

## Chemie trifft Biologie

Thorsten Berg

„Chemie trifft Biologie“ lautete der Titel des zweiten Symposiums des „Young Investigator Programme“ der Europäischen molekularbiologischen Organisation (EMBO), das am 5. und 6. Juni 2004 in Heidelberg stattfand. Die Tagung war mit international anerkannten Rednern aus den Bereichen der Chemie und der Biologie besetzt und verdeutlichte, dass die Schnittstelle zwischen Chemie und den biologischen Wissenschaften sich mittlerweile als eigenständiges Forschungsfeld etabliert hat.

Im einleitenden Vortrag zum ersten Tagungsabschnitt „Chemische Werkzeuge für die Zellbiologie“ gab Tim Mitchison (Harvard Medical School) einen Überblick über die Verwendung automatisierter Mikroskope für die Entdeckung niedermolekularer Inhibitoren der Zellteilung in phenotypischen Screens. Er erläuterte, wie der Wirkungsmechanismus einer Verbindung unter Zuhilfenahme einer Reihe von Antikörpern durch die Analyse verschiedener mikroskopischer Marker abgeschätzt werden kann. Anschließend erörterte Kai Johnsson (EPFL Lausanne) eine vielseitige Methode für die Markierung von Proteinen in lebenden Zellen, die auf der Expression von Fusionsproteinen mit dem menschlichen DNA-Reparaturprotein O6-Alkyguanin-DNA-alkyltransferase (hAGT) und dessen Reaktion mit O6-Benzylguanin-Derivaten basiert. Steve Adams (University of California, San Diego) stellte ein alternatives System für die Protein-

markierung vor: Dieses beruht auf der Markierung von Proteinen mit einer Vielzahl spektral verschiedener, Arsen(III) enthaltender Fluorophore, die an Proteine binden, welche mit einem Tetracystein-Motiv verknüpft wurden. Philippe Bastiaens (EMBL Heidelberg) stellte Ansätze zur Analyse der räumlichen Organisation der durch die verschiedenen Isoformen der GTPase Ras vermittelten Signaltransduktion vor. Im letzten Vortrag des ersten Tagungsabschnitts demonstrierte Craig Crews (Yale University, New Haven, CT) die Verwendung niedermolekularer Moleküle als Sonden für die Analyse zellulärer Signaltransduktions-Netzwerke. Er besprach die Identifikation von Zielproteinen des Naturstoffs Fumagillin, und stellte eine neue Methode vor, mit deren Hilfe ausgewählte Proteine selektiv abgebaut werden können.

Der zweite Tagungsabschnitt unter dem Titel „Signaltransduktion und Zellteilung“ begann mit einem einleitenden Vortrag von Herbert Waldmann (MPI Dortmund) über die chemische Biologie der Protein-Lipidierung, in dem er die Synthese von Ras-Proteinen mit chemisch modifizierten Farnesyl- oder Palmitoylgruppen vorstellte sowie die Verwendung der modifizierten Proteine für die Analyse der Funktionen der Farnesyl- oder Palmitoylgruppen in der Ras-vermittelten Signaltransduktion diskutierte. Weiterhin wies er auf die Vorteile der Verwendung von Naturstoffen für die chemische Biologie und die Wirkstoffforschung hin. Anschließend stellte Thomas Mayer (MPI Martinsried) seine Arbeiten zur Identifikation niedermolekularer Inhibitoren molekularer Motorproteine (Kinesine) sowie zur Verwendung der Inhibitoren zur

Analyse der biologischen Funktion von Kinesinen vor (Abbildung 1). Jan-Michael Peters (IMP Wien) erläuterte die Verwendung niedermolekularer organischer Moleküle für die Analyse der Chromosomentrennung während der Mitose. Carsten Schultz (EMBL Heidelberg) stellte die Synthese von auf resonantem Fluoreszenz-Energietransfer (FRET) basierenden Sonden vor, und demonstrierte deren Verwendung zur räumlich und zeitlich aufgelösten Analyse von Enzymaktivitäten in lebenden Zellen. Im letzten Vortrag des Tages stellte Theodorus Gadella (Universität Amsterdam) seine Arbeiten zur bildlichen Darstellung und zur Manipulation biochemischer Reaktionen an der Plasmamembran in einzelnen lebenden Zellen vor.

Nach zwei anregenden Tagungsabschnitten fanden Diskussionsrunden zu den Themen Proteinmarkierung, Wirkstoff-Design, chemische Genetik sowie Fluorophore statt, bei denen reichhaltige Möglichkeiten zum Meinungsaustausch und zur Diskussion mit Experten auf dem jeweiligen Gebiet gegeben war.

Der zweite Tag der Tagung begann mit Präsentationen über die „Kontrolle von DNA und RNA“. Die einführende Vorlesung wurde von Peter Nielsen (The Panum Institute, Kopenhagen) über die Kontrolle der Genexpression mit Peptidnucleinsäuren, welche DNA und RNA sequenzspezifisch binden können, gehalten. Er stellte eine gegen das Protein Mdm2 gerichtete Peptidnucleinsäure vor, welche die Funktion des Tumor-Suppressors p53 wieder herstellt. Orlando Schärer (Universität Zürich) präsentierte chemische Werkzeuge zur Untersuchung komplexer DNA-Reparaturmechanismen in Säugetierzellen.



**Abbildung 1.** Mitotische Zellen in Abwesenheit (links) und Gegenwart (rechts) von Monastrol (freundlicherweise bereitgestellt von T. U. Mayer, MPI Martinsried). Die DNA ist blau angefärbt, die Mikrotubuli grün.

[\*] T. Berg

Max-Planck-Institut für Biochemie  
Martinsried (Deutschland)  
E-mail: berg@biochem.mpg.de

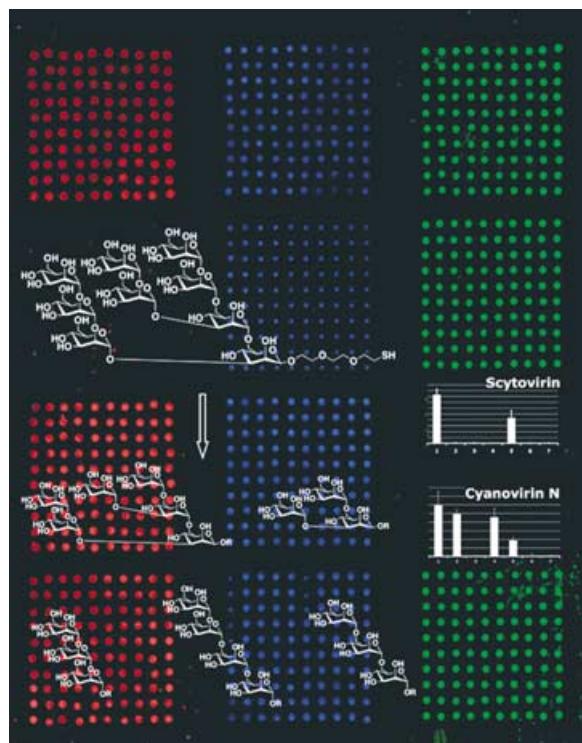
Peter Seeberger (ETH Zürich) beschrieb die automatisierte Festphasensynthese komplexer Kohlenhydrate und deren Immobilisierung auf einer festen Oberfläche (Kohlenhydrat-Arrays), welche eine schnelle Analyse der Wechselwirkungen zwischen den Kohlenhydraten und ihren Bindungspartnern erlauben (Abbildung 2). Er stellte weiterhin das Potential synthetischer Kohlenhydrate als Impfstoffe heraus. Oliver Seitz (Humboldt-Universität, Berlin) präsentierte einen Ansatz zur Detektion von DNA-Punktmutationen. Dieser beruht auf der erzwungenen Einlagerung eines Farbstoffs, dessen Fluoreszenzintensität von seiner Umgebung abhängt, neben dem vermuteten Ort der Mutation in die DNA. Weiterhin beschrieb er ein System für die Untersuchung von Methyltransferasen, das die Stabilisierung von aus der DNA-Doppelhelix herausgedrehten Basen beinhaltet. Michael Famulok

(Universität Bonn) sprach die Herstellung von Aptameren, d.h. funktioneller RNA-Moleküle mit hoher Affinität für ihre Zielproteine. Die Erweiterung dieses Konzeptes auf intrazellulär exprimierte RNA-Aptamere, so genannte Intramere, sowie deren Verwendung für das Screening niedermolekularer Inhibitoren von Makromolekülen waren die Themen seines Vortrags.

Greg Petsko (Brandeis University, Waltham, MA) läutete den letzten Tagungsabschnitt ein, der unter der Überschrift „Strukturelle Biologie und Wirkstoff-Design“ stand. Er kritisierte die Ineffizienz der derzeitigen Wirkstoffforschung und stellte seine Ideen zu einem

strukturbasierten Vorgehen vor. Danach berichtete Luis Serrano (EMBL Heidelberg) über computergestützte Methoden des Proteindesigns und deren Anwendungen zur Voraussage von Protein-Protein-Wechselwirkungen. Ilme Schlichting (MPI Heidelberg) erläuterte die Schwierigkeiten, die aufgrund der hohen Ähnlichkeit innerhalb der Familie der Stickstoffmonoxidsynthetasen mit der selektiven Inhibition einer einzelnen Stickstoffmonoxidsynthase einhergehen, und berichtete über die trotz der Hindernisse erzielten Erfolge. Annette Beck-Sickinger (Universität Leipzig) diskutierte die Rolle des Neuropeptids Y in Brustkrebskrankungen, die Entwicklung selektiver Werkzeuge für Subtypen des Neuropeptid-Y-Rezeptors und die Voraussetzungen für die Verwendung dieser Werkzeuge für die Behandlung von Krebskrankungen. Im letzten Vortrag der Veranstaltung beschrieb A. Ganesan (University of Southampton) die Synthese von Naturstoffen (z.B. Spiruchostatin A und Petromindol) sowie deren Verwendung für die Untersuchung biologischer Prozesse.

Von entscheidender Bedeutung für das Gelingen der Tagung war die Fähigkeit der Redner, ihre Vorträge an eine heterogene Zuhörerschaft anzupassen. Die Vorträge waren von hoher wissenschaftlicher Qualität und verdeutlichten, wie sehr sich Chemie und Biologie in der jüngeren Vergangenheit angenähert haben. Es wäre schön, wenn in Zukunft weitere solcher interdisziplinären Tagungen stattfinden.



**Abbildung 2.** Kohlenhydrat-Arrays (freundlicherweise bereitgestellt von P. H. Seeberger, ETH Zürich).