



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Neue Folge | Supplementum Nummer 32

Lebenswissenschaften im Wandel

Leopoldina-Symposium zu Ehren von
Frau Professor Dr. Bärbel Friedrich
anlässlich ihres 70. Geburtstags

Herausgegeben von Jörg Hacker



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2016

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Herausgegeben von Jörg HACKER, Präsident der Akademie

NEUE FOLGE

SUPPLEMENTUM

NUMMER 32

Lebenswissenschaften im Wandel

Leopoldina-Symposium zu Ehren von
Frau Professor Dr. Bärbel Friedrich
anlässlich ihres 70. Geburtstags

am 23. Oktober 2015 in Halle (Saale)

Herausgegeben von

Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)

Präsident der Leopoldina



**Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2016
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart**

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH

**Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland.
Jedes Heft ist einzeln käuflich.**

Die Schriftenreihe wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitalisierung des Landes Sachsen-Anhalt.

Abbildungen:

S. 6, 7, 10, 11, 22, 23, 35, 38, 39, 49, 60, 67, 81, 89, 90 – Markus SCHOLZ (Halle/Saale);

S. 61 – David AUSSERHOFER (Berlin)

Frontispiz:

Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH als Wissenschaftliche Direktorin des Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Foto: Vincent LEIFER)

Einbandbild:

Leopoldina-Präsident Jörg HACKER (*rechts*) überreicht Bärbel FRIEDRICH die Reproduktion eines historischen Porträts des Leopoldina-Mitglieds und bedeutenden Naturwissenschaftlers Albrecht VON HALLER auf dem Leopoldina-Symposium anlässlich ihres 70. Geburtstags. (Foto: Markus SCHOLZ)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Abkürzung ML hinter dem Namen der Autoren steht für Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

© 2016 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften

Postadresse: Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale), Postfachadresse: 110543, 06019 Halle (Saale)

Hausadresse der Redaktion: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)

Tel.: +49 345 47239134, Fax: +49 345 47239139

Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften

Printed in Germany 2016

Gesamtherstellung: Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)

ISBN: 978-3-8047-3611-5

ISSN: 0369-4771

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Inhalt

HACKER, Jörg: Laudatio zu Ehren von Frau Professor Dr. Bärbel Friedrich anlässlich ihres 70. Geburtstages	7
GOTTSCHALK, Gerhard: Mikrobiologie im Wandel	11
HECKER, Michael: Vom Genom über das Proteom zum Verständnis des Lebens der Bakterien	23
KAHMANN, Regine: Mikrobielle Interaktionen mit Pflanzen	35
LUBITZ, Wolfgang: Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Energiekonversion: Mikrobiologie und Biophysikalische Chemie	39
LENZ, Oliver: Mikroben, Menschen und der Wasserstoff	49
WINNACKER, Ernst-Ludwig: Moderne Genomtechnologien als leopoldinische Liebeserklärung	61
GATHER, Ursula: Grußwort der Vorsitzenden des Kuratoriums der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung	67
FRIEDRICH, Bärbel: Dankesworte	81



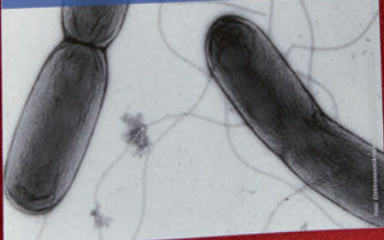
Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

Lebenswissenschaften im Wandel

Leopoldina-Symposium zu Ehren von Frau Professor
Dr. Bärbel Friedrich anlässlich ihres 70. Geburtstags

Freitag, 23. Oktober 2015 | 14:00 – 18:00 Uhr

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)



Leopoldina-Symposium zu Ehren von Frau Prof. Dr. Bärbel Friedrich anlässlich ihres 70. Geburtstags am 23. Oktober 2015

Musikalisches Programm

14 Uhr

Johann Sebastian Bach (1685-1750)
aus: Partita Nr. 4 D-Dur BWV 828
Ouverture

17.40 Uhr

Georg Friedrich Händel (1685-1759)
Aria con Variazioni B-Dur HWV 434

Es musiziert Albrecht Hartmann am
Cembalo (Kopie nach französischem
Vorbild, 18. Jh.)

Laudatio zu Ehren von Frau Professor Dr. Bärbel Friedrich anlässlich ihres 70. Geburtstages

Jörg HACKER ML (Halle/Saale, Berlin)

Präsident der Akademie



Liebe Bärbel FRIEDRICH,
lieber Cornelius FRIEDRICH,
liebe Kollegen und Freunde,
meine Damen und Herren,

runde Geburtstage sollten gefeiert werden, auch wenn sie zunächst auf hoher See begangen wurden. Insofern sind wir heute hier, um einen runden Geburtstag Bärbel FRIEDRICHs feierlich zu begehen. Mit Cornelius hat sie den Geburtstag selbst irgendwo zwischen Norwegen und Island verbracht, wir aber treffen uns heute hier, um gemeinsam auf das Vergangene zu schauen, aber auch um in die Zukunft zu blicken. Ich freue mich, dass Sie alle den Weg hierher gefunden haben.

Bärbel FRIEDRICH, seit zehn Jahren Vizepräsidentin der Leopoldina, ist so etwas wie ein „Big Shot“ in der Mikrobiologie. Sie ist international bekannt und hat Herausragendes geleistet. Sie entstammt der berühmten „Göttinger Schule“ der Mikrobiologie, ihr Lehrer war das langjährige Leopoldina-Mitglied Hans-Günter SCHLEGEL. Von Hans-Günter SCHLEGEL stammt der Satz „Die Jugend muss wieder brüten lernen“, und in der Tat hat Bärbel FRIEDRICH in der Göttinger Schule das Brüten über wissenschaftlichen Fragestellungen gelernt.

Außerdem möchte ich Gerhard GOTTSCHALK nennen, den ich als weiteres zen-

trales Mitglied der Göttinger Schule hier herzlich begrüße. In der Göttinger Schule ist Bärbel FRIEDRICH dann auch schon sehr früh mit der Leopoldina vertraut gemacht worden. Hans-Günter SCHLEGEL hat sie und andere junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu der Jahresversammlung 1973, die dem Thema „Evolution“ gewidmet war, mit nach Halle gebracht. Ohne uns näher zu kennen, haben wir gemeinsam diese Jahresversammlung erlebt, ich selbst war damals Student der Biologie und habe die Vorträge und Diskussionen seinerzeit sehr genossen.

Bärbel FRIEDRICH hat ihren wissenschaftlichen Lebenslauf mit Arbeiten zur Stoffwechselregulation von Knallgasbakterien begonnen. Knallgasbakterien sind in der Lage, aus Wasserstoff und Sauerstoff in chemischen Reaktionen Energie zu gewinnen und freizusetzen. Bärbel FRIEDRICH konnte nun zeigen, dass Katalysatoren, also Helfer für bestimmte chemische Prozesse, Metall enthalten. Sie hat sich dabei besonders auf das Element Nickel fokussiert, da es bei Knallgasbakterien, *Ralstonia eutropha*, in einem Enzymsystem vorhanden ist. Allerdings

spielt Nickel auch bei anderen Mikroorganismen eine Rolle. Rudolf THAUER hat darauf hingewiesen, dass auch *Helicobacter pylori*, ein Mikroorganismus, der Magenkrebs auslöst, Nickel zum Wachsen benötigt.

Bärbel FRIEDRICH konnte im Zuge ihrer Arbeiten ein Enzymsystem aufklären, das wir als Hydrogenasen bezeichnen und das in der Lage ist, Wasserstoff als eine Energiequelle zu verwenden, wie das die schon erwähnten Knallgasbakterien tun. Mithilfe unterschiedlicher methodischer Ansätze hat sich Bärbel FRIEDRICH immer wieder diesem Mikroorganismus genähert. Sie hat das Genom analysiert, die Feinregulierung der entsprechenden Gene beschrieben und vor wenigen Jahren auch die Struktur des entsprechenden Enzyms veröffentlicht.

Alle diese Arbeiten haben sie in der mikrobiologischen Szene national und international bekannt gemacht; die über 200 Originalpublikationen und Übersichtsartikel zeigen ihre große Produktivität.

Die wissenschaftliche Laufbahn begann, wie gesagt, in Göttingen mit der Diplomarbeit im Jahre 1970 und der Promotion im Jahre 1973. Bärbel FRIEDRICH ging dann mit ihrem Mann Cornelius an das *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) nach Cambridge, wo sie sich bei Boris MAGASANIK ebenfalls mit Fragen der Regulation bakterieller Gene beschäftigte. Zurück in Göttingen arbeitete sie an ihrer Habilitation, die im Jahre 1983 erfolgte, dann erhielt sie 1985 einen Ruf auf einen Lehrstuhl an die Freie Universität Berlin und schließlich 1994 an die Humboldt-Universität.

Im Jahre 2009 hat Bärbel FRIEDRICH begonnen, sich als Leiterin des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs in Greifswald zu engagieren. Hierbei kamen ihr die besonderen Erfahrungen zugute, die sie im Wissenschaftsmanagement gewonnen hatte. Herzlich begrüße ich Frau GATHER, die Vorsitzende des Kuratoriums der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung!

Hier sind wir bei einem weiteren, wichtigen Charakteristikum des Lebenswerkes von Bärbel FRIEDRICH: Sie hat sich immer in die Selbstverwaltung der Wissenschaft eingebracht, etwa in Greifswald am Wissenschaftskolleg. Sie hat sich also nicht gescheut, Verantwortung zu übernehmen, so war sie beispielsweise von 1997 bis 1999 Mitglied des Wissenschaftsrates.

Bärbel FRIEDRICH wirkte von 1997 bis 2003 als Vizepräsidentin der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und danach in den Jahren 2003 bis 2005 als Mitglied einer Enquete-Kommission des Bundestages. In ihre Zeit als DFG-Vizepräsidentin fiel die erste Debatte über die Stammzellforschung, wo Bärbel FRIEDRICH ganz maßgeblich mit anderen, ich nenne hier Ernst-Ludwig WINNACKER, den ich vielmals begrüße, und Rüdiger WOLFRUM, die Freiheit der Wissenschaft in Verantwortung auch öffentlich vertrat. Bärbel FRIEDRICH wurde im Jahre 2003 in das Präsidium der Leopoldina gewählt, im Jahre 2005 wurde sie Vizepräsidentin der Leopoldina. Aus diesem Amt ist sie in diesem Jahr ausgeschieden. Sie hinterlässt eine nur schwer zu schließende Lücke. Deshalb bin ich froh, dass sie auch weiter für Arbeiten in der Leopoldina zur Verfügung steht.

Bärbel FRIEDRICH ist akademieerfahren und -affin, neben der Leopoldina zählen sie die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, die Göttinger Akademie und die Nordrhein-Westfälische Akademie zu ihren Mitgliedern. Diese Erfahrungen konnte sie beispielsweise im Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina nutzen, in dem sie viermal im Jahr mit Vertretern der anderen Akademien über Themen der Politikberatung diskutiert und Entscheidungen fällt. Nach der Ernennung der Leopoldina zur Nationalen Akademie der Wissenschaften im Jahre 2008, an der Volker TER MEULEN und Benno PARTHIER, die ich beide hier

herzlich begrüße, entscheidend mitgewirkt haben, war es nötig, die Politikberatung zu organisieren und mit den anderen Akademien abzustimmen. Für diese Tätigkeiten war Bärbel FRIEDRICH wie keine andere geschaffen, indem sie sich aktiv in die Arbeit des ständigen Ausschusses einbrachte.

Bärbel FRIEDRICH hat eine Reihe von Arbeitsgruppen geleitet oder war deren Mitglied, beispielsweise die Arbeitsgruppe „Bioenergie“, der nach der Veröffentlichung einer entsprechenden Studie der Wind ziemlich ins Gesicht blies. Sie konnte aber zusammen mit anderen, ich denke hier an Rudolf THAUER, klar zeigen, dass die Grenzen der Bioenergie durchaus vorausehbar sind und dass hier keine weiteren großen Aufstockungspotenziale zu erkennen sind. Bärbel FRIEDRICH hat sich auch immer wieder mit ethischen Fragen der modernen Biologie auseinandergesetzt, beispielsweise der synthetischen Biologie, der *Dual-Use*-Problematik oder auch der personalisierten Medizin. Bei der Mitarbeit im Projekt „Energiesysteme der Zukunft“ (ESYS) kommt ihr die Erfahrung zugute, die sie bei der Bioenergie-Stellungnahme gemacht hat.

Alles in allem, Bärbel FRIEDRICH ist aus der Politikberatungsszene der Akademien nicht wegzudenken. Ohne ihren großen Einsatz, ihre klare Sicht auf die Dinge und ihre Verlässlichkeit wäre die Politik- und Gesellschaftsberatung der Leopoldina nicht so weit, wie sie inzwischen gekommen ist.

Bärbel FRIEDRICH ist für ihr Engagement mehrfach ausgezeichnet worden. Ich möchte auf das Bundesverdienstkreuz am Bande hinweisen, das ihr vor zwei Jahren der Bundespräsident verliehen hat, der dabei zum Ausdruck brachte: „Parallel zu ihrer erfolgreichen Forschung hat Professorin Bärbel Friedrich nachhaltig bei der Organisation und Strukturierung der Wissenschaften gewirkt. [...] Insbesondere hat sie sich für die Profilierung der Wissenschaften in den neuen Bundesländern eingesetzt.“ Auch bei der

Verleihung des Arthur-Burkhardt-Preises im vergangenen Jahr wurde insbesondere das Engagement von Bärbel FRIEDRICH für die ethische Begründung von Wissenschaft gewürdigt.

Trotz ihrer zahlreichen Ämter und Engagements findet sie immer wieder Zeit, sich mit Freunden nach Usedom zurückzuziehen. Man merkt ihr an, dass sie das „Ostsee-Gen“ besitzt. Auch wir haben die Gastfreundschaft von Bärbel FRIEDRICH und ihrem Mann Cornelius bereits mehrfach dankbar annehmen können. Wir freuen uns auf weitere Begegnungen in diesem Usedomer Kreis.

In diesem Sinne freue ich mich, dass wir heute zusammen sein können, um uns bei Dir, liebe Bärbel, zu bedanken für Deine Verlässlichkeit in der Arbeit der Leopoldina, Deine Freundlichkeit, die diplomatische Note, die Du dem Ganzen gibst, ohne die Grundsatzpositionen aus dem Blick zu verlieren. Du bist originell als Wissenschaftlerin und hast einen Blick für das Wesentliche. Du übernimmst Verantwortung, und wir danken Dir für Deinen Einsatz für die Leopoldina. Er ist von unschätzbarem Wert.

Natürlich hat sich das Präsidium der Leopoldina Gedanken darüber gemacht, wie wir Dir an einem Tag wie heute eine Freude machen können. Dabei sind wir auf die Person Albrecht VON HALLERS gestoßen, dessen Konterfei wir Dir gerne überreichen. Und in der Tat gib es hier einige Parallelen, dies hat insbesondere mit Göttingen zu tun. Der große Naturwissenschaftler HALLER wurde in Bern geboren, nach der Etablierung der Universität Göttingen im Jahre 1737 wechselte er ins Hannoversche und war hier fast 20 Jahre tätig. Im Jahre 1750 wurde er auch in die Leopoldina aufgenommen. Neben der Verbindung über die Lebenswissenschaften und über Göttingen gibt es eine dritte Parallele zu bemerken. Albrecht VON HALLER hat sich auch für öffentliche Angelegenheiten, Politik und das Funktionieren des Gemeinwesens in seiner

Berner Heimatstadt interessiert. In diesem Sinne hoffen wir, dass Du Freude an dem Portrait hast. Noch einmal herzlichen Dank

für alles, was Du für die Leopoldina, aber auch für das gesamte deutsche Wissenschaftssystem getan hast.

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Bundesrepublik Deutschland



Bärbel FRIEDRICH im Gespräch mit Akademiepräsident Jörg HACKER

Mikrobiologie im Wandel

Gerhard GOTTSCHALK ML (Göttingen)



Sehr geehrte Frau Vizepräsidentin i. R., liebe Bärbel, lieber Cornelius, liebe Freunde von Bärbel FRIEDRICH, meine sehr verehrten Damen und Herren!

Etwa einen Monat vor Deinem Geburtstag, liebe Bärbel, erschien in *Nature Genetics* eine Arbeit über *Salmonella enterica serovar Typhi*, also über den Typhus-Erreger (WONG et al. 2015). Die Genome von sage und schreibe 1803 Isolaten dieses Serovars wurden sequenziert und vergleichend untersucht. 1803 Genome, jedes umfasst etwa fünf Millionen Basenpaare. Das heißt, etwa neun Milliarden DNA-Bausteine wurden durch Sequenzierung in Reih und Glied gebracht. Das ist etwa das Dreifache des menschlichen Genoms. Fantastisch, was heutzutage möglich ist. Eindrucksvoll ist auch die Zahl der Autoren, es sind 74. Die 1803 Isolate des Serovars H58 stammten übrigens aus 63 Ländern, und die Ergebnisse erlauben ihre „Reise“ durch die Welt seit 1989 zu verfolgen. Daran besteht erhebliches Interesse, denn H58 trägt Multiresistenzgene.

Geradezu antik wirkt da unsere gemeinsame Arbeit aus dem Jahre 2003 (SCHWARTZ et al. 2003). Zusammen mit Christine HOGREFE hatte Frau FRIEDRICH 1984, also noch in ihrer Göttinger Zeit, das Megaplasmid pHG1 isoliert, was sensationell war wegen der experimentellen Schwierigkeiten bei der Isolierung eines so großen Plasmids (HOGREFE und FRIEDRICH 1984). Erst Anfang dieses Jahrtausends waren wir nach Gründung des

Göttinger Laboratoriums für Genomanalyse so weit, dass wir so etwas sequenzieren konnten (Abb. 1). 450 000 Bausteine, sechs Autoren damals – acht Milliarden Bausteine, 74 Autoren heute. Was für eine Entwicklung! Aber bereits 2003 war der Erkenntnisgewinn ziemlich groß, besonders hinsichtlich der Hydrogenase-Gene, die den Wasserstoff umsetzen, und die Frau FRIEDRICH in ihrer gesamten wissenschaftlichen Karriere in Atem gehalten haben.

Natürlich blieb das Göttinger Labor nicht bei der Sequenzierung von Plasmiden stehen. Die Ausstattung verbesserte sich, und bis 2006 wurden 10 Genome sequenziert. Darstellungen dieser Genome sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Dass in den ersten Jahren der Existenz des Göttinger Labors eine so interessante Kollektion von sequenzierten Genomen zustande kam, ist zum Teil auch der engen Kooperation mit den Mikrobiologen in der Führungsebene der Leopoldina zu verdanken. Besonders hervorzuheben ist die komplette Genomsequenz von *Ralstonia eutropha*, wovon das schon erwähnte Plasmid nur ein kleiner Teil ist. Insgesamt sind es immerhin 7,4 Millionen Bausteine, deren Sequenz ermittelt, auf die drei Replikons verteilt und in die richtige Reihenfolge gebracht werden musste (POHLMANN et al. 2006).

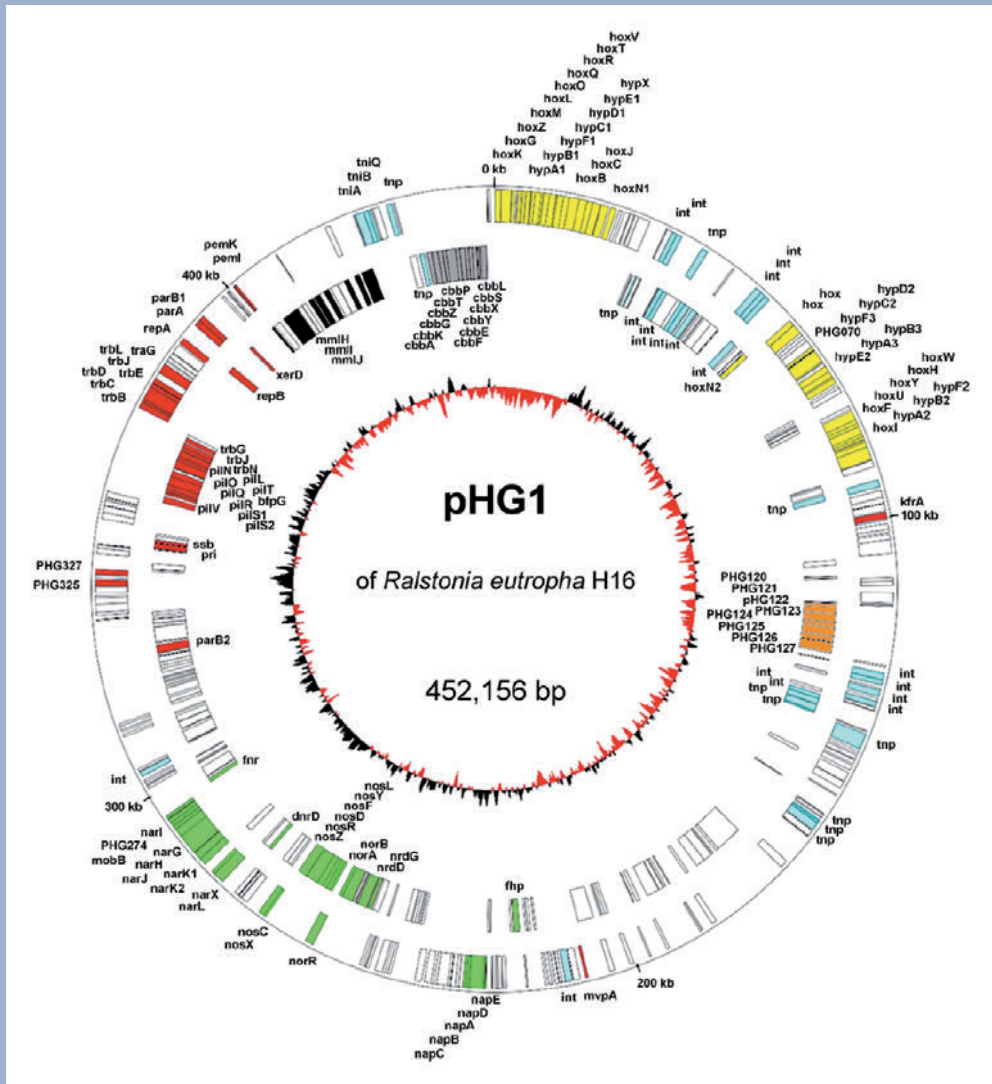


Abb. 1 Genkarte des Megaplasmids pHG1 aus *Ralstonia eutropha* (SCHWARTZ et al. 2003). Die beiden äußeren Ringe repräsentieren die beiden DNA-Stränge. Eine Reihe von Genen ist in bestimmten Farben dargestellt: gelbe Boxen, Hydrogenase-Gene (hox und hyp); graue, Gene für die CO₂-Fixierung (cbb); grüne, Gene für die Denitrifikation (nar, nos, nor).

6116 Gene wurden mit den einschlägigen bioinformatischen Werkzeugen erkannt und etwa 4000 davon bestimmten Funktionen zugeordnet. Was für ein Betätigungsfeld für die beteiligten Gruppen in Münster, Göttingen und vor allem in Berlin. Die Versatilität die-

ses Bakteriums, das mit Wasserstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid, aber auch mit vielen organischen Verbindungen wie etwa Fructose wachsen kann, wurde in ihrem vollen Umfang erkannt. Und Bärbel FRIEDRICH war immer dabei, besonders, wenn es um Hydro-

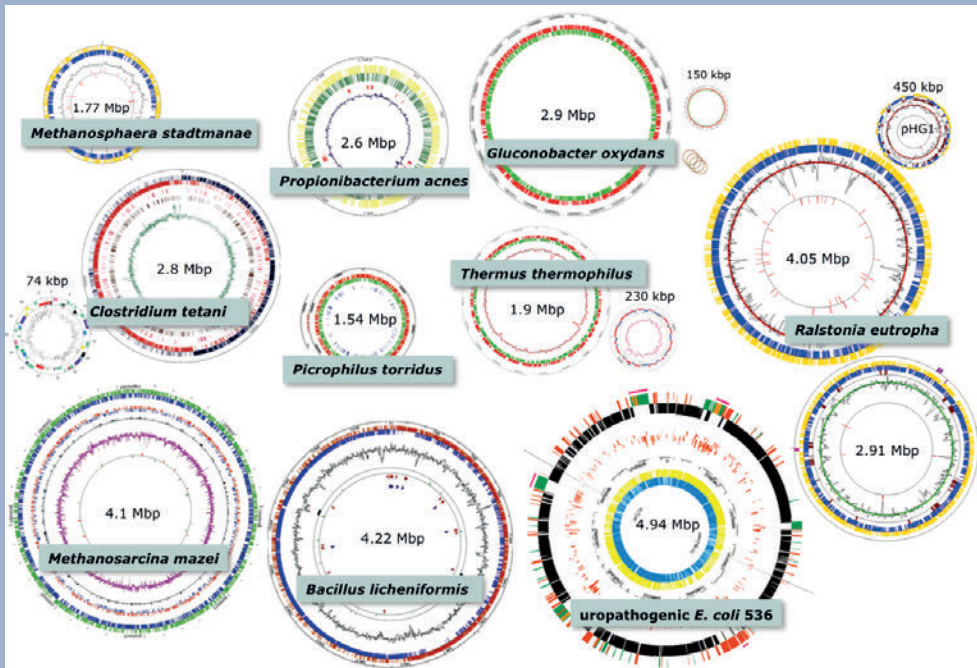


Abb. 2 Die ersten zehn in Göttingen vollständig sequenzierten Genome. Angegeben ist die Größe der Replikon in Mbp (Megabasenpaare) bzw. Kbp (Kilobasenpaare). Das Gen für das Tetanustoxin auf dem Plasmid von *C. tetani* ist rot markiert. (Zeichnung: Petra EHRENREICH, Göttingen)

genasen ging, um die Sauerstoffempfindlichkeit dieses Enzyms und deren Überwindung oder die Entdeckung von besonderen Typen, wie etwa den Sensorhydrogenasen (KLEIHUS et al. 2000).

Eine wunderbare Zusammenarbeit bestand in jener Zeit auch mit dem Präsidenten der Leopoldina. Gemeinsam publizierten wir das Genom des uropathogenen Stammes 536 von *Escherichia coli*, der Jörg HACKER in seinen wissenschaftlichen Arbeiten besonders am Herzen gelegen hat (BRZUSZKIEWICZ et al. 2006). Sieben Pathogenitätsinseln konnten auf dem Genom identifiziert werden. Sie enthalten vieles, was diesen Stamm zu einem Pathogen macht, die Information für die Bildung von Fimbrien zum „Festhalten“ in der Blase, zur Synthese von Hämolysinen und Enterochelinen. Weiterhin erwähne ich *Methanospaera stadmanae*, das wir in

Kooperation mit Rudolf THAUER (Marburg) sequenzierten, eine großartige Kooperation, die sich später noch auf weitere Genome erstreckte. *M. stadmanae* ist ein wichtiger Mitbewohner von uns im Darm, und er bildet, was für ein methanogenes Archaeon neu war, Oberflächenantigene (FRICKE et al. 2006). Schließlich entwickelte sich eine intensive Zusammenarbeit mit Michael HECKER (Greifswald). Seine Begeisterung für die Bacilli, namentlich für *Bacillus subtilis* und *Bacillus licheniformis*, war geradezu ansteckend.

B. subtilis war schon woanders sequenziert worden, und so konzentrierte sich unsere Zusammenarbeit auf den in Göttingen sequenzierten *Bacillus licheniformis*, einen wichtigen Waschmittelproduzenten. In der ersten gemeinsamen Arbeit, bereits 2004 veröffentlicht, wurden die proteomischen Si-

gnaturen für *B. licheniformis*, gewachsen in Minimalmedium oder in Komplexmedium, ermittelt und damit die Grundlagen für das Erkennen der damit einhergehenden regulatorischen Ereignisse gelegt (VOIGT et al. 2004).

Zwei weitere Genomprojekte des Göttinger Labors sollen noch zur Sprache kommen, zunächst die Sequenzierung des Genoms von *Clostridium tetani* (BRÜGGEMANN et al. 2003), dem Erreger des Wundstarrkrampfes (Abb. 3). Ihm fallen weltweit immer noch viele Menschen zum Opfer, besonders Neugeborene in asiatischen und afrikanischen Ländern. Allein schon auf der Darstellung in Abbildung 2 ist das Gen des Tetanustoxins erkennen. Es gehört neben dem Botulinustox-



Abb. 3 Gemälde eines am Wundstarrkrampf erkrankten Mannes / Charles BELL, *The Royal College of Surgeons of Edinburgh* (Wiedergabe genehmigt).

xin zu den giftigsten Substanzen überhaupt. Das Gen liegt auf dem Plasmid, gefolgt von tetR, dem Transkriptionsaktivator-Gen der Toxinproduktion. Eine im Kern noch nicht vollständig beantwortete Frage ist die nach der Kontrolle der Toxinsynthese. Bekannt ist, dass die Produktion des Toxins beim Übergang von der exponentiellen Wachstumsphase in die stationäre Phase einsetzt. Da muss der Transkriptionsaktivator TetR ein Signal empfangen. Michel POPOFF vom *Institut Pasteur*, Paris, schreibt, dass dieses Signal immer noch nicht identifiziert werden konnte. Es geht offenbar von einem Zweikomponentensystem aus (persönliche Mitteilung).

Die Rekonstruktion des Stoffwechsels von *C. tetani* auf der Grundlage der Genomsequenz lieferte ein überraschendes Ergebnis. Die sechs Gene für Rnf wurden detektiert, zum ersten Mal in einem strikten Anaerobier. Rnf (*Rhodobacter Nitrogen Fixation*) dient in phototrophen Bakterien der Bereitstellung von reduziertem Ferredoxin für die Stickstofffixierung. Dazu werden die Elektronen von NADH durch Protoneninflux auf das Niveau des reduzierten Ferredoxins angehoben. In *C. tetani* macht diese Reaktion nur in umgekehrter Richtung Sinn. Durch die Vergärung von Aminosäuren durch *C. tetani* entsteht Pyruvat (Abb. 4) und bei dessen weiterer Umsetzung reduziert Ferredoxin. Wird dieses für die Reduktion von NAD^+ via Rnf genutzt, dann kann eine Proton-motorische oder eine Natrium-motorische Kraft generiert werden. Das ist eine neuartige Kopplungsstelle zur Energiekonservierung, die inzwischen in zahlreichen Anaerobiern nachgewiesen worden ist, z. B. in *Clostridium acetivorum* (POEHLEIN et al. 2015) und *Acetobacterium woodii* (POEHLEIN et al. 2012), aber auch in bestimmten methanogenen Archaeen, wie *Methanosarcina acetivorans* (SCHLEGEL et al. 2012). Das alles sind Entwicklungen, die von der Annotierung eines sequenzierten Genoms ausgingen.

Die Sequenzierung des Genoms von *Propionibacterium acnes*, dem Akne-Erreger, war ein weiteres wichtiges Vorhaben des Göttinger Labors (BRÜGGEMANN et al. 2004). Diesen haben wir alle auf der Haut, aber nur bei 10 bis 15 % der Menschen bildet sich eine schwere Akne aus (Abb. 5). Weshalb kommt es bei manchen Menschen zu einem deutlich sichtbaren Infektionsausbruch, der Behandlung erfordert, und bei anderen nur zu leichten bzw. überhaupt keinen Veränderungen? 2004, als unsere Publikation erschien, konnte man noch davon ausgehen, dass dieses Geheimnis durch die Genomsequenzierung gelüftet werden könnte, leider nur im Prinzip. Inzwischen liegen sechs

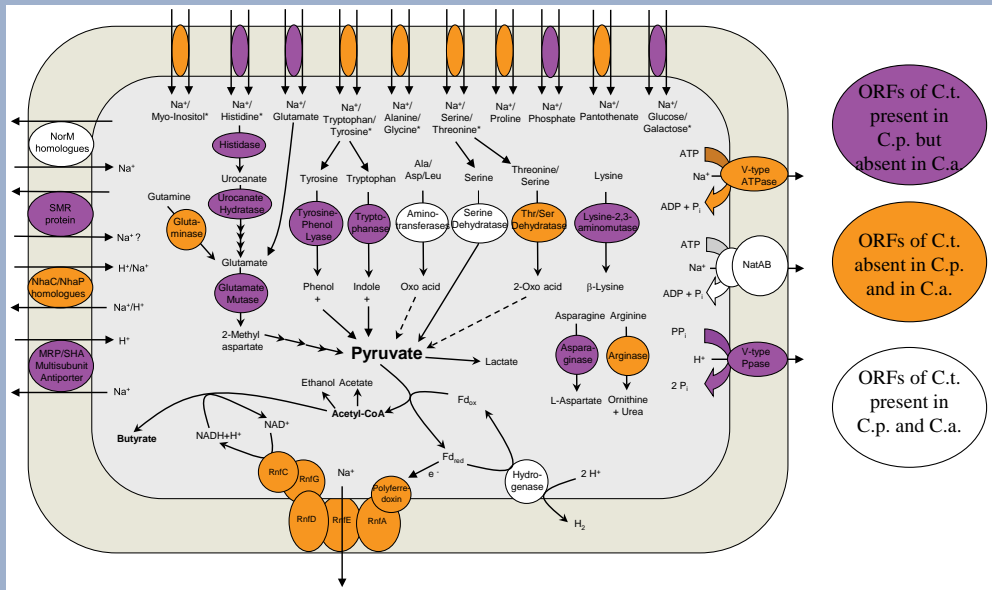


Abb. 4 Rekonstruktion der Vergärung von Aminosäuren durch *C. tetani*. Der Abbau von Aminosäuren ist über Pyruvat mit der Reduktion von Ferredoxin gekoppelt. Dessen Oxidation über den Rnf-Komplex führt zum Aufbau einen Na^+ -Gradienten (aus BRÜGGEMANN et al. 2003).

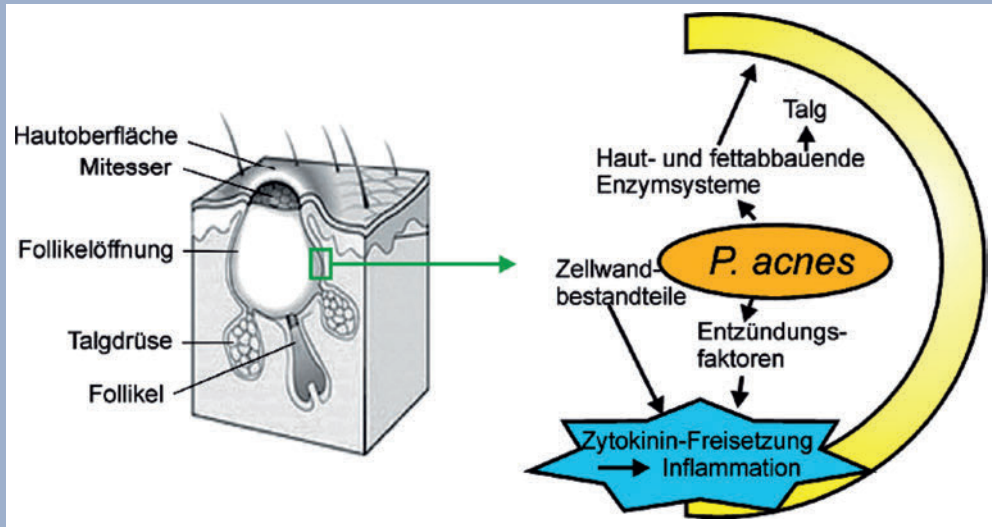


Abb. 5 Skizze über die mögliche Rolle von *Propionibacterium acnes* bei der Entstehung der Akne vulgaris. Die Pfeile nach oben sollen andeuten, dass ausgeschiedene Enzyme (Lipasen usw.) Gewebe, Proteine und Fette abbauen und die Bakterien mit Nährstoffen versorgen. Nach unten gehende Pfeile weisen auf Entzündungsreaktionen hin (Zeichnung: Holger BRÜGGEMANN, Göttingen/Aarhus, aus GOTTSCHALK 2015).

weitere vollständig sequenzierte Genome vor und Rohsequenzdaten von 80 Isolaten (SCHOLZ et al. 2016). Die Botschaft ist, dass die Anzahl von Genen und ihre Abfolge im Genom bei allen Isolaten konstant sind. Variationsmöglichkeiten in der Expression von Genen eröffnen sich durch zwei genetische Elemente, die in intergenen Regionen liegen. Es gibt im *P. acnes*-Genom 66 Indels. Das

sind Insertions-Deletions-Elemente; weiterhin 54 HPTs (*Homopolymeric tracts*), die aus einer Anzahl von Gs oder Cs bestehen. Dadurch kommt es zu Leseraster-Verschiebungen und Veränderungen der Expressionsprofile in einzelnen Stämmen. So ist der Weg gewiesen, wie es zu dem unterschiedlichen Infektionsverhalten von *P. acnes* auf der Haut kommt.

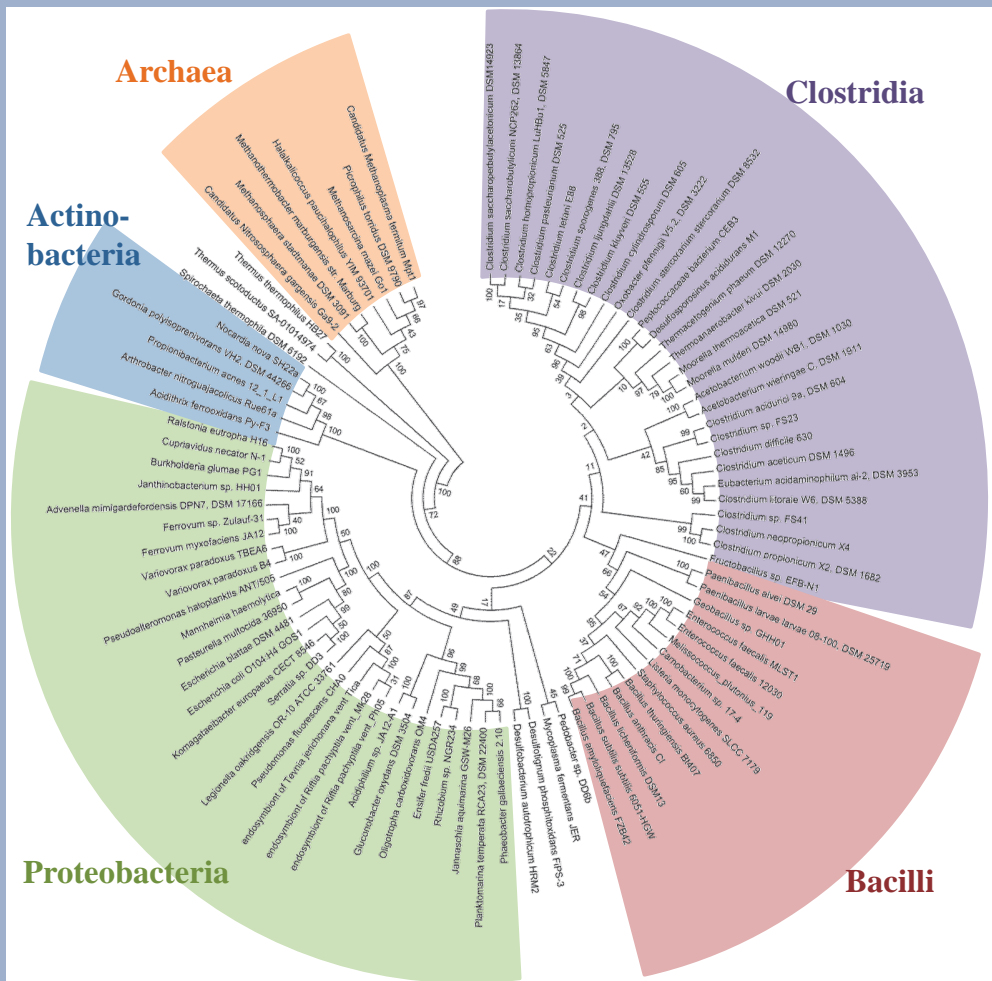


Abb. 6 Übersicht über im Göttinger Laboratorium für Genomanalyse durchgeführte Sequenzierungsvorhaben. Seit 2008 wird das Labor von Prof. Rolf DANIEL geleitet. (Zeichnung: Anja POEHLIN, Göttingen)

Das war also die Leistungsbilanz des Göttinger Laboratoriums bis 2006: 10 Genome, heute sind es Hunderte (Abb. 6) und global Tausende. Allein diese Zahlen dokumentieren den rasanten Wandel, ausgelöst durch neue Sequenzierungstechnologien, einschließlich einer leistungsfähigen Bioinformatik. Wir sprechen heute von NGS, von *Next Generation Sequencing*, durch das Sequenzdaten in unglaublicher Menge verfügbar werden. Hinzu kommen die weiteren *omics*-Technologien, wie Transcriptomics und Proteomics. So verwandeln sich weite Bereiche der Mikrobiologie in eine sequenzbasierte Wissenschaft.

Wir betrachten eine weitere Entwicklung und schauen zunächst in das Labor des bedeutenden Mikrobiologen und Nobelpreisträgers Robert KOCH (Abb. 7). Jahrhundertlang gehörten Mikroskop, Impföse, Bunsenbrenner, Erlenmeyerkolben, Wattestopfen und Petrischalen zu den wichtigsten Werkzeugen des Mikrobiologen. Bakterienstamm nach Bakterienstamm wurde aus allen möglichen Proben, wie etwa aus Schlamm, isoliert. Niemand wusste, wie viele verschiedene Bakterienarten in einer solchen Probe wohl vorhanden waren, waren es hundert, tausend oder gar zehntausend? Wie viele Arten hätte Robert KOCH wohl aus einer solchen Schlammprobe wie in Abbildung 8B isoliert? Heute gibt es eine andere Vorgehensweise, die Metagenomik.

Viele von Ihnen kennen von Berlin-Besuchen her die herrliche Prozessionsstraße von Babylon, die unter NEBUKADNEZAR II. errichtet worden war. Ein Berg von Ziegelbruchstücken war davon übrig geblieben. In 800 Kisten wurden diese nach Berlin gebracht, und unter der Leitung von Walter ANDRAE konnten die Straße und das Ischartor rekonstruiert werden und sind jetzt im Pergamon-Museum zu bewundern. Nichts war zunächst zu erkennen, Bruchstück für Bruchstück wurde in die Hand genommen und Passendes zusammengefügt. Strukturen entwickelten sich, Mosaiken mit Tiermoti-

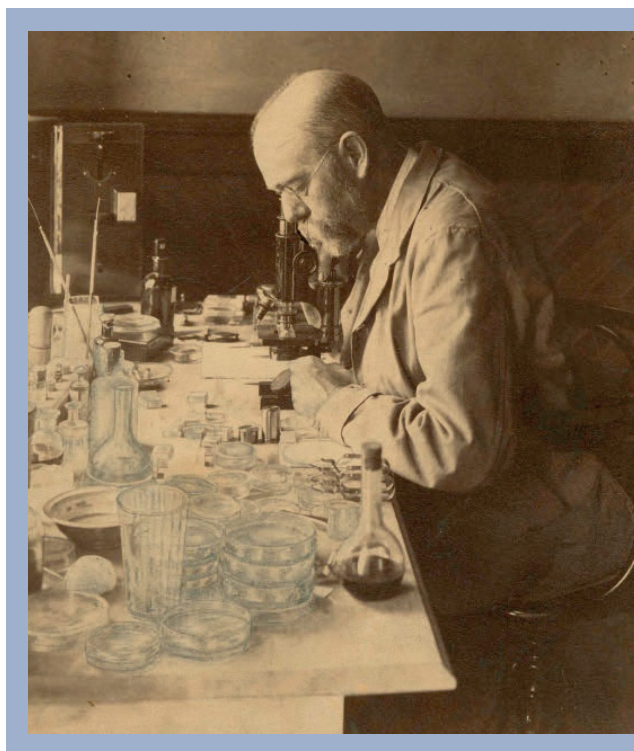


Abb. 7 Robert KOCH an seinem Arbeitsplatz in Kimberley (Südafrika) im Jahr 1896. Quelle, Archiv der Humboldt-Universität Berlin.

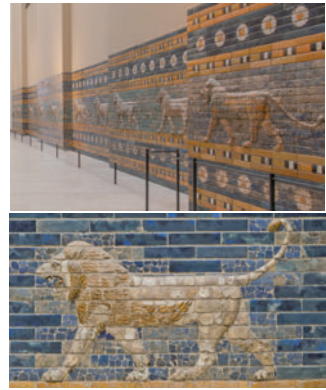
ven wurden sichtbar, vor allem Löwen und Stiere (Abb. 8A).

Ähnlich arbeitet die Metagenomik. Nicht ein Scherbenberg, vielmehr ein Haufen voller Leben wie etwa der erwähnte Schlamm ist hier das Objekt. Darin sind Billionen von Bakterienzellen, die viele Arten repräsentieren. Metagenomik bedeutet, dass alle Gene aller vorhandenen Bakterien gemeinsam isoliert, sequenziert und mit Hilfe ausgeklügelter Methoden zu Genomfragmenten oder sogar zu ganzen Genomen zusammengesetzt werden. Letztlich können Eigenschaften von Mikroben beschrieben werden, die niemand unter dem Mikroskop beobachtet und die niemand im Labor gezüchtet hat.

Metagenomik hat uns neue faszinierende Einblicke in den Mikrokosmos ermöglicht,



A



B

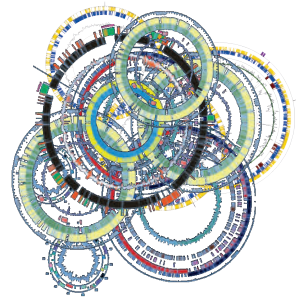


Abb. 8 Vorgehensweise bei der Suche nach Strukturen in der Archäologie (A, Teilbild rechts – Prozessionsstraße, Babylon, Zeit König NEBUKADNEZARS II., 604–562 v. Chr., Staatliche Museen zu Berlin, Vorderasiatisches Museum: © bpk – Bildagentur für Kunst, Kultur und Geschichte) und in der Metagenomik (B). (Zeichnung: Daniela DREYKLUFT, Göttingen).

in die Mikrobengemeinschaften von Meeressedimenten, Böden aller Art, von Gletschern und Pflanzenoberflächen (DANIEL et al. 2005). Legendär sind die metagenomischen Analysen, die unter der Leitung von E. DE LONG und von C. VENTER durchgeführt wurden, veröffentlicht in den Jahren 2000 (BÉRÀ et al. 2000) und 2004 (VENTER et al. 2004). Die Gruppe von E. DE LONG isolierte aus einem Genomfragment ein Gen, das für ein Rhodopsin kodiert. Dieses Proteorhodopsin genannte Photoprotein kommt in einer großen Zahl von Bakterien und Archaeen vor, die unsere Ozeane bevölkern. In dem „Sargasso-Sea-Experiment“ wurde die Gesamt-DNA aus Wasserproben isoliert und sequenziert. Allein 1,2 Millio-

nen Gene wurden identifiziert, die bis dahin unbekannt waren.

Von besonderem Interesse sind natürlich die Mikroben in und auf uns. Wir sprechen vom humanen Mikrobiom, und darauf soll abschließend eingegangen werden.

Die Gesamtheit unserer Mikrobiota, also die etwa 10^{14} Zellen, die in und auf uns leben, wird als humanes Mikrobiom bezeichnet. Dieses Mikrobiom kann auch als ein zusätzliches Organ von uns betrachtet werden oder als ein zweites Genom. Immerhin übertrifft die Summe der mikrobiellen Gene in und auf uns die Zahl der humanen Gene um einen Faktor von etwa Einhundert. Schauen wir mit Michael BLAUT (BLAUT 2015, GOTTSCHALK 2015, S. 304ff.) hinein in unseren Gastroin-

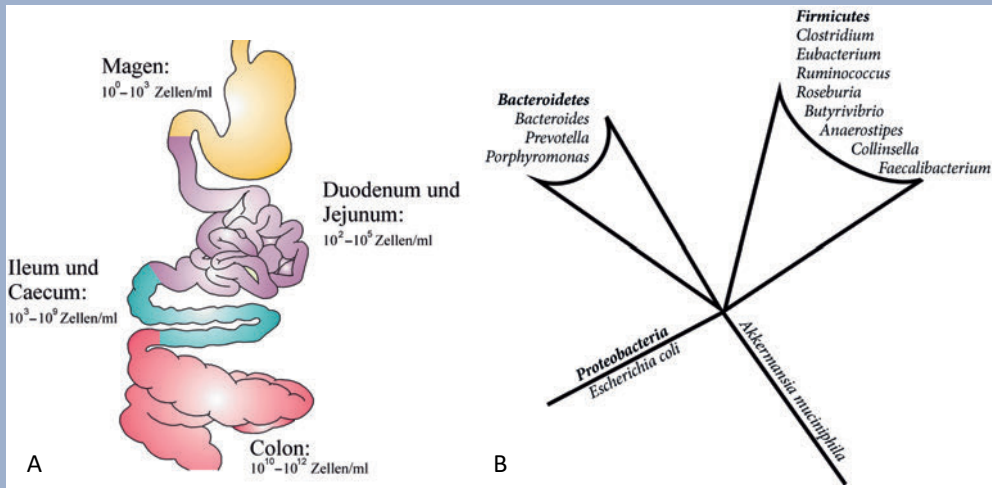


Abb. 9 Das Mikrobiom im menschlichen Intestinaltrakt. (A) Anzahl der Mikroorganismen in den vier Stationen. (B) Die wichtigsten Akteure im Darm. Aus BLAUT 2015.

testinaltrakt (Abb. 9). 160 bis 400 verschiedene Mikroorganismenarten leben in uns, und wir profitieren von ihnen. In gesunden Menschen tragen Mikroben entscheidend zur Ernährung bei. Sie produzieren durch Verdauung von Nahrungsbestandteilen wichtige Nährstoffe wie Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure sowie Vitamine. Die Buttersäure deckt etwa 70 % des Energiebedarfs der Epithelzellen des Dickdarms. Auch schützt uns ein gesundes Mikrobiom in gewisser Weise vor Infektionen, es trägt also zur sogenannten Kolonisierungsresistenz bei. Wie wichtig ein gesundes Mikrobiom ist, wird erst bemerkt, wenn es zusammenbricht, etwa durch einen massiven Infektionsausbruch. Schädliche Keime wie beispielsweise *Clostridium difficile* können dann die Oberhand gewinnen.

Die Metagenomik in Kombination mit modernsten Auswertungsmethoden erlaubt es, das Mikrobenprofil von Individuen oder von Personengruppen zu bestimmen und Vergleiche anzustellen. Spektakulär sind die Ergebnisse über Veränderungen des humanen Mikrobioms bei Übergewichtigen. Man sagt ja immer, solche Menschen seien gute

Futterverwerter, und da ist etwas dran. Es wurde festgestellt, dass bei Übergewichtigen die Zusammensetzung des Mikrobioms verschoben ist. Das sind Ergebnisse von Vergleichen von Menschengruppen, von Kohorten wie man sagt. Um es in aller Deutlichkeit zu sagen, die Bakterienzusammensetzung im Darm von Dünnen und Dicken wurde unter Anwendung der Metagenomik verglichen. Bei Übergewichtigen dominieren Bakterienarten, die alle Reststoffe im Darm verwerten, also alles, was den Magen und den Dünndarm passiert hat. Das hat zweierlei Folgen: (1.) Verstärkt werden Buttersäure, Propionsäure und Essigsäure gebildet. Die Buttersäure dient dem Darmepithel, wie erwähnt, als Energiesubstrat. Propionsäure und Essigsäure gelangen in die Leber und verstärken dort die Prozesse, die zur Fettbildung führen. Die Übergewichtigen nutzen die Nahrung dadurch effektiver aus. Diese Erkenntnisse werden bei Rezepturen für Diätpläne zu berücksichtigen sein. (2.) Es kommt noch etwas Gravierendes hinzu. Bei Übergewichtigen dominieren Bakterienarten, deren äußere Zellwandbestandteile ver-



Abb. 10 Abschluss der Begutachtung der DFG-Forschergruppe „Lithoautotrophie“ im Jahr 1990. Vordere Reihe: Hans Günter SCHLEGEL, Anita HOFFMANN (DFG), Ingrid WÜNNING (DFG), Gerhart DREWS (Gutachter), Michael REH, Karin SCHMIDT, Bärbel FRIEDRICH; hintere Reihe: Ortwin MEYER, Alexander STEINBÜCHEL, Achim KRÖGER (Gutachter), Botho BOWIEN, Frank MAYER, Cornelius FRIEDRICH.



mehrt durch die Darmwand in den Blutstrom diffundieren und im gesamten Organismus latente Entzündungsreaktionen auslösen, die u. a. zur Insulinresistenz und zum Typ-2-Diabetes führen können. Mit anderen Worten, Typ-2-Diabetes hat auch seine Ursachen in mikrobieller Aktivität. Das ist die mikrobielle Seite der Medaille. Zur anderen gehören natürlich hormonelle Störungen, Sättigungsgefühl und Hunger.

Mikrobiologie im Wandel, man könnte auch sagen, Die Neue Mikrobiologie, sie hat unsere Welt und unser Denken in einer Wei-

Abb. 11 Bärbel FRIEDRICH spricht auf dem Symposium „In memoriam Hans Günter Schlegel“ am 24. Oktober 2014 in Göttingen.

se durchdrungen, wie es vor zwanzig Jahren noch unvorstellbar war. Bärbel FRIEDRICH war nicht nur Zeitzeugin dieses Wandels, sondern auch aktive Mitgestalterin. Zwei

Bilder (Abb. 10 und 11) sind für all ihre Aktivitäten nur ein sehr bescheidener Beleg.

Bärbel FRIEDRICH verdient in hohem Maße unseren Dank und unsere Anerkennung.

Dank

Der Autor dankt Prof. Michael BLAUT (Potsdam) und Prof. Holger BRÜGGEMANN (Aarhus, Dänemark) für die kritische Durchsicht des Manuskripts und Dr. Petra EHRENREICH, Dr. Anja POEHLEIN, Daniela DREYKLUFT und Susanne BOWIEN für die Hilfe bei den Abbildungen.

Literatur

- BÉJÀ, O., ARAVIND, L., KOONIN, E. V., SUZUKI, M. T., HADD, A., NGUYEN, L. P., JOVANOVICH, S. B., GATES, C. M., FELDMAN, R. A., SPUDICH, J. L., SPUDICH, E. N., and LONG, E. F. DE: Bacterial rhodopsin: Evidence for a new type of phototrophy in the sea. *Science* 289/5486, 1902–1906 (2000)
- BLAUT, M.: Ernährungsabhängige Einflüsse der intestinalen Mikrobiota. *Ernährungsumschau* 62, 216–229 (2015)
- BRÜGGEMANN, H., BÄUMER, S., FRICKE, W. F., WIEZER, A., LIESEGANG, H., DECKER, I., HERZBERG, C., MARTÍNEZ-ARIAS, R., MERKL, R., HENNE, A., and GOTTSCHALK, G.: The genome sequence of *Clostridium tetani*, the causative agent of tetanus disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100/3, 1316–1321 (2003)
- BRÜGGEMANN, H., HENNE, A., HOSTER, F., LIESEGANG, H., WIEZER, A., STRITTMATTER, A., HUJER, S., DÜRRE, P., and GOTTSCHALK, G.: The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science* 305/5684, 671–673 (2004)
- BRZUSZKIEWICZ, B., BRÜGGEMANN, H., LIESEGANG, H., EMMERTH, M., ÖLSCHLÄGER, T., NAGY, G., ALBERMANN, K., WAGNER, C., BUCHRIESER, C., EMÖDY, L., GOTTSCHALK, G., HACKER, J., and DOBRINDT, U.: How to become a uropathogen: Comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103/34, 12879–12884 (2006)
- DANIEL, R.: The metagenomics of soil. *Nature Rev. Microbiol.* 3, 470–478 (2005)
- FRICKE, W. F., SEEDORF, H., HENNE, A., KRÜER, M., LIESEGANG, H., HEDDERICH, R., GOTTSCHALK, G., and THAUER, R. K.: The genome sequence of *Methanosphaera stadtmanae* reveals why this human intestinal archaeon is restricted to methanol and H₂ for methane formation and ATP synthesis. *J. Bacteriol.* 188/2, 642–658 (2006)
- GOTTSCHALK, G.: Welt der Bakterien, Archaeen und Viren. Weinheim: Wiley-VCH-Verlag 2015
- HOGREFE, C., and FRIEDRICH, B.: Isolation and characterization of megaplasmid DNA from lithoautotrophic bacteria. *Plasmid* 12/3, 161–169 (1984)
- KLEIHUS, L., LENZ, O., BERNHARD, M., BUHRKE, T., and FRIEDRICH, B.: The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha* is a member of the subclass of regulatory [NiFe] hydrogenases. *J. Bacteriol.* 182/10, 2716–2724 (2000)
- POEHLEIN, A., SCHMIDT, S., KASTER, A.-K., GOENRICH, M., VOLLMERS, J., THÜRMER, A., BERTSCH, J., SCHUMANN, K., VOIGT, B., HECKER, M., DANIEL, R., THAUER, R. K., GOTTSCHALK, G., and MÜLLER, V.: An ancient pathway combining carbon dioxide fixation with the generation and utilization of a sodium ion gradient for ATP synthesis. *PLoS ONE* 7/3, e33439 (2012)
- POEHLEIN, A., CEBULLA, M., ILG, M. M., BENGELSDORF, F. R., SCHIEL-BENGELSDORF, B., WHITED, G., ANDRESEN, J. R., GOTTSCHALK, G., DANIEL, R., and DÜRRE, P.: The complete genome sequence of *Clostridium acetivum*: a missing link between Rnf- and cytochrome-containing autotrophic acetogens. *mBio* 6/5, e01168 (2015)
- POHLMANN, A., FRICKE, W. F., REINECKE, F., KUSIAN, B., LIESEGANG, H., CRAMM, R., EITINGER, T., EWERING, C., PÖTTER, M., SCHWARTZ, E., STRITTMATTER, A., VOSS, I., GOTTSCHALK, G., STEINBÜCHEL, A., FRIEDRICH, B., and BOWIEN, B.: Genome sequence of the bioplastic-producing “Knallgas” bacterium *Ralstonia eutropha* H16. *Nature Biotechnol.* 24, 1257–1262 (2006)
- SCHLEGEL, K., WELTE, C., DEPPENMEIER, U., and MÜLLER, V.: Electron transport during acetivlastic methanogenesis by *Methanosarcina acetivorans* involves a sodium-translocating Rnf complex. *FEBS J.* 279/24, 4444–4452 (2012)
- SCHOLZ, C. F. P., BRÜGGEMANN, H., LOMHOLT, H. B., TETTELIN, H., and KILIAN, M.: Genome stability of *Propionibacterium acnes*: a comprehensive study of

- indels and homopolymeric tracts. *Scientific Reports* 6, 1–12 (2016)
- SCHWARTZ, E., HENNE, A., CRAMM, R., EITINGER, T., FRIEDRICH, B., and GOTTSCHALK, G.: Complete nucleotide sequence of pHG1: A *Ralstonia eutropha* H16 megaplasmid encoding key enzymes of H₂-based lithoautotrophy and anaerobiosis. *J. Mol. Biol.* 332/2, 369–383 (2003)
- VENTER, J. C., REMINGTON, K., HEIDELBERG, J. F., HALPERN, A. L., RUSCH, D., EISEN, J. A., WU, D., PAULSEN, I., NELSON, K. E., NELSON, W., FOUTS, D. E., LEVY, S., KNAP, A. H., LOMAS, M. W., NEALSON, K., WHITE, O., PETERSON, J., HOFFMANN, J., PARSONS, R., BADEN-TILLSON, H., PFANNKOCHE, C., ROGERS, Y.-H., and SMITH, H. O.: Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 304/5667, 66–74 (2004)
- VOIGT, B., SCHWEDER, T., BECHER, D., EHRENREICH, A., GOTTSCHALK, G., FEESCHE, J., MAURER, K.-H., and HECKER, M.: A proteomic view of cell physiology of *Bacillus licheniformis*. *Proteomics* 4/5, 1465–1490 (2004)
- WONG, V. K., und weitere 73 Autoren: Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella* Typhi identifies inter- and intra-continental transmission events. *Nature Genet.* 47, 632–639 (2015)

Prof. em. Dr. Dr. h. c. mult. Gerhard GOTTSCHALK
 Laboratorium für Genomanalyse
 Institut für Mikrobiologie und Genetik
 Georg-August-Universität Göttingen
 Grisebachstraße 8
 37077 Göttingen
 Bundesrepublik Deutschland
 Tel.: +49 551 394041
 Fax: +49 551 394195
 E-Mail: ggottsc@gwdg.de



Gerhard GOTTSCHALK und Akademiepräsident Jörg HACKER

Vom Genom über das Proteom zum Verständnis des Lebens der Bakterien

Michael HECKER ML (Greifswald)



Sehr geehrte Frau Professor FRIEDRICH, liebe Bärbel, lieber Cornelius, hochansehnliche Festversammlung,

es ist für mich natürlich eine große Freude und Ehre, inmitten renommierter Festredner, nach Präsident HACKER und Gerhard GOTTSCHALK einen Vortrag anlässlich des Leopoldina-Symposiums „Lebenswissenschaften im Wandel“ zu Ehren von Bärbel FRIEDRICH halten zu dürfen. Ich erinnere mich gern an meine erste Begegnung mit Bärbel FRIEDRICH – wer erinnert sich nicht gern an die legendäre, erste gemeinsame Konferenz deutscher Mikrobiologen im März 1990 in Berlin, damals noch West-Berlin, organisiert von Bärbel FRIEDRICH, für uns ostdeutsche Mikrobiologen ein Jahrhundertereignis, voller Emotionen. Auch wenn wir nach 25 Jahren längst zum Alltag zurückgekehrt sind, der heutige Anlass zwingt mich dazu, ganz kurz noch einmal an diese prägende Zeit zu erinnern.

Wir lebten damals – um mit BORCHERT zu sprechen – „draußen vor der Tür“, ich habe diese Metapher oft strapaziert, streng behütet und noch strenger und immer miss-trauisch bewacht, abgeschieden von der wissenschaftlichen Gemeinschaft, für uns Wissenschaftler eine tragische Situation, die eine ganze Generation nachhaltig geprägt, verunsichert oder auch gestraft hat.

Und dann – für uns Wissenschaftler völlig unerwartet – das Geschenk des Himmels, die Wende. Die frühe Bekanntschaft mit den westdeutschen Kolleginnen und Kollegen im März 1990 war für uns Ostdeutsche das Schlüsselerlebnis. Viele gute Freunde, unter ihnen Bärbel FRIEDRICH, haben uns vorbehaltlos und herzlich aufgenommen und den Weg in das vereinte Deutschland geebnet. Ich war damals der letzte Präsident der mehr als 500 Mitglieder umfassenden ostdeutschen mikrobiologischen Gesellschaft für Allgemeine und Technische Mikrobiologie (GATM), als solcher durfte ich in Berlin ein mich sehr bewegendes Grußwort halten, bei dem mir nicht nur einmal die Stimme versagte. Schon ein Jahr später erfolgte in Freiburg unter Hermann SAHM und Jan ANDREESEN die Aufnahme der GATM in die Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) oder, wenn Sie wollen, die Wiedervereinigung, und schon 1993 hatten wir unter Leitung von Wolfgang BABEL in Leipzig die erste VAAM-Konferenz auf ostdeutschem Boden veranstaltet (im Übrigen neben Jena bis heute die einzige im Osten!).

Und das waren die wichtigsten Ergebnisse dieser schnellen und herzlichen Aufnahme

in die wissenschaftliche Gemeinschaft – ich zeige das Bild gern, weil es die Lebenssituation meiner Generation anschaulich illustriert (Abb. 1): Bis zur Wende haben wir unsere so fruchtbaren Jahre in so unfruchtbarer Zeit verbringen müssen, wir hatten intensiv, keinesfalls freudlos gearbeitet und wurden dennoch kaum wahrgenommen, und dann kam die Wende: Wir wurden nicht nur herzlich und mit offenen Armen aufgenommen, sondern bald im Ergebnis dieser Aufnahme endlich auch wahrgenommen. Das waren unsere – frei nach KUNERT – so „wunderbaren Jahre“, die wir nie vergessen werden, auch nach 25 Jahren sind wir Bärbel FRIEDRICH und vielen anderen noch ehrlichen Herzens sehr dankbar. So sollte den ostdeutschen Mikrobiologen die schnelle Integration der

GATM in die VAAM den neuen Weg zu gehen erleichtern helfen. In der Tat haben sich nach 1990 viele mit großen Visionen im Kopf und Träumen im Herzen auf den Weg gemacht, junge wie schon in die Jahre gekommene, aber bei weitem nicht alle sind angekommen, aus Träumen sind manchmal auch Tränen geworden. Die Zeit vor der Wende, vor allen Dingen die Abgeschlossenheit und internationale Isolation, Gift für jede international agierende Wissenschaft, hatten doch bei vielen von uns über die Jahre hinweg mehr oder weniger tiefe, nicht selten schwer heilende Wunden hinterlassen.

Viele Kollegen und Freunde haben uns geholfen, auch unser Gebiet, die mikrobielle Proteomics, in das vereinte Deutschland zu führen. Wir hatten bereits Anfang 1980 ers-

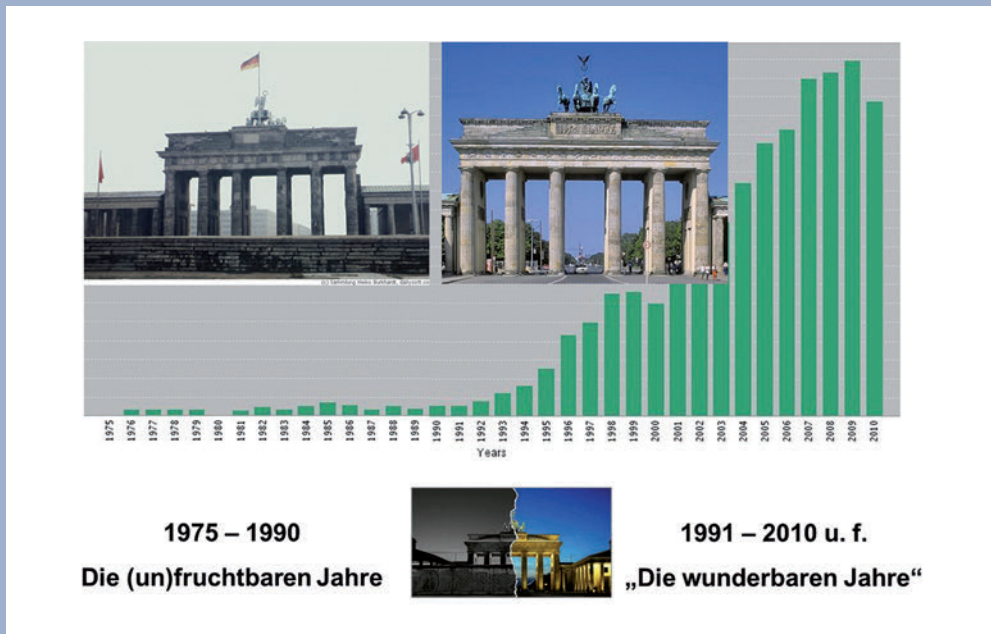


Abb. 1 Die internationale Sichtbarkeit der Greifswalder Mikrobiologen, gemessen an der Zitierhäufigkeit „vor und nach dem Fall der Mauer“. Die herzliche und schnelle Aufnahme in die wissenschaftliche Gemeinschaft durch Mikrobiologen wie Bärbel FRIEDRICH hat uns den Weg in das vereinte Deutschland geebnet.

te Arbeiten zur bakteriellen Proteomics publiziert, in einer Zeit, in der es den Begriff Proteomics noch gar nicht gab (siehe HECKER et al. 1984). Die dafür erforderlichen Feinchemikalien bekamen wir in den 1980er Jahren von Horst BÖHME, dem Chef der Einkaufsstelle der Universität, der in Berlin irgendwie an „westliche Feinchemikalien“ herankam und der mich nicht selten anrief: „Komme vorbei, ich habe etwas für Dich.“ Das wurde endlich Anfang der 1990er Jahre einfacher. Karlheinz ALTENDORF und Roland SCHMID lehrten uns in Osnabrück die N-terminale Sequenzierung von Proteinen, mit Jörg HACKER haben wir die Proteomics pathogener, mit Bärbel FRIEDRICH die lithoautotropher Bakterien oder mit Wolfgang SCHUMANN die Hitzeschockantwort studiert, und mit Gerhard GOTTSCHALK schauen wir auf eine lange, fruchtbare Zusammenarbeit zurück, die ihre Krönung in der Gründung des Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomics 2013 in der Aula der Universität Göttingen, damals noch unter Regie von Frau Ministerin WANKA, fand.

Noch ein weiterer, glücklicher Umstand ist zu nennen: Wir hatten das große Glück, dass sich die Wende genau im richtigen Moment, in einer für uns auch aus wissenschaftlicher Sicht spannenden Zeit ereignete: Im Jahre 1995 wurde die erste vollständige Genomsequenz eines Bakteriums vorgelegt und damit das Zeitalter der Genomforschung durch die „genomische Revolution“ eröffnet. Erstmalig waren die Wissenschaftler in der Lage, Leben in seiner Vollständigkeit und nicht nur Teile davon zu beschreiben. Sehr schnell mussten wir jedoch feststellen: Die Genomsequenz bietet nur den Bauplan des Lebens, Lebensprozesse können nicht allein vom Bauplan abgeleitet werden. Was mit diesem Bauplan dann passiert, wie er in das wirkliche Leben umgeschrieben wird, sollte auf der Ebene der *Functional Genomics* entschieden werden. Schließlich entscheidet die globale Kontrolle der Genexpression dar-

über, welche Gene wann und mit welcher Rate exprimiert werden, womit erreicht wird, dass jedes Protein in der genau benötigten Menge und zur rechten Zeit bereitgestellt wird, um am Ende ein komplexes, für jeden Zeitpunkt charakteristisches und dynamisches Proteinnetzwerk aufzubauen. Mit Hilfe der Multi-Omics-Techniken sind die Wissenschaftler heute in der Lage, die Gesamtheit der Transkripte, *Non-coding*-RNAs eingeschlossen, der Proteine oder der Metabolite nahezu vollständig zu erfassen.

Auf dem Weg vom Genom zum Leben kommen die Proteine in den Mittelpunkt des Interesses, denn die Proteine, nicht die Gene sind die wichtigsten Werkzeuge nahezu aller Lebensprozesse. Nur einige Hundert oder wenige Tausend verschiedene Proteine machen das Leben einfacher Bakterien aus, die infolgedessen ideale Modellsysteme bilden, um den Weg vom Genom über die Proteine zu den grundlegenden Lebensprozessen in ihrer Komplexität und Gesamtheit zu studieren und besser zu verstehen. So hatten wir in den 1980ern damit begonnen, das Gesamtproteom am Modell der Gram-positiven Bakterien, *Bacillus subtilis*, mit Hilfe gelbasierter und später mehr und mehr gelfreier Techniken zu erforschen. Vor mehr als 10 Jahren, angeregt u. a. von Jörg HACKER, haben wir versucht, diese an *B. subtilis* gewonnenen Erfahrungen auf *Staphylococcus aureus* zu übertragen, ein verwandter Gram-positiver Organismus, der wegen seiner Multiresistenz gegenüber vielen Antibiotika zu einer zunehmenden Bedrohung der Menschheit geworden ist. Nur noch ganz wenige Medikamente zeigen noch die erhoffte Wirkung. Einige Bakterien, nicht nur Staphylokokken, sind überhaupt nicht mehr zu therapieren. Obwohl die Fachleute seit geraumer Zeit davor warnen, in die Zeit vor der Einführung der Antibiotika zurückzufallen, ist immer noch keine Abhilfe in Sicht. Nicht nur Fachleute, in jüngster Zeit endlich auch Politiker sind sich darin einig: Wir brauchen dringend neue

Antibiotika, neue Vakzinierungsstrategien oder alternative Antiinfektionsstrategien, wenn eine globale Katastrophe abgewendet werden soll.

Hier setzt auch unser Forschungsansatz an: Mit Hilfe der neuartigen Methoden der funktionellen Genomforschung, vor allem mit Hilfe des „Panoramablicks“ der Proteomics wollten wir zu einem neuartigen und umfassenden Verständnis der Lebensprozesse dieses pathogenen Bakteriums gelangen, um es am Ende nicht nur besser verstehen, sondern auch bekämpfen zu können – ein ambitioniertes Vorhaben, das einen langen Atem benötigt. Zunächst wollten wir mit Hilfe des Methodenarsenals der *Functional Genomics* das Leben des Pathogens, seinen Stoffwechsel, seine Anpassung an die wachstumsbegrenzenden Faktoren, die es im Wirt vorfindet, sein Virulenzpotenzial, mit dem er den Wirt versucht zu bekämpfen, oder seinen Versuch, das humane Immunsystem zu umgehen oder zu schädigen, und viele andere Aspekte seiner Pathophysiologie besser verstehen lernen.

Auf diesem in den 1990er Jahren begonnenen Weg vom Genom über das Proteom zur Pathophysiologie kam uns ein weiteres Ereignis sehr zu Hilfe. Nur wenige Jahre nach der Veröffentlichung der ersten Genomsequenz machten sich die „sechs Weisen aus dem Abendland“, Gerhard GOTTSCHALK, Werner GÖBEL, Alf PÜHLER, Klaus KOLLER, Jörg HACKER und eben auch Bärbel FRIEDRICH auf den Weg nach Berlin, um im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Frank LAPLACE davon zu überzeugen, dass hier das BMBF für die genomische Revolution etwas bewegen müsse, wenn Deutschland nicht ebenso hoffnungslos abgehängt werden will wie etwa zu Zeiten der Sequenzierung des humanen Genoms. Und sie fanden offene Ohren beim Molekulargenetiker und Wissenschaftspolitiker Frank LAPLACE, mit dessen Hilfe sich ein großes deutsches und später auch europäi-

ches Forschungsnetzwerk zur mikrobiellen Genomforschung entwickelte. Mehr als 10 BMBF-finanzierte Forschungsverbände zur GenoMik und PathogenoMik sind aus dem Referat von Frank LAPLACE finanziert worden, die die deutsche mikrobielle Genomforschung weltweit bekannt gemacht haben, schon allein aus diesem Grunde müsste Frank LAPLACE ein Denkmal errichtet werden, insbesondere für seine Weitsicht, gepaart mit großem Sachverstand. Leider haben sich nach Ausscheiden von Frank LAPLACE und Peter LANGE die Zeiten deutlich geändert, da konnte auch der erste Zukunftsreport der Nationalen Akademie Leopoldina zur Zukunft der genomischen Revolution in Deutschland zumindest bisher kaum etwas bewegen. In einem Editorial im *Biospektrum* haben wir geschrieben: „Eine zügige Umsetzung der Leopoldina-Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Funktionellen Genomforschung in Deutschland würde zeigen, dass die Sorgen verantwortungsbewusster Wissenschaftler ernst genommen werden.“ (KAHMANN und HECKER 2015.)

Zurück zu den besseren, den „fetten Jahren der Genomforschung“: Die Proteomics in Greifswald ist zunächst deutlich aus dem Bildungsministerium in Schwerin (Thilo STREIT) und dem BMBF-Programm „Unternehmen Region“ (Referat Hans-Peter HIEPE) gefördert worden. Etwa zeitgleich hatte kurz nach der Jahrtausendwende eine internationale, hochrangig besetzte Gutachterkommission unter Leitung von Bärbel FRIEDRICH vorgeschlagen, im Rahmen der GenoMik-Programme drei Technologiezentren für die mikrobielle Genomik in Deutschland einzurichten, um weit mehr als 50 beteiligten Arbeitsgruppen, verteilt über ganz Deutschland, die Genomics (Göttingen), die Bioinformatik (Bielefeld) und die Proteomics (Greifswald) vorzuhalten, eine fast prophetische Entscheidung; eine ähnliche Vorgehensweise wurde 10 Jahre später im ersten Zukunftsreport der Nationalen Akademie gefordert (KAHMANN

und HECKER 2015). Diese Entscheidung – gepaart mit der großzügigen Förderung durch das BMBF-Programm „Unternehmen Region“ – hat mit dazu geführt, dass wir in Greifswald nicht nur eines der am besten ausgestatteten Zentren für mikrobielle Proteomics überhaupt einrichten, sondern gleichzeitig ein weitverzweigtes nationales und später auch europäisches Kooperationsnetzwerk aufbauen konnten.

Von der Vielfalt der Themen, die wir dort auf Augenhöhe mit den Partnern bearbeiten konnten, soll heute nur eines, stellvertretend für viele, ausgewählt werden, die physiologische Proteomics von *Ralstonia eutropha*,

das berühmte, von Hans-Günther SCHLEGEL etablierte Göttinger Modell chemolithoautotropher Bakterien. So haben wir in fruchtbarer Zusammenarbeit mit Bärbel FRIEDRICH die beiden Gesichter von *Ralstonia eutropha* analysiert, ein prominenter Vertreter des „anderen Lebens“ der Bakterien, ein Meister seines Faches, der den Bauplan des Organismus in ein höchst bizarres Lebensgebäude lediglich mit Hilfe von zwei Gasen (CO_2 und H_2) sowie einigen Salzen umsetzen kann, eine Meisterleistung biologischer Stoffwandlung. Aber – der Organismus hat ein weiteres, unserem eigenen ähnliches Gesicht – zumindest, was die Wahl organischer

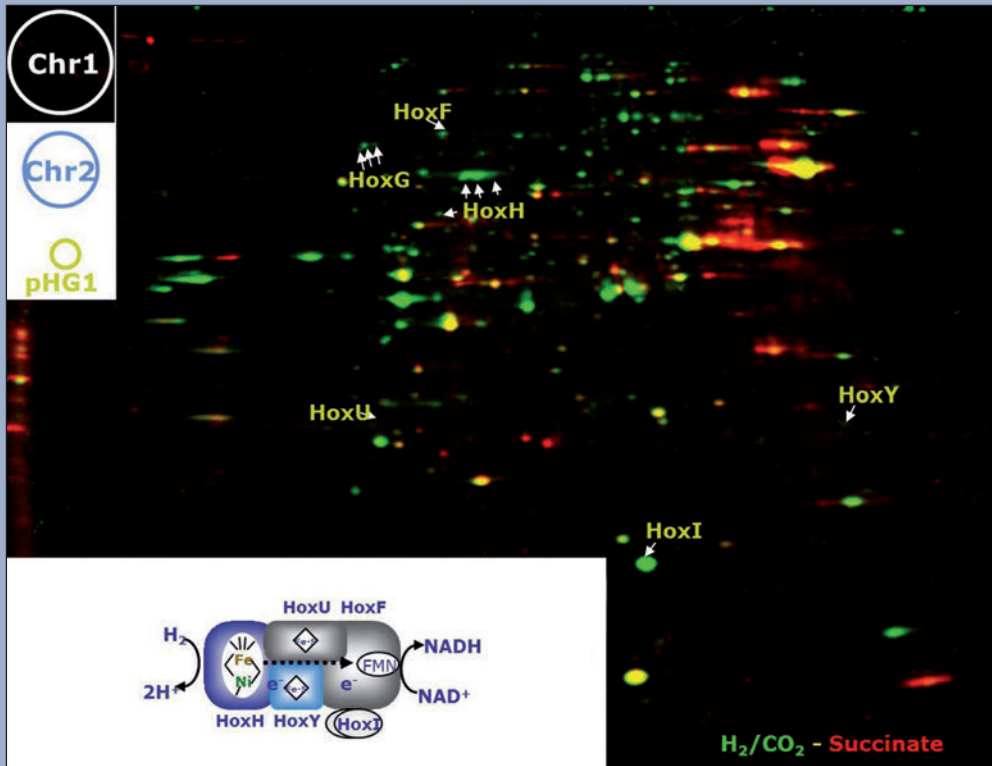


Abb. 2 Die zwei Gesichter von *Ralstonia eutropha*: Das Fusionsgel zeigt rote Proteine, die für das organoheterotrophe Wachstum (Succinat) typisch sind, und grüne, die für das lithoautotrophe Wachstum benötigt werden. Die Proteine, die die Hydrogenase aufbauen, sind hervorgehoben (VOIGT et al. unveröffentlicht).

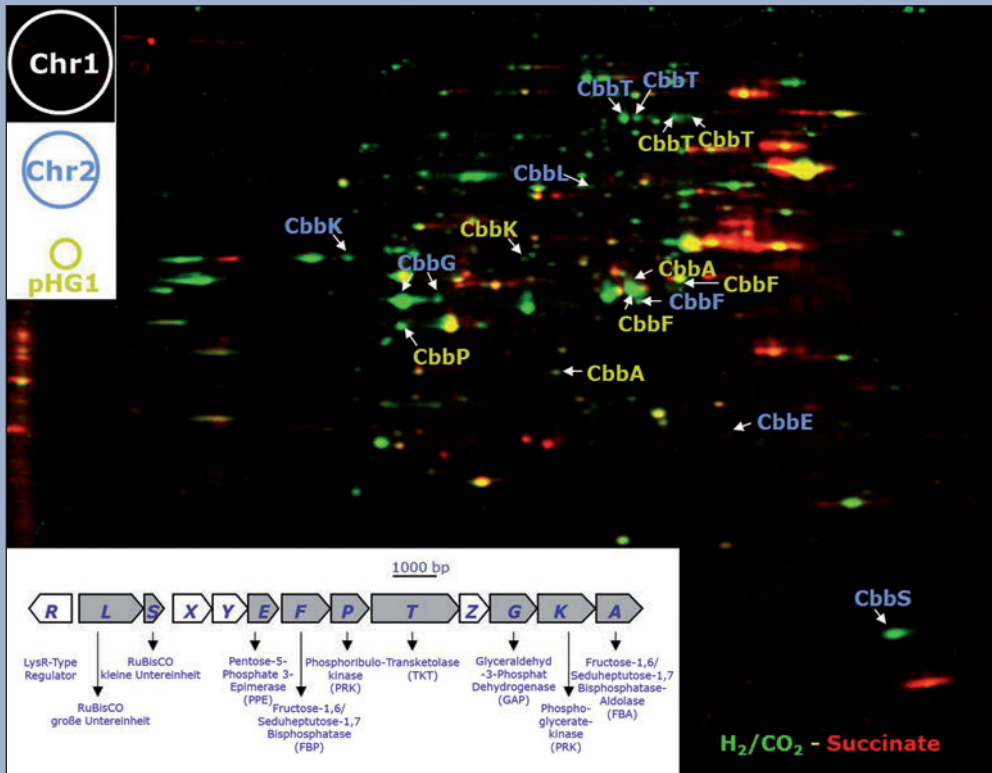


Abb. 3 Nahezu alle Proteine, die für die sehr kostspielige CO₂-Assimilation benötigt werden (dargestellt in grün), konnten identifiziert werden.

C- und Energiequellen betrifft. In der Folge haben wir das Proteom dieses organoheterotrophen Lebens (hier Succinat als C- und Energiequelle) mit dem des alternativen Lebens (CO₂, H₂) verglichen und konnten durch Wahl eines Farbcodes beide Gesichter sichtbar machen, rote Proteine sind solche, die insbesondere unter heterotrophen Bedingungen gebildet werden, und grüne, die für das lithoautotrophe Leben charakteristisch sind (Abb. 2 und 3). Später haben wir mit Hilfe der viel empfindlicheren gelblichen Proteomics fast 2400 Proteine identifiziert, mit denen wir beide Gesichter, darunter auch den Stoffwechsel rekonstruieren konnten, natürlich erst unter Hinzuziehung der in Göttin-

gen von Bodo BOWIEN und dem Genomlabor unter GOTTSCHALK und DANIEL vorgelegten Genomsequenz. Viele bereits bekannte, aber auch viele neue Aspekte beider Lebensformen konnten so sichtbar gemacht werden (siehe SCHWARTZ et al. 2009, KOHLMANN et al. 2011, 2014), beispielsweise die Vermutung, dass sich die lithotrophe Lebensweise bei *R. eutropha* erst später im Laufe der Evolution herausgebildet hat.

Sehr viel detaillierter haben wir die Umschreibung des Genoms in das Proteom bei unseren eigentlichen Greifswalder Modellorganismen studiert. In *Staphylococcus aureus* oder *Bacillus subtilis* haben wir z. B. bis zu 90% der exprimierten Proteine iden-

tifizieren und meist auch quantifizieren können (Abb. 4, BECHER et al. 2009, OTTO et al. 2010, 2014). Dabei hat *S. aureus* in dem eben beschriebenen Sinne nicht zwei Gesichter, aber viele unterschiedliche Facetten im Ausdruck seines Gesichtes. Die Zellen fühlen sich wohl, wenn sie wachsen können, und eher gestresst, wenn infektionsbiologisch relevante Signale ihr Wachstum einschränken oder gar verhindern, so Glucose- oder Sauerstoffhunger, Eisenmangel oder oxidativer Stress, um nur einige zu nennen. Die Anpassung an diese aus Sicht des Erregers lebensbedrohlichen Situationen ist ganz entscheidend für dessen Überleben im Wirt und damit für den ganzen Infektionsprozess. So haben wir zahlreiche Proteine identifiziert und auch quantifizieren können, die in Beantwortung der eben beschriebenen Stimuli verstärkt oder gar neu gebildet werden und die ganz entscheidende adaptive Funktionen ausüben. Daraus haben wir eine sogenannte Proteomsignaturbibliothek für infektionsrelevante Stimuli ableiten können, ein wertvolles Hilfsmittel, um den physiologischen Zustand von Zellen unter Infektionsbedingungen vorauszusagen (FUCHS et al. 2013). Mit Hilfe dieser Kenntnisse haben Uwe VÖLKER und Mitarbeiter den Lebensstil von *S. aureus*-Zellen, wenn sie in humane Epithel- oder Endothelzellen eindringen, verfolgen können, etwa eine verminderte Wachstumsrate, eine verminderte Sauerstoffkonzentration oder auch Eisenmangel (SCHMIDT et al. 2010). Daneben haben wir uns vor allen Dingen mit den Proteinen befasst, die oberflächenassoziiert quasi aus dem Fenster herauschauen bzw. die mit Hilfe komplizierter Mechanismen aus der Zelle ausgeschleust werden. Diese sind für die Pathogenität deshalb von besonderem Interesse, da sie, was die oberflächenassoziierten betrifft, die ersten sind, die in einen direkten Kontakt mit dem Wirt treten, sei es über eine Bildung von Mikrokolonien oder Biofilmen oder über ein Eindringen in die Zelle. Die zweite Gruppe beherbergt

die Virulenzfaktoren, die eigentlichen Toxine oder auch Proteine, die das Immunsystem des Wirtes schädigen oder umgehen wollen, und viele andere. Dabei haben wir bei definierten klinischen Isolaten (Sepsis, Wunden, Osteomyelitis) eine Vielzahl bereits in der umfangreichen Literatur bekannter Virulenzfaktoren gefunden. Darüber hinaus haben wir zahlreiche Proteine identifiziert, die bisher noch keiner gesehen hat und die vermutlich eine wichtige Funktion im Infektionsprozess ausüben. Die genaue Funktion dieser noch unbekannt Virulenzfaktoren bei der Schädigung des Wirtes im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder aufzuklären, dürfte ein besseres Verständnis des Krankheitsgeschehens zur Folge haben (ZIEBANDT et al. 2010). Ebenso sollte das genaue Verständnis der Lebensweise des Pathogens im Wirt für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien eine wichtige Voraussetzung bilden, wenn es auch bis dahin noch ein langer Weg sein wird.

Auf dem Weg vom Genom über das Proteom zum Leben der Zelle stellt sich die Frage, wie man die Dynamik von fast 2000 identifizierten Proteinen, ihr neues Auftreten oder Verschwinden, ihre Zu- bzw. Abnahme in Beantwortung von für die Infektion wichtigen Umweltsignalen visualisieren kann, wie kann man graphisch die Proteine anordnen, um möglichst schnell und übersichtlich die wichtigsten Informationen über das, was in der Zelle auf der Ebene der Proteine passiert, zu erhalten. Hierfür nutzen wir die von Jörg BERNHARDT in das Labor eingeführten *Voronoi-Tree-Maps*, mit deren Hilfe die auf den zweidimensionalen Proteingelen für unsere Belange ungeordnet verteilten Proteine (Größe, Ladung) den grundlegenden Funktionen des Lebens zugeordnet werden können, zunächst zum Stoffwechsel, dann zur Genexpression, Signaltransduktion oder zum Zellzyklus und zu vielen anderen. Im nächsten Schritt wurde diese Zuordnung durch Gruppenbildung (z. B. Stoffwechsel in Glykolyse, Aminosäuresynthese usw.) mehr und mehr

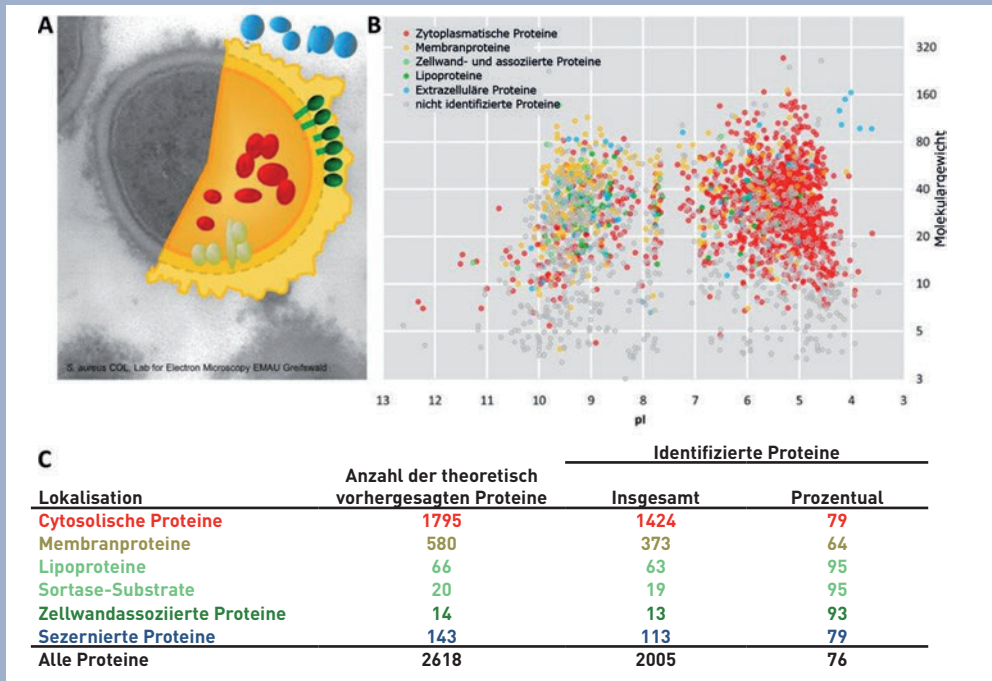


Abb. 4 Das Gesamtproteom von *Staphylococcus aureus* (verändert nach BECHER et al. 2009), das sich aus zytosolischen Proteinen, solchen, die in die zytoplasmatische Membran inseriert oder oberflächenassoziiert vorliegen (Sortase- oder Lipid-verankert) und schließlich aus extrazellulären zusammensetzt. Mit Hilfe der Kombination gelfreier und gelbasierter Proteomics konnte eine hohe Abdeckung des Proteoms erreicht werden.

verfeinert, bis wir am Ende jedes Protein in seine Funktionseinheit, soweit bekannt, integriert haben (Abb. 5).

Diese Funktionszuordnung lässt Leben in seiner Dynamik auf der Ebene der Proteine in einer Vollständigkeit erfassen, wie man das noch vor 20 Jahren für unmöglich gehalten hätte. Wenn wir zum Beispiel die Zellpopulation aus dem Wachstum in den Nichtwachstumszustand, ausgelöst durch Glucose- oder Sauerstoffmangel oder durch vielfältige Stressfaktoren, bringen, können wir die Kinetik dieser Anpassung in einer erstaunlichen Genauigkeit und Komplexität verfolgen. Wir sehen Reaktionen, die wir aus der Literatur kennen, und solche, die noch keiner gesehen hat, ein wertvoller Fundus für nachfolgende Untersuchungen.

Damit wird jedes Protein in der Zelle in einer fein auf den Bedarf abgestimmten Menge bereitgestellt, wie wir in einer quantitativen Modellstudie zur Beantwortung des Sauerstoffmangels durch *S. aureus* gezeigt haben, eine unter Infektionsbedingungen sehr häufige Situation im Wirt. Für nahezu die Gesamtheit der zytosolischen Proteine konnten wir absolute Zahlen von Proteinmolekülen und ihren Veränderungen vorlegen, dabei haben wir erwartete, aber auch eine ganze Reihe unerwarteter Befunde erheben können, die Anlass zu Folgestudien geben. Beispielsweise treten einige Proteine bisher unbekannter Funktion bei Sauerstoffmangel in erheblicher Konzentration auf, die vermutlich eine wichtige Rolle bei der Anpassung an wenig Sauerstoff ausüben. Schließlich kann man

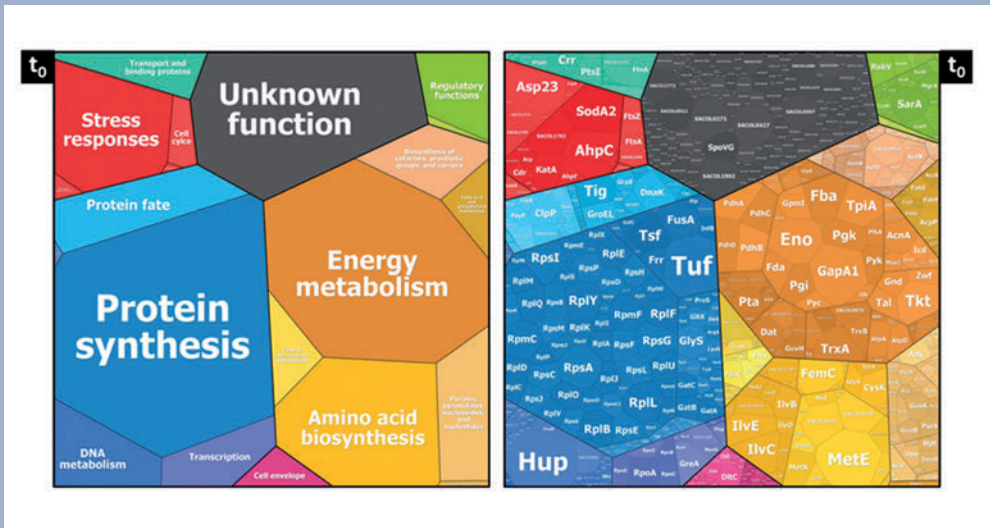


Abb. 5 Wie kann man von der für unsere Belange zufälligen Anordnung der Proteine auf den 2D-Proteingelen (Masse, Ladung) zu einer aus funktioneller Sicht geordneten Darstellung der Proteine gelangen? Mit Hilfe der *Voronoi-Tree-Maps* (siehe z. B. OTTO et al. 2010) werden nicht nur die Proteine Funktionsgruppen wie Metabolismus usw. zugeordnet, sondern gleichzeitig über die Größe der Fläche die Menge des vorhandenen Proteins abgebildet. Die Abbildung zeigt das Proteom von *S. aureus*-Zellen, die von Sauerstoffanwesenheit auf Sauerstoffmangel umgesetzt wurden (ZÜHLKE et al. 2016).

auch aus diesen quantitativen Daten die Investition einer Bakterienzelle für die grundlegenden Aspekte einfachen Lebens berechnen (Tab. 1, aus ZÜHLKE et al. 2016).

Tab. 1 Investitionen und Kosten für wachsende Zellen von *S. aureus* (D. ZÜHLKE, J. BERNHARDT und S. FUCHS, unveröffentlicht)

Proteinmoleküle pro Bakterienzelle	... davon entfallen auf	Prozentualer Anteil
1 200 000	Gesamtinvestition	100%
190 000	Ribosomale Proteine (53)	16%
114 000	Aminosäurestoffwechsel	10%
83 000	Glykolyse	7%
52 000	Proteinqualitätskontrolle (Chaperone und dgl.)	4%
15 000	Tricarbonsäurezyclus unter Glucoseüberschuss	1%

Insgesamt ist damit die „road map“ der physiologischen Proteomics vorgegeben. Sie darf nicht enden in einer schier unübersichtlichen Liste Hunderter von Proteinen, mit denen keiner etwas anfangen kann. Der Panoramablick der Proteomics sollte eher Dinge sichtbar machen, die noch keiner gesehen hat, eine wichtige Voraussetzung für das Formulieren

neuer Hypothesen, denen dann in detaillierten Folgeuntersuchungen nachgegangen werden muss, um am Ende neue Funktionen, neue zelluläre Reaktionen, neue adaptive Mechanismen usw. zu definieren, kurz, um neues physiologisches Wissen zu generieren.

Mit der Bestimmung der Menge einzelner Proteine proteomweit sowie ihrer Veränderung während des Wachstums oder nach Einwirkung von Hunger und Stress sind wir heute in der Lage zu erfassen, was die globale Kontrolle der Genexpression vorgibt: Ihre wichtigste Aufgabe ist es, jedes Protein zur rechten Zeit, am rechten Ort und vor allem in der exakt benötigten Menge bereitzustellen, diesen Prozess können wir inzwischen mit der quantitativen Proteomics recht genau verfolgen. Damit ist auf dem Weg vom Genom zum Leben über die Bereitstellung des Proteininventars die zweite, nicht minder bedeutende Etappe zurückgelegt, Lebensprozesse einfacher Bakterien können in einer Vollständigkeit erfasst werden, wie wir das vor geraumer Zeit noch für undenkbar gehalten haben.

Was bleibt auf diesem Wege noch zu tun, was ist der folgerichtige nächste Schritt? Leben ist mehr als eine ungeordnete Mischung von Proteinen, Leben beginnt erst mit dem geordneten Tanz der Proteine! Die Herausforderung der Zellbiologie für die kommenden Jahre wird sein zu begreifen, wie die Lücke von der Bereitstellung der Proteine am Ribosom bis zum Leben geschlossen wird, wie die das Ribosom verlassenden Proteine das Leben der Zelle organisieren. Von Bernd BUKAU aus Heidelberg wissen wir, dass die Proteine bereits während ihrer Geburt am Ribosom ihre zugehörigen Partner suchen. Das ist der Beginn eines Prozesses, der in der Vorlage eines dynamischen, hoch sensiblen und hochgradig geordneten Proteinnetzwerkes gipfelt, das das zelluläre Leben steuert. Darüber hinaus werden die Proteine in vielfältiger Weise modifiziert, verändert, werden vor Umbilden der zellulären Umwelt geschützt, wenn dennoch verletzt, dann oft repariert und in hoffnungslo-

sen Fällen oder in solchen, wenn die Proteine nicht mehr benötigt werden, abgebaut. Dieses Netzwerk in seiner Dynamik zu verstehen, zu erfahren, welche Aufgabe jedes einzelne Protein im Netzwerk übernimmt, wie und wo es sich dort anordnet, um seine Funktion erfüllen zu können, wie das Leben der Proteine von der Geburt bis zum Tode verläuft, ist eine große Herausforderung, ein Reiz zukünftiger Forschung. Damit verschiebt sich bei der Beantwortung der berühmten Frage von SCHRÖDINGERS *What is life* die Ebene von der des Genoms und der Genexpression auf die der Proteine und des Proteoms, wenn man von solch epochemachenden Entdeckungen wie des *Genome Editing*, das gegenwärtig nicht nur die Fachwelt in Atem hält, einmal absieht.

Mikroorganismen sind, wie bereits ausgeführt, wegen ihrer geringen Komplexität geeignete Modellsysteme, diesen Weg vom Genom zum Leben zu ebnen und die Frage nach dem Leben in einer neuen Qualität zu beantworten. Dabei sind neben den hier erwähnten *Staphylococcus aureus* oder *Bacillus subtilis* insbesondere auch Vertreter der Gattung *Mycoplasma*, erwartungsgemäß auch *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* oder die Bäckerhefe beliebte Modellsysteme. In diesem Reigen fehlt ein Vertreter des „anderen Lebens“, der Chemolithoautotrophen. *Ralstonia eutropha* wäre hier, nicht zuletzt wegen der herausragenden Befunde aus dem Laboratorium von Bärbel FRIEDRICH, ein gutes Modellsystem. Sie hat zahlreiche viel beachtete und hoch zitierte Arbeiten zur Physiologie, Biotechnologie und Molekulargenetik dieses Organismus vorgelegt, in jüngerer Zeit auch zur Genomics und *Functional Genomics*, die mit der Sequenzierung des Genoms, publiziert in *Nature Biotechnology*, ihren Ausgang nahmen. Mit unseren gemeinsamen Arbeiten zur Proteomics von *Ralstonia* schließt sich der Kreis (siehe KOHLMANN et al. 2014).

Ich komme damit zum abschließenden Teil meines Vortrages. Ich habe Bärbel FRIED-

RICH nicht nur als Wissenschaftlerin kennen und schätzen gelernt, auch als Direktorin des Alfried Krupp Wissenschaftskollegs in Greifswald. Das, was sie in den vergangenen fünf Jahren dort geleistet hat, ist von unschätzbarem Wert für den Wissenschaftsstandort Greifswald. Der Dialog über die Fächergrenzen oder gar Fakultätsgrenzen hinaus wird nur selten an der Universität, wohl aber am Kolleg geführt. Man kann sich das wissenschaftliche Leben in Greifswald ohne das Krupp Kolleg kaum mehr vorstellen. Jeder von uns stellt sich gegen Ende des aktiven Wirkens hin und wieder die Frage, was denn eigentlich von unserem Wirken bleibt, werden wir etwas Bleibendes hinterlassen haben? Solche lebendigen Strukturen an einem Wissenschaftsstandort geschaffen zu haben, kann etwas beneidenswert Bleibendes sein, wenn die nachfolgende Generation damit sorgfältig umgeht, während unsere hoch geliebten *Impact*-Faktoren in wenigen Jahren nur noch „Schall und Rauch“ sein werden.

Und nicht zuletzt habe ich Bärbel FRIEDRICH als Vizepräsidentin der Nationalen Akademie schätzen gelernt, bei unzähligen Gelegenheiten, etwa in der Kommission

Lebenswissenschaften, bei der Erarbeitung der zuerst von Heyo KROEMER angeregten Stellungnahme zur Personalisierten Medizin oder des ersten Zukunftsreports mit Regine KAHMANN und vielen anderen. Bärbel FRIEDRICH ist bis heute noch hoch aktiv und hoch geehrt, da ist es nur zu verständlich, dass sie einen Ort braucht, wo sie Ruhe und Entspannung finden kann, um Kraft für Neues zu sammeln. Diesen Ort der Entspannung hat sie gemeinsam mit ihrem Mann Cornelius auf der Insel Usedom gefunden. Meine Frau und ich sind dankbar, zum „Usedomer Kreis“ dazugehören zu dürfen. So haben wir in Gneventhin viele fröhliche, entspannte Stunden erleben dürfen. Dort hat sie das so wichtige und gut balancierte Wechselspiel zwischen einer gesunden Anspannung, die den Körper fit und widerstandsfähig hält, und befreiender Entspannung finden können, die Zauberformel eines erfüllten und auch gesunden Lebens.

Dass das noch viele Jahre so bleibt, und das noch lange bei guter Gesundheit, wünschen wir beide dir von Herzen, verbunden mit einem Dank für langjährige Freundschaft!

Dank

Ich danke ganz besonders einer Vielzahl von Kolleginnen und Kollegen, deren Zusammenarbeit für uns von großem Nutzen war. Namentlich möchte ich hier nur einige Greifswalder nennen, die direkt zu den hier angeführten Arbeiten beigetragen haben, insbesondere Uwe VÖLKER, Heyo KROEMER, Susanne ENGELMANN, Dörte BECHER, Barbara BRÖKER, Helga KORTHASE, Kathrin STARK, Sabine SCHADE, Michael LALK, Stephan FUCHS, Jörg BERNHARDT, Birgit VOIGT, Ulf GERTH, Dirk ALBRECHT, Knut BÜTTNER und nicht zuletzt meiner Nachfolgerin Kathrin RIEDEL für ein gutes Miteinander. Dem BMBF, der DFG, der EU und dem Land Mecklenburg-Vorpommern danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

BECHER, D., HEMPEL, K., SIEVERS, S., ZÜHLKE, D., PANÉ-FARRÉ, J., OTTO, A., FUCHS, S., ALBRECHT, D., BERNHARDT, J., ENGELMANN, S., VÖLKER, U., VAN DIJL, J. M., and HECKER, M.: A proteomic view of an important human pathogen – towards the quantification of the entire *Staphylococcus aureus* proteome. *PLoS ONE*. 4/12, e8176 (2009)

FUCHS, S., ZÜHLKE, D., PANE-FARRE, J., KUSCH, H., WOLF, C., REISS, S., BINH, L. T. N., ALBRECHT, D., RIEDEL, K., HECKER, M., and ENGELMANN, S.: Aureolib – a proteome signature library: towards an understanding of *Staphylococcus aureus* pathophysiology. *PLoS ONE* 8/8, e70669 (2013)

HECKER, M., WACHLIN, G., DUNGER, A.-M., and MACH, F.: Protein synthesis during outgrowth of *Bacillus*

- subtilis* spores. A two-dimensional gel electrophoresis study. FEMS Microbiol. Lett. 25/1, 57–60 (1984)
- KAHMANN, R., und HECKER, M.: Lebenswissenschaften im Umbruch. Biospektrum 21/2, 135 (2015)
- KOHLMANN, Y., POHLMANN, A., OTTO, A., BECHER, D., CRAMM, R., LÜTTE, S., SCHWARTZ, E., HECKER, M., and FRIEDRICH, B.: Analyses of soluble and membrane proteomes of *Ralstonia eutropha* H16 reveal major changes in the protein complement in adaptation to lithoautotrophy. J. Proteome Res. 10/6, 2767–2776 (2011)
- KOHLMANN, Y., POHLMANN, A., SCHWARTZ, E., ZÜHLKE, D., OTTO, A., ALBRECHT, D., GRIMMLER, C., EHRENREICH, A., VOIGT, B., BECHER, D., HECKER, M., FRIEDRICH, B., and CRAMM, R.: Coping with anoxia: a comprehensive proteomic and transcriptomic survey of denitrification. J. Proteome Res. 13/10, 4325–4338 (2014)
- OTTO, A., BERNHARDT, J., MEYER, H., SCHAFFER, M., HERBST, F. A., SIEBOURG, J., MÄDER, U., LALK, M., HECKER, M., and BECHER, D.: Systems-wide temporal proteomic profiling in glucose-starved *Bacillus subtilis*. Nature Communications 1/9, 137 (2010)
- OTTO, A., VAN DIJL, J. M., HECKER, M., and BECHER, D.: The *Staphylococcus aureus* proteome. Int. J. Med. Microbiol. 304/2, 110–120 (2014)
- SCHMIDT, F., SCHARF, S. S., HILDEBRANDT, P., BURIAN, M., BERNHARDT, J., DHOPLÉ, V., KALINKA, J., GUT-JAHR, M., HAMMER, E., and VÖLKER, U.: Time-resolved quantitative proteome profiling of host-pathogen interactions: the response of *Staphylococcus aureus* RN1HG to internalisation by human airway epithelial cells. Proteomics 10/15, 2801–2811 (2010)
- SCHWARTZ, E., VOIGT, B., ZÜHLKE, D., POHLMANN, A., LENZ, O., ALBRECHT, D., SCHWARZE, A., KOHLMANN, Y., KRAUSE, C., HECKER, M., and FRIEDRICH, B.: A proteomic view of the facultatively chemolithoautotrophic lifestyle of *Ralstonia eutropha* H16. Proteomics 9/22, 5132–5142 (2009)
- ZIEBANDT, A.-K., KUSCH, H., DEGNER, M., JAGLITZ, S., SIBBALD, M. J., ARENDS, J. P., CHLEBOWICZ, M. A., ALBRECHT, D., PANTUCEK, R., DOSKAR, J., ZIEBUHR, W., BRÖKER, B. M., HECKER, M., VAN DIJL, J. M., and ENGELMANN, S.: Proteomics uncovers extreme heterogeneity in the *Staphylococcus aureus* exoproteome due to genomic plasticity and variant gene regulation. Proteomics 10/8, 1634–1644 (2010)
- ZÜHLKE, D., DÖRRIES, K., BERNHARDT, J., MAAS, S., MUNTEL, J., LIEBSCHER, V., PANÉ-FARRÉ, J., RIEDEL, K., LALK, M., VÖLKER, U., ENGELMANN, S., BECHER, D., FUCHS, S., and HECKER, M.: Costs of life – Dynamics of the protein inventory of *Staphylococcus aureus* during anaerobiosis. Scientific Reports (2016; in press)

Prof. Dr. Michael HECKER
 Institut für Mikrobiologie
 Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
 Friedrich-Ludwig-Jahnstraße 15
 17487 Greifswald
 Bundesrepublik Deutschland
 Tel.: +49 3834 864233
 E-Mail: hecker@uni-greifswald.de

Mikrobielle Interaktionen mit Pflanzen

Regine KAHMANN ML (Marburg)



Wenn man einen Blick in die Natur wirft und feststellt, dass um einen herum alles grün ist, ist dies durchaus nicht selbstverständlich, denn Pflanzen leben in einer überaus gefährlichen Umgebung, und sie sind ortsgebunden und können nicht weglaufen. Was da so an Gefahren lauert, sind Viren, Bakterien, Pilze, Nematoden, Oomyzeten, parasitische Pflanzen, Insekten und alle möglichen größeren Fraßfeinde. Aus gegebenem Anlass werde ich mich heute auf die mikrobiellen Vertreter beschränken. Diese werden durch konservierte Muster über sogenannte *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) von der Pflanze wahrgenommen. Die Wahrnehmung erfolgt in der Regel über membranständige Rezeptoren, die eine darunter liegende Signalkaskade aktivieren, über die die Induktion einer komplexen Abwehrreaktion erfolgt. Typische Komponenten dieser Abwehrreaktion sind Änderungen in der Biosynthese von Phytohormonen, die Induktion von PR-Genen (*Pathogenesis-Related*), die Synthese antimikrobieller Substanzen, die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und die Synthese von Callose, um die Ausbreitung des Pathogens zu unterbinden. Erfolgreiche Pathogene müssen diese Abwehrreaktionen unterdrü-

cken, oder sich „unkennlich“ machen. Darüber hinaus müssen sie den Metabolismus der Pflanze so umsteuern, dass er dem Pathogen nützt.

In meiner Gruppe wollen wir herausfinden, wie Brandpilze es schaffen, Pflanzen erfolgreich zu kolonisieren. Brandpilze sind eine große Gruppe von Pflanzenschädlingen, die vorwiegend Gräser und darunter viele Getreidearten befallen. Zu den bekanntesten Vertretern, die man auch bei uns auf dem Feld findet, gehören *Ustilago maydis* und *Sporisorium reilianum*, die Erreger von Maisbeulenbrand bzw. Maiskopfbrennbrand und *Ustilago hordei*, der Erreger von Gerstenhartbrand.

Alle Brandpilze sind biotrophe Pathogene, d. h., sie bringen ihren Wirt nicht um. Ganz im Gegenteil, sie sind darauf angewiesen, dass die infizierten Zellen überleben, denn nur so können diese den Pilz mit Nährstoffen versorgen. Bei der Infektion dringt eine Pilzhyphe über eine spezielle Infektionsstruktur in die Pflanzenzelle ein. Die invasive Pilzhyphe kommt jedoch nicht in direkten Kontakt mit dem Zytoplasma der Wirtszelle, da sich die Plasmamembran der Wirtszelle beim Eindringen der Hyphe aus-

stülpt und die Hyphe dann wie mit einem eng anliegenden Handschuh umgibt. So entsteht eine großflächige Interaktionszone, über die beide Partner Signale austauschen.

Unter den Brandpilzen hat sich *U. maydis* zu einem Modell entwickelt. Grund dafür ist, dass dieser Pilz alle oberirdischen Teile einer Maispflanze infizieren und dort auch Symptome hervorrufen kann. Für das praktische Arbeiten bedeutet dies, dass man eine Infektion mit Maiskeimlingen durchführen und bereits 6–12 Tage später Symptome, in diesem Fall prominente, mit Pilzsporen gefüllte Tumoren, beobachten und deren Anzahl und Größe als Grad der Virulenz bewerten kann. Bei der Mehrzahl der anderen Brandpilze entwickeln sich die Symptome hingegen erst in den Blütenständen, was lange Wartezeiten bedeutet. Außerdem wurde inzwischen für *U. maydis* eine Vielzahl von molekularen Werkzeugen entwickelt, die insbesondere revers-genetische Ansätze sehr erleichtert haben. Das Genom von *U. maydis* war eines der ersten von pflanzenpathogenen Pilzen, das entschlüsselt wurde. Mit nur etwa 7000 Genen und einer Gesamtgröße von 20,5 Mb ist es sehr kompakt und nahezu frei von repetitiver DNA. Nachfolgende Analysen des Genoms erbrachten unerwartete Einblicke in die Virulenz dieses Pathogens.

Es wurden nämlich ca. 320 Gene identifiziert, deren Genprodukte als sekretiert vorhergesagt wurden, die aber ohne jegliche Funktionszuweisung sind, da sie keine bekannten Proteindomänen enthalten. Etwa 45 % dieser sogenannten sekretierten Effektoren liegen in allen Brandpilzen vor, was auf eine konservierte Funktion hindeutet. Darüber hinaus befindet sich eine signifikante Anzahl der Effektorgene in Clustern im Genom von *U. maydis*, und wir wissen heute, dass dies die Evolution dieser Gene durch Duplikation reflektiert. Außerdem wird die Mehrzahl der Effektorgene erst nach Kolonisierung der Pflanze exprimiert. Die entsprechenden Effektorproteine spielen somit

keine Rolle für saprophytisches Wachstum außerhalb der Pflanze und werden erst benötigt, wenn *U. maydis* Maispflanzen infiziert. Effektorgene steuern die Virulenz von *U. maydis* maßgeblich bzw. machen sie erst möglich, d. h., entsprechende Deletionsmutanten sind in ihrer Virulenz attenuiert oder arretieren ihre Entwicklung in bestimmten Stadien während des Pilzwachstums in der Pflanze. Wir wissen inzwischen auch, dass diese sekretierten Effektoren entweder in der Interaktionszone zwischen pilzlicher Zellwand und aufliegender Plasmamembran der Pflanze wirken können (apoplastische Effektoren) oder von Pflanzenzellen aufgenommen werden und in der Pflanzenzelle wirken (zytoplasmatische Effektoren). Allerdings können wir anhand der Primärsequenz der Effektoren keine Zuordnung zu einer dieser Gruppen vornehmen, da konservierte Motive für Aufnahme durch die Pflanze fehlen. Deshalb hat ein Fokus unserer Arbeiten in der Etablierung eines Testsystems gelegen, das so eine Zuordnung möglich macht. Dies ist uns jetzt gelungen und verspricht zukünftig auch Aufschluss über den Aufnahmemechanismus.

Ein weiterer Schwerpunkt betrifft die Aufklärung der molekularen Funktion ausgesuchter Effektoren. Dies ist durch Identifizierung pflanzlicher Interaktionspartner inzwischen für fünf der 320 Effektoren gelungen, d. h., es liegt noch ein weiter Weg vor uns. Die fünf bereits charakterisierten Effektoren beeinflussen alle die Pflanzenabwehr entweder direkt durch Inhibition von mit Abwehr assoziierten Proteinen im Apoplasten oder indirekt über eine Umsteuerung des Metabolismus der Pflanze, die dann zu einer Modulation der Immunantwort der infizierten Zelle führt. Die zukünftigen Herausforderungen werden darin liegen, der Mehrzahl der neuartigen Effektoren eine molekulare Funktion zuzuweisen und den Mechanismus aufzuklären, über den sie von den Wirtszellen aufgenommen werden. Über



ein Typ-III-Sekretionssystem, mit dessen Hilfe pflanzenpathogene Bakterien Effektoren direkt in die Pflanzenzelle einschleusen, verfügen Pilze nämlich nicht. Eine weitere ungelöste Frage ist, warum Pilze etwa zehnmal mehr Effektoren besitzen als Bakterien, und die Vermutung ist, dass dies nicht allein auf genetische Redundanz zurückzuführen ist. Es bleibt also noch viel zu tun.

Warum ich heute hier stehe: weil ich Bärbel schon in den späten 1960er Jahren beim Studium in Göttingen kennengelernt habe und sich daraus dann in vielen gemeinsamen Jahren in Berlin eine echte Freundschaft entwickelt hat. Vor fünf Jahren ist daraus sogar ein gemeinsames „Projekt“ entstanden, ein Refugium im einsamen Hinterland der Insel Usedom. Dort steht jeder von uns vor neuen, ganz ungewohnten Herausforderungen. Für

Bärbel ist es das Arbeiten mit Gummistiefeln, das Klopfen/Bürsten zur Rettung der alten Ziegelsteine, das Aufarbeiten von Möbeln, die Ernte der Unmengen von Äpfeln und Birnen, das Kochen von Marmelade, das Trinken von Bier aus der Flasche, die Bekämpfung von Schädlingen, das Suchen und Kennenlernen von Pilzen. Versüßt werden diese Tätigkeiten durch die Kultur auf der Insel, die vielen Galerien und Maler, die Konzerte in Libnow und Stolpe und im Rahmen des Usedomer Musikfestivals in der Turbinenhalle von Peenemünde. Dazu kommt der Besuch von gemeinsamen Freunden, die die Sommerfrische auf der Insel bei uns im Hinterland kennen und lieben lernen.

Was ich Dir für die Zukunft wünsche, liebe Bärbel: alles erdenklich Gute und mehr Zeit und Muße, dies alles zu genießen.

Prof. Dr. Regine KAHMANN
Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie
Karl-von-Frisch-Straße 10
35043 Marburg
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 6421 178501
Fax: +49 6421 178509
E-Mail: kahmann@mpi-marburg.mpg.de



Mit der Reproduktion eines historischen Porträts des Leopoldina-Mitglieds und bedeutenden Naturwissenschaftlers Albrecht von HALLERS (1708–1777) beschenkte das Präsidium der Akademie ihre langjährige Vizepräsidentin Bärbel FRIEDRICH in Dankbarkeit für ihre großen Verdienste.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Energiekonversion: Mikrobiologie und Biophysikalische Chemie

Wolfgang LUBITZ (Mülheim an der Ruhr)



Die Lösung vieler wissenschaftlicher Probleme kann heute nicht von Wissenschaftlern einer Disziplin allein gefunden werden. Dies gilt in ganz besonderem Maße für die vielfältigen Fragen, die mit der Energieversorgung unserer Gesellschaft zusammenhängen. Diese basiert bekanntlich ganz überwiegend auf der Nutzung nicht erneuerbarer, energiereicher Stoffe wie Erdöl, Kohle und Erdgas, die über Jahrtausende durch Photosynthese betreibende Organismen erzeugt worden sind und „gespeicherte Sonnenenergie“ darstellen. Auf einer Zeitskala der menschlichen Lebensspanne sind fossile Brennstoffe allerdings nicht erneuerbar. Ihre Verbrennung führt zum Anstieg von CO_2 und anderer Schadstoffe in unserer Erdatmosphäre und hat Auswirkungen auf unser Klima und vielfältige, nachteilige Effekte für das Leben auf unserem Planeten und die menschliche Gesellschaft. Steigende Bevölkerungszahlen und steigender ökonomischer Wohlstand – insbesondere in den Schwellenländern – werden auch zukünftig zu einem weiteren Anstieg des globalen Energieverbrauchs führen. Es ist daher eine der großen Herausforderungen unserer Zeit, alternative, erneuerbare Energiequellen zu erschließen, ohne die ein Überleben der Menschheit auf unserem Planeten nicht möglich sein wird,

wenn die fossilen Energieträger zu Ende gehen bzw. Schadstoffemissionen weiter zunehmen und das Klima unserer Erde aus dem Gleichgewicht gerät.

Eine mögliche Lösung ist die Nutzung von Wasserstoff als „saubere Brennstoff“, bei dessen Verbrennung in geeigneten Motoren oder Brennstoffzellen nur Wasser als Abgas entsteht. Allerdings kommt freier Wasserstoff auf der Erde praktisch nicht vor, er muss erzeugt werden. Das geschieht bisher fast ausschließlich durch einen energieaufwändigen Prozess (Dampfpreformierung) aus fossilen, nicht erneuerbaren Energieträgern. Die ideale Quelle für H_2 wäre das auf der Erde reichlich vorhandene Wasser, welches z. B. durch Elektrolyse – am besten unter Nutzung von regenerativ erzeugtem Strom (Windkraft/Photovoltaik) – gespalten werden kann. In der Natur ist die lichtinduzierte Wasserspaltung in O_2 und Protonen in der oxygenen Photosynthese verwirklicht, ein komplexer Vorgang, der durch Sonnenlicht angetrieben wird. Die Umwandlung von Protonen in Wasserstoff – und die umgekehrte Reaktion (H_2 -Oxidation) – wird in der Natur von dem Enzym ‚Hydrogenase‘ ausgeführt, welches in vielen Mikroorganismen vorkommt (Abb. 1).

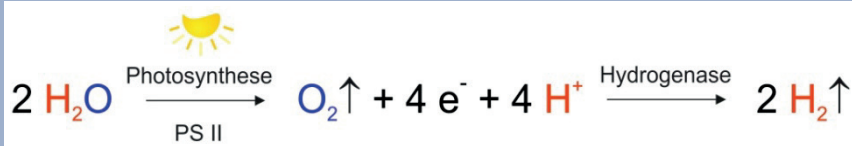


Abb. 1 Umwandlung von Protonen in Wasserstoff – und die umgekehrte Reaktion (H₂-Oxidation)

Das Verständnis der grundlegenden Prinzipien der H₂-Nutzung zur Energiegewinnung – aber auch der H₂-Produktion – durch viele Mikroorganismen ist daher von großer Bedeutung, einerseits für eine mögliche biotechnologische Nutzung, aber auch für das Design von biomimetischen (oder bioinspirierten) artifiziellen Hydrogenasen bzw. entsprechenden Katalysatoren, z. B. für eine zukünftige skalierbare H₂-Produktion.

Bärbel FRIEDRICH hat einen großen Teil ihrer wissenschaftlichen Karriere als Professorin für Mikrobiologie an der Freien Universität und später an der Humboldt-Universität Berlin der Erforschung der Hydrogenasen gewidmet. Sie hat sich dabei auf einen hochinteressanten Organismus – das Knallgasbakterium *Ralstonia eutropha* (*Re*) – konzentriert. Dieses Bakterium enthält, wie wir heute aufgrund ihrer Arbeiten wissen, vier Hydrogenasen (soluble hydrogenase, SH; membrane-bound hydrogenase, MBH; regulatory hydrogenase, RH; actinobacterial hydrogenase, AH), die in verschiedene Prozesse der Zelle eingebunden sind (SCHWARTZ et al. 2013). Bei allen handelt es sich um [NiFe]-Hydrogenasen, die einen sehr ähnlichen heterodinuklearen Metallkomplex im aktiven Zentrum tragen, an dem die Wasserstoffumsetzung abläuft. Wie aus den ersten Röntgenstrukturanalysen bekannt (VOLBEDA et al. 1995, 1996), wird in den Standard-Hydrogenasen das Nickel von vier Cysteinen koordiniert, wobei zwei als Brückenliganden zum Fe wirken. Das Eisen trägt zusätzlich drei für Proteine sehr ungewöhnliche Liganden, zwei Cyanide (CN⁻) sowie ein CO, die

durch FTIR-Spektroskopie erstmals nachgewiesen wurden (HAPPE et al. 1997). Ein weiterer Brückenligand „X“ wechselt seine Identität – je nach Zustand der Hydrogenase im aktiven Zyklus; dieser ist daher für die Funktion von besonderem Interesse (strukturelle Details sind in Abb. 4 gezeigt). Der notwendige Elektronentransfer zum/vom aktiven Zentrum wird durch Eisen-Schwefel-Zentren vermittelt; ferner existieren Proteinkanäle für H₂ und den Protonentransfer. Die meisten Hydrogenasen sind sehr empfindlich gegenüber molekularem Sauerstoff; dies trifft jedoch nicht für die Hydrogenasen aus *Re* („Knallgasbakterium“) zu, die selbst in Gegenwart von Sauerstoff gute Aktivität zeigen (FRIEDRICH et al. 2011).

Die Arbeitsgruppe FRIEDRICH hat für die Hydrogenasenforschung in den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten Herausragendes geleistet, insbesondere bei der Isolation und Charakterisierung der Enzyme aus *Re*, aber auch bei der Entschlüsselung der Genetik sowie der Maturation dieser ungewöhnlichen Enzyme, bis hin zur Demonstration einer möglichen biotechnologischen Nutzung dieser Hydrogenasen (SCHWARTZ et al. 2013, FRIEDRICH et al. 2011, FRITSCH et al. 2013). Ein charakteristisches Merkmal vieler Arbeiten von Bärbel FRIEDRICH ist die Interdisziplinarität des Forschungsansatzes. Mit der Gruppe von Fraser ARMSTRONG und Kylie VINCENT in Oxford wurden an vielen der *Re*-Hydrogenasen elektrochemische Untersuchungen ausgeführt, von der Bestimmung der Redoxübergänge bis hin zur Nutzung der Hydrogenasen in Brennstoffzellen in Gegenwart von

Sauerstoff (VINCENT et al. 2005a, b, 2006, LUKEY et al. 2011, GORIS et al. 2011). Mit der Gruppe ALBRACHT in Amsterdam (PIERIK et al. 1998) und später mit HILDEBRANDT an der Technischen Universität (TU) Berlin (SAGGU et al. 2009, LENZ et al. 2007) wurden FTIR-spektroskopische Untersuchungen zur Charakterisierung und Verfolgung katalytischer Intermediate durchgeführt und mit unserer Arbeitsgruppe EPR-Messungen zur Aufklärung der elektronischen Struktur paramagnetischer Zustände (BUHRKE et al. 2002, BRECHT et al. 2003, RONCAROLI et al. 2015). Zusammen mit Kristallographen aus Berlin ist es nach langjähriger Arbeit schließlich gelungen, die MBH aus *Re* (FRITSCH et al. 2011) (und kürzlich auch die AH [SCHÄFER et al. 2016]) zu kristallisieren und eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Diese erste Kristallisation einer sauerstofftoleranten Hydrogenase stellt einen Meilenstein in der Hydrogenaseforschung dar, da damit die strukturelle Ursache für die Sauerstofftoleranz dieser Hydrogenasen geklärt werden konnte. Diese beruht auf einem neuartigen, ungewöhnlichen FeS-Cluster ([4Fe-3S]6Cys) in proximaler Position zum aktiven Zentrum (GORIS et al. 2011, FRITSCH et al. 2011, SHOMURA et al. 2011, FRIELINGSDORF et al. 2014), der in der Lage ist, zwei Redoxübergänge in einem engen Potentialbereich durchzuführen (PANDELIA et al. 2011), wobei er eine dynamische Strukturänderung vollzieht. Dieser Cluster trägt dazu bei, dass der attackierende Sauerstoff am aktiven Zentrum effektiv zu Wasser oxidiert und damit unschädlich gemacht wird (WULFF et al. 2014). Dies ist in den sauerstoffempfindlichen Standard-Hydrogenasen nicht möglich, da diese keinen Cluster dieser Art besitzen. Im Folgenden sollen einige Beispiele aus der Kooperation von Bärbel FRIEDRICH mit unserer Arbeitsgruppe diskutiert werden.

In meiner physikalisch-chemisch arbeitenden Forschungsabteilung haben wir uns

seit Anfang der 1990er Jahre mit [NiFe]-Hydrogenasen beschäftigt. Zu dieser Zeit – noch vor der ersten Röntgenstrukturanalyse – existierten bereits Vorstellungen zur Wasserstoffoxidation, die durch heterolytische Spaltung des H₂ an einem Metallzentrum ablaufen sollte. Man vermutete, dass in den reduzierten Intermediaten des katalytischen Zyklus das entstehende Hydrid und das Proton nachweisbar sein müssten. Da dabei Redoxprozesse ablaufen, spielte ferner die Bestimmung der Oxidations- und Spinzustände der Metallionen (Ni und Fe) eine zentrale Rolle. In der Anfangsphase haben wir insbesondere die paramagnetischen Zustände der Standard-[NiFe]-Hydrogenase mithilfe von EPR-Techniken (paramagnetische Elektronenresonanz) untersucht, später auch andere Verfahren eingesetzt. Damit konnten wir bestätigen, dass das Nickel redoxaktiv ist, während das Eisen aufgrund seiner besonderen Ligandensphäre (CO, CN) in allen Zuständen im *Low-spin*-Fe²⁺-Zustand (diamagnetisch) verbleibt. Für unsere ersten Untersuchungen haben wir [NiFe]-Hydrogenasen aus dem photosynthetischen Bakterium *Allochromatium vinosum* (*Av*) von Simon ABRACHT (Amsterdam) und aus dem Schwefelbakterium *Desulfovibrio vulgaris* MYAZAKI F (*DvMF*) von Yoshiki HIGUCHI (Kyoto, Hyogo) untersucht. Nach bescheidenen Anfängen in den 1990er Jahren (GESSNER et al. 1996) konnten wir bald für die Hydrogenase von *DvMF* die paramagnetischen Zustände (Ni-A, Ni-B, Ni-C, Ni-L) in den dann schon verfügbaren Einkristallen separat erzeugen und deren EPR-Spektren bei Raumtemperatur und auch bei tiefer Temperatur orientierungsabhängig messen (Dissertationen O. TROFANCHUK und S. FOERSTER). Dies lieferte präzise Aussagen zur Größe und Orientierung der anisotropen g-Tensoren dieser Spezies im Molekül (FOERSTER et al. 2003). Basierend auf einer Berechnung der g-Tensoren (Dissertation M. STEIN) konnten wir zeigen, dass der Ligand

X in der Brücke zwischen Ni und Fe in den oxidierten (inaktiven) Zuständen (Ni-A, Ni-B) eine Sauerstoffspezies ist ($X = OH$); im reduzierten (aktiven) Zustand, Ni-C, wurde die beste Übereinstimmung mit einem Hydrid (H^-) in der Brücke erzielt. In allen Fällen ist das Ni in einem Ni^{3+} -Zustand. Der durch Bestrahlung von Ni-C erhaltene Ni-L-Zustand hat den Brückenliganden X (als H^+) verloren, die beiden Elektronen verbleiben am Nickel, womit sich sein elektronischer Zustand ändert (formal Ni^+).

Aus der Röntgenstrukturanalyse des reduzierten Zustands der [NiFe]-Hydrogenase ergab sich, dass der Brückenligand X fehlt (HIGUCHI et al. 1997). Da die Proteinkristallographie in der Regel blind ist für Wasserstoffe, bestand jedoch die Möglichkeit, dass die Brückenposition hier durch eine Wasserstoffspezies (H_2 , H^+ , H^-) besetzt ist. Im Gegensatz zur Röntgenkristallographie können Wasserstoffkerne sehr empfindlich mithilfe der NMR (kernmagnetische Resonanz) detektiert werden. Basierend auf frühen Arbeiten von Brian HOFFMAN (Evanston, IL, USA) (FAN et al. 1991, WHITEHEAD et al. 1993) haben wir zur Detektion des Wasserstoffs im Ni-C die EPR-detektierte NMR (ENDOR – *Electron Nuclear DOuble Resonance*) herangezogen und zum zweifelsfreien Nachweis einen H/D-Austausch durchgeführt. Wegen der schnellen Spinrelaxation sind solche Experimente nur bei tiefkalten Temperaturen möglich. Dabei stört allerdings die elektronische Kopplung (Spinaustausch) des NiFe-Zentrums im Ni-C-Zustand mit dem benachbarten, ebenfalls paramagnetischen $[4Fe-4S]^+$ -Cluster. Mit diesen Einschränkungen stellten sich die geplanten Experimente als sehr schwierig heraus.

Die Lösung des Problems kam durch ein Gespräch mit Bärbel FRIEDRICH, die anregte, dieses Experiment zum direkten Nachweis des Substrat-Wasserstoffs im Ni-C-Zustand der [NiFe]-Hydrogenase an der RH (regulatorischen Hydrogenase) aus *Re* durchzu-

führen, die in ihrer Arbeitsgruppe erstmals gefunden wurde. Die RH ist ein Wasserstoffsensoren in einem komplexen Signalübertragungsweg, der sicherstellt, dass die für die Energiegewinnung wichtigen Hydrogenasen (MBH, SH) in der erforderlichen Menge vom Organismus synthetisiert werden, sofern H_2 vorhanden ist. Die RH kann – ausgehend vom Ni-SI-Zustand („as isolated“) – durch Reduktion mit H_2 in annähernd quantitativer Ausbeute in den Ni-C-Zustand überführt werden, da bei der RH eine weitere Reduktion (zum Ni-R) nicht auftritt, die bei den Standard-[NiFe]-Hydrogenasen die Einstellung des Ni-C-Zustands erschwert. Die EPR- und FTIR-Spektren vom Ni-C der RH sind fast identisch mit denen der Standard-Hydrogenasen, und bei tiefer Temperatur tritt bei H_2 -Reduktion keine störende Kopplung mit dem benachbarten $[4Fe-4S]$ -Zentrum auf, welches offensichtlich unter diesen Bedingungen nicht im reduzierten Zustand vorliegt. Ferner fehlt bei der RH das störende Histidin in der zweiten Koordinationssphäre des NiFe-Zentrums, welches durch Hyperfeinkopplung einige der Spektren kompliziert, was wir in einer Arbeit gemeinsam mit der Arbeitsgruppe FRIEDRICH nachweisen konnten (BUHRKE et al. 2002). Obwohl eine Röntgenstrukturanalyse der RH – übrigens bis auf den heutigen Tag – fehlt, gingen wir aufgrund der ähnlichen spektroskopischen EPR- und FTIR-Daten davon aus, dass die aktiven NiFe-Zentren in der RH und den Standard-Hydrogenasen identisch sind.

Frühe ENDOR-Arbeiten der Gruppe von Brian HOFFMAN am Ni-C-Zustand in der [NiFe]-Hydrogenase aus *D. gigas* (FAN et al. 1991) und *T. roseopersicina* (WHITEHEAD et al. 1993) hatten direkt gebundenen, austauschbaren Wasserstoff im aktiven Zentrum wahrscheinlich gemacht. Auch unsere Analysen der EPR-Einkristallspektren von der *DvMF*-Hydrogenase wiesen in dieselbe Richtung (FOERSTER et al. 2003). Es fehlte allerdings der direkte Nachweis des potentiellen

Wasserstoffliganden. Auch der Bindungsort war nicht bekannt; als Möglichkeiten kamen Bindung am Ni, am Fe oder in der Brücke zwischen Ni und Fe in Frage. Wir haben dann den Ni-C-Zustand in der RH erzeugt, dies über die FTIR- und EPR-Spektren nachgewiesen und daran orientierungsselektierte Messungen mit Hilfe von Puls-ENDOR und einer zweidimensionalen 4-Puls-EPR-Technik (HYSCORE) durchgeführt. Die beobachteten Resonanzen wurden einem stark gekoppelten Wasserstoffkern im Ni-C-Zustand zugeordnet. Die Signale der Protonen verschwanden bei Deuterierung (Durchfüh-

rung der Reduktion in $^2\text{H}_2\text{O}$ mit $^2\text{H}_2$); gleichzeitig konnten die entsprechenden Signale im ^2H -ENDOR bzw. ^2H -HYSCORE detektiert werden (Abb. 2). Die Bestrahlung des Ni-C-Zustands bei tiefer Temperatur erzeugte den bekannten Ni-L-Zustand, in dem ENDOR und HYSCORE zeigten, dass kein Signal von diesem ^1H (oder ^2H) mehr vorhanden ist.

Diese Experimente demonstrierten eindeutig, dass das aktive Zentrum im Ni-C-Zustand tatsächlich einen einzelnen austauschbaren Wasserstoffliganden trägt. Die EPR-Daten und Rechnungen machten es sehr wahrscheinlich, dass es sich dabei um

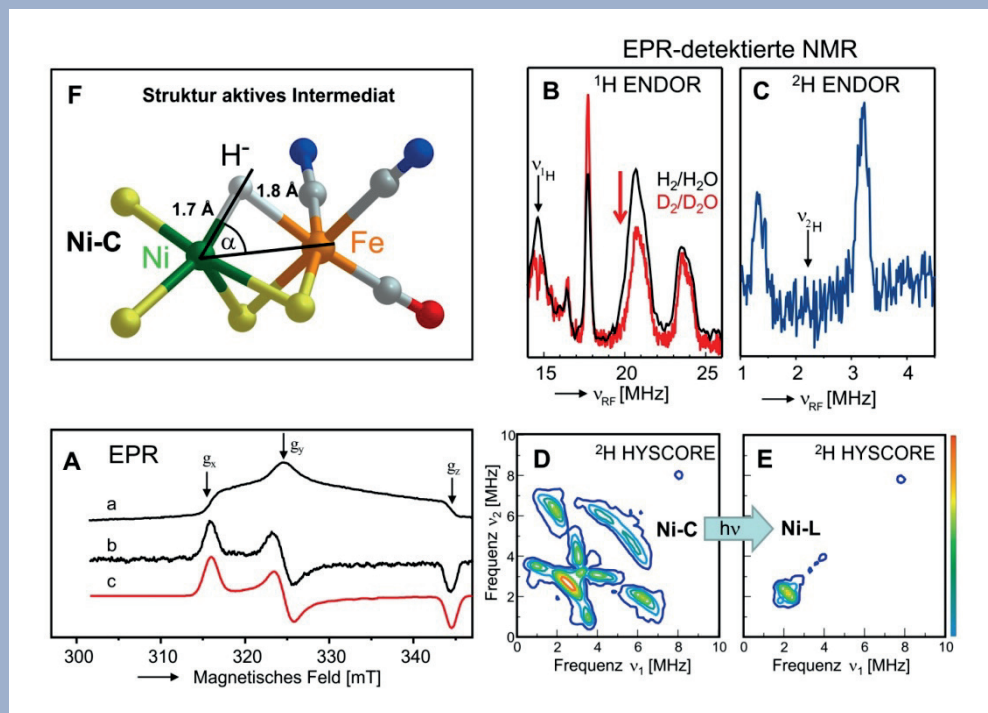


Abb. 2 (A) X-Band (9,7 GHz)-EPR-Spektrum des Ni-C-Zustands in der RH von *Re* (a, Absorption, b, 1. Ableitung von a, c, Simulation). (B) X-Band- ^1H ENDOR (an Position g_z im EPR-Spektrum). (C) X-Band- ^2H ENDOR (g_z); Probe in $^2\text{H}/^2\text{H}_2\text{O}$. (D) ^2H -HYSCORE-Spektrum vom Ni-C-Zustand (g_y). (E) ^2H -HYSCORE-Spektrum vom Ni-C-Zustand (in $^2\text{H}/^2\text{H}_2\text{O}$). (F) Aus den Messungen abgeleitetes Strukturmodell des katalytischen NiFe-Zentrums im Ni-C-Zustand mit dem detektierten Hydrid in der Ni-Fe-Brücke mit geometrischen Parametern. Weitere Details in BRECHT et al. 2003.

ein Hydrid handelt. Die genaue Position des Hydrids wurde aus einkristallähnlichen HYSCORE- und ENDOR-Spektren (Orientierungsselektionsexperimente, BRECHT et al. 2003) und dem Vergleich mit der Lage der g-Tensorachsen aus unseren früheren EPR-Messungen (FOERSTER et al. 2003) bestimmt. Dies zeigte, dass das Hydrid in der Brücke zwischen Ni und Fe gebunden ist. Eine Analyse der dipolaren Kopplung zeigte ferner, dass die Distanz zum Ni etwas kleiner ist als zum Fe (Abb. 2F). Die im Rahmen der Dissertationsarbeit von Matthias STEIN durchgeführten Berechnungen der Elektron-Kern-Hyperfeinkopplungskonstanten lieferten gute Übereinstimmung mit dem Experiment (STEIN und LUBITZ 2004). Eine zweite (kleine) Kopplung eines anderen austauschbaren Protons in der Hydrogenase im Ni-C-Zustand konnte übrigens von uns nicht detektiert werden. Offenbar ist im Ni-C-Zustand nach heterolytischer Spaltung des Wasserstoffs ($H_2 \rightarrow H^+ \rightarrow H^-$) das Hydrid als Brückenligand noch am NiFe-Zentrum gebunden, das Proton aber bereits an eine weiter entfernte Base transferiert worden. Für das Ni-C (und die anderen Intermediate im katalytischen Zyklus, Ni-R, Ni-SI₀) wurden in einer umfassenden späteren Arbeit die Geometrien basierend auf einem großen Clustermodell berechnet (KRÄMER et al. 2013). Damit wurde die besondere Bindungssituation des Hydrids im Ni-C endgültig bestätigt.

Diese erste direkte Lokalisation eines Hydrids in der zentralen katalytischen Spezies, Ni-C, war von entscheidender Bedeutung für das mechanistische Verständnis der [NiFe]-Hydrogenasen. Die Ergebnisse und deren Interpretation wurden 2003 zusammen mit Bärbel FRIEDRICH in dem angesehenen Fachjournal *Journal of the American Chemical Society* publiziert (BRECHT et al. 2003) und haben große Beachtung gefunden, auch deshalb weil die Arbeit klar zeigte, dass in paramagnetischen Metallkomplexen

Hydride bezüglich ihrer Position und elektronischen Struktur mit Techniken der magnetischen Resonanz detektiert und sogar strukturell charakterisiert werden können. Dies ist nicht nur für Hydrogenasen wichtig, sondern auch für eine Reihe anderer Enzyme, bei denen Hydride eine Rolle in der Katalyse spielen (z. B. bei der Nitrogenase). Basierend auf dieser ersten Arbeit ist es später gelungen, ähnliche Untersuchungen am Ni-C-Zustand von [NiFe]-Hydrogenasen aus anderen Mikroorganismen durchzuführen (FOERSTER et al. 2005, PANDELIA et al. 2012, LOEWENSTEIN et al. 2015).

Informationen zur Geometrie des diamagnetischen, für die EPR nicht zugänglichen Ni-R-Zustands haben wir kürzlich mittels der Röntgenkristallographie erhalten (OGATA et al. 2015b). In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Einkristalle sehr hoher Qualität (Auflösung $< 0,9 \text{ \AA}$) es erlauben, sogar die Wasserstoffe nahe der metallischen Zentren zu detektieren. Damit konnte im Ni-R-Zustand sowohl das Hydrid in der Brücke zwischen Ni und Fe als auch das Proton an einem Cystein-Schwefel (C546) detektiert werden, also die Produkte der heterolytischen Spaltung des Substratwasserstoffs am katalytischen Metallzentrum (Abb. 3). Kürzlich konnten wir die Hydridbrücke im Ni-R-Zustand der DvMF-Hydrogenase auch mit *Nuclear Resonance Vibrational Spectroscopy* (NRVS) am Synchrotron SPring-8 in Japan nachweisen (OGATA et al. 2015a). Mit diesen Arbeiten wurde die Struktur eines weiteren Intermediats im katalytischen Zyklus der [NiFe]-Hydrogenase (Ni-R) im Detail aufgeklärt.

In den letzten Jahren haben wir noch mehrmals auf die RH zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen zurückgegriffen und dabei eng mit der Arbeitsgruppe von Bärbel FRIEDRICH zusammengearbeitet. Am Ni-L-Zustand ist es gelungen, die Position des durch Bestrahlung aus der Brücke (reversibel) entfernten Protons zu bestimmen, wel-

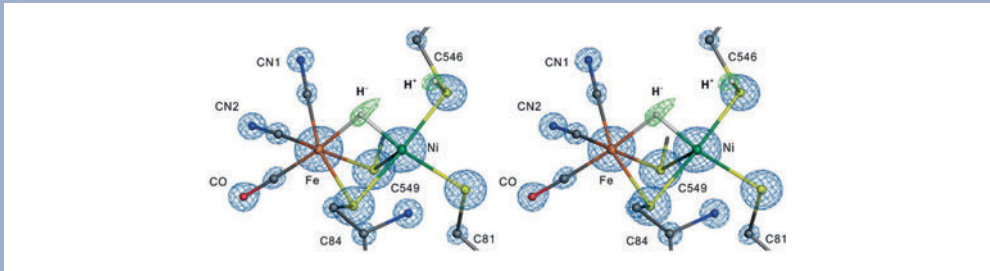


Abb. 3 Stereoansicht der Struktur (mit Elektronendichten) des aktiven NiFe-Zentrums mit Liganden der [NiFe]-Hydrogenase aus *DvMF* im Ni-R-Zustand. Weitere Details siehe OGATA et al. 2015b.

ches höchstwahrscheinlich an den Schwefel eines terminal koordinierenden Cysteins bindet, was durch Rechnungen bestätigt wurde (KAMPA et al. 2013). Es wird vermutet, dass ein dem Ni-L ähnlicher Zustand auch im Katalysezyklus eine Rolle spielt (HIDALGO et al. 2015, GREENE et al. 2015). Mithilfe der EPR- und Mößbauer-Spektroskopie konnten wir in einer aufwändigen Arbeit an der ^{57}Fe -markiertem RH alle FeS-Zentren der Elektronentransportkette charakterisieren (RONCAROLI et al. 2015). Damit wurde erstmals gezeigt, dass die RH drei [4Fe-4S]-Zentren enthält, wobei der proximale Cluster ein besonders niedriges Redoxpotential aufweist. Diese Arbeit klärte einige spektroskopische Beobachtungen und funktionelle Besonderheiten des H_2 -Sensors im Vergleich zu Energie-liefernden Hydrogenasen. Interessant ist, dass hier erstmals auch das *Low-spin*- Fe^{2+} im aktiven NiFe-Zentrum der Hydrogenasen direkt im Mößbauer-Spektrum detektiert werden konnte. Im Übergang vom Ni-C- zum Ni-SI-Zustand ändert sich die Quadrupolkopplung dieses Eisens ganz erheblich, was sich auf eine Änderung der Ligandensphäre zurückführen lässt. Dies kann mit dem Verlust des Hydrids in der NiFe-Brücke erklärt werden; d. h., die Brücke ist offen (Fe ist 5-fach koordiniert) – und kann im nächsten Zyklus wieder H_2 binden. Die Ni-SI-Spezies spielt auch eine zentrale

Rolle im katalytischen Zyklus der Standard-[NiFe]-Hydrogenasen (dort Ni-SI_a genannt). Die hier erhaltene Struktur des Ni-SI_a ist in Übereinstimmung mit ihrer Funktion in dem vermuteten katalytischen Mechanismus der [NiFe]-Hydrogenase, der in Abbildung 4 in einfacher Form dargestellt ist.

Die Erkenntnisse zur Strukturaufklärung der Intermediate des Katalysezyklus der [NiFe]-Hydrogenasen konnten nur durch enge Kooperation zwischen Wissenschaftlern aus der Mikrobiologie und der biophysikalischen Chemie erhalten werden. Der große Erfolg der Forschungsarbeiten von Bärbel FRIEDRICH beruht ganz wesentlich auf der Erkenntnis, dass Forschung an der Schnittstelle unterschiedlicher Disziplinen notwendig ist, um schwierige wissenschaftliche Fragen korrekt und umfassend zu beantworten. Dies ist auch besonders wichtig für die oft schwierige Übertragung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in die Anwendung. Bärbel FRIEDRICH hat auch diesen Schritt mit einigen Kooperationspartnern erfolgreich vollzogen. Zu diesem Lebenswerk kann man ihr nur gratulieren. Für mich war die Zusammenarbeit mit Bärbel FRIEDRICH stets eine große Freude; ich erinnere mich gern an die vielen Treffen in Berlin, Mülheim oder anderswo zur Planung von gemeinsamen Experimenten, Diskussionen der wissenschaftlichen Ergebnisse und zur

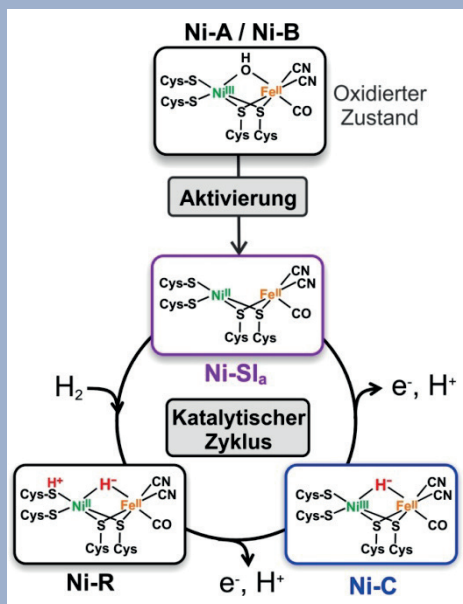


Abb. 4 Modell des katalytischen Zyklus der [NiFe]-Hydrogenasen. Die Zustände sind historisch nach dem aktiven „Ni“ im katalytischen Zentrum benannt (LUBITZ et al. 2007). Die Zustände Ni-A, Ni-B und Ni-C sind paramagnetisch (Ni³⁺) und können mit EPR-Spektroskopie charakterisiert werden (BRECHT et al. 2003, LUBITZ et al. 2007). Die Struktur des Ni-R-Zustands resultiert aus der Röntgenkristallographie (OGATA et al. 2015b), die des Ni-SI_a-Zustands (mit offener Brücke) aus Mößbauer-Analysen (RONCAROLI et al. 2015). Weitere Zustände sind möglich für den Fall, dass Elektronen- und Protonentransfer nicht konzertiert erfolgen, was zu einem erweiterten Schema führt. Damit könnte z. B. eine Ni-L ähnliche Spezies im Übergang Ni-C → Ni-SI_a auftreten (HIDALGO et al. 2015, GREENE et al. 2015). Die komplizierte Bildung der oxidierten Zustände und deren Umwandlung zum Ni-SI_a sind nicht gezeigt. Eine vollständige und detailliertere Übersicht des Katalysezyklus von [NiFe]-Hydrogenasen findet sich in LUBITZ et al. 2014.

Durchführung von Workshops und Konferenzen. Für ihre weitere Tätigkeit im Rahmen der Leopoldina in Halle und des Krupp-

Kollegs in Greifswald wünsche ich Bärbel FRIEDRICH alles erdenklich Gute.

Literatur

- BRECHT, M., VAN GASTEL, M., BUHRKE, T., FRIEDRICH, B., and LUBITZ, W.: Direct detection of a hydrogen ligand in the [NiFe] center of the regulatory H₂-sensing hydrogenase from *Ralstonia eutropha* in its reduced state by HYSCORE and ENDOR spectroscopy. *J. Amer. Chem. Soc.* *125*, 13075–13083 (2003)
- BUHRKE, T., BRECHT, M., LUBITZ, W., and FRIEDRICH, B.: The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha*: Biochemical and spectroscopic analysis of mutant proteins modified at a conserved glutamine residue close to the [NiFe] active site. *J. Biol. Inorg. Chem.* *7*, 897–908 (2002)
- FAN, C., TEIXEIRA, M., MOURA, J. J. G., MOURA, I., HUYNH, B. H., LE GALL, J., PECK, H. D. Jr., and HOFFMAN, B. M.: Detection and characterization of exchangeable protons bound to the hydrogen-activation nickel site of *Desulfovibrio gigas* hydrogenase: A ¹H and ²H Q-band ENDOR study. *J. Amer. Chem. Soc.* *113*, 20–24 (1991)
- FOERSTER, S., STEIN, M., BRECHT, M., OGATA, H., HIGUCHI, Y., and LUBITZ, W.: Single crystal EPR studies of the reduced active site of [NiFe] hydrogenase from *Desulfovibrio vulgaris* Miyazaki F. *J. Amer. Chem. Soc.* *125*, 83–93 (2003)
- FOERSTER, S., VAN GASTEL, M., BRECHT, M., and LUBITZ, W.: An orientation-selected ENDOR and HYSCORE study of the Ni-C active state of *Desulfovibrio vulgaris* Miyazaki F hydrogenase. *J. Biol. Inorg. Chem.* *10*, 51–62 (2005)
- FRIEDRICH, B., FRITSCH, J., and LENZ, O.: Oxygen-tolerant hydrogenases in hydrogen-based technologies. *Curr. Opin. Biotechnol.* *22*, 358–364 (2011)
- FRIELINGS-DORF, S., FRITSCH, J., SCHMIDT, A., HAMMER, M., LOEWENSTEIN, J., SIEBERT, E., PELMENSCHIKOV, V., JAENICKE, T., KALMS, J., RIPPERS, Y., LENDZIAN, F., ZEBGER, I., TEUTLOFF, C., KAUPP, M., BITTL, R., HILDEBRANDT, P., FRIEDRICH, B., LENZ, O., and SCHEERER, P.: Reversible 4Fe–3S cluster morphing in an O₂-tolerant NiFe hydrogenase. *Nature Chem. Biol.* *10*, 378–385 (2014)
- FRITSCH, J., LENZ, O., and FRIEDRICH, B.: Structure, function and biosynthesis of O₂-tolerant hydrogenases. *Nature Rev. Microbiol.* *11*, 106–114 (2013)

- FRICTSCH, J., SCHEERER, P., FRIELINGSBORF, S., KRO-SCHINSKY, S., FRIEDRICH, B., LENZ, O., and SPAHN, C. M. T.: The crystal structure of an oxygen-tolerant hydrogenase uncovers a novel iron-sulphur centre. *Nature* 479, 249–252 (2011)
- GESSNER, C., TROFANCHUK, O., KAWAGOE, K., HIGUCHI, Y., YASUOKA, N., and LUBITZ, W.: Single crystal EPR study of the Ni center of [NiFe] hydrogenase. *Chem. Phys. Lett.* 256, 518–524 (1996)
- GORIS, T., WAIT, A. F., SAGGU, M., FRITSCH, J., HEIDARY, N., STEIN, M., ZEBGER, I., LENDZIAN, F., ARMSTRONG, F. A., FRIEDRICH, B., and LENZ, O.: A unique iron-sulfur cluster is crucial for oxygen tolerance of a [NiFe]-hydrogenase. *Nature Chem. Biol.* 7, 310–318 (2011)
- GREENE, B. L., WU, C.-H., MCTERNAN, P. M., ADAMS, M. W. W., and DYER, R. B.: Proton-coupled electron transfer dynamics in the catalytic mechanism of a NiFe-hydrogenase. *J. Amer. Chem. Soc.* 137, 4558–4566 (2015)
- HAPPE, R. P., ROSEBOOM, W., PIERIK, A. J., ALBRACHT, S. P. J., and BAGLEY, K. A.: Biological activation of hydrogen. *Nature* 385, 126–126 (1997)
- HIDALGO, R., ASH, P. A., HEALY, A. J., and VINCENT, K. A.: Infrared spectroscopy during electrocatalytic turnover reveals the Ni-L active site state during H₂ oxidation by a NiFe hydrogenase. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 7110–7113 (2015)
- HIGUCHI, Y., YAGI, T., and YASUOKA, N.: Unusual ligand structure in Ni-Fe active center and an additional Mg site in hydrogenase revealed by high resolution X-ray structure analysis. *Structure* 5, 1671–1680 (1997)
- KAMPA, M., PANDELIA, M. E., LUBITZ, W., VAN GASTEL, M., and NEESE, F. A.: Metal-metal bond in the light-induced state of [NiFe] hydrogenases with relevance to hydrogen evolution. *J. Amer. Chem. Soc.* 135, 3915–3925 (2013)
- KRÄMER, T., KAMPA, M., LUBITZ, W., VAN GASTEL, M., and NEESE, F.: Theoretical spectroscopy of the Ni(II) intermediate states in the catalytic cycle and the activation of [NiFe] hydrogenases. *ChemBioChem* 14, 1898–1905 (2013)
- LENZ, O., ZEBGER, I., HAMANN, J., HILDEBRANDT, P., and FRIEDRICH, B.: Carbamoylphosphate serves as the source of CN⁻, but not of the intrinsic CO in the active site of the regulatory [NiFe]-hydrogenase from *Ralstonia eutropha*. *FEBS Lett.* 581, 3322–3326 (2007)
- LOEWENSTEIN, J., LAUTERBACH, L., TEUTLOFF, C., LENZ, O., and BITTL, R.: Active site of the NAD⁺-reducing hydrogenase from *Ralstonia eutropha* studied by EPR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* 119, 13834–13841 (2015)
- LUBITZ, W., OGATA, H., RÜDIGER, O., and REIJERSE, E.: Hydrogenases. *Chem. Rev.* 114, 4081–4148 (2014)
- LUBITZ, W., REIJERSE, E., and VAN GASTEL, M.: [NiFe] and [FeFe] hydrogenases studied by advanced magnetic resonance techniques. *Chem. Rev.* 107, 4331–4365 (2007)
- LUKEY, M. J., ROESSLER, M. M., PARKIN, A., EVANS, R. M., DAVIES, R. A., LENZ, O., FRIEDRICH, B., SARGENT, F., and ARMSTRONG, F. A.: Oxygen-tolerant [NiFe]-hydrogenases: The individual and collective importance of supernumerary cysteines at the proximal Fe-S cluster. *J. Amer. Chem. Soc.* 133, 16881–16892 (2011)
- OGATA, H., KRÄMER, T., WANG, H., SCHILTER, D., PELMENSCHIKOV, V., VAN GASTEL, M., NEESE, F., RAUCHFUSS, T. B., GEE, L. B., SCOTT, A. D., YODA, Y., TANAKA, Y., LUBITZ, W., and CRAMER, S. P.: Hydride bridge in [NiFe]-hydrogenase observed by nuclear resonance vibrational spectroscopy. *Nature Commun.* 6, 7890. doi: 7810.1038/ncomms8890 (2015a)
- OGATA, H., NISHIKAWA, K., and LUBITZ, W.: Hydrogens detected by subatomic resolution protein crystallography in a [NiFe] hydrogenase. *Nature* 520, 571–574 (2015b)
- PANDELIA, M.-E., INFOSSI, P., STEIN, M., GIUDICI-ORTICONI, M.-T., and LUBITZ, W.: Spectroscopic characterization of the key catalytic intermediate Ni-C in the O₂-tolerant [NiFe] hydrogenase I from *Aquifex aeolicus*: Evidence of a weakly bound hydride. *Chem. Commun.* 48, 823–825 (2012)
- PANDELIA, M.-E., NITSCHKE, W., INFOSSI, P., GIUDICI-ORTICONI, M.-T., BILL, E., and LUBITZ, W.: Characterization of a unique [FeS] cluster in the electron transfer chain of the oxygen tolerant [NiFe] hydrogenase from *Aquifex aeolicus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 6097–6102 (2011)
- PIERIK, A. J., SCHMELZ, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., and ALBRACHT, S. P. J.: Characterization of the active site of a hydrogen sensor from *Alcaligenes eutrophus*. *FEBS Lett.* 438, 231–235 (1998)
- RONCAROLI, F., BILL, E., FRIEDRICH, B., LENZ, O., LUBITZ, W., and PANDELIA, M.-E.: Cofactor composition and function of a H₂-sensing regulatory hydrogenase as revealed by Mössbauer and EPR spectroscopy. *Chem. Sci.* 6, 4495–4507 (2015)
- SAGGU, M., ZEBGER, I., LUDWIG, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., HILDEBRANDT, P., and LENDZIAN, F.: Spectroscopic insights into the oxygen-tolerant membrane-associated [NiFe] hydrogenase of *Ralstonia eutropha* H16. *J. Biol. Chem.* 284, 16264–16276 (2009)
- SCHÄFER, C., BOMMER, M., HENNIG, S. E., JEOUNG, J.-H., DOBBEK, H., and LENZ, O.: Structure of an actinobacterial-type [NiFe]-hydrogenase reveals insight into O₂-tolerant H₂ oxidation. *Structure* 24, 285–292 (2016)
- SCHWARTZ, E., FRITSCH, J., and FRIEDRICH, B.: H₂-metabolizing prokaryotes. In: ROSENBERG, E., DELONG, E. F., LORY, S., STACKEBRANDT, E., and THOMPSON, F. (Eds.): *The Prokaryotes. Prokaryotic Physiology and Biochemistry*; pp. 119–199. Berlin, Heidelberg: Springer 2013

- SHOMURA, Y., YOON, K.-S., NISHIHARA, H., and HIGUCHI, Y.: Structural basis for a [4Fe-3S] cluster in the oxygen-tolerant membrane-bound [NiFe]-hydrogenase. *Nature* *479*, 253–257 (2011)
- STEIN, M., and LUBITZ, W.: Relativistic DFT calculation of the reaction cycle intermediates of [NiFe] hydrogenase: A contribution to understanding the enzymatic mechanism. *J. Inorg. Biochem.* *98*, 862–877 (2004)
- VINCENT, K. A., CRACKNELL, J. A., CLARK, J. R., LUDWIG, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Electricity from low-level H₂ in still air – an ultimate test for an oxygen tolerant hydrogenase. *Chem. Commun.* 5033–5035 (2006)
- VINCENT, K. A., CRACKNELL, J. A., LENZ, O., ZEBGER, I., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Electrocatalytic hydrogen oxidation by an enzyme at high carbon monoxide or oxygen levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *102*, 16951–16954 (2005a)
- VINCENT, K. A., PARKIN, A., LENZ, O., ALBRACHT, S. P. J., FONTECILLA-CAMPS, J. C., CAMMACK, R., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Electrochemical definitions of O₂ sensitivity and oxidative inactivation in hydrogenases. *J. Amer. Chem. Soc.* *127*, 18179–18189 (2005b)
- VOLBEDA, A., CHARON, M. H., PIRAS, C., HATCHIKIAN, E. C., FREY, M., and FONTECILLA-CAMPS, J. C.: Crystal-structure of the nickel-iron hydrogenase from *Desulfovibrio gigas*. *Nature* *373*, 580–587 (1995)
- VOLBEDA, A., GARCIN, E., PIRAS, C., LACEY, A. L. DE, FERNÁNDEZ, V. M., HATCHIKIAN, E. C., FREY, M., and FONTECILLA-CAMPS, J. C.: Structure of the [NiFe] hydrogenase active site: Evidence for biologically uncommon Fe ligands. *J. Amer. Chem. Soc.* *118*, 12989–12996 (1996)
- WULFF, P., DAY, C. C., SARGENT, F., and ARMSTRONG, F. A.: How oxygen reacts with oxygen-tolerant respiratory [NiFe]-hydrogenases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *111*, 6606–6611 (2014)
- WHITEHEAD, J. P., GURBIEL, R. J., BAGYINKA, C., HOFFMAN, B. M., and MARONEY, M. J.: The hydrogen binding site in hydrogenase: 35-GHz ENDOR and XAS studies of the Ni-C active form and the Ni-L photoproduct. *J. Amer. Chem. Soc.* *115*, 5629–5635 (1993)

Prof. Dr. Wolfgang LUBITZ
 Max-Planck-Institut für Chemische Energiekonversion
 Stiftstraße 34–36
 45470 Mülheim an der Ruhr
 Bundesrepublik Deutschland
 Tel.: +49 208 3063614
 Fax: +49 208 3063955
 E-Mail: wolfgang.lubitz@cec.mpg.de

Mikroben, Menschen und der Wasserstoff

Oliver LENZ (Berlin)



Mikroben, Menschen und Wasserstoff haben Bärbel FRIEDRICH Zeit ihres Wirkens als Forscherin, aber auch als „Wissenschaftsvermittlerin“ begleitet. Sie hat in Göttingen Biologie studiert und schließlich in der Arbeitsgruppe von Hans-Günter SCHLEGEL ihre Spezialisierung als Mikrobiologin erfahren. Ganz in der Tradition der „Schlegel-Schüler“ beschloss Bärbel FRIEDRICH, der Natur der Wasserstoff oxidierenden Bakterien auf den Grund zu gehen, und hat im Laufe ihrer herausragenden Karriere als Wissenschaftlerin eine Vielzahl von bedeutenden Entdeckungen auf diesem Gebiet gemacht, von denen hier einige erwähnt sein sollen.

Mikroorganismen haben wahrscheinlich schon vor Milliarden von Jahren „gelernt“, molekularen Wasserstoff (H_2) als alternative Energiequelle zu nutzen oder diesen unter bestimmten Bedingungen freizusetzen (SCHWARTZ et al. 2013). Die hierfür notwendigen Enzyme enthalten ausnahmslos Übergangsmetalle und werden Hydrogenasen genannt. Hydrogenasen katalysieren die vollständige Zerlegung von H_2 in jeweils zwei Protonen und Elektronen. Je nach Bedarf spalten diese Enzyme entweder den Wasserstoff in seine Bestandteile oder vereinigen Protonen und Elektronen, woraufhin H_2 frei-

gesetzt wird. Besonders der letztere Prozess ist aus biotechnologischer Hinsicht interessant, da molekularer Wasserstoff als alternativer Energieträger der Zukunft diskutiert wird.

Bärbel FRIEDRICH beschäftigte sich hauptsächlich mit den Hydrogenasen aus einem besonderen Bakterium, das in der Lage ist, aus der Spaltung von H_2 als alleinigem Elektronendonator und O_2 als terminalem Elektronenakzeptor Energie und Elektronen für die Fixierung von CO_2 zu gewinnen (Abb. 1). Die Kopplung der H_2 -Oxidation mit der Reduktion von O_2 hat dem Mikroorganismus die Bezeichnung „Knallgasbakterium“ eingebracht (SCHWARTZ et al. 2013). Dies und die Eigenschaft, den Energie- und Kohlenstoffhaushalt allein mit Gasen zu bestreiten, hat dazu geführt, dass dieser „chemolithoautotrophe“ Organismus Einzug in die Standardwerke der Mikrobiologie fand (MADIGAN und MARTINKO 2013, EITINGER et al. 2014). Häufige Zitationen in der einschlägigen Fachliteratur weckten offensichtlich auch das Interesse der Systematiker, die das Bakterium nach seiner Entdeckung im Jahr 1958 inzwischen viermal umbenannt haben. Aus ursprünglich *Hydrogenomonas eutropha* (1958–1969) wurde *Alcaligenes eutrophus* (1969–1995), *Rals-*

tonia eutropha (1995–2004), *Wautersia eutropha* (03/2004–11/2004) und schließlich *Cupriavidus necator* (seit 11/2004). Die geradezu inflationäre Zunahme der Namensänderungen hat Bärbel FRIEDRICH dazu bewogen, den Namen *Ralstonia eutropha* bis heute in all ihren Veröffentlichungen beizubehalten. Bleibend und unverwechselbar ist die Stammbezeichnung „H16“, eine Tatsache, die Bärbel FRIEDRICH immer wieder hervorhob.

In Vorbereitung ihrer Habilitation, die Bärbel FRIEDRICH 1983 in Göttingen vollendete, wurden von ihr bereits wegweisende Resultate erzielt. So konnte sie erstmals zeigen, dass Nickel für die katalytische Funktion bestimmter Hydrogenasen essentiell ist (FRIEDRICH et al. 1981a, C. G. FRIEDRICH et al. 1982). Die erste Kristallstruktur einer Hydrogenase zeigte erst knapp 15 Jahre später, dass Nickel neben Eisen tatsächlich Bestandteil des katalytischen Zentrums der soge-

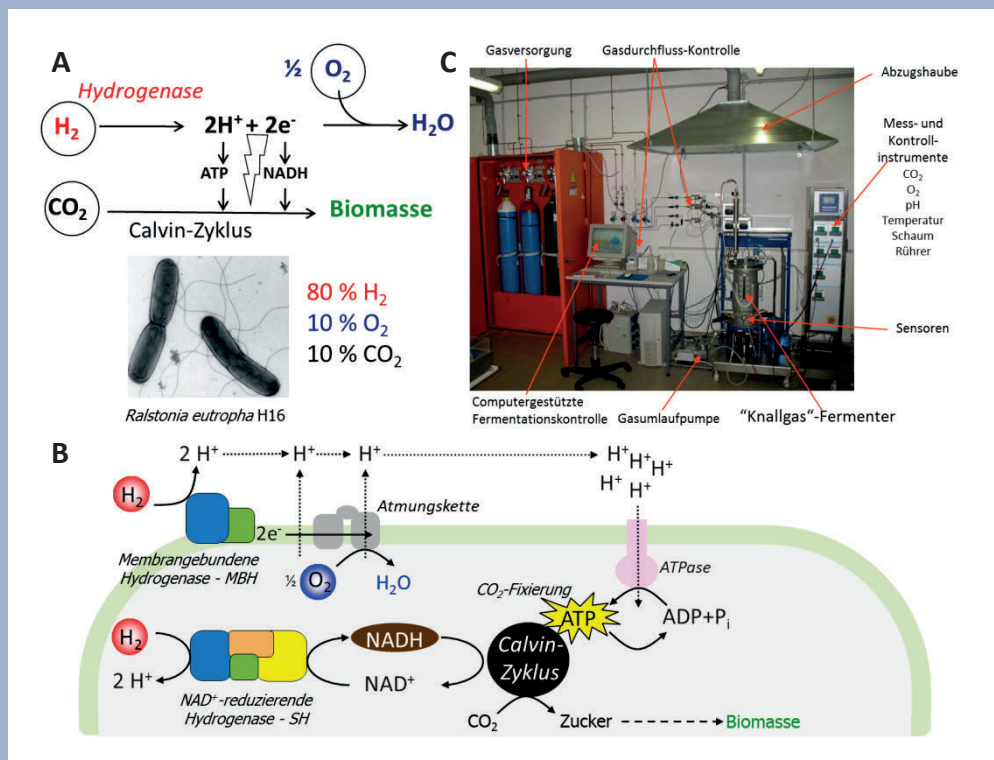


Abb. 1 Lebensweise des von Bärbel FRIEDRICH untersuchten Knallgasbakteriums „*Ralstonia eutropha* H16“. (A) Der Organismus kann seinen Energie- und Kohlenstoffhaushalt allein mit Gasen bestreiten. Aus der Oxidation von H_2 , die durch spezielle Hydrogenasen bewerkstelligt wird, geht chemische Energie (ATP aus aerober Atmung) und Reduktionskraft (NADH) hervor, die zum großen Teil für die Umwandlung von CO_2 in Biomasse verwendet werden. Die elektronenmikroskopische Aufnahme von *R. eutropha* H16 ist MADIGAN und MARTINKO (2013) entnommen. (B) Lokalisation und Funktion der beiden energieliefernden Hydrogenasen, MBH und SH, in der *R. eutropha*-Zelle. (C): Knallgas-Fermenter zur Kultivierung von *R. eutropha* mit explosiven Gasgemischen. Von diesem Gerät existieren weltweit drei Exemplare, eines davon im Berliner Labor von Bärbel FRIEDRICH (Foto).

nannten [NiFe]-Hydrogenasen ist (VOLBEDA et al. 1995). Bärbel FRIEDRICH zeigte ebenfalls, dass die Fähigkeit von *R. eutropha*, Wasserstoff als Energiequelle zu nutzen, eng mit der Präsenz eines Riesenplasmids (Megaplasmid pHG1) in dem Bakterienstamm verbunden ist (FRIEDRICH et al. 1981b). Ihr großes Interesse an der Aufklärung der genetischen Grundlagen für die Wasserstoffoxidation behielt Bärbel FRIEDRICH auch nach ihrer Berufung als C4-Professorin für Mikrobiologie 1984 an die Freie Universität Berlin. Hierbei soll erwähnt werden, dass die Etablierung molekulargenetischer Werkzeuge zur genetischen Modifikation von Nicht-*E.-coli*-Mikroorganismen zur damaligen Zeit keineswegs selbstverständlich war (EBERZ et al. 1986, FRIEDRICH et al. 1986). Durch die Arbeiten von Bärbel FRIEDRICH lässt sich *R. eutropha* inzwischen in nahezu gleicher Weise genetisch verändern wie *E. coli*, was auch in biotechnologischer Hinsicht von großer Bedeutung ist.

Die systematische DNA-Sequenzierung großer Bereiche des Megaplasmids zeigte, dass die beiden energieliefernden Hydrogenasen von *R. eutropha* (Abb. 1B) durch Gene in zwei großen Bereichen (Operons) kodiert werden (TRAN-BETCKE et al. 1990, KORTLÜKE et al. 1992, DERNEDDE et al. 1993). Der Bereich der sogenannten membrangebundenen Hydrogenase (MBH) umfasste dabei sogar 22 Gene mit einem Umfang von etwa 23 000 Basenpaaren. Dabei konnten lediglich drei Gene als Blaupausen für die Synthese der eigentlichen Hydrogenase-Untereinheiten (Abb. 2A) identifiziert werden. Diese Resultate initiierten umfangreiche Untersuchungen zur Funktion der übrigen Gene und deren Regulation im sogenannten MBH-Operon. Hinsichtlich der Biosynthese von Hydrogenasen lieferten sich Bärbel FRIEDRICH und August BÖCK (Ludwig-Maximilians-Universität München) über Jahre hinweg einen kollegialen und gerade dadurch äußerst fruchtbaren Wettstreit, der in

der Identifikation von sechs Proteinen mündete, die in allen [NiFe]-Hydrogenasen generell am Einbau des katalytischen Zentrums beteiligt sind (JACOBI et al. 1992, DERNEDDE et al. 1996). Diese sind verantwortlich für die Insertion der beiden Nickel- und Eisenionen sowie die Synthese der drei ungewöhnlichen Eisenliganden, zwei Cyanide und ein Kohlenstoffmonoxid (Abb. 2B), ohne die die effiziente Spaltung von H₂ durch diese Enzyme nicht möglich wäre (FRITSCH et al. 2013).

Die eingehende Analyse der MBH-Genregion führte auch zur Identifikation von regulatorischen Funktionen (EBERZ und FRIEDRICH 1991). Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Transkription sämtlicher MBH-Gene als auch die der Gene im sogenannten SH-Operon, das für die Synthese der löslichen, NAD⁺-reduzierenden [NiFe]-Hydrogenase verantwortlich ist, von einem klassischen Zwei-Komponenten-System kontrolliert wird. Dieses besteht aus dem „Response“-Regulator HoxA und der zugehörigen Histidin-Protein-Kinase HoxJ. Die Entdeckung dieses Zwei-Komponenten-Systems durch Günter EBERZ aus Bärbel FRIEDRICHs Gruppe fiel in eine Zeit, in der die bakterielle Genregulation eines der Topthemen der Mikrobiologie war, was auch durch die Verleihung des Promotionspreises der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) an Günther EBERZ unterstrichen wurde. Folgerichtig war Bärbel FRIEDRICH von 1994 bis 2000 Sprecherin des von ihr initiierten Schwerpunktprogrammes „Molekulare Analyse von Regulationsnetzwerken in Bakterien“, in dessen Verlauf die Hydrogenase-Genregulation intensiv erforscht wurde. In diese Zeit fiel auch der Wechsel von Bärbel FRIEDRICHs Arbeitsgruppe an die Humboldt-Universität zu Berlin (1996). Eine ungewöhnliche Eigenschaft des Wildtypstammes *R. eutropha* H16 ist, dass die Regulation der Hydrogenasegene unabhängig von der Anwesenheit des Substrats H₂ ist. Stattdessen gehorcht

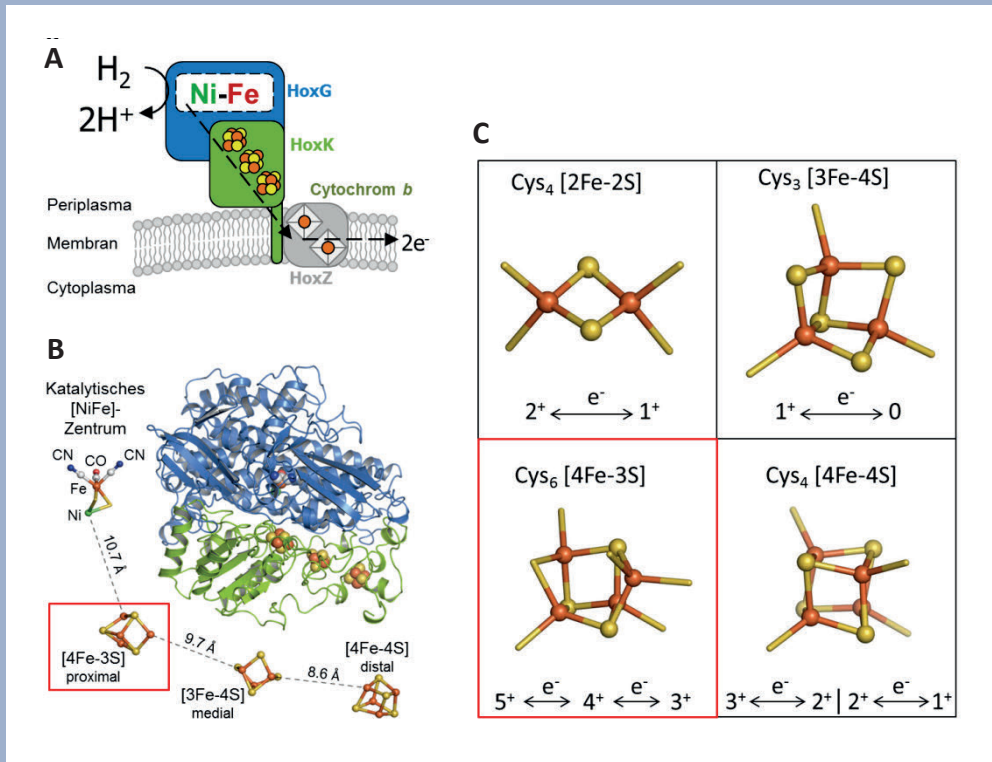


Abb. 2 Struktur und Kofaktoren der membrangebundenen [NiFe]-Hydrogenase aus *R. eutropha* H16. (A) Schematische Darstellung der MBH. Die große Untereinheit (blau) enthält das katalytische [NiFe]-Zentrum und bildet einen stabilen Komplex mit der kleinen Untereinheit, die drei Eisen-Schwefel-Kofaktoren (gelbe und braune Kugeln) enthält. Letztere ist über ein hydrophobes Peptid in der Cytoplasmamembran verankert, wodurch der Kontakt zum primären Elektronenakzeptor, ein Cytochrom *b*, ermöglicht wird. (B) Erste Kristallstruktur einer O₂-toleranten Hydrogenase wie in FRITSCH et al. (2011) veröffentlicht. (B): Ball-Stab-Darstellung (Fe: braun; S: gelb) der heute bekannten Eisen-Schwefel-Kofaktoren, die an der Elektronenweiterleitung beteiligt sind. Der in der MBH vorhandene und von BÄRTEL FRIEDRICH mitentdeckte, rot umrandete [4Fe-3S]-Kofaktor ist dabei der einzige, der unter physiologisch relevanten Bedingungen zwei Elektronen auf einmal lagern und weiterleiten kann. Diese Eigenschaft ist für die O₂-Toleranz der MBH von größter Bedeutung (GORIS et al. 2011, FRIELINGS-DORF et al. 2014).

die Hydrogenasesynthese lediglich einer übergeordneten Kontrolle durch Qualität und Quantität der für das Wachstum angebotenen Kohlenstoff- und Energiequelle, auch „Katabolitrepression“ genannt (C. G. FRIEDRICH et al. 1981). Die Ursache hierfür wurde erst Ende der 1990er Jahre geklärt. Es stellte sich heraus, dass das Gen für die Histidin-Protein-Kinase HoxJ eine Mutation enthält, die es der Kinase unmöglich macht, Signale an den „Response“-Regula-

tor HoxA weiterzugeben. Die Beseitigung dieser Mutation mittels „Genetic Engineering“ führte dann zu einer H₂-Abhängigkeit der Hydrogenase-Genexpression (LENZ und FRIEDRICH 1998). Es blieb jedoch zunächst unklar, ob die Histidin-Protein-Kinase selbst die H₂-Sensierung übernimmt. Einen deutlichen Hinweis erbrachte die Anordnung der regulatorischen Gene im MBH-Operon. Die Gene für den „Response“-Regulator und die Histidin-Protein-Kinase sind nämlich

durch zwei Gene getrennt, die offensichtlich für die Untereinheiten einer weiteren [NiFe]-Hydrogenase kodieren. Genetische und biochemische Analysen ergaben dann, dass diese Hydrogenase tatsächlich für die H₂-Sensierung essentiell ist. So wurde der Name „Regulatorische Hydrogenase“ (RH) geprägt, der wohl immer eng mit dem Wirken von Bärbel FRIEDRICH verbunden bleiben wird (KLEIHUES et al. 2000). Letztendlich erwies sich der katalytische Umsatz von Wasserstoff als das auslösende Signal, das von der regulatorischen Hydrogenase auf die Histidin-Protein-Kinase und von dort aus schlussendlich auf den „Response“-Regulator HoxA übertragen wird. Letzterer aktiviert dann die Transkription der Hydrogenasegene. Bislang scheint die wasserstoffinduzierte Signaltransduktionskaskade das einzige Regulationssystem zu sein, das für die Signalwahrnehmung ein Enzym als sensorische Einheit einsetzt. Es sollte sich herausstellen, dass die regulatorische Hydrogenase besondere Eigenschaften besitzt, die sie von den meisten anderen [NiFe]-Hydrogenasen unterscheidet (siehe unten und den Beitrag von W. LUBITZ in diesem Band).

Die Wiedereinführung der wasserstoffabhängigen Signalweiterleitung warf natürlich die Frage auf, warum die Hydrogenaseregulation im Wildtypstamm *R. eutropha* H16 ihre Empfindlichkeit für H₂ verloren hatte. Eine einfache Erklärung dafür wurde in der H₂-gesteuerten Signalweiterleitung gefunden, die sich nach näherer Untersuchung als sensitiv für Sauerstoff erwies. Diese Beobachtung war unerwartet, da sämtliche in *R. eutropha* vorhandenen Hydrogenasen auch in Gegenwart von O₂ hervorragend funktionieren. Aus ökologischer Sicht macht dies allerdings Sinn, da Wasserstoff in aeroben Biotopen normalerweise in nicht für normale Hydrogenasen verwertbaren Mengen vorkommt. Eine mögliche O₂-Sensitivität wurde jedoch bei der Isolierung des Knallgasbakteriums *R. eutropha* H16 in den 1950er nicht

in Betracht gezogen. So enthielt das hochexplosive Gasgemisch, mit dem die Knallgasbakterien damals aus Gewässerproben angereichert wurden, 65 % H₂, 30 % O₂ und 5 % CO₂ (WILDE 1962). Der hohe Sauerstoffgehalt hatte offensichtlich dazu geführt, dass bei der Anreicherung eine Mutante isoliert wurde, die unter aeroben Bedingungen Hydrogenase produziert, also die Wasserstoffwahrnehmung und damit die Sauerstoffsensitivität verloren hatte.

Die Tatsache, dass die Hydrogenasen in *R. eutropha* H16 auch in Abwesenheit von H₂ und unter aeroben Bedingungen synthetisiert werden, erleichtert sowohl die Anzucht der Zellen als auch die Isolierung der verschiedenen Hydrogenasen des Organismus. Vereinfachte Reinigungsprozeduren mittels Affinitätschromatographie läuteten zur Jahrtausendwende eine neue Ära der Interdisziplinarität in der Arbeitsgruppe von Bärbel FRIEDRICH ein. Die enge Zusammenarbeit mit Simon ALBRACHT (Universität Amsterdam) auf dem Gebiet der Spektroskopie führte zu wichtigen Erkenntnissen zur Struktur und zum Redoxverhalten des aktiven Zentrums der regulatorischen Hydrogenase (BERNHARD et al. 2001) und später auch der löslichen NAD⁺-reduzierenden Hydrogenase (Abb. 2B) (VAN DER LINDEN et al. 2006), was in 13 gemeinsamen Publikationen dokumentiert ist. Einen erheblichen Wissenszuwachs im Verständnis des Katalysemechanismus erfuhr die Hydrogenasenforschung durch Bärbel FRIEDRICHs Teilnahme am von Wolfgang LUBITZ initiierten, äußerst erfolgreichen Sonderforschungsbereich (SFB) „Proteinkofaktor-Interaktionen in biologischen Systemen“ (2000–2009; Reihenfolge der Sprecher: Wolfgang LUBITZ, Dietmar STEHLIK und Robert BITTL). So konnte aufgrund der außergewöhnlichen spektroskopischen Eigenschaften der regulatorischen Hydrogenase zum ersten Mal experimentell belegt werden, dass sich zwischen den Nickel- und Eisen-Ionen im aktiven Zentrum temporär

ein Hydrid(H⁻)-Ligand ausbildet, der zuvor bereits als Intermediat im katalytischen Zyklus postuliert wurde (BRECHT et al. 2003). Dieser Erfolg wurde erst durch die ausgezeichnete Homogenität der Proteinproben und die hochmodernen Verfahren der gepulsten Elektron-Spin-Resonanz-Spektroskopie möglich (siehe Beitrag von W. LUBITZ in diesem Band).

Alle Hydrogenasen aus *R. eutropha* H16 zeichnen die Fähigkeit aus, den katalytischen Umsatz von H₂ auch in Gegenwart atmosphärischer Sauerstoffkonzentrationen zu betreiben (BURGDORF et al. 2005a). Sie gelten weltweit als Prototypen der sogenannten sauerstofftoleranten [NiFe]-Hydrogenasen (LUBITZ et al. 2014). Im Sonderforschungsbereich wurden mit Hilfe von molekularbiologischen, biochemischen und biophysikalischen Methoden die Grundlagen für das Verständnis der nicht weit verbreiteten Eigenschaft der Sauerstofftoleranz gelegt (BUHRKE et al. 2005, BURGDORF et al. 2005b, SAGGU et al. 2009). Hervorzuheben ist dabei die Vielzahl von spektroskopischen Techniken, die zum Einsatz kamen und im Berliner Wissenschaftsumfeld in besonders hoher Dichte vorhanden sind. Besonders zu erwähnen sind hierbei die Infrarot-Spektroskopie (mit Peter HILDEBRANDT, Technische Universität [TU] Berlin), die EPR-Spektroskopie (mit Wolfgang LUBITZ, damals TU Berlin, jetzt Max-Planck-Institut für chemische Energiekonversion, Mülheim; Friedhelm LENDZIAN, TU Berlin; Robert BITTL, Freie Universität [FU] Berlin) sowie die Röntgen-Absorptionsspektroskopie (mit Michael HAUMANN und Holger DAU, beide FU Berlin). Es ist hervorzuheben, dass es Bärbel FRIEDRICH in vorbildlicher Weise verstanden hat, eine fruchtbare Kommunikation zwischen den Kooperationspartnern verschiedenster Disziplinen zu bewerkstelligen und die Resultate schließlich so zu kanalisieren, dass die interdisziplinäre Zusammenarbeit regelmäßig in sehr guten Publikationen mündete.

Während einer der Forschungsschwerpunkte von Bärbel FRIEDRICH sich in Richtung Proteinbiochemie bewegte, blieb sie auch weiterhin der Molekularbiologie und Genetik treu. Im Rahmen dreier, von 2004 bis 2013 aufeinander folgender BMBF-Forschungsnetzwerke mit den Namen GenoMik, GenoMik-Plus sowie GenoMik-Transfer – in letzterem war Bärbel FRIEDRICH Cluster-Koordinatorin – wurde die „Omics“-Forschung an industriell interessanten Mikroorganismen vorangetrieben. Herausragende Ergebnisse waren 2003 die Entschlüsselung der DNA-Sequenz des 450 Kilobasenpaare umfassenden Megaplasmids pHG1 aus *R. eutropha* H16, das die Gene für die Synthese sämtlicher Hydrogenasen des Knallgasbakteriums trägt, und drei Jahre später die Veröffentlichung des gesamten Genoms mit 7,42 Millionen Basenpaaren in der renommierten Zeitschrift *Nature Biotechnology* (POHLMANN et al. 2006, siehe dazu Beitrag von G. GOTTSCHALK). Mit dieser Publikation wurde eindrucksvoll an die vergangenen Jahre von *R. eutropha* als industriell verwendeter Produzent von Bioplastik erinnert. Das Genom diente später dann als Fundament für Proteomics-Studien, die erstmals die Änderungen im Proteingehalt lebender *R. eutropha*-Zellen in Abhängigkeit verschiedenster Wachstumsbedingungen beschreiben (SCHWARTZ et al. 2009, KOHLMANN et al. 2014, siehe dazu Beitrag von M. HECKER in diesem Band).

Besonders die Genomsequenz war wichtig für die Verwendbarkeit von *R. eutropha* H16 für die biotechnologische Anwendung. Auch die Verfügbarkeit größerer Mengen gereinigter Hydrogenasen, die in Gegenwart von Sauerstoff funktionieren, brachte anwendungsorientierte Kooperationen auf die Tagesordnung. Besonders hervorzuheben ist hierbei die langjährige Zusammenarbeit mit Fraser ARMSTRONG und Kylie VINCENT (*University of Oxford*), die mit der Elektrochemie, genauer gesagt der Protein-

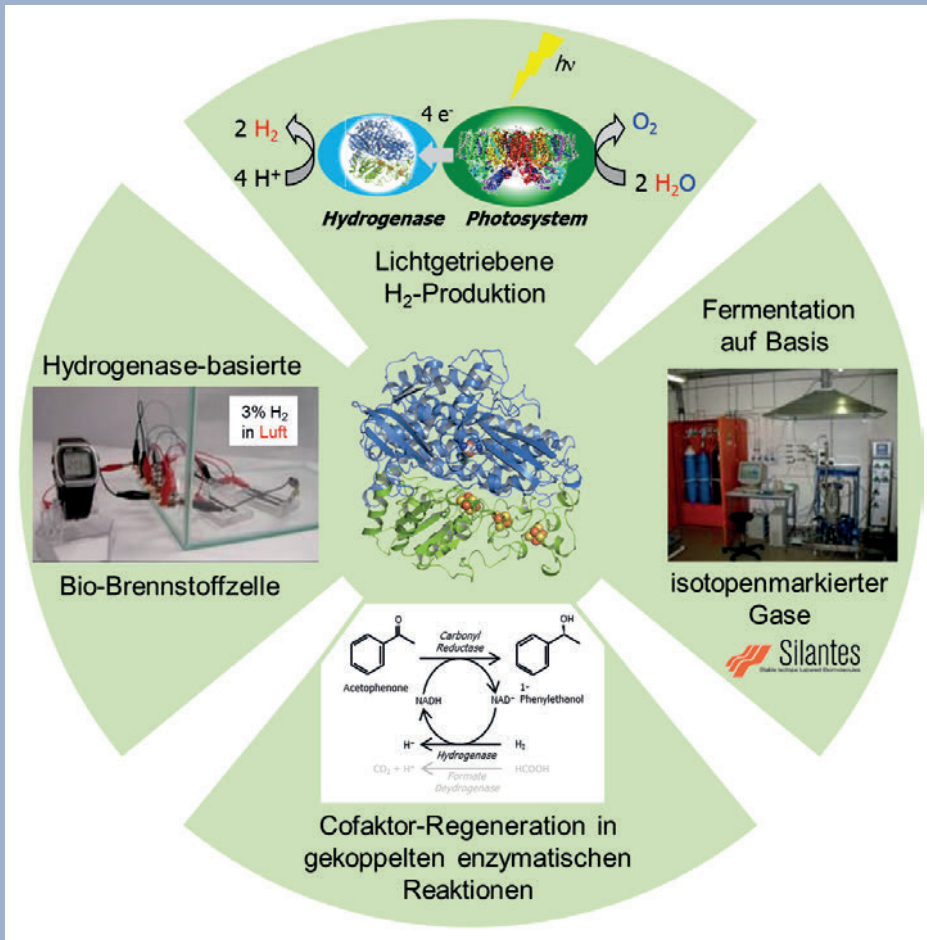


Abb. 3 Biotechnologische Anwendungen für O₂-tolerante [NiFe]-Hydrogenasen, zu denen Bärbel FRIEDRICHS Forschung in erheblichem Maße beigetragen hat. Die kommerzielle Verwendung von *R. eutropha* H16 für die Herstellung isotope markierter (²H, ¹³C, ¹⁵N) Verbindungen erfolgt zurzeit durch die Firma Silantes.

Film-Voltametrie, eine neue Methode in der Hydrogenaseforschung etablierten. Dieses Verfahren, das sich u. a. durch den geringen Probenverbrauch auszeichnet, hat sich als äußerst effektiv für Untersuchungen zum Katalysemechanismus von Hydrogenasen erwiesen. Besonders die inhibitorische Wirkung von Gasen wie CO und O₂ auf den Wasserstoffumsatz von auf leitenden Grafitoberflächen immobilisierten Hydrogenaseproteinen wurde genauestens unter die Lupe

genommen (VINCENT et al. 2005). Bärbel FRIEDRICH, Kylie VINCENT und Fraser ARMSTRONG untersuchten zunächst die MBH aus *R. eutropha* H16 mit Hilfe der Protein-Film-Voltametrie. Auf der Basis der Resultate wurde erstmals eine präzise Definition der O₂-Toleranz von Hydrogenasen abgegeben (CRACKNELL et al. 2009). Diese besagt, dass O₂-tolerante Hydrogenasen in der Lage sind, die H₂-Oxidation nachhaltig auch in Gegenwart von O₂ zu betreiben. Diese Beobach-

tungen waren insofern bemerkenswert, als dass bislang nahezu alle näher untersuchten Hydrogenasen durch O_2 inaktiviert wurden. Auf der Basis dieser Resultate wurde in einer engen Zusammenarbeit zwischen Bärbel FRIEDRICH und Fraser ARMSTRONG eine neuartige biologische Brennstoffzelle konstruiert, deren Funktion auf enzymbeschichteten Elektroden beruht (Abb. 3) (VINCENT et al. 2005, 2006). Eine Hydrogenase-beschichtete Anode liefert dabei Elektronen und Protonen aus der Wasserstoffoxidation. Die Produkte werden wiederum vom Enzym Laccase, das auf der Kathode immobilisiert wurde, mit Sauerstoff vereinigt und zu Wasser umgewandelt. Die Funktion der biologischen Brennstoffzelle basiert also auf den gleichen Reaktionen, die auch in klassischen, platinbasierten Brennstoffzellen ablaufen. Aufgrund der beispiellosen Spezifität der Enzyme, ist es jedoch nicht notwendig, Anode und Kathode aufwändig räumlich zu trennen. Die so konstruierte Brennstoffzelle produzierte Strom, wenngleich nur in geringer Menge, in einer Atmosphäre aus Luft, die lediglich mit 3 % Wasserstoff angereichert war.

Ein weiteres, anwendungstechnisch relevantes Resultat der Kooperation zwischen Bärbel FRIEDRICH und Fraser ARMSTRONG war, dass O_2 -tolerante Hydrogenasen auch Wasserstoffgas in Gegenwart von O_2 produzieren können (GOLDET et al. 2008). Diese Beobachtung ist besonders relevant für die lang ersehnte, direkte Kopplung der aeroben Photosynthese mit der effizienten Produktion von H_2 durch eine Hydrogenase, die nicht durch O_2 inhibiert wird (Abb. 3). Im Rahmen des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekts „Bio- H_2 “ und dessen Folgeprogramms „ H_2 -Designzellen“ (Sprecher 2005–2012: Matthias RÖGNER, Ruhr-Universität Bochum) sowie des europaweiten Verbundprojekts „Solar- H_2 “ (Sprecher: Stenbjörn STYRING, *Uppsala University*) wurde dann tatsächlich ein wichtiges Teilziel

dieses Traumes erreicht. In Kooperation mit Joachim HEBERLE (FU Berlin) und Matthias RÖGNER konstruierte Bärbel FRIEDRICHS Forscherteam ein komplexes Hybridprotein, das aus dem Photosystem 1, isoliert aus dem Cyanobakterium *Synechocystis*, sowie einer O_2 -toleranten [NiFe]-Hydrogenase aus *R. eutropha* besteht (KRASSEN et al. 2009, SCHWARZE et al. 2010). Die Herausforderung hierbei lag bei der effizienten Kopplung der Elektronentransportwege beider Enzyme. Dies wurde durch rationales Design und Protein-Engineering gelöst. Das resultierende Hybridprotein produzierte *in vitro* tatsächlich Wasserstoff und das ausschließlich, wenn Licht zugegen war (KRASSEN et al. 2009). Eine der größten Herausforderungen der Zukunft wird es sein, die effiziente Kopplung von Photosynthese und H_2 -Produktion in lebenden, zellulären Systemen zu etablieren (FRIEDRICH et al. 2011).

Die erfolgreichen Arbeiten von Bärbel FRIEDRICH in der Grundlagenforschung sowie die Entwicklung von biotechnologischen Anwendungen für O_2 -tolerante Hydrogenasen ist durch ihre Teilnahme als Gruppenleiterin im vom Bund geförderten Exzellenzcluster „Unifying Concepts in Catalysis“ (von 2007 bis zu ihrer Emeritierung im März 2013) in besonderem Maße sichtbar geworden. Man kann ohne Umschweife sagen, dass Bärbel FRIEDRICHS Gruppe eine zentrale Rolle am Erfolg eines der größten Exzellenzcluster in Deutschland gespielt hat. Das Verständnis der molekularen Grundlagen der O_2 -Toleranz einiger [NiFe]-Hydrogenasen stellte eine der primären Fragestellungen dar. Auch hier trug wieder die Interdisziplinarität – diesmal der am Exzellenzcluster beteiligten Gruppen – wesentlich zum Erkenntnisgewinn bei. Die Studien gipfelten in einer Serie von drei Artikeln in den renommierten Zeitschriften *Nature* und *Nature Chemical Biology*, die erstmals detailliert die essentielle Funktion eines neuartigen Eisen-Schwefel-Kofaktors

für die O₂-Toleranz beschrieben (Abb. 2B, C) (FRITSCH et al. 2011, GORIS et al. 2011, FRIELINGS DORF et al. 2014). Neben der ersten Kristallstruktur einer O₂-toleranten [NiFe]-Hydrogenase (Abb. 2B), die einen Einblick in die atomare Architektur u. a. dieses neuen Kofaktors gewährte, wurden auch mechanistische Informationen gewonnen, die ein klares Indiz dafür gaben, dass der sonst inhibitorische Sauerstoff durch das Enzym selbst mittels Katalyse unschädlich gemacht wird. Für die kontinuierliche und vollständige Reduktion des Sauerstoffs zu unschädlichem Wasser werden in kürzester

Zeit mehrere Elektronen benötigt, die u. a. durch den neuen Eisen-Schwefel-Kofaktor in ausreichender Menge und Nähe zum katalytischen Zentrum zur Verfügung gestellt werden (FRITSCH et al. 2013). Die Entdeckung eines solchen Kofaktors (Abb. 2C) sowie die Entschlüsselung seiner Funktion ist auch für Forscher definitiv nichts Alltägliches!

Bärbel FRIEDRICHs wesentliche Beiträge zum molekularen Verständnis von Wasserstoff-umsetzenden Mikroorganismen und deren Enzymen sind die Früchte ihrer Gabe, Menschen für die Forschung zu begeistern. Das gilt sowohl für die Mitglieder ihrer Ar-



Abb. 4 Mikroben, Menschen und der Wasserstoff. Dargestellt sind ehemalige Mitglieder (nicht vollständig) der Arbeitsgruppe von Bärbel FRIEDRICH aus ihrer Berliner Zeit (1984–2015). Das Bild in der Mitte zeigt Bärbel FRIEDRICH mit zwei guten Kollegen und Freunden, Marceita DARENSBOURG (*Texas University*) und Fraser ARMSTRONG (*University of Oxford*), auf der Internationalen Hydrogenase-Konferenz 2005 in Breckridge, Colorado.

beitsgruppe (Abb. 4), als auch für ihre Kooperationspartner und die Zuhörer ihrer zahlreichen Vorträge und Seminare. Ihre Fähigkeit, die Wissenschaft voranzutreiben und zu vermitteln, hat sie in besonders gewinnbringender Form umgesetzt. Somit hat Bärbel FRIEDRICH vor allem die deutsche, aber auch internationale Wissenschaftspolitik durch ihre verschiedenen, meist ehrenamtli-

chen Ämter entscheidend mitgeprägt (siehe Beitrag von J. HACKER). Diesen nicht immer einfachen Spagat zwischen Forschung und Wissenschaftsadministration hat Bärbel FRIEDRICH in brillanter Art und Weise mit höchster Effektivität gemeistert.

Bärbel FRIEDRICH ist ein wunderbarer Mensch und eine herausragende Wissenschaftlerin!

Literatur

- BERNHARD, M., BUHRKE, T., BLEIJLEVENS, B., DE LACEY, A. L., FERNANDEZ, V. M., ALBRACHT, S. P., and FRIEDRICH, B.: The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha*. Biochemical characteristics, spectroscopic properties, and its interaction with a histidine protein kinase. *J. Biol. Chem.* 276, 15592–15597 (2001)
- BRECHT, M., VAN GASTEL, M., BUHRKE, T., FRIEDRICH, B., and LUBITZ, W.: Direct detection of a hydrogen ligand in the [NiFe] center of the regulatory H₂-sensing hydrogenase from *Ralstonia eutropha* in its reduced state by HYSCORE and ENDOR spectroscopy. *J. Amer. Chem. Soc.* 125, 13075–13083 (2003)
- BUHRKE, T., LENZ, O., KRAUSS, N., and FRIEDRICH, B.: Oxygen tolerance of the H₂-sensing [NiFe] hydrogenase from *Ralstonia eutropha* H16 is based on limited access of oxygen to the active site. *J. Biol. Chem.* 280, 23791–23796 (2005)
- BURGDORF, T., LENZ, O., BUHRKE, T., VAN DER LINDEN, E., JONES, A. K., ALBRACHT, S. P., and FRIEDRICH, B.: [NiFe]-hydrogenases of *Ralstonia eutropha* H16: modular enzymes for oxygen-tolerant biological hydrogen oxidation. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 10, 181–196 (2005a)
- BURGDORF, T., LÖSCHER, S., LIEBISCH, P., VAN DER LINDEN, E., GALANDER, M., LENDZIAN, F., MEYER-KLAUCKE, W., ALBRACHT, S. P., FRIEDRICH, B., DAU, H., and HAUMANN, M.: Structural and oxidation-state changes at its nonstandard Ni-Fe site during activation of the NAD-reducing hydrogenase from *Ralstonia eutropha* detected by X-ray absorption, EPR, and FTIR spectroscopy. *J. Amer. Chem. Soc.* 127, 576–592 (2005b)
- CRACKNELL, J. A., WAIT, A. F., LENZ, O., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: A kinetic and thermodynamic understanding of O₂ tolerance in [NiFe]-hydrogenases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 20681–20686 (2009)
- DERNEDDE, J., EITINGER, M., and FRIEDRICH, B.: Analysis of a pleiotropic gene region involved in formation of catalytically active hydrogenases in *Alcaligenes eutrophus* H16. *Arch. Microbiol.* 159, 545–553 (1993)
- DERNEDDE, J., EITINGER, T., PATENGE, N., and FRIEDRICH, B.: *hyp* gene products in *Alcaligenes eutrophus* are part of a hydrogenase-maturation system. *Eur. J. Biochem.* 235, 351–358 (1996)
- EBERZ, G., and FRIEDRICH, B.: Three trans-acting regulatory functions control hydrogenase synthesis in *Alcaligenes eutrophus*. *J. Bacteriol.*, 173, 1845–1854 (1991)
- EBERZ, G., HOGREFE, C., KORTLÜKE, C., KAMIENSKI, A., and FRIEDRICH, B.: Molecular cloning of structural and regulatory hydrogenase (*hox*) genes of *Alcaligenes eutrophus* H16. *J. Bacteriol.* 168, 636–641 (1986)
- EITINGER, T., FUCHS, G., und SCHLEGEL, H. G.: Allgemeine Mikrobiologie. Stuttgart u. a.: Thieme 2014
- FRIEDRICH, B., FRITSCH, J., and LENZ, O.: Oxygen-tolerant hydrogenases in hydrogen-based technologies. *Curr. Opin. Biotechnol.* 22, 358–364 (2011)
- FRIEDRICH, B., HEINE, E., FINCK, A., and FRIEDRICH, C. G.: Nickel requirement for active hydrogenase formation in *Alcaligenes eutrophus*. *J. Bacteriol.* 145, 1144–1149 (1981a)
- FRIEDRICH, B., HOGREFE, C., and SCHLEGEL, H. G.: Naturally occurring genetic transfer of hydrogen-oxidizing ability between strains of *Alcaligenes eutrophus*. *J. Bacteriol.* 147, 198–205 (1981b)
- FRIEDRICH, B., KORTLÜKE, C., HOGREFE, C., EBERZ, G., SILBER, B., and WARRELMANN, J.: Genetics of hydrogenase from aerobic lithoautotrophic bacteria. *Biochimie* 68, 133–145 (1986)
- FRIEDRICH, C. G., FRIEDRICH, B., and BOWIEN, B.: Formation of enzymes of autotrophic metabolism during heterotrophic growth of *Alcaligenes eutrophus*. *J. Gen. Microbiol.* 122, 69–78 (1981)
- FRIEDRICH, C. G., SCHNEIDER, K., and FRIEDRICH, B.: Nickel in the catalytically active hydrogenase of *Alcaligenes eutrophus*. *J. Bacteriol.* 152, 42–48 (1982)
- FRIELINGS DORF, S., FRITSCH, J., SCHMIDT, A., HAMMER, M., LÖWENSTEIN, J., SIEBERT, E., PELMENSCHIKOV, V., JAENICKE, T., KALMS, J., RIPPERS, Y., LENDZIAN, F., ZEBGER, I., TEUTLOFF, C., KAUPP, M., BITTL,

- R., HILDEBRANDT, P., FRIEDRICH, B., LENZ, O., and SCHEERER, P.: Reversible [4Fe-3S] cluster morphing in an O₂-tolerant [NiFe] hydrogenase. *Nature Chem. Biol.* *10*, 378–385 (2014)
- FRICTSCH, J., LENZ, O., and FRIEDRICH, B.: Structure, function and biosynthesis of O₂-tolerant hydrogenases. *Nature Rev. Microbiol.* *11*, 106–114 (2013)
- FRICTSCH, J., SCHEERER, P., FRIELINGS DORF, S., KROSC HINSKY, S., FRIEDRICH, B., LENZ, O., and SPAHN, C. M.: The crystal structure of an oxygen-tolerant hydrogenase uncovers a novel iron-sulphur centre. *Nature* *479*, 249–252 (2011)
- GOLDET, G., WAIT, A. F., CRACKNELL, J. A., VINCENT, K. A., LUDWIG, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Hydrogen production under aerobic conditions by membrane-bound hydrogenases from *Ralstonia species*. *J. Amer. Chem. Soc.* *130*, 11106–11113 (2008)
- GORIS, T., SAGGU, M., FRICTSCH, J., HEIDARY, N., STEIN, M., ZEBGER, I., LENDZIAN, F., ARMSTRONG, F. A., FRIEDRICH, B., and LENZ, O.: A unique iron-sulfur cluster is crucial for oxygen tolerance of a [NiFe]-hydrogenase. *Nature Chem. Biol.* *7*, 310–318 (2011)
- GOTTSCHALK, G.: Mikrobiologie im Wandel. *Nova Acta Leopoldina NF Suppl.* *32*, 11–22 (2016)
- HACKER, J.: Laudatio zu Ehren von Frau Professor Dr. Bärbel Friedrich anlässlich ihres 70. Geburtstages. *Nova Acta Leopoldina NF Suppl.* *32*, 7–10 (2016)
- HECKER, M.: Vom Genom über das Proteom zum Verständnis des Lebens der Bakterien. *Nova Acta Leopoldina NF Suppl.* *32*, 23–34 (2016)
- JACOBI, A., ROSSMANN, R., and BÖCK, A.: The *hyp* operon gene products are required for the maturation of catalytically active hydrogenase isoenzymes in *Escherichia coli*. *Arch. Microbiol.* *158*, 444–451 (1992)
- KLEIHUES, L., LENZ, O., BERNHARD, M., BUHRKE, T., and FRIEDRICH, B.: The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha* is a member of the subclass of regulatory [NiFe] hydrogenases. *J. Bacteriol.* *182*, 2716–2724 (2000)
- KOHLMANN, Y., POHLMANN, A., SCHWARTZ, E., ZÜHLKE, D., OTTO, A., ALBRECHT, D., GRIMMLER, C., EHRENREICH, A., VOIGT, B., BECHER, D., HECKER, M., FRIEDRICH, B., and CRAMM, R.: Coping with anoxia: a comprehensive proteomic and transcriptomic survey of denitrification. *J. Proteome Res.* *13*, 4325–4338 (2014)
- KORTLÜKE, C., HORSTMANN, K., SCHWARTZ, E., ROHDE, M., BINSACK, R., and FRIEDRICH, B.: A gene complex coding for the membrane-bound hydrogenase of *Alcaligenes eutrophi* H16. *J. Bacteriol.* *174*, 6277–6289 (1992)
- KRASSEN, H., SCHWARZE, A., FRIEDRICH, B., ATAKA, K., LENZ, O., and HEBERLE, J.: Photosynthetic hydrogen production by a hybrid complex of photosystem I and [NiFe]-hydrogenase. *ACS Nano* *3*, 4055–4061 (2009)
- LENZ, O., and FRIEDRICH, B.: A novel multicomponent regulatory system mediates H₂ sensing in *Alcaligenes eutrophi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *95*, 12474–12479 (1998)
- LUBITZ, W.: Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Energiekonversion: Mikrobiologie und Biophysikalische Chemie. *Nova Acta Leopoldina NF Suppl.* *32*, 39–48 (2016)
- LUBITZ, W., OGATA, H., RÜDIGER, O., and REIJERSE, E.: Hydrogenases. *Chem. Rev.* *114*, 4081–4148 (2014)
- MADIGAN, M. T., and MARTINKO, J. M.: Brock Mikrobiologie. München: Pearson Studium ein Imprint von Pearson Deutschland 2013
- POHLMANN, A., FRICKE, W. F., REINECKE, F., KUSIAN, B., LIESEGANG, H., CRAMM, R., EITINGER, T., EWERING, C., PÖTTER, M., SCHWARTZ, E., STRITTMATTER, A., VOSS, I., GOTTSCHALK, G., STEINBÜCHEL, A., FRIEDRICH, B., and BOWIEN, B.: Genome sequence of the bioplastic-producing “Knallgas” bacterium *Ralstonia eutropha* H16. *Nature Biotechnol.* *24*, 1257–1262 (2006)
- SAGGU, M., ZEBGER, I., LUDWIG, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., HILDEBRANDT, P., and LENDZIAN, F.: Spectroscopic insights into the oxygen-tolerant membrane-associated [NiFe] hydrogenase of *Ralstonia eutropha* H16. *J. Biol. Chem.* *284*, 16264–16276 (2009)
- SCHWARTZ, E., FRICTSCH, J., and FRIEDRICH, B.: In: ROSENBERG, E., DELONG, E. F., LORY, S., STACKEBRANDT, E., and THOMPSON, F. (Eds.): *The Prokaryotes*; pp. 119–199. Berlin, Heidelberg: Springer 2013
- SCHWARTZ, E., VOIGT, B., ZÜHLKE, D., POHLMANN, A., LENZ, O., ALBRECHT, D., SCHWARZE, A., KOHLMANN, Y., KRAUSE, C., HECKER, M., and FRIEDRICH, B.: A proteomic view of the facultatively chemolithoautotrophic lifestyle of *Ralstonia eutropha* H16. *Proteomics* *9*, 5132–5142 (2009)
- SCHWARZE, A., KOPCZAK, M. J., RÖGNER, M., and LENZ, O.: Requirements for construction of a functional hybrid complex of photosystem I and [NiFe]-hydrogenase. *Appl. Environ. Microbiol.* *76*, 2641–2651 (2010)
- TRAN-BETCKE, A., WARNECKE, U., BÖCKER, C., ZABOROSCH, C., and FRIEDRICH, B.: Cloning and nucleotide sequences of the genes for the subunits of NAD-reducing hydrogenase of *Alcaligenes eutrophi* H16. *J. Bacteriol.* *172*, 2920–2929 (1990)
- VAN DER LINDEN, E., BURGDORF, T., LACEY, A. L. DE, BUHRKE, T., SCHOLTE, M., FERNANDEZ, V. M., FRIEDRICH, B., and ALBRACHT, S. P.: An improved purification procedure for the soluble [NiFe]-hydrogenase of *Ralstonia eutropha*: new insights into its (in)stability and spectroscopic properties. *J. Biol. Inorg. Chem.* *11*, 247–260 (2006)
- VINCENT, K. A., CRACKNELL, J. A., LENZ, O., ZEBGER, I., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Electrocatalytic hydrogen oxidation by an enzyme at high

- carbon monoxide or oxygen levels. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 16951–16954 (2005)
- VINCENT, K. A., CRACKNELL, J. A., CLARK, J. R., LUDWIG, M., LENZ, O., FRIEDRICH, B., and ARMSTRONG, F. A.: Electricity from low-level H₂ in still air – an ultimate test for an oxygen tolerant hydrogenase. Chem. Comm. (Camb.) 2006, 5033–5035 (2006)
- VOLBEDA, A., CHARON, M. H., PIRAS, C., HATCHIKIAN, E. C., FREY, M., and FONTECILLA-CAMPS, J. C.: Crystal structure of the nickel-iron hydrogenase from *Desulfovibrio gigas*. Nature 373, 580–587 (1995)
- WILDE, E.: Untersuchungen über Wachstum und Speicherstoffsynthese von *Hydrogenomonas*. Archiv. Mikrobiol. 43, 109–137 (1962)

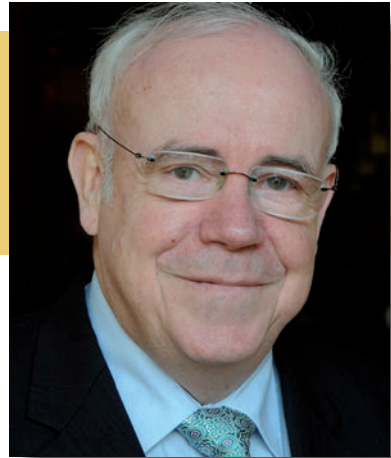
Dr. Oliver LENZ
Technische Universität Berlin
Institut für Chemie/Biophysikalische Chemie
Straße des 17. Juni 135
10623 Berlin
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 30 31425650
Fax: +49 30 31421122
E-Mail: oliver.lenz@tu-berlin.de



Altpräsident Benno PARTHIER und Ernst-Ludwig WINNACKER

Moderne Genomtechnologien als leopoldinische Liebeserklärung

Ernst-Ludwig WINNACKER ML (München)



Mit dem Stichwort „Liebeserklärung“ habe ich mich auf dünnstes Eis begeben, durchaus bewusst. Wahrscheinlich gibt es so viele Liebeserklärungen, wie es Menschen auf diesem Globus gibt, die meisten davon vermutlich wenig spektakulär. Einige wenige jedoch vermögen durchaus Standards zu setzen, wie GOETHES Gedicht *Willkommen und Abschied* oder Rudyard KIPLINGS *The Road to Mandalay*. „Es schlug mein Herz, geschwind zu Pferde! Es war getan, fast eh gedacht“ – Etwa zwei Stunden brauchte damals ein Reiter von Strassburg nach Seesenheim, was doch einigen Unternehmungsgeist erforderte. Aber er wurde belohnt:

„In deinen Küssen welche Wonne!
In deinem Auge welcher Schmerz!
Ich ging, du standst und sahst zur Erde,
und sahst mir nach mit nassem Blick:
Und doch, welch Glück, geliebt zu werden,
Und lieben, Götter, welch ein Glück.“

Rudyard KIPLING muss eine ähnliche Welt der Gefühle durchlaufen haben, als er das Gedicht *The Road to Mandalay* zu Papier brachte:

„By the old Moulmein Pagoda, lookin’ lazy at the sea,
There’s a Burma girl a-settin’, and I know she thinks
o’ me;
For the wind is in the palm-trees, and the Temple-bells
they say:
‘Come you back, you British soldier; come you back to
Mandalay!’”

Es handelt von einem Soldaten des britischen Raji, dessen Träume von einem burmesischen Mädchen aus Mandalay beherrscht sind, der alten Hauptstadt von Burma, 700 km stromaufwärts von Rangoon, aber mehr noch von der Sehnsucht nach einer Welt ohne den britischen „drizzle“, womit er nicht nur das Wetter meint, sondern auch das Korsett der Vorschriften und Konventionen im alten England.

Womit könnte man Bärbel FRIEDRICH beeindrucken? Mit Gedichten, gegen diese Konkurrenz? Leider habe ich in diesen Dingen nicht beliebig viel Erfahrung. Dennoch ist mir natürlich das Phänomen des „survival of the fittest“ nicht unbekannt. Also muss ich mir Mühe geben. Das soll so geschehen, dass ich Bärbel FRIEDRICH und ihre heutigen Zuhörer mit einer Lobrede auf die Grundlagenforschung zu begeistern versuche.

Ich werde bei der Molekularbiologie bleiben, wie der Titel suggeriert, denn dort gibt es eine Reihe von „zerstörerischen Innovationen“, die diese in gänzlich unerwarteter Weise vorangebracht haben. Vor gut siebzig Jahren, genauer gesagt, ein Jahr vor Bärbel FRIEDRICH, hatte Oswald AVERY gerade die DNA als Träger biologischer Information entdeckt. In den Kriegswirren geriet diese

bahnbrechende Entdeckung allerdings in Vergessenheit, zumal in Deutschland, wo zusätzlich der Horror der Nationalsozialisten den Wissenschaften einen Todesstoß versetzt hatte, vielleicht nicht ganz, aber doch weitestgehend. Erwin SCHRÖDINGER verfasste seine berühmte Antwort auf die Frage *Was ist Leben?* in Dublin, im Jahre 1944, wohin er vor den Nazis fliehen musste. Diese Schrift war der Ausgangspunkt der Molekularbiologie, sprach er doch damals bereits von „Chromosomen Molekülen“, von aperiodischen Festkörpern, wie er sie nannte, die für ihn die höchste bekannte Ordnung in der Natur repräsentierten, da sie die Fähigkeiten hätten, sich selbst zu erhalten und zu vermehren. Obwohl SCHRÖDINGER es nicht so formulierte, war es die Eigenschaft, Informationsträger zu sein, die ihn an den „Chromosomen Molekülen“ über die Maßen interessierte, und uns, bis heute.

Alles Weitere ist Geschichte, die Aufklärung der Struktur der DNA, die Entschlüsselung des genetischen Codes und der Ablese- bzw. ihrer Vermehrungsmechanismen. Mit der Entwicklung der alten Gentechnik Ende der 1960er Jahre wurde es möglich, Gene zu isolieren und diese in biotechnologischen Verfahren einzusetzen, Stichworte: Insulin, Faktor VIII, Antikörper, technische Enzyme und vieles andere mehr.

Ein neues Zeitalter bahnte sich an, als es gelang, die Schrift der DNA zu lesen, und sich daher vorstellen zu können, dereinst auch das ganze menschliche Genom lesen zu können. Der Gedanke, dieses Projekt anzugehen, wurde 1986 erstmals formuliert, und dann bis ins Jahr 2000 in die Tat umgesetzt. So sehr dies damals gefeiert wurde, so wenig war zu jener Zeit klar, wie ungeahnt schnell sich die Lesegeschwindigkeit vergrößern und sich die Kosten verringern würden. Was im Jahr 2000

drei Milliarden Dollar gekostet hat und gut 15 Jahre dauerte, ist heute in wenigen Minuten und zu Preisen von unter 1000 USD pro Genom zu haben. Während vielerorts bei uns noch über den Datenschutz gewerweift wird, werden an amerikanischen Forschungskrankenhäusern bereits die Genome von allen in den Notfallstationen ankommenden Patienten automatisch sequenziert.

Die Situation ist derart fortgeschritten, dass es heute nicht mehr um Kosten geht, sondern darum, wie viele Genome sequenziert werden. Diese Zahl verdoppelt sich derzeit alle acht Monate, sodass Ende 2017 mindestens 20 Millionen menschliche Genome sequenziert sein werden. Für das Jahr 2025, in dem wir Bärbel FRIEDRICHS 80. Geburtstag feiern werden, schwanken die Schätzungen zwischen 100 Millionen und zwei Milliarden menschlichen Genomen, also 25 % der Weltbevölkerung. Das scheint nicht unrealistisch, wenn man an die neuen Technologien von *Pacific Biosciences* und *Oxford Nanopore* denkt, die die Analyse ganzer menschlicher Chromosomen auf einmal und in einzelnen Zellen erlauben, und damit bereits heute eine kaum vorstellbare Sequenzvariabilität offenbaren, besonders in Krebszellen, die die Sequenzierung der Genome von tausenden einzelner Zellen in einem einzigen Tumor erzwingen wird.¹

Wir reden hier von Zettabytes digitaler Information, also 1000 hoch sieben oder 10 hoch 21 Bytes, wobei ein Byte vier Basen entspricht. Das ist mehr als die Menge an Information, die von den anderen großen Datenlieferanten, also von der Astronomie, von Youtube oder von Twitter, zusammen generiert wird. Dies erfordert völlig neue Wege in der Datengenerierung, der Datenspeicherung und der Datenverteilung, Wege, die sich teilweise schon am Horizont abzeichnen, wie

1 <http://www.plosbiology.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pbio.1002195&representation=PDF>.

drei-dimensional angelegte Datenspeicher oder schnellere Schaltkreise mit optischen Schaltern. Es entsteht ein bislang nicht bekanntes Arbeitsgebiet, die Big-Data-Biologie.

Wie voraus gesehen, aber zunächst von vielen bekrittelt, hat die Kenntnis der Genome die biologische Grundlagenforschung, aber auch die Translation ihrer Ergebnisse in die Medizin, in die Pflanzenzüchtung und die Biotechnologie grundlegend verändert. Nur zwei Beispiele seien hier aufgeführt: Rheumatoide Arthritis.² In einer Analyse der Genome von über 100 000 Personen, darunter ca. 30 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis und gut 70 000 gesunden Probanden, konnten kürzlich ca. 100 Gene identifiziert werden, die mit diesem komplexen Krankheitsbild verknüpft sind. Verknüpftsein heißt, dass sich in diesen 100 Genorten Mutationen anhäufen, die in normalen, gesunden Probanden sehr viel seltener vorkommen. Wenn man sich das Genom als eine Art Landschaft vorstellt, finden sich in dieser plötzlich Berge, die eben sonst nicht auftauchen. In diesen 100 Genorten, die jeweils für mehrere Gene kodieren, wurden dann einerseits Gene mit Mutationen herausgesucht, und dann anhand von elektronisch verfügbaren Krankengeschichten (*electronic medical records*) solche Varianten identifiziert, die rheumatoide Arthritis nur vergleichsweise schwach ausprägen. Dabei wurde ein bestimmtes Gen identifiziert, dessen partieller Ausfall vor rheumatoider Arthritis schützt. Ein Arzneimittel, das diesen Effekt simuliert, ist inzwischen in der klinischen Entwicklung. Die Moral von dieser kurzen Geschichte: Durch eine geschickte Korrelation von Daten aus der DNA-Sequenzierung mit entsprechenden klinischen Phänotypen gelingt es heute, neue Zielproteine für die Arzneimittelentwicklung zu identifizieren.

Ein zweites, noch aktuelleres Beispiel betrifft die Fettsucht, die weitestgehend genetisch bestimmt ist, aber ebenfalls komplex, d. h. nicht nur durch eines, sondern durch viele Gene gesteuert wird.³ Hier ist man ähnlich vorgegangen wie eben für die rheumatoide Arthritis. Dabei stellte sich heraus, dass hier die gesuchten Mutationen nicht nur in kodierenden Bereichen der Gene, sondern in Bereichen zwischen den Genen, in den sogenannten nicht-kodierenden Bereichen, zu finden sind. Es ist noch nicht lange her, da sprachen wir von diesen wichtigen Abschnitten als „Junk-DNA“. Dies erzeugt zusätzliche Komplikationen, weil dort die Sequenzvariabilität ohnehin sehr groß ist und auch der genetische Code nicht gilt. Um diese Schwierigkeiten aufzulösen, müsste man versuchen, die verdächtig erscheinenden Mutationen zu redigieren, um dann in Experimenten mit Tieren, wie beispielsweise Mäusen, auszutesten, wie dies die Wirkung der fraglichen Gene beeinflusst.

Das Redigieren von genetischen Texten, das Genom-Editing, ist einfacher gesagt als getan, oder besser gesagt, war einfacher gesagt als getan, bis vor etwa drei Jahren zwei Wissenschaftlerinnen, Emmanuelle CHARPENTIER, die gerade die Carus-Medaille der Leopoldina erhielt, und Jennifer DOUDNA aus Berkeley, ein biotechnologisches Werkzeug entwickelten, das breit anwendbar ist und sehr wirksam funktioniert. Es trägt den zungenbrechenden Namen CRISPR/Cas9, dessen Herkunft den meisten Benutzern dieses Werkzeugs wahrscheinlich kaum mehr bekannt ist, der aber auf den weiten Weg hinweist, den es bis zu seinem praktischen Durchbruch durchlaufen musste. – Grundlagenforschung *par excellence*. Auslöser war vor über zwanzig Jahren die Beobachtung eines Joghurt- und Käseproduzenten, näm-

2 <http://www.pleneegen.com/blog/article-week-allelic-series-model-drug-discovery-tyk2-autoimmunity/>.

3 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1508683>.

lich von Danisco in Kopenhagen, dass seine *Streptococcus thermophilus*-Kulturen für die Joghurt-Herstellung gelegentlich zerstört werden, und zwar durch Viren. Dabei lassen sich immer wieder auch überlebende Bakterien identifizieren, die gegen Infektionen mit dem Ausgangsvirus resistent sind. Im Laufe der Zeit gelang es, diesen Immunitätsmechanismus aufzuklären. Er beruht auf bestimmten, sich wiederholenden Sequenzvariationen, die Bakterien und Viren gemeinsam sein müssen, damit das virale Erbgut erkannt, zerstört und damit unwirksam wird, und dazu einer sogenannten Nuklease, die die DNA gezielt an den durch die Sequenzvariationen definierten Stellen zerschneidet.

Auf dieser Grundlage kann nun im Prinzip mittels CRISPR/Cas9 jede DNA gezielt zerschnitten werden, und an eben diesen Schnittstellen wieder repariert oder eben redigiert werden, nicht anders als wenn ein Autor mit dem Schreibfehlerteufel fertig zu werden versucht.

Zusammen mit den erwähnten Sequenzierungstechniken hat eine Revolution in der Biologie eingesetzt, wie man sie sich bislang nicht vorstellen konnte. Natürlich hatte man schon immer davon geträumt, die Sequenz des Erbguts korrigieren zu können, aber bis vor drei Jahren blieb das von der Realität weit entfernt. Nun ist alles anders. Das Arbeiten ist urplötzlich systemisch geworden. Nicht mehr das einzelne Gen wird angeschaut, sondern seine Wirkung im Kontext mit allen anderen gleichzeitig. Auf diese Weise lassen sich ganze Gruppen von Genen samt ihren Steuerungselementen in den nicht-kodierenden Regionen erkennen, wir sprechen von Signalketten, die für natürliche, aber auch pathologische Prozesse verantwortlich sind. Im Klartext heißt dies, dass Gene und ihre Produkte kooperieren und sich gemeinsam im Verlauf der Evolution entwickeln. Dies entspricht auch unseren heutigen Vorstellun-

gen über die Struktur des Genoms, das im Zellkern extrem komprimiert vorliegt, aber dort fraktal modular aufgebaut ist, so dass Bereiche, die in solchen Signalketten organisiert sind, auch im Zellkern entsprechend nahe beieinander angeordnet sind. Auch das eine Erkenntnis der vergangenen Jahre.⁴

Faltungsprinzipien sind eine Sache. Aber folgt das Genom auch anderen Eigenheiten von Sprachen und Schriften? Natürlich kennen wir den genetischen Code, der festlegt, welche DNA-Sequenz für welche Aminosäure kodiert. Wir wissen auch, dass Gene in Stücken vorkommen, aber welchen Regeln folgen Größe und Verteilung dieser Stücke? Nur selten entsprechen sie Domänen eines Proteins. Wem dann? Was ist es, was ein menschliches Genom ausmacht, oder das Genom der Tauffliege. Warum sehen sie so aus, wie sie aussehen? Nimmt man dem Genom einer Fliege ein bestimmtes Gen weg, dann bilden ihre Nachkommen keine Augen mehr. Gibt man ihrem Genom die menschliche Variante dieses Gens zurück, dann bilden sich wieder Augen, aber nicht etwa menschliche, sondern Fliegenaugen.

Es wurden bereits ganze Chromosomenarme vom menschlichen Genom auf das Schweinegenom übertragen, und dennoch blieb das Schwein ein Schwein. Wie weit lassen sich diese Austausche treiben? Die Genverwandtschaften sind groß, und dennoch erlaubt das Genom die enorme Vielfalt an Organismen. In unseren Sprachen lassen sich Worte in sehr vielen Kombinationen zusammensetzen. Aber nicht alle machen Sinn, und einige sind ästhetisch und intellektuell beeindruckender als andere. Sind lebende Organismen gewissermaßen die Gedichte des Genoms?

Auf der Suche nach einer Analogie zwischen Linguistik und Genomik lassen sich offensichtlich Gemeinsamkeiten finden. Wer dies für müßig hält, sei daran erinnert, dass

4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858594/>.

der große Vordenker der Immunologie, Nils JERNE, seiner Nobelvorlesung im Jahre 1984 den Titel „Die generative Grammatik des Immunsystems“ gegeben hat. Sind wir auf dem Wege zu einer Grammatik des Genoms?

All das, was bislang zum Thema „Redigieren des Genoms“ gesagt wurde, gilt natürlich auch für das menschliche Genom, denn die Natur hat das Leben nur einmal erfunden. Kein Wunder daher, dass das Redigieren von Genomen auch bei menschlichen Zellen ausprobiert wurde. Solange es bei somatischen Zellen oder induzierten pluripotenten Zellen blieb, war dagegen nichts einzuwenden. Unruhe entstand erst, als chinesische Wissenschaftler im Frühjahr Experimente mit menschlichen Keimzellen publizierten.⁵ Experimente dieser Art werfen die Frage nach den Grenzen der Genomforschung auf, auch wenn die chinesischen Wissenschaftler Embryonen verwendeten, die nicht lebensfähig waren. Ich selbst halte derartige Experimente für verwegen, dumm und unmoralisch, weiß man doch schon seit einiger Zeit, dass die CRISPR/Cas9-Technologie zwar einfach und wirksam funktioniert, aber dennoch mit Fehlern behaftet ist, die eine Anwendung an menschlichen Keimzellen unakzeptabel erscheinen lassen. Abgesehen von der grundsätzlichen Problematik, dass Veränderungen an Keimzellen auf eine nachfolgende Generation übertragen würden, verlangt jedwede Technologie, die ein Genom manipuliert, eine entsprechende Selektion auf Zellen, die tatsächlich die gewünschte Veränderung tragen, und nur diese. Bei tierischen und pflanzlichen Systemen sind Selektionen auf geeignete Phänotypen selbstverständlich akzeptabel und gewissermaßen tägliches Brot, aber eben nicht bei menschlichen Embryo-

nen. CRISPR/Cas9-Babys sind für mich eine grauenhafte Vorstellung.

Entsprechend haben auch andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler reagiert. Inzwischen gibt es eine Reihe von Stellungnahmen, darunter die der Hinxtion-Gruppe oder die gemeinsame Stellungnahme von Leopoldina und Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG), die für Versuche an menschlichen Keimzellen ein Moratorium fordern, bis Klarheit darüber entstanden ist, was man eigentlich korrigieren oder verbessern will, und welche technischen Voraussetzungen hierfür notwendig sind. Diese Klarheit kann nicht nur durch wissenschaftsinterne Diskussionen geschaffen werden, sondern bedarf eines entsprechenden Konsenses zwischen Wissenschaft und Gesellschaft. Ein unreflektiertes Vorpreschen der Wissenschaft, wie es uns die chinesischen Wissenschaftler vorgemacht haben, würde jedes Vertrauen in die wissenschaftliche Arbeit zerstören, und damit die Zukunft von Gesellschaft und Wissenschaft insgesamt in Frage stellen. Dennoch, die Büchse der Pandora ist geöffnet. Mitte September haben Wissenschaftler des Crick-Instituts in London bei ihrer zuständigen Behörde, der *Human Fertilization and Embryology Authority*, kurz HFEA genannt, beantragt, CRISPR/Cas9 an menschlichen Embryonen zu verwenden.⁶ Es geht ihnen um die Aufklärung von genetischen Prozessen in sehr frühen Phasen der menschlichen Entwicklung. Wahrscheinlich wird ihnen dies genehmigt. Und schon geht auch das Wort von sogenannten „Biohackern“ um, also von Amateurbiologen, die in privaten Laboratorien Molekularbiologie betreiben, und die natürlich CRISPR/Cas9 längst entdeckt haben.⁷ Ein Moratorium kann nicht schaden!

5 LIANG et al. 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5> (2015).

<http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>

6 <http://www.nature.com/news/uk-scientists-apply-for-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.18394>

7 <http://www.nature.com/news/biohackers-gear-up-for-genome-editing-1.18236>

An der Stellungnahme von Leopoldina und DFG zu CRISPR/Cas9, also zum Genom-Editing, die ebenfalls ein Moratorium für Arbeiten an menschlichen Embryonen vorsieht, war federführend Bärbel FRIEDRICH beteiligt. Wen wundert es, denn sie beteiligt sich seit bald zwanzig Jahren in vorderster Front an Debatten über Grenzen der modernen Biologie, ob es sich nun um GMOs,⁸ um embryonale Stammzellen, um pränatale Diagnostik oder eben um das Genom-Editing handelt. Bärbel FRIEDRICH hat keine Angst. Dafür lieben wir sie. Zielstrebig geht sie auf diesen verminten Feldern ihren Weg der Transparenz und der Verantwortung.

Ich muss in diesem Zusammenhang immer wieder einmal an MOZARTS und SCHIKANEDERS *Zauberflöte* denken, in der die drei Protagonisten Pamino, Pamina und Papageno einige grausame Prüfungen durchmachen müssen, bis sie am Ende das „Heiligtum des größten Lichtes“, wie es heißt, erfahren dürfen. Sie müssen dem Aberglauben widerstehen, Pamina den Verführungskünsten des Monostatos, sie müssen schweigen ange-

sichts der oder des jeweiligen Geliebten, ein Weg durch Feuer und Wasser muss gefunden werden, schreckliche Donner sind zu hören, und dazu MOZARTS Musik, der hier alle Register zieht, um die Zuhörer aufs tiefste zu erschüttern. Denken Sie nur an die g-Moll-Arie der Pamina: „Ha, des Jammers Mass ist voll!“

Dass es zu einem Happy End kommt, kennt auch die Wissenschaft, wenn beispielsweise sich Hypothesen als richtig erweisen, aber längst nicht immer. Irgendwo hört die Oper auf, und beginnt die tägliche Arbeit am Schreibtisch oder im Laboratorium. Dass hierbei auch ethische Grenzen nicht überschritten werden dürfen, darauf muss immer wieder hingewiesen werden. Dazu braucht es die Bärbel FRIEDRICHS dieser Welt. Wir sind alle stolz auf sie, und hoffen, ihre Stimme noch lange zu hören.

Mir kommt dabei das folgende Wort von Martin Luther KING Jr. in den Sinn: „Unser Leben beginnt an dem Tag aufzuhören, an dem wir zu den wichtigen Dingen des Lebens schweigen.“

Happy Birthday!

Prof. Dr. Ernst-Ludwig WINNACKER
Ludwig-Maximilians-Universität München
Genzentrum
Feodor-Lynen-Straße 25
81377 München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 218076734
E-Mail: elwinnacker@gmail.com

8 GMOs – Genetically modified organisms.

Grußwort der Vorsitzenden des Kuratoriums der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung

Ursula GATHER (Essen)



Liebe Frau Professor FRIEDRICH,
lieber Herr Professor HACKER,
meine sehr verehrten Damen und Herren,

„Das Alfried Krupp Wissenschaftskolleg in der weit im Nordosten gelegenen Hansestadt Greifswald ist ein Wissenschaftskolleg besonderer Art.“

Dieser Satz ist ein Zitat. Er stammt von Ihnen, liebe Frau FRIEDRICH. Mit diesem Satz leiten Sie 2012 Ihren Beitrag in der Veröffentlichung *10 Jahre Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald* ein. Mir ist es eine große Ehre und Freude, Sie heute anlässlich Ihres Geburtstagssymposiums als Wissenschaftliche Direktorin des Alfried Krupp Wissenschaftskollegs zu würdigen, und gleichzeitig Ihnen, liebe Gäste, das Kolleg vorzustellen.

Die Besonderheiten des Kollegs, sie beginnen schon mit seiner geographischen Lage. Wenn wir uns die Karte wissenschaftlicher Einrichtungen in Deutschland anschauen, dann ist es keine Selbstverständlichkeit, dass ausgerechnet in Greifswald, am Rande der Bundesrepublik, ein neues Kolleg entsteht. Gewiss, die Stadt Greifswald blickt auf eine lange Geschichte zurück. Sie wird schon im 13. Jahrhundert als Mitglied der Hanse erwähnt, und bereits 1456 erhält sie eine Universität. Doch kreuzen sich dort keine großen Autobahnen. Nach Greifswald

muss man wollen, eine Stadt am Meer mit 60 000 Einwohnern – keine Metropole.

Durch die Folgen des Zweiten Weltkrieges gerät die Stadt noch weiter in ein Abseits. Die Universität bleibt. Jedoch fehlen in der DDR-Zeit Freiheit und Mittel, sich als Ort der Wissenschaft weiter zu entfalten (Abb. 1).

Kurz nach der Wende droht der Universität gar die Abwicklung. Hier greift nun das Besondere der Entstehungsgeschichte des Kollegs. Die gemeinnützige Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung aus Essen – ausgerechnet eine Stiftung aus dem tiefen Westen der Republik – engagiert sich bereits vor der Wende in der DDR und setzt ihre Fördermaßnahmen nach der Wiedervereinigung 1989 in den Neuen Bundesländern fort (Abb. 2). Dass dabei Greifswald zu einem Schwerpunkt wird, ist kein Zufall.

Berthold BEITZ, der damalige Vorsitzende der Stiftung, wurde nämlich 1913 in Vorpommern in Zemmin geboren, besuchte dort die Schule und lebte in Greifswald. Er erkennt die Gefahr, die der Stadt durch eine Schließung ihrer Universität droht. Der Mann, der ab 1953 die Geschicke der Firma Krupp lenkt, weiß, mit dem Verlust der



Abb. 1 Blick vom Dom St. Nikolai auf das Baugrundstück des Kollegs in den 1980er Jahren (© Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen)



Abb. 2 (A) Sitz der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen (© Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen) und (B) die Villa Hügel, Essen (© Historisches Archiv Krupp, Essen)

Universität verliert die Stadt einen wichtigen Wirtschaftsfaktor und viele Menschen womöglich ihre Zukunft. 1995 beschließt die Krupp-Stiftung ein Vorhaben zu initiieren, „mit dem die Universität in besonderer Weise unterstützt werden kann“ (Abb. 3).

In einem bis dahin einmaligen Zusammenschluss gründen im Jahr 2000 die Essener Krupp-Stiftung, das Land Mecklenburg-Vorpommern und die Ernst-Moritz-Arndt-Universität die rechtlich selbstständige und gemeinnützige Stiftung „Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald“ (Abb. 4 und 5). Die neue Stiftung verfügt über ein Kuratorium, einen Vorstand und einen Wissenschaftlichen Beirat und ist fortan Betreiberin des Kollegs.

Die Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung finanziert mit rund 16 Million

Euro den Bau des Kollegs und stellt jährlich Mittel in Höhe von 1,4 Millionen Euro für das wissenschaftliche Programm zur Verfügung. Das Land und die Universität tragen ihren Teil zum Stiftungskapital bei und stellen einen Teil des nötigen Personals.

Im Jahr 2002 nimmt das Kolleg seine Arbeit auf. Man darf sagen, dass mit der Gründung des Wissenschaftskollegs entscheidend dazu beigetragen wurde, den Universitätsstandort Greifswald zu stärken und zu sichern. Aber nicht nur das. Das Kolleg ist auch architektonisch und städtebaulich eine Besonderheit in der Stadt.

Das Gebäude liegt im historischen Kern zwischen Rathaus und Universität. An der Stelle einer ehemaligen Fleischfabrik schafft der Bau eine kurze Verbindung zwischen Dom und Markt. Der in einem Architekten-



Abb. 3 Oberbürgermeister Joachim VON DER WENSE, Berthold BEITZ und Wissenschaftsminister des Landes Mecklenburg-Vorpommern Peter KAUFFOLD vor der „Alten Apotheke“, Januar 1999 (von links, © Brigitte KRAEMER, Herne)



Abb. 4 (A) Der Rektor der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Prof. Dr. Jürgen KOHLER, Berthold BEITZ und der Wissenschaftsminister des Landes Mecklenburg-Vorpommern Peter KAUFFOLD auf der Pressekonferenz zur Gründung der Stiftung Alfried Krupp Kolleg Greifswald am 20. Juni 2000 (von links, © Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen). (B) Grundsteinlegung des Wissenschaftskollegs am 20. Juni 2000: der Wissenschaftsminister des Landes Mecklenburg-Vorpommern KAUFFOLD, Berthold BEITZ und der Rektor der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald KOHLER (von links, © Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen)

wettbewerb ausgewählte Entwurf des Münchener Architekten Michael GAENSSLER überzeugt durch klare Formensprache, innen und außen. Ihm gelingt der für eine historische Stadt wie Greifswald wichtige Spagat, alten mit neuem Baubestand harmonisch zu verbinden.

Auf rund 2400 m² befinden sich Arbeits- und Konferenzräume für Wissenschaftler und Studierende sowie ein großer Veranstaltungssaal. Ein lichter Innenhof in der Mitte des Kollegs gibt Gelegenheit, nach draußen zu treten. Zugleich bietet das Kolleg Wohnräume für seine Gäste aus aller Welt. Auch

eines der ältesten Fachwerkgebäude Mecklenburg-Vorpommerns wurde baulich in das Kolleg integriert: die „Alte Apotheke“. Sie wurde vollständig saniert und wird seither von der Universität genutzt (Abb. 6–12).

So wie mit dem Kolleg die Stadt ein neues Kleinod hinzugewann, so galt es in gleicher Weise dem Kolleg selbst ein sichtbares Profil zu verleihen, es mit dem Leben zu füllen, für das das Haus gebaut wurde.

Der satzungsgemäße Auftrag lautet:

- Forschungsschwerpunkte an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu fördern,



Abb. 5 Eröffnung des Wissenschaftskollegs am 3. Dezember 2002; Ministerpräsident des Landes Mecklenburg-Vorpommern Harald RINGSDORF, Christina RAU, Berthold und Else BEITZ sowie Oberbürgermeister Arthur KÖNIG (von links, © Frank NEUMANN, Rostock)



Abb. 6 Hauptgebäude des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs mit Dom St. Nikolai (© HWP-Planungsgesellschaft mbH)



Abb. 7 Eingang und Lichthof des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs (©Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotograf: Vincent LEIFER)



Abb. 8 Seitenansicht des Hauptgebäudes des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs mit Dom St. Nikolai (© Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung, Essen)



Abb. 9 Lichthof des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs (© HWP-Planungsgesellschaft mbH)



Abb. 10 Innenansicht des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs (© HWP-Planungsgesellschaft mbH)



Abb. 11 Apartments im Wohnhaus des Alfried Krupp Wissenschaftskollegs (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)



Abb. 12 Haus „Alte Apotheke“ nach denkmalgerechter Sanierung (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotograf: Vincent LEIFER)



Abb. 13 Spiegelung des Doms St. Nikolai am Kolleggebäude (© HWP-Planungsgesellschaft mbH)

- Wissenschaftler verschiedener Disziplinen zusammenzuführen,
- fächerübergreifend zu fördern,
- und die internationalen Beziehungen zu pflegen und den Nachwuchs zu unterstützen.

Dazu sieht eine Kooperationsvereinbarung zwischen der Kolleg-Stiftung und der Ernst-Moritz-Arndt-Universität vor, gemeinsam einen Wissenschaftlichen Direktor zu ernennen. Seine Aufgabe ist es, Zielsetzungen und Inhalte für wissenschaftliche Arbeitsprogramme zu entwickeln, und alle dafür geeigneten Maßnahmen verantwortlich zu treffen. Und hier kommen Sie, liebe Frau FRIEDRICH, ins Spiel.

Bereits zwei Jahre nachdem das Kolleg 2002 seine Arbeit aufgenommen hat, werden Sie in den Wissenschaftlichen Beirat berufen, der bei der Entwicklung der mittel- und langfristigen Ziele des Kollegs fachlich berät und unterstützt. Dass auch Sie bereits kurz

nach der Wende mit Ihrem Kollegen Michael HECKER aus Greifswald die Mikrobiologischen Gesellschaften der DDR und der Bundesrepublik zusammenführen, und somit Greifswald Ihnen nicht unbekannt war, sollte hier erwähnt werden (Abb. 14).

2008 dann ernennen Sie das Kuratorium der Stiftung und die Universität zur Wissenschaftlichen Direktorin und zum Mitglied des Vorstandes des Alfred Krupp Kollegs. Sie übernehmen die – wie Sie selbst einmal gesagt haben – „in pionierartiger Weise gelegten Fundamente“ Ihres Vorgängers Klaus PINKAU. Darauf bauen Sie Ihre eigenen Konzepte auf und treiben den wissenschaftlichen Betrieb des Kollegs munter und entschieden voran (Abb. 15).

Mit Ihrer Erfahrung durch Ihre Funktionen – unter anderem in der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Leopoldina – und Ihrem weitgefächerten



Abb. 14 Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH im Wissenschaftlichen Beirat (2005) (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)



Abb. 15 Frau Prof. Dr. Dr. h. c. Ursula GATHER (*links*), Vorsitzende des Kuratoriums der Krupp-Stiftung, und Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH (*rechts*), Wissenschaftliche Direktorin des Alfried Krupp Wissenschaftskollegs, im Foyer des Kollegs (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)



Abb. 16 Fellows mit Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH und Herrn Bertold BEITZ (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)

Netzwerk geben Sie den Mitarbeitern des Wissenschaftskollegs die nötige Führung und Fürsorge. Heute stehen drei starke programmatische Säulen auf den Fundamenten jener Gründungsphase:

- das Fellows-Programm,
- die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- und das Veranstaltungsprogramm des Kollegs.

Ihnen gemeinsam ist der von der Wissenschaftlichen Direktorin formulierte Anspruch an Qualität, Interdisziplinarität und Internationalität.

Im Fellowsprogramm kommen für einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten arrivierte Professoren und promovierte Nachwuchswissenschaftler zusammen und arbeiten in Greifswald an ihren Forschungsvorhaben. Seit 2007 haben nahezu 100 Fellows das geis-

tige Klima der Stadt belebt; gut ein Drittel kam aus dem Ausland (Abb. 16 und 17).

Eine bis 2011 durchgeführte Doktorandenschule im Bereich der Infektionsbiologie und Biochemie sowie im Anschluss das „Junge Kolleg“ fordert die Jüngsten unter den Wissenschaftlern auf, eigenen Themen und Fragestellungen in Seminaren und Workshops nachzugehen. Die enge Verzahnung mit der Universität ist dabei selbstverständlich.

Selbstverständlich ist auch die Einbeziehung der Bürgerschaft (Abb. 18).

Auf der Idee des „offenen Hauses“ beruht die dritte Säule der Aktivitäten, das Veranstaltungs- und Ausstellungsprogramm.

Der Hörsaal bietet fast 150 Personen Platz und ist dennoch oft zu klein, um allen Interessenten Raum zu geben. Mit seinen Veranstaltungen ist das Kolleg ein selbstverständlicher Teil der Stadtgesellschaft geworden. Auch aus umliegenden Gemeinden



Abb. 17 (A) Fellows bei einem Vortrag im Foyer (© Alfred Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald) und (B) Fellows bei einer Exkursion (© Alfred Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)



Abb. 18 Junges Kolleg mit Herrn Dr.-Ing. Heinrich HIESINGER (*Mitte*), Vorsitzender des Vorstands der thyssenkrupp AG (© Alfred Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotograf: Vincent LEIFER)

kommen die Bürger, um an Veranstaltungen des Kollegs teilzunehmen (Abb. 19).

Referenten aus Wissenschaft, Politik, Wirtschaft und Kultur reisen nach Greifswald und begegnen einem neugierigen Publikum. Von Hertha MÜLLER bis Joachim GAUCK, von Stefan AUST bis Paul KIRCHHOFF, von der

Steuerrechtsreform bis zur Autoreneninszenierung im Barock (Abb. 20); das Spektrum der Themen und Veranstaltungsformen sucht seines Gleichen. Die mittlerweile fest etablierte Reihe der „Greifswalder Reden“ belegt, im Kolleg wird nicht nur geforscht, nein, von hier aus wird vernehmbar gesprochen!



Abb. 19 Vortrag im Hörsaal des Kollegs (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotograf: Vincent LEIFER)



Abb. 20 Bundespräsident Joachim GAUCK (rechts) zu Gast im Wissenschaftskolleg, 2010 (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)

Liebe Frau FRIEDRICH, in gleicher Weise, wie das Kolleg etwas Besonderes für die Stadt Greifswald ist, sind Sie eine ganz besondere Direktorin des Kollegs.

Wenn Berthold BEITZ davon sprach, dass er sich eine neue geistige Hanse vorstelle, in einem Netz wissenschaftlicher Verbindungen, dann haben wir in Ihnen gewiss eine „per-



Abb. 21 (A) Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH bei einer Podiumsdiskussion (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald) und (B) Frau Dr. Christina GRUMMT und Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH mit dem Werkverzeichnis *Caspar David Friedrich: Die Zeichnungen – Das gesamte Werk* (2011) (von links, © Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotograf: Vincent LEIFER)

fekte Hanseatin“ gefunden. Wir alle schätzen Ihre Arbeit sehr, vor allem die Art und Weise, wie Sie den Menschen im Kolleg begegnen und ihnen nicht nur Wissenschaft ermöglichen, sondern auch die Umgebung öffnen.

Jeder, der einmal in dieser Gegend war, weiß, dass Land, Luft und Leute den besonderen Reiz ausmachen. Die pommersche lichte Landschaft hat den Bildern des Malers Caspar David FRIEDRICH ihre Silhouetten verliehen.

Ich bin sicher, dieses atmosphärische Wirken gilt auch für das Leben und Arbeiten im Kolleg, so wie Sie es, liebe Frau FRIEDRICH, verstehen und gestalten. So tragen die Forschungsaufenthalte der Fellows Früchte. Nicht selten führt es sie immer wieder zurück nach Greifswald, weil sie dieser einzigartigen Umgebung und der guten Atmosphäre Erkenntnisse und schöne Erinnerungen verdanken.

Mit Ihrer Arbeit als wissenschaftliche Direktorin, liebe Frau FRIEDRICH, beweisen Sie, dass auch an geographischen Rändern geistige Zentren erfolgreich betrieben wer-

den können, dass dort, wo das Land aufhört und das Meer beginnt, Räume existieren, in denen das Denken, Forschen und Lehren einen besonderen (Ver-)Lauf nehmen dürfen.

Hierfür gilt Ihnen großer Dank und meine Anerkennung, die ich ausdrücklich im Namen der Stifter und des Kuratoriums



Abb. 22 Frau Prof. Dr. Dr. h. c. Ursula GATHER und Frau Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH (von links, © Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald)



Abb. 23 Ostseestrand (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotografin: Katja KOTTWITZ)



Abb. 24 „Hühnergott“ (© Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald, Fotografin: Katja KOTTWITZ)

ausspreche, insbesondere aber im Namen der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung.

Zum Abschluss möchte ich noch einer ganz persönlichen Besonderheit von Frau FRIEDRICH Rechnung tragen.

Das Meer birgt so allerlei Schätze und Merkwürdigkeiten. Aber nur wer am Strand entlang geht und seine Augen mit neugierigem Entdeckerblick im Sand suchen lässt, mag davon erzählen (Abb. 23).

Ich weiß aus gut unterrichteten Kreisen, dass Sie, liebe Frau FRIEDRICH, diesen Entdeckerblick – der Sie als Wissenschaftlerin ebenfalls auszeichnet – auch auf den

Spaziergängen mit den Fellows am Strand von Hiddensee schweifen lassen, stets auf der Suche nach einem außergewöhnlichen Stein, einem sogenannten Hühnergott. Der von den Naturkräften mit einem Loch punktierte Stein gilt nämlich als Glücksbringer. Dieselben gut unterrichteten Kreise haben mir auch zugetragen, dass Sie es sind, die mit Abstand am häufigsten einen solchen Hühnergott findet (Abb. 24).

Mich wundert das nicht, liebe Frau FRIEDRICH, denn das Glück ist mit den Tüchtigen!

Vielen Dank und herzlichen Glückwunsch zu Ihrem Geburtstag!

Prof. Dr. Dr. h. c. Ursula GATHER
Vorsitzende des Kuratoriums der Alfried Krupp von
Bohlen und Halbach-Stiftung
Hügel 15
45133 Essen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 201 1880
Fax.: +49 201 412587
E-Mail: office@krupp-stiftung.de

Dankesworte

Bärbel FRIEDRICH ML (Berlin, Greifswald)



Sehr geehrter Herr Präsident, lieber Jörg,
sehr geehrte Gäste,
liebe Freunde der Biologie,

für den facettenreichen Rückblick auf den Wandel der Lebenswissenschaften in den vergangenen Dekaden, der meinen wissenschaftlichen Lebensweg begleitet hat, danke ich allen Rednern, aber auch den Zuhörern im Auditorium auf das herzlichste. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Gastgeber, dem Präsidenten der Leopoldina, meinem Kollegen und Freund Jörg HACKER, der meine Arbeit sicherlich mit zu viel des Lobes bedacht hat. Ich freue mich, dass auch meine liebe Zehlendorfer Nachbarin, Margit HACKER, nach Halle gekommen ist.

Der Rückblick hat eindrücklich gezeigt, welch ein grundlegender Wandel in der Biologie in den vergangenen Jahrzehnten stattgefunden hat. Molekulare Technologien haben Einzug in nahezu alle biologischen Disziplinen gehalten, sind nicht mehr begrenzt auf Genetik, Biochemie oder Zellbio-

logie, sondern beeinflussen die Physiologie, Entwicklungsbiologie, Neurowissenschaften, Verhaltensforschung sowie Systematik, Taxonomie und Ökologie gleichermaßen. Dies hat zu einer erstaunlichen Durchlässigkeit der biologischen Fächer geführt, die Schranken zwischen Botanik, Zoologie, Anthropologie und Mikrobiologie, die ich noch in meinem Studium erlebt habe, sind weitgehend gefallen. Durch die Genomforschung und die daraus hervorgegangenen „Omics“-Technologien ist eine enge Verbindung zur Biomedizin hergestellt worden. Die moderne Chemie orientiert sich zunehmend an den natürlichen katalytischen Prozessen, setzt diese ingenieurmäßig in biotechnologische Anwendungen um. Wie habe ich persönlich diesen Wandel erlebt, in dem die Gäste dieses Symposiums in mannigfaltiger Weise meine Wegbegleiter waren?

Göttingen

Ich beginne meinen Exkurs in die Vergangenheit mit der ersten Station, der Universitätsstadt Göttingen. Göttingen war nicht nur der Ort meiner akademischen Ausbildung, son-

dern ich bin dort geboren, in einem behüteten Elternhaus, das mir auch die Freiheit der Wahl des Studienfaches überließ, naturnah aufgewachsen. Da ich zwischen Architektur

und Biochemie schwankte, machte ich zunächst nach dem Abitur ein Hochbau-Praktikum, quasi als Maurer, bevor ich mir einen Einblick in die Biologie verschaffen konnte. Dazu hatte ich Gelegenheit bei Professor Richard HARDER, Emeritus für Botanik an der Universität Göttingen, der sich mit der Physiologie und Taxonomie niederer Pflanzen beschäftigte und darüber hinaus über *Colchicum autumnale*, die Herbstzeitlose, arbeitete. Meine angenehme Praktikumsaufgabe bestand darin, im schönen alten Göttinger botanischen Garten die betreffenden Pflanzen zu kartieren. Auf meine Studienneigungen hin verwies mich der ältere Herr, der mich nach meinem Mädchennamen ROSENTHAL stets „Röschen“ nannte, auf den Jungen Professor Hans Günther SCHLEGEL in der Mikrobiologie, mit der Bemerkung: „Herr Schlegel verlangt aber sehr umfangreiche naturwissenschaftliche Kenntnisse.“ Dadurch ließ ich mich jedoch nicht abschrecken und erreichte 1968 das mikrobiologische Großpraktikum. Dort traf ich erstmals einen Chemiker namens Gerhard GOTTSCHALK, frisch promoviert in Mikrobiologie und bestrebt, uns in die Tiefen der Biochemie einzuführen. Lieber Gerhard, du selbst verkörperst durch Deinen wissenschaftlichen Werdegang vom Physiologen und Biochemiker hin zum Genomforscher den Wandel in der Mikrobiologie wie kaum ein anderer, und ich danke Dir für Deinen Vortrag ganz herzlich.

Ich freue mich, dass aus dieser Göttinger Zeit weitere Gäste nach Halle gekommen sind. Allen voran mein Mann Cornelius FRIEDRICH. Wir haben uns im Studium kennen gelernt und wurden 1973 auf dem Gebiet der Aromaten-Biosynthese promoviert. Wie es in der Abteilung SCHLEGEL üblich war, haben wir mit Knallgasbakterien gearbeitet. In ähnlicher Weise forschte unser damaliger Kommilitone Botho BOWIEN, der – wie Jörg HACKER – aus Grevesmühlen stammte; sie kannten sich. Botho BOWIEN ist leider viel zu früh nach kurzer schwerer Krankheit im

Jahr 2011 verstorben. Ich freue mich, dass Susanne BOWIEN heute hier ist, mit der wir weiterhin freundschaftlich verbunden sind. Susanne war lange Zeit technische Assistentin von Herrn GOTTSCHALK, dessen Arbeitsgruppe damals mit gärenden Mikroorganismen forschte. Einer der dortigen Pioniere war Jan ANDREESEN, und ich freue mich, dass er heute zusammen mit seiner Frau Marion nach Halle gekommen ist. Das Ehepaar ANDREESEN hat sich sehr für die Entwicklung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) eingesetzt. Darüber hinaus ist Jan ANDREESEN ganz besonders mit der Universität Halle verbunden, wo er von 1993 bis 2007 Professor für Mikrobiologie war.

Aus der Göttinger Zeit sind zwei weitere Kommilitonen angereist: Dr. Rudolf BENDER, ebenfalls Schüler von Gerhard GOTTSCHALK, dem es gelungen ist, als forschender Wissenschaftler in der chemischen Industrie den Wandel von den Farbwerken Hoechst, über Aventis bis Sanofi bis zu seinem 65. Lebensjahr mitzuerleben. Auch die Freundschaft mit Regine KAHMANN datiert aus diesen Göttinger Tagen. Regine ging schon sehr früh eigene Wege. Sie wechselte zur Dissertation an das Max-Planck-Institut in Berlin, um sich der Genetik zuzuwenden. Sie war lange Zeit als Wissenschaftlerin in Cold Spring Harbor tätig, bevor sie nach Deutschland zurückkehrte, wo wir uns in Berlin-Dahlem wieder trafen. Auch Regine hat den Wandel in der Biologie mitgemacht, wie ihr heutiger Vortrag am Beispiel der komplexen Wechselwirkung zwischen Mikroorganismen und Pflanzen verdeutlicht. Mit Regine verbinden Cornelius und mich nicht nur wissenschaftliche Bande, sondern auch die Liebe zu einer durch die Wiedervereinigung neu zugänglichen Landschaft in Vorpommern, wo wir mit viel Einsatz einen alten Bauernhof wieder auferstehen ließen und dort zusammen mit HECKERS den erweiterten Usedomer Kreis ergrauter Biologen gegründet haben.

MIT Cambridge (USA)

Von Göttingen ging es dann 1975/76 zur nächsten Station, an das *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Cambridge bei Boston. Es gab zwei Gründe für diesen Auslandsaufenthalt: Erstens war ich mit meinen physiologischen und biochemischen Untersuchungen an die Grenzen des Erkenntnisgewinns gestoßen. Nur durch den Einsatz der Genetik konnte ich weiteres in die Tiefe gehendes Wissen erhalten. Bei Professor Boris MAGASANIK, im *Department of Biology*, lernte ich mit klassischen genetischen Methoden, die heute geradezu antiquiert anmuten, Regulationsprozesse an Enterobakterien zu analysieren. Doch zu der damaligen Zeit war am Horizont bereits ein Umbruch sichtbar. Im Februar 1975 fand die von den Nobelpreisträgern Paul BERG und David BALTIMORE organisierte Asilomar-Konferenz über Rekombinante DNA statt, auf der in einem Kreis von 140 Experten über mögliche Risiken und Gefahren der neuen rekombinanten Gentechnik diskutiert und Regularien im Umgang damit festgelegt wurden. Es ging um Fragen wie die eines Moratoriums, die uns auch heute noch beschäftigen, sobald neue Instrumentarien des genetischen Eingriffs verfügbar werden. Ich denke hierbei

Freie Universität – Berlin

Zurück in Göttingen hatte ich innerhalb des Bereiches der Knallgasbakterien die Freiheit, ein genetisches System entwickeln zu dürfen. Dies gelang mit *Ralstonia* recht gut. 1983 habilitierte ich mich über riesengroße sogenannte Megaplasmide und den genetischen Transfer. Wir hatten inzwischen in der Göttinger Mikrobiologie eine DFG-geförderte Forschergruppe über Lithoautotrophie aufgebaut, in der wir weitreichende Entdeckungen machten, wie z. B. dass die Enzyme der Wasserstoffoxidation, speziell die Hy-

besonders an die unlängst entdeckten universell einsetzbaren Nukleasen beim sogenannten Genome-Editing.

Das MIT bot darüber hinaus die Möglichkeit für Cornelius und mich, unsere eng verwobenen Arbeitsgebiete zu trennen, um somit in Zukunft eine Chance auf jeweils einen Arbeitsplatz zu bekommen. „Dual Career“-Aussichten waren weit entfernt in diesen Tagen! Die intellektuelle Dichte und die stimulierende, aber auch fordernde wissenschaftliche Atmosphäre, die wir in den amerikanischen Forschungsstätten vorfanden, haben uns letztlich gut getan. Cornelius war *Post Doc* im *Department of Biochemical Engineering* bei Professor Arnold DEMAINE, was ihm später seine Berufung an die Technische Universität Dortmund ebnet sollte. Die Zeit in den USA war auch für mich und meinen späteren akademischen Werdegang prägend und entscheidend. Ich wage zu behaupten, dass ich ohne diesen Aufenthalt heute hier nicht stände. Meinen Mentoren Boris MAGASANIK, er war der erste Doktorand von Erwin CHARGAFF an der *Columbia University*, und Hans Günter SCHLEGEL, Assistent bei Professor Kurth MOTHES in Halle, habe ich viel zu verdanken. Sie sind beide im Jahr 2013 gestorben.

drogenasen, Nickel als Übergangsmetall benötigen. Diese Forschergruppe kam frühzeitig zum Erliegen, aber nicht weil sie erfolglos war, sondern weil ihre Mitglieder sukzessive von Göttingen wegberufen wurden. Während Hans Günter SCHLEGEL mich gerne weiter in Göttingen gesehen hätte, war es Gerhard GOTTSCHALK, der mich ermunterte, ein Angebot auf eine Professur an der Freien Universität Berlin anzunehmen. Im März 1985 begann ich dort mit dem Aufbau eines neuen Lehrstuhls für Mikrobiologie. Unterstützung

erhielt ich durch Mitglieder des Göttinger Institutes, die mit in die damals isolierte Mauerstadt übersiedelten. Weggefährten dieser ersten Stunde, die auch heute anwesend sind, waren Dietrich NIES und seine Frau Anke, meine ehemalige TA, die jetzt in Halle leben, wo Dietrich eine Professur für Mikrobiologie innehat. Halle wirkte offensichtlich wie ein Magnet auf Göttinger Mikrobiologen, wie bereits bei ANDREESENS angesprochen. Meine Arbeitsgruppe in Berlin wuchs stetig, und ein früher Doktorand aus dieser Zeit ist Thomas EITINGER, aus Franken stammend, den ich herzlich begrüße. Er ist inzwischen Professor für Mikrobiologie an der Humboldt-Universität zu Berlin.

Während Berlin in der jüngeren Geschichte ein unermessliches Finanzproblem hat, spielte Geld in der damals hoch subventionierten Mauerstadt kaum eine Rolle. Wir konnten an der FU planmäßig eine weitere Professur für Mikrobiologie besetzen, und ich freue mich sehr, dass der damalige Stelleninhaber Peter SCHÖNHEIT, der später nach Kiel wechselte, heute unter uns ist. Sein Interesse galt dem Stoffwechsel von hyperthermophilen Archaeen und Bakterien, womit er das wissenschaftliche Spektrum der Abteilung vorzüglich bereicherte.

Am Anfang unseres gemeinsamen Schaffens hatten Peter SCHÖNHEIT und ich uns bereit erklärt, die Jahrestagung der VAAM 1990 in Berlin auszurichten, nicht ahnend, was sich in der Zwischenzeit politisch ereignen würde. Im November 1989 fiel die Mauer und einer vereinten Tagung mit unseren Kolleginnen und Kollegen aus der ehemaligen DDR stand nichts mehr im Wege. Was für eine glückliche Fügung! Welch ein berührendes Ereignis! Seit dieser Zeit kenne ich Michael HECKER, wir haben uns nicht nur fachlich schätzen gelernt, sondern sind gute Freunde geworden, seine Ehefrau Brigitte eingeschlossen. So freue ich mich, dass beide hier sind. Michael HECKER, der mit der Erforschung des mikrobi-

ellen Proteoms in Greifswald einen international sichtbaren Leuchtturm errichtet hat, ist ein Mahner, der nicht müde wird, auf die revolutionären Veränderungen in der Biologie aufmerksam zu machen – wie dies auch im ersten Zukunftsreport der Leopoldina zum Ausdruck kommt und hoffentlich Gehör bei den zuständigen Ansprechpartnern finden möge. Sein Vortrag, für den ich mich herzlich bedanke, hat den Wandel in der funktionellen Genomforschung eindrucksvoll demonstriert.

Den Wandel der mikrobiologischen Forschung in unserer eigenen Arbeitsgruppe über mehr als ein Jahrzehnt hat Oliver LENZ in seinem Beitrag anschaulich geschildert. Herzlichen Dank dafür. Als waschechter Berliner kam er noch an der FU in unsere Abteilung, die sich zunehmend mit strukturellen Fragen und spektroskopischen Analysen an metallhaltigen Enzymen, besonders den Hydrogenasen, beschäftigte. Angeregt und bereichert wurde dieses Gebiet unserer Forschung durch enge Zusammenarbeiten mit Chemikern und Biophysikern. Es galt zunächst eine gemeinsame Sprache zu finden. Hierbei war ein bereits in den 1980er Jahren durch die DFG gefördertes Schwerpunktprogramm mit der Bezeichnung „Bioanorganische Chemie“ äußerst hilfreich. An diesem frühen multidisziplinären Forschungsverbund waren der Chemiker Professor Bernt KREBS aus Münster, ein aktives Mitglied der Leopoldina, den ich herzlich begrüße, sowie Professor Wolfgang LUBITZ vom Max-Planck-Institut für Energiekonversion in Mülheim beteiligt. Mit Wolfgang LUBITZ verbinden mich langjährige Zusammenarbeiten. Ich erinnere mich, wie wir auf dem Stuttgarter Flugplatz wartend, den Rahmen für einen neuen Sonderforschungsbereich (SFB) in Berlin abgesteckt haben, der später eine wichtige Grundlage für den Exzellenzcluster „UNIKAT“ bildete, dem Oliver LENZ und ich angehörten. Das Motto war „von der Natur lernen“, wie dies auch in

dem Vortrag von Wolfgang LUBITZ anklang. Vielen Dank dafür.

Eine weitere Person aus FU-Zeiten möchte ich heute besonders erwähnen. Es ist Ulla BONAS, Professorin für molekulare Pflanzengenetik an der Martin-Luther-Universität Halle und meine Nachfolgerin im Amt des Vizepräsidenten der Leopoldina. Ulla leitete von 1988 bis 1993 eine Arbeitsgruppe am Institut für genbiologische Forschung in

Berlin, einem Institut, dem ich als externes Mitglied angeschlossen war. 1992 habilitierte sich Ulla BONAS an meinem Lehrstuhl mit einer Arbeit über die molekulargenetische Analyse der Interaktion zwischen dem Bakterium *Xanthomonas campestris* und Paprika. Ich erinnere mich, wie mühsam die Anfänge dieses Forschungsprojektes waren, das schließlich 2011 mit dem Leibniz-Preis gekrönt wurde.

Humboldt-Universität zu Berlin

Nach nahezu zehnjähriger Tätigkeit an der Freien Universität war für mich der Zeitpunkt gekommen, darüber nachzudenken, noch einmal den Arbeitsplatz zu wechseln. Es war nicht gerade leicht, von der schönen Königin-Luise-Straße in Dahlem Abschied zu nehmen und in die Invalidenstraße nach Berlin-Mitte zu wechseln. Allein die Änderung der Adresse wurde mit spöttischen Kommentaren der Kollegen im Westen begleitet. Doch ich nahm den Ruf an die Humboldt-Universität in der Überzeugung an, dass es nach der Wiedervereinigung auch an uns Westlern lag, einen Teil zu der historischen Wiedervereinigung beizutragen. Meine Arbeitsgruppe musste nach der Rufannahme zunächst an der FU quasi Asyl beantragen, denn an der HU gab es noch keine Räumlichkeiten, um die Mikrobiologie aufbauen zu können. Ganz solidarisch erfüllten wir ein doppeltes Pensum, die Lehre an der FU und im turnusmäßigen Wechsel die Lehre an der HU. Zwei Jahre später konnten wir 1996 das für molekulare Fachrichtungen hergerichtete Institut der Biologie beziehen, untergebracht in einer ehemaligen öffentlichen Garage im dritten Hinterhof der Chausseestraße 117. In diesen Laboratorien hat auch Johannes FRITSCH später seine Experimente zur Struktur und Funktion sauerstofftoleranter Hydrogenasen durchgeführt. Es war die letzte

Dissertation meiner Gruppe, die mit dem VAAM-Preis ausgezeichnet wurde. An dem damaligen Aufbau des Lehrstuhls waren unter anderem, wie bereits erwähnt, Thomas EITINGER und Oliver LENZ beteiligt. Auch weitere Kollegen, von denen ich ganz herzlich den Genetiker Thomas BÖRNER, den mikrobiellen Physiologen Erwin SCHNEIDER und den Verhaltensphysiologen Bernd RONACHER begrüße, waren an dem Aufbau der neuen Biologie beteiligt. Die drei letztgenannten Kollegen forschen zwar nach wie vor unter provisorischen Bedingungen, doch das lang versprochene neue Institut für Biologie ist in Reichweite gerückt und wird wohl im März 2016 bezugsfertig sein. Tom BÖRNER und ich als Emeriti werden daran wohl nur begrenzt teilhaben können. Für den bevorstehenden Wandel wünsche ich alles erdenklich Gute. Die Architektur des Gebäudes, das bereits die anschauliche Bezeichnung „Amöbe“ trägt, ist schon recht imposant. Oliver LENZ hat inzwischen die HU verlassen und eine eigene Arbeitsgruppe am Max-Volmer-Institut der Technischen Universität Berlin aufgebaut, ein schönes Institut mit einer langen Tradition und einem wissenschaftlich stimulierenden Umfeld. Ich danke Dir, Oliver, für all die Jahre der guten Zusammenarbeit und wünsche Dir weiterhin viel Neugier und Freude beim Betreten von wissenschaftlichem Neuland.

Wissenschaftsrat und Deutsche Forschungsgemeinschaft

Seit meiner Tätigkeit an der FU ergaben sich für mich zwangsläufig administrative Aufgaben, von denen ich nur wenige hier erwähnen möchte. Meine kurze Visite im Wissenschaftsrat ist im Kontext zu der heutigen Veranstaltung insofern bedeutungsvoll, all-dieweil ich dort erstmals den jetzigen Altpräsidenten der Leopoldina, Professor Volker TER MEULEN, traf. Ich fühle mich sehr geehrt, lieber Volker, dass Du an diesem Symposium teilnimmst. Volker TER MEULEN war Vorsitzender einer Evaluationsgruppe, der auch ich angehörte. Unsere Aufgabe bestand darin, verschiedene Bereiche der Universität Greifswald zu begutachten, und dies ist im Rückblick auf meine weiteren Lebensstationen in der Tat bemerkenswert. Greifswald machte in den trüben Herbsttagen nach der Wende einen tristen Eindruck, es gab auch noch kein Krupp Kolleg, das die Stimmung hätte erheitern können. Wir mussten am Morgen um Einlass in das Rektorat klopfen. Die Chemie war besorgniserregend desolat, und wir gaben die Empfehlung ab, die Chemie zu schließen und die Lebenswissenschaften mit der Einrichtung einer Biochemie zu stärken. Damals ahnten wir noch nicht, welch einer Blütezeit Greifswald zustreben würde, wofür der Arbeitskreis um Michael HECKER beispielhaft steht.

Für die ehrenamtliche Tätigkeit im Wissenschaftsrat gibt der Bundespräsident für die Mitglieder alljährlich im Schloss Bellevue einen Empfang. Dort sprach mich der damalige Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Professor Wolfgang FRÜHWALD,

sehr liebenswürdig an und fragte mich, ob ich bereit sei, als Vizepräsidentin in der DFG mitzuarbeiten. Ich war zunächst sehr überrascht, denn schließlich hatte ich gerade ein kapitaales Amt im Wissenschaftsrat übernommen. Doch ich kam schnell zu dem Schluss, dass die DFG durch ihre Wissenschaftsnähe ein bevorzugtes Betätigungsfeld sein könnte. Und dies hat sich voll bestätigt. Unter der kurz darauf folgenden Präsidentschaft von Ernst-Ludwig WINNACKER, der uns in seiner erfrischenden Liebeserklärung den Wandel der Zeiten anschaulich vor Augen geführt hat, wofür ich ihm herzlich danke, haben wir etliches bewegt: Das Begutachtungsverfahren wurde durch Einführung der Fachkollegien weitgehend versachlicht; es wurden die ersten Forschungszentren gegründet; und wir haben versucht, uns auf ethisch durchaus kritischen Gebieten wie der Grünen Gentechnik, der Stammzellforschung und der prädiktiven genetischen Diagnostik abgewogen, aber eindeutig wissenschaftsorientiert zu positionieren. Diesen Weg setzen wir nun in einem gemeinsamen Ausschuss von DFG und Leopoldina fort, in dem es um Fragen der Wissenschaftsfreiheit und Wissenschaftsverantwortung geht. In der DFG habe ich auch erstmals die Bekanntschaft von Frau Dr. Marina KOCH-KRUMREI gemacht. Wir, die Juristin und die Biologin, haben uns von Anbeginn sehr gut verstanden, und es war mir eine große Freude, dass diese Zusammenarbeit in der Leopoldina, in der Frau KOCH-KRUMREI für die internationalen Beziehungen zuständig ist, eine Fortsetzung fand.

Alfried Krupp Kolleg Greifswald

So hat sich von der DFG scheinbar zwanglos der Übergang in weitere ehrenamtliche Aufgabenbereiche wie die Enquete-Kommission für Ethik und Recht der Modernen Medizin

des Deutschen Bundestages und in das Präsidium der Akademie Leopoldina ergeben. Bevor ich auf letztere zu sprechen komme, möchte ich noch kurz an einer anderen Sta-

tion verweilen, dem Alfried Krupp Wissenschaftskolleg in Greifswald. Es war im Jahr 2004, als mich Michael HECKER ansprach, ob ich bereit sei, im wissenschaftlichen Beirat des Alfried Krupp Wissenschaftskollegs mitzuarbeiten, es handle sich dabei nur um ein oder zwei jährliche Sitzungen, das würde gar nicht viel Arbeit machen und hätte den Vorteil, dass wir uns gelegentlich vor Ort wissenschaftlich austauschen könnten. In der Tat schien es attraktiv, am Aufbau des wissenschaftlichen Programms einer Institution mitzuwirken, die 2002 mit einem wunderschönen Gebäude in der Altstadt von Greifswald ihre Türen öffnete. Dem Spiritus Rector, Herrn Professor Berthold BEITZ, damaliger Vorsitzender des Vorstands und des Kuratoriums der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung in Essen, folgend, sollte mit dem Kolleg ein Zentrum entstehen, das zum Wohle der Universität Greifswald und der Region den Geist der Hanse wieder auferstehen lassen sollte. Dies bedeutete in der Umsetzung eine Öffnung für Gastwissenschaftler aus allen Ländern und Disziplinen in einem intellektuell und wissenschaftlich anregenden Umfeld. Als mir Berthold BEITZ, ein Ehrenmitglied der Leopoldina,

nach einer Sitzung des wissenschaftlichen Beirates auf der Villa Hügel, das Direktorat anbot, zögerte ich zunächst, denn eine Übersiedlung nach Greifswald kam für mich aufgrund meiner wissenschaftlichen Kooperationen in Berlin nicht in Frage. Im Nebenamt traute ich mir die Leitung dann zu.

Liebe Frau GATHER, Sie haben mich in Ihrem Vortrag mit sehr viel Lob bedacht. Ich danke Ihnen ganz herzlich, dass Sie heute als Nachfolgerin von Herrn BEITZ und viel beschäftigte Rektorin der Technischen Universität Dortmund zu uns gekommen sind und damit auch die Zuneigung und Unterstützung bekundet haben, die die Krupp-Stiftung in Essen der Leopoldina sowie dem Krupp Kolleg in Greifswald in der Vergangenheit geschenkt haben. An dem Erfolg des Kollegs waren weitere Personen beteiligt, insbesondere Herr Dr. Christian SUHM, der wissenschaftliche Geschäftsführer des Kollegs. Ihn traf ich erstmals 2008, übrigens in der Leopoldina in Halle, und erkannte dabei sofort, das ist mein Mann für Greifswald! Seitdem arbeiten wir sehr freundschaftlich und produktiv zusammen und werden dies auch noch eine Weile mit hoffentlich ideenreichen Programmen fortsetzen können.

Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften

Nahezu exakt mit meinem 70. Geburtstag lief meine 10-jährige Vizepräsidentschaft in der Leopoldina, der nationalen Akademie der Wissenschaften, aus. Mit der Leopoldina war ich durch meinen akademischen Lehrer Günter SCHLEGEL schon zur Zeit der Teilung unseres Landes verbunden. Eine kleine Göttinger Delegation von Nachwuchswissenschaftlern, zu der Botho BOWIEN, Cornelius FRIEDRICH und ich zählten, hatte das Privileg, an der legendären Leopoldina-Jahresversammlung 1973, die dem Thema Evolution gewidmet war, teilzunehmen. Wir lernten herausragende und weltweit bekann-

te Wissenschaftler wie Max DELBRÜCK, Erwin CHARGAFF, Manfred EIGEN und andere kennen. Später haben wir festgestellt, dass Jörg HACKER, damals noch Student in Halle, ebenfalls bei dieser Tagung anwesend war, ohne dass wir direkten Kontakt hatten. Auf dieser Versammlung trafen wir auch erstmals den heutigen Altpäsidenten der Leopoldina Professor Benno PARTHIER und seine Frau. Sie hatten uns offiziell eingeladen, denn ohne diese Einladung hätten wir keine Einreiseerlaubnis erhalten. Sie haben ein Risiko auf sich genommen, für das wir noch heute dankbar sind. Als ich 1994 als Mitglied in die

Leopoldina gewählt wurde, habe ich dies als eine ganz große Auszeichnung empfunden.

Etwa 10 Jahre später war ich mit den Erfahrungen meiner Amtszeit im DFG-Präsidium für eine aktive Mitarbeit im Präsidium der Leopoldina gerüstet. Es galt zunächst die Gelehrtenengesellschaft in die Neuzeit zu führen. Daran waren herausragende Köpfe beteiligt, wie Benno PARTHIER als Präsident, Ernst-Ludwig WINNACKER als Vizepräsident, der leider früh verstorbene Paul BALTES, der die Brücke zur Berlin-Brandenburgischen Akademie hielt und den Anstoß für die Gründung der weltweit ersten Jungen Akademie gab. Dazu zählten ferner Harald ZUR HAUSEN, der in dieser Zeit mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt wurde, und Volker TER MEULEN, der nachfolgende Präsident der Leopoldina, der mit seiner Überzeugungskraft maßgeblich dazu beigetragen hat, dass die Akademie 2008 zur nationalen Akademie der Wissenschaften ernannt wurde. Die Botschaft erfuhr ich erstmals aus den Nachrichten im Deutschlandfunk, und sie verschlug mir die Sprache, um ehrlich zu sein. Für das Präsidium und dessen Generalsekretärin bedeutete der Wandel eine herausfordernde Arbeit. Dass wir heute in diesem schönen Gebäude sein dürfen, liebe Frau Professor SCHNITZER-UNGEFUG, verdanken wir weitgehend Ihrem Einsatz. Das Ereignis wurde in Halle mit Stolz aufgenommen; die *Mitteldeutsche Zeitung* legt darüber nahezu täglich Zeugnis ab. Es freut mich, dass die ehemalige Chefredakteurin der *Mitteldeutschen Zeitung*, Frau Dr. Monika ZIMMERMANN, heute unser Gast ist. Mit ihr verbindet mich nicht nur der Hallenser Kontakt, sondern auch eine langjährige Hausgemeinschaft in der Fischerhüttenstraße in Berlin-Zehlendorf.

Als Nationale Akademie hat die Leopoldina neben den Aufgaben einer Gelehrtenakademie zwei weitere Mandate erhalten: die Beratung von Politik und Gesellschaft sowie die Vertretung der deutschen Wissenschaft auf dem internationalen Parkett. Als

Vizepräsidentin war ich zuständig für die Politikberatung und möchte mich ganz herzlich bei allen Kollegen, die daran mitgewirkt haben, bedanken, insbesondere bei Herrn Elmar KÖNIG. Ich danke auch den anderen Helfern aus der Leopoldina-Geschäftsstelle, allen voran Dr. Kathrin HAPPE, die zielgerichtet klare Arbeitsmaßstäbe formuliert hat, Herrn Dr. Johannes FRITSCH, mit dem ich eine fruchtbare universitäre Zusammenarbeit in der Leopoldina fortsetzen konnte. Erwähnen möchte ich Herrn Dr. Christian ANTON, mit dem wir im Verbund mit den Kollegen Rudolf THAUER und Bernhard SCHINK sowie einer aktiven Arbeitsgruppe die wohl Aufsehen erregendste Stellungnahme über Bioenergie verfasst haben. Ich danke Herrn Dr. Henning STEINICKE für die Organisation der Sitzungen der Kommission für Lebenswissenschaften. Mehr im Hintergrund wirken die Gebrüder Dres. Michael und Joachim KAASCH, die geduldig meine überfälligen Manuskripte bearbeitet und hilfreich Archivmaterialien ausgegraben haben. Ich grüße Frau Helga SIDDELL und ihren Mann sowie die Herren Privatdozenten Dr. Stefan ARTMANN und Dr. Andreas CLAUSING, die unsere Arbeit vielfältig unterstützen. Nochmals erwähnen möchte ich Frau Dr. Marina KOCH-KRUMREI und schließe dabei in meinen Dank Frau Dr. Ruth NARMANN ein, die ich ebenfalls erstmals in der DFG getroffen habe. Ich freue mich auf unsere neue Mission in Südkorea, wo wir in 14 Tagen sein werden. Die Öffentlichkeitsarbeit ist heute vertreten durch Julia KLABUHN, danke für Ihr Kommen. Abschließend möchte ich die Arbeit des Sekretariats von Frau Katharina WIECHMANN und Annegret RUPRECHT dankend würdigen, die dieses großartige Geschenk, das mir der Präsident und alle hier Anwesenden bereiteten, organisatorisch begleitet haben.

Ich schließe mit einem Zitat des Biochemikers Gottfried SCHATZ, dessen Festrede anlässlich des 650. Jubiläums der Universität

Wien mich tief beeindruckt hat und der vor wenigen Wochen, am 1. Oktober, verstorben ist. Hier zitiere ich aus einem Interview für die *Neue Zürcher Zeitung*: „Heute bilden die Naturwissenschaftler den intellektuellen Stosstrupp unserer Kultur, doch noch vor

200 Jahren waren sie Briefmarkensammler im Schatten genialer Denker wie Kant, Kierkegaard und Schopenhauer. Dann entpuppte sich die Briefmarkensammlung jedoch als Quelle grosser Wahrheiten über uns und die Welt.“*

Ich danke Ihnen!

Prof. Dr. Bärbel FRIEDRICH
Fischerhüttenstraße 137
14163 Berlin
Bundesrepublik Deutschland



Bärbel FRIEDRICH mit ihrem Ehemann Cornelius FRIEDRICH während der Veranstaltung

* Interview mit Gottfried SCHATZ. *Neue Zürcher Zeitung*, Sonntag, 17. August 2008, S. 63.



Bäbel FRIEDRICH im Gespräch mit Bernhard RONACHER und Thomas BÖRNER in der Veranstaltungspause



Ulla BONAS, Nachfolgerin von Bäbel FRIEDRICH im Amt der Vizepräsidentin der Leopoldina, Michael HECKER und Marina KOCH-KRUMREI im Pausengespräch

Festkolloquium der Leopoldina anlässlich des 80. Geburtstages von Herrn Altpräsidenten Benno Parthier

Nova Acta Leopoldina N. F. Supplementum Nr. 28

Herausgegeben von Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)
(2013, 68 Seiten, 32 Abbildungen, 9,00 Euro, ISBN: 978-3-8047-3209-4)


Der Band ist Benno PARTHIER, XXIV. Leopoldina-Präsident von 1990 bis 2003, aus Anlass seines 80. Geburtstages gewidmet. Er enthält neben dem Glückwunsch des gegenwärtigen Präsidenten Jörg HACKER und des Staatssekretärs im Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft Sachsen-Anhalts Marco TULLNER vor allem Würdigungen von PARTHIERS wissenschaftlichen Arbeiten (Jasmonatforschung) und seines wissenschaftspolitischen Wirkens (als Präsidiumsmitglied und dann Präsident der Leopoldina). Außerdem umfasst er den Festvortrag „Das Bild des Naturforschers in Kunst und Literatur“ von Dietrich VON ENGELHARDT sowie die Dankesworte des Jubilars.

Festkolloquium zu Ehren von Volker ter Meulen anlässlich des 80. Geburtstages des Altpräsidenten der Leopoldina

Nova Acta Leopoldina N. F. Supplementum Nr. 30

Herausgegeben von Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)
(2014, 44 Seiten, 25 Abbildungen, 1 Tabelle, 7,00 Euro, ISBN 978-3-8047-3412-8)

Aus Anlass des 80. Geburtstages des Würzburger Virologen und Pädiaters Volker TER MEULEN, von 2003 bis 2010 XXV. Leopoldina-Präsident, zeichnen Weggefährten und Kollegen ein eindrucksvolles Bild seines vielfältigen Wirkens. Im Mittelpunkt stehen TER MEULENS Forschungen und sein umfassendes wissenschaftspolitisches Engagement sowohl bei der Etablierung der Leopoldina als Nationalakademie Deutschlands als auch in internationalen Wissenschaftsorganisationen.



ISSN: 0369-4771

ISBN: 978-3-8047-3611-5