



Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

# MPI bpc NEWS

24. Jahrgang | Juni / Juli 2018



Im Fokus: Abteilung *Strukturelle Dynamik*  
**Macromolecular machines in motion**

Nachrichten  
**Jens Frahm gewinnt Europäischen Erfinderpreis**

Veranstaltungen  
**Erste Manfred Eigen Award Lecture mit Peter Schuster**

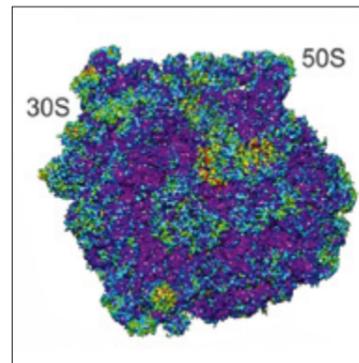


## IM FOKUS

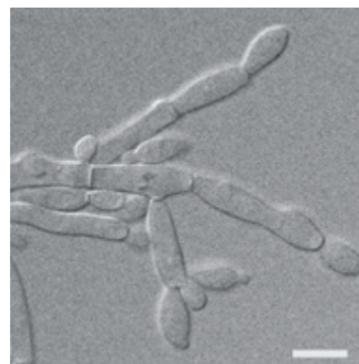
- 4 Abteilung *Strukturelle Dynamik*:  
Macromolecular machines in motion

## NACHRICHTEN

- 10 Eindeutig uneindeutig: Eine Hefe bricht mit der wichtigsten Regel des genetischen Codes
- 12 Chemischer Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Kohlenmonoxid zu Kohlendioxid geklärt
- 14 Jens Frahm gewinnt *Europäischen Erfinderpreis*
- 20 Melina Schuh mit *EMBO Gold Medal* ausgezeichnet
- 21 *Stefan Hell Fellowship* für Jonas Bucevicius



4 *Macromolecular machines in motion*



10 *Eine Hefe bricht mit der wichtigsten Regel des genetischen Codes*



14 *Jens Frahm gewinnt Europäischen Erfinderpreis*



22 *Peter Schuster hielt erste Manfred Eigen Award Lecture*

## VERANSTALTUNGEN

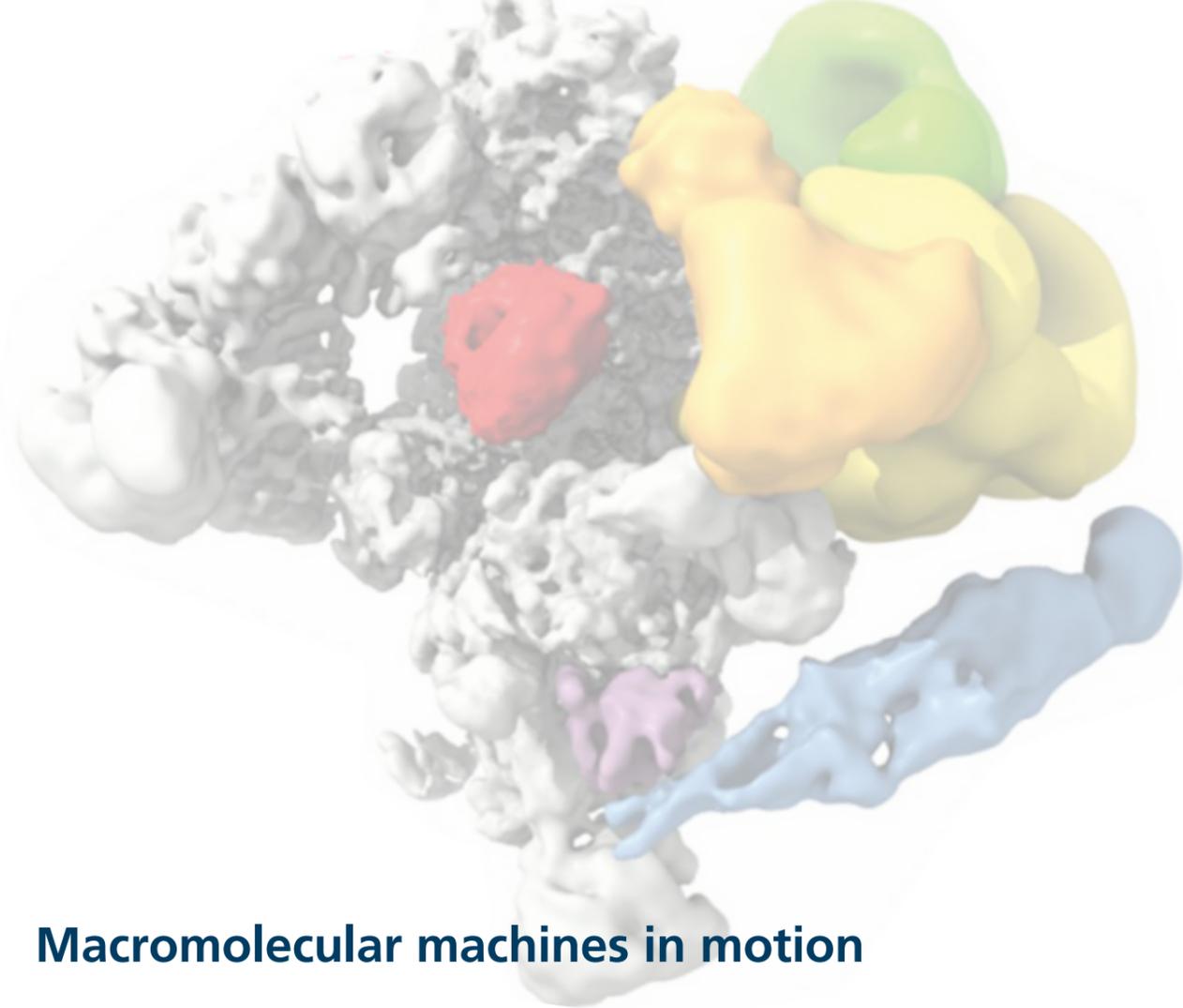
- Peter Schuster hielt erste *Manfred Eigen Award Lecture* 22

IMPRESSUM

**Titelbild:** Makromolekulare Maschinen in Aktion. (Holger Stark / MPI-BPC)

**Cover image:** Macromolecular machines in motion. (Holger Stark / MPI-BPC)

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



## Macromolecular machines in motion

Holger Stark

Department of *Structural Dynamics*

In the Department of *Structural Dynamics* we work on the three-dimensional structure determination of biological macromolecules and their dynamic properties. Macromolecular complexes consist of many individual components, such as proteins and RNA or DNA molecules. They are essentially involved in all decisive biological processes and thus their error-free function and control are indispensable for the survival of cells and organisms. In our research, we focus on some of the largest and most important macromolecular complexes that are required for the various steps involved in the production of proteins from the genetic information. These macromolecular complexes are involved in essential steps ranging from protein birth until death and comprise important processes known as splicing, translation, and degradation. We further work on large enzyme complexes that are required for energy production and synthesis of building blocks such as fatty acids in order to build up membranes. Our department is interested in determining the structure and function of these macromolecules and is developing new methods to gain ever more detailed insights into these large complexes.

Macromolecular complexes of this size are generally referred to as molecular machines. This analogy is derived

from the idea that not only the structure itself plays a crucial role in how these molecules function, but also their dynamic properties. Macromolecular complexes can (and must) perform a variety of movements during their work cycles. These conformational changes need to be studied in detail in order to gain insights into how a molecular machine works. It is therefore indispensable that not only the exact structure is studied, but also all possible conformational changes needed for functional activity are investigated. Apart from the goal of calculating an atom-precise structure, a complete description of all dynamic changes that occur during the functional cycle of a macromolecule also needs to be determined.

### Filming movements of molecular machines

How can we now succeed in not only investigating the structure of molecular machines, but also in “filming” their movements? The technique we use for this is called cryo-electron microscopy (cryo-EM), in which individual molecules embedded in a thin ice film are imaged at low temperatures using a transmission electron microscope. This technique makes it possible to determine the three-dimensional structure at very high resolution from a large number of individual projection images obtained from ice-embedded

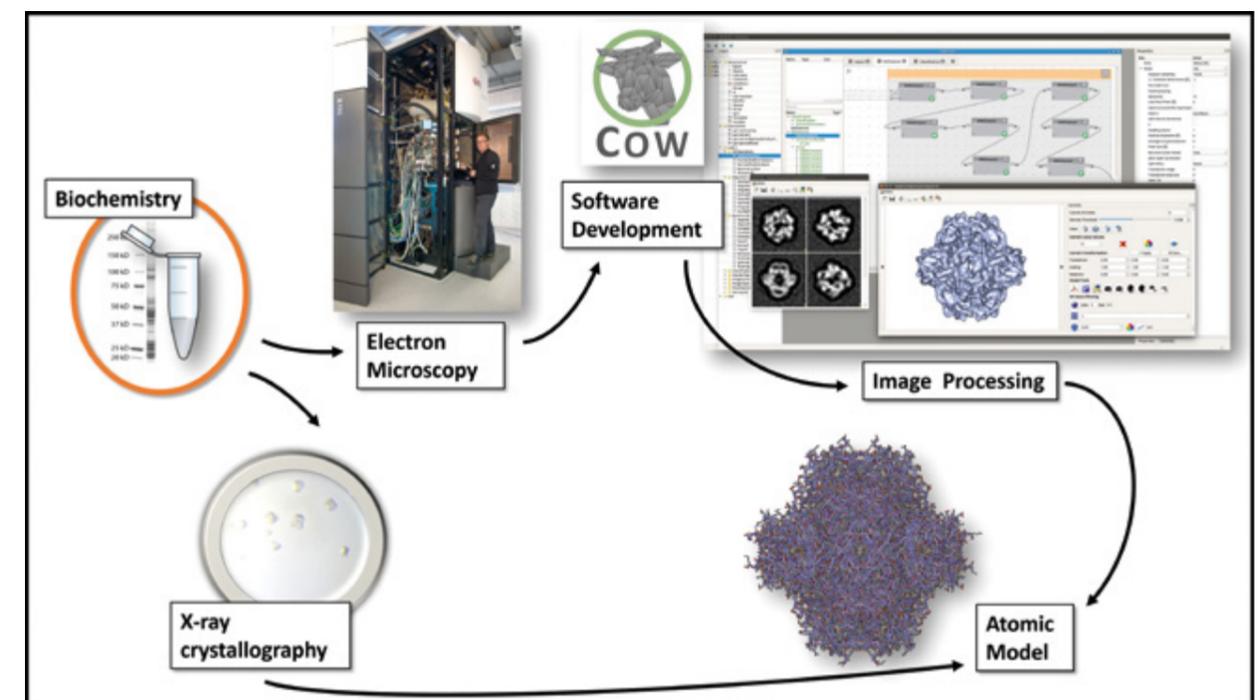
molecules. Many individual electron microscopical images (several hundred thousand to several million) are taken and the three-dimensional structure is subsequently calculated using compute-intensive image processing methods. Conceptually, this is very similar to computer tomography used in medical applications, in which projection images of a patient are recorded with X-rays and a three-dimensional structure is then calculated from a series of images obtained under various angles.

In cryo-EM, however, orders of magnitude more data is involved and therefore we require dramatically higher computation times to calculate a high-resolution three-dimensional structure from very noisy individual images. The final goal is to obtain a structure at sufficiently high resolution so that an atomic model can be built (Fig.1). In recent years, cryo-EM has become very successful and its increasing popularity is reflected by the number of published structures and atomic models which is growing continuously. This tremendous success can be attributed to the extensive

developments in the entire cryo-EM technology over the last three to four decades for which the three cryo-EM pioneers Jacques Dubochet, Richard Henderson, and Joachim Frank were awarded with the Nobel Prize in Chemistry in 2017.

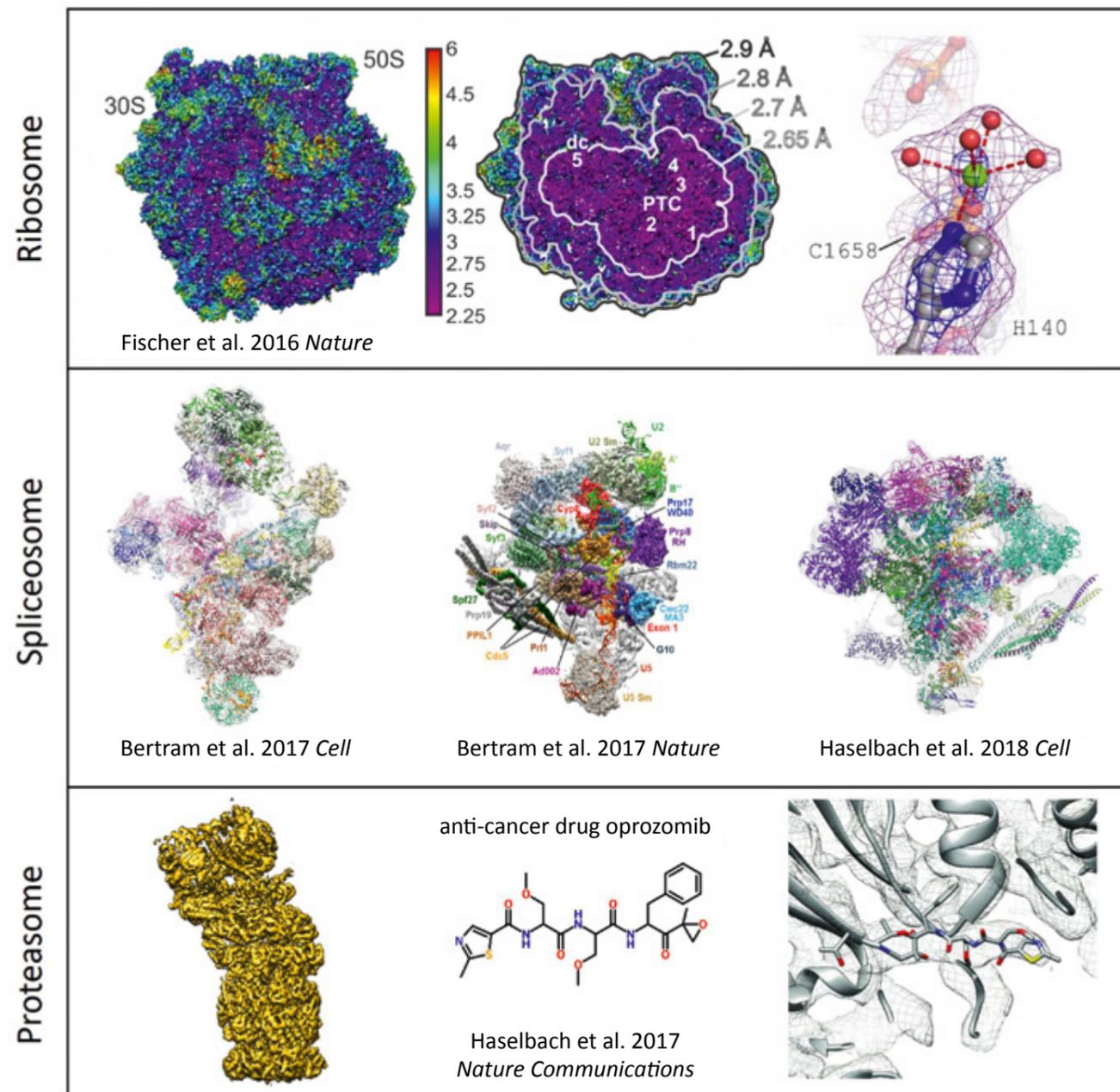
### The three pillars of cryo-EM

The cryo-EM technology is based on three pillars. The first one is a crucial and often underestimated biochemical component required to produce a macromolecular complex in sufficient quantity and purity to ultimately obtain images of intact and clean samples. The second pillar concerns the electron microscopes themselves. The optical properties of these highly complex instruments must be maintained at the highest level in order to ensure good quality images required for high-resolution 3D structure determination. The third pillar is the computer-aided analysis of the images, with the aim of calculating the three-dimensional structure of the molecule from a large number of individual images (Fig.1).



**Fig. 1: Typical workflow to determine a high-resolution structure of a macromolecular complex. / Typischer Ablauf zur Strukturbestimmung von makromolekularen Komplexen.**

Successful 3D structure determination requires a macromolecular complex that is biochemically pure and stable. Optimized samples will then be analyzed by cryo-EM and/or by X-ray crystallography. High-end electron microscopes are needed to record a large number of projection images from the sample. With the help of image processing software and powerful computation clusters we can subsequently calculate the three-dimensional structure of the molecules and build atomic models.



**Fig. 2: Current projects. / Derzeitige Projekte.**

The high-resolution structure of the ribosome was the first cryo-EM structure which broke the 3 Å resolution barrier in cryo-EM. It was also the first time that water molecules could be directly visualized by this technique together with all the chemical modifications in the ribosomal RNA. The second row shows three structures of spliceosomes in different states of the assembly cycle. The obvious structural differences reveal the dramatic structural rearrangements of the spliceosome during the highly dynamic assembly pathway of the catalytically active complex. The third row shows the first high-resolution structure of the human 26S proteasome in an inhibited state with an anti-cancer drug bound to the complex.

The biochemical purity and quality of a macromolecular complex is a decisive parameter for successful structural determination. The structure and stability properties of large macromolecular complexes cover a wide range. Due to their fragile nature during the purification process, it is not uncommon that these large complexes become damaged on their way to the microscope. In our department, we are therefore working on new, gentle methods of biochemical purification to ensure the structural integrity of the molecules. With the *Proteoplex* method [1], for example, we have developed and patented a technique that allows the determination of the most stabilizing buffer conditions possible in a completely automatic and robotic setup. In addition, electron microscopes are also powerful instruments for quality control of biochemically purified complexes. The methods we have developed are suitable for significantly improving the biochemical quality of macromolecular complexes. In many cases this also allows growth of crystals which can be used to determine the high-resolution structure with the aid of X-ray crystallography [2].

#### Equipment required

What equipment is needed to solve structures by cryo-EM? A high-performance electron microscope is a very large instrument (3.7 m in height) and requires very stable room conditions. Electron microscopy is therefore located on the ground floor of the institute, where we find ideal conditions for stable operation of the devices. At present, we have 3 mid-range electron microscopes which are mainly used to test the biochemical quality of the samples and to offer classical electron microscopy techniques as a service to the institute (facility head: Dietmar Riedel). The department has currently two high-end microscopes (*Titan Krios*, *FEI/ThermoFisher*, The Netherlands) suitable for high-resolution structural biology. A third *Titan Krios* with new optical elements will be installed in a few months. An additional *Titan Krios* microscope has further been installed to meet the growing needs for cryo-EM measurement time at the institute and to provide access to the technology to other departments.

#### Image processing software

With the extensive use of such a microscope, several terabytes of data can be generated in a single day from which the three-dimensional structures are then calculated. This huge amount of data needs to be processed using large computing clusters that provide high computing power by the use of a large number of graphic cards. One of the major goals within the department is therefore related to software developments in order to make the entire computational image processing an increasingly more automated process on one hand and to ensure the highest level of resolution and quality in the calculated 3D structures on the other hand. Our *COW* software

suite was designed to provide computation modules for all essential steps in the image processing pipeline. It currently comprises about one million lines of code and is constantly growing (Fig.1).

Generally, the most time-limiting step in the majority of cryo-EM projects is related to optimization of sample quality, which can take from months to years. After successful sample optimization, high-resolution 3D structures can sometimes even be calculated within a few weeks. This structure determination process usually results in just one single 3D structure. However, this is not sufficient for the understanding of macromolecular complexes which have dynamic “machine-like” characteristics. How can we then gain insights into the conformational dynamics of the complexes with the help of electron microscopy? Only the combination of a high-resolution structure and the simultaneous analysis of molecular movements provides the information on how such a biological nanomachine works [3-5].

#### Tracking macromolecular dynamics

For cryo-EM, the molecules are shock frozen in a thin layer of amorphous ice and only one image per molecule can be recorded due to the radiation damage caused by the electrons. The possible conformational movements that occur within a molecule can therefore not be followed directly under the microscope. However, not all molecules in a sample are in exactly the same conformational state. Usually, it is a mixture of different conformational states that we image using the electron microscope. The various conformations cannot be found within a single molecule like in single-molecule spectroscopy applications but they exist at least statistically over a large image dataset. Analysis of this statistical distribution requires extensive calculations using hundreds of thousands of images by computer-aided image processing methods. Due to the high noise level in the raw images, this represents one of the greatest challenges of the cryo-EM method. However, once successful, the series of 3D structural images can provide valuable information about how movements in the molecule are linked to certain functions (Fig. 2).

#### Applications

In the ribosome, for example (collaboration with Marina Rodnina, Head of the Department of *Physical Biochemistry*), the movement of tRNAs through the ribosome causes the small ribosomal subunit to be rotated by about 25 degrees relative to the large subunit, and only by coupling these two processes do the tRNAs move at all, which in turn leads to the synthesis of proteins. We can now analyze conformational changes in a quantitative approach by means of changes in the energy landscape [3-5]. Applying our recently developed *COW* software, we can generate such energy

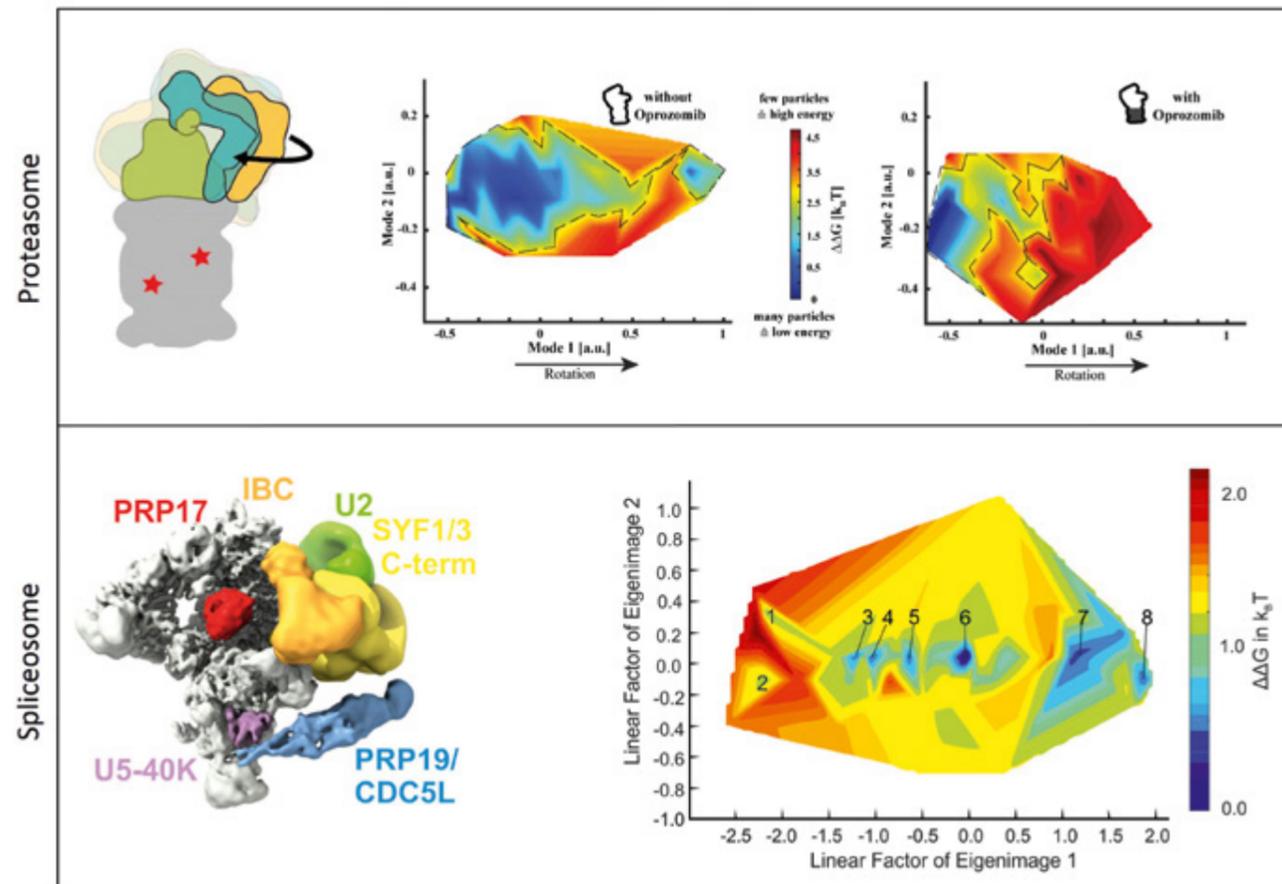
landscapes that provide detailed insights into how the binding of a cancer drug to the human proteasome complex leads to molecules that are no longer able to carry out all the movements required for the degradation of proteins (Fig. 3). This is a very interesting allosteric effect because the drug binds 15 nm away from the site that subsequently reveals a limited motion pattern in the proteasome.

Currently, we observe the most dramatic conformational rearrangements for macromolecular complexes related to pre-mRNA splicing (in collaboration with Reinhard Lührmann, Head of the Department of Cellular Biochemistry). The spliceosome is an extremely large and dynamic complex and most of its functionality can only be explained by trying to combine the dynamic properties with the high-resolution structure. By cryo-EM, we were able to determine the energy landscape of the human activated spliceosome that provides the trajectory of conformational rearrangements on the way

to catalysis [4] (Fig. 3). Overall, such information obtained from cryo-EM data processing reveals how molecular machines function and how they can possibly be functionally blocked for the development of novel drugs.

#### Outlook

It is the long-term goal of the department to understand macromolecular complexes at an ever-increasing level of detail. This requires an extremely high control of the biochemical parameters and the sample preparation. We also need even better electron microscopes that generate as few optical aberrations as possible. Last but not least, better image processing methods are needed, which would allow us to distinguish even the smallest differences in the conformations of the individual particles, although these differences are hidden in very noisy images. In the department, we thus focus on the methodological improvements of cryo-EM



**Fig. 3: Energy landscapes. / Energielandschaften.**

We have recently developed a software that allows the determination of energy landscapes. This is based on massive classification of large image datasets to determine all possible conformations of a macromolecular complex. The various conformations are then applied to a 3D principal component analysis (PCA) which automatically orders them according to the major modes of motion. The differences in free energy can be determined from the differences in particle statistics according to the Boltzmann equation. In case of the proteasome, the binding of the drug Oprozomib restricts the conformational freedom. The large rotation of the regulatory cap structure of the proteasome is no longer sampled in spite of the fact that the drug binds at a distance of 150 Å. In case of the human spliceosomal B<sup>act</sup> complex, the energy landscapes revealed seven major conformations and as such the trajectory of conformational changes on the way to catalytic activation.

technology concerning biochemistry, electron optics, and software development to understand the complex structures and behavior of molecular machines. A combination of all these tools will be essential to obtain the full atomistic picture of large and dynamic macromolecular complexes, which in

turn will be instrumental in understanding their function and how they can be regulated – a crucial requirement to finding the right drugs to manipulate the functionality of macromolecular complexes in future medical applications.

#### References

- [1] Chari A, Haselbach D, Kirves JM, Ohmer J, Paknia E, Fischer N, et al: ProteoPlex: stability optimization of macromolecular complexes by sparse-matrix screening of chemical space. *Nat Methods* 12, 859-865 (2015).
- [2] Schrader J, Henneberg F, Mata RA, Tittmann K, Schneider TR, Stark H, et al: The inhibition mechanism of human 20S proteasomes enables next-generation inhibitor design. *Science* 353, 594-598 (2016).
- [3] Fischer N, Neumann P, Konevega AL, Bock LV, Ficner R, Rodnina MV, et al: Structure of the *E. coli* ribosome-EF-Tu complex at <3 Å resolution by C-corrected cryo-EM. *Nature* 520, 567-570 (2015).
- [4] Haselbach D, Komarov I, Agafonov DE, Hartmuth K, Graf B, Dybkov O, et al: Structure and conformational dynamics of the human spliceosomal B<sup>act</sup> complex. *Cell* 172, 454-464 e11 (2018).
- [5] Haselbach D, Schrader J, Lambrecht F, Henneberg F, Chari A, Stark H: Long-range allosteric regulation of the human 26S proteasome by 20S proteasome-targeting cancer drugs. *Nat Comm* 8, 15578 (2017).

#### Responsibilities within the department

- Biochemistry, X-ray crystallography, and Cell Facility: **Ashwin Chari**
- Software development project COW: **Mario Lüttich**
- Electron microscopy: **Niels Fischer, Uwe Lücken**
- Electron Microscopy Facility: **Dietmar Riedel**

## Zusammenfassung

In der Abteilung *Strukturelle Dynamik* beschäftigen wir uns mit der Strukturbestimmung biologischer Makromoleküle und deren dynamischen Eigenschaften. Makromolekulare Komplexe bestehen aus zum Teil sehr vielen Einzelkomponenten wie Proteine und RNA- oder DNA-Moleküle. Sie sind an allen entscheidenden Schaltstellen biologischer Prozesse essenziell beteiligt, und ihre fehlerfreie Funktion und Steuerung ist für das Überleben von Zellen und Organismen unabdingbar. Der Fokus in der Abteilung liegt auf einigen der größten und wichtigsten Makromoleküle, die für die Herstellung von Proteinen aus der Erbinformation DNA benötigt werden. Diese makromolekularen Komplexe sind an wichtigen Schritten von der „Geburt“ bis zum Abbau der Proteine beteiligt und umfassen beispielsweise die Prozesse Spleißen, Translation und Proteinabbau.

Weiterhin arbeiten wir an großen Makromolekülen, die zur Energiegewinnung benötigt werden und untersuchen Komplexe, die biochemische Bausteine – zum Beispiel Fettsäuren – für die Synthese von Membranen herstellen. Unsere

Abteilung ist an der Struktur und Funktionsweise dieser Komplexe interessiert, und wir entwickeln neue Methoden, um immer detailliertere Einblicke in diese Moleküle zu erhalten.

Die hauptsächliche Methode, die wir anwenden, ist die Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM). Hier werden Hochleistungs-Elektronenmikroskope eingesetzt, um aus den Aufnahmen der Proteine deren dreidimensionale Strukturen berechnen zu können. Über aufwändige, computergestützte Verfahren können wir nicht nur die dreidimensionalen Strukturen, sondern auch die Bewegungen der Moleküle untersuchen. Damit gelingt es beispielsweise, einen direkten Einblick zu erhalten, wie ein Krebsmedikament die Proteinabbaumaschine der Zelle – das Proteasom – blockiert.

Unser Ziel ist es, die Funktion dieser großen Komplexe wie in einem Film darzustellen. Wir möchten so etwas darüber lernen, wie man ihre Arbeitsweise gezielt manipulieren kann, um damit grundlegend zu verstehen, wie die Moleküle funktionieren.



## Eindeutig uneindeutig: Eine Hefe bricht mit der wichtigsten Regel des genetischen Codes

In unserer DNA sind die Baupläne des Lebens festgeschrieben. Man spricht vom „genetischen Code“, nach dessen Anweisung lebende Zellen Aminosäuren aneinanderfügen und so Proteine herstellen. Wie jeder andere Code ist der genetische Code eindeutig: Eine bestimmte DNA-Sequenz wird immer in dieselbe Aminosäure übersetzt. So dachte man bisher. Wissenschaftler am MPI-BPC und an der *University of Bath* (England) berichten nun erstmals über ein Lebewesen, das mit dieser Regel bricht: Die Hefe *Ascoidea asiatica* übersetzt eine bestimmte DNA-Sequenz zufällig in zwei verschiedene Aminosäuren. (*Current Biology*, 14. Juni 2018)

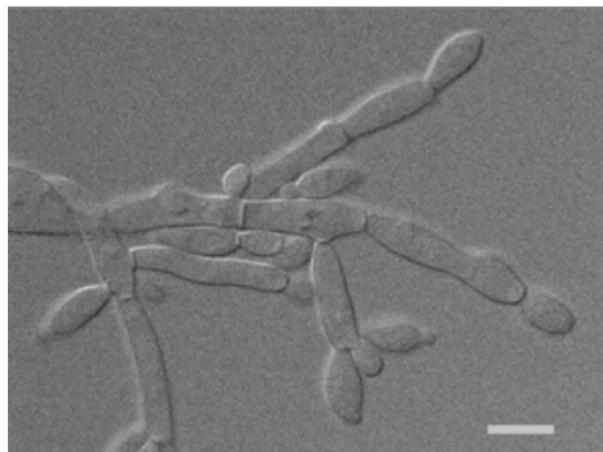
Codes sind allgegenwärtig, auch wenn wir uns dessen häufig nicht bewusst sind. Digitale Daten etwa werden in einem Code aus Nullen und Einsen gespeichert, deren Abfolge sich in Ziffern, Zeichen oder Buchstaben übersetzt. Sprache und Schrift lassen sich ebenfalls als Codes betrachten, bei denen Laut- und Zeichenfolgen für bestimmte Bedeutungen stehen.

Allen Codes gemein ist, dass sie eindeutig sind: Einer bestimmten Zeichenfolge ist eine definierte Übersetzung zugeordnet. Ohne diese Regel könnten Codes nicht funktionieren, da sie sonst nicht interpretierbar wären.

Anfang der 1960er-Jahre entdeckten Biochemiker, dass die Abfolge der vier Bausteine A, C, G und T in unserer DNA der Zelle vorschreibt, in welcher Sequenz sie Aminosäuren zu Proteinen zusammenbaut. Damit hatten sie den wohl ältesten Code der Welt geknackt, den genetischen Code. Auch dieser schien der elementaren Regel der Eindeutigkeit zu gehorchen: Eine Sequenz von jeweils drei DNA-Bausteinen – Codon genannt – wird von der Zelle in eine spezifische Aminosäure übersetzt. Das Codon CTG steht beispielsweise in den meisten Lebewesen für die Aminosäure Leucin. Da es mehr unterschiedliche Codone als Aminosäuren gibt, sind den meisten Aminosäuren mehrere Codone zugeordnet. Leucin etwa wird ebenfalls von CTA, CTT und CTC kodiert. Wissenschaftler nennen das Redundanz.

Bei manchen Lebewesen findet sich eine bemerkenswerte Variation des genetischen Codes: Sie über-

setzen das Codon CTG nicht in Leucin, sondern in die Aminosäuren Serin oder Alanin. Bei einer Gruppe von Hefen wiederum war bislang unklar, welche Aminosäure CTG zugeordnet ist. Um diese Frage zu klären, analysierte ein internationales Forscherteam um den Göttinger Bioinformatiker Martin Kollmar in Zusammenarbeit mit Henning Urlaub, der am MPI-BPC die Forschungsgruppe *Bioanalytische Massenspektrometrie* leitet, die Protein-



Die Hefe *Ascoidea asiatica* unter dem Mikroskop. Der Balken im Bild entspricht 5 Mikrometer (Millionstel Meter). (Foto: Hans Dieter Schmitt / MPI-BPC)

sequenzen von sieben Hefearten dieser Gruppe. Bei sechs der Arten fanden sie eine eindeutige Zuordnung des CTG-Codons zu den Aminosäuren Serin oder Alanin. „Bei *Ascoidea asiatica* erwartete uns allerdings eine Überraschung: Diese Hefe übersetzt CTG sowohl als Leucin als auch als Serin“, berichtet Kollmar.

### Übersetzung nach dem Prinzip Zufall

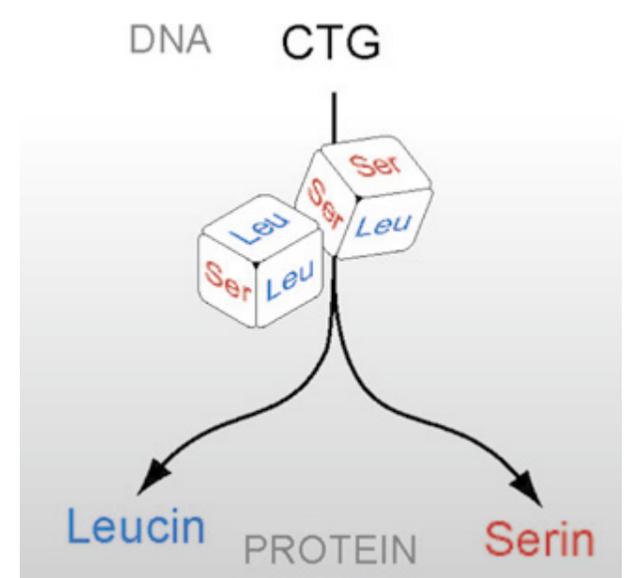
„Für unsere Beobachtung kamen prinzipiell zwei Erklärungen infrage“, erläutert Stefanie Mühlhausen, Postdoktorandin im Labor von Laurence D. Hurst an der *University of Bath* und Erstautorin der jetzt im Fachjournal *Current Biology* erschienenen Arbeit. „Entweder bestimmen die Codone, die CTG auf der DNA umgeben, ob die Zelle es in Leucin oder Serin übersetzt. In diesem Fall müsste in einem Protein an der entsprechenden Position immer Leucin oder immer Serin eingebaut werden. Die Interpretation des genetischen Codes wäre so trotzdem eindeutig. Oder aber die Hefe überlässt es dem Zufall, ob CTG in Leucin oder Serin übersetzt wird.“

Weitere Experimente zeigten: Letzteres trifft zu. „*Ascoidea asiatica* übersetzt CTG tatsächlich stochastisch je zur Hälfte in Leucin und Serin“, sagt Hans Dieter Schmitt, Projektgruppenleiter am MPI-BPC. Damit war klar: *Ascoidea asiatica* bricht mit der Eindeutigkeits-Regel von Codes.

Den Wissenschaftlern drängte sich nun die Frage auf: Wie kommt der Organismus damit zurecht? „Wenn er selbst gar nicht beeinflussen kann, wann welche Aminosäure eingebaut wird, müsste das zu Chaos führen“, gibt Kollmar zu bedenken. „Aber offenbar kommt die Hefe gut zurecht.“

### Die Lösung heißt: vermeiden

Auf der Suche nach einer Antwort berechneten die Bioinformatiker, wie häufig *Ascoidea asiatica* das problematische Codon verwendet. Das Ergebnis war erstaunlich: Die Hefe nutzt CTG nur in etwa einem Prozent aller Fälle, in denen Serin oder Leucin in einem Protein auftaucht. Bei verwandten Arten liegt der Prozentsatz bei zehn bis 30 Prozent. Bei den restlichen 99 Prozent profitiert die Hefe von der Redundanz des genetischen Codes und greift auf die anderen Codone zurück, die eindeutig für die Aminosäuren Leucin und Serin kodieren. Außerdem setzt *Ascoidea asiatica* das CTG-Codon überwiegend in seltenen Proteinen ein und nie an den „wichtigen“ Stellen eines Proteins, wo sich ein Wechsel der Aminosäure auf die Funktionalität auswir-



*Ascoidea asiatica* übersetzt das Codon CTG nach dem Prinzip Zufall in die Aminosäuren Leucin oder Serin. (Abbildung: Martin Kollmar)

ken könnte. „*Ascoidea asiatica* hat also eine Vermeidungsstrategie entwickelt“, fasst Kollmar zusammen.

Dafür hatte die Hefe reichlich Zeit: Die Forscher schätzen, dass die Uneindeutigkeit des genetischen Codes bei *Ascoidea asiatica* bereits vor etwa 100 Millionen Jahren entstand. Möglicherweise waren davon auch verwandte Arten betroffen, die im Laufe der Zeit aber zum eindeutigen Code zurückkehrten. (fk)

### Originalveröffentlichung

Stefanie Mühlhausen, Hans Dieter Schmitt, Kuan-Ting Pan, Uwe Plessmann, Henning Urlaub, Laurence D. Hurst, Martin Kollmar: Endogenous stochastic decoding of the CUG codon by competing ser- and leu-tRNAs in *Ascoidea asiatica*. *Curr Biol*, doi: 10.1016/j.cub.2018.04.085 (2018).



In diesem Video erklären Martin Kollmar und Stefanie Mühlhausen, was es mit der zufälligen Übersetzung bei *Ascoidea asiatica* auf sich hat: <https://www.youtube.com/watch?v=YVc79iTyXPE>

## Chemischer Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Kohlenmonoxid zu Kohlendioxid geklärt

Katalysatoren in modernen Autos oder Industrieschornsteinen sorgen für sauberere Luft: Sie wandeln giftige Abgase, die bei Verbrennungsreaktionen entstehen, in unschädlichere Stoffe um. Eine der wichtigsten Katalysen ist dabei die Reaktion von toxischem Kohlenmonoxid zum gesundheitlich weniger schädlichen Kohlendioxid an einer Platin-Oberfläche. Ein internationales Team am MPI-BPC und der Universität Göttingen hat nun aufgeklärt, was bei dieser Umwandlungsreaktion im molekularen Detail passiert. Die Erkenntnisse können dabei helfen, bessere Katalysatoren zu entwickeln. (*Nature*, 14. Juni 2018)

**K**atalysatoren sind aus der Chemietechnik nicht wegzudenken: Der Großteil aller chemischen Erzeugnisse durchläuft während seiner Entstehung zumindest eine katalytische Reaktion. Als Katalysatoren bezeichnet man solche Stoffe, die die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöhen, ohne dabei selbst verändert oder verbraucht zu werden. Das ist möglich, weil sie den Reaktionsmechanismus modifizieren. Eine klassische Modellreaktion in der Katalyse- und Oberflächenchemie ist die Reaktion von Kohlenmonoxid mit Sauerstoff zu Kohlendioxid, eine sogenannte Oxidation. In den letzten 40 Jahren wurden zahlreiche Phänomene an dieser Reaktion erforscht – unter anderem der Einfluss der Ausgangsstoffe und äußerer Parameter wie Temperatur oder Druck.

„Die Oxidation von Kohlenmonoxid zu Kohlendioxid ist eine der ältesten und am besten untersuchten katalytischen Reaktionen überhaupt. Doch bislang hatten Wissenschaftler nicht die technischen Möglichkeiten, auf molekularer Ebene zu analysieren, was genau mit den einzelnen Molekülen bei dieser Reaktion passiert“, erklärt Theofanis Kitsopoulos, Leiter der jetzt im renommierten Journal *Nature* erschienenen Arbeit. Kitsopoulos, Projektgruppenleiter am Göttinger MPI-BPC sowie Professor an der Universität Kreta und dem *Institute of Electronic Structure and Laser FORTH* (beide Iraklio, Griechenland), berichtet: „Uns ist es jetzt gelungen,

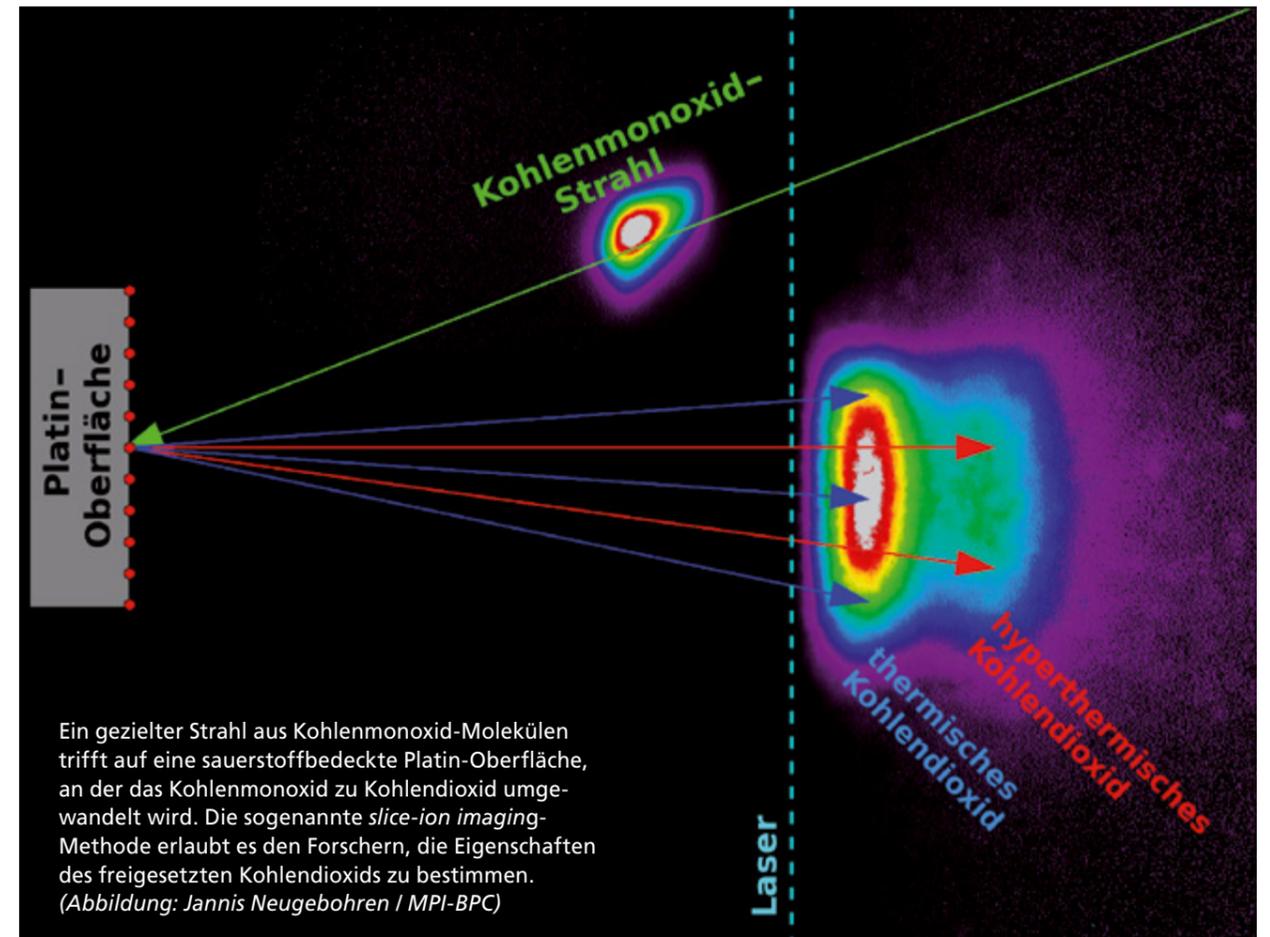
diesen chemischen Reaktionsmechanismus im Detail zu entschlüsseln.“

### Was geschieht bei der Reaktion?

Die Umwandlung des toxischen Kohlenmonoxids in das weniger gesundheitsschädliche Kohlendioxid erfolgt an einer Platin-Oberfläche, die die Reaktion katalysiert. Dafür binden zunächst Sauerstoff- und Kohlenmonoxid-Moleküle an die Oberfläche des Platins, bevor sie zu Kohlendioxid reagieren und sich gleichzeitig wieder vom Platin lösen, das dabei unverändert bleibt.

Die Reaktion wird dadurch kompliziert, dass die Oberfläche des Platins auf atomarer Ebene nicht gleichmäßig ist. Etwa 99 Prozent der Platin-Oberfläche besteht aus glatten Flächen, während gut ein Prozent Stufen zwischen den einzelnen glatten Schichten der Platin-Atome ausmachen. Beide Oberflächentypen sind katalytisch aktiv, wobei die Stufen mehr katalytische Aktivität aufweisen als die glatten Flächen. Darüber hinaus entstehen bei der Reaktion zwei verschiedene Spezies an Kohlendioxid-Molekülen: Die einen sind hyperthermisch, besitzen also hohe Energien und Geschwindigkeiten, die anderen sind thermisch, mit mäßigen Energien und Geschwindigkeiten.

Doch wie beeinflussen die beiden verschiedenen aktiven Oberflächen des Platins die Katalyse? Und wie kommt es



bei der Reaktion zu zwei Produkten mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften? Um diese Fragen zu klären, kombinierte das Forscherteam um Kitsopoulos in einem innovativen Ansatz zwei Methoden, die bisher nicht zusammen verwendet wurden: Die Wissenschaftler nutzten einen Strahl aus gasförmigen Kohlenmonoxid-Molekülen, mit dem sie gezielt und zu definierten Zeitpunkten eine Platin-Oberfläche beschossen, an die bereits molekularer Sauerstoff gebunden war. Mithilfe der sogenannten *slice-ion imaging*-Methode bestimmten die Forscher dann den genauen Ort der Reaktion sowie die Geschwindigkeit und den Winkel, in dem die entstandenen Kohlendioxid-Moleküle von der Platin-Oberfläche wegfliegen.

„Unsere Untersuchungen zeigen, dass es drei verschiedene Reaktionsmechanismen gibt: Zwei davon führen zur Produktion von thermischem Kohlendioxid und dominieren bei Temperaturen unterhalb 700 Kelvin, also etwa 427 Grad Celsius. Bei diesen Reaktionswegen wandert das Kohlenmonoxid entweder von glatten Flächen zu Stufen auf der Platin-Oberfläche und reagiert dort mit einem Sauerstoff-Atom. Oder Kohlenmonoxid, das bereits an einer Platin-Stufe hängt, reagiert direkt mit Sauerstoff. Beim dritten Mechanismus, der bei höheren Temperaturen überwiegt, reagieren Kohlenmonoxid und Sauerstoff auf glatten Flächen zu hyperthermischem Kohlendioxid“, fasst Jannis Neugeboren,

Doktorand am Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen und Erstautor der Arbeit, die Forschungsergebnisse zusammen.

Alec Wodtke, Direktor am MPI-BPC und Professor an der Universität Göttingen, ist vom Potenzial der innovativen Methode zur Erforschung chemischer Reaktionen überzeugt: „Diese Strategie können wir nun auch auf andere heterogene Oberflächenreaktionen anwenden. So haben wir die Möglichkeit, völlig neue Einblicke in die Rolle verschiedener, katalytisch aktiver Zentren zu gewinnen. Diese Erkenntnisse können uns unter anderem dabei helfen, bessere Katalysatoren zu entwickeln.“ (ad)

Gemeinsame Pressemitteilung des MPI-BPC und der Universität Göttingen

### Originalveröffentlichung

Jannis Neugeboren, Dmitriy Borodin, Hinrich W. Hahn, Jan Altschäffel, Alexander Kandratsenka, Daniel J. Auerbach, Charles T. Campbell, Dirk Schwarzer, Dan J. Harding, Alec M. Wodtke, Theofanis N. Kitsopoulos: Velocity-resolved kinetics of site-specific carbon monoxide oxidation on platinum surfaces. *Nature* **558**, 280-283 (2018).



» Eine tolle Anerkennung für unsere innovative Arbeit «

## Jens Frahm gewinnt Europäischen Erfinderpreis

Der Physiker vom MPI-BPC hat bereits viele Auszeichnungen erhalten. Über die jüngste hat er sich besonders gefreut: Das Europäische Patentamt (EPA) hat den 67-Jährigen für bahnbrechende Innovationen auf dem Gebiet der Magnetresonanztomografie (MRT) mit dem Europäischen Erfinderpreis 2018 in der Kategorie *Forschung* ausgezeichnet. Frahm erhielt den Preis Anfang Juni bei einem Festakt vor mehr als 600 Gästen in Saint-Germain-en-Laye bei Paris (Frankreich).

**D**er Europäische Erfinderpreis ist einer der renommiertesten Innovationspreise Europas. Mit ihm werden einzelne Erfinder und Teams ausgezeichnet, die mit ihren Erfindungen zum technologischen Fortschritt, zur gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Entwicklung sowie zur Schaffung von Arbeitsplätzen beigetragen haben. Eine unabhängige internationale Jury wählte die diesjährigen Gewinner aus mehr als 500 Vorschlägen aus.

Ähnlich wie bei der Oscar-Verleihung werden die Gewinner des Europäischen Erfinderpreises erst direkt bei der Preisverleihung bekanntgegeben, die in diesem Jahr im *Théâtre Alexandre Dumas* der einstigen Residenzstadt westlich von Paris stattfand. „Die Spannung steigt“, sagte Jens Frahm, bevor er gemeinsam mit seiner Frau Anne in einer der vorderen Reihen Platz nahm. Vor der Bekanntgabe der jeweiligen Preisträger wurden Videofilme eingespielt, in denen die Erfinder ihre Ideen und die oftmals jahrelange Arbeit erläuterten, die ihren Innovationen zugrunde liegt.

Auch am MPI-BPC in Göttingen, wo Frahm sich seit mehr als drei Jahrzehnten mit der Weiterentwicklung der MRT beschäftigt, war die Spannung groß. Frahms Forschungsgruppe versammelte sich im Seminarraum, um gemeinsam die Live-Übertragung im Internet zu verfolgen. Zuerst wurde

der Preis in der Kategorie Industrie bekanntgegeben, dann war die Kategorie Forschung an der Reihe. Als auf der Bühne der Name des Preisträgers verlesen wurde, rissen die Forscher aus dem Frahm-Team die Arme hoch und jubelten. Ihr Chef hatte sich erfolgreich gegen die mit ihm nominierten britischen Forscher Eileen Ingham und John Fisher sowie das polnische Team um Jacek Jemielity, Joanna Kowalska und Edward Darzynkiewicz durchgesetzt. „Das ist eine große Ehre und eine tolle Anerkennung für die innovative Arbeit unseres Forschungsteams“, freute sich der Preisträger.

Am Tag vor der Preisverleihung hatte Frahm bereits einen Medien-Marathon absolviert. Einen Nachmittag lang stand er Journalisten aus mehreren europäischen Ländern in Einzelinterviews jeweils im viertelstündigen Rhythmus Rede und Antwort. „Das war mein erstes Speeddating“, scherzte er. Auch nach dem Festakt ging es mit dem Medienrummel weiter. Fernseh-Teams baten den preisgekrönten Göttinger Wissenschaftler um Live-Interviews, Wissenschaftsjournalisten befragten ihn zu seiner Forschungsarbeit und zwischendrin musste er eine Fotosession absolvieren.

Mit dem Preis würdigt das Europäische Patentamt seine bahnbrechenden Innovationen auf dem Gebiet der MRT. Frahm hat das 1973 von dem späteren Nobelpreisträger Paul

(Foto: EPA, <http://www.epo.org/news-issues/press/releases/archive/2018/20180607a.html>)

Lauterbur erfundene Bildgebungsverfahren revolutioniert. Die damals neue Technologie hatte zunächst den Nachteil, dass sie für den Einsatz in der Medizin schlicht zu langsam war. In zwei Schritten ist es Frahm und seinem Team gelungen, die MRT um das bis zu 10000-fache zu beschleunigen und diese Technologie in der klinischen Praxis zu etablieren. Zunächst entwickelte er in den frühen 1980er-Jahren die FLASH-Technik (*Fast Low Angle Shot*), welche die Geschwindigkeit der MRT-Bildgebung um den Faktor 100 beschleunigte. Erst diese Innovation, mit der sich die Messzeiten radikal verkürzten, brachte den Durchbruch für die breite Anwendung der MRT in der medizinischen Diagnostik. Hatte die erste MRT-Aufnahme eines Menschen noch vier Stunden und 45 Minuten gedauert, ließen sich mit FLASH nun bereits innerhalb weniger Sekunden einzelne Schichtbilder aufnehmen. Führende Hersteller übernahmen die FLASH-Technik, Magnetresonanztomografen wurden zu einem Standardinstrument in der Diagnostik.

#### 100 Millionen Untersuchungen jährlich mit FLASH

Heute ist die FLASH-MRT eines der bedeutendsten bildgebenden Verfahren in der Medizin. Weltweit kommt die Technik jährlich bei 100 Millionen Untersuchungen zum Einsatz. Die FLASH-Plattform ist zudem das bislang erfolgreichste Patent der Max-Planck-Gesellschaft. Jens Frahm ist als Erfinder von vier europäischen Patenten gelistet. Mit den rund 155 Millionen Euro Lizenzentnahmen wurde unter anderem die gesamte Forschung der 1993 gegründeten, gemeinnützigen *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* in Göttingen finanziert. Frahm wies bei der Preisverleihung darauf hin, dass es auch im Bereich Forschung wichtig sei, Patente anzumelden: „Ohne Patent wird man nicht ernst genommen.“

Inzwischen hat er mit seiner Forschungsgruppe die MRT-Technologie weiterentwickelt und in das Videozeitalter geführt. Der Trick besteht darin, nur noch sehr wenige Daten für ein einzelnes Bild aufzunehmen. „FLASH2“ verwendet für die Bildberechnung moderne Rekonstruktionsverfahren aus der numerischen Mathematik, um die weltweit ersten MRT-Filme mit bis zu 100 Bildern pro Sekunde zu erzeugen. Die Göttinger Tüftler nutzten dabei die Tatsache, dass die einzelnen Filmbilder nur minimal verschieden sind. Die iterative Optimierung des zu berechnenden Bildes kann mit dieser Vorab-Information sehr effizient eingeschränkt werden, um übergangslos bewegte Aufnahmen zu erzeugen.

Mit diesem neu entwickelten Verfahren hat das Göttinger Forscherteam das diagnostische Potenzial der MRT stark erweitert – vom Bild zum Film. Mediziner können nun live verfolgen, was im Inneren des Körpers passiert. Dank der neuen Technologie können sie beispielsweise in Echtzeit Gelenk- oder Sprechbewegungen, Schluckvorgänge oder das schlagende Herz beobachten. Sie bekommen damit ganz neue Einblicke und können Rückschlüsse darauf ziehen, warum das Knie beim Beugen schmerzt, warum jemand unter Sodbrennen leidet, stottert oder Schmerzen im Brustbereich hat.

Frahm hofft, dass die mediale Aufmerksamkeit, die mit dem Europäischen Erfinderpreis verbunden ist, die klinische

Translation der Echtzeit-MRT beschleunigt. Bislang wird die Technologie erst an einigen Universitätskliniken in Deutschland, Großbritannien und den USA für den routinemäßigen Einsatz am Patienten getestet. Demnächst wollen auch Kliniken im französischen Nancy und im chinesischen Nanjing damit arbeiten.

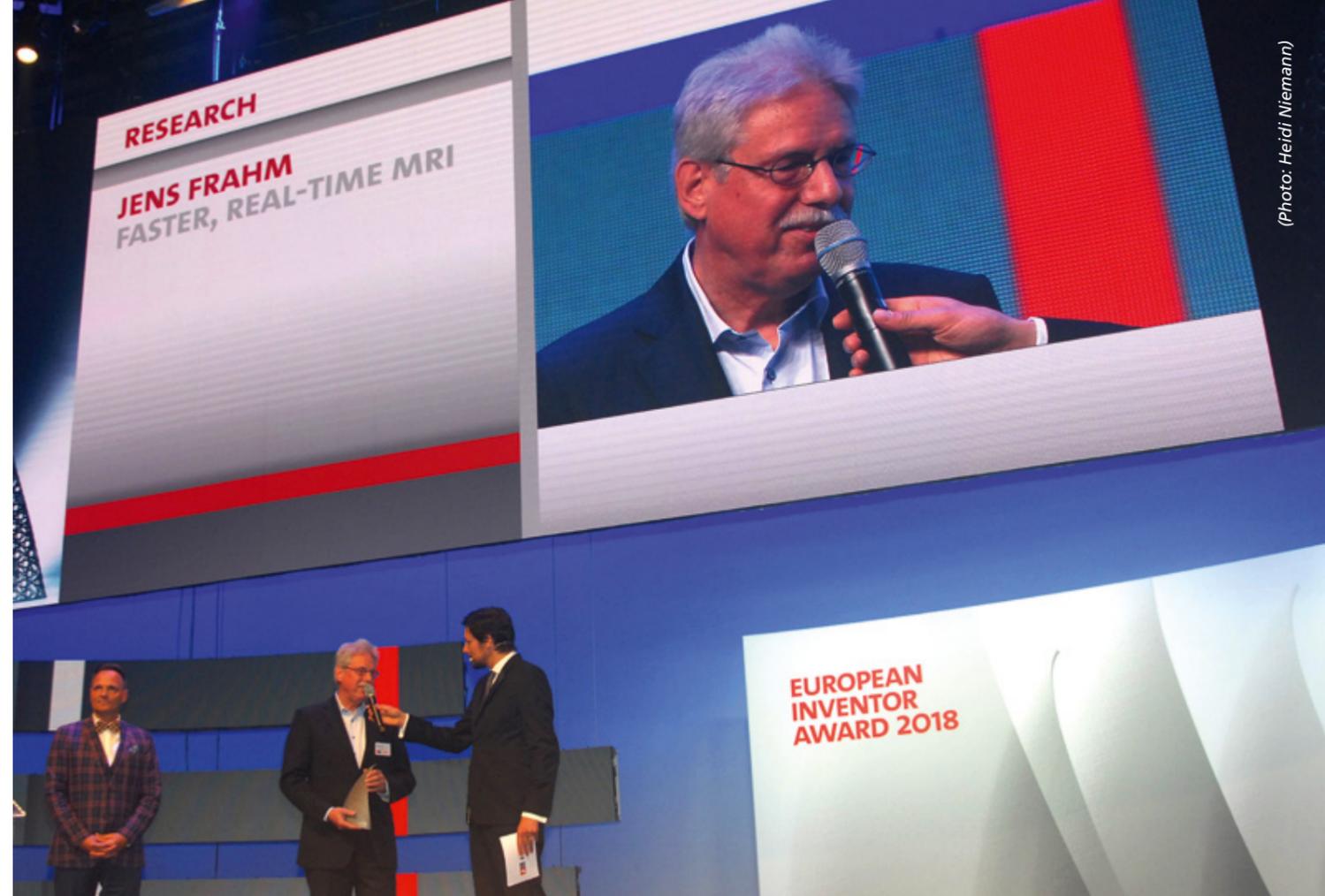
An der Universitätsmedizin Göttingen, wo für den Einsatz der Echtzeit-MRT eigens ein neues Spezialgebäude errichtet wurde, profitieren vor allem Herzpatienten von der neuen Technik. Die Echtzeit-MRT bietet aber auch für viele andere medizinische Bereiche ganz neue Möglichkeiten, sagt Frahm. Deshalb sei es wichtig, sie in weiteren klinischen Studien für möglichst viele unterschiedliche Anwendungen zu erproben. Die neue Technik könne beispielsweise zur Reflux-Diagnostik oder zur Untersuchung von Darmbewegungen eingesetzt werden. Außerdem könne man damit minimal-invasive Eingriffe und Behandlungen begleiten, die bislang unter Röntgenkontrolle vorgenommen werden: „Wir hoffen, dass sich künftig mehr Radiologen für die Technik interessieren und ausprobieren, was man damit alles machen kann.“

Einen Effekt hat der Erfinderpreis bereits gehabt: Frahm bekommt jetzt noch mehr Einladungen zu Kongressen, Tagungen und Vorträgen – ein Indiz dafür, dass das Interesse an den Anwendungsmöglichkeiten der Echtzeit-MRT steigt. Insgesamt sei das Echo auf den Preis einfach überwältigend gewesen: „Es gab eine unglaubliche Flut von Glückwünschen.“

Zurück in Göttingen gab es für ihn noch eine weitere Überraschung: Als Frahm am nächsten Montagmorgen ins Institut kam, hatte sich im Foyer der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* schon das gesamte Kollegium versammelt, um den Preisträger zu feiern. Auch Mitglieder des Kuratoriums waren zum Gratulieren vorbeigekommen. Frahm freute sich vor allem aus einem Grund über den herzlichen Empfang: „Da konnte ich endlich die Dankesworte an alle Mitarbeiter loswerden.“ Anders als bei den Oscar-Verleihungen, wo die Preisträger maximal 45 Sekunden für mehr oder weniger pathetische Danksagungen haben, ist derlei bei der Vergabe des Europäischen Erfinderpreises im Programm ausdrücklich nicht vorgesehen. „Ich konnte mich einfach nicht gegen den Moderator durchsetzen“, schmunzelt Frahm.

Die Trophäe, die er auf der Bühne in Empfang nahm, hat die Form eines Segels. Sie ist übrigens ein Unikat: Die Europäische Patentbehörde lässt die Trophäe jedes Jahr aus einem anderen Material fertigen. Diesmal kamen Methoden des parametrischen Designs und 3D-Drucktechnologien zum Einsatz. Die neue Trophäe setzt die lange Liste der Auszeichnungen fort, die Frahm bereits erhalten hat. Hierzu gehören unter anderem der Niedersächsische Staatspreis, der Forschungspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft, die Goldmedaille der *International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, die Aufnahme in die *Hall of Fame der deutschen Forschung* und die Henle-Medaille der Universitätsmedizin Göttingen.

Heidi Niemann



(Photo: Heidi Niemann)

## Jens Frahm has won the European Inventor Award

The physicist of the MPI-BPC has already received numerous awards. Nevertheless, he is particularly pleased about his latest one: The European Patent Office (EPO) honored the 67-year-old scientist with the European Inventor Award 2018 in the category *research* for his groundbreaking innovations in the field of magnetic resonance imaging (MRI). The award ceremony took place in early June in Saint-Germain-en-Laye near Paris (France) and was attended by more than 600 guests.

The European Inventor Award is one of Europe's most prestigious innovation prizes. It acknowledges individual innovators or teams whose inventions have made significant contributions to technological progress, socio-economic development, and job creation. An independent, international jury selected this year's winners from a staggering number of 500 proposals.

Similar to the Academy Awards (Oscars), the winners of the European Inventor Awards are announced only at the award ceremony, which this year took place at the *Théâtre Alexandre Dumas* in the former capital west of Paris. "The excitement is rising," said Jens Frahm, as he sat down with his wife Anne in one of the front rows. Before the respective prizewinners were announced, short video clips were screened in which the inventors explained their ideas and the many years of work leading to their success.

Also at the MPI-BPC in Göttingen, where Frahm has been engaged in the advancement of MRI for more than three decades, the excitement was enormous. Frahm's research group gathered in the seminar room to follow the live webcast. First, the winner in the category *industry* was honored, followed by the category *research*. When the prizewinner was announced on stage, the researchers from Frahm's team threw up their arms and cheered. Their boss had successfully prevailed over the British researchers Eileen Ingham and John Fisher as well as the Polish team comprising Jacek Jemielity, Joanna Kowalska, and Edward Darzynkiewicz, who were nominated together with him. "This is a great honor and recognition for the innovative work of our research team," the prizewinner said.

On the day before the award ceremony, Frahm had already completed a media marathon. For a whole afternoon,



This year, the European Inventor Award ceremony took place at the *Théâtre Alexandre Dumas* in Saint-Germain-en-Laye near Paris (France). (Photo: Heidi Niemann)

he answered questions by journalists from several European countries in individual interviews, each lasting 15 minutes. “That was my first speed dating,” he joked. The media attention naturally increased after the ceremony. The award-winning Göttingen scientist was busy giving live interviews for television teams, explaining his research to science journalists, and in between, completing a photo session.

With this award, the European Patent Office honors Frahm’s pioneering achievements in the field of MRI, an imaging technique invented in 1973 by the later Nobel Prize Laureate Paul Lauterbur. At the time of its invention, the technique had the disadvantage that it was simply too slow for practical use in medicine. In two innovative steps, Frahm and his team succeeded in accelerating MRI by up to 10,000 times and thus established this technology as a

crucial and routinely used clinical tool. The first breakthrough was in the early 1980s, when Frahm and his team developed the FLASH (*Fast Low Angle Shot*) technique, which speeded up MRI by a factor of 100. While the first MRI image of a person took four hours and 45 minutes, FLASH enabled the acquisition of individual image slices within a few seconds. This step, which radically shortened measurement times, was soon adopted by leading manufacturers, resulting in MRI now being a standard medical tool with a broad application spectrum.

#### 100 million scans a year with FLASH

Today, FLASH-MRI is one of the most important imaging methods available for medical diagnostics. The technique is used worldwide for over 100 million tests every year. FLASH is also the Max Planck Society’s most successful patent to date. The 155 million euros earned in license revenues were, among others, used to finance the entire research work of the non-profit *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH* (*Biomedical NMR*) in Göttingen, which was founded in 1993. At the European Inventor Award ceremony, Frahm, with four European patents to his name, rightfully emphasized the importance of patents in the field of research: “You can’t be taken seriously without a patent.”

Following the huge success of FLASH, Frahm and his research group further developed MRI technology and led it into the video age using FLASH2. The trick is to capture very little data for a single image. FLASH2 uses modern reconstruction algorithms to create the world’s first MRI movies with speeds even up to 100 frames per second. The inventors from Göttingen took advantage of the fact that the individual images are only slightly different. With this preliminary information, the repetitive optimization of the image to be computed can be very effectively minimized in order to create seamlessly moving frames.

With FLASH2, the Göttingen research team has greatly expanded the diagnostic potential of MRI – from image to real-time movie. Physicians can now follow live what is happening inside the human body. Thanks to this new technology, it is now possible to observe speech or joint movements, swallowing processes, or the beating heart in real time. This will provide clinicians with completely new insights and will enable them to draw conclusions as to why the knee hurts during bending, or why someone suffers from heartburn, stuttering, or chest pain.

Frahm hopes that the media attention associated with the European Inventor Award will accelerate the clinical translation of real-time MRI. So far, the technology has only been tested for routine patient use at several University Medical Centers in Germany, Great Britain, and the United States. Hospitals in Nancy (France) and Nanjing (China) are also planning to use it in the near future.

#### Many different applications possible

At the University Medical Center Göttingen, where a new facility has been built specifically for the use of real-time MRI, heart patients in particular benefit from Frahm’s invention. Real-time MRI also offers completely new possibilities for many other medical areas, Frahm says. It was therefore important to test them in further clinical studies for as many

different applications as possible. The new technology could be used, for example, for reflux diagnostics or for the examination of intestinal movements. In addition, it could be used to accompany minimally invasive surgery and treatments that were previously performed under X-ray control: “We hope that more radiologists will be interested in the technology in the future and try out what they can do with it.”

The European Inventor Award has already had one effect: Frahm now receives even more invitations to congresses, conferences, and lectures – an indication that the interest in the application possibilities of real-time MRI is increasing greatly. Overall, the response to the award has been simply overwhelming: “There was an incredible flood of congratulations.”

Back in Göttingen there was another surprise for him: When Frahm came to the institute on following Monday morning, the Board of Directors together with his team had already gathered in the foyer of the *Biomedical NMR* to celebrate the prizewinner. Members of the Board of Trustees also attended the event to congratulate him. Frahm was

especially glad to receive such a warm welcome for one reason: “I was finally able to say ‘thank you’ to all my team members.” In contrast to the Academy Awards, where the prizewinners have a maximum of 45 seconds for expressing their words of gratitude, the European Inventor Award program specifically does not provide this opportunity. “I just couldn’t beat the host,” Frahm smiles.

His trophy, which he received on the stage, has the shape of a sail. The trophy is unique – it is made from a different material every year. This time, computer-aided parametric design and 3D printing technologies were used. The new trophy is the latest addition to the long list of awards Frahm has already received. These include the *Niedersächsische Staatspreis* (Lower Saxony State Prize), the *Stifterverband Award*, the Gold Medal Award of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, the Jacob Henle Medal of the University Medical Center Göttingen, and the admission to the Hall of Fame of German Science.

Heidi Niemann / translation by Rose Mary



... and the winner in the category *research* is: Jens Frahm! His team gathered in the seminar room to follow the live webcast. (Photo: Swen Pförtner)

## Melina Schuh mit EMBO Gold Medal ausgezeichnet

Mit der Medaille würdigt die *European Molecular Biology Organization* (EMBO) die Direktorin am Göttinger MPI-BPC für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Meiose in Säugetier-Eizellen. Schuh wird die mit einem Preisgeld von 10 000 Euro verbundene Auszeichnung auf der jährlichen ASCB/EMBO-Tagung im Dezember 2018 in San Diego, Kalifornien (USA) entgegennehmen.

Die Verleihung der *EMBO Gold Medal* ist eine große Ehre und gleichzeitig eine Auszeichnung für mein gesamtes Team. Ohne das Engagement meiner Mitarbeiter und ihre Hingabe für die Erforschung der Biologie von Eizellen wäre dieser Erfolg gar nicht erst möglich“, freut sich Schuh.



### Melina Schuh

studierte Biochemie an der Universität Bayreuth und wurde 2008 nach mehrjährigen Arbeiten am *European Laboratory of Molecular Biology* (EMBL) in Heidelberg von der Universität Heidelberg promoviert. Im Anschluss wechselte sie nach Cambridge (England), wo sie von 2009 bis Ende 2015 als Gruppenleiterin am renommierten *MRC Laboratory of Molecular Biology* forschte. Seit Januar 2016 ist sie Direktorin am MPI-BPC und leitet hier die Abteilung *Miose*. Für ihre Arbeiten wurde sie mehrfach ausgezeichnet, darunter mit dem *John Kendrew Young Scientist Award*, dem *Biochemical Society Early Career Award*, dem *Lister Research Prize*, dem *EMBO Young Investigator Award*, dem *BINDER Innovationspreis* und der *Colworth-Medaille*.

In einer Partnerschaft stellt sich früher oder später die Frage nach dem Kinderwunsch. In unserer heutigen Gesellschaft entscheiden sich Paare häufig erst spät für Nachwuchs. Doch dieser Aufschub ist nicht ohne Risiken: Mit dem Alter nimmt die weibliche Fruchtbarkeit ab und die Wahrscheinlichkeit für Fehlgeburten oder ein Kind mit chromosomalen Anomalien wie dem Down-Syndrom steigt. Die häufigste Ursache dafür sind Fehler während der Reifeteilung der Eizelle, der Meiose, bei der die Eizelle ihren Chromosomensatz halbiert.

„Werden die Chromosomenpaare während der Meiose nicht richtig getrennt, kann es passieren, dass die reife Eizelle mitunter zu viele oder zu wenige Chromosomen erhält“, erläutert Schuh. „Wird eine solche Eizelle befruchtet, kann sich das auf den Verlauf der Schwangerschaft und die Gesundheit des Kindes auswirken.“

Die Preisträgerin erforscht mit leistungsstarken Lichtmikroskopen, wie Fehler bei der Halbierung des Chromosomensatzes zustande kommen. Um den Ablauf im molekularen Detail zu verstehen, entwickelte das Team um Schuh unter anderem eine neue Methode, *Trim-Away* genannt, mit der sich bestimmte Proteine innerhalb weniger Minuten aus den Eizellen entfernen lassen. Wenn die Wissenschaftler die daraus resultierenden Effekte analysieren, können sie Rückschlüsse auf die Aufgaben der entsprechenden Proteine ziehen. Darüber hinaus konnte Schuhs Team zeigen, dass Chromosomen oft nicht korrekt an die zelluläre Maschinerie gebunden sind, die die Chromosomenpaare trennt. Außerdem fand die Max-Planck-Forscherin heraus, dass die Chromosomen in den Eizellen mit zunehmendem Alter der Frau instabil werden. Beides trägt zur Fehleranfälligkeit der Meiose bei und bewirkt, dass reife Eizellen eine falsche Chromosomenzahl enthalten können. (ad)

### Die EMBO Gold Medal

wird seit 1986 jährlich an eine junge Wissenschaftlerin oder einen jungen Wissenschaftler unter 40 Jahren für herausragende Forschungsarbeiten in Europa auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften vergeben. Die Auszeichnung ist mit einem Preisgeld von 10 000 Euro verbunden. Die Preisträger sind dazu eingeladen, ihre Forschung bei der jährlichen ASCB/EMBO-Tagung vorzustellen.



Der ehemalige Max-Planck-Vizepräsident Herbert Jäckle gratuliert Jonas Bucevicius. (Foto: Peter Vogel / MPG)

## Stefan Hell Fellowship für Jonas Bucevicius

Der Nachwuchswissenschaftler Jonas Bucevicius ist auf der Jahreshauptversammlung der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) in Heidelberg mit einem *Stefan Hell Fellowship* ausgezeichnet worden. Der Chemiker erhält damit einen Arbeitsvertrag am MPI-BPC sowie Sachmittel für seine Forschung.

Das Ziel von Bucevicius' Forschung ist es, neue fluoreszierende Sonden zu entwickeln, die Moleküle und Strukturen in lebenden Zellen sichtbar machen. Diese Sonden sind für Mediziner, Biologen und Biochemiker wichtige Werkzeuge, um Lebensprozesse in Zellen und Organismen im molekularen Detail untersuchen zu können.

„Mich fasziniert das molekulare Phänomen der Fluoreszenz“, verrät der Preisträger. „Wird eine fluoreszierende Substanz beleuchtet, strahlt sie augenblicklich selbst Licht aus.“ Diese Eigenschaft wird besonders in der optischen Nanoskopie genutzt, beispielsweise in der von Stefan Hell entwickelten STED- und MINIFLUX-Mikroskopie. „Um fluoreszierende Farbstoffe neu zu designen oder vorhandene Sonden zu optimieren, bietet mir das Institut eine perfekte Arbeitsumgebung und ich bin überglücklich, im Team von Stefan Hell mitarbeiten zu können“, sagt Bucevicius.

Ein ausgeprägtes Interesse an Chemie hatte der gebürtige Litauer bereits als Schüler. „Deshalb wusste ich schon früh, dass ich dieses Fach einmal studieren würde“, berichtet

er. Sein Studium der organischen Chemie schloss er an der Universität Vilnius in Litauen erfolgreich ab. Nach seiner Promotion im selben Fach und einem weiteren Jahr als Dozent an der *Vilniaus Universitetas* wechselte er für eine Postdoktorandenstelle an das MPI-BPC, wo er seitdem in der Abteilung *NanoBiophotonik* von Stefan Hell forscht.

Nobelpreisträger der MPG können zur Würdigung ihrer besonderen Leistungen jeweils einen herausragenden Postdoc mit einem *Nobel Laureate Fellowship* auszeichnen. Dieses Instrument der MPG-Nachwuchsförderung bietet den jungen Wissenschaftlern einen einmaligen Einblick in die Forschungstätigkeiten der Nobelpreisträger. Ferner können sie von deren exzellenten nationalen und internationalen Netzwerken für ihre eigene Karriere profitieren. In diesem Jahr wurden neben Jonas Bucevicius drei weitere junge Forscher mit einem *Nobel Laureate Fellowship* geehrt. Die Auszeichnung wurde ihnen während der MPG-Hauptversammlung verliehen, die in diesem Jahr vom 12. bis 14. Juni in Heidelberg stattfand. (cr)



## Peter Schuster hielt erste Manfred Eigen Award Lecture

(Foto: pg)

Das MPI-BPC hat Peter Schuster mit dem neu etablierten *Manfred Eigen Award* ausgezeichnet. Der Physiko-Chemiker hielt am 9. Mai einen Vortrag zur Preisverleihung mit dem Titel *Bridging from Chemistry to Life Sciences – Evolution seen with the Glasses of a Physicist* im Manfred-Eigen-Saal des Instituts. Im Anschluss enthüllte der Geschäftsführende Direktor Dirk Görlich im Foyer eine Büste von Manfred Eigen.

Mit der neu geschaffenen *Manfred Eigen Award Lecture* ehrt das MPI-BPC die Verdienste des Chemie-Nobelpreisträgers und Institutsgründers Manfred Eigen. Das Institut wird jährlich an dessen Geburtstag eine Forscherpersönlichkeit mit dem *Manfred Eigen Award* auszeichnen, die auf dem wissenschaftlichen Gebiet von Manfred Eigen arbeitet.

Der erste Preisträger dieser Reihe, Peter Schuster, ist vor allem mit der Theorie der molekularen Evolution bekannt geworden. So entwickelte er zusammen mit Manfred Eigen das Modell des Hyperzyklus und der Quasispezies. In seinem Vortrag führte er in die Theorie der molekularen Evolution ein und erklärte, wie diese sich in ein dynamisches Modell übersetzen lässt, das Evolution als Zusammenspiel von Wettbewerb, Kooperation und Variation beschreibt.

Während des Empfangs, der sich an den Vortrag anschloss, enthüllte der Geschäftsführende Direktor Dirk Görlich feierlich eine Büste von Manfred Eigen, die in der Mitte des Foyers gegenüber dem Haupteingang platziert ist. Diese war von der Bildhauerin Maria von Ohlen aus Bremke bei Göttingen etwa 1971 angefertigt worden. Ein zweites Exemplar steht in der Galerie der Nobelpreisträger in der Münchner Generalverwaltung der Max-Planck-Gesellschaft. (fk)

### Peter Schuster

promovierte 1967 an der Universität Wien (Österreich). Anschließend forschte er als Postdoktorand bei Manfred Eigen am Göttinger MPI für physikalische Chemie. 1971 habilitierte er an der Universität Wien in theoretischer Chemie und wurde 1973 zum Ordentlichen Professor der Universität berufen. Von 1973 bis 2010 leitete er – mit kurzer Unterbrechung – das dortige Institut für Theoretische Chemie und von 1985 bis 1991 außerdem das Computerzentrum der Hochschule. Er ist Gründungsdirektor des Instituts für Molekulare Biotechnologie in Jena (heute Leibniz-Institut für Altersforschung). Seit 2009 ist er emeritierter Professor der Universität Wien. Schuster hat zahlreiche Auszeichnungen erhalten, darunter den Erwin Schrödinger-Preis (1983), das Österreichische Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst (1992) sowie das Große Silberne Ehrenzeichen für Verdienste um das Land Wien (2010). Er ist unter anderem Mitglied der *European Molecular Biology Organization* (EMBO), der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, der *Academia Europaea* sowie der *National Academy of Sciences USA*.

## First Manfred Eigen Award Lecture by Peter Schuster



Manfred Eigen and Peter Schuster cooperated over many years on various problems of molecular evolution. When Peter joined Manfred's group as a postdoc in 1968, he had experience with numerical simulations. His skills were useful for numerical simulations of equations describing replication reactions conceived by Manfred. The cooperation continued when Peter returned to Vienna (Austria), and resulted in key publications on mechanisms of molecular evolution. In the first Manfred Eigen Award Lecture, Peter presented an overview of this work entitled *Bridging from Chemistry to Life Sciences – Evolution seen with the glasses of a Physicist*.

In the first part of his lecture Peter discussed different mathematical descriptions of biological growth. An example from medieval times (around 1200) is given by Leonardo Fibonacci based on his special number series, which is also used for the description of how plant leaves are organized. The standard case of exponential growth in the case of unlimited resources is attributed to Leonard Euler (1731). Robert Malthus (1803) and Pierre-François Verhulst (1845) described the consequences of finite resources.

Obviously, population dynamics is getting more complex when mutation and selection are considered. The molecular basis for these processes was not known yet when Charles Darwin developed his theory of evolution (1858). The ideas put forward by Darwin and Gregor Mendel were combined to *modern synthesis* (Julian Huxley, 1942). Finally, the molecular basis became apparent when James Watson and Francis Crick discovered the structure of the DNA double helix and its biological function.

Manfred Eigen started his theory of evolution (1971) by a detailed analysis of replication reactions. The accuracy of replication is determined by the parameters of base pairing. Errors occurring during replication lead to a distribution of mutants. These mutants have different rates of reproduction, which are described in terms of fitness values. The population of mutants with different fitness values has been calculated by numerical simulations. Usually, mutants compete with each other, but cooperation can also occur in special cases. This has been described in the reaction model of the *hypercycle*.

Replication and appearance of mutants are separate reaction channels in the reaction model discussed by Manfred. A different model was proposed by Crow and Kimura (1970), where replication and mutation are independent of each other – nevertheless both models led to exactly the same mathematical formulation. As commented by Peter, the difference is only in the "interpretation of the rate parameters". Because of mutations there is always a distribution of sequences around a *master sequence* – the distribution is called *quasispecies*.

During evolution, the accuracy of replication has been increased by the improvement of replication enzymes. This was the basis for the evolution of species with increased genome sizes. A direct fundamental relation between the accuracy of the replication and the maximal genome size has been established.

In many cases evolution occurs in relatively small populations, where selection of the fittest is restricted by stochastic processes. Stochastic systems of this type are necessarily unstable and their description requires special efforts.

Based on experimental data, models were developed for calculating the stability of secondary RNA structures. These data have been used for the construction of energy landscapes, which were shown to share the evolutionarily relevant properties with fitness landscapes. Evolution corresponds to hill-climbing in such fitness landscapes. Peter emphasized that these landscapes are rugged: a single step may result in falling down considerably, another step in rising up, and there are also neutral steps. Movements in sequence space often correspond to a slow drift, followed by occasional jumps to a fitter variant. Such jumps are accompanied by *contractions* of mutant clouds, which are followed by expansions in the drift periods. These processes were studied in extensive simulations.

Peter concluded his presentation with a quotation of Manfred: "Theory – mathematics and computations – cannot remove complexity, but it shows what kind of regular behavior can be accepted and what experiments have to be done to get a grasp on the irregularities."

Dietmar Pörschke



Managing Director Dirk Görlich unveiled a bust of Manfred Eigen in the foyer of the institute. (Photo: ad)

## 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  
Alina Dressler  
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](http://www.mpibpc.mpg.de)