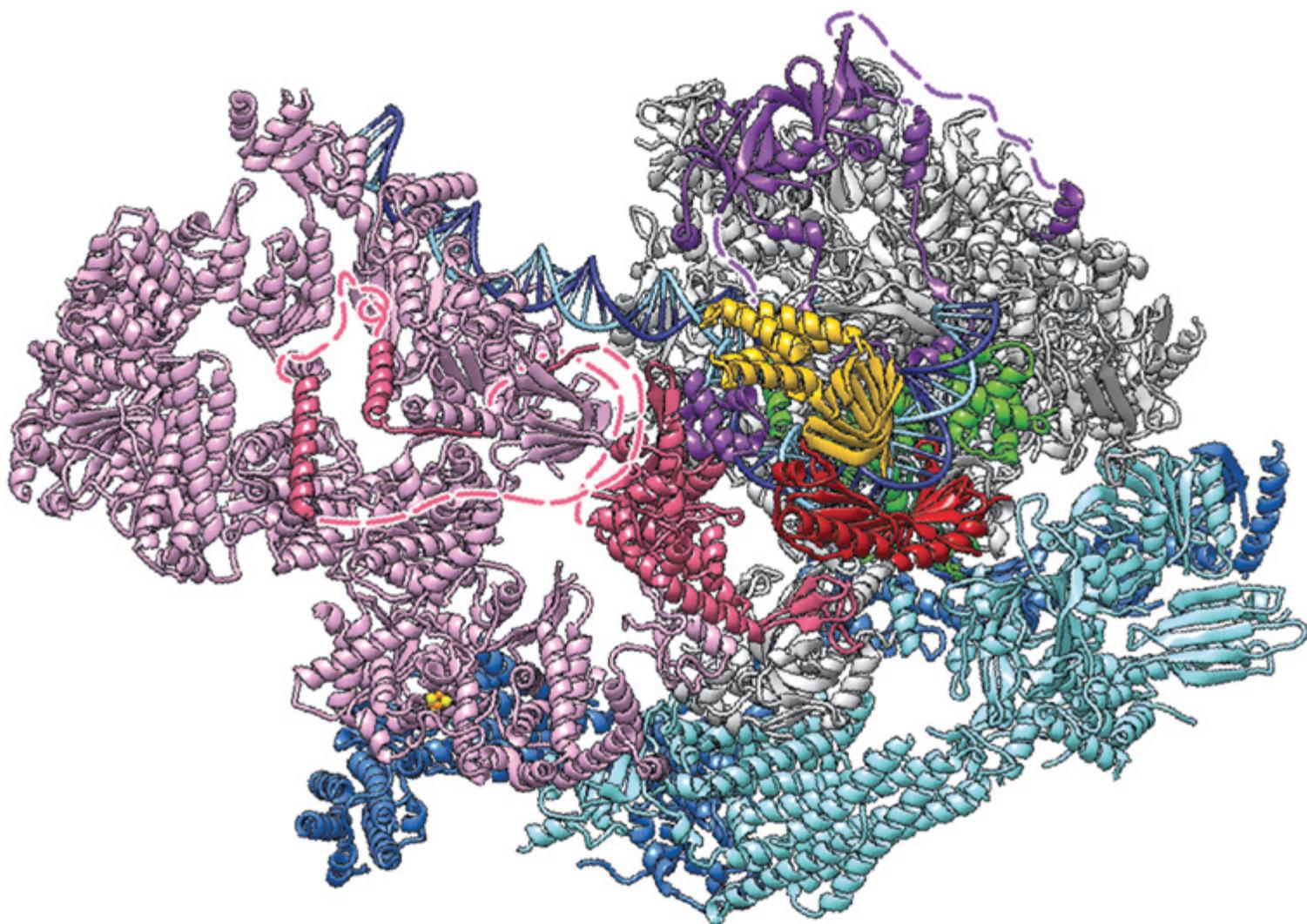




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

MPIbpc NEWS

23. Jahrgang | Dezember 2017



Neues aus der Forschung
**Quantum leap in fast
and deep protein sequence
similarity searching**

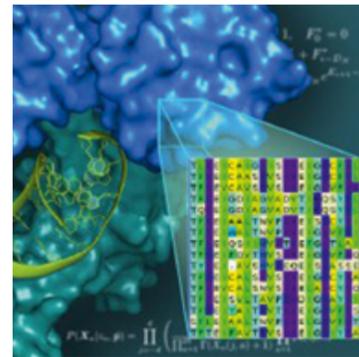
Nachrichten
**Wie die Gen-Kopiermaschine
startet**

**Neues Werkzeug für gezielten
Proteinabbau**



NEUES AUS DER FORSCHUNG

- 4 Forschungsgruppe *Quantitative Biologie und Bioinformatik*: Quantum leap in fast and deep protein sequence similarity searching



4 *MMseqs2 enables sensitive protein sequence searching for the analysis of massive data sets*

NACHRICHTEN

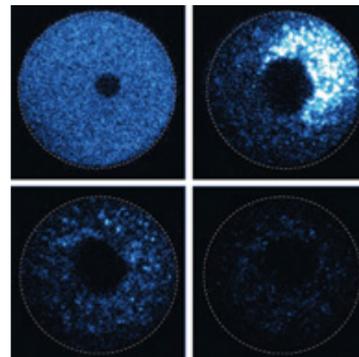
- 5 Vlad Pena als *EMBO Young Investigator* ausgezeichnet
- 6 Wie die Gen-Kopiermaschine startet
- 8 Neues Werkzeug für gezielten Proteinabbau
- 12 Kim Nasmyth mit *Bonhoeffer Award Lecture* geehrt
- 14 New protein analysis technique based on work by Holger Stark and Ashwin Chari licensed



12 *Bonhoeffer Award Lecture mit Kim Nasmyth*

VERANSTALTUNGEN

- 15 Fotoausstellung zu historischen Treppen und Flößern



8 *Trim-Away baut zelluläre Proteine ab*

NEUES AUS DEM INSTITUT

- 16 Dance the molecular circadian clock



16 *Dance your PhD contest 2017*

MAX-PLANCK-CAMPUS AKTUELL

- Tagung der Max-Planck-Sicherheitsfachkräfte 17
- GWDG Info 17

Titelbild: Die atomare Struktur des Transkriptions-Prä-Initiationskomplexes. Die RNA-Polymerase II ist oben rechts in grau, der Transkriptionsfaktor TFIID links in rosa zu sehen. (Abbildung: Sandra Schilbach und Patrick Cramer / MPI-BPC)

Cover image: The atomic structure of the transcriptional pre-initiation complex. The RNA polymerase II is shown in grey on the top right, the transcription factor TFIID in pink on the left. (Image: Sandra Schilbach and Patrick Cramer / MPI-BPC)

Hinweis: Obwohl aus Gründen der Lesbarkeit im Text die männliche Form gewählt wurde, beziehen sich die Angaben stets auf Angehörige beider Geschlechter.

Quantum leap in fast and deep protein sequence similarity searching

Martin Steinegger and Johannes Söding

Sequence similarity searching is widely used in life sciences to infer the functions and structures of query proteins from similar proteins in sequence databases. In the booming field of metagenomics, huge amounts of environmental sequences need to be annotated, but often search tools find no matches. To address this gap, Martin Steinegger and Johannes Söding at the MPI-BPC have developed an open-source software for fast similarity searching and clustering of protein sequences. In its iterative profile search mode, MMseqs2 (Many-against-Many sequence searching) drastically improves the sensitivity and the speed over current state-of-the-art methods.

Metagenomics revolution

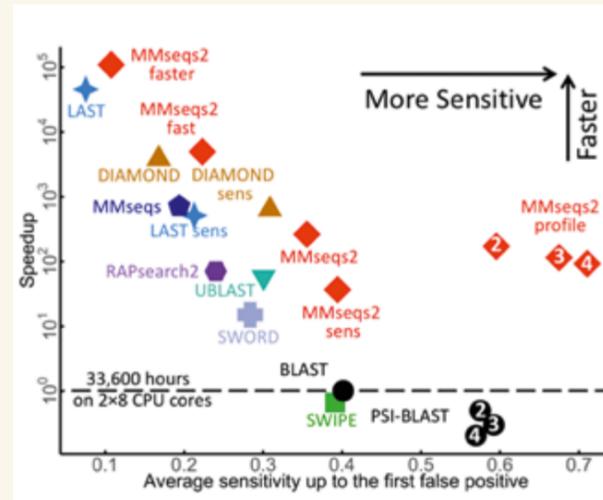
Metagenomics is revolutionizing the study of microbes in their natural environments, such as the human gut, the oceans, or soil, and is revealing the enormous impact of microbes on our health, our climate, and ecology. In metagenomics, DNA or RNA of bacteria, archaea, and viruses are sequenced directly, making the 99 % of microbes amenable to investigation that cannot be cultivated in the lab. Combined with the enormous drop in sequencing costs by a factor of ten thousand in just ten years, this has led to an explosive growth in the amount of sequence data in public databases.

To predict functions for these new sequences, very fast sequence search tools have been developed in recent years, but the increase in speed was paid by lower search sensitivity. Yet many of the microbes investigated by metagenomics have no close relatives in the sequence databases, and current search tools are too insensitive to detect them. Consequently, for the large majority of metagenomic sequences no functions can be predicted.

More sensitive than PSI-BLAST and 400 times faster

To address the need for very fast yet sensitive sequence search, Steinegger and Söding developed the software MMseqs2. The most important distinction of MMseqs2 to previous fast search tools is its ability to search with sequence profiles and not only with simple sequences. Since PSI-BLAST made its debut 20 years ago, sequence profiles have been known to improve search sensitivity enormously. But until now, no way had been found to drastically speed up sequence profile searches.

This changed with the new, very fast, and sensitive sequence prefilter algorithm at the core of MMseqs2. It preselects the most promising database sequences for subsequent, slower, and more accurate comparison. Whereas all recent tools use exact matches between short words



Average search sensitivity versus relative speed for various fast sequence search tools. White numbers inside the plot symbols give the number of iterations of sequence profile searches with MMseqs2 and PSI-BLAST.

(*k*-mers) of amino acid letters, the researchers extend a 27 year-old idea from BLAST to detect *similar* instead of exact *k*-mer matches. Crucially, their algorithm can generate lists of similar *k*-mers both for sequences and sequence profiles. To gain further sensitivity, they were able to increase the word length *k* from three to seven and also developed a very time-efficient method to detect when two neighboring *k*-mer matches occur at just the right spacing that a similarity by pure chance is unlikely.

MMseqs2 scales almost inversely with the number of used processor cores. It can automatically split and distribute query or target databases across several servers, allowing even users with relatively modest computing resources to cluster or search databases with billions of sequences. It also enables users to analyze jointly collections of datasets that could so far only be analyzed separately.

"I am confident that because MMseqs2 addresses the pressing need for higher search speed and sensitivity it will become the standard tool for fast protein sequence searching," Söding concludes.

Original publication

Steinegger M, Söding J: MMseqs2 enables sensitive protein sequence searching for the analysis of massive data sets. *Nat Biotechnol* 35, 1026-1028 (2017).

Vlad Pena als EMBO Young Investigator ausgezeichnet

Der Strukturbiologe Vlad Pena vom MPI-BPC ist einer von 28 Wissenschaftlern aus elf verschiedenen Ländern, die von der Europäischen Organisation für Molekularbiologie (EMBO) in diesem Jahr zum *EMBO Young Investigator* ernannt wurden. Die Organisation würdigt damit die besonderen Errungenschaften der Preisträger und das wissenschaftliche Potenzial ihrer jeweiligen Forschung.

Ich freue mich außerordentlich über diese Anerkennung für die Arbeit unseres Teams", sagt Vlad Pena. Mit seiner Gruppe erforscht er die Funktionsweise des Spleißosoms – ein großer Enzymkomplex aus Proteinen und Ribonukleinsäuren (RNA), der eine wichtige Rolle in der Proteinproduktion in Zellen aller höheren Organismen spielt. Dabei interessiert ihn besonders, wie die Zelle das Spleißosom reguliert und wie Fehler in diesem Prozess Krankheiten verursachen können. Um die molekularen Details dieser Nanomaschine aufzuklären, setzt Penas Team neben biochemischen Methoden die Röntgenstrukturanalyse und zunehmend auch die Elektronenmikroskopie ein.

Neben dem Spleißosom stehen Enzyme aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Fokus der Forschung des Preisträgers. Die DNA ist vor allem als Speicher für unsere Erbinformation bekannt. Doch damit ist das Repertoire der DNA-Moleküle längst nicht erschöpft: Im Reagenzglas können manche von

ihnen – genau wie Enzyme – chemische Reaktionen katalysieren. In Kooperation mit Claudia Höbartner, Professorin an der Universität Göttingen und ehemalige Forschungsgruppenleiterin am MPI-BPC, war es Pena gelungen, die erste räumliche Struktur eines DNA-Enzyms zu ermitteln. Die Forscher konnten darüber hinaus wichtige Einblicke in dessen Funktionsweise erhalten. Dieses Wissen könnte zukünftig genutzt werden, um DNA-Enzyme als Werkzeuge für die Wissenschaft herzustellen. (cr)

Über das EMBO Young Investigator Programme

Das *Young Investigator Programme* wurde von EMBO im Jahr 2000 ins Leben gerufen. Es unterstützt die Karriere exzellenter junger Molekularbiologen, die in den vergangenen vier Jahren ihre erste eigene Arbeitsgruppe gegründet haben. In diesem Jahr bewarben sich 224 Wissenschaftler für das Programm. Neben der finanziellen Unterstützung von jährlich 15 000 Euro für drei Jahre und einer möglichen Anschubfinanzierung für den Aufbau einer eigenen Gruppe können die Wissenschaftler aus verschiedenen Angeboten zur Verbesserung ihrer Forschungsbedingungen wählen, wie etwa weiterqualifizierenden Kursen für sich und ihre Studierenden. Zusätzlich erhalten die Preisträger Zugang zu Einrichtungen am EMBL und eine Finanzierung für die Teilnahme an Konferenzen für sich und ihre Gruppenmitglieder. Die diesjährigen Preisträger gehören zu einer Gruppe von 47 aktuellen und 417 ehemaligen *EMBO Young Investigators*.

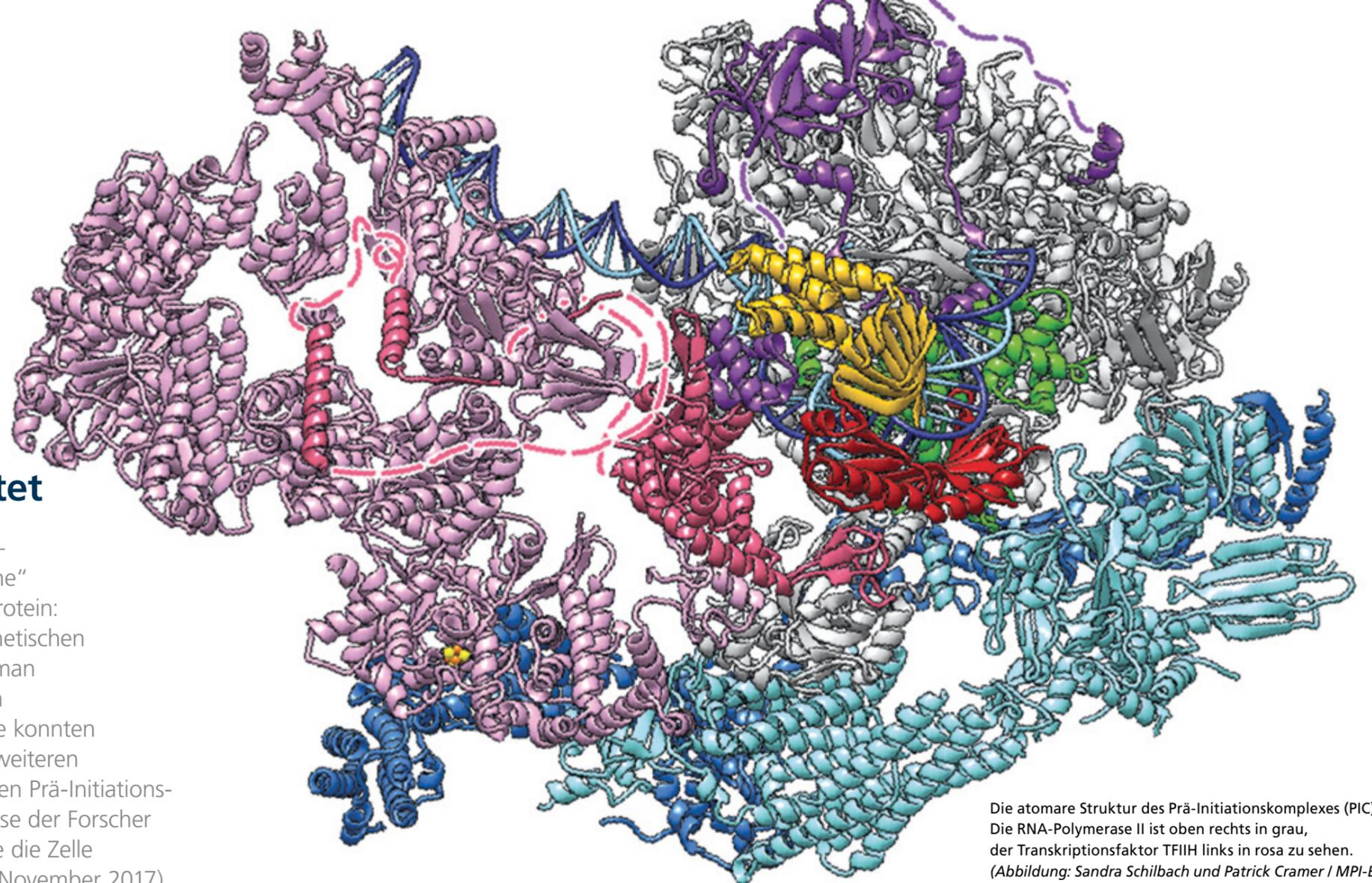


Vlad Pena

studierte von 1995 bis 2000 Biochemie an der Universität Bukarest (Rumänien), wo er bis 2001 als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig war. Danach arbeitete er am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg und promovierte dort im Jahr 2005. Ein Jahr später wechselte er als Postdoktorand an das MPI-BPC, wo er 2009 eine Projektgruppe innerhalb der Abteilung *Zelluläre Biochemie* etablierte. Seit 2014 führt er diese als unabhängige Forschungsgruppe für *Makromolekulare Kristallografie* weiter.

Wie die Gen-Kopiermaschine startet

Sie ist eine der komplexesten Maschinen in lebenden Zellen – die RNA-Polymerase II (Pol II). Als molekulare „Kopiermaschine“ erledigt sie den ersten Schritt auf dem Weg vom Gen zum Protein: Sie erstellt eine Abschrift der auf der DNA gespeicherten genetischen Bauanleitung, die Boten-RNA. Diesen Kopiervorgang nennt man Transkription. Wissenschaftler am MPI-BPC haben jetzt einen Meilenstein bei der Erforschung der Transkription erreicht. Sie konnten die dreidimensionale Struktur der Pol II zusammen mit allen weiteren wichtigen Faktoren des Transkriptionsstarts – den sogenannten Prä-Initiationskomplex (PIC) – in atomarem Detail aufklären. Die Erkenntnisse der Forscher bieten neue Einblicke, wie der Kopiervorgang startet und wie die Zelle die DNA-Doppelhelix für die Genabschrift öffnet. (*Nature*, 1. November 2017)



Die atomare Struktur des Prä-Initiationskomplexes (PIC). Die RNA-Polymerase II ist oben rechts in grau, der Transkriptionsfaktor TFIID links in rosa zu sehen. (Abbildung: Sandra Schilbach und Patrick Cramer / MPI-BPC)

Lebende Zellen sind ständig in Aktion: Sie verwerten Nährstoffe, produzieren Werkzeuge, kommunizieren, wachsen, teilen oder bewegen sich. All diese Vorgänge muss die Zelle koordinieren und auf die Umgebung abstimmen. Damit das gelingt, unterliegen zentrale zelluläre Prozesse genauer Kontrolle. Ein solch hoch regulierter Prozess ist die Transkription. Über sie kann die Zelle je nach Bedarf steuern, wann wie viel von welchem Protein hergestellt wird. Für diese Feinjustierung ist schon bei den Startvorbereitungen der Transkription eine große Zahl an Faktoren beteiligt. Ein jeder ist ein wichtiges Zahnrad in der Maschinerie und beeinflusst, wann die Polymerase mit der Abschrift eines Gens beginnen kann.

Wissenschaftler konnten in den vergangenen Jahren die räumlichen Strukturen der Pol II und vieler weiterer Proteine des Transkriptionsstarts ermitteln. Die Strukturen verraten, wie die Proteine funktionieren und miteinander arbeiten. Bislang fehlte allerdings der zusammenhängende Überblick: der dreidimensionale Aufbau des als PIC bezeichneten gesamten Komplexes aus Polymerase und den vielen weiteren Proteinen, die für den Transkriptionsstart entscheidend sind – eine für molekulare Maßstäbe gigantische Maschine.

Dem Forscherteam von Patrick Cramer, Leiter der Abteilung *Molekularbiologie* am MPI-BPC, ist dieser Durchbruch gelungen. Die Göttinger Wissenschaftler konnten erstmals die Struktur des gesamten, 46 Proteine umfassenden PIC in atomarer Schärfe bestimmen und entscheidende Einzelheiten beim Transkriptionsstart klären. Von dieser Gesamtstruktur erhalten die Forscher nun Antworten darauf, wie der Beginn des Kopiervorgangs im Detail abläuft.

Ihren Erfolg verdanken die Max-Planck-Forscher sowohl ihrem Durchhaltevermögen – das Projekt läuft bereits seit 15 Jahren – als auch den jüngsten Fortschritten in der Kryo-Elektronenmikroskopie. „Mit dieser Technik lassen sich heute sehr große zelluläre Strukturen in ihrem atomaren Aufbau sichtbar machen“, erklärt Cramer, „allerdings meist nur, wenn es gelingt, diese Strukturen im Reagenzglas nachzubauen.“ So konnten die Wissenschaftler die dreidimensionale Struktur eines wichtigen Bestandteils des PIC rekonstruieren, den Transkriptionsfaktor TFIID. Dieser besteht selbst aus zehn Proteinen und hatte sich bislang als besonders harte Nuss für Strukturbiologen erwiesen, da sich der Komplex nicht nachbauen ließ. „Nach jahrelangen Optimierungen ist es uns schließlich gelungen, TFIID gen-

technisch herzustellen“, schildert Sandra Schilbach, Wissenschaftlerin im Team von Cramer und Erstautorin der kürzlich in *Nature* erschienenen Arbeit.

Die Struktur von TFIID beantwortet eine für die Forschung entscheidende Frage: Wie öffnet die Zelle die DNA, damit Pol II an die genetische Information herankommt? „Die Transkription lässt sich mit der Kopie aus einem Buch vergleichen“, erläutert Schilbach. „Ein Buch muss man zunächst aufschlagen, um eine Seite kopieren zu können. So ist es auch bei den Genen.“ Allerdings liegen die Gene auf der DNA nicht gestapelt vor wie die Seiten eines Buches. Stattdessen sind die beiden DNA-Stränge zu einer Doppelhelix gewunden. Man habe lange gerätselt, wie die DNA-Doppelhelix geöffnet werde, damit die Polymerase einen DNA-Strang kopieren kann, so Cramer. „Dank der neuen Struktur haben wir endlich eine genauere Vorstellung davon. Ein Motor-Protein in TFIID nutzt Energie, um eine Spannung in der DNA zu erzeugen. Diese Spannung führt dazu, dass sich die eigentlich sehr stabile Doppelhelix öffnet.“

Für Cramer war die Aufklärung der PIC-Struktur immer das Ziel, seit es ihm im Jahr 2000 als jungem Wissenschaftler an der US-amerikanischen *Stanford University* gelungen

war, die erste räumliche Struktur der Pol II zu ermitteln. „Das war damals ein großer Erfolg: Wir konnten erstmals detailliert verstehen, wie diese Nanomaschine arbeitet. Doch das erklärte noch nicht, wie die Zelle die Transkription steuert.“

Die neue Struktur beantworte nun viele der seither offenen Fragen. „Allerdings gibt es insbesondere bei der Regulation des Starts weiter ungeklärte Details“, so Cramer. Die möchte er sich jetzt mit seinen Mitarbeitern vornehmen. Die Wissenschaftler wollen in den nächsten Jahren unter anderem aufklären, wie die Transkription durch Wachstumssignale reguliert wird. (fk/cr)

Originalveröffentlichung

Schilbach S, Hantsche M, Tegunov D, Dienemann C, Wigge C, Urlaub H, Cramer P: Structures of transcription pre-initiation complex with TFIID and Mediator. *Nature* 551, 204-209 (2017).

Neues Werkzeug für gezielten Proteinabbau

An fast allen wichtigen Prozessen in unserem Körper sind Proteine beteiligt, und Störungen ihrer Funktion verursachen Krankheiten. Um zu verstehen, wie einzelne Proteine arbeiten, entfernen Forscher sie aus einer Zelle und analysieren die Effekte. Bisher gab es dafür prinzipiell zwei Methoden: die Genschere CRISPR/Cas und die RNA-Interferenz (RNAi), die auf Ebene von DNA und RNA wirken. Ihr Einfluss auf Proteine ist jedoch indirekt und braucht Zeit. Eine neue Methode namens *Trim-Away* macht es nun möglich, Proteine direkt und schnell in jeder Art von Zelle abzubauen. Da *Trim-Away* zwischen Varianten eines Proteins unterscheiden kann, eröffnet es neue Ansätze für die Therapie von Krankheiten. (*Cell*, 16. November 2017)

In jeder lebenden Zelle sind zigtausende Proteine am Werk. Ihr Repertoire reicht von der Katalyse biochemischer Reaktionen über das Ausformen der Zelloberfläche bis hin zum Senden und Empfangen von Signalen. In ihrer Funktion gestörte Proteine verursachen zahlreiche Krankheiten wie Krebs oder Neurodegeneration. Daher wollen Molekularbiologen verstehen, wie Proteine in ihrem natürlichen Umfeld – der Zelle – arbeiten.

Um die Funktion eines Proteins zu erforschen, ist eine der wichtigsten Strategien, es aus der Zelle zu entfernen und zu untersuchen, wie sich dies auf zelluläre Prozesse auswirkt. Die dafür genutzten Techniken CRISPR/Cas und RNAi schalten zwar die Produktion eines Proteins effizient ab. Allerdings beeinflussen sie seine Menge nur indirekt. Außerdem sind sie nicht auf jede Art von Zelle und Protein anwendbar. Bisher gab es keine allgemein geeignete Methode, die diese Beschränkungen überwinden konnte.

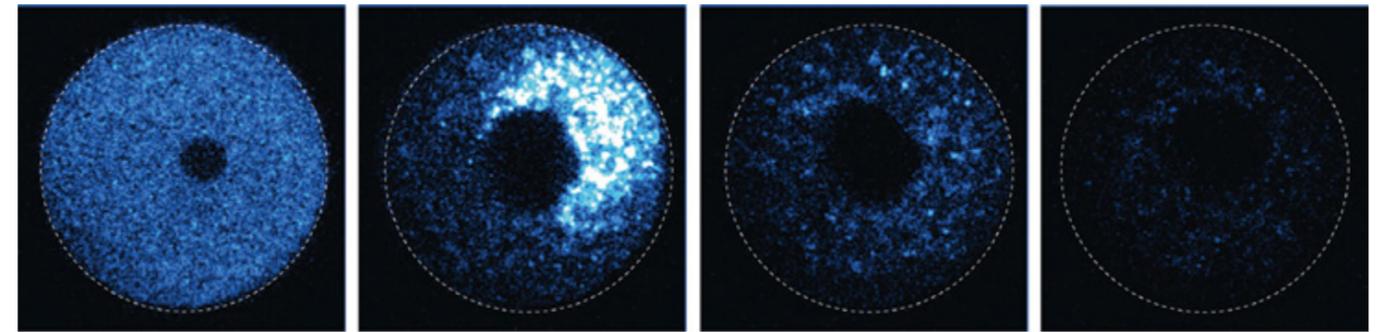
Wissenschaftler am MPI-BPC und am *Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology* (MRC LMB) in Cambridge (Großbritannien) ist es jetzt gelungen, eine neue Methode zu entwickeln, die sich *Trim-Away* (übersetzt etwa: wegschneiden) nennt. „Mit *Trim-Away* ist es erstmals möglich, so ziemlich jedes beliebige Protein in jedem beliebigen Zelltyp abzubauen“, erläutert Melina Schuh, Direktorin am MPI-BPC. „Es ist sehr einfach anzuwenden und entfernt Proteine in nur wenigen Minuten. Das ist bedeutend schneller als alles, was sich mit CRISPR/Cas oder RNAi erreichen lässt – mit diesen Techniken dauert es typischerweise Stunden bis Tage, bis ein Protein entfernt ist. Das gibt der Zelle Zeit, Wege zu finden, den Verlust zu kompensieren,

und verschleiert manchmal die tatsächlichen Effekte. Außerdem eignen sich CRISPR/Cas und RNAi nicht, um langlebige Proteine und Proteine aus Primärzellen zu untersuchen. Mit *Trim-Away* können wir diese Lücke nun schließen.“ Erstautor Dean Clift ergänzt: „Wir können jetzt im Prinzip jede beliebige Zelle aus dem Körper nehmen und Proteine in dieser Zelle schnell zerstören, um die Auswirkungen auf zelluläre Prozesse unmittelbar zu untersuchen.“

Die neue Methode nutzt die Fähigkeiten eines zellulären Proteins

Im Zentrum der neuen Methode steht ein Protein, das im Labor von Leo James am MRC LMB entdeckt wurde: Trim21. Trim21 erkennt Antikörper, die an Viren geheftet in die Zelle gelangen. Es bindet an diese Antikörper, markiert den Komplex aus Antikörper und Virus als „Müll“ und übergibt ihn an den zellulären „Müllschlucker“, das Proteasom.

Schuh erkannte, dass diese Fähigkeit von Trim21 ihr dabei helfen konnte, ein Problem zu lösen, auf das sie in ihrer Forschung gestoßen war: Es hatte sich als ausgesprochen schwierig erwiesen, bestimmte Proteine mittels CRISPR/Cas oder RNAi aus Eizellen zu entfernen, da viele dieser Proteine sehr langlebig sind. Schuh wollte Trim21 nun als molekulares Werkzeug nutzen: Gemeinsam mit Clift schleuste sie in Zellen Antikörper ein, die nicht gegen ein Virus, sondern gegen ein bestimmtes zelluläres Protein gerichtet waren. Trim21 erkannte den Antikörper und lieferte das von ihm markierte Protein zur Zerstörung an das Proteasom. Innerhalb von Minuten verschwand es aus der Zelle. Diese Ausrichtung von Trim21 auf ein zelleigenes Protein ist das



Trim-Away zerstört ein fluoreszierendes Protein in einer Eizelle direkt und schnell. Die Bilder zeigen die Zelle vor dem Einschleusen von Antikörpern gegen das Protein sowie 10, 30 und 60 Minuten danach (von links). Die Proteinmenge wird innerhalb von 9 Minuten halbiert. (Abbildung: Dean Clift / MRC Laboratory of Molecular Biology)

zentrale Prinzip von *Trim-Away*. „Im Grunde hat uns der Werkzeugkasten der Natur alle notwendigen Komponenten zur Verfügung gestellt. Der Trick war, die richtigen auszuwählen und zu einem System zu kombinieren, das unseren Zwecken dient“, fasst Schuh zusammen.

Eine Schwierigkeit bestand darin, dass in vielen Zelltypen die Mengen von Trim21 nicht ausreichen, um alle Antikörper-gebundenen Proteine zu entfernen. Die Forscher lösten dieses Problem, indem sie zusammen mit dem Antikörper zusätzliche Trim21-Proteine in die Zellen schleusten. Ein kleiner „Elektroschock“ brachte die Zellen dazu, die Proteine aufzunehmen.

Trim-Away könnte verwendet werden, um krankmachende Proteinvarianten zu zerstören

„Als wir vor über zehn Jahren erstmals Trim21 als Antikörper-Rezeptor identifiziert hatten und anschließend zeigen konnten, wie effizient es virale Proteine zerstört, vermuteten wir, dass es ein wirksames Werkzeug sein könnte, wenn man es gegen zelluläre Proteine richtet. Das Ergebnis ist jetzt aber noch viel eindrücklicher als wir uns hätten träumen lassen“, sagt James. Dies gilt auch für die Anwendbarkeit von *Trim-Away* auf langlebige Proteine und Primärzellen, also Zellen, die direkt aus Gewebe entnommen wurden.

Eine weitere Anwendung liegt in Makrophagen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören: „Makrophagen sind komplett unzugänglich für CRISPR/Cas und RNAi, da sie besonders gut darin sind, fremde DNA und RNA zu erkennen, und das sind zentrale Komponenten dieser Techniken“, erklärt James. „Mit *Trim-Away* ist es jetzt möglich, Proteine

aus Makrophagen zu entfernen, um ihre Funktion in diesem Zelltyp zu untersuchen.“

Trim-Away kann sich die bemerkenswerte Spezifität von Antikörpern zunutze machen, die nicht nur zwischen unterschiedlichen Proteinen, sondern auch zwischen zwei Varianten desselben Proteins unterscheiden können. Diese Varianten spielen in vielen Krankheiten eine Rolle. Ein prominentes Beispiel ist Chorea Huntington, eine erbliche neurodegenerative Erkrankung. Bei Betroffenen ist eine der beiden Gen-Kopien mutiert, die die Bauanleitung für das Protein Huntingtin liefern. Die Wissenschaftler zeigten, dass *Trim-Away* die krankmachende Variante von Huntingtin aus Gewebekulturzellen entfernen kann, während die „normale“ Variante unberührt bleibt. „Natürlich ist es etwas völlig anderes, dies in einer Zellkultur zu erreichen als die Krankheit zu heilen“, betont Schuh. „Eine therapeutische Anwendung ist noch weit entfernt. Aber unsere Arbeit eröffnet neue Möglichkeiten, um in Zukunft Krankheiten mit Antikörpern behandeln zu können.“ (fk)

Gemeinsame Pressemitteilung des MPI-BPC und des Medical Research Council

Originalveröffentlichung

Clift D, McEwan WA, Labzin LI, Konieczny V, Mogessie B, James LC, Schuh M: A method for the acute and rapid degradation of endogenous proteins. *Cell*, doi: 10.1016/j.cell.2017.10.033 (2017).

To trim away a protein

In our body, proteins carry out almost all essential processes, and protein malfunction causes many diseases. To study the function of a protein, researchers remove it from the cell and subsequently analyze the consequences. The two methods typically used are genome editing by CRISPR/Cas, and RNA interference (RNAi), acting on the level of DNA or RNA, respectively. However, their influence on protein amounts is indirect and takes time. Scientists now present a new method, called *Trim-Away*, allowing to directly and quickly deplete any protein from any cell type. As *Trim-Away* can distinguish between different variants of a protein, it also opens up new venues for the therapy of diseases. (*Cell*, November 16, 2017)

In every living cell, many thousands of proteins are at work. Their repertoire comprises anything from catalyzing biochemical reactions to shaping a cell's surface or sending and receiving signals. Malfunctioning proteins cause various diseases, including cancer and neurodegeneration. Therefore, it is of major interest for molecular biologists to understand how proteins act in their natural environment – the cell.

To investigate a protein's function, one of the most important strategies is to remove it from the cell and to study the effects on cellular processes. To deplete a protein, researchers have two main techniques at hand: genome editing by CRISPR/Cas, and RNAi. By targeting a cell's DNA or RNA, respectively, they efficiently shut down the production of a protein. However, these methods affect protein amounts only indirectly and are not applicable to every type of cell and protein. Until now, there was no universally applicable technique available that could overcome these limitations.

Scientists at the MPI-BPC and the MRC Laboratory of Molecular Biology (LMB) in Cambridge (UK) have now succeeded in developing a novel method, termed *Trim-Away*. "With *Trim-Away*, it is possible for the first time to directly target almost any protein in any type of cell," states Melina Schuh, Director at the MPI-BPC. "It is very simple to use and removes proteins within minutes. This is much faster than anything you can achieve with genome editing or RNAi – with these techniques, it typically takes many hours or even days to deplete a protein. This gives the cell time to develop mechanisms to compensate for the loss, which sometimes masks the actual effects. Moreover, genome editing and RNAi are unsuitable for studying long-lived proteins or proteins in primary cells. With *Trim-Away*, we can now close this gap." First author Dean Clift adds: "We can now take basically any cell from the body and rapidly destroy proteins

inside this cell, allowing us to immediately study the effects on cellular processes."

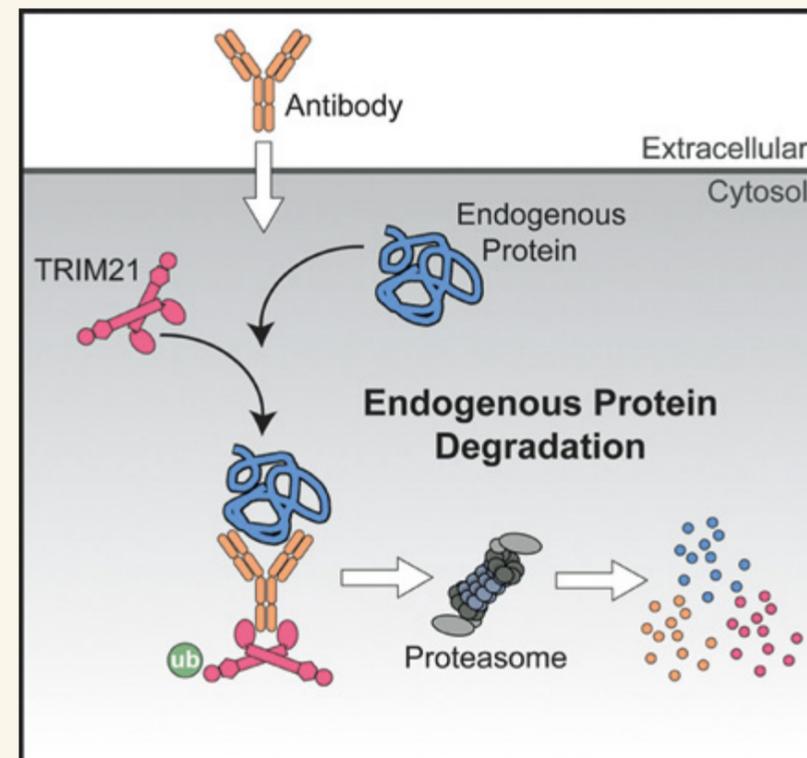
The new method exploits the skills of a cellular protein

Central to the new technique is a protein that had been discovered in Leo James' lab at the MRC LMB: Trim21. Trim21 recognizes antibodies which enter the cell attached to viruses. It binds to these antibodies, tags the antibody-virus-complex as "garbage", and hands it over to the cell's "garbage chute", the proteasome.

Schuh realized that this ability of Trim21 may help her to overcome a problem she had been facing in her research: It had proven exceptionally difficult to deplete specific proteins from egg cells by genome editing or RNAi, as many proteins in these cells are very long-lived. Schuh now wanted to use Trim21 as a molecular tool: Together with Clift, she introduced antibodies into egg cells which were directed against a specific cellular protein, instead of being directed against viruses. Trim21 recognized the antibody and delivered the antibody-bound protein to the proteasome for destruction. Within minutes, the protein disappeared from the cell. This redirection of Trim21 to the protein of interest is the central principle of *Trim-Away*. "Basically, Nature's toolbox provided us with all the components we needed. The trick was to choose the right ones and to combine them into a system that works for our purpose," Schuh summarizes.

A difficulty was that many cell types do not have sufficient amounts of Trim21 to cope with the task of removing all of the antibody-bound protein. The researchers overcame this problem by delivering additional Trim21 protein into the cell together with the antibody. A small "electric shock" made the cell take up the proteins.

"When we first identified Trim21 as an antibody receptor over ten years ago and subsequently showed how efficiently



Principle mechanism of *Trim-Away*: Antibodies directed against a cellular protein are introduced into a cell. Trim21 recognizes the complex of antibody and target protein and delivers it to the proteasome for destruction. (Image: Clift et al., *Cell*, doi: 10.1016/j.cell.2017.10.033 (2017))

it destroys viral proteins we realized it could be a powerful tool if retasked against cellular proteins. However, the results are even more remarkable than we could have imagined," James says. This also holds true for *Trim-Away*'s applicability to long-lived proteins and primary cells, which are cells that are taken directly from a tissue.

Another application is in macrophages, a type of white blood cell: "Macrophages are completely inaccessible to genome editing or RNAi because they are particularly good at recognizing foreign DNA and RNA, which are central components of those techniques," James explains. "With *Trim-Away* it is now possible to deplete proteins from macrophages to study their function in this specific cell type."

Trim-Away may be used to destroy disease-causing protein variants

A feature of *Trim-Away* is that it takes advantage of the remarkable specificity of antibodies, which cannot only distinguish between different proteins but also between two variants of the same protein. Such variants play important roles in many diseases. A prominent example is Huntington's disease, an inheritable neurodegenerative disorder caused

by a mutation in one of an individual's two copies of the gene coding for the protein huntingtin. The scientists showed that *Trim-Away* can be used to remove the disease-causing variant of huntingtin from tissue culture cells while leaving the "normal" variant unscathed. "Of course, getting this to work in cell culture is something completely different than curing the disease," Schuh emphasizes. "A therapeutic application is still far-off. But our work may open up new venues for treating diseases with antibodies in the future." (fk)

Joint press release of the MPI-BPC and the Medical Research Council

Original publication

Clift D, McEwan WA, Labzin LI, Konieczny V, Mogessie B, James LC, Schuh M: A method for the acute and rapid degradation of endogenous proteins. *Cell*, doi: 10.1016/j.cell.2017.10.033 (2017).



(Foto: ibg)

Kim Nasmyth mit Bonhoeffer Award Lecture geehrt

Das MPI-BPC hat den britischen Genetiker Kim Nasmyth, Whitley-Professor für Biochemie an der *University of Oxford* (Großbritannien) mit der *Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture* ausgezeichnet. Am 8. November erhielt er die Bonhoeffer-Medaille für seine richtungsweisende Forschung zur Regulation der Zellteilung und der Kondensation von Chromosomen.



(Photo: ibg)

« However complicated stuff you study, your explanation needs to be simple! »

Kim Nasmyth gives Bonhoeffer Award Lecture

The MPI-BPC honored the British geneticist Kim Nasmyth, Whitley Professor of Biochemistry at the University of Oxford (UK) with the *Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture*. On November 8, 2017, he received the Bonhoeffer Medal for his pioneering research on the regulation of cell division and chromosome condensation.

Der Name Kim Nasmyth ist verbunden mit einer ganzen Reihe von Entdeckungen, die die Teilung von Zellen und die Trennung von Chromosomen betreffen. So beschrieb Nasmyth zeitgleich mit anderen Wissenschaftlern erstmals den sogenannten *Anaphase-Promoting Complex* (APC/C). Der APC/C sorgt dafür, dass sich während der Zellteilung die beiden Kopien eines Chromosoms zum richtigen Zeitpunkt voneinander trennen und auf die beiden Tochterzellen verteilt werden können. Seine Forschung am APC/C in Hefezellen führte den Genetiker zu seiner zweiten großen Entdeckung, dem Cohesin-Komplex. Dieser hält die beiden Kopien eines Chromosoms am Beginn der Zellteilung zusammen. Nasmyth vermutete früh, dass Cohesin sich als Ring um die Chromosomen legt und sie so gewissermaßen aneinanderkettet. Dies konnte er später bestätigen. Außerdem analysierte der Zellbiologe einen bisher unbekanntem Mechanismus, der den Cohesin-Ring während der Zellteilung auflöst und so die Verteilung der Chromosomen ermöglicht.

Die Erkenntnisse Nasmyths haben grundlegend dazu beigetragen, die Ursachen für fehlerhafte Chromosomenverteilungen zu verstehen, die etwa bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielen und zu genetischen Anomalien wie dem Down-Syndrom führen.

In seinem Vortrag im nahezu voll besetzten Manfred-Eigen-Saal ging Nasmyth auf einen weiteren Schwerpunkt seiner Forschung ein: die Kondensation von Chromosomen und die Frage, wie es der Zelle gelingt, ihre Massen an DNA geordnet im Zellkern unterzubringen. Nasmyth war es dabei

ein großes Anliegen, jungen Wissenschaftlern die philosophischen Grundlagen guter Forschung zu vermitteln. So nutzte er das Rätsel der Chromosomen-Kondensation, um zu betonen, wie wichtig es sei, als Forscher die eigene Fantasie zu nutzen, um neue Erklärungsansätze zu finden: „Wir können das Unbekannte nicht durch das Bekannte erklären.“

Anschließend erläuterte er, wie ihn seine Kletterausrüstung im Jahr 2000 auf die Idee brachte, dass Chromosomen sich durch die Ausbildung von Schlaufen organisieren könnten, die durch einen dem Cohesin verwandten Ring, das Condensin, gefädelt werden – ähnlich wie ein durch einen Karabiner laufendes Kletterseil. Nasmyth ging auf die Details dieses *loop extrusion*-Modells ein und benannte die dabei immer noch offenen Fragen. Zum Abschluss wurde er abermals grundsätzlich mit einem weiteren Rat für seine Zuhörer: „Was für komplizierte Dinge Ihr auch untersuchen mögt – Eure Lösung muss einfach sein!“ (fk)

Über die Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture

Bereits seit dem Jahr 2004 lädt das MPI für biophysikalische Chemie regelmäßig renommierte Wissenschaftler ein, im Rahmen der *Karl Friedrich Bonhoeffer Lecture* über ihre neuesten Forschungsergebnisse zu berichten. Seit dem Jahr 2016 wird diese Reihe als *Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture* weitergeführt, um herausragende Forscher für ihre wissenschaftlichen Erfolge zu ehren. Sie ist mit der Verleihung einer Medaille und einem Preisgeld von 5 000 Euro verbunden.

The name Kim Nasmyth is connected to numerous discoveries in the field of cell division and chromosome segregation: He was among the first to describe the so-called anaphase promoting complex (APC/C). The APC/C takes care that during cell division the two copies of a chromosome separate from each other at the right time and can be distributed to the two daughter cells. His research on the APC/C in yeast cells led the geneticist to his second great discovery, the cohesin complex. At the beginning of cell division, this complex holds together the two chromosome copies. Nasmyth suggested early that cohesin might chain together chromosomes by forming a ring around them, which he could demonstrate later on. Furthermore, the cell biologist analyzed a so far unknown mechanism by which the cohesin ring breaks open during cell division, enabling chromosome segregation. Nasmyth's insights have fundamentally contributed to understanding the reasons underlying chromosomal missegregation, which plays a role for example in the development of cancer and leads to genetic anomalies such as Down's Syndrome.

In the Manfred Eigen Hall almost every seat was taken during Nasmyth's talk, in which he focused on another area of his research: the condensation of chromosomes and the question how a cell manages to orderly accommodate its huge amounts of DNA in the nucleus. Nasmyth took this puzzle to also comment on the philosophical foundation of good research and emphasized the importance of using one's imagination to find new explanations: "We cannot explain the unknown by the known."

He subsequently told how, in the year 2000, his climbing gear brought him to the idea that chromosomes may organize themselves by forming loops fed through a ring related to the cohesion ring, called condensin – much like a climbing rope running through a karabiner. Nasmyth went into the details of this loop extrusion model and addressed open questions. In his closing remarks, he became categorical once more with another advice for his listeners: "However complicated stuff you study, your explanation needs to be simple!" (fk)

Kim Nasmyth

studied biology at the University of York (UK) and received his PhD from the Scottish University of Edinburgh (UK) for work on DNA replication in fission yeast. After research in the United States at the University of Washington in Seattle, Washington and at the Cold Spring Harbor Laboratory, New York he was a group leader at the MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge (UK). In 1988, he moved to the Research Institute of Molecular Pathology in Vienna (Austria) and headed the institute from 1997 until 2005. In addition, he was honorary professor at the University of Vienna. In 2005, Nasmyth was appointed Professor of Biochemistry at the University of Oxford, where he is Whitley Professor of Biochemistry since 2006.

New protein analysis technique based on work by Holger Stark and Ashwin Chari licensed

ProteoPlex has exclusively licensed a technology of the MPI-BPC: It has launched the MacroDSF, an instrument aimed at helping research institutions, pharmaceutical companies, and contract research organizations solve problems in structural biology. Moreover, *ProteoPlex* has gained access to additional technologies, including a novel protein purification process and an algorithm for determining the optimum stability parameters for macromolecular proteins.

Proteins are the building blocks of life. They are present in every cell in the human body and perform essential structural and metabolic functions. Defects in proteins can also lead to disease. That is why detailed studies on proteins, their structure, and the complex interactions between them are so important. Conventional structural analysis is often performed on single proteins. Most proteins, however, form a network of interactions and many exist as components of larger complexes acting as molecular machines. Producing and analyzing these molecular machines in sufficient quantity and quality often poses huge difficulties.

Proteoplex supports investigation of three-dimensional structures of macromolecular machines

ProteoPlex technologies help researchers gain a better understanding of the structure and function of macromolecular complexes. The MacroDSF instrument makes it possible to perform structural analyses which, until now – due to the difficulty of obtaining sufficiently high-quality samples – were simply not feasible. To analyze the structure of molecular machines using X-ray crystallography and cryo-electron microscopy, they first have to be purified and often crystallized. Unlike small molecules such as sugar, macromolecular complexes, featuring irregular three-dimensional structures, do not form crystals in their natural environment. They can only be crystallized under very specific conditions

and crystallization depends on a range of factors. *ProteoPlex* MacroDSF technology helps in determining the ideal concentrations, buffers, and additives to optimize crystallization and stabilization of these proteins. The result is that it is finally possible to investigate the three-dimensional structure of these macromolecular machines.

ProteoPlex technologies are based on work on structural analysis of biological macromolecules by Holger Stark and Ashwin Chari at the MPI-BPC. Their research has significantly expanded our understanding of the function of such molecules and the factors behind the stability of large molecular complexes. In their research, co-founders Holger Stark and Ashwin Chari, for example, used a range of innovative technologies to determine the structure of so-called proteasomes and to produce these in extremely high quality. Proteasomes are cellular waste disposal units, which recycle defective proteins and proteins that are no longer required. Because cancer cells grow faster than most of the other cells in our bodies, they also produce more waste, and are particularly dependent on proteasomes to avoid drowning in their own waste products. Proteasomes therefore represent a promising target for cancer drug development. The proteasomes marketed by *ProteoPlex* have ten times the specific activity of proteasomes produced using current state-of-the-art methods, and could help the pharmaceutical industry develop better inhibitors, which kill cancer cells by blocking proteasome activity.

“With the help of our refinements to MacroDSF technology and a novel purification technique, it is now possible to produce very large protein complexes which are pure enough to enable biological structural analysis to deliver significant new insights,” says Jörg Wamser, Managing Director of *ProteoPlex*, founded in 2016. The technologies have been exclusively licensed to *ProteoPlex* by *Max Planck Innovation*, the technology transfer organization of the Max Planck Society.

“Structural biology is a relatively new field of research with huge potential. Research at the MPI-BPC is providing important insights into interactions between molecules and their mode of action. We are therefore very pleased that the experienced team at *ProteoPlex* will be driving this important field of research forward on a commercial basis, and have already launched their first product,” says Bernd Ctordecka, patent and license manager at *Max Planck Innovation*

According to a press release of Max Planck Innovation



The MacroDSF machine is the first system to optimize the stability of large macromolecular complexes. (Photo: Ashwin Chari / MPI-BPC)



Fotoausstellung zu historischen Treppen und Flößern

Vom 2. Januar bis 16. Februar 2018 zeigt MPI-BPC-Alumnus Jörg Winkler eigene Fotos in einer Ausstellung im AI-Gebäude am Institut. Gezeigt werden Bilder historischer Treppen sowie eine Fotoreportage, die bildlich dokumentiert, wie ein betriebsfähiges Floß zusammengebaut wird.

Kalt und eng geht es normalerweise in einem Treppenhäus zu, hellhörig und schmucklos ist es außerdem. Vorbei ist die Zeit der großzügig angelegten Treppen, die nicht nur die Aufgabe hatten, Besucher zu höheren Stockwerken zu geleiten, sondern diese auch gebührend und repräsentativ empfangen. Doch in den alten Universitätsgebäuden der Stadt gibt es solche Treppenhäuser noch. Die Fotoausstellung soll die Zweckmäßigkeit und Schönheit dieser Treppen zeigen und die besondere Ausstattung ihrer Geländer, Stufen und Kapitelle an den Säulen ins Auge des Betrachters rücken.

Ein zweites Ausstellungsthema widmet sich den *Weserflößern* – ein Verein der sich zur Aufgabe macht, die Erinnerung an den alten Berufsstand wachzuhalten. Die Flößerei, aufgenommen in die Liste des immateriellen Kulturerbes der UNESCO, wird von den Mitgliedern des Vereins als Erbe in der Oberweserregion gepflegt. Die Bilder dokumentieren, wie die mithilfe der Flößer im Hessenforst, Reinhardswald und Solling geschlagenen Fichtenstämme im September 2016 innerhalb von drei Tagen zu einem betriebsfähigen Floß zusammengebaut wurden. Unter dem Motto *Regional ist nicht egal*

wurde so auf die Zusammenhänge von ökonomischen und politischen Interessen hingewiesen, die mit der Einmaligkeit der Landschaft, der Natur und des kulturellen Erbes an der Oberweser nur schwer in Einklang zu bringen sind.

Jörg Winkler/cr

Jörg Winkler

war von 1965 bis 2008 als Mitarbeiter am MPI-BPC beschäftigt. Er begann zunächst in der Elektronikwerkstatt im vormaligen MPI für Physikalische Chemie in der Bunsenstraße, und arbeitete später als technischer Mitarbeiter in der Abteilung *Kinetik der Phasenbildung* von Manfred Kahlweit. Nach dessen Emeritierung und der damit verbundenen Schließung der Abteilung war er bis 2008 im *IT & Elektronik Service* für die Infrastruktur des Datennetzes im Institut verantwortlich.



Dance the molecular circadian clock

Since 2007, the *Dance your PhD* contest sponsored by *Science magazine*, the *American Association for the Advancement of Science*, and *HighWire Press* challenges scientists to interpret their PhD research as dance. This year, Vinodh Ilangovan, postdoc in the Department of *Genes and Behavior*, participated in the contest – and made it into the finals! In his PhD thesis, which he submitted two years ago, he analyzed the molecular mechanism of the circadian clock in fruit flies. We spoke to him and asked him about the contest and his interest in science communication.

How did you take notice of the contest Dance your PhD? What impelled you to participate in the event?

It was through social media way back in 2014, where I watched a few submissions to the *Dance your PhD* contest. Intrigued by this idea, I listened to a TEDx talk by John Bohannon, founder of the event.

While I was explaining my research to a friend from my high school using non-specialist language, I felt that description can be transformed into a dance for a dynamic visualization. The thought of participating in this contest did not occur to me until early this year when I decided to experiment on science communication using performing arts.

Who came up with the choreography? Was it based on your own ideas?

I contacted Katja-Shivani, a performing artist based in Hamburg. Her enthusiasm and commitment turned the summary of my PhD thesis into an enjoyable choreography. She molded the classical and folk performance into an Indian theater theme with narration to make things as simple as possible. Improvisations in performance should be credited to my co-dancers Anik Lazar and Priyadharshini Arunachalam. I will not take credit for this creative effort except for the inception of the original idea.

How much time did you invest in your video?

The video shooting took six hours on a Sunday with differ-

ent camera angles and illumination. I sincerely thank Jerry Suen for cinematography and Thomas Steinbrecher for technical direction. Prior to shooting, we also had twelve hours rigorous practice session split over two weekends. Sebastian Dreist helped with the intense part of video editing spanning over a fortnight, making sure artistic as well as scientific perspective is enhanced.

Do you also dance in your free time? Have you participated in dance contests before?

I am not a trained dancer, but I like to express and reflect through music more than dance. Along with other friends, I performed Indian folk dance in several cultural events in Göttingen. I like exploring cultures; hence I also tried Argentine Tango for a while. I participated in an inter-university group dance competition during my undergraduate studies, and our team got a prize for showing cultural diversity.

How important do you think are activities like this contest for science communication?

Dance your PhD is a great initiative to interpret scientific research to non-specialists through dance. It is important to bring out the essence of exciting science to non-scientists. I believe there are many ways to communicate science effectively, and performing arts is one of them.

(Interview: ad)



Tagung der Max-Planck-Sicherheitsfachkräfte

Die Tagung der Fachkräfte für Arbeitssicherheit der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) fand dieses Jahr vom 24. bis 26. Oktober auf dem Göttinger Max-Planck-Campus statt. Zu der Fortbildungsveranstaltung waren über 70 Personen aus verschiedenen Max-Planck-Instituten von Greifswald bis München zu Gast.

Nachdem Christoph Kolbe, Beauftragter für Arbeitssicherheit der MPG-Generalverwaltung, und Gerhard Busse, Bevollmächtigter im Arbeitsschutz am MPI-BPC, alle recht herzlich begrüßt hatten, wurden verschiedene sicherheitsrelevante Themen diskutiert.

Dabei gehörten die aktuellen MPG-weiten Unfallzahlen oder die Frage, wie sich die Fachkräfte für Arbeitssicherheit in die *Gefährdungsbeurteilung Bau* direkt einbinden lassen, zu den vermeintlich „härteren“ Themen. Dicke Bretter waren jedoch auch im „weichen“ Thema *Gefährdungsbeurteilung für psychische Gefährdungen* zu bohren.

Ein Schwerpunkt des diesjährigen Treffens war der institutsübergreifende Austausch und die richtige Vermittlung sicherheitsrelevanter Themen. Dazu gab es unter anderem Vorträge der Regionalgruppen und einen Kommunikationsworkshop. Dieser fachliche Austausch wurde während der sehenswerten Besichtigungen an drei Göttinger Instituten fortgeführt.

Alles in allem haben wir ein überwältigend positives Feedback bekommen, aber auch Vorschläge, mit denen wir es noch besser machen können. Das Team Arbeitsschutz bedankt sich bei allen Mitwirkenden!

Thomas Nick (stellvertretender Sicherheitsingenieur)



Seit Anfang Oktober 2017 bietet die GWDG mit *Jupyter* eine einfach nutzbare Plattform zur Datenanalyse im Browser in den Sprachen *Python*, *Julia* oder *R* im offenen Testbetrieb an. *Jupyter* ermöglicht es, Texte, Grafiken, Formeln und live ausführbaren Code webbasiert darzustellen und zu bearbeiten.

Ebenfalls seit Anfang Oktober 2017 sind bei der GWDG die beiden neuen *UNIX-Dialogserver* mit den DNS (*domain name system*)-Namen *gwdu19.gwdg.de* und *gwdu20.gwdg.de* im Betrieb.

Die GWDG ist am EU-geförderten Projekt *Up to University* (Up2U) beteiligt, in dem an einer Cloud-basierten Infrastruktur gearbeitet wird, in der neben Lehrinhalten

auch Tools für Schüler im europäischen Kontext verfügbar gemacht werden sollen.

Bei der GWDG wurde das mehrstufige Wiederverschlüsselungsmodell *POBRES* entwickelt, das die Datensicherheit in Clouds durch Richtlinienverwaltung gewährleisten soll.

Die *Euro-Par 2019*, eine der wichtigsten Konferenzen im Bereich *High Performance Computing* (HPC) in Europa, wird vom 26. bis 30. August in Göttingen stattfinden.

Weitere Informationen finden Sie in den GWDG-Nachrichten 10/2017 und 11/2017. Alle Ausgaben der GWDG-Nachrichten finden Sie im WWW unter der URL www.gwdg.de/gwdg-nr

Thomas Otto



Watch Vinodh Ilangovan's *Dance of Molecular Circadian Clock* on www.youtube.com

IMPRESSUM



Redaktionsleitung
Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

Redaktion
Alina Dressler (ad), Tel. 1308
Frederik Köpper (fk), Tel. 1310
Carmen Rotte

Layout
Claus-Peter Adam, Tel. 1474
Hartmut Sebesse, Tel. 1580

Fotos
Irene Böttcher-Gajewski (ibg), Tel. 1135
Peter Goldmann (pg), Tel. 1423

Druck
Bonifatius GmbH, Paderborn

Max-Planck-Institut für
biophysikalische Chemie
Am Faßberg 11, 37077 Göttingen
Tel. +49 551 201-0
Fax +49 551 201-1222
www.mpibpc.mpg.de