microarrays und Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren. Zugleich treiben sie selbst durch ihre wissenschaftliche Neugier und Kreativität die Entwicklung neuer, verfeinerter Methoden immer weiter voran.

Die Rumpfbildung der Maus vollzieht sich zwischen dem 9. und 11. Tag der Tragzeit. In diesem Zeitfenster untersuchte das Team mittels Expressionsanalysen die Aktivität von mehr als 10.000 Genen. Durchscheinend und plastisch liegen vier Mäuseembryos im Lichtkegel eines Stereomikroskops. 9,5 Tage sind sie alt, etwa die Hälfte der Tragzeit ist vorüber. Für den Laien ist nicht erkennbar, ob es sich um Huhn, Maus oder Mensch handelt. Kopf und Thorax samt Herz sind bereits angelegt. Die Blaufärbung zeigt Genaktivität an, wo neuronales Vor-

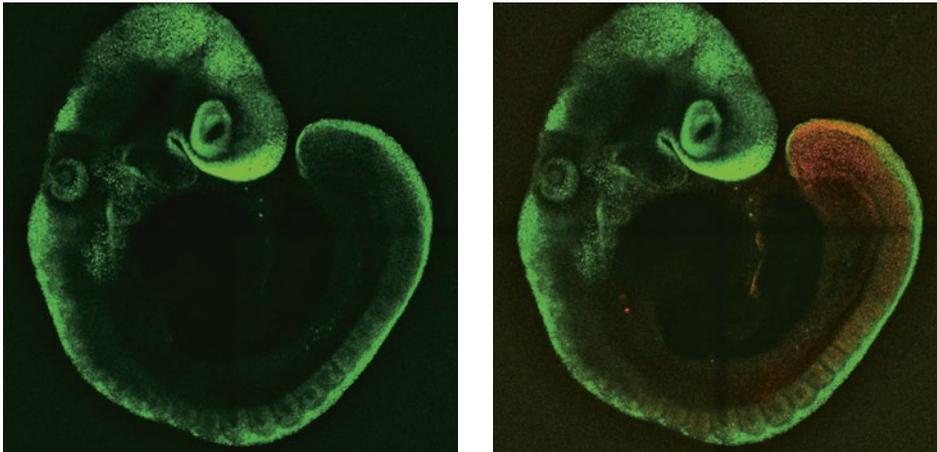


**Aufnahme eines 9 Tage alten Mausembryos mit einem Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskop** Das rot fluoreszierende Protein zeigt Genaktivität in den Vorläuferzellen des Skeletts und der Muskeln an, das grün fluoreszierende im Gehirn und im Rückenmark.

läufergewebe sitzt: In Kopf und Neuralrohr, dort, wo bald das Rückenmark einer gesunden Maus entstehen würde. Einzig die Hinterfuß-Anlagen fehlen noch. Über 20.000 Embryonen aus verschiedensten Projekten ruhen in ungezählten Röhrechen bei 4 °C in den Kühlkammern des Instituts. Studien – in Formaldehyd konserviert für die Ewigkeit. Ein im Wortsinne organisches Archiv zahlreicher Studien und das greifbare Gegenstück zum elektronischen Speicher.

Ein paar Türen weiter kann unter dem Zwei-Photonenmikroskop die Verteilung von bis zu drei unterschiedlich fluoreszenzmarkierten Gewebetypen gleichzeitig im lebenden Embryo sichtbar gemacht werden. Und es geht noch raffinierter: Mit FACS, dem fluorescence-activated cell sorting, lassen sich diese Zellen nicht nur elektronisch und powerpoint-präsentabel auszählen, sondern auch gleich sortiert nach Markerfarbe in verschiedene Probenröhrechen eintüten. Jeweils nur wenige, aber blitzsaubere Zellen, an denen sich das Transkriptom, darin vorkommende RNAs oder epigenetische Veränderungen untersuchen lassen. In Herrmanns Team gehört dies zur Aufgabe von Frederic Koch. Er verwendet Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren, um solche Untersuchungen an sortierten Zellen durchzuführen. Damit fahndet er mausgenomweit nach Regulatorelementen (Enhancern), die benachbarte und weit entfernte Gene kontrollieren. »Mutationen an diesen Stellen können sich auf das gesamte regulatorische Netzwerk in den Zellen auswirken«.

Die Erkenntnisse der letzten Jahre sind aufregend und brisant zugleich: Bei der Suche nach Krankheitsauslösern reicht es einfach nicht, nur die kodierenden Genomregionen abzusuchen. Auch in den regulatorischen Elementen können fatale Mutationen sitzen. »Und nun kommen noch die so genannten langen nicht-kodierenden RNAs dazu, die das ganze Regelnetzwerk noch komplexer machen«, betont Herrmann. Je schärfer das Bild vom Regelwerk der Gene am Beginn des Lebens wird, desto klarer wird die Ähnlichkeit mit Prozessen, die ein Leben qualvoll vorzeitig beenden können. Denn die gleichen Signalkaskaden, die unter anderem bei der Mesoderm-Bildung beobachtet werden, sind auch während der Entstehung und Metastasierung von Tumoren aktiv. »Regene-



ration und Aufrechterhaltung von Gewebe sind im Grunde ins Adulte verlagerte Embryonalprozesse,« sagt Herrmann. »Da wird nichts neu erfunden!« Anders als differenzierte Zellen sterben Stammzellen jedoch nie. Und deshalb können sich hier Mutationen über Jahre akkumulieren, was auch den Zusammenhang zwischen Alter und Krebs plausibel macht. Proliferieren Stammzellen wegen ihrer Mutationen zu stark, entsteht ein anfangs gutartiger Tumor, der irgendwann entarten kann. An Darmtumoren hat Herrmann mit seinem Team die Regulation der Tumorgenese untersucht. Sowohl im Mausmodell als auch in Patientengewebe fanden sie veränderte Chromosomenabschnitte, die als Marker zur Frühdiagnostik dienen können. »Wir konnten Methylierungsmuster identifizieren, die aussagen: Achtung! Hier entsteht gerade ein Tumor. Damit wären Frühdiagnostik und Therapie möglich, noch bevor die Metastasenbildung einsetzt.«

Die Entwicklungsgenetik kann Modelle für die Krebsforschung liefern, um die Tumorentstehung besser zu verstehen. Ein Vorgehen, das in der von Medizinern dominierten Krebsforschung noch wenig verbreitet ist. Aber das wird sich in den nächsten Jahren ändern, ist Herrmann zuversichtlich. Apropos: Wie sieht er die Zukunft der Entwicklungsgenetik? Auf dem Stammzellsektor werde sich viel tun. Schon jetzt lassen sich Hautzellen in Stammzellen zurück programmieren und daraus bestimmte Zelltypen züchten. »Bereits heute kann man Gewebe der Niere, Leber oder Schilddrüse in der Kulturschale herstellen, in wenigen Jahren könnten es Organe sein. Aber bis zur medizinischen Anwendung wird es noch dauern. Natürlich wird man auch androgenetischen Haarausfall beheben!« fügt er schmunzelnd an und greift sich an die eigene hohe Stirn.

Hätte Bernhard Herrmann ein zweites Forscherleben, er würde die Kommunikation zwischen Körperzellen genauer untersuchen. »Wir sehen uns als Organismus mit Kopf, Rumpf und Extremitäten. Aber so ist das ja nicht! Wir – das sind Billionen individuelle Zellen, die miteinander kommunizieren, damit der Organismus richtig funktioniert.« Was für ein Unterfangen, wo noch nicht einmal ganz klar ist, wie eine einzelne Zelle so tickt. In einem ist sich Herrmann aber sicher: »Wie die zellulären Regelprozesse funktionieren, damit Stammzellen er-



---

**Bernhard G. Herrmann,**  
2008

halten bleiben und immer wieder bestimmte Zelltypen hervorbringen, werden wir wissen, noch bevor ich in Pension gehe.«

Sein Ruhestand ist noch nicht in Sicht, aber zwei der vier Direktorenposten am Institut werden demnächst vakant. Mit ihrer Neubesetzung wird auch die Denkrichtung der beiden stählernen »Gehirne« nachjustiert. Welche Akzente werden für die kommenden Jahrzehnte gesetzt? Geht es nach Martin Vingron, wird die Erforschung von Krankheiten einen größeren Raum einnehmen. »Was ist Krankheit? In erster Näherung der Unterschied zwischen zwei Individuen. Langsam beginnen wir zu verstehen, dass gewisse Änderungen im Genom zumindest anfälliger machen.« Genotype-environment interactions wie Ernährung, Umwelteinflüsse und Stress können dazu führen, dass sich eine solche Veranlagung auswirkt – oder nicht! Viel mehr Krankheiten als bisher angenommen könnten somit genetische Ursachen haben. Auch deshalb werden weltweit immer mehr individuelle Genome sequenziert – von Gesunden und Kranken – und die Vision einer personalisierten Medizin nimmt schemenhaft Gestalt an. Hinter all dem Bemühen steht noch eine weitere zentrale Frage. Für Martin Vingron ist es vielleicht die spannendste der molekularen Genetik überhaupt. Die Frage nach dem Ursprung von Individualität. Was ist es, was jeden Menschen so einzigartig macht?



↑ Sommerfest des MPIMG auf dem Gelände des Instituts, 2013

↓ Mitarbeiter des MPIMG beim Sommerfest, 2008



↑ Schülerinnen in der EDV des Instituts beim Girls' Day 2010



↓ Besucher der Langen Nacht der Wissenschaften im Foyer des MPIMG in Turm 3, 2014



← Besucherin in der Forschungsgruppe Mundlos, Lange Nacht der Wissenschaften 2012

↓ Kinder am Pipettieren, Lange Nacht der Wissenschaften 2014



NACHGEFRAGT BEI:

## HO-RYUN CHUNG

Seit wann sind Sie am MPIMG? Seit Juni 2005 als Postdoc und seit September 2011 als Forschungsgruppenleiter im OWL.

Womit beschäftigen Sie sich wissenschaftlich? Ich beschäftige mich mit dem Einfluss von Chromatin auf die transkriptionelle Regulation.

Welche Kontakte/Zusammenarbeiten haben Sie am Institut? Ich arbeite eng mit der Abteilung von Martin Vingron zusammen. Darüber hinaus besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Sequenzierereinheit von Bernd Timmermann und der Gruppe von Sebastiaan Meijnsing.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG denken? Als erstes fällt mir Elfenbeinturm ein, da wir sehr gut ausgestattet sind, aber nicht sehr häufig über den Tellerrand hinausblicken.

Was gefällt Ihnen hier am besten? Die hohe Dichte an Bioinformatikern. Hervorzuheben ist auch die reibungslose Zusammenarbeit mit der Verwaltung. Was stört Sie? Die Isolation der einzelnen Gruppen untereinander.

Haben Sie bereits Pläne, wie es nach Ihrer Zeit am MPIMG weitergehen soll? Eine feste Stelle.



HO-RYUN CHUNG  
Forschungsgruppenleiter im  
Otto-Warburg-Laboratorium

## ULF ANDERSSON ØROM

Seit wann sind Sie am MPIMG? Seit dem 1. Januar 2012.

Womit beschäftigen Sie sich wissenschaftlich?

Meine Gruppe untersucht lange, nicht-kodierende RNAs und deren Beteiligung bei der transkriptionalen Regulation der Genexpression.

Was fällt Ihnen als Erstes ein, wenn Sie an Ihre Zeit am MPIMG denken? Ein dynamischer Start meiner Forschungskarriere in einer großartigen Umgebung.

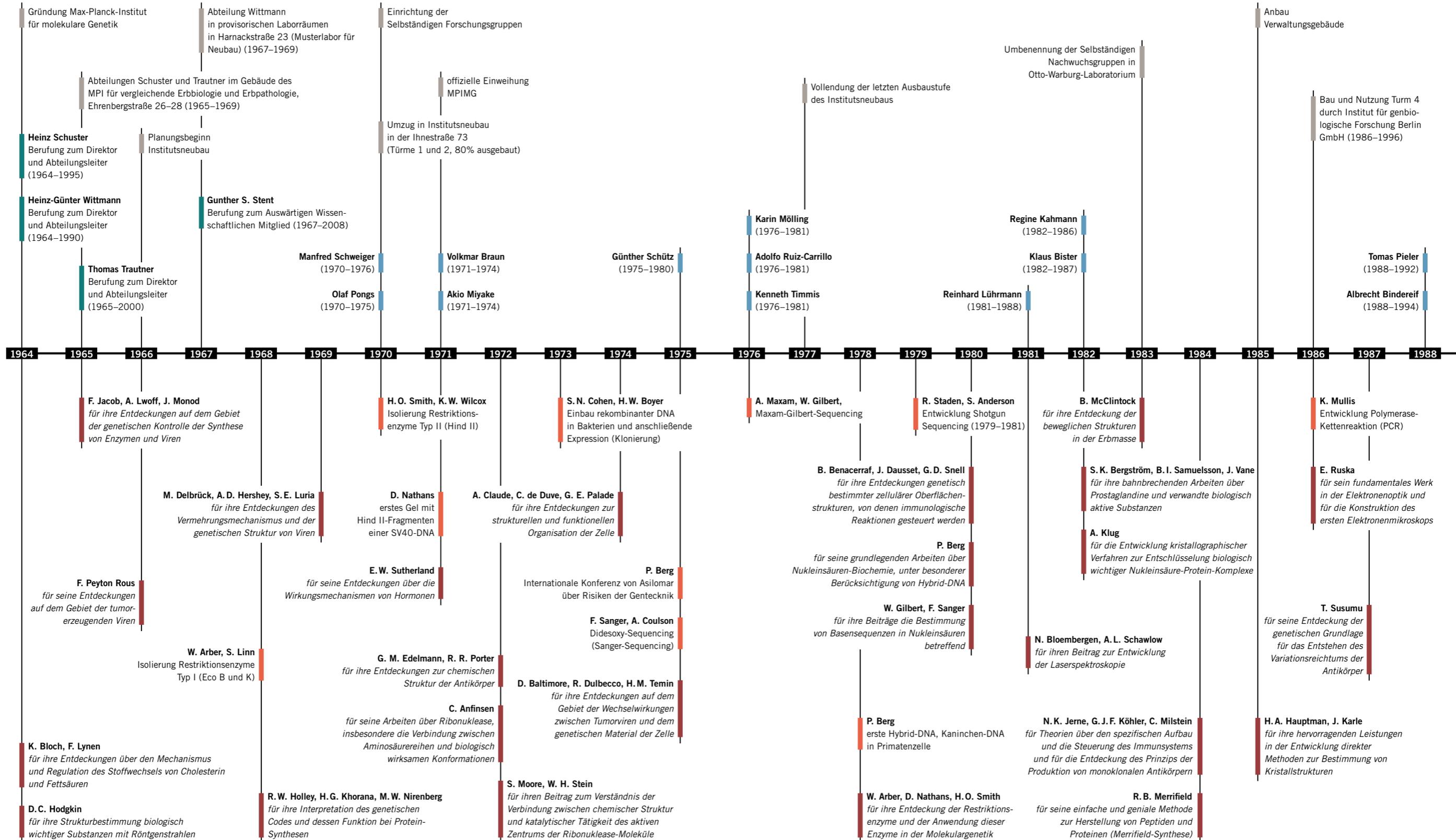
Was gefällt Ihnen hier am besten? Die freundliche Art der Kollegen, sowohl bei den Wissenschaftlern als auch bei den Mitarbeitern aus der Verwaltung.

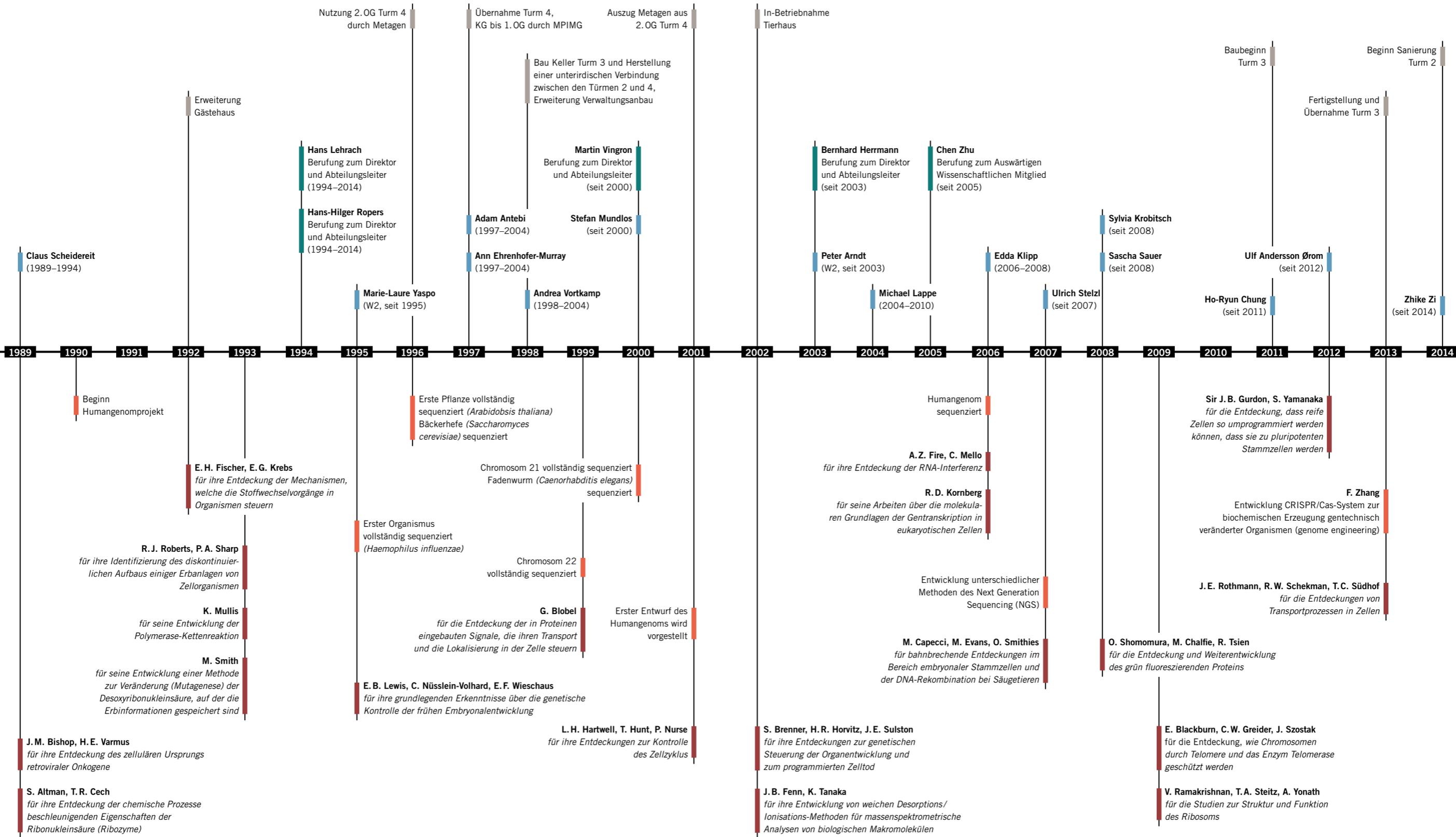
Was stört Sie? Das deutsche Effizienz wirklich nur ein Gerücht ist.



ULF ANDERSSON ØROM  
Forschungsgruppenleiter im  
Otto-Warburg-Laboratorium

# Zeitleiste zur Entwicklung der Molekularbiologie und des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik





Herausgeber

**Martin Vingron**

**Max-Planck-Institut für molekulare Genetik**

Konzept

**Martin Vingron, Patricia Marquardt**

Koordination, Übersetzungen, Lektorat

**Patricia Marquardt**

Grafische Gestaltung

**Stephan Fiedler, Eva-Maria Bolz**

Bildbearbeitung

**hausstætter, Berlin**

Druck

**Buch- und Offsetdruckerei H. Heenemann, Berlin**

Auflage

**2.000**

©2014 Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

[www.molgen.mpg.de](http://www.molgen.mpg.de)

Unser besonderer Dank gilt allen Autorinnen und Autoren sowie den ehemaligen und aktuellen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die uns mit Bildern und Erinnerungen unterstützt und damit das Entstehen dieser Broschüre ermöglicht haben.

Der Abdruck folgender Bilder erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch

**Archiv der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem** 4, 7, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 36, 51, 59 unten, Umschlag • **Landesarchiv Berlin** *Barbara Esch-Marowski* 88 unten • **Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.** *Ingrid von Kruse* 11, 52, 63 • **Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie (ehemals Max-Planck-Institut für Virusforschung)** 8 • **Karl Sperling, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin** 78 • **Science Photo Library/Agentur Focus** *Antony Barrington Brown* 9 • 110, 111, 112 • **Contact Press Images/Agentur Focus** *Don McCullin* 109

**Folgende private Fotografien wurden von Rudi Lurz zur Verfügung gestellt** 12, 29 oben, 31, 72 unten, 73, 81, 141

**Folgende private Fotografien und Abbildungen wurden von Karin Mölling zur Verfügung gestellt** 29 unten, 35, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 47

Die Portraitfotos für die Kurzinterviews wurden von den jeweiligen Autoren zur Verfügung gestellt.

**Die Bildrechte aller anderen Fotos und Abbildungen liegen beim Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin** *Renate Albrecht* 59 oben • *David Ausserhofer* 88 oben, 89 oben, 94, 102, 104 rechts unten, 105 links oben, 105 rechts • *Ulf Gurok* 89 unten, 104 rechts oben • *Claus Hultschig* 96, 97 • *Justyna Jagodzinska* 105 links unten • *Sebastian Klein* 131 unten • *Frederic Koch* 128, 129 • *Rudi Lurz* 32, 72 oben • *Alessandro Mammana* 124 • *Andreas Muhs* 118 rechts, 119 oben, 123, 142, 143 • *Ralf Spörle* 119 links • *Katrin Ullrich* 26, 27, 93, 104 links, 116, 118 links, 125, 131 oben, 132, 133 • *Christoph Wierling* 100 • *Edgar Zippel* 83, 130 • 53, 54, 55, 56, 77, 82, 84, 95, 98, 114, 115, 126

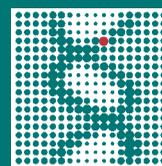












MPIMG



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT