

Laudatio

von

Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn

anlässlich der Verleihung

**des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Nachwuchspreises 2011**

an

Dr. Stephan Grill

Paulskirche, Frankfurt am Main

14. März 2011

Es gilt das gesprochene Wort.

Das Eindringen in immer größere Tiefen naturwissenschaftlichen Wissens brachte notwendig eine immer größere Diversifizierung der einzelnen Teildisziplinen mit sich und damit die Einengung des Wissens, das ein einzelner Wissenschaftler noch überblicken kann. Andererseits können so komplexe Vorgänge wie die Lebensäußerungen von Zellen und Organismen sowie ihre Störungen bei Krankheiten nur verstanden werden, wenn das Detailwissen in einen übergeordneten Zusammenhang eingeordnet wird und das bedeutet, dass umfassende wissenschaftliche Erkenntnisse disziplinüberschreitend, also transdisziplinär erarbeitet werden. Dabei können große Schwierigkeiten in der Verständigung auftreten, d.h. auch Naturwissenschaftler verschiedener Fachgebiete haben Probleme einander wirklich zu verstehen.

Der diesjährige Träger des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises Herr Dr. Stephan Grill hat diese Probleme dadurch überwunden, dass er zunächst an der Universität Heidelberg Physik studierte und dann bereits in seiner Doktorarbeit sich biologischen Fragestellungen zuwandte. Durch die Thematik seiner Dissertation bei Prof. Antony Hyman und Dr. Ernst Stelzer am EMBL in Heidelberg wurde er mit einer Fragestellung konfrontiert, die ihn nicht mehr loslassen sollte, der Frage wie bei Zellteilungen ungleiche Partner entstehen. Herr Grill wurde 2002 mit 28 Jahren promoviert und ging dann mit Tony Hyman als Postdoc an das Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik nach Dresden. Mit einem zweijährigen Forschungsaufenthalt am Lawrence Berkeley National Laboratory in Berkeley, bei Prof. Carlos Bustamante entwickelte Stephan Grill sein zweites Forschungsfeld, die direkte Beobachtung einzelner Moleküle beim Ablesen der in der DNA, dem genetischen Material, gespeicherten Information in die mobile Boten-RNA. Nach zwei Jahren in Berkeley kehrte er zurück nach Dresden und verbindet dort nun zwei Max-Planck-Institute als Forschungsgruppenleiter zugleich am MPI für die Physik komplexer Systeme und dem MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik. Damit ist Herr Grill der zweite Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter- Nachwuchspreisträger aus dem MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden.

Es mag Sie erstaunen, dass der diesjährige Nachwuchspreis an einen Physiker vergeben wird. Das spannende an der Grenzüberschreitung von Physik zu Medizin und Biologie ist die Eröffnung neuer Problemlösungen durch den Blick des Physikers auf ein biomedizinisches Problem. Betrachten wir die Konstruktion eines Organismus und ihre Entstehung, so wird klar, dass Organismen grundsätzlich polar aufgebaut sind. D.h., sie haben ein Vorderende und ein Hinterende, meist auch eine Rückenseite und eine Bauchseite. Solche Asymmetrien lassen sich bis in die Funktion einzelner Zellen hinein verfolgen, etwa wenn eine Stammzelle sich teilt eine Tochterzelle, die weiterhin als Stammzelle fungiert und eine zweite Zelle, die spezielle Aufgaben z.B. im Rahmen der Immunabwehr übernimmt. Auch Tumorzellen, die den Tumor verlassen und Metastasen ausbilden können dies nur, wenn sie ein funktionelles Vorderende und damit auch ein Hinterende ausbilden, gleiches gilt für Zellen während der Wundheilung. Überall finden wir solche Polaritäten. Werden sie während der Entwicklung eines Embryos unvollständig ausgebildet, ist dieser – sofern er überlebt – in seinen Funktionen schwer beeinträchtigt.

Für einen Physiker ist klar, solche polar gebauten Konstruktionen können nur entstehen durch ein Ungleichgewicht von formenden Kräften. Wie in der Architektur, ist die Form eines Organismus Ausdruck der Wirkung und des Verlaufes von Kraftlinien. Als Biologen sind wir häufig geneigt, diese physikalische Komponente zu übersehen und eher Stoffgradienten für Polaritäten verantwortlich

zu machen. Die Wechselwirkungen beider Komponenten, der Kraftfelder und der Stoffgradienten, sind das Arbeitsfeld von Herrn Dr. Grill.

Wie kann man nun die Kräfte untersuchen, die für die Polarisierung von Zellen verantwortlich sind? Dafür werden Modellsysteme verwendet, bei denen die Polarisierung in einem Schritt vollzogen wird. Ein klassisches Beispiel sind die Eier eines Fadenwurmes *C. elegans*. Wie auch bei den meisten Wirbeltieren, sind die Eier dieses Wurmes kugelig, also symmetrisch gebaut. Die Embryonalentwicklung beginnt mit der Teilung dieser kugelförmigen Zelle in zwei Zellen. Dazu bildet die Eizelle in ihrem Inneren eine Spindel aus, die die Chromosomen auf die beiden Tochterzellen verteilt, die Eizelle streckt sich in Richtung der Spindelachse. Diese Längsachse entspricht der zukünftigen Längsachse des Wurmes. Damit sind Vorder- und Hinterende des Wurmes bereits definiert. Sowohl die molekulare Ausstattung der beiden Tochterzellen als auch deren Schicksal sind bereits nach der ersten Teilung ungleich. Mit dieser ersten Furchungsteilung haben wir ein sehr gut zu handhabendes Objekt zum Studium der Frage wie diese ungleiche Teilung hervorgebracht wird. Genau diese Frage hat Herr Dr. Grill sehr umfangreich bearbeitet und weitgehend gelöst.

Stellen Sie sich eine befruchtete Eizelle als eine Kugel, gefüllt mit einer gallertigen Flüssigkeit, dem Cytoplasma, vor. Die Kugel ist von einer Membran umhüllt und direkt unter der Membran, ja an dieser verankert, liegt ein feinfädiges Netzwerk, das sich zusammenziehen kann. Es enthält ganz ähnliche Proteine wie unsere Muskelzellen. Solange das fädige Netzwerk überall gleich stark ist und gleichmäßig kontrahiert, passiert gar nichts. Wird jedoch an einer Stelle die Kontraktion schwächer, kommt Bewegung in die Struktur, das Netz zieht sich zusammen und fließt in die Richtung der stärksten Kontraktion. Genau dies passiert in diesen Eizellen noch bevor sie sich in zwei Tochterzellen aufteilen. Dabei zieht das kontraktile Netz in der Hüllmembran verankerte Proteine mit, die den Tochterzellen unterschiedliche Fähigkeiten verleihen.

Zur Aufklärung des Mechanismus dieser Bewegungen entwickelte Stephan Grill ein raffiniertes Verfahren, das die Kraftwirkungen an verschiedenen Stellen des kontraktilen Netzes sichtbar machte. Dazu wurden Bestandteile des kontraktilen Netzes mit fluoreszierenden, also farbigen Molekülen, markiert und so im Mikroskop sichtbar gemacht. Das geschah über ein gentechnisches Verfahren. Mit Hilfe eines sehr feinen Laserstrahles machte er dann Schnitte von etwa 5 µm Länge in das Netz. Je nach Spannung klappte an der Schnittstelle das Netz mehr oder weniger stark auseinander. Das war über die Fluoreszenz des Netzes gut zu beobachten und zu vermessen. Durch Änderung der Lage und Schnittrichtung parallel oder senkrecht zur zukünftigen Längsachse des Wurmes war eine vollständige Rekonstruktion der Kräfteverteilungen während der ersten Teilung möglich. Auf dieselbe Weise stellte Herr Grill die Kräfte dar, die auf die Teilungsspindel einwirken. So konnte das Wechselspiel zwischen dem kontraktilen Netz und der Teilungsspindel aufgeklärt werden. Über Hemmstoffe und mit gentechnischen Mitteln wurden die Kräfte beeinflusst und so entstand ein weitgehend vollständiges Bild des Zusammenspiels von Zellzentrum und Peripherie, von chemischen Gradienten und Kontraktionsgradienten für die Entstehung von Polarität. In letzter Zeit wurde es zu einer allgemeinen physikalischen Theorie der Musterbildung weiterentwickelt. Die Befunde haben auch schon Eingang in Lehrbücher gefunden.

Aber wodurch unterscheiden sich Zellen mit unterschiedlichem Schicksal, also unterschiedlicher zukünftiger Funktion? Ein zentraler Unterschied besteht in der Aktivität von Genen. Ist ein Gen aktiv, so wird der dafür verantwortliche Strang des

Riesenmoleküls DNA kopiert in die sog. Boten-RNA. Dieser Kopiervorgang wird durch einen Komplex von Eiweißen durchgeführt, genannt RNA-Polymerase II. Im Labor von Prof. Bustamante lernte Stephan Grill, einzelne solcher Komplexe und ihre Wanderbewegung entlang des DNA-Stranges mikroskopisch sichtbar zu machen. Dabei fiel ihm auf, dass der Enzymkomplex nicht einfach gleichmäßig an dem DNA-Strang entlang wandert und dabei die RNA synthetisiert, sondern dass der Vorgang nach dem Prinzip der Echternacher Springprozession erfolgt. Also zunächst in Ableserichtung, und dann wieder ein Stück rückwärts. Die Rückwärtsbewegung wird durch mechanische Kräfte, die auf den Enzymkomplex wirken ausgelöst. Im Zuge der Rückwärtsbewegung kontrolliert der Komplex, ob die Kopie auch dem Original entspricht oder ob ein fehlerhafter Abschnitt ausgetauscht werden muss. Das aus diesen Befunden entwickelte mathematische Modell des Kopiervorgangs zeigt, dass nur durch die Kombination zweier Kontrollmechanismen, nämlich beim Einbau der Bestandteile in die RNA wie auch bei der Prüfung und Korrektur nach dem Einbau die sehr geringe Fehlerrate von 1 Fehler pro 100.000 Basen, also Bausteinen der RNA, erreichen lässt.

Auch in diesem Beispiel wirken also mechanische Kraftfelder mit biochemischen Vorgängen zusammen. Damit ist unser Verständnis über die Entstehung von Organismen im Rahmen ihrer Embryonalentwicklung grundsätzlich verändert und damit erweitert worden.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten von Stephan Grill führten bereits jetzt zu 22 Veröffentlichungen in hoch renommierten Zeitschriften. Der große wissenschaftliche Erfolg schlug sich auch in mehreren Preisen nieder, so z.B. der Postdoctoral Fellowship der Helen Hay Whitney Foundation, die ihm die Möglichkeit zum Aufenthalt bei Prof. Bustamante in Berkeley eröffnete, 2009 den Award for Research Cooperation and Highest Excellenz des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und der Minerva Stiftung. Dieser Preis wird besonders erfolgreichen deutsch-israelischen Forschergruppen verliehen. 2010 erhielt Dr. Grill den EMBO Young Investigator Award und 2009 wurde er mit der Vertretung einer Professur an der Universität Leipzig betraut. Die erste Auszeichnung erhielt Stephan Grill bereits 1993 als Schüler im Rahmen des Wettbewerbs Jugend forscht. Sein Verfahren zur Computersimulation von Musikinstrumenten wurde mit einem 2. Preis bedacht. Der Forschergeist hat sich also schon sehr früh gezeigt.

Mit Dr. Grill ehren wir heute einen Wissenschaftler, der in idealer Weise physikalisches Denken und Experimentieren zur eleganten Lösung biomedizinischer Fragestellungen einbringt. Durch diese Kombination wurde unser Verständnis von Formbildung aus der Wechselwirkung biochemischer Netzwerke mit Kraftfeldern entscheidend geprägt.

Im persönlichen Umgang ist die große Begeisterung bei Stephan Grill für herausfordernde Fragestellungen und intelligente Lösungen unmittelbar erlebbar.

Lieber Stephan, dass Dich diese große Freude nicht verlässt und Du noch viele großartige Einsichten gewinnst, wünsche ich Dir von ganzem Herzen und gratuliere zur wunderbaren Anerkennung durch diesen großen Nachwuchspreis.