



Fotos: Dettmar

Das Geschehen im Reagenzglas immer im Blick: die Doktoranden Deep Chatterjee und Friedrike Heinicke im Labor der Arbeitsgruppe von Prof. Harald Schwalbe

Schnittstelle und Vorreiter

Das Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie (OCCB)

Chemie und Biologie kennt man aus der Schule – dort werden die Fächer meist sauberlich voneinander getrennt unterrichtet. Dabei haben sie sehr viel gemeinsam, basieren doch letztendlich alle biologischen Lebensvorgänge auf chemischen Prozessen. Heute spricht man von Biologischer Chemie, Chemischer Biologie oder Biochemie, wobei die Begriffe oft nicht klar voneinander zu trennen sind und deshalb manches Mal durcheinandergeraten.

„Die Chemische Biologie versucht, biologische Fragestellungen mit chemischen Methoden zu lösen. Das heißt nicht nur, kleine natürliche Moleküle zu synthetisieren, die im Regelkreislauf lebender Zellen wirken, sondern auch völlig neue kleine Moleküle zu finden, die besser wirken als ihre natürlichen Vorbilder. Natürlich gibt es da ganz viele Überlappungen mit der Biochemie“, entwirrt Prof. Harald Schwalbe das Wortwirrwarr. Kein Wunder, dass er sich da gut auskennt. Schon der Name des Instituts, an dem er lehrt und forscht, ist Programm: Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie (OCCB).

Der Beginn – das Frankfurter Modell

Was vor fast einem Vierteljahrhundert noch außergewöhnlich war – die interdisziplinäre Öffnung der Chemie zu ihrer Nachbardisziplin Biologie – wird dort heute ganz selbstverständlich gelebt. Zu verdanken hat das Institut den Beginn seines „biologischen“ Weges dem heutigen Emeritus des Instituts, Prof. Gerhard Quinkert, der mit einer gezielten Berufungspolitik dafür sorgte, dass molekularbiologische und gentechnische Methoden in der Chemie auf dem Campus Riedberg früh berücksichtigt wurden. So hielten mit dem Bioorganiker Prof. Joachim Engels bereits 1985 gentechnische Methoden und DNA-Chemie Einzug ins Institut, das mit seinem „Frankfurter Modell“ bis heute eine Vorreiterrolle in Sachen Berufungspolitik hat. Und 1995 startete eines der ersten, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Graduiertenkollegs. Thema: „Chemische und Biologische Synthese von Naturstoffen“. Das

Forschungskonzept – Organische Synthese, Biologische Synthese und Strukturbiologie mit physikalischen Methoden sowie Chemieinformatik zu verknüpfen – ist bis heute über die vorhandenen Professuren verankert und spielt auch bei Neuberufungen eine wesentliche Rolle.

Sichtbare Chemiker

„Natürlich ist es wichtig, in dem Spannungsfeld zwischen Forschung und Lehre eine kritische Masse hinsichtlich der Lehre zu erhalten und auch für die Studierenden als Chemiker sichtbar zu bleiben“, beschreibt der



Geschäftsführende Direktor des Instituts, Prof. Michael Göbel, die Situation eines Universitätsinstituts. „Wir müssen die Balance halten zwischen der Spitzenforschung mit ihrer Spezialisierung – etwa in der Nucleinsäurechemie und Strukturbiologie – und der Lehre, die auch die traditionelle organische Chemie zu berücksichtigen hat. Eine gewisse kritische Masse dürfen wir nicht unterschreiten.“ Umso erfreulicher sei es, dass alle Professoren des Instituts auch in der studentischen Ausbildung sichtbar sind – und das mit viel Engagement, wie Göbel betont.

Tatsächlich ist die Spitzenforschung des Instituts gut in die Lehre integriert. Vor allem auch durch Stiftungsprofessuren. Die gab es dort bereits, als sie noch nicht en vogue waren. Ein Beispiel sind die Rolf-Sammet-Gastprofessuren, die seit 25 Jahren hochkarätige Forscher nach Frankfurt führen. Ein anderes Beispiel ist,

oder besser gesagt war, die Degussa-Stiftungsprofessur für Organische Synthetik. Mit Hilfe dieser Professur konnte von 2004 bis 2009 Magnus Rüping an den Main geholt werden, bevor er – ausgezeichnet mit einem „starting grant“ des European Research Councils – 2010 einen Ruf auf die RWTH Aachen annahm. „Professor Rüping war sehr wertvoll für Frankfurt. Wir konnten unsere Expertise im Bereich der Organischen Synthetik und unsere Lehre in der Vermittlung moderner Aspekte der Organischen Synthese verstärken und weiter ausbauen. Es ist schade, dass wir ihn nicht hier in Frankfurt halten konnten“, bedauert Schwalbe

Am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie arbeiten insgesamt sechs Arbeitsgruppen (von links): Prof. Michael Göbel, Geschäftsführender Direktor des Instituts, interessiert sich für die Synthese katalytisch aktiver Rezeptormoleküle, die in Wirt-Gast-Komplexen chemische Reaktionen bewirken. Prof. Ernst Egert befasst sich mit der Röntgenstrukturanalyse supramolekularer Komplexe organischer Moleküle. Prof. Paola Fuccini untersucht die Regulierung des Ribosoms in der Zelle mittels spektroskopischer und mikroskopischer Methoden. Prof. Joachim Engels Kernkompetenz ist die Synthese von DNA und RNA. Prof. Alexander Heckel ist sowohl im OCCB als auch im Institut für Pharmazeutische Chemie zuhause. Er beschäftigt sich mit der Steuerung von Genexpression und Proteinen durch Licht. Prof. Harald Schwalbes Interesse gilt der Bestimmung von Struktur, Dynamik und Funktion von Biomakromolekülen mit Hilfe der Magnetischen Kernresonanz-Spektroskopie (NMR).

den Weggang des Kollegen. Wie Rüping war auch ein weiterer Spitzenforscher, Prof. Gisbert Schneider, mit Hilfe einer Stiftungsprofessur, der Beilstein-Stiftungsprofessur, für mehrere Jahre in Frankfurt, bevor er 2010 einen Ruf an die renommierte ETH Zürich annahm. Die Riege hervorragender Nachwuchswissenschaftler, die in Frankfurt gearbeitet haben und heute an anderen renommierten Hochschulen und Instituten forschen, ließe sich beliebig fortsetzen.

OCCB als Nachwuchsschmiede

Ist Frankfurt demnach eine der Nachwuchsschmieden in Sachen Organischer Chemie? Man könnte es so sehen, meint Schwalbe. In den letzten 15 Jahren haben sich mehr als zwölf Wissenschaftler in Frankfurt habilitiert: Zwei der Träger des Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preises der Deutschen Forschungsgemeinschaft – des „kleinen Nobelpreises“ – erhielten die Auszeichnung kurz vor oder während ihrer Frankfurter Zeit. Und beide – Johann Mulzer und Christian Griesinger – sind heute an anderen Forschungseinrichtungen tätig. Der eine an der Universität Wien und der andere am Max-Planck-Institut für Biophysik in Göttingen. „Es ist schon ein wenig besorgniserregend, dass wir die guten Starwissenschaftler nicht auf Dauer in Frankfurt halten können. Ich würde mir wünschen, die Universität würde unsere ‚Nachwuchsarbeit‘ mehr honorieren“, sinniert Schwabe. Und Göbel ergänzt: „Unsere erfolgreiche Nachwuchsarbeit wird durchaus gesehen und anerkannt. Nur ist die Resonanz eher ideell als finanziell.“ Einen der Gründe für die erfolgreiche Nachwuchsarbeit des Instituts sieht Göbel in der „Bereitschaft, finanzielle Mittel zu teilen“, sowie darin, dass man junge Menschen in dieser entscheidenden wissenschaftlichen Phase nicht mit organisatorischen Aufgaben und Lehrverpflichtungen zuschüttet. „Bei uns am Institut kann man sich in dieser Zeit optimal entfalten.“

OCCB als Initiator

Viele Initiativen sind vom OCCB ausgegangen – Initiativen, die zu Sonderforschungsbereichen und Forschungsk Kooperationen geführt haben oder weit über die Universität hinaus zu sichtbaren Forschungszentren wurden. So verdankt das weltweit leistungsfähigste Zentrum für Biomolekulare Magnetische Resonanz (BMRZ) seine Existenz nicht zuletzt der Initiative Frankfurter Organischer Chemiker, insbesondere der von Harald Schwalbe, der von 2002 bis 2006 Direktor des BMRZ war und heute das EU-NMR-Großforschungszentrum koordiniert. Hier können europäische Forscher Proteinproben messen, zum Beispiel, um humane Proteinstrukturen aufzuklären. Das ist hilfreich, weil sich so bereits im Vorfeld vielversprechende Molekülfragmente selektieren

Fortsetzung auf Seite 10



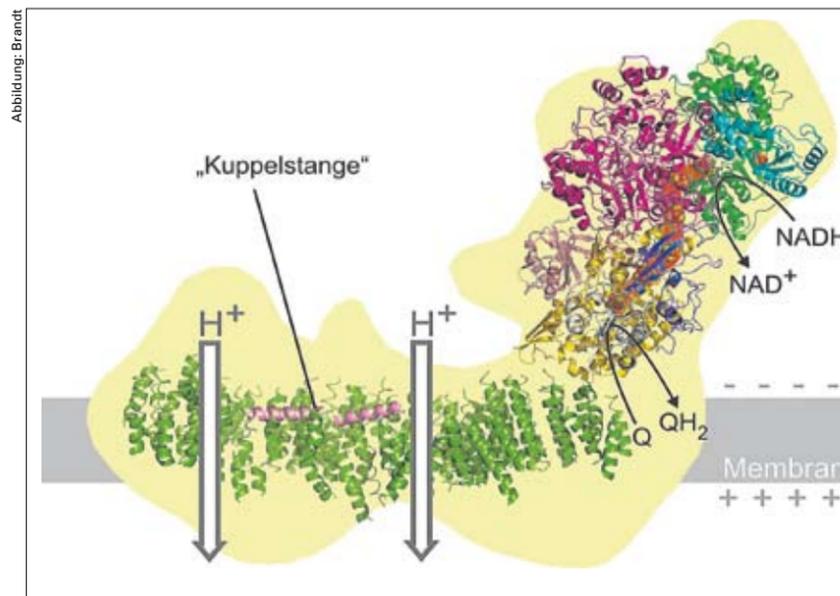
Nanomaschinen in den Kraftwerken der Zelle

Architektur des größten Proteinkomplexes in der Atmungskette aufgeklärt

Wissenschaftler vom Exzellenzcluster Makromolekulare Komplexe (CEF) der Goethe-Universität haben in Zusammenarbeit mit der Universität Freiburg die Architektur des größten Proteinkomplexes der zellulären Atmungskette aufgeklärt. In dem molekularen Komplex entdeckten sie einen bisher unbekanntem Mechanismus der Energieumwandlung; dieser ist nötig, damit die Zelle die in der Nahrung gespeicherte Energie nutzen kann.

Selbst wenn wir nichts tun, produzieren die Mitochondrien in unseren Zellen fortwährend Energie. Bei einem ruhenden Mensch liefern sie eine Leistung von etwa 100 Watt. Bereitgestellt wird diese Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP), beispielsweise im Muskelgewebe, damit wir bei Gefahr blitzschnell reagieren können. Seit vielen Jahren untersuchen Frankfurter Forscher den komplexen Mechanismus, mit dem ATP in der Zellmembran der Mitochondrien gewonnen wird. Eine Kette von fünf molekularen Maschinen, sogenannten Atmungsketten-Komplexen, ist daran beteiligt. Die Strukturen der drei mittleren Komplexe wurden bereits von Wissenschaftlern des Frankfurter Exzellenzclusters „Makromolekulare Komplexe“ aufgeklärt. Nach zehnjähriger Forschungsarbeit ist der Arbeitsgruppe des Professors für Molekulare Bioenergetik, Ulrich Brandt, nun auch die röntgenkristallographische Strukturanalyse des riesigen ersten Proteinkomplexes gelungen, der aus über als 40 verschiedenen Proteinen besteht. Die Ergebnisse erschienen jüngst in der Online-Ausgabe der Fachzeitschrift „Science“.

„Ein detailliertes Verständnis der Funktion von Komplex I ist von besonderem medizinischen Interesse, da Fehlfunktionen mit



Das Strukturmodell des mitochondrialen Komplexes I erlaubt Rückschlüsse auf seine Funktion: Im oberen rechten Teil wird gebundener Wasserstoff von NADH auf Coenzym Q übertragen. Dabei fließen Elektronen über eine Serie sogenannter Eisen-Schwefel-Zentren (orange unterlegt). Die Wasserstoffübertragung treibt zwei Protonen-Pumpen im Membranteil des riesigen Enzymkomplexes an. Die Pumpmodule sind über eine molekulare „Kuppelstange“ verbunden. Durch diesen Ladungstransport entsteht ein elektrisches Potential über die Membran, das vom Komplex V der Atmungskette zur ATP-Synthase genutzt wird (nicht gezeigt).

einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, aber auch dem biologischen Altern insgesamt in Verbindung gebracht werden“, so Brandt. Dr. Volker Zickermann aus seiner Arbeitsgruppe klärte die Struktur in Kooperation mit Prof. Carola Hunte auf. Sie war vormals Adjunct Investigator des CEF und ist jetzt Professorin im Exzellenzcluster BIOS, Centre for Biological Signalling Studies an der Universität Freiburg.

Die Herstellung von ATP in den Mitochondrien durchläuft deshalb so viele Schritte, weil die zugrunde liegende Umsetzung einer Knallgasreaktion entspricht. Lässt man im Labor Wasserstoffgas und Sauerstoff miteinander reagieren, verpufft die in den Ausgangs-

stoffen enthaltene Energie explosionsartig in Form von Wärme. Bei der biologischen Oxidation durch die membrangebundenen Proteinkomplexe der Atmungskette wird die Energie dagegen kontrolliert in kleinen Paketen freigesetzt und wie bei einer Brennstoffzelle in ein elektrisches Membranpotential umgewandelt, das letztendlich für die Synthese von ATP genutzt werden kann. Zusammengerechnet bilden die Oberflächen der Mitochondrien im menschlichen Körper eine Fläche von 14.000 Quadratmetern. Dort werden täglich etwa 65 Kilogramm ATP produziert.

Das jetzt vorgestellte Strukturmodell gibt wichtige und unerwartete Hinweise auf die Funktionsweise von Komplex I. Eine aus keinem anderen Protein bekannte Form

eines molekularen „Transmissionsgestänges“ scheint demnach für den Energietransfer innerhalb des Proteinkomplexes durch mechanische Kopplung im Nanomaßstab verantwortlich zu sein. Übertragen auf die Welt der Technik ließe sich dies als eine Kraftübertragung durch eine Art Kuppelstange beschreiben, wie sie etwa die Räder einer Dampflok verbindet. Dieser neue nanomechanische Ansatz soll nun durch ergänzende funktionelle Studien und eine verfeinerte strukturelle Analyse weiter untersucht werden. Anne Hardy

Informationen:

Prof. Ulrich Brandt, Molekulare Bioenergetik
Exzellenzcluster Makromolekulare Komplexe
Campus Niederrad, Tel: (069) 6301-6925
brandt@zbc.kgu.de

Fortsetzung von Seite 9

lassen, die als Bausteine für spätere Arzneimittel dienen könnten. Ein anderes Beispiel, ebenfalls entstanden aus den Aktivitäten des Instituts für Organische Chemie und insbesondere mit dem Namen Joachim Engels verbunden, war der Sonderforschungsbereich (SFB) 579 RNA-Liganden-Wechselwirkungen.

OCCB als Kooperationspartner

Innerhalb des Fachbereichs steht das Institut alles andere als isoliert da – im Gegenteil! Zahlreiche Kooperationen mit den Kollegen drängen sich bei dem Forschungsschwerpunkt „Synthese und Strukturklärung biologischer Moleküle“ geradezu auf. Gemeinsame Publikationen sind da eher die Regel als die Ausnahme und in der Person von Schwalbe als Sprecher des Exzellenzclusters Makromolekulare Komplexe zeigt sich die enge Verbundenheit der Organischen Chemie mit ihren Nachbardisziplinen.

Änderungen erwünscht

Alle bisherigen Erfolge beim Auf- und Ausbau des Instituts habe man aus sich selbst heraus geschafft, resümiert Schwalbe nicht ohne Stolz, ohne jegliche Hilfe durch die Universität bei der Absicherung neu berufener Kollegen zum Beispiel. Immer seien die Forscher am OCCB bereit, innerhalb der akademischen Selbstverwaltung Verantwortung zu überneh-



Die Gebäude der Chemischen Institute auf dem Campus Riedberg

men, etwa bei der Ausgestaltung der Bachelor- und Master-Studiengänge oder als Dekane. „Aber ohne grundsätzliche strukturelle Änderungen wird das Institut seine bisherige herausragende Rolle nicht spielen können“, gibt Schwalbe zu bedenken und befürchtet einen Exodus der Forscher, wenn sich da nichts bewegt. „Wir brauchen mehr Professoren, ein größeres Institut, um unsere bisherige Rolle in der Organischen Chemie auch in Zukunft weiter spielen zu können.“

Nur sind die Weichen hierfür noch nicht endgültig gestellt. „Die Planung eines Neubaus der Chemie hat sich leider um Jahre verzögert“, bedauert Göbel, „das jetzige Gebäude ist marode, so dass die Verfügbarkeit zeitge-

mäßer Laborplätze in ausreichender Zahl zur entscheidenden Zukunftsfrage wird, zumal auch immer mehr Studierende in den Praktika ausgebildet werden sollen.“ Dabei war die Chemie 1972 das erste – und lange auch einzige – Gebäude auf dem Campus Riedberg, der heute unter anderem vier Fachbereiche, das Biozentrum sowie zwei Max-Planck-Institute beheimatet. „Was wir haben, reicht für die Ausbildung kaum noch“, bemerkt Göbel diplomatisch, „es ist knapp – sozusagen auf Kante genäht! Wir brauchen dringend eine zukunftssträchtige Gesamtkonzeption, die von allen getragen wird. Dann haben wir auch in Zukunft gute Chancen, die Vorreiterrolle zu behalten.“ Beate Meichsner

An der Schnittstelle

So wie man biologische Zusammenhänge in der Sprache der Chemie verstehen lernt, versucht man heute durch Methoden der Chemie, diese Zusammenhänge zu verändern – insbesondere im medizinischen Kontext.

Die Forscher am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie befassen sich mit der chemischen und biologischen Synthese von Molekülen, der Strukturbestimmung von Biomakromolekülen mittels NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse sowie der chemischen Informatik und Funktionsuntersuchung von biologisch aktiven Molekülen. Ihr Ziel ist es, auf der Grundlage von Experimenten und theoretischen Konzepten diejenigen Merkmale von Molekülen zu identifizieren, die biologisch aktiv sind.

Die Chemische Biologie erhält starke Impulse aus der Bioorganischen Chemie und Medizinischen Chemie und bedient sich der vielfältigen Methoden der organischen Synthese, Strukturbiochemie, Molekular- und Zellbiologie und der molekularen Informatik. Das Konzept des Brückenschlags zwischen Organischer Chemie und Chemischer Biologie wird durch zahlreiche Lehrveranstaltungen umgesetzt und hat bereits in Lehrbüchern Eingang in die Ausbildung von Chemikern gefunden.