

Das Leben – auf allen Ebenen zugleich

Physiker haben der Biologie oft neue Impulse gegeben und geholfen, Lebensprozesse genauer zu verstehen. Nikolaus Rajewsky, Pionier der Systembiologie in Berlin, ist ein aktuelles Beispiel dafür.



MDC/D. Ausserhofer (2)

von Judith Rauch

ALS FRANCESCA TORTI im Frühsommer 2012 gefragt wurde, ob sie nicht ein paar PCR-Untersuchungen am Fadenwurm *C. elegans* übernehmen könnte, sagte sie gleich ja. Sie hatte ja Zeit. Ihre Doktorarbeit am Max-Delbrück-Centrum hatte gerade erst begonnen, und sowohl mit dem Versuchstier wie mit der PCR-Methode – ein gängiges Verfahren zur Vervielfältigung der Erbsubstanz DNA – war die junge Italienerin gut vertraut.

Doch Francesca ahnte nicht, dass sie mit ihrem „Ja“ in einen Wirbelsturm geraten würde. Einen monatelangen

Bundeskanzlerin Angela Merkel drückt den Startknopf einer neuen Sequenziermaschine. Dabei sind (von links) Nikolaus Rajewsky, Wei Chen, Annette Schavan und ein Vertreter des Herstellers.



Wirbelsturm, der erst Mitte September allmählich abebbte. Der Sturm erfasste weite Teile der Arbeitsgruppe von Nikolaus Rajewsky, griff auf Nachbargruppen über und beschäftigte schließlich mehr als ein Dutzend Berliner Wissenschaftler in Tag- und Nachtarbeit. Es ging um Micro-RNA-Moleküle, das Spezialgebiet des Leibniz-Preisträgers Rajewsky: winzige Regulatoren der Gen-Aktivität. Und um ein Phänomen, das lange gesucht worden war – und nun plötzlich auftauchte, im Datenschrott einer wissenschaftlichen Arbeit, in der etwas ganz

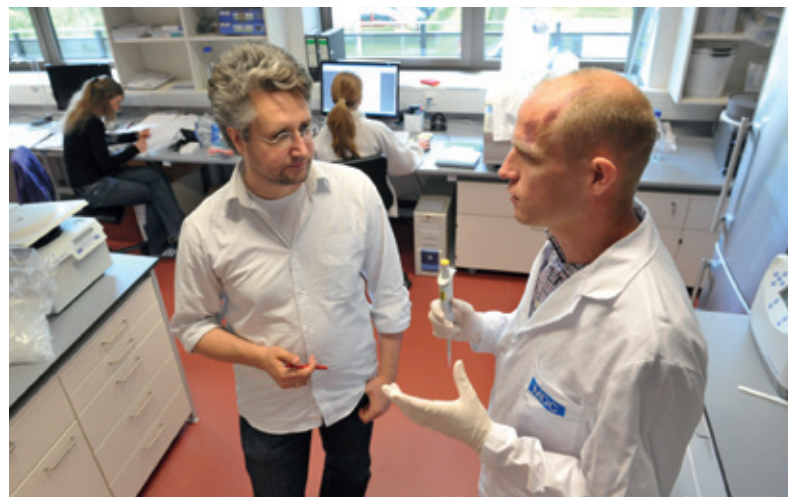
Anderes beleuchtet worden war. Selbst Rajewsky spricht nur in Andeutungen über das Phänomen.

Wie es der Zufall wollte – oder vielleicht lag die Entdeckung einfach in der Luft – stieß zur gleichen Zeit in einer anderen Hauptstadt Europas ein anderes Forscherteam auf das gleiche Phänomen. Man bekam Wind davon in Berlin. Man traf Absprachen. Zwei Arbeiten wurden gleichzeitig eingereicht – bei einem sehr renommierten wissenschaftlichen Journal. Details kennt man nicht voneinander, die ken-

nen nur die Gutachter. Die sind jetzt in der beneidenswerten Lage, zwei unter Hochdruck produzierte, unabhängige Untersuchungen vergleichen zu können, um zu entscheiden, ob da wirklich ein paralleler Durchbruch gelungen ist. Sie können die Daumen heben oder senken, Nachbesserungen fordern, den Publikationstermin hinauszögern oder beschleunigen. Francesca und ihren jungen Kollegen bleibt nur banges Warten. Nur Nikolaus Rajewsky könnte sich zurücklehnen – er ist ja längst berühmt und anerkannt.



Gespräche in der Teeküche beflügeln die Wissenschaft, in der interdisziplinären Systembiologie ganz besonders. Hier unterhält sich Rajewsky mit Zhuo Fang und Catherine Adamidi.



Stefan Kempa (links) ist im BIMS-B-Team der Experte für Stoffwechselprodukte, das „Metabolom“. Rechts Markus Landthaler, der die Interaktion von Proteinen und RNA untersucht.

Nikolaus habe eine sehr gute Intuition, sagen die Kollegen, die er als Arbeitsgruppenleiter in das von ihm konzipierte „Berlin Institute for Medical Systems Biology“ (BIMS-B) geholt hat. Die sorgte dafür, dass er 1999 – bei einem Sommerkurs an der Princeton University in den USA mit dem Titel „Biologie für Mathematiker“ – einen rasanten Fachwechsel vollzog: von der theoretischen Physik, in der er 1997 in Köln promoviert hatte, zur Biologie.

Die Wissenschaft vom Leben wollte er künftig mit mathematischem Rüstzeug erkunden. „Sofort und ohne großes Nachdenken“ habe er den Entschluss gefasst, sich auf diese „terra incognita“, auf unbekanntes Gelände also, zu wagen, erinnert sich der 44-Jährige. „Entdeckerneugierde“ habe ihn angetrieben.

VOM WURM ZUR SYSTEMBIOLOGIE

Als Postdoc an der Rockefeller University begann er zu untersuchen, wie Bakterien-Gene abgelesen werden, stieß dann rasch zum komplexeren Versuchstier Fruchtfliege und schließlich zu den Menschen-Genen vor. Dann als Professor an der New York University 2005 der bisher größte Forschungserfolg: Rajewsky hatte sich die bei *C. elegans* entdeckten Micro-RNAs näher angesehen – kleine RNA-Stücke, die nicht von Genen abgelesen werden, sondern von Teilen des Erbguts, die keine Gene enthalten. Und er wies nach, dass diese kleinen Regler „nicht nur ein obskurer Mechanismus bei einem kleinen Wurm“ sind, sondern auch einen Großteil der menschlichen Gene steuern. Nicht an der DNA selbst greifen sie an, sondern an ihrer Blaupause, der Boten-RNA. Als Rajewsky 2006 ans MDC kam, auf eine Professur für Systembiologie, brachte er Stoff mit für ein ganzes Forscherleben: Die „Systembiologie der genregulierenden Elemente“ wurde zu seinem zu vermessenden Terrain – spektakuläre Entdeckungen nicht ausgeschlossen.

Aber das war nicht alles, was der Physiker nach Berlin mitbrachte. Schon

ein Jahr nach dem Umzug begann er, aus eigener Motivation, mit dem Aufbau des BIMS-B, eines Instituts, das derzeit aus acht Arbeitsgruppen mit 83 Wissenschaftlern besteht (siehe Kasten „BIMS-B“), im Frühjahr 2013 kommen zwei weitere Gruppen hinzu. Hier wirken sehr unterschiedliche Spezialisten interdisziplinär zusammen – verbunden durch die ambitionierte Idee, das Leben in seiner Gesamtheit zu verstehen, auf allen regulatorischen Ebenen von den Genen über die Proteine bis zum Stoffwechsel des lebenden Organismus.

Da ist Wei Chen, der aus China stammt. Vor zehn Jahren kam er als Doktorand nach Deutschland und ist mittlerweile ein in Berlin verwurzelter Wissenschaftler, national und international vernetzt. Als Leiter der wissenschaftlichen Genomik-Plattform am MDC ist er Herr über einige der wohl wertvollsten Maschinen, die im Forschungszentrum stehen: Sequenzierer der neuesten Generation. Hier wird der Code des Lebens Buchstabe für Buchstabe abgelesen, so schnell und so häufig, dass die Ergebnisse eines Experiments in einem Datenpaket von einigen Gigabytes verpackt werden müssen. Den jüngsten Apparat dieser Art, den „PacBio RS“ der US-Firma Pacific Bioscience, hat sogar Bundeskanzlerin Angela Merkel persönlich in Betrieb genommen, als er im September 2011 in Berlin angeliefert wurde.

Doch so sehr er seine Maschinen schätzt, der Biologe Wei ist kein Technik-Freak. Sein Traum ist es vielmehr,

WAS IST DAS BIMS-B?

- **Voller Name:** The Berlin Institute for Medical Systems Biology
- **Gegründet:** 2008
- **Forschungsmission:** Regulatorische Netzwerke in der Zelle zu verstehen und zu modellieren sowie ihre Rolle bei Krankheiten zu erforschen
- **Arbeitsgruppen:** derzeit 8, geplant sind 25
- **Mitarbeiter:** derzeit 104, davon 83 Wissenschaftler
- **Förderung:** durch das BMBF und den Berliner Senat, bisher rund 20 Millionen Euro
- **Derzeitiger Standort:** Campus Berlin-Buch, Timoféeff-Ressovsky-Haus (Genomzentrum)
- **Künftiger Standort:** Hannoversche Straße, Campus Nord der Humboldt-Universität, Berlin-Mitte

Berlins Regierender
Bürgermeister
Klaus Wowereit
(Mitte), flankiert
von Walter
Rosenthal und
Nikolaus Rajewsky,
schaut sich am MDC
das Modell des
BIMSB-Standorts in
Berlin-Mitte an.



die potenten Analyse-Methoden für Kranke nutzbar zu machen. So sucht er zum Beispiel in Kooperation mit Krebsforschern nach neuen, noch unbekannten Genen, die für die Ausbildung von Tumoren verantwortlich sind. Oder er lässt sich von Kinderärzten Blutproben ihrer kleinen Patienten schicken und fahndet darin nach Genveränderungen, die hinter einer geistigen Behinderung stecken könnten. Zwar sind die Metho-

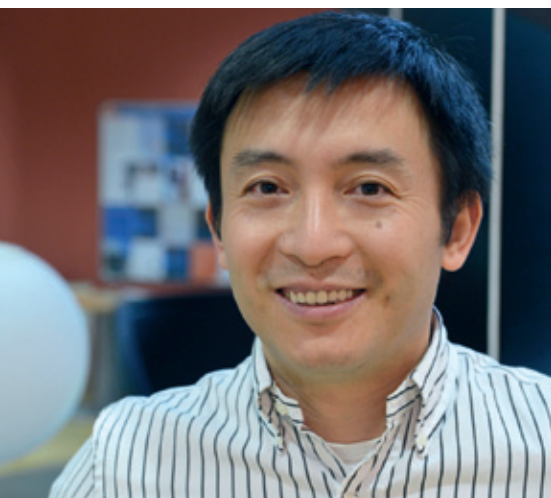
Fotos: MDC/D. Ausserhofer (3)

den der wissenschaftlichen Genomik für eine medizinische Diagnose noch nicht exakt genug, aber manchmal kann Wei den Ärzten Hinweise geben, wonach sie mit ihren klassischen Verfahren suchen sollen.

Markus Landthaler packt die Geheimnisse des Lebens von einer anderen Seite an. Der deutsche Biologe hat 13 Jahre in den USA verbracht, wo er unter anderem am Labor von Thomas Tuschl in New York neue Methoden für die Erforschung der Interaktion von RNA und Proteinen entwickelt hat. Schon die Namen sind kompliziert. So steht PAR-CLIP für „Photoactivatable-Ribonucleoside-Enhanced Crosslinking and Immunoprecipitation“. Die Methode macht unter anderem Gebrauch von UV-Licht und lichtempfindlichen

RNA-Bausteinen. Landthaler komplettiert dies mit den neuesten Sequenzierungsverfahren für RNA und weiteren Tricks, um letztlich herauszufinden, an welchen Stellen Proteine sich an die Boten-RNA anheften.

Doch wenn er davon spricht, die Boten-RNA „rauszuziehen“, so dass die Proteine daran hängenbleiben, so klingt es eher, als spräche ein Textilingenieur von einer schonenden Art, ein Gewebe aufzudröseln. Mit ähnlicher Kennerschaft spricht er von RNA-Helikasen – Proteinen, die in der Lage sind, RNA-Doppelstränge aufzutrennen. Landthaler ist eine Art Biomechaniker des submikroskopischen Geschehens. Was ihn aber letztlich interessiert, sagt er, sei „die Vielfalt des Lebens“. Welche winzigen Variationen im Genom den Unterschied bedeuten zwischen krank und gesund, aber auch zwischen Bruder und Schwester, Mutter und Tochter und zwischen den Angehörigen verschiedener Bevölkerungsgruppen, das möchte er gerne wissen – und welche Rolle dabei die Interaktionen von RNA und Proteinen spielen.



Der Biologe Wei Chen leitet die Genomik-Plattform am MDC. Seine Sequenziermaschinen sind die schnellsten, die auf dem Markt sind.



MDC/D. Ausserhofer

JANA WOLF: MIT MATHEMATIK DEN KREBS VERSTEHEN

„Biologie wird eine quantitative Wissenschaft“, davon ist Jana Wolf überzeugt. Es sei eben ein Unterschied, ob ein Gen nur zu 50 Prozent „exprimiert“, also zur Proteinproduktion veranlasst wird – oder zu 100 oder gar 300 Prozent. Die Mathematik des Lebens hat Jana Wolf schon immer interessiert, daher wählte sie als Studienfach die theoretische Biophysik.

Wolfs Arbeitsgruppe am Max-Delbrück-Centrum beschäftigt sich mit der mathematischen Modellierung zellulärer Prozesse, etwa der bei Krankheiten gestörten komplexen Signalwege der Zelle. Dabei arbeitet sie eng mit dem Krebsforscher Claus Scheidereit zusammen und mit weiteren Forschungspartnern innerhalb und außerhalb des MDC. Auch das Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) ist ein enger Kooperationspartner.

Mathematische Modelle von Lebensvorgängen können in Differentialgleichungen geschrieben sein. Aber auch stochastische Modelle, die Wahrscheinlichkeiten beschreiben, sind denkbar. Noch abstrakter wird es, wenn logische Beziehungen – etwa in Symbolen der Booleschen Algebra – ausgedrückt werden.

Die mathematische Abstraktion ist häufig sehr anwendungsnah. So hat Wolf 2011 geholfen, einen wesentlichen Prozess bei der Alzheimer-Entstehung aufzuklären. Jetzt interessiert sie ein rätselhafter Tumor des Lymphsystems: das Hodgkin-Lymphom. Ihr Ziel: mit ihrem Instrumentarium zu verstehen, wie die Signalübermittlung bei Krebs gestört ist.

Und dann ist da noch Stefan Kempa. Sein Metier ist die Gesamtheit der Proteine (das Proteom) in Verbindung mit der Gesamtheit der Stoffwechselprodukte (dem Metabolom) in den Zellen höherer Organismen. Wer glaubt, jetzt werde es aber allzu kompliziert, den belehrt Kempa eines Besseren: „Jetzt wird es einfacher.“ Und er zeigt einen Stammbaum des Lebens von den Uranfängen bis heute, nur um zu demonstrieren: „In den ersten zwei Milliarden Jahren war es wirklich kompliziert. Damals haben sogenannte Archaeobakterien alle möglichen Stoffwechselwege ausprobiert.“ Doch kaum waren durch Einwanderung kleiner Einzeller in große die ersten komplexen Zellen mit eigenen Kraftwerken (Mitochondrien) entstanden, ergab sich laut Kempa „ein Konsens“: „Seitdem funktionieren alle höheren Organismen gleich.“

COMEBACK DES WARBURG-EFFEKTS

Mit einer Ausnahme: Tumorzellen. „Krebszellen verlassen die normalen Stoffwechselwege, sie kündigen den allgemeinen Konsens auf.“ Das ist schon Otto Warburg aufgefallen, dem berühmten Berliner Biochemiker (1883–1970): Krebszellen benützen eine ineffektive Art der Zellatmung, verglichen mit gesunden Zellen: die Glykolyse. Das Phänomen ist als „Warburg-Effekt“ bekannt. Doch was haben die Tumorzellen davon? Drei amerikanische Onkologen haben 2009 als Erklärung vorgeschlagen, dass Krebszellen damit einen Weg beschreiten, der nicht für das normale Funktionieren, sondern für die Vermehrung und Verbreitung, die Proliferation ihrer Lebensform optimiert ist. Einfach gesagt, fressen sie sich auf Kosten des restlichen Organismus voll – und teilen sich dann rasant. „Das heißt aber auch, dass wir hier an einer Achillesferse des Krebses arbeiten“, sagt Kempa. Es sei theoretisch möglich, „den Krebs auszuheuern – mit einer neuen Strategie“.

Es gibt noch weitere Spezialisten im BIMSB-Team: Experten für die Signalverarbeitung in Zellen, Entwicklungsbiologen, Bioinformatiker. Letztere Spezies gedeiht auch in Rajewskys eigener

Arbeitsgruppe, wo die Computerfreaks und Rechenkünstler aus dem „Trockenlabor“ eng mit den Tierexperimentatoren aus dem „Nasslabor“ zusammenwirken. Die Zusammenarbeit soll noch enger werden, freut sich Marvin Jens, theoretischer Physiker wie sein Doktorvater. Im Flur hängen die Pläne für den Neubau des BIMSB in der Berliner Innenstadt. In unmittelbarer Nähe zur Humboldt-Universität und zur Charité soll dort für rund 30 Millionen Euro ein neues Forschungsgebäude entstehen, speziell zugeschnitten für das BIMSB und die Zusammenarbeit von theoretischen und experimentellen Systembiologen. Ein Architekten-Wettbewerb dafür ist bereits angelaufen.

Auch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) grenzt direkt an das Filet-Grundstück in Berlin-Mitte, das sich die Systembiologen gesichert haben. Die Nähe zur Politik – ein erwünschter Effekt? Wie schafft es ein Nikolaus Rajewsky immer wieder,

DFG/D. Ausserhofer

Plattwürmer gehören wegen ihres hohen Anteils an Stammzellen zu den Versuchstieren der Systembiologen.



Ebenfalls beliebt sind Fadenwürmer der Sorte C. elegans. An ihnen wurden wichtige RNA-Schalter entdeckt.



www.ucl.ac.uk

sich Millionen und Abermillionen zu sichern, um ein ganz neues Forschungsfeld auszuweiten?

Ein Kollege habe ihm ganz zu Anfang den Tipp gegeben, seine Initiative „bottom-up“ aufzuziehen, erklärt er. „Also zuerst die Wissenschaftlerkollegen zu begeistern. Und wenn dann die Begeisterung groß ist, können auch die Geldgeber nicht zurück.“ Versprechungen für eine unmittelbare medizinische Anwendbarkeit habe er keine abgeben müssen.

EINE WISSENSCHAFTLER-DYNASTIE

Dabei wäre das durchaus sein Wunsch und aus seiner Sicht „eine gesellschaftspolitische Aufgabe“ ersten Ranges: Modernste Sequenzierungstechnik, individuelle Genom-Analysen für jeden Patienten, dem das nützt. Da empfindet er ähnlich wie sein MDC-Kollege Wei Chen. „Die Amerikaner haben das längst erkannt und machen es bereits“, sagt Rajewsky. „Und Berlin wäre ein idealer Standort für ein großes medizinisches Sequenzierungszentrum. Warum dauert es so lange, bis es eingerichtet wird?“ Leiten möchte er solch ein Zentrum nicht, winkt er ab, eine Großbaustelle genügt ihm. Aber er wüsste schon ein paar Leute, denen er das zutrauen würde.

Trotz aller Erfolge auch auf diesem Gebiet: Nikolaus Rajewsky hält sich selbst nicht für den geborenen Forschungsmanager. Personalentscheidungen fallen ihm schwer, gibt er zu, auch wenn er dauernd welche treffen muss. „Ich bin in erster Linie Wissenschaftler, und dann lange nichts.“ Auch sein Vater, Klaus Rajewsky, ist Wissenschaftler: ein erfolgreicher Genetiker und Krebsforscher, der heute als Senior-Professor am MDC wirkt. Und es gab und gibt noch eine Reihe weiterer Professorinnen und Professoren in der Verwandtschaft – quer durch die Fachbereiche. Die Rajewskys sind so etwas wie eine Forscherdynastie.

Nein, eine eigene Familie habe ihr Chef nicht, berichten Mitarbeiter, die schon zu Besprechungen in seiner Privatwohnung waren. Aber etwas anderes Wertvolles: einen Flügel. Nikolaus Rajewsky wurde als Konzertpianist ausgebildet und hat in seiner Jugend mit einer Künstlerkarriere geliebäugelt. Heute ist die Musik Inspirationsquelle und Entspannung für ihn.

Im vergangenen Jahr gab er zusammen mit einer jungen Kollegin ein Klavierkonzert am MDC. Auf zwei Klavieren wurde Rachmaninow gespielt. Die Mitarbeiter sprechen voller Ehrfurcht davon. So, als sei da eine Ebene des Lebens angesprochen worden, die sie noch nicht in ihre Modelle und Computer-Algorithmen fassen können. Aber vielleicht ist das ja der nächste Schritt. ■



„Ich bin heute vor allem hier, weil die TK für mich da war.“

Jürgen Köhler, TK-versichert seit 1988

„Die TK ist meine Nr. 1: Denn sie hat mir zur Behandlung meines Gehirntumors das weltweit modernste Verfahren ermöglicht – die Radiochirurgie. Und auch noch alle Kosten übernommen.“

Jetzt wechseln!

Lutz Matuschke
Kundenberater

Tel. 030 - 400 44 86 60

Fax 0800 - 28 58 58 95 06 67

lutz.matuschke@tk.de



**Techniker
Krankenkasse**

Gesund in die Zukunft.