

Dankesrede
von
Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter- Preises
2019

in der Paulskirche Frankfurt am Main
14. März 2019

Es gilt das gesprochene Wort

Anrede

Für die wunderbare Ehrung mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis möchte ich mich ganz herzlich bei der Auswahlkommission und dem Paul Ehrlich-Stiftungsrat bedanken. Ich freue mich, diese hohe Auszeichnung mit meinem Kollegen Arthur Horwich teilen zu können.

Gern erinnere ich mich an die aufregende Zeit unserer engen Zusammenarbeit, mit der meine Forschungsreise vor dreißig Jahren begann. Es ist eine ganz besondere Ehre den Preis zu erhalten, der den Namen des großen Paul Ehrlich trägt, einem der ersten molekularen Denker, den ich schon seit dem Studium bewundere. Ich sehe den Preis auch als eine Anerkennung meiner vielen talentierten Doktoranden und Postdoktoranden, mit denen ich das Privileg hatte, über die Jahre zusammenzuarbeiten. Ganz besonders hervorzuheben sind hier die unschätzbaren wichtigen Beiträge, die Manajit Hayer-Hartl, meine Frau und engste Kollegin, geleistet hat.

Ein großes Quantum an Glück, über mehrere Einzeldosen verteilt, ist überwiegend dafür verantwortlich, dass uns Ende der 1980er Jahre eine überraschende Entdeckung gelang. Wir fanden heraus, dass neu-synthetisierte Proteine ihre dreidimensionale Faltung nicht spontan, sondern mit Hilfe vorbestehender Proteine, den so genannten molekularen Chaperonen erreichen.

Proteine werden als lange Fäden aus Aminosäuren an den Ribosomen der Zelle gebildet. Sie steuern praktisch alle Lebensprozesse. Um dies tun zu können, müssen sich die Fäden jedoch zunächst in eine exakt definierte Struktur falten – eine Art Origami. Dass dieser Faltungsprozess durch andere Proteine vermittelt wird, war unerwartet und widersprach dem gängigen Dogma, ein zugleich aufregender und beunruhigender Umstand.

Wie könnten wir unsere Kollegen von dem neuen Konzept überzeugen? Diese Frage haben Art und ich damals stundenlang diskutiert, im Münchner Institut in der Goethestraße, bei Art in New Haven und in meinem Elternhaus im Nordschwarzwald. Es war mein Mentor, Professor Walter Neupert – damals als Zellbiologe bereits weltbekannt –, der mich mit Art Horwich zusammenbrachte und der uns mit seinem tiefen Verständnis für das Funktionieren der Zelle, insbesondere der Mitochondrien, unterstützte. Großzügig stellte er die Bedingungen her, die unsere erfolgreiche Zusammenarbeit erlaubten.

Nach den initialen Befunden führte mich der weitere Weg ans Sloan-Kettering Cancer Center in New York, wo ich mit Manajits Hilfe in der Abteilung von James Rothman (Nobelpreis 2013) unser Labor aufbaute. Die heute allgemein akzeptierten Mechanismen der zellulären Proteinfaltung, die wir in den Jahren in New York entschlüsseln konnten, sind in ihrer Logik bestechend einfach.

Ein fassförmiger Proteinkomplex, das Chaperonin, funktioniert praktisch wie ein Nano-Reagenzglas. Neu-synthetisierte und noch ungefaltete Proteinketten werden darin einzeln eingeschlossen und können sich abgeschirmt von der übrigen zellulären Umgebung ungestört falten. Andere Chaperone, die als Hsp70-Proteine bezeichnet werden, binden die Proteinketten bereits während ihrer Synthese an den Ribosomen und führen sie dem zylindrischen Chaperonin zu, so sie nicht vorher ihre endgültige Faltung erreicht haben. So wird verhindert, dass noch ungefaltete Proteine miteinander zu Aggregaten verklumpen – und darin liegt die offensichtliche Analogie zum menschlichen Chaperon, der Anstandsdame, der in längst vergangenen Zeiten die Aufgabe zufiel, unerwünschte Wechselwirkungen ihrer Schützlinge zu unterbinden.

Ich bin in einem kleinen Dorf bei Pforzheim aufgewachsen. Im Gymnasium entwickelte ich früh ein Interesse für Biologie und Chemie. Während des Medizinstudiums in Heidelberg verbrachte ich die meiste Zeit im Biochemielabor. Dort hatte ich das große Glück, in Professor Wilhelm Just meinen ersten wichtigen Lehrer zu finden. Willi Just war damals ein junger wissenschaftlicher Assistent, ich

ein unbedarfter Student. Er nahm mich unter seine Fittiche, und bald war mir klar, in der Forschung bleiben zu wollen. Wer weiß, wie vielen potenziellen Patienten ich mit dieser Entscheidung das Leben gerettet habe. Es war sicher die beste Entscheidung meines Lebens, denn die Wissenschaft hat mich dann auch mit meiner wunderbaren Lebenspartnerin zusammengeführt.

In den vergangenen 15 Jahren haben wir und viele andere Arbeitsgruppen die medizinische Relevanz der molekularen Chaperone bei der Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie der Alzheimer-Demenz, der Parkinson-Krankheit und der Chorea Huntington erkannt. Diese bisher unheilbaren Krankheiten sind ursächlich mit der Bildung und Ablagerung von Proteinaggregaten verknüpft und es besteht berechnete Hoffnung, dass die Aufklärung der zellulären Proteinfaltung und Protein-Qualitätskontrolle zu neuen Therapieansätzen führen wird.

Unser Forschungsgebiet hat eine wahrhaft fulminante Entwicklung genommen. Wir wissen heute, dass eine altersbedingte Begrenzung der Chaperon-Kapazität bei vielen Krankheiten, und sogar beim Alternsprozess selbst, eine wichtige Rolle spielt. Dies alles war jedoch nicht vorherzusehen. Wir waren am Anfang ja lediglich neugierig, wie der grundlegende Prozess der Proteinfaltung in der Zelle funktioniert – ein weiterer Beleg für den hohen Wert der Förderung einer nicht zweckgerichteten, reinen Grundlagenforschung. Leider spielt die Politik immer wieder mit dem Gedanken, diese Förderung zu Gunsten der so genannten anwendungsorientierten Forschung einzuschränken.

Wir sind davon in Deutschland bisher weitgehend verschont geblieben, nicht zuletzt dank großartiger Forschungseinrichtungen wie der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Max-Planck-Gesellschaft, um die uns viele Kollegen im Ausland beneiden. Ich bin der Paul Ehrlich-Stiftung und dem Vorsitzenden des Stiftungsrats, Professor Boehm, dankbar dafür, dass sie mit der Auswahl der diesjährigen Preisträger erneut die Bedeutung der biomedizinischen Grundlagenforschung hervorheben.

Lassen Sie mich nochmals meinen Lehrern und meinen Mitarbeitern danken, und besonders meiner Frau Manajit, die mich immer wieder auf den Boden der Tatsachen zurückholt, wenn mich die Gedanken an die molekularen Chaperone davontragen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.