

Biochemie: ein Kernfach der Lebenswissenschaften

G. Schäfer

Das Jahr 2001 war zum Jahr der Lebenswissenschaften erklärt worden und hatte wie kaum ein anderes Jahr die öffentliche Diskussion zu Themen der biologischen Forschung stimuliert; gleich ob Grüne Gentechnik, Genfood, Stammzellforschung, Klonen oder PID. Der stärkste Impact, die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, führte zu einer Welle medienwirksamer Auftritte von ausgewiesenen aber auch von selbst ernannten Experten in zahllosen Talk-Shows, die zwar Meinungen verbreiteten, aber in den wenigsten Fällen Wissen vermittelten. Dabei wäre gerade dies die wichtigste Voraussetzung für die Gesellschaft wie für jeden Einzelnen, um mit den ethischen Herausforderungen dieser neuen Erkenntnisse umgehen zu können. Die Biowissenschaften waren damit ins Zentrum des wissenschaftlichen Geschehens und auch der öffentlichen Auseinandersetzung gerückt. Wie man das vergangene Jahrhundert gemessen an der Tragweite fundamentaler wissenschaftlicher Erkenntnisse oft als ein Jahrhundert der Physik bezeichnet hat, so wird das gerade begonnene Jahrhundert mit Sicherheit im Zeichen der Biowissenschaften und deren Anwendung auf die Bedürfnisse des Menschen stehen; und dies gilt insbesondere für die Biochemie.

ZUM WESEN DES FACHES: Biochemie als eigenständige Disziplin der Forschung hat sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts aus der Chemie heraus entwickelt, insbesondere auch durch die Fragen, welche die Medizin an die damaligen Chemiker stellte. So entstand die „Physiologische Chemie“. Wie in der Naturstoffchemie war es eines der ersten Ziele, die stoffliche Zusammensetzung der lebenden Materie, also von Zellen und subzellulären Bestandteilen, zu ermitteln. Sofern es sich um Bestandteile von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten handelte, konnte man daraus diagnostische Verfahren entwickeln, die z. T. noch heute - wenn auch mit anderem Instrumentarium und Methoden - von großem Wert sind. Es gelang, dynamische Zusammenhänge des Stoffwechsels aufzuklären, was enorme Bedeutung für eine biochemisch fundierte Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen erlangte, wie z. B. Diabetes mellitus, oder auch der Phenylketonurie und anderer Defekte des Aminosäure-Stoffwechsels, die bereits beim Neugeborenen erkennbar wurden. Ein weiterer Meilenstein des Zusammenwirkens von Chemie und Medizin war die Entwicklung von Pharmaka auf der Basis biochemischer Erkenntnisse. Das wohl bekannteste Beispiel ist die Entwicklung des noch heute unumstritten populärsten Arzneimittels ASPIRIN. Zu jenen Zeiten war die biochemische Forschung aller-

dings noch stark auf phänomenologische Tests und Beobachtungen angewiesen, z. B. bei der Entwicklung und Prüfung von Wirkstoffen in groß angelegten tierexperimentellen und klinischen Screening-Verfahren. Während die Erforschung niedermolekularer Biomoleküle, wie von Hormonen, Vitaminen, nützlichen oder auch giftigen Pflanzeninhaltsstoffen und anderem, hinsichtlich ihres Aufbaus und ihrer Wirkungen bereits weit fortgeschritten war, fehlten lange Zeit die Zugänge zur Detailstruktur der hochmolekularen Träger aller Zellfunktionen, sei es beim Menschen, Pflanzen und Tieren oder bei Mikroorganismen wie Bakterien, Viren oder Pilzen.

Eine der größten Herausforderungen der Biochemie bestand daher in der Aufklärung der Struktur der Makromoleküle, also von Eiweißen und Nukleinsäuren. Die Funktion der letzteren als alleinige Träger des Erbmaterials wurde übrigens erst in der 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts allgemein akzeptiert. Allein, diese Aufgaben konnten nur interdisziplinär gelöst werden, also mit Methoden der Physik, der Chemie und Biologie gemeinsam. Grundlegende Erkenntnis war damals – und hier sprechen wir von den 50er Jahren – dass sich die Funktion von Biomolekülen nur aus ihrer Struktur verstehen lässt. Damit ist allerdings nicht die reine Elementarstruktur oder chemische Summenformel gemeint, sondern die räumliche Struktur, also die genaue Anordnung aller einzelnen Atome im Raum, gewissermaßen die Gestalt, oder das Gesicht von Makromolekülen. Denn diese Raumstrukturen, ihre Zusammensetzung aus starren und beweglichen Teilen sowie ihre Oberflächenbeschaffenheiten bestimmen letztlich die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Molekülen. Und nichts anderes als dies ist der Kern aller Lebensvorgänge: die Wechselwirkung und Kommunikation von Molekülen untereinander. – Eindrucksvolle Beispiele für den Zusammenhang von Struktur und Funktion sind die molekularen Ursachen so genannter Faltungskrankheiten, wie BSE. Sie werden alleine dadurch ausgelöst, dass ein bestimmtes Zellprotein in eine „falsche“, stabile Form umklappt (vergleichbar dem Umklappen eines Regenschirms im stürmischen Wind). Während eine der stabilen Formen physiologische Funktionen besitzt, verursacht die „falsche“ Form fatale Störungen im betroffenen Organismus; sie führt zu fehlerhaften Wechselwirkungen und Signalen. Die wechselseitige Erkennung von Molekülen ist also ein grundlegendes Prinzip aller biochemischen Vorgänge. So müssen Stoffwechsellzyme ihre niedermolekularen Substrate erkennen, Membranre-

zeptoren ihre Agonisten und Antagonisten, wie Hormone oder andere Signalträger. Derartige Erkennungsvorgänge sind häufig in Form von Signalkaskaden hintereinander geschaltet. Ebenso müssen Transportsysteme in biologischen Membranen durch exakte Erkennung die zu transportierenden Moleküle selektieren. Pharmaka sind häufig synthetisch erzeugte Moleküle, welche in solche Erkennungsprozesse zum Beispiel als Inhibitoren eingreifen, indem sie die natürlichen Moleküle quasi simulieren. Die wohl wichtigsten Erkennungsprozesse für die Konservierung biologischer Informationen und die Erhaltung der Arten, sind diejenigen zwischen Nukleinsäuren sowie zwischen diesen und den Proteinen, welche die Informationsträger prozessieren, also den Systemen der molekularen Genetik. Die heutigen biochemischen Kenntnisse auf diesen Gebieten und die verfügbaren Methoden, in dieses Geschehen einzugreifen, haben die öffentliche Diskussion erhitzt, wie kaum ein anderes Thema. Sie wurden zur Quelle von Ängsten und teilweise auch von wissenschaftsfeindlichen Haltungen. Dies scheint verständlich, bedarf aber dennoch der ganz klaren Abgrenzung zwischen dem, was die Wissenschaft erforscht, und dem, was in die Anwendung kommt, also zur allgemein verfügbaren Technik wird. Hierzu sei folgendes bemerkt: Wissenschaft, welche dem reinen Erkenntnisgewinn dient, darf keinerlei Einschränkungen unterliegen; sie darf alle Fragen stellen. Dies ist unabdingbare Voraussetzung für das, was schließlich auch zu Fortschritten und der Entwicklung unserer Kulturen führt. Es ist die Anwendung ihrer Erkenntnisse in ihren Auswirkungen auf Gesellschaft und Natur, welche strengen ethischen Kontrollen unterzogen werden muss. Allerdings kann eine in diesem Zusammenhang immer wieder geforderte „Risikoforschung“ bestenfalls eine Risikominimierung versuchen, die logischerweise aber auf Althergebrachtem beruht, da sie die neu zu gewinnenden Erkenntnisse noch gar nicht besitzt. Obwohl das Gesagte allgemein gilt, betrifft es die Biowissenschaften, also auch die Biochemie, insbesondere, weil letztere durch ihre Bedeutung für die Medizin unsere Lebensqualität sehr unmittelbar beeinflusst wird.

DIE BIOCHEMIE IN LÜBECK: Seit 1980 gehört zur damaligen Medizinischen Hochschule, der heutigen Universität zu Lübeck, ein Biochemisches Institut, bis 2003 besetzt durch den Autor als erstem Direktor. 1983 wurde der vorklinische Lehrbetrieb aufgenommen, in welchem dem Fach Biochemie eine zentrale Rolle in der naturwissenschaftlichen Ausbildung von Ärzten zukommt.

Die Forschungsgebiete des Instituts haben sich seit dieser Zeit dynamisch gewandelt, waren jedoch stets an der oben genannten Erforschung zwischen Struktur und Funktion von Biomolekülen orientiert. Bis zur Neubesetzung des Lehrstuhls im Jahre 2003 war die

strukturelle Grundlage der biologischen Energiekonservierung bei der Zellteilung ein zentrales Thema.

Hierbei spielt der komplexe Prozess der Umwandlung von elektrischen Membranpotentialen in die Energie chemischer Bindungen die wesentliche Rolle. Ein Katalysator dieses Prozesses ist die so genannte ATP-Synthetase. Aus dem Lübecker Institut kamen wesentliche Beiträge zur Wechselwirkung mit ihren niedermolekularen Substraten sowie zu ihrer Raumstruktur, zunächst bei niedriger Auflösung. Weltweit zeigten diese Bilder erstmals die symmetrische Anordnung einiger ihrer Proteinuntereinheiten. Um die Detailstruktur dieses für alle Lebewesen essentiellen, membranständigen Energiewandlers rangen global hunderte von Arbeitsgruppen, denn sie entpuppte sich alsbald als ein molekularer Turbinenmotor, ein natürliches Vorbild für Entwicklungen in der sog. Nanotechnologie. Mitte der 90er Jahre gelang es schließlich einer britischen Arbeitsgruppe, große Teile der atomaren Struktur dieses Riesenmoleküls aufzuklären (Nobelpreis 1997). In Lübeck zeigte ein strukturelles „screening“ über viele Organismenarten schließlich, dass diese Struktur ubiquitär vorkommt und offensichtlich sehr früh in der Evolution entstanden war. Einen anderen Forschungsschwerpunkt bildeten die komplexen Systeme des membrangebundenen respiratorischen Elektronentransports als Bausteine der primären biologischen Energietransformation. Seinen phylogenetischen Ursprüngen stehen die hier speziell bearbeiteten so genannten Archaeobakterien funktionell nahe; daher wurde Lübeck bald zu einem international bekannten Standort der Forschung auf diesem Gebiet. So wurde die Funktion, die genetische sowie die Primärstruktur des einfachsten und vielleicht urtümlichsten Atmungskomplexes in einem derartigen Mikroorganismus entdeckt. Nicht nur, dass es gelang, aus solchen Forschungsergebnissen einen Stammbaum der Entwicklung bestimmter Komponenten der Zellatmung herzuleiten, vielmehr war damit auch die Herausforderung verbunden, die physikalischen Ursachen der Stabilität von Biomolekülen unter extremen Bedingungen näher zu erforschen. Denn die untersuchten Archaeobakterien leben bei Temperaturen nahe oder sogar über dem Siedepunkt des Wassers. Viele Proteine aus derartigen Organismen haben inzwischen hohes biotechnologisches Interesse gefunden. Schließlich gelang es uns, mehrere derartige Proteine zu kristallisieren und in Kooperation mit international renommierten Instituten deren atomare Raumstruktur aufzuklären. Erkenntnisse aus solchen Untersuchungen eröffnen nunmehr Ansätze, mesophile Proteine durch gezielte Mutationen stärker thermostabil und für industrielle Einsätze geeignet zu machen. – In unabhängigen Arbeitsgruppen wurde des Weiteren sehr erfolgreich an speziellen RNA- und RNAase-Molekülen, ebendalls aus thermophilen Organismen, gear-

beitet; auch hier mit dem Schwerpunkt der Strukturfor- schung und molekularen Topologie als Grundlage für molekulare Erkennung und Funktion.

Es ist hier nicht der Platz, die Leistungen des Instituts bis 2003 einzeln herauszustellen; hierüber geben die Forschungsberichte unter Auflistung aller Publikationen, Vorträge und eigenen Veranstaltungen Aufschluss. Hervorzuheben ist aber die Leistung der vielen jungen Wissenschaftler, die an den Erfolgen des Instituts stets mit Begeisterung und Einsatzbereitschaft mitgewirkt haben. Mehrere sind heute Ordinarien in Deutschland oder Universitätsprofessoren in USA (U. Hahn, R. Hartmann, B. Ludwig, H. Tiedge, A. Weber), andere Dozenten in Lübeck (S. Anemüller, R. Moll, C. L. Schmidt) und anderswo (M. Lübben, D. Klums).

Dank richtet sich auch an unsere Universität, die mit der Verwaltung und mit der Einrichtung des Instituts für Physik den Rahmen für unsere erfolgreiche Arbeit bereitgestellt hat.

Zu erwähnen ist auch, dass die Leistungen des Instituts stets durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft großzügig mit Bundesmitteln gefördert wurden und eine Vielzahl von nationalen und internationalen Zusammenarbeiten mit anderen Instituten bestand. Am Ort natürlich mit dem Institut für Physik und dem Forschungsinstitut Borstel (Prof. Dr. E. Th. Rietschel, PD. Dr. U. Zähringer); aber auch mit Max-Planck Instituten in München, Mühlheim, Frankfurt, dem EMBL sowie Universitätsinstituten in Göttingen, Frankfurt, Bayreuth, Freiburg, Groningen, Stockholm, Lissabon, Brüssel, Rom und Norwich, um nur einige zu nennen. Daneben bestand über mehrere Jahre auch eine fruchtbare Kooperation mit dem Drägerwerk, die schließlich zur marktreifen Einführung des Umweltsensors „Biocheck“ führte.

DIE PERSPEKTIVEN: Biochemie ist primär kein medizinisches, sondern ein naturwissenschaftliches Fach. Daher war es an dieser Universität von Beginn an in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät angesiedelt. Für die Medizin bildet das Fach jedoch den unverzichtbaren Hintergrund zum Verständnis aller Stoffwechselfvorgänge, der Wirkung von Hormonen und Pharmaka sowie der molekularen Grundlagen der Genetik und somit auch die Basis für das Verständnis und die Therapie von Krankheiten auf molekularer Ebene. Nicht umsonst gibt es heute Institute für Molekulare

Medizin; so auch in Lübeck. Diese arbeiten an medizini- schen Fragestellungen mit biochemischen Metho- den. Die Breite des Faches geht jedoch über die medi- zinischen Fragestellungen weit hinaus und bedarf da- her des Nachwuchses junger Forscher, die eine solide naturwissenschaftliche Ausbildung erfahren haben. Daher war für die Universität Lübeck die Einrichtung des Studienganges Molecular life sciences ein Mark- stein, dessen Schaffung sehr wesentlich auf die Initia- tive des Autors dieses Beitrags zurückgeht. Sie wird in die Zukunft wirken, auch wenn die einzelnen Module dieser Ausbildung noch so manche Wandlung erfahren werden. Das Tätigkeitsfeld der hier ausgebildeten Nachwuchsforscher wird neben der molekularen Medi- zin auch in Bereichen der Umweltforschung, der an- gewandten Zellbiologie, der Nahrungsmittelindustrie, der Bioinformatik, der Bio-nanotechnologie, der bio- technisch erzeugten Pharmaka, des tissue-engineering, oder der Kontrolle gentechnischer Prozesse liegen, auf deren Anwendung die heutige Welt nicht mehr verzich- ten kann. Für die Absolventen bestehen daher gute Per- spektiven auf Arbeitsplätze durch stets neue Herausfor- derungen in der Forschung. Die Nachfolgebesetzung des Lehrstuhls (Prof. Dr. R. Hilgenfeld) erfolgte mit einer Akzentuierung der zuletzt das Institut beherr- schenden Forschungsrichtung der funktionellen Struk- turbiologie; und zwar mit stärker medizinisch orien- tierter und anwendungsnaher Thematik.

Eine wichtige Forderung aus Sicht des Autors geht al- lerdings dahin, dass der Wissenschaft, also auch den Biowissenschaften, vor allem der Freiraum für zweck- freie Forschung erhalten bleiben muss. Der derzeit häufig artikulierte Ruf nach engerer Verbindung zwi- schen universitärer und industrieller Forschung – vor- dergründig auf die Einwerbung privater Finanzmittel abzielend - darf nicht dazu führen, dass sich der Staat aus seiner Verantwortung für die Universitäten stiehlt und die forschenden Institute dem Würgegriff industri- eller Interessen aussetzt. Es gilt zu unterscheiden zwi- schen Anwendungszielen und Erkenntniszielen. Es wa- ren immer die letzteren, welche zu Fortschritten für die Menschheit führten. Diese Haltung auch den Studie- renden der Wissenschaften zu vermitteln, muss ein ele- mentares Anliegen der universitären Ausbildung – gleich welcher fachlichen Disziplin – bleiben. Der wahre Forscher ist wie das Kind ein „homo ludens“, und zwar aus reiner Neugier.

R. Hilgenfeld

Infektionskrankheiten haben die Menschheit seit jeher herausgefordert. Gehörten in früheren Jahrhunderten Pest und Lepra zu den am meisten gefürchteten Epidemien, so waren dies im 20. Jahrhundert Grippepandemien (z. B. die „Spanische Grippe“ von 1918) und AIDS. Die beiden letzteren sind auch im angehenden neuen Jahrhundert ein wichtiges Thema. So haben Ausbrüche der Vogelgrippe in Südostasien zu Beginn des Jahres 2004 der Befürchtung neue Nahrung gegeben, dass das Vogel-Influenzavirus mit Grippeviren des Menschen rekombinieren und neue Virusspezies bilden könne, die zu einer ernsthaften Bedrohung für die gesamte Menschheit werden könnten. Und 2003 haben sich mehr Menschen (fünf Millionen) mit dem Immundefizienzvirus HIV infiziert als jemals in einem Jahr zuvor. Schließlich hat die SARS-Epidemie des Frühjahres 2003 in China und etlichen seiner Nachbarstaaten sowie in Kanada uns daran erinnert, dass wahrscheinlich viele Pathogene, und zwar sowohl Viren als auch Bakterien und möglicherweise eukaryotische Parasiten, noch unentdeckt in menschlichen oder tierischen Reservoiren schlummern und jederzeit völlig neue Infektionskrankheiten hervorrufen können.

Natürlich gab und gibt es auch beeindruckende Erfolge der Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch Impfstoffe und Medikamente. Hier seien die praktische Ausrottung von Polio und Diphtherie durch konsequente Durchimpfung der Bevölkerung zumindest in den westlichen Ländern und die Einführung von Antibiotika in den 1940er Jahren genannt. Dennoch werden in diesem Jahr weltweit nach Schätzung der WHO ca. 14,3 Millionen Menschen an Infektionen sterben. Selbst Infektionskrankheiten, die man glaubte, durch medikamentöse Behandlung unter Kontrolle zu haben, sind aufgrund der Entwicklung von Arzneimittelresistenzen wieder deutlich auf dem Vormarsch. Hierzu gehören z. B. die Tuberkulose und Streptokokken-Infektionen sowie Malaria. Bei der Therapie der HIV-Infektion wurden zwar seit Mitte der 1990er Jahre mit der Markteinführung neuer Inhibitoren von viraler Protease und Reverser Transkriptase erhebliche Fortschritte gemacht, aber auch hier stehen wir mitten in einem Wettlauf mit dem Aufkommen neuer Resistenzmutationen (und drohen diesen zu verlieren).

Vor allem für relativ neue Infektionskrankheiten, wie sie etwa durch SARS-Coronavirus, Dengue-Virus, West-Nil-Virus, Lassavirus, Nipah-Virus oder Ebolavirus hervorgerufen werden, stehen überhaupt noch kei-

ne Arzneimittel zur Verfügung. Der SARS-Epidemie des Jahres 2003 wurde man nur durch konsequente Isolierung der Infizierten Herr, das heißt im Prinzip, durch die gleichen Mittel, die man schon im Mittelalter zur Eindämmung der Pest anwandte. Bislang fanden viele dieser viralen Erkrankungen nur eingeschränktes Interesse bei der breiten Öffentlichkeit oder der Pharmaindustrie hierzulande, weil sie vor allem in den ärmeren Ländern der Erde eine Rolle spielten. Aber West-Nil-Virus, Denguefieber und SARS haben uns kürzlich deutlich gemacht, dass diese Infektionen in epidemischer oder endemischer Form sehr wohl die voll entwickelten Länder treffen können. Es ist daher notwendig, die Anstrengungen zur Entwicklung antiviraler Therapeutika und von Vakzinen zu vervielfachen, um die Bevölkerung auch hierzulande vor den anscheinend in immer kürzeren Abständen auftretenden Virusepidemien zu schützen. Dabei sollten auch Virusfamilien in die Untersuchungen einbezogen werden, die bisher nur für Tiere pathogen sind oder für Menschen als harmlos gelten. Das beste Beispiel für den Vorteil eines solchen Vorgehens liefert wiederum SARS: Hätte unsere Arbeitsgruppe nicht schon seit 1999 an den für den Menschen als harmlos geltenden Coronaviren gearbeitet, gäbe es höchstwahrscheinlich bis heute keine Leitstruktur für ein Anti-SARS-Therapeutikum!

Bei den bakteriellen Infektionen sind vor allem diejenigen durch herkömmliche Antibiotika-Behandlung schwer „in den Griff zu bekommen“, die durch intrazelluläre Bakterien verursacht werden. Hierzu gehören die Tuberkulose, Chlamydien-Infektionen und die Legionärskrankheit. Ihre Verursacher, *Mycobacterium tuberculosis*, die verschiedenen *Chlamydia*-Spezies und *Legionella pneumophila*, haben die Fähigkeit, in menschliche Zellen (vor allem Makrophagen) einzudringen und sich in diesen zu enormen Stückzahlen zu vermehren. In späteren Stadien dieses Entwicklungsprozesses sind sie in dieser intrazellulären Umgebung vor antibakteriellen Substanzen weitgehend geschützt.

Seit dem Wechsel in der Leitung des Instituts für Biochemie zu Anfang des Jahres 2003 widmet sich dessen Forschung vor allem der Erforschung intrazellulärer Pathogene. Im Mittelpunkt unserer Arbeiten an Viren stehen dabei Coronaviren (inklusive des SARS-Virus), andere (bisher nur tierpathogene) Nidoviren, Coxsackievirus, Lassavirus und das menschliche Immundefizienzvirus (HIV-1). Dabei arbeiten wir nicht mit dem infektiösen Material selbst, sondern exprimieren die

Gene für einzelne virale Proteine mit gentechnischen Methoden in *Escherichia coli*. Die Proteine werden dann gereinigt, kristallisiert und der Röntgenstrukturanalyse unterzogen. Diese liefert uns die dreidimensionale Struktur der Proteine, Atom für Atom, meist bei hoher bis sehr hoher Auflösung. Zu diesem Zeitpunkt kennen wir von vielen der viralen Proteine noch nicht einmal die Funktion – vor allem gilt das für das erst vor etwa 18 Monaten entdeckte SARS-Coronavirus. In diesen Fällen ist es unser Ansatz, aus der dreidimensionalen Struktur dieser Proteine ihre Funktion herzuleiten und die so gewonnenen Hypothesen dann mit biochemischen Methoden zu überprüfen.

Aber die Strukturen dienen nicht nur der Aufklärung der Funktion der Virusproteine, sondern auch der Entdeckung oder dem Design von neuen antiviralen Wirkstoffen. Anhand der Strukturen durchsuchen wir in einem als „virtuelles Screening“ bezeichneten Prozess gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern in Shanghai große Datenbanken, die hunderttausende niedermolekularer organischer Verbindungen enthalten, auf die Passfähigkeit dieser Moleküle in das aktive Zentrum der viralen Proteine. Mit diesem hochautomatisierten Verfahren ist es uns bereits gelungen, etliche Substanzen mit Anti-SARS-Virus-Aktivität zu entdecken. Sobald die Computersuche uns einen „Hit“ liefert, wird die betreffende Verbindung entweder erworben oder synthetisiert und auf ihre Wirkung am isolierten Protein und an infizierten Zellen getestet.

Etwas anders ist unsere Vorgehensweise bei den intrazellulären Bakterien. Hier stehen *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* und *Salmonella* spp. im Mittelpunkt unserer Arbeiten. Es ist hierbei viel schwieriger als bei den Viren, Proteine zu identifizieren, die für die Infektiosität der Pathogene entscheidend sind. Zu diesem Zwecke vergleichen wir das „Proteom“, d. h. die Gesamtheit aller Proteine, eines apathogenen Stammes des betreffenden Bakteriums mit einem pathogenen Stamm. Dazu werden bakterielle Extrakte durch zweidimensionale Chromatographie-Methoden aufgetrennt und einzelne Proteine sichtbar und identifizierbar gemacht. Proteine, die nur von dem infektiösen Stamm hergestellt werden, sind gute Kandidaten für eine wichtige Rolle als Virulenzfaktor. (Leider funktioniert diese Vorgehensweise längst nicht in allen Fällen, weshalb wir auch komplexere Ansätze verfolgen, deren Darstellung hier aber zu weit führen würde). Die – auf welche Weise auch immer – als Virulenzfaktoren identifizierten bakteriellen Proteine werden wiederum kloniert und gentechnisch hergestellt. Es folgen Reinigung, Kristallisation, Röntgenstrukturanalyse und virtuelles Screening sowie computerunterstütztes „de novo-Design“ von neuen Inhibitoren.

Sobald wir ein potentielles Virulenzprotein identifiziert haben, wird dessen Struktur und Funktion im Detail untersucht; wir verfolgen nicht oberflächliche „High throughput“-Strategien („möglichst viele Proteine in möglichst kurzer Zeit“), sondern verbringen oft mehrere Jahre mit der Erforschung eines interessanten Systems. Bestes Beispiel dafür ist unsere Arbeit zur Struktur und Funktion des so genannten Stringensfaktors aus Streptokokken, der den Bakterien das Überleben in Nährstoffmangelsituationen erlaubt (Cell 117, 58, 2004). Andererseits können wir aber auch schnell auf neue Herausforderungen reagieren, wie wir mit der Vorstellung einer neuen Leitstruktur für einen Anti-SARS-Wirkstoff innerhalb von 7 Wochen nach der Identifizierung eines neuen Coronavirus als Verursacher der Epidemie bewiesen haben (Science 300, 1763, 2003).

Es ist selbstverständlich, dass derart komplexe Forschungsarbeiten nur in engen Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen erfolgreich durchgeführt werden können. Seit Beginn unserer Arbeiten zu SARS verbindet uns mit chinesischen Kollegen in Beijing und Shanghai eine enge Kooperation. Das Institut erhält jetzt sogar Drittmittel aus China. In dieser Zusammenarbeit gelang uns auch die erste Strukturaufklärung eines Proteins aus dem SARS-Virus (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 13190, 2003). Genauso wichtig sind die wissenschaftlichen Beziehungen vor Ort. Wir haben in Lübeck insofern eine ideale Umgebung vorgefunden, als dass Infektion und Entzündung an der Universität ein wichtiges Thema darstellen. Das gilt insbesondere auch für das Forschungszentrum Borstel und für das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg, mit denen wir eng kooperieren. Darüber hinaus sind wir an vier EU-Projekten beteiligt, von denen wir zwei selbst koordinieren. Hervorzuheben ist dabei das von uns initiierte und koordinierte „Sino-European Project on SARS Diagnostics and Antivirals (SEPS-DA)“, in welchem vier europäische und vier chinesische Arbeitsgruppen an der Entwicklung besserer diagnostischer Methoden und antiviraler Wirkstoffe zur Bekämpfung möglicher zukünftiger SARS-Ausbrüche arbeiten. Insgesamt ist es uns gelungen, innerhalb der wenigen Monate in Lübeck Drittmittel in Höhe von mehr als 2,5 Millionen Euro einzuwerben.

Natürlich können und sollen wir als universitäres Forschungsinstitut keine Arzneimittel entwickeln, das bleibt der Pharmaindustrie vorbehalten. Aber es ist enorm wichtig, dass wir offen sind für Kooperationen mit dieser und unsere Resultate zur Verfügung stellen. So haben wir unsere Ergebnisse zu SARS bereits im Mai 2003 im Internet öffentlich zugänglich gemacht. Es ist die Überzeugung des Autors, dass die Entdeckung von neuen Antinfektiva heutzutage nicht nur der Pharmaindustrie allein überlassen werden kann. In-

fektionskrankheiten wie Ebola, SARS oder Legionärskrankheit sind wegen ihrer (bisher!) vergleichsweise geringen Fallzahlen verständlicherweise kaum von Interesse für die forschende Pharmaindustrie; dennoch müssen wir für den Fall vorbereitet sein, dass eines dieser Pathogene, vielleicht aufgrund einer Mutation, zu einer weltweiten Epidemie führt. Deswegen versuchen wir unsere strukturellen und funktionellen Studien in jedem Falle so weit zu treiben, dass wir mit einer Leitstruktur für einen Wirkstoff aufwarten können. Vor allem für Viren – für deren Abwehr uns ja keine antiviralen Therapeutika mit Breitbandwirkung zur Verfügung stehen (im Gegensatz zu Bakterien) – gilt, dass idealerweise für jede Familie mindestens ein antiviraler Wirkstoff (als Leitstruktur) zur Verfügung stehen sollte, der präklinisch getestet ist, um ihn dann im Falle eines Ausbruchs ohne Zeitverzug in die klinische Prüfung einbringen zu können.

Wir verbinden also Grundlagenforschung durchaus und bewusst mit Anwendungsaspekten. Unsere Einbettung in eine kleine, nach vielen Kriterien im nationalen Vergleich sehr gute Universität mit ihrer Fokussierung auf die Humanmedizin und die Verfügbarkeit einer gu-

ten Forschungsinfrastruktur in der unmittelbaren Umgebung ist dabei von großer Wichtigkeit für unsere Arbeiten. Genauso bedeutsam aber ist das Vorhandensein von guten NachwuchswissenschaftlerInnen. Diese gewinnen wir seit kurzem vor allem aus dem neu eingerichteten Bachelor-/Master-Studiengang „Molecular Life Sciences“, welcher den Studierenden solide Grundlagenkenntnisse vor allem in Zellbiologie und Strukturbiologie, aber auch Informatik, vermittelt und ihnen Spezialisierungsmöglichkeiten anbietet, die in dieser Kombination in Deutschland sonst selten anzutreffen sind. Bereits mit den Bachelor-Arbeiten, die die ersten 14 Studierenden aus diesem Studiengang in den letzten Monaten in unserem Institut durchgeführt haben, haben sie sich zu einem tragenden Pfeiler unserer Antiinfektiva-Forschung entwickelt. Gleiches gilt für etliche Doktoranden aus der Medizin, die ebenfalls wichtige Beiträge zu unserer Forschung geleistet haben. Wir versuchen, so viel wie möglich in eine gute Biochemie-Lehre zu investieren, und haben tatsächlich immer noch Spaß daran. Letztendlich glauben wir, dass Humboldt doch recht hatte – gute Forschung und gute Lehre bedingen sich gegenseitig.

Was wären
EIN ICHTUNG LÖ UNGEN
ohne **RS** ?  **robert schörck**
büroeinrichtungen
möbeltischlerei

Beratung +++ Planung +++ Fertigung +++ Montage
Einzel- und Einbaumöbel + Laden- und Büroeinrichtungen
T: 04 51-58 29 19-0 · F: -19 · E: info@robert-schoerck.de
Geniner Str. 82 a · 23560 Lübeck · www.robert-schoerck.de