

Ralf Baumeister - Basteln, Bauen, Gene ausschalten

Der Fokus seiner Forschung, ein kleiner Fadenwurm, den man unter dem Namen *Caenorhabditis elegans* kennt, ist ein recht einfacher Organismus. Dennoch lassen sich bei ihm sehr komplizierte Verhaltensweisen bis hin zum assoziativen Lernen studieren. So beschreibt Prof. Dr. Ralf Baumeister vom Institut für Biologie III der Universität Freiburg das Tier seiner täglichen Aufmerksamkeit. Es gibt kaum etwas, das der Wurm noch zu verbergen vermag. Bekannt sind seine 302 Nervenzellen, seine 959 Körperzellen und seine 19.253 Gene. Und er zeigt uns anhand der Genetik stets aufs Neue, wie viel Mensch doch in so einem kleinen Knirps steckt.



Bioinformatiker und Molekulargenetiker Prof. Dr. Ralf Baumeister © Prof. Dr. Ralf Baumeister, Universität Freiburg

Schon der Biologielehrer in der Schule und der Ornithologen-Onkel in der Familie haben seine Begeisterung für die Biologie mit geprägt, erzählt der heutige Lehrstuhlinhaber für Bioinformatik und Molekulargenetik Prof. Dr. Ralf Baumeister von der Universität Freiburg. 1961 in Schwabach bei Nürnberg geboren, wollte er ursprünglich Medizin studieren, aber nicht etwa, um Arzt zu werden, sondern vielmehr um in die Wissenschaft zu gehen. „Die Mechanismen der Krankheitsentstehung haben mich schon immer interessiert“, erzählt der Forscher. Der Eintritt in die Medizin gestaltete sich schwierig. So probierte er es mit der Chemie, merkte jedoch nach einem Semester, dass dies nichts für ihn war. „Und dann bin ich in der Biologie hängen geblieben. Das hat mir gleich vom ersten Moment an irrsinnig Spaß gemacht.“

Während seiner Zeit in Erlangen untersuchte Baumeister im Rahmen seiner Diplom- und Doktorarbeit im Labor von Wolfgang Hillen molekulare Mechanismen der Regulation von Tetrazyklinresistenzgenen beim Bakterium *Escherichia coli* und wurde 1992 promoviert. Es zog ihn dann mehr in die organismische Forschung. Denn er hörte damals von einem Würmchen, bei dem man sämtliche Synapsen und Verbindungen aller 302 Nervenzellen kannte. Der Gedanke, dieses Wissen auszubauen und im Computer synthetisch darzustellen und zu analysieren, war so faszinierend, „dass ich begann, mich für diesen Wurm zu interessieren, bevor ich dessen Namen kannte.“

Caenorhabditis elegans - ein Feld zum Experimentieren

Die Forschung an der Maus empfand Baumeister als zu kompliziert und vor allem zu langwierig. Es musste also der Wurm sein, bei dem man auf verschiedene Weise experimentieren und insbesondere „basteln, bauen und Gene ausschalten kann.“ So gelangte der Wissenschaftler als Postdoc in das neurobiologische Labor von Gary Ruvkun der Harvard Medical School nach Boston (USA) und machte Bekanntschaft mit dem Modellorganismus seiner Wahl, *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Immerhin hat es die kleine Kreatur geschafft, sechs Wissenschaftlern in den letzten zehn Jahren den Nobelpreis zu bescheren. „Die Forschung an dem Wurm geht deshalb so gut, weil ich hier kindlich naiv rangehen kann und im besten Wortsinn experimentieren kann, ohne ethische Probleme, zeitliche Restriktionen oder hohe Kosten zu haben“, formuliert der Molekulargenetiker, „und obendrein ist es eine einfache Möglichkeit, humanrelevante Fragestellungen zu klären.“ So war es denn auch kein Zufall, dass in dem Labor, wo die „Bastler im Wurmfeld“ ähnlich experimentierfreudig waren wie Ralf Baumeister, die ersten Mikro-RNAs kloniert wurden und die gesamte Regulationsebene von *C. elegans* analysiert wurde.

Der Mensch im Wurm

Nach seinen Aufenthalten am Genzentrum München und an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo er Professor für Stoffwechselbiochemie war, trat er 2003 die Professur am Institut für Biologie III der Universität Freiburg an. Unter seiner Leitung wurde 2008 das Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) eröffnet, dessen Direktor er bis 2010 war.

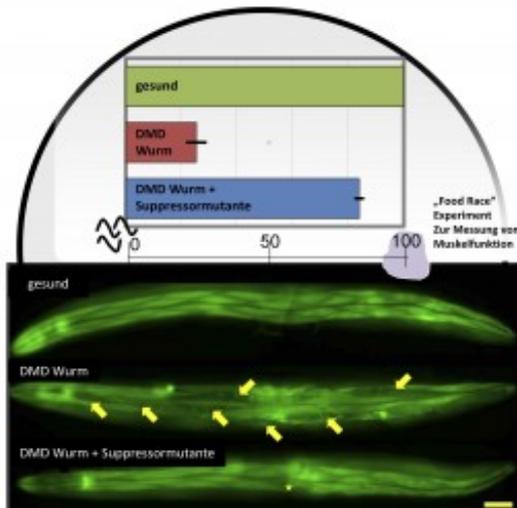
Sein Hauptinteresse gilt der Erforschung der genetischen Regulation des Alterns und damit auch der Mechanismen bei der Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer sowie der Muskeldystrophie Duchenne (DMD). „Zwei Drittel aller menschlichen Krankheitsgene findet man auch im Wurm“, so Baumeister über die Ähnlichkeit zum Menschen, „und es zeigt sich immer wieder, dass die Ausprägungen unterschiedlich sein mögen, aber die zugrunde liegenden Regulationsmechanismen sind dieselben.“

Baumeister, der im Nebenfach Informatik studierte, nähert sich auf systematische Art der Klärung seiner Fragen. Sein Werkzeug ist die Genetik, das Erzeugen von Mutationen und damit die Manipulation von Phänotypen.

Nun lassen sich von jedem beliebigen Gen Mutanten machen, indem man sie beispielsweise abschaltet (Gen-Knockout). Im Fall der Muskeldystrophie Duchenne, einer der häufigsten genetischen Erkrankungen, führt eine Genmutation im Stabilisierungsprotein Dystrophin bereits im frühen Alter zur fortwährenden Degeneration des gesamten Muskelapparates. Die Betroffenen sterben früh, da auch Herz- und Schluckmuskulatur betroffen sind. „Uns

interessiert bei solchen Krankheiten: „Wie können wir die betroffenen erblichen Defekte und ihre Ausprägung verhindern oder rückgängig machen“, erklärt der Genetiker.

Minus mal Minus gibt Plus



Oben: „Food-Race“-Experiment zur Messung der Muskelaktivität. Wurm-Wanderung in einer Petrischale von 0 bis 100 (Futterquelle, violett) in 120 min. Balken: Prozentzahl der Würmer, die dieses Ziel erreichen. Unten: Pfeile kennzeichnen defekte Muskeln. Der DMD Wurm mit der Suppressormutation hat nur wenige defekte Muskeln (Stern).
© Prof. Dr. Ralf Baumeister, Universität Freiburg

Auch in *C. elegans* zeigt sich die Genveränderung in Dystrophin: Einige seiner 95 Muskelzellen fehlen und der Bodenbewohner ist nur noch eingeschränkt beweglich. Das kranke Gen direkt zu reparieren, ist in vielen Fällen nicht möglich. „Spannend ist jetzt zu fragen: Kann ich in *C. elegans* irgendeines der anderen 19.252 Gene zusätzlich zum Genfehler, der normalerweise zum Defekt führt, abschalten und der Fehler tritt dann nicht auf?“ Die verblüffende Antwort auf seine Frage gibt Baumeister selbst: „Das geht tatsächlich!“ Der Genetiker geht gern systematisch vor, schaltet jedes der anderen Gene nacheinander aus und betrachtet die Auswirkungen. In den meisten Fällen tritt zwar eine Verschlimmerung des Zustandes ein, aber: „Es gab auch drei Fälle, bei denen es den Würmern wieder gut ging, obwohl die Tiere den krankmachenden Effekt immer noch hatten“, erzählt Baumeister begeistert. Was ist hier passiert? Die Erklärung: Jede Zelle hat ein Überwachungssystem, das kontrolliert, ob alle Proteinkomponenten auch so funktionieren, wie sie sollen. Wird ein Fehler erkannt, werden die beteiligten Proteine auf den Müll - zum Proteasom - geschafft und abgebaut. Im Fall der DMD hat der Zellwächter erkannt, dass die Stabilisierung schadhaft und die Zelle vorgeschädigt ist, also nicht so lange leben wird wie eine gesunde. Daher sorgt er für die Eliminierung der Zelle und dies führt zur Degeneration der Muskeln. „Jedes der drei Gene, die wir jetzt zusätzlich ausgeschaltet haben, sind ein Teil dieser Müllabfuhr“, löst Baumeister das Rätsel, „das heißt, wir lösen nicht das Problem, denn wir haben immer noch eine defekte Zelle. Aber wir verhindern, dass die Zelle als Schrott erkannt und beseitigt wird.“ Bei dieser Suppressormutante wird also ein Gendefekt durch einen zweiten kompensiert. Manchmal ist es vielleicht besser, eine Zelle mit nur achtzig Prozent der Leistung zu betreiben als mit Null.

Intelligente Synthese von Arbeit und Freizeit

Ebenso fanden Baumeister und sein Team für Alzheimer fünf und für Parkinson sogar 17 Gene, die krankmachende Mutationen zumindest teilweise kompensieren konnten. Genaueres möchte er aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht verraten. „Solche Momente, in denen wir so etwas finden, sind immer Highlights in der Forschung“, sagt er. Der Genetiker, der in seiner Freizeit leidenschaftlich Tango tanzt, wünscht sich für die Zukunft weniger „Futterneid“ unter den Kollegen, mehr interdisziplinäre Zusammenarbeit, um die „massenhafte Datenmenge, die in der Biologie produziert wird, intelligent bewältigen zu können“ und – siehe da: ein Leben auch außerhalb des Labors!



Fachbeitrag

25.03.2013

sh

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Ralf Baumeister

Institut für Biologie III

Bioinformatik und Molekulargenetik

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Schänzlestr.1

79104 Freiburg

Tel.: 0761/203-8350

Fax: 0761/203-8351

E-Mail: [molekulare.neurogenetik\(at\)web.de](mailto:molekulare.neurogenetik(at)web.de)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Modellorganismen

