



H. Waldmann

Der auf dieser Seite vorgestellte Autor veröffentlichte kürzlich seinen **50. Beitrag** seit 2000 in der *Angewandten Chemie*:

„Synthesis of the Rheb and K-Ras4B GTPases“: Y.-X. Chen, S. Koch, K. Uhlenbrock, K. Weise, D. Das, L. Gremer, L. Brunsfeld, A. Wittinghofer, R. Winter, G. Triola, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6226–6231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6090–6095.

## Herbert Waldmann

<b>Geburtstag:</b>	11. Juni 1957
<b>Stellung:</b>	Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund und Professor für Biochemie an der Technischen Universität Dortmund
<b>E-Mail-Adresse:</b>	herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de
<b>Homepage:</b>	www.mpi-dortmund.mpg.de/ueberInstitut/Struktur/Direktoren/Waldmann/index.html
<b>Werdegang:</b>	1976–1985 Chemiestudium und Promotion in Organischer Chemie bei Horst Kunz an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 1985–1986 Postdoc bei George Whitesides an der Harvard University, Cambridge, Massachusetts (USA) 1986–1991 Habilitation an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
<b>Preise seit 2000:</b>	2001: Otto-Bayer-Preis; 2003: Max-Bergmann-Medaille; 2004: F. C. Donders Professorship, Utrecht; 2004: Präsident der Bürgenstock-Konferenz; 2004: Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle/Saale; 2005: Fellow der Royal Society of Chemistry; 2006: GlaxoSmithKline Award for Outstanding Achievement in the field of Chemical Biology; 2009: Mitglied der NRW Akademie der Wissenschaften und der Künste; 2009: Mitglied der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz; 2010: Hans-Herloff-Inhoffen-Medaille
<b>Forschung:</b>	Wir arbeiten auf drei Hauptgebieten im Grenzbereich zwischen Chemie und Biologie. Wir entwickeln eine Logik, um den chemischen Raum zu kartografieren, und um biologisch relevante Verbindungsklassen identifizieren zu können. Diese Logik inspiriert Forschungsprogramme für die Entwicklung neuer Methoden für die Naturstoff-inspirierte Synthese. Wir identifizieren und validieren zelluläre Ziele aktiver Moleküle. Meine Arbeitsgruppe entwickelt neue Methodologien für die Synthese Lipid-modifizierter Peptide und Proteine, insbesondere von GTPasen wie Ras, Rabs und RheB. Diese Proteine werden genutzt, um neue Einblicke in die Signaltransduktion und den vesikulären Transport zu gewinnen. Schließlich entwickeln wir neue Methoden für die Ligation und Immobilisierung von Proteinen und wenden sie auf die Fertigung von Protein-Biochips und -Mikroarrays an.
<b>Hobbys:</b>	Ich lese gerne Kriminalgeschichten und sehe gern Science-Fiction-Filme.

### Das größte Problem, dem Wissenschaftler gegenüberstehen, ist ...

im Laufe ihrer gesamten Karriere immer wieder gute Ideen zu haben.

**Die wichtigste wissenschaftliche Errungenschaft des nächsten Jahrzehnts ...** wird die Entwicklung der personalisierten Medizin sein.

**Auf meine Karriere rückblickend würde ich ...** die Forschungsrichtung meiner Habilitation ändern; ich würde viel riskantere Themen wählen.

**Meine größte Leistung war ...** die systematische Analyse aller bekannten Naturstoffe und die Nutzung dieser Analyse in der organischen Synthese für die biologische Forschung. Diese Ergebnisse sind wichtige Wegweiser.

**Meine bis heute spannendste Entdeckung war ...** die Regulierung des dynamischen Ras-Cyclus (gemeinsam mit Philippe Bastiaens), da sie uns wirklich neue Einblicke verschaffte und den Höhepunkt eines 20 Jahre dauernden Forschungsprogramms zu Ras-Proteinen darstellte.

**Das Geheimnis, das einen erfolgreichen Wissenschaftler ausmacht, ist ...** Reichtum an kreativen Ideen, diese Ideen dann mutig anzugehen, das Mögliche vom Unerreichbaren zu unterscheiden und konstant bei 95 % des persönlichen Leistungsvermögens zu arbeiten. Mit anderen Worten: Inspiration, Motivation, Transpiration.

**Was ich an meinem Beruf am meisten schätze, sind ...** die einzigartigen Momente der Entdeckung und der ersten Erkenntnis.

**Meine Lieblingsgerichte sind ...** viele – zu viele um sie aufzulisten. Ich esse und trinke gerne (wer tut das nicht?) und meine Frau ist eine exzellente Köchin. Eine Auswahl wäre: Vorspeise: ein halbes Dutzend Austern Fine de Claire; zweiter Gang: Risotto mit Trüffeln aus dem Piemont; Hauptgang: gut abgehangenes Filet Mignon, englisch gebraten oder Bistecca Fiorentina; zuletzt: gut gereifter Müns-terkäse mit überreifen Gewürztraminer-Trauben. Die Weinauswahl versteht sich von selbst, aber Cloudy Bay, Cà dei Frati Lugana, Montes Alpha und ein Elsässer Gewürztraminer Grand Cru wären eine gute Wahl.

**Mein Lieblingssong ist ...** „Jump“ von Van Halen, den ich gerne bei voller Lautstärke und bei 200 km/h in meinem roten Roadster höre.

### Wie unterscheidet sich die chemische Forschung heute von der zu Beginn Ihrer Laufbahn?

Analytische Methoden, wie die Hochfeld-NMR-Spektroskopie und moderne Massenspektrometrie, sowie leistungsstarke Trennmethode haben die Art zu forschen verändert. Während meiner Doktorarbeit auf dem Gebiet der Glycopeptid-Chemie bei Horst Kunz hatten wir am Anfang 2 m-lange Chromatographiesäulen und ein Durchlauf dauerte eine ganze Nacht oder sogar ein Wochenende. Die ursprünglichen NMR-Geräte waren ein 60 MHz continuous wave JEOL-Gerät oder ein 90 MHz FT Bruker-Gerät und ein  $^1\text{H}$ - oder  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erhielt man erst nach einigen Tage. Heute können Trennungen innerhalb von Stunden durchgeführt werden, NMR-Spektren werden innerhalb von Stunden erhalten und Massenspektrometer gehören zur Standard-Labora-ausrüstung. Diese Entwicklung hat die chemische Forschung viel schneller und konkurrenzbetonter gemacht, was jedoch nicht heißt, dass es heute schwieriger als vor 25 Jahren ist, gute Forschung zu betreiben.

### Hat sich Ihre Herangehensweise an die chemische Forschung seit Beginn Ihrer Karriere geändert?

Ich war schon immer ein präparativer organischer Chemiker, ein „Molekülmacher“, und werde auch immer einer sein. Unsere synthetischen Arbeiten hatten immer Bezug zu biologischen Problemstellungen oder hatten einen biologischen Hintergrund. Nichtsdestoweniger haben sich unsere Forschungsprogramme deutlich weiterentwickelt und umfassen heute sowohl die Biochemie als auch die Biologie. Als an genaue analytische Methoden gewöhnter Chemiker, musste ich erst verstehen und schätzen lernen, dass Ergebnisse aus der Biologie oft eher Annäherungen und daher mit Unsicherheiten behaftet sind.

### Hat sich Ihre Einstellung zur Veröffentlichung von Ergebnissen seit Beginn Ihrer Karriere geändert?

Nein, im Prinzip nicht. Wir versuchen gute Forschung zu betreiben und sie in führenden Journalen zu veröffentlichen. Heute bleibe ich viel ruhiger bei negativen Gutachten und habe ihnen gegenüber immer eine positive Einstellung. Meiner Erfahrung nach sind die Gutachter meistens (jedoch nicht immer) keine „Feinde“ und ihr Rat hat mir in vielen Fällen geholfen, die Qualität unserer Veröffentlichungen zu verbessern. Aufgrund der Entwicklung meiner Gruppe veröffentlichen wir zunehmend in interdisziplinären Zeitschriften.

### Was glauben Sie hält die Zukunft für Ihr Forschungsgebiet bereit?

Die Wissenschaft ist immer ein großes und weit offenes Gebiet, wenn man willens und fähig ist, ihr sich ständig veränderndes Gesicht zu akzeptieren, dadurch inspiriert wird und bereit ist, in neue Ge-

biete vorzustößen. Diejenigen, die stehen bleiben, verharren und glauben, dass ihre derzeitige Forschung sich in den kommenden Jahrzehnten durchsetzen wird und muss, werden ins Hintertreffen geraten. Die Anwendung der Chemie, um neue Einblicke in biologische Phänomene zu erlangen ist nicht neu, aber die Voraussetzungen, um derartig interdisziplinäre Arbeit durchzuführen haben sich im Lauf der letzten Jahrzehnte geändert. Wir haben heute vollen Zugang sowohl zu hoch entwickelten Synthesemethodologien als auch Proteomik, Molekularbiologie, bildgebende Verfahren, Biophysik, und vor allem Hard- und Software, um die Ergebnisse zu analysieren. Unter anderem hat dieses Gebiet seit Mitte der Neunziger Jahre deswegen so viel Interesse erregt; vor allem gibt es keinen Grund, warum Chemiker nicht die führende Rolle (!) in der chemisch-biologischen Forschung spielen sollten.

### Haben Sie den Schwerpunkt Ihrer Forschung während Ihres Werdegangs verlagert und wenn ja warum?

Der grundlegende Ansatz kristallisierte sich nach meiner Habilitation heraus. Seitdem ist die Hauptrichtung dieselbe geblieben, hat sich jedoch in sehr verschiedene Unterrichtungen aufgeteilt. Im Großen und Ganzen hat sich die Arbeitsgruppe von einer rein chemischen Arbeitsgruppe zu einem wahrhaft interdisziplinären Team entwickelt, das Chemie, Cheminformatik, Protein-Chemie, Biochemie, Proteomik und Zellbiologie entwickelt und nutzt.

### Was hat Sie am stärksten beeinflusst/motiviert?

Der wissenschaftliche Wagemut, der Anspruch und die wissenschaftliche Rigorosität meines Mentors Horst Kunz und seines Mentors Leopold Horner, die breit gefächerten Interessen und wissenschaftliche Offenheit von George Whitesides und der Enthusiasmus Helmut Ringsdorfs haben Beispiele gesetzt, die mich bis zum heutigen Tag beeinflussen. Sie sind unerschrockene Forscher, die große Fragen stellen. Diese Vorbilder kombiniert mit der „Fröhlichkeit“ des Rheinlandes, wo ich aufwuchs, haben meinen wissenschaftlichen Ansatz geprägt. Später hat mich Stuart Schreiber Arbeit zur Chemie und Biologie des FK506 und des Rapamycins inspiriert.

### Welchen Rat würden Sie dem wissenschaftlichen Nachwuchs geben?

Unerschrocken zu sein und sich nicht vor großen Fragestellungen und Herausforderungen zu scheuen, selbst wenn sie außerhalb der derzeitigen Expertise liegen. Sich selbst treu zu bleiben, gute Forschung wird anerkannt und belohnt werden.



H. Waldmann war auch auf dem Titelbild der Angewandten Chemie vertreten:

„Identifizierung und Struktur von niedermolekularen Substanzen als Stabilisatoren von 14–3–3 Protein-Protein-Wechselwirkungen“: R. Rose, S. Erdmann, S. Bovens, A. Wolf, M. Rose, S. Hennig, H. Waldmann, C. Ottmann, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4223–4226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4129–4132.

## Was ist das Geheimnis, so viele erstklassige Arbeiten produziert zu haben?

Gute Forschung wird zu guten Veröffentlichungen in guten Journalen führen. Um gute Forschung betreiben zu können braucht es: 1) gute Ideen, 2) gute Studenten und Postdocs, 3) gutes Geld. Wer immer diese Reihenfolge umkehrt ist zum Scheitern verurteilt. Selbst das beste Geld kann keine gute Forschung garantieren, wenn es nicht für Forschung auf Basis guter Ideen genutzt wird, die von guten Wissenschaftlern betrieben wird. Für Veröffentlichungen ist es außerdem wichtig, gut kommunizieren zu können. Eine gute Veröffentlichung (genauso wie ein guter Vortrag) erzählt eine

interessante Geschichte. Man sollte sich nicht von negativen Gutachtern entmutigen lassen und sollte versuchen, eine positive Einstellung zu deren Kommentaren zu haben; normalerweise sind sie hilfreich. Man sollte nicht einfach aufgeben, wenn man gute Argumente hat, sie sind eine Auseinandersetzung wert, selbst wenn man letztendlich verliert. Ich erinnere mich an mindestens einen Fall, bei dem ich dem Redakteur der Angewandten ursprünglich empfohlen hatte, das Manuskript abzulehnen; nachdem ich den Einspruch und die überarbeitete Fassung gelesen hatte, gab ich zu, einen Fehler gemacht zu haben und habe die Annahme des Manuskripts empfohlen.

## Meine fünf Top-Paper:

1. „Naturstoffe sind biologisch validierte Startpunkte im Strukturraum zur Entwicklung von Substanzbibliotheken: Festphasensynthese von Analoga des Protein-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid“: D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 319–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307–311.  
Dieser Artikel war eine der ersten Veröffentlichungen, die zeigten, dass Naturstoffe und Verbindungen ähnlicher struktureller Komplexität („Naturstoff-inspiriert“ nannten wir sie später) im Rahmen einer Verbindungsbibliothek synthetisiert werden können, inklusive asymmetrischer Synthesen. Ich finde diese Veröffentlichung wichtig, da sie beweist, dass die Entwicklung von Verbindungsbibliotheken und die Naturstoffsynthese einander nicht widersprechen. Der Beitrag argumentiert gegen eine der wichtigsten damaligen Entscheidungen der pharmazeutischen Industrie, nämlich Naturstoffe für die medizinischen Chemie aufzugeben, da sie zu komplex für die Wirkstoff-Forschung seien.
2. „Oriented Immobilization of Farnesylated Proteins by the Thiol-Ene Reaction“: D. Weinrich, P.-C. Lin, P. Jonkheijm, U. T. T. Nguyen, H. Schröder, C. M. Niemeyer, K. Alexandrov, R. Goody, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1274–1279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1252–1257.  
Dieser Beitrag berichtet über die chemoselektive und gerichtete Immobilisierung von mit einem genetisch kodierten Farnesylierungs-Marker versehenen Proteinen direkt aus dem Zell-Lysat ohne weitere Isolierung oder Aufreinigung. Die Veröffentlichung basiert auf mehr als einem Jahrzehnt Zusammenarbeit in Dortmund (mit Christof Niemeyer und Roger Goody) zu prenylierten Proteinen und Oberflächenimmobilisierung und -ligation von Proteinen. Sie ebnete den Weg für derart hergestellte Protein-Biochips.
3. „Small-molecule inhibition of APT1 affects Ras localization and signaling“: F. J. Dekker, O. Rocks, N. Vartak, S. Menninger, C. Hedberg, R. Balamurugan, S. Wetzl, S. Renner, M. Gerauer, B. Schölermann, M. Rusch, J. W. Kramer, D. Rauh, G. W. Coates, L. Brunsveld, P. I. H. Bastiaens, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 449–456.
4. „The Palmitoylation Machinery Is a Spatially Organizing System for Peripheral Membrane Proteins“: O. Rocks, M. Gerauer, N. Vartak, S. Koch, Z.-P. Huang,

M. Pechlivanis, J. Kuhlmann L. Brunsveld, A. Chandra, B. Ellinger, H. Waldmann, P. I. H. Bastiaens, *Cell* **2010**, *141*, 458–471.

Die beiden letzteren Artikel behandeln die dynamische Regulierung des Ras-Cyklus durch reversible S-Palmitoylierung. Sie gewähren vollständig neue Einblicke in einen der biologisch bedeutsamsten Signaltransduktionsprozesse und dessen Regulierung in Zeit und Raum. Die beiden Veröffentlichungen repräsentieren den Höhepunkt von ungefähr zwei Jahrzehnten Forschung, die sich ursprünglich mit der Chemie der Ras-Peptide und -Proteine und der Nutzung dieser Proteine in der biologischen Forschung beschäftigte. Die Beiträge stehen für intensive Zusammenarbeiten mit zunächst Jürgen Kuhlmann und Fred Wittinghofer (siehe *Nature* **2000**, *403*, 223–226) und später mit Philippe Bastiaens (siehe *Science* **2005**, *307*, 1746–1752). Die Einblicke wurden durch eine Kombination zahlreicher experimenteller Ansätze erlangt, inklusive der Entwicklung von Inhibitoren durch „BIOS“ (siehe 5). Ich könnte ebenso Veröffentlichungen mit Roger Goody und Kirill Alexandrov zur chemischen Biologie der Rab-Proteine anführen, die eine genauso spannende Geschichte erzählen (siehe *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 534–540 und *Science* **2003**, *302*, 646–650).

5. „Charting Biologically Relevant Chemical Space: A Structural Classification of Natural Products (SCONP)“: M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 17272–17277.

Dieser Artikel führt den „Naturstoff-Baum“ oder „Das Periodische System der Naturstoffe“ ein, wie es die Frankfurter Allgemeine Zeitung nannte. Er stellt eine systematische Analyse der durch die Evolution generierten strukturellen Vielfalt dar, und führte letztendlich zur Entwicklung „biologisch-orientierter Synthese“, die zum ersten Mal in *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 10606–10611 beschrieben wurde. Ich erachte diese Veröffentlichungen für wichtig, da sie eine Gruppe von Ideen darstellen, um biologisch relevante Regionen im chemischen Raum aufzufinden, wie man dieses Wissen nutzt, um die Synthese zu führen und wie man zukünftig bestimmten Verbindungsklassen prospektiv Bioaktivität zuordnen kann (siehe *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 581–583 and *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 585–592 und *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3748–3752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3666).

DOI: 10.1002/ange.201005413