

Der Profiler

Die kommerzielle Anwendung seiner Forschung hatte er nie im Blick. Trotzdem hat **Lothar Willmitzer** drei Unternehmen in seinem Forscherleben gegründet. Dass seine Forschung auch dem Menschen zugutekommt, freut den Wissenschaftler am **Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie** in Potsdam besonders.

TEXT CATARINA PIETSCHMANN

Wissenschaftler können den Stoffwechsel eines Organismus lesen wie ein Buch. Er verrät ihnen Stress, Krankheiten, Umweltgifte oder Nährstoffmangel. Und nicht zuletzt auch, welche Nährstoffe ein Organismus braucht und welche Medikamente bei einer Erkrankung anschlagen.

Anders als über den menschlichen Stoffwechsel wusste man über jenen der Pflanzen lange nur wenig. Deshalb begannen Lothar Willmitzer und seine Kollegen 1994 am damals gerade erst gegründeten Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm, die Stoffwechselwege von Pflanzen wie der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* oder der Kartoffel unter die Lupe zu nehmen. Schnell wurde ihnen klar, wie umfangreich dieses Vorhaben war: Nährstoffaufnahme, Bildung und Speicherung von Inhaltsstoffen, Wachstum, Samenbildung – all das ist ein Teil des Stoffwechsels.

Schon die Bildung von Stärke in einer Kartoffelpflanze erwies sich als viel komplizierter als gedacht. „Nachdem

wir Gene für die Stärkeproduktion identifiziert hatten, haben wir deren Aktivität so verändert, dass sie mehr und qualitativ hochwertigere Stärke bilden sollten“, erzählt Willmitzer. „Die Tochterpflanzen produzierten jedoch nicht mehr, sondern weniger Stärke.“ Willmitzer schloss daraus, dass er ein Gen nach dem anderen würde ausschalten müssen, um den Stärkestoffwechsel wirklich verstehen zu können.

STOFFWECHSEL-ANALYSE IM AUTOMATEN

Unzählige Proben von Pflanzenextrakten füllten bald die Labortische. Jede von ihnen war aus unterschiedlichen Substanzen des Stoffwechsels zusammengesetzt. Sie alle zu analysieren, wäre eine Mammutaufgabe geworden. „Wir haben schnell gemerkt, dass wir das automatisieren müssen, um nicht in Routinearbeiten zu ersticken.“ Aber Chemiker winkten ab: Hunderte ungereinigte Proben parallel zu analysieren, würde viel zu ungenaue Resultate hervorbringen.

„Wir wollten jedoch nicht eine Substanz in der Probe exakt bestimmen –

sondern das Verhältnis möglichst vieler Stoffe zueinander“, sagt Willmitzer. Ziel war, die Veränderung im Stoffwechsel zu erfassen, wenn ein Gen ausfällt. Dieses Muster wollte Willmitzer dann mit dem anderer Gene vergleichen und so ein umfassendes Bild der Stoffwechselaktivität einer Pflanze erhalten.

„Metaboliten-Profiling“ nannte er seine Methode. Mit der Ackerschmalwand sollte es losgehen. Kulturpflanzen wie Kartoffel, Mais oder Reis würden folgen. Dass der Plan grundsätzlich funktionieren würde, wurde in ersten Tests schnell klar. Doch es würde Jahre dauern, die rund 30 000 Gene von *Arabidopsis* eines nach dem anderen auszuschalten und die Wirkung zu messen.

Und so begann Willmitzers zweite Karriere als Unternehmensgründer. Mit seiner Ausgründung Metanomics fing 1998 alles an. Finanziell ausgestattet von der BASF und dem Bundesforschungsministerium, entwickelte Willmitzer zusammen mit vier ehemaligen Mitarbeitern zunächst die Technologieplattform.

Bis dato was es üblich, alle biochemischen Ebenen komplett und nacheinander abzarbeiten: vom Gen über

A photograph of Lothar Willmitzer, a man with glasses and a blue striped shirt, smiling in a greenhouse. He is surrounded by rows of small green seedlings in black pots, each with a white label. The background shows the structure of the greenhouse with large windows and hanging lights.

Lothar Willmitzer ist nicht nur
als Wissenschaftler erfolgreich:
Die von ihm gegründeten
Unternehmen beschäftigen
heute rund 55 Mitarbeiter.

die DNA, die Boten-RNA, die Proteinsynthese bis zu den Stoffwechselprodukten. Bei Metanomics schalteten die Wissenschaftler dagegen ein Gen aus und beobachteten dann nur die Wirkung auf den Stoffwechselcocktail aus Zuckern, Aminosäuren, Enzymen und Vitaminen. Jede Probe lieferte ein Gemisch aus 350 unterschiedlichen Substanzen. 40 Prozent der Substanzen darin waren völlig unbekannt. Heute ist Metanomics eine eigenständige Tochter von BASF.

SERVICE FÜR DIE INDUSTRIE

In den darauffolgenden Jahren sprachen Willmitzer immer wieder Unternehmen an, ob er nicht pflanzliche Stoffwechselprodukte für sie analysieren könne. Aber Servicedienstleistungen für die Industrie gehören nicht ins Aufgabenspektrum eines Max-Planck-Instituts. Deshalb gründete Willmitzer im Jahr 2012 Metasysx. In Sichtweite zum Max-Planck-Campus analysiert das Unternehmen heute mit rund ei-

nem Dutzend Mitarbeitern im die Stoffwechselprofile von Pflanzen. Neben kompletten Stoffwechselprofilen ermittelt das kleine Unternehmen auch die Fettsäuren einer Pflanze, integriert Erbgut- und Proteindaten und stellt Stoffwechselprodukte als Referenzsubstanzen her.

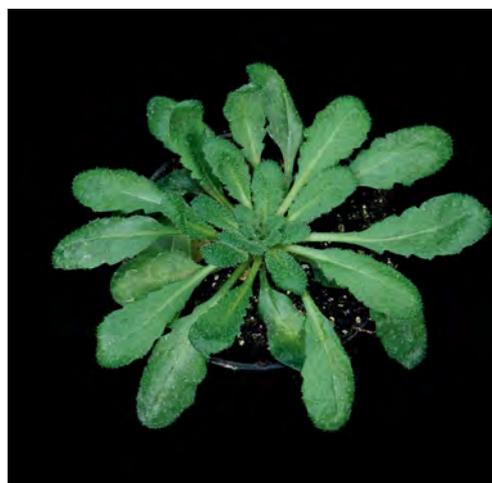
„Firmengründungen sind oft sehr von Personen getragen und die Entwicklungen mitunter zufällig“, erzählt Willmitzer. Seine chinesische Doktorandin Yan Li beispielsweise war zu Beginn Teil des Metasysx-Teams und kehrte dann nach China zurück. „Wir haben überlegt, dort ein Labor aufzubauen. Aber das wäre für eine ausländische Firma nicht einfach gewesen.“ Mit einem chinesischen Pharmaunternehmen als Partner aber schon. Und so hat Metasysx heute eine Tochterfirma namens Metanotitia in Shenzhen. Sie entwickelt das Metabolitenprofiling sowohl für die Akut- als auch für die prädiktive Diagnostik diverser Krankheiten weiter. Die Stoffwechselanalyse für Anwendungen in der Medizin rückt nun auch hier-

zulande mehr in den Vordergrund. „Metasysx arbeitet auch mit der Charité in Berlin zusammen. Dabei soll die Dosierung von Medikamenten verbessert werden, die nach Transplantationen das Immunsystem unterdrücken, damit das neue Gewebe nicht vom Körper abgestoßen wird“, erklärt Willmitzer.

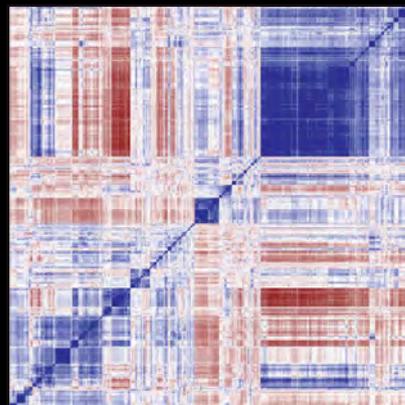
GENAUERE DOSIERUNG

Bislang gibt es keine genauen Angaben, in welchen Mengen diese Mittel verabreicht werden sollten. Deshalb analysiert Metasysx nun die Stoffwechselprofile aus Blut- und Urinproben von Menschen, die mit unterschiedlichen Dosen behandelt wurden. „So wollen wir mathematische Modelle entwickeln, um die Wirkung auf den einzelnen Patienten genauer vorhersagen zu können.“

Die Depressionstherapie könnte ebenfalls ein gemeinsames Projekt von Metasysx und Charité werden. „Noch immer diagnostizieren Mediziner die Erkrankung im Wesentlichen über die



Die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) ist das Modellgewächs der Pflanzengenetiker schlechthin. Selbst eine so unscheinbare Pflanze enthält Tausende unterschiedlicher Stoffwechselprodukte. Dazu zählen auch Fettmoleküle. Diese können auf Basis ihrer chemischen Eigenschaften sortiert werden (rechts). Jedes Farbpixel entspricht dabei einem bestimmten Molekültyp.



Befragung der Patienten. Auf welche Medikamente ein Patient dann anspricht, lässt sich nicht voraussagen. Deshalb müssen die Ärzte unterschiedliche Wirkstoffe ausprobieren“, erklärt Willmitzer. Stoffwechselprodukte im Blut verraten, welcher Wirkstoff bei einem Patienten wirkt. Ziel ist es, bereits im Vorfeld einer Therapie via Bluttest das richtige Antidepressivum ermitteln zu können.

Ein weiterer Anwendungsbereich des Metabolitenprofilings ist die Entwicklung verbesserter Herbizide. Zunächst wollte der Pharma- und Agrarchemiekonzern Bayer mit Willmitzers Abteilung am Max-Planck-Institut zusammenarbeiten. Doch Willmitzer lehnte ab. „Bei unserer Forschung ist alles öffentlich. Industrieforschung ist dagegen in der Regel ein Betriebsgeheimnis. Wir hätten 20 Mitarbeiter gehabt, die nicht darüber reden dürften, was sie tun. So etwas ist schlecht für das Arbeitsklima.“ Deshalb gründete Willmitzer 2013 Targenomix. Das Unternehmen analysiert, was genau Pestizidmoleküle in einer Pflanze auslösen.

GRÜNDER MIT HERZBLUT

Laut Willmitzer stehen Gründer vor drei Herausforderungen: „Erstens eine Idee, zweitens Geld und drittens die passenden Mitarbeiter, denn mit ihnen steht und fällt das Projekt.“ Vor allem im ersten Jahr nach der Gründung musste er viel Herzblut in seine Firmen stecken. „Idealerweise sollte man sich dann Stück für Stück aus dem Tagesgeschäft zurückziehen können, denn das junge Team will ja auch nicht, dass der ‚alte Knochen‘ ständig auftaucht“, sagt Willmitzer lächelnd. Außerdem muss die Forschung am Institut ja auch unvermindert weitergehen.



Die Kartoffelpflanze nutzt ihre Knollen als Speicherorgane und lagert dort Stärke ein. An der Produktion dieses auch für die menschliche Ernährung wichtigen Stoffes sind so viele Gene beteiligt, dass Forscher den Stärkestoffwechsel nur mithilfe automatisierter Verfahren entschlüsseln können.

Vor drei Jahren hat der 68-jährige Chemiker noch einmal etwas ganz Neues angepackt. Denn eine provokante Frage trieb ihn um: „Könnte es sein, dass all die kleinen Stoffwechsellmoleküle, mit denen die Zellen Energie gewinnen oder Fette, Zucker und Aminosäuren bilden, diese Vorgänge auch selbst steuern? Dass sie also nicht nur Teil dieser Prozesse wären, sondern eine wichtige Rolle bei Krankheiten spielen?“ Daran hatte noch niemand zuvor gedacht.

Aber wie kommt man an solche Kontrollmoleküle heran? Wenn sie solche Funktionen ausüben, müssten sie dafür auch einen Partner haben – ein Protein wahrscheinlich. In diesem Fall müssten die Substanzen als Einzelmoleküle und an ein Protein gebunden vorkommen.

„Am Anfang hat uns niemand geglaubt“, sagt Willmitzer. Doch seine Vermutungen erwiesen sich als richtig. Heute sind schon fünf solcher Duos

aus Proteinen und Metaboliten bekannt. „Dieser Ansatz könnte einmal sehr wichtig werden. Denn wenn ein Pharmaunternehmen ein Protein für eine Therapie ins Visier nimmt, testet es zunächst unzählige verschiedene Verbindungen, die in riesigen Moleküldatenbanken gespeichert sind. Wenn es aber schon einen natürlichen Bindungspartner im Körper gibt und wir dessen Struktur kennen, vereinfacht das die Wirkstoffsuche ungemein.“

Auch dieses Projekt hat Willmitzer an eine jüngere Kollegin weitergegeben – in diesem Fall an Aleksandra Skirycz, die derzeit eine Forschungsgruppe in seiner Abteilung leitet. „Sie hat aber einen Ruf in die USA erhalten und wird das Thema mitnehmen. Es sieht also ganz so aus, als ob ich für meine letzten beiden Jahre hier kein Projekt mehr hätte“, sagt Willmitzer lachend. Aber ganz bestimmt eine neue Idee! ◀