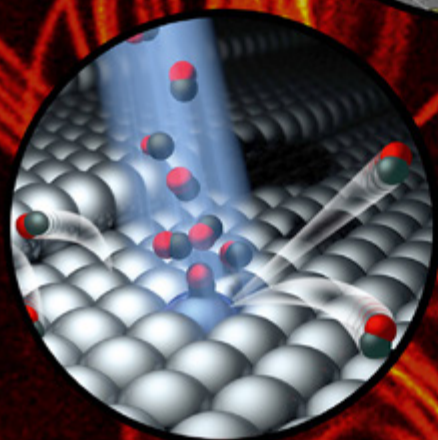
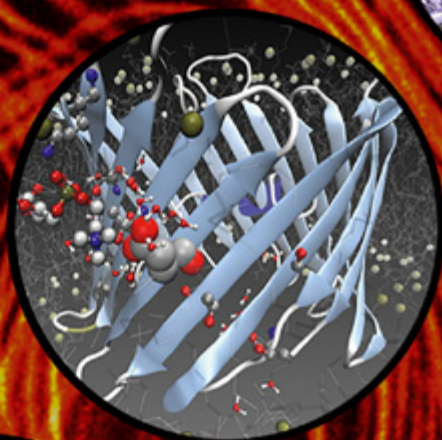
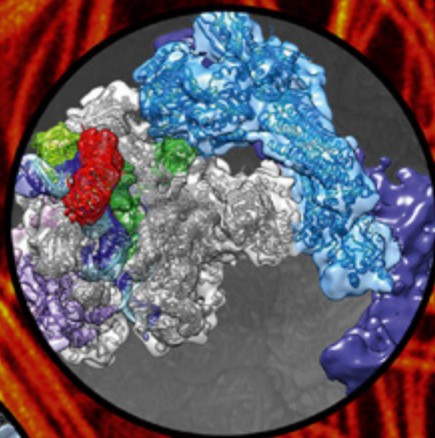
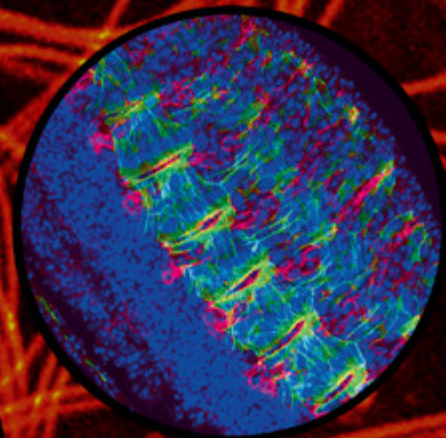




Max-Planck-Institut für
biophysikalische Chemie



Max-Planck-Institut für
biophysikalische Chemie



Einführung 6

Entdeckungsreise in die Welt der Moleküle	6
Forschen ohne Zwänge	8
Tradition und Vision	10
Lehren und Lernen	12
Wenn eine neue Idee zündet	14
Offene Türen	16

Tiefer blicken 18

NanoBiophotonik <i>Stefan W. Hell</i>	20
Struktur und Dynamik von Mitochondrien <i>Stefan Jakobs</i>	22
Labor für Zelluläre Dynamik <i>Thomas M. Jovin</i>	24
Elektronenspinresonanz-Spektroskopie <i>Marina Bennati</i>	26
Nanoscale Spin Imaging <i>Gopalakrishnan Balasubramanian</i>	28
Biologische Mikro- und Nanotechnologie <i>Thomas Burg</i>	30
Spektroskopie und photochemische Kinetik <i>Jürgen Troe</i>	32
Strukturdynamik (bio)chemischer Systeme <i>Simone Techert</i>	34
Dynamik an Oberflächen <i>Alec M. Wodtke</i>	36
Präzisions-Infrarotspektroskopie <i>Samuel Meek</i>	38

Inhalt



Raffinierte Moleküle 40

Theoretische und computergestützte Biophysik <i>Helmut Grubmüller</i>	42
Computergestützte biomolekulare Dynamik <i>Bert L. de Groot</i>	44
NMR-basierte Strukturbioogie <i>Christian Griesinger</i>	46
Proteinstrukturbestimmung mittels NMR <i>Markus Zweckstetter</i>	48
Bioanalytische Massenspektrometrie <i>Henning Urlaub</i>	50

Zelluläre Maschinen 52

Molekularbiologie <i>Patrick Cramer</i>	54
Quantitative Biologie und Bioinformatik <i>Johannes Söding</i>	56
Zelluläre Biochemie <i>Reinhard Lührmann</i>	58
Makromolekulare Kristallografie <i>Vladimir Pena</i>	60
Physikalische Biochemie <i>Marina V. Rodnina</i>	62
Ribosomendynamik <i>Wolfgang Wintermeyer</i>	64
Strukturelle Dynamik <i>Holger Stark</i>	66

Vom Ei zum Organismus 80

Meiose <i>Melina Schuh</i>	82
Molekulare Entwicklungsbiologie <i>Herbert Jäckle</i>	84
Genexpression und Signalwirkung <i>Halyna R. Shcherbata</i>	86
Molekulare Organogenese <i>Reinhard Schuh</i>	88
Molekulare Zelldifferenzierung <i>Ahmed Mansouri</i>	90
Gene und Verhalten <i>Gregor Eichele</i>	92
Biomedizinische NMR Forschungs GmbH <i>Jens Frahm</i>	94
Schlaf und Wachsein <i>Henrik Bringmann</i>	96

Kommunikation und Logistik 68

Neurobiologie <i>Reinhard Jahn</i>	70
Zellbiologie auf der Nanoskala <i>Manfred Lindau</i>	72
Membranbiophysik <i>Erwin Neher</i>	74
Zelluläre Logistik <i>Dirk Görlich</i>	76
Membranproteinbiochemie <i>Alexander Stein</i>	78

Starker Service für Spitzenforschung	98
Mitarbeiter aus 51 Ländern	102
Wissenstransfer	104
Die Max-Planck-Gesellschaft	106
Emeritus-Direktoren des Instituts	108
Fachbeirat und Kuratorium	113
Bildnachweis	114
Impressum	115

Entdeckungsreise in die Welt der Moleküle

Wie Nervenzellen miteinander kommunizieren, sich aus einer befruchteten Eizelle ein komplexer Organismus entwickelt oder unsere »innere Uhr« gesteuert wird – Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie sind den molekularen Vorgängen auf der Spur, die komplexe Lebensprozesse steuern und regeln. So ohne Weiteres lassen sich diese allerdings nicht beobachten. Sie spielen sich im Nanokosmos der Zelle ab und sind damit für unser Auge unsichtbar. Mit gängigen Mikroskopen lassen sich zwar Bakterien aufspüren oder einzelne Körperzellen betrachten; man erfährt aber kaum etwas darüber, was sich tief im Inneren lebender Zellen abspielt.

Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeit am Institut ist es daher, spezielle Verfahren zu entwickeln, die Einblicke in die Welt der Moleküle erlauben. Die Patch-Clamp-Methode zur Messung von Ionenströmen an Zellmembranen (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1991 an Erwin Neher und Bert Sakmann), die ultrahochauflösende Fluoreszenzmikroskopie auf der Nanometerskala (Nobelpreis für Chemie 2014 an Stefan W. Hell),

die Kernspinresonanzspektroskopie, die Kryo-Elektronenmikroskopie sowie höchstauflösende Computersimulationen sind einige solcher Methoden, die Forscher am Institut erfolgreich einsetzen, um Proteine unter die Lupe zu nehmen.

Dabei gilt es, den Tricks auf die Schliche zu kommen, mit denen Proteine ihre vielfältigen Funktionen in der Zelle erfüllen, beispielsweise als molekulare Motoren, Fotozellen oder Sensoren. Wissenschaftler untersuchen zudem, wie die Baupläne für die Proteine zunächst kopiert und in eine lesbare Form gebracht werden, und sind der Funktionsweise der zellulären Proteinfabriken auf der Spur. Bei diesen Vorgängen sind komplexe zelluläre Nanomaschinen – DNA-Polymerasen, Spleißosomen und Ribosomen – am Werk.

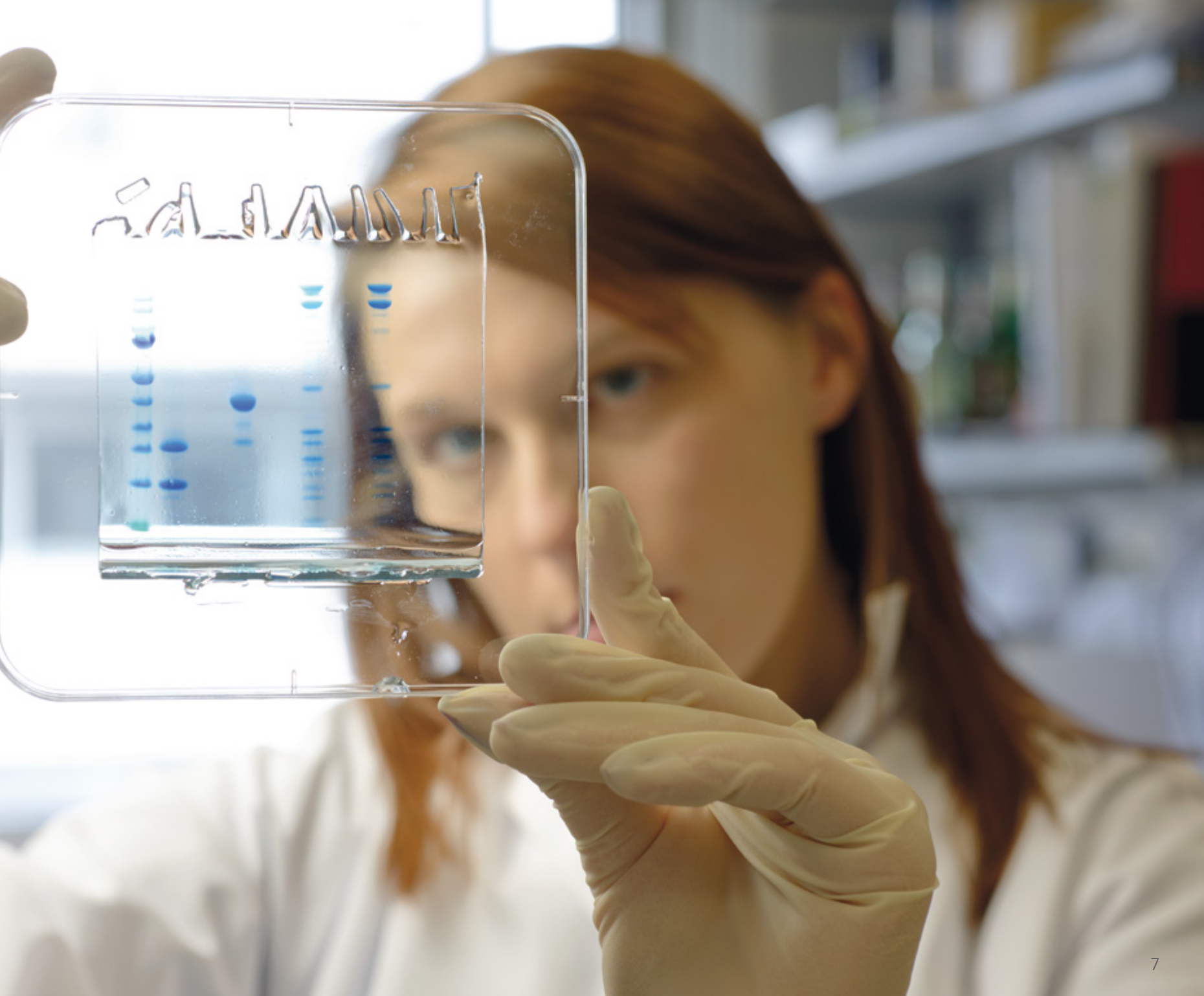
Solche Nanomaschinen sind aber auch im Einsatz, wenn es um die zelluläre Logistik geht – wie bestimmte Proteine Fracht sortieren und zwischen den verschiedenen Kompartimenten der Zelle transportieren, ist ein weiteres Forschungsgebiet am Institut. Darüber hinaus wird am Max-Planck-Institut für biophysikalische Che-

mie untersucht, wie Proteinaggregate Zellen schädigen und welche Rolle diese bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen.

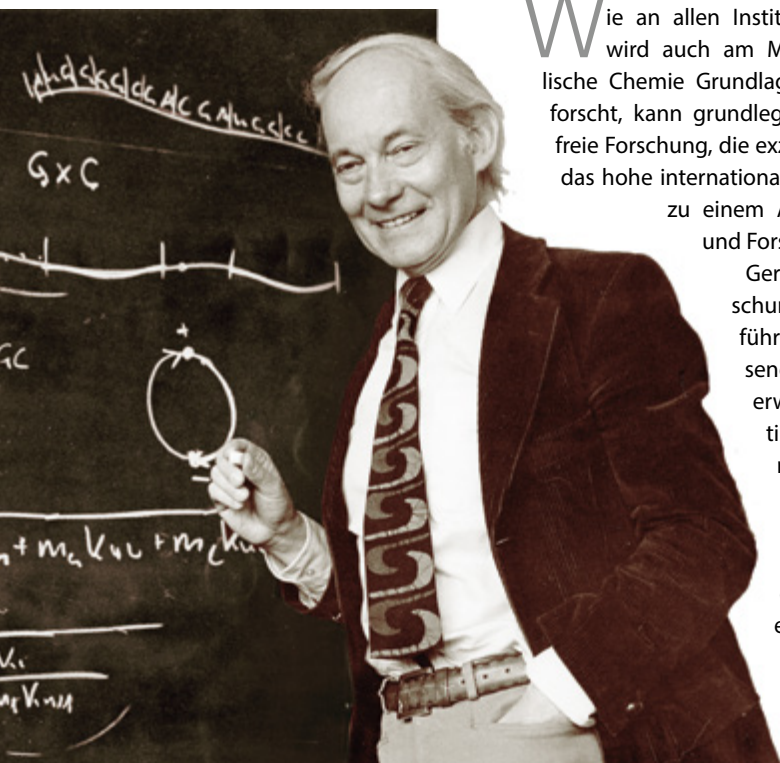
Auch interessieren sich Forscher dafür, wie es aufgrund genetischer Fehlregulation zu Dickleibigkeit und Stoffwechselkrankheiten kommen kann und wie – auf Seiten der unbelebten Natur – Energieumwandlungsprozesse an Oberflächen gesteuert werden.

Um solche komplexen Lebensvorgänge und Prozesse aufzuklären, arbeiten Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen und unterschiedlicher Nationen am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zusammen. Biologen, Chemiker, Mediziner und Physiker kooperieren dazu nicht nur mit ihren Kollegen am Institut, sondern mit einer Vielzahl von Fachleuten weltweit.

So sind auf dem Campus, zu dem auch das Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation und die Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung Göttingen (GWDG) zählen, viele verschiedene Sprachen zu hören, in denen sich über Projekte, Ideen und Ergebnisse ausgetauscht wird.



Forschen ohne Zwänge



Wie an allen Instituten der Max-Planck-Gesellschaft wird auch am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie Grundlagenforschung betrieben. Wer hier forscht, kann grundlegend neue Ideen verfolgen. Diese freie Forschung, die exzellenten Arbeitsbedingungen und das hohe internationale Renommee machen das Institut zu einem Anziehungspunkt für Studierende und Forscher aus aller Welt.

Gerade die in der Grundlagenforschung errungenen neuen Erkenntnisse führen dabei zu manch zukunftsweisender Anwendung in der Praxis. So erwies sich eine am Institut synthetisierte chemische Verbindung namens Miltefosin als äußerst wirksames Mittel gegen die Tropenkrankheit viszerale Leishmaniose – die »Schwarze Krankheit«. Bleibt diese Krankheit unbehandelt, so endet sie nahezu immer tödlich. Mit diesem Medikament erhofft sich die Weltgesundheitsorganisation, die Leishmaniose-Krankheit langfristig unter Kontrolle

zu halten und schließlich zu besiegen. Andere Forscherkollegen haben neue Methoden entwickelt, die die medizinische Bildgebung revolutionär verbessert haben. Dank dieser Verfahren lassen sich damit Vorgänge unseres Körpers wie der Herzschlag oder der Blutfluss sogar in Echtzeit verfolgen.

Es ist daher kein Wunder, dass viele der Wissenschaftler am Institut für ihre Arbeiten Auszeichnungen und Preise erhalten haben, darunter allein 13 Leibniz-Preise der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Bereits drei Mal wurde die höchste wissenschaftliche Auszeichnung, der Nobelpreis, für Forschungsarbeiten vergeben, die am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie durchgeführt wurden – einer in jeder Forschergeneration:

Manfred Eigen

erhielt 1967 den Nobelpreis für Chemie. Ihm war es gelungen, den Verlauf sehr schneller chemischer Reaktionen zu verfolgen, die sich im Bereich von unter einer Millisekunde bis hin zu einer Nanosekunde (dem milliardsten Teil einer Sekunde) abspielen. Er durchbrach damit eine grundlegende Grenze, denn solche sehr schnellen Reaktionsabläufe wurden bis dahin für unmessbar gehalten. Seine Arbeiten sind weit über die Chemie hinaus von fundamentaler Bedeutung.



Erwin Neher und Bert Sakmann

wurde 1991 der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen. Im Jahr 1976 entwickelten die beiden Max-Planck-Forscher eine Methode, mit der sich zum ersten Mal der außerordentlich schwache elektrische



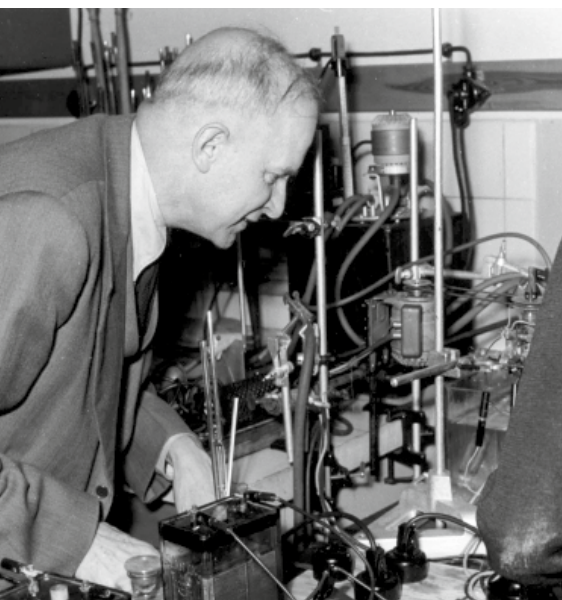
Strom durch einen einzigen geöffneten Ionenkanal in einer Nervenzellmembran messen ließ – die sogenannte Patch-Clamp-Technik. Ionenkanäle – porenbildende Proteine – sind in der äußeren Membran fast aller Zelltypen eingebaut. Sie spielen nicht nur eine Rolle bei der Signalweiterleitung im Nervensystem. Auch Blut-, Immun- oder Leberzellen nutzen Ionenkanäle zur Kommunikation. Diese Nanomaschinen in der Membran sind daher keine reine »Nervensache«, sondern spielen in den verschiedenen Nachrichtensystemen in unserem Körper eine universelle Rolle. Die Patch-Clamp-Technik revolutionierte die elektrophysiologische Forschung und wird heute standardmäßig in Labors weltweit eingesetzt.

Stefan W. Hell

wurde 2014 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Mit seiner Erfindung der STED (*Stimulated Emission Depletion*)-Mikroskopie und verwandter Verfahren revolutionierte Stefan Hell die Lichtmikroskopie. Herkömmliche Lichtmikroskope haben eine Auflösungsgrenze, die durch die Wellennatur des Lichts bedingt ist: Objekte, die weniger als 200 Nanometer (millionstel Millimeter) voneinander entfernt sind, können nicht mehr getrennt wahrgenommen werden. Stefan Hell hat als Erster einen



Weg gefunden, diese Abbesche Auflösungsgrenze von Lichtmikroskopen radikal zu unterlaufen – mit einem völlig neuen Konzept. Bei der von ihm erfundenen und zur Anwendungsreife entwickelten STED-Mikroskopie ist es erstmals möglich, Strukturen in einer Zelle mit einer heute bis zu zehnmal besseren Detailschärfe im Vergleich zu herkömmlichen Fluoreszenzmikroskopen zu beobachten. Biologen und Mediziner können mit diesen Verfahren tiefer in den Nanokosmos lebender Zellen blicken als je zuvor.



Tradition und Vision

Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie am Göttinger Faßberg wurde auf Initiative von Manfred Eigen gegründet und 1971 eingeweiht. Seine Geschichte lässt sich jedoch weit länger zurückverfolgen. Sie begann mit dem einstigen Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie in Berlin, das 1949 von Karl Friedrich Bonhoeffer (Bild) als Max-Planck-Institut für physikalische Chemie in Göttingen wieder aufgebaut wurde. Durch Zusammenlegung mit dem Göttinger Max-Planck-Institut für Spektroskopie ging daraus das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie hervor. Der Physikochemiker Karl Friedrich Bonhoeffer verfolgte bereits früh einen stark interdisziplinären Ansatz und wandte physikalisch-chemische Methoden auch auf biologische Fragestellungen an.

Grund genug, das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie im Zweitnamen nach ihm zu benennen.

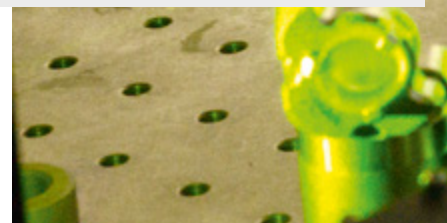
Die Vision von Manfred Eigen war es, am neu gegründeten Institut die Antwort auf scheinbar unlösbare wissenschaftliche Fragestellungen durch fachübergreifendes, multidisziplinäres Forschen zu finden und dabei das Entdeckte zum Nutzen für den Menschen anzuwenden. Eine Vision, die den Erfolg des Instituts maßgeblich mitbestimmt hat und die in den Abteilungen und Forschungsgruppen auch heute noch trägt.

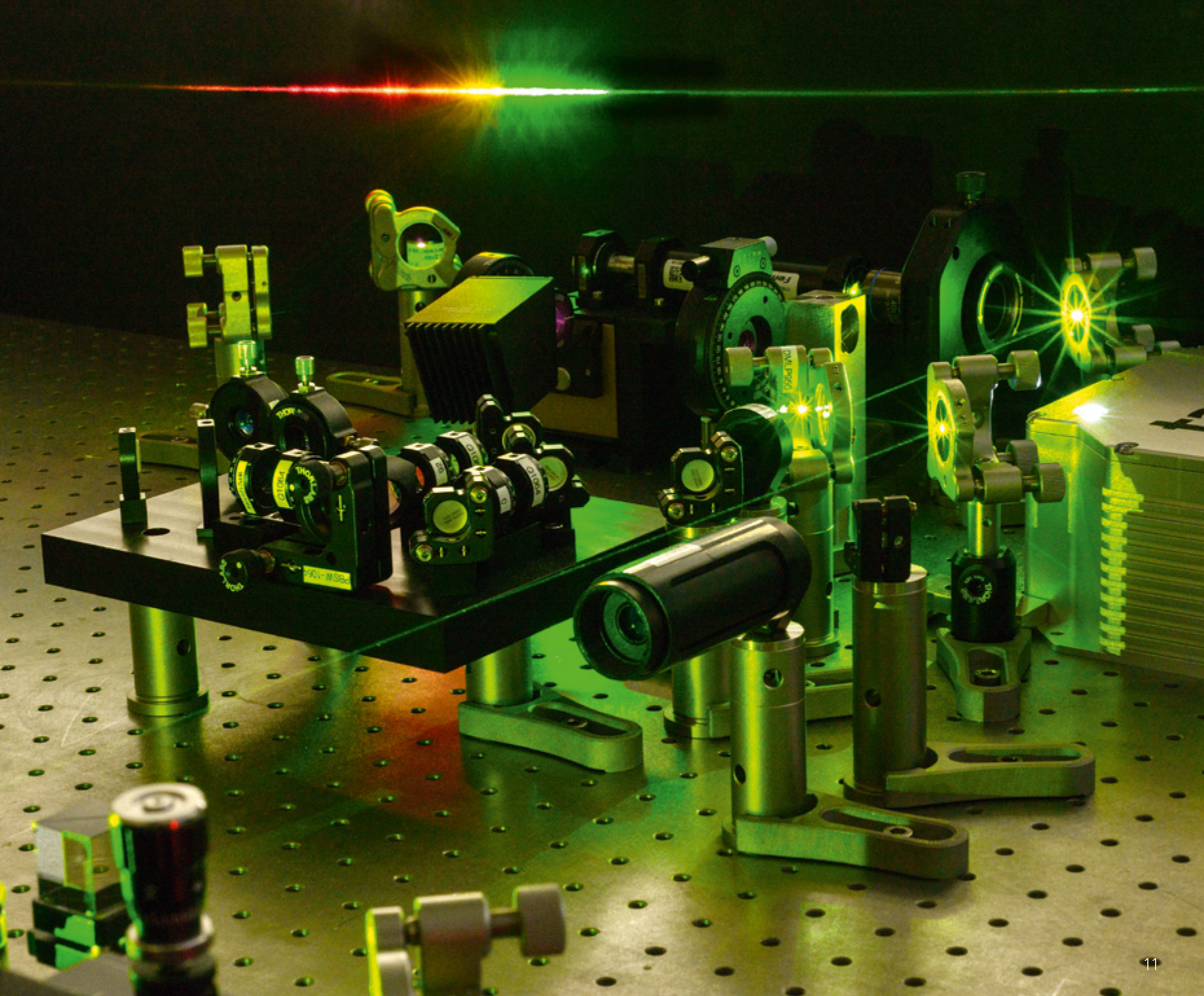
Derzeit besteht das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie aus 13 Abteilungen und 20 Forschungsgruppen mit eigenen Schwerpunkten. Die Direktoren der einzelnen Abteilungen sind zugleich Wissenschaftliche Mitglieder der Max-Planck-Gesellschaft und ent-

scheiden gemeinsam über die Geschicke des Instituts. Mit mehr als 800 Mitarbeitern aus etwa 50 Nationen – darunter rund 400 Wissenschaftler – ist es nicht nur eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft. Es ist auch in seiner multi- und interdisziplinären Ausrichtung einzigartig.

Um die hohe Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten auch langfristig zu gewährleisten, begutachtet ein Fachbeirat von internationalen Wissenschaftlern regelmäßig die geleistete Forschung am Institut.

Ein Kuratorium, dem neben Wissenschaftlern auch Vertreter aus Wirtschaft und Politik angehören, unterstützt die Einbettung des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in das breitere gesellschaftliche Umfeld.







Lehren und Lernen

Wissenschaft gründet sich auf Erfahrung, aber längst nicht nur. Ihre Zukunft ist der wissenschaftliche Nachwuchs, der die Forschung weiter vorwärts treibt. Viele Forscher am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie lehren daher als Professoren an der Göttinger Universität, beteiligen sich aktiv an Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs und halten so engen Kontakt zu den Studierenden. Viele Studierende wiederum kommen für ihre Laborarbeit während des Bachelor- und Masterstudiums oder der Promotion an das Institut.

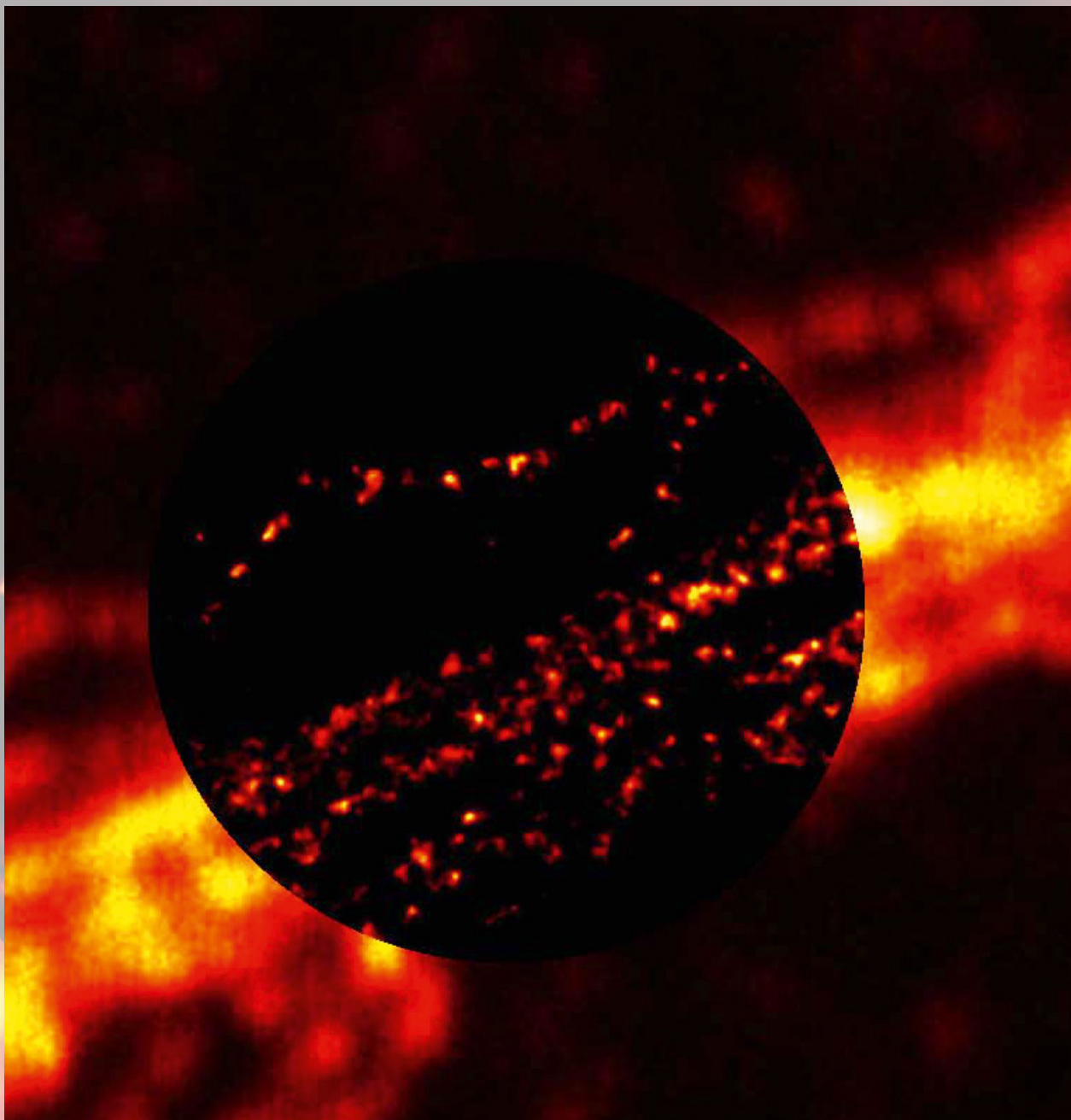
Im internationalen Wettbewerb um die besten jungen Köpfe haben die Max-Planck-Gesellschaft und verschiedene Universitäten für herausragende Studierende ein besonderes Ausbildungsprogramm geschaffen: die *International Max Planck Research Schools* (IMPRS). Gemeinsam mit der Universität Göttingen haben die Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie, für Experimentelle Medizin sowie für Dynamik und Selbstorganisation die naturwissenschaftlichen Programme *Molecular Biology*, *Neurosciences* und *Physics of Com-*

plex and Biological Systems ins Leben gerufen. Ein weiteres Programm für *Genome Science* befindet sich im Aufbau. Die strukturierte Master- und Doktoranden-Ausbildung schafft beste Forschungs- und Lernbedingungen für besonders begabte deutsche und ausländische Studierende.

Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und die IMPRS sind darüber hinaus an der *Göttinger Graduiertenschule für Neurowissenschaften, Biophysik und Molekulare Biowissenschaften* (GGNB) beteiligt, die wesentlich zum Erfolg der Universität Göttingen bei der ersten Exzellenzinitiative beigetragen hat. Die preisgekrönte Graduiertenschule umfasst intensive Betreuung- und Kursangebote und war deutschlandweit Wegbereiter für eine strukturierte Doktorandenausbildung. Programme für junge Wissenschaftler gibt es auch im Rahmen weiterer Kooperationen des Instituts mit der Universität, den Max-Planck-Instituten für Dynamik und Selbstorganisation und für Experimentelle Medizin sowie dem Deutschen Primatenzentrum.

Dazu zählen:

- das *Bernstein Center for Computational Neuroscience* (BCCN Göttingen), an dem die neuronalen Grundlagen unserer Gehirnleistungen mithilfe mathematischer Modelle erforscht werden,
- das *European Neuroscience Institute* (ENI), an dem die Funktionen und Krankheiten des Nervensystems experimentell erforscht werden,
- der Göttinger Exzellenzcluster und das DFG-Forschungszentrum *Mikroskopie auf der Nanometerskala und Molekularphysiologie des Gehirns* (CNMPB), in dem Forscher interdisziplinär im Bereich der Hirnforschung zusammenarbeiten, um molekulare Prozesse und Wechselwirkungen zwischen Nervenzellen besser zu verstehen. Darüber hinaus hat der Exzellenzcluster das Ziel, innovative Mikroskopie-Methoden mit einer Auflösung im Nanometerbereich zu entwickeln und nutzbar zu machen.



Wenn eine neue Idee zündet

Ob Magnetresonanztomografie (MRT), Lasertechnologie oder Mikroskopie – Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung lösen manch praktisches Problem, das die angewandte Forschung nicht zu überwinden vermochte. Solche Erkenntnisse sind daher auch wirtschaftlich bedeutsam.

Viele Wissenschaftler am Institut haben vielversprechende Patente angemeldet und Firmen gegründet, etwa im Bereich der medizinischen Diagnostik und Therapie, der Mess- und Umwelttechnik oder der ultrahochauflösenden Mikroskopie.

Mit der hier 1985 neu entwickelten FLASH (*Fast Low-Angle Shot*)-Methode lassen sich beispielsweise in der MRT Bilder mehr als 100-fach schneller aufnehmen. Diese Neuerung revolutionierte die MRT und verhalf ihr in der medizinischen Diagnostik zum Durchbruch. Heute ist die Technik in Kliniken und Praxen weltweit mit rund 100 Millionen Untersuchungen pro Jahr im Einsatz. Das dazugehörige Patent ist das erfolgreichste der Max-Planck-Gesellschaft. Durch abermalige Beschleunigung der MRT-Aufnahmen ist es inzwischen sogar möglich, Echtzeitfilme aus dem Inneren unseres Körpers aufzunehmen.

Die RNA-Interferenz (RNAi)-Technik konnte am Institut erstmals erfolgreich an Säugerzellen angewandt wer-

den. Einzelne Gene können so gewissermaßen »stumm« geschaltet und ihre Funktion gezielt untersucht werden. Diese Methode könnte in Zukunft ermöglichen, bestimmte Erbkrankheiten zu behandeln.

Eine DNA-Analyse aus winzigen Spuren von Hautschuppen, Haarwurzel, Blut oder Speichel erlaubt die STR (für englisch: *Short Tandem Repeats*)-Technologie, die von Forschern am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie mit entwickelt wurde. Die Methode wird angewandt, um bei Vaterschaftstests die Abstammung nachzuweisen. Bei kriminologischen Ermittlungen ermöglicht sie, Proben bestimmten Personen zuzuordnen.

Wissenschaftler als erfolgreiche Firmengründer

Die Einnahmen aus Patenten und Lizenzen werden am Institut in neue Projekte investiert. Die Anwendung der Patente schafft neue Arbeitsplätze für hochqualifizierte Mitarbeiter. Daneben gibt es ein breites Spektrum weiterer Kooperationen mit Industrieunternehmen. Pharmazeutische Firmen sind hier ebenso vertreten wie Unternehmen, die industrielle Messtechnik entwickeln.

Darüber hinaus sind ehemalige Mitarbeiter des Instituts an mehr als einem Dutzend Firmengründungen beteiligt. Eine dieser Ausgründungen ist die Firma *DIREVO*

Biotech (heute *Bayer HealthCare AG*), in der eine automatisierte »Evolutionsmaschine« im Einsatz ist. Mit dieser Technologie lassen sich biologisch-pharmazeutische Wirkstoffe schnell auffinden und optimieren.

Ein weiteres Beispiel ist die Firma *Lambda-Physik* (heute *Coherent*). Sie hat sich auf die Entwicklung von Lasern spezialisiert, die mit extrem kurzen Lichtpulsen arbeiten. Die Laser werden kontinuierlich weiterentwickelt und heute sowohl in der Drucktechnik als auch in Medizin und Forschung eingesetzt.

Auch die Biotechnologie-Firmen *Evotec* und *DeveloGen* (heute ebenfalls *Evotec*) entstammen dem Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Dort werden die von Forschern entschlüsselten genetischen Kontrollprozesse bei der Entwicklung unterschiedlicher Gewebe genutzt, um Therapien zu entwickeln, mit denen sich Krankheiten wie Fettleibigkeit und Diabetes behandeln lassen.

An der Gründung des Unternehmens *Abberior Instruments* waren ebenfalls Institutsmitarbeiter maßgeblich beteiligt. *Abberior Instruments* ist auf ultrahochauflösende Lichtmikroskopie spezialisiert und setzt neueste Entdeckungen in innovative Apparaturen für die Forschung um.



Offene Türen

Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie stoßen alle Interessierten auf offene Türen. Bei Führungen durch das Institut und einzelne Labore oder Werkstätten, bei Vorträgen und bei Diskussionen kann sich jeder – ob Lehrer, Schüler, Journalist oder Privatperson – über aktuelle Forschungsprojekte informieren.

Lehrer können sich zudem mit Schulklassen für Besuche anmelden und so unsere Forschung bei Präsentationen und Führungen mit anschaulichen Experimenten kennenlernen.

Schülern bietet sich darüber hinaus jedes Jahr im April beim *Zukunftstag für Mädchen und Jungen* die Gelegenheit, in unseren Laboren und Werkstätten selbst aktiv zu werden – bis zu 80 Kinder kommen an diesem Tag ans Institut.

Lehrer können außerdem am Institut ihr Wissen in bestimmten Schwerpunkten vertiefen. In Kooperation

mit dem XLAB – *Göttinger Experimentallabor für Junge Leute e.V.* bietet das Institut regelmäßig Lehrerfortbildungen an.

Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ist auch dabei, wenn bei der *Nacht des Wissens* die wissenschaftlichen Einrichtungen des Göttingen Campus die Öffentlichkeit willkommen heißen. Noch mehr zu entdecken gibt es beim *Tag der offenen Tür* – hier präsentiert sich das gesamte Institut der Öffentlichkeit, und es gibt ein breitgefächertes Angebot, das von informativen Vorträgen über spannende Experimentierstationen bis zu einer Kinder-Rallye reicht.

Im Rahmen der Wissenschaftsreihe ist das Institut darüber hinaus gemeinsam mit den anderen naturwissenschaftlichen Göttinger Max-Planck-Instituten, der *Göttinger Literaturherbst GmbH* und der Niedersächsischen Staats- und Universitätsbibliothek am *Göttinger*

Literaturherbst beteiligt. Renommierete Spitzenforscher aus aller Welt stellen dort ihre neuesten Ergebnisse vor und diskutieren mit den Zuhörern zu aktuellen Themen.

Immer auf dem neuesten Stand bleiben Interessierte mit dem Instituts-Magazin *MPIbpc News*, das zehnmal jährlich über Neues aus der Forschung sowie Auszeichnungen, Veranstaltungen und vieles mehr berichtet. Ein größeres Publikum lässt sich allerdings nur über die freien Medien erreichen. Deshalb gibt das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie nicht nur Pressemitteilungen zu aktuellen Themen heraus. Journalisten werden für Recherchen und Nachfragen auch gern an Fachleute am Institut weitervermittelt.

Und schließlich soll nicht unerwähnt bleiben: Neben aller Wissenschaft hat auch Kultur Platz am Institut – so sind beispielsweise regelmäßig Kunstausstellungen im Foyer zu sehen.





Tiefer
blicken

Wie die Welt des Verborgenen mess- und sichtbar wird



Dass die Erbsubstanz DNA als Doppelhelix daherkommt – ohne Röntgenstrukturanalyse hätten Francis Crick und James Watson das nicht herausfinden können. Und wie hätte Robert Koch ohne ein gutes Mikroskop den Milzbrand-Erreger aufspüren sollen? Wissenschaftliche Spitzenleistungen erfordern exzellentes Handwerkszeug. So sind zum Beispiel neue spektroskopische und mikroskopische Verfahren gefragt, um auf der Ebene einzelner Moleküle strukturelle Details zu erfassen und die Dynamik molekularer oder gar atomarer Prozesse zu erkunden. Kein Wunder, dass viele Wissenschaftler des Instituts an methodischen Innovationen arbeiten und die Grenzen des Machbaren immer weiter verschieben.



Stefan W. Hell

promovierte 1990 an der Universität Heidelberg in Physik und arbeitete von 1991 bis 1993 am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg. Von 1993 bis 1996 forschte er an den Universitäten Turku (Finnland) und Oxford (Großbritannien). Im Anschluss habilitierte er sich an der Universität Heidelberg. Im Jahr 1997 wechselte er als Leiter der Max-Planck-Nachwuchsgruppe *Hochauflösende optische Mikroskopie* an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, wo er seit 2002 die Abteilung *NanoBiophotonik* leitet. Stefan W. Hell erhielt für seine Forschung zahlreiche nationale und internationale Auszeichnungen, darunter den Kavli-Preis in Nanowissenschaften (2014) und den Nobelpreis für Chemie (2014).

Kontakt

stefan.hell@mpibpc.mpg.de
hell@nanoscopy.de
www.mpibpc.mpg.de/de/hell
www3.mpibpc.mpg.de/groups/hell

NanoBiophotonik

Unsichtbares sichtbar machen, dieses Ziel verfolgen wir mit unseren überauflösenden Lichtmikroskopen. Konventionelle Mikroskope stoßen an ihre Grenzen, wenn zwei gleichartige Objekte dichter als 200 Nanometer (millionstel Teile eines Millimeters) nebeneinander liegen: Die Beugung der Lichtstrahlen lässt sie optisch zu einem einzigen Objekt verschwimmen. Daran können auch die besten Linsensysteme nichts ändern. Wer in molekulare Dimensionen vordringen will, kann auf ein Elektronenmikroskop zurückgreifen. Was sich im Inneren einer lebenden Zelle abspielt, lässt sich jedoch nur mit Lichtmikroskopen beobachten.

Trickreich beleuchtet

Um dem Phänomen der Lichtbeugung ein Schnippchen zu schlagen, sorgen wir dafür, dass benachbarte Moleküle – die im klassischen Bild verschwimmen würden – ihre Fluoreszenz zeitlich nacheinander abgeben. Dabei nutzen wir verschiedene molekulare Prozesse, um die Fluoreszenz eines Moleküls ein- und auszuschalten.

Mit einem Trick haben wir die erste Lichtmikroskopiemethode entwickelt, die nicht mehr durch die Beugung begrenzt ist: die *Stimulated Emission Depletion* (STED)-Mikroskopie. Hierbei wird dem Anregungsstrahl ein zweiter Lichtstrahl – der STED-Strahl – hinterher gesendet, der in der Mitte einen dunklen Punkt aufweist. Durch den STED-Strahl werden Moleküle am Rand des Lichtfleckes ausgeschaltet, Moleküle im Zentrum können dagegen ungestört fluoreszieren. Mit einer bis zu zehnfach verbesserten Auflösung gegenüber herkömmlichen Mikroskopen lassen sich Fluoreszenz-markierte Proteinkomplexe mit einer Größe von nur 20 Nanometern getrennt voneinander beobachten.

Wird die Helligkeit des STED-Strahles weiter erhöht, kann die Zahl der zur Fluoreszenz fähigen Moleküle verkleinert und so die Ausdehnung des Spots, in dem Moleküle fluoreszieren können, beliebig verringert werden. Kombiniert mit schneller Lichtstrahl-Rasterung, lassen sich mit der STED-Mikroskopie sogar Lebensvorgänge im Inneren einer Zelle in hochauflösenden Videos auf der Nanoskala »live« verfolgen.

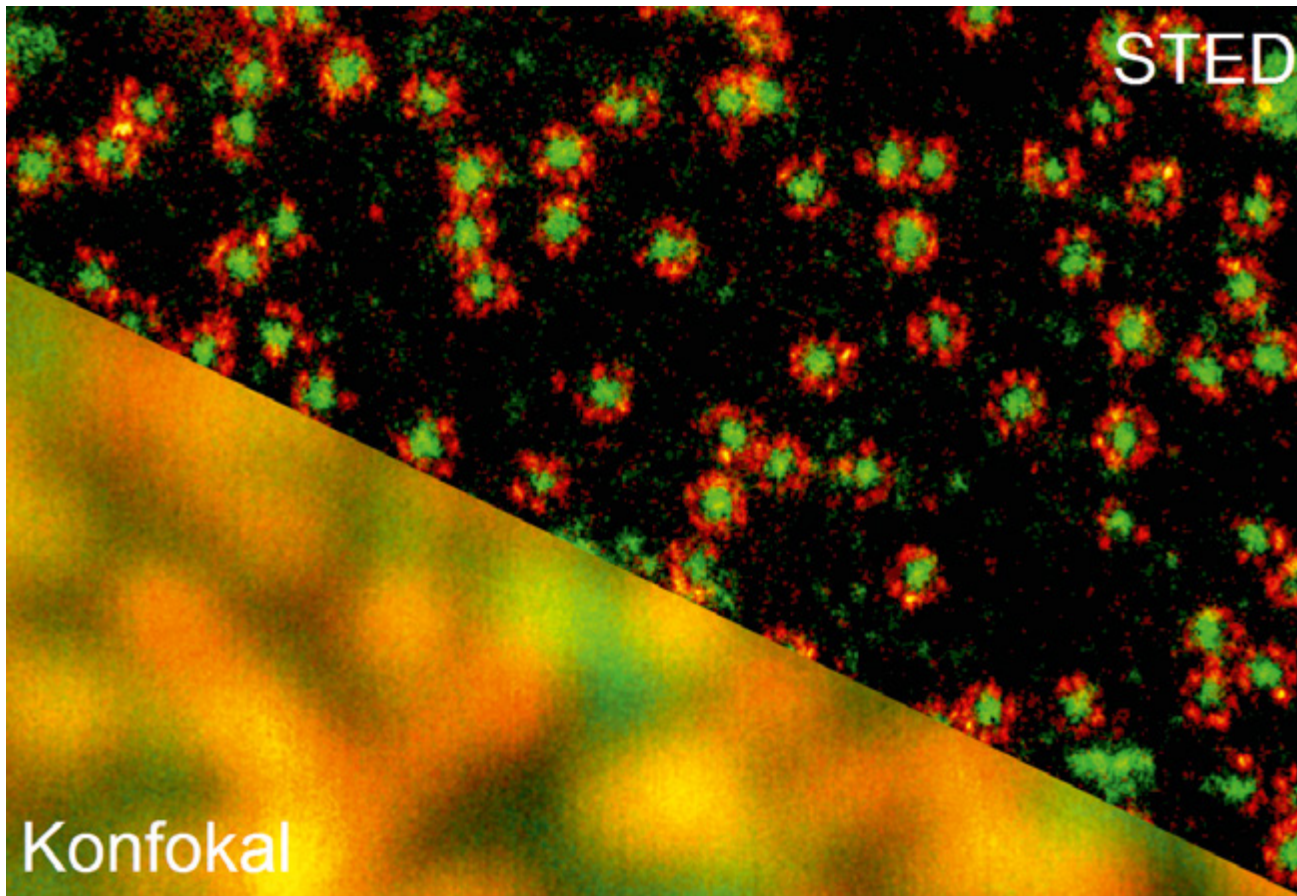
Fluoreszenz mit Schalter

Das Schalten der Fluoreszenz kann aber auch anders erfolgen: Bei einer weiteren hochauflösenden Mikroskopiemethode – der GSDIM-Fluoreszenz-Mikroskopie – ist stets exakt ein Molekül im Beugungsbereich eingeschaltet, allerdings an einer unbekannten, zufälligen Position. Die Nachbarmoleküle liegen dann zwar innerhalb des Beugungsflecks, sind aber inaktiv und stören daher nicht die Aufnahme des einzelnen aktiven Moleküls. Aus dessen Fluoreszenz kann die Position des Moleküls mit einer Genauigkeit berechnet werden, die weit jenseits der Auflösungsgrenze liegt. Dieses Verfahren wird solange wiederholt, bis jedes Molekül erfasst ist.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschung ist die Entwicklung innovativer optischer Anordnungen. Im 4Pi-Mikroskop werden zwei Objektive auf einen Punkt gerichtet, sodass sich das Licht im Fokus überlagert. Dadurch gelingt es, den Lichtfokus um das Drei- bis Siebenfache entlang der Längsachse des Mikroskops zu verkleinern.

Raffiniert kombiniert

Kombiniert man die 4Pi- mit der STED-Mikroskopie, so lassen sich damit Objekte in allen Raumrichtungen (3D) auseinander-



halten, die kaum 30 Nanometer voneinander entfernt sind – bis vor wenigen Jahren noch unvorstellbar. Prinzipiell geht es sogar noch schärfer: bis in den Größenbereich des Moleküls selbst. Solche »scharfsichtigen« Mikroskope versprechen völlig neue Einsichten in die »inneren Angelegenheiten« lebender Zellen. Neuere Forschung der Abteilung zielt unter anderem darauf ab, die Nanoskopie sehr schneller bewegter Prozesse bis in tiefere Gewebeschichten zu ermöglichen.

▲ Vergleich von beugungsbegrenzter konventioneller Mikroskopie (Konfokal, links unten) und STED-Nanoskopie (oben). Abgebildet wurden Kernporen, spezielle Proteinanordnungen auf der Oberfläche eines intakten Zellkerns. Die achtfache Symmetrie der Kernpore ist im roten Kanal der STED-Aufnahme klar erkennbar. Dort ist die Auflösung etwa zehnmal besser als bei einer Aufnahme mit dem Konfokalmikroskop.

J.G. Danzl, S.C. Sidenstein, C. Gregor, N.T. Urban, P. Ilgen, S. Jakobs, S.W. Hell: Coordinate-targeted fluorescence nanoscopy with multiple off states. Nat. Photonics 10, 122-128 (2016).

J. Schneider, J. Zahn, M. Maglione, S.J. Sigrist, J. Marquard, J. Chojnacki, H. Kräusslich, S.J. Sahl, J. Engelhardt, S.W. Hell: Ultrafast, temporally stochastic STED nanoscopy of millisecond dynamics. Nat. Methods 12, 827-830 (2015).

T. Grotjohann, I. Testa, M. Leutenegger, H. Bock, N.T. Urban, F. Lavoie-Cardinal, K.I. Willig, C. Eggeling, S. Jakobs, S.W. Hell: Diffraction-unlimited all-optical imaging and writing with a photochromic GFP. Nature 478, 204-208 (2011).

C. Eggeling, C. Ringemann, R. Medda, G. Schwarzmann, K. Sandhoff, S. Polyakova, V.N. Belov, B. Hein, C. von Middendorff, A. Schönle, S.W. Hell: Direct observation of the nanoscale dynamics of membrane lipids in a living cell. Nature 457, 1159-1163 (2009).

S.W. Hell: Far-field optical nanoscopy. Science 316, 1153-1158 (2007).



Stefan Jakobs

studierte Biologie in Manchester (Großbritannien) und Kaiserslautern und promovierte 1999 am Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln. Anschließend arbeitete er zunächst in Köln, dann in der Arbeitsgruppe *Hochauflösende Mikroskopie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Seit 2005 leitet er dort die Forschungsgruppe *Struktur und Dynamik von Mitochondrien* in der Abteilung *NanoBiophotonik*. Stefan Jakobs habilitierte sich 2007 an der Universität Göttingen und ist seit 2010 Professor für hochauflösende Mikroskopie in neurodegenerativen Erkrankungen an der Universitätsmedizin Göttingen.

Kontakt

sjakobs@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/jakobs
www.mitoweb.de

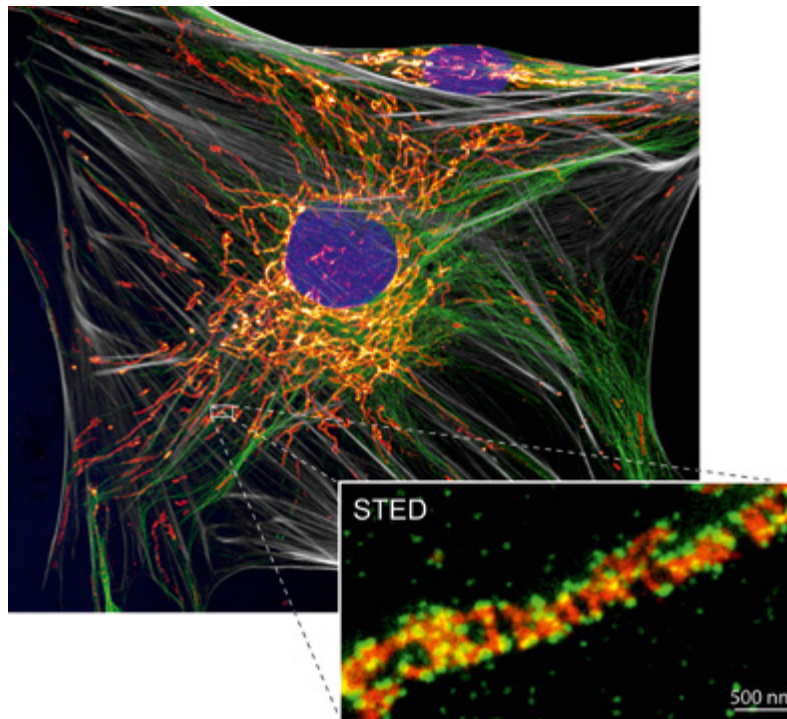
Struktur und Dynamik von Mitochondrien

Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle. Durch den Vorgang der Zellatmung liefern sie uns die nötige chemische Energie, die den zellulären Stoffwechsel in Gang hält. Entsprechend fatal sind die Folgen, wenn sie nicht richtig funktionieren: Defekte Mitochondrien können zu Erkrankungen wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer führen.

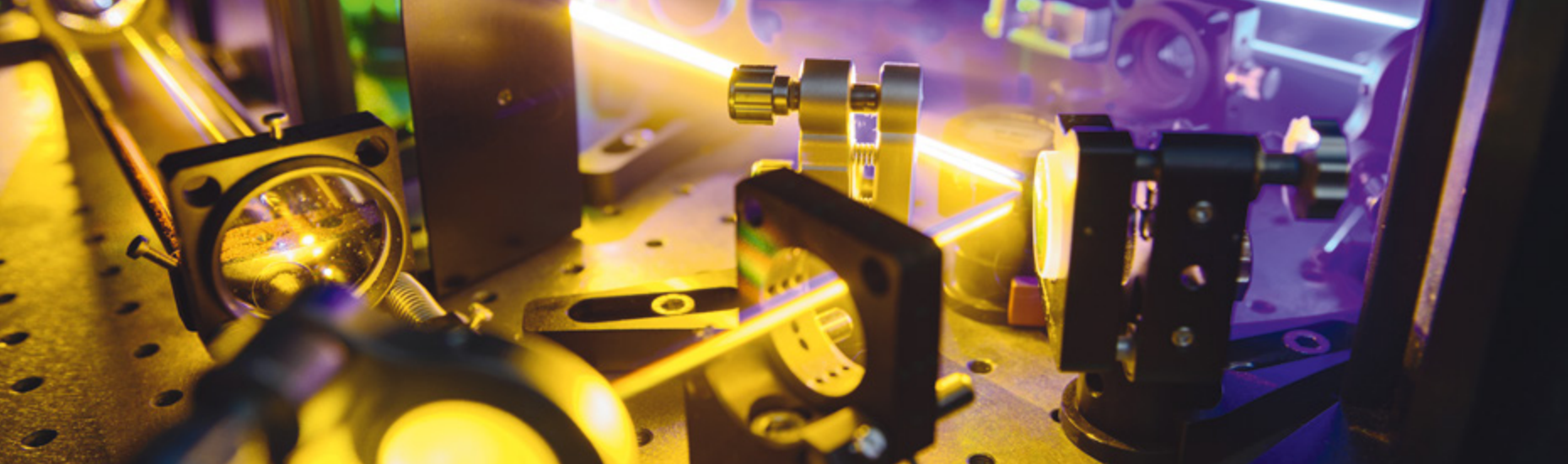
Doch wie sind Mitochondrien im Detail aufgebaut und welche molekularen Mechanismen stecken hinter dieser Architektur? Mitochondrien sind so nanoskopisch klein, dass sich ihre innere

Struktur bisher nur mit Elektronenmikroskopen untersuchen ließ. Dafür müssen Zellen jedoch fixiert und in hauchdünne Scheiben geschnitten werden. Entsprechend wenig weiß man darüber, was sich in den Mitochondrien lebender Zellen abspielt.

Mit Lichtmikroskopen lassen sich dagegen auch völlig intakte lebende Zellen untersuchen. Allerdings reicht die räumliche Auflösung selbst der besten konventionellen Lichtmikroskope bei Weitem nicht aus, um das Innere der Kraftwerke genauer »unter die Lupe« zu nehmen. Deshalb nutzen wir neue licht-



- ◀ Das Übersichtsbild zeigt eine menschliche Zelle, deren Mitochondrien gelb-rot markiert sind. Der Zellkern ist blau dargestellt. Weiterhin sind das Aktin- (weiß) und das Mikrotubuli-Zytoskelett (grün) zu sehen. Im Vordergrund ist eine Vergrößerung eines einzelnen Mitochondriums sichtbar, bei dem zwei unterschiedliche Proteine (Mic60, grün und F_1F_0 ATPase, rot) mittels STED-Nanoskopie aufgelöst wurden.



▲ Teil eines Screening-Aufbaus mit mehreren Lasern, Spiegeln und Filtern.

mikroskopische Verfahren wie die STED (*Stimulated Emission Depletion*)- oder die RESOLFT (*Reversible Saturable Optical Linear Fluorescence Transitions*)-Nanoskopie, mit der sich die Bildschärfe und der Detailreichtum um ein Vielfaches steigern lassen.

Blick ins Innere der Zellkraftwerke

Ausgewählte Proteine in der Zelle markieren wir dabei mit Farbstoffen oder fluoreszierenden Proteinen, damit wir anschließend ihre Position und Funktion in den Mitochondrien näher bestimmen können. So haben wir beispielsweise entdeckt, dass sich einige Proteinkomplexe in einem bestimmten Teil der inneren Mitochondrien-Membran konzentrieren und damit die Membrankrümmung beeinflussen. Andere Proteinkomplexe bilden sehr große Strukturen, die für eine regelmäßige Architektur innerhalb der Mitochondrien sorgen. Damit sind sie für die Zellatmung unverzichtbar. Mithilfe von mikroskopischen, aber auch mit biochemischen und molekularbiologischen Methoden untersuchen wir, wie solche Strukturen aufgebaut sind und wie sie die winzigen

Kraftwerke in ihrer Funktion unterstützen. Wir wollen verstehen, welche Konsequenzen es für die Zelle hat, wenn die innere Architektur der Mitochondrien oder das Zusammenspiel der unterschiedlichen Proteine gestört ist.

Neue Proteine für die Nanoskopie

Für die hochauflösende Lichtmikroskopie benötigen wir immer wieder neue und bessere fluoreszierende Proteine. Wir beschäftigen uns in einem zweiten Forschungsschwerpunkt damit, solche Proteine auf der Grundlage des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) zu entwickeln. Dazu erzeugen und durchmustern wir große Proteinbibliotheken und untersuchen, ob sie sich für die Nanoskopie eignen. Unser Ziel ist, fluoreszierende Proteine zu designen, die sich mit Lichtblitzen wiederholt gezielt ein- und ausschalten lassen. Dank ihrer besonderen Fähigkeiten eröffnen solche fotochromen Proteine ganz neue Möglichkeiten, um das Innere lebender Mitochondrien, aber auch ganzer Zellen und sogar Gewebe zu erkunden.

L. Große, C.A. Wurm, C. Brüser, D. Neumann, D.C. Jans, S. Jakobs: Bax assembles into large ring-like structures remodeling the mitochondrial outer membrane in apoptosis. *EMBO J.* 35, 402-413 (2016).

S. Schnorrenberg, T. Grotjohann, G. Vorbrüggen, A. Herzig, S. Hell, S. Jakobs: In vivo super-resolution RESOLFT microscopy of *Drosophila melanogaster*. *eLife* 5, e15567 (2016).

D.C. Jans, C.A. Wurm, D. Riedel, D. Wenzel, F. Stagge, M. Deckers, P. Rehling, S. Jakobs: STED super-resolution microscopy reveals an array of MINOS clusters along human mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 8936-8941 (2013).

T. Brakemann, A.C. Stiel, G. Weber, M. Andresen, I. Testa, T. Grotjohann, M. Leutenegger, U. Plessmann, H. Urlaub, C. Eggeling, M.C. Wahl, S.W. Hell*, S. Jakobs*: A reversibly photoswitchable GFP-like protein with fluorescence excitation decoupled from switching. *Nat. Biotechnol.* 29, 942-947 (2011).

T. Grotjohann, I. Testa, M. Leutenegger, H. Bock, N.T. Urban, F. Lavoie-Cardinal, K.I. Willig, C. Eggeling, S. Jakobs*, S.W. Hell*: Diffraction-unlimited all-optical imaging and writing with a photochromic GFP. *Nature* 478, 204-208 (2011).

* co-corresponding authors



Thomas M. Jovin

erhielt seinen Doktor der Medizin 1964 an der *Johns Hopkins Medical School* in Baltimore (USA). Im Jahr 1969 wurde er Wissenschaftliches Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft und forschte als Direktor und Leiter der Abteilung *Molekularbiologie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Nach seiner Emeritierung 2007 führt er seine Forschung als Leiter der Emeritusgruppe *Labor für Zelluläre Dynamik* weiter fort und leitete bis vor Kurzem eine damit assoziierte Gruppe an der Universität von Buenos Aires (Argentinien). Thomas M. Jovin erhielt Ehren-doktorwürden von der Universität Limburg (Belgien) und der *University Medical School* in Debrecen (Ungarn). Er ist Honorarprofessor der Universität von Buenos Aires und Mitglied der *European Molecular Biology Organization* (EMBO).

Kontakt

tjovin@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/jovin

Labor für Zelluläre Dynamik

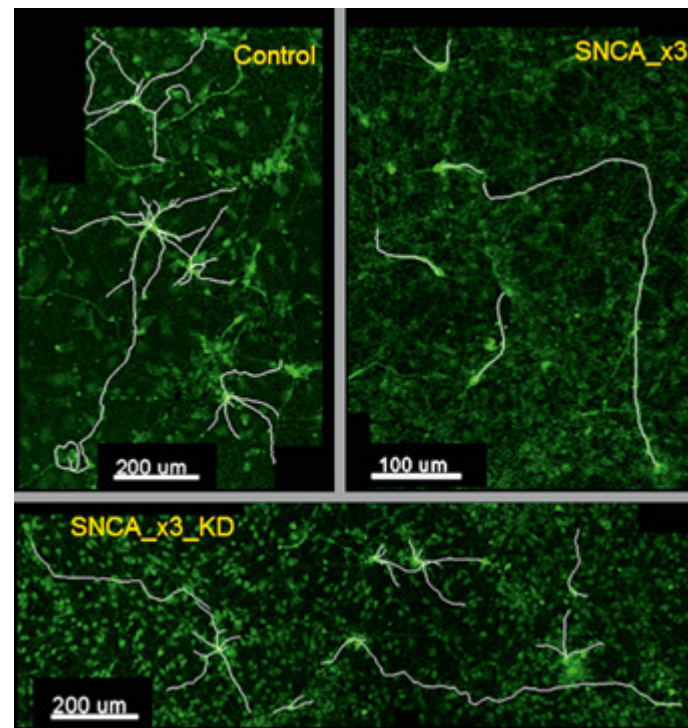
Je älter wir Menschen werden, desto höher wird auch unser Risiko, an Krankheiten wie Krebs, Alzheimer und Parkinson zu erkranken. Deshalb wird es immer wichtiger, Behandlungsmöglichkeiten dafür zu entwickeln. Mit unserer Arbeit zielen wir darauf ab, besser zu verstehen, was diese Krankheiten verursacht.

Zwei Forschungsbereiche stehen im Mittelpunkt unserer Arbeit. Zum einen beschäftigen wir uns damit, wie normale Zellen und auch Tumorzellen von Wachstumsfaktoren und anderen äußeren Faktoren beeinflusst werden. Zum anderen erkunden wir, welche molekularen Mechanismen der Parkinson-Krankheit zugrunde liegen.

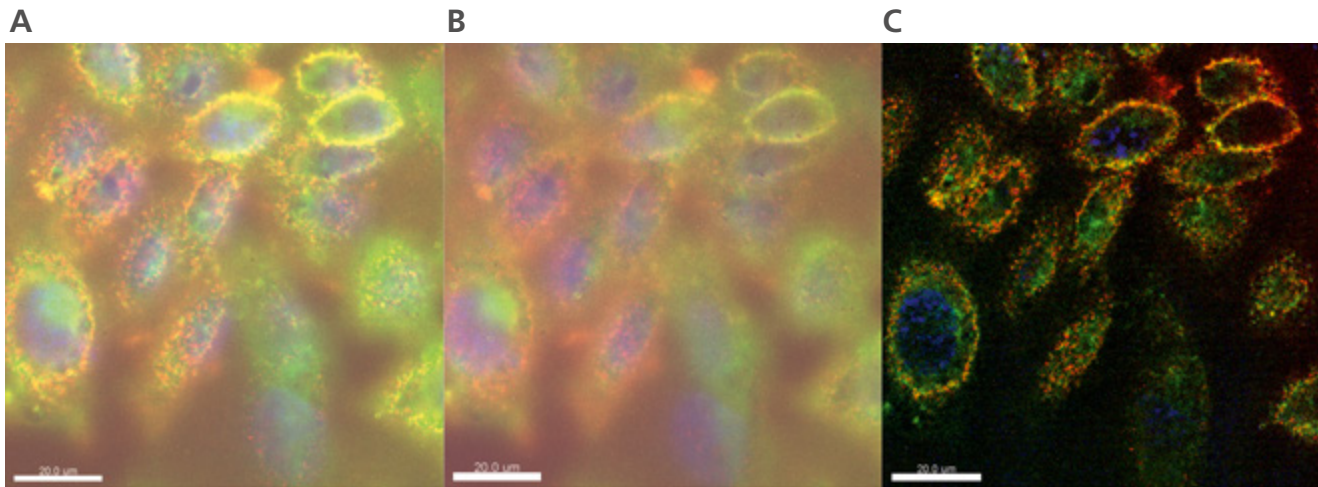
Dass sich in den Nervenzellen des Gehirns von Parkinson-Patienten Verklumpungen des Proteins alpha-Synuclein bilden, ist bereits bekannt. Doch was macht diese sogenannten Amyloid-Aggregate so zerstörerisch, und wie lässt sich den fatalen Verklumpungen vorbeugen, die in ähnlicher Form auch bei Alzheimer-Patienten vorkommen? Antworten auf diese Fragen sind notwendig, bevor wir gezielt Medikamente entwickeln können, die den Verlauf von Parkinson und Alzheimer lindern oder sogar aufhalten. Dieser Herausforderung stellen wir uns, indem wir molekular- und zellbiologische Techniken mit biophysikalischen Methoden kombinieren. Diese wenden wir sowohl *in vitro* als auch in Studien an Zellen und Geweben an. Dafür verwenden wir in der Laborarbeit bewährte Zelllinien sowie induzierte Stammzellen von Parkinson-Patienten.

Moleküle in lebenden Zellen aufspüren

Für unsere Studien entwickeln und benutzen wir neuartige fluoreszierende Halbleiter-Nanokristalle (*Quantum Dots*) sowie organische Verbindungen, die auf ihre Umgebung reagieren.



▲ Studien an Zellkulturen in der Petrischale helfen, die Mechanismen aufzudecken, die zur Fehlfunktion von Zellen bei Parkinson-Patienten führen. Die Abbildung vergleicht das Differenzierungspotenzial von induzierten Stammzellen einer gesunden Person (links, Kontrolle), einem an Parkinson erkrankten Patienten mit einer Verdreifachung des alpha-Synuclein-Gens SNCA (rechts) und demselben Parkinson-Patienten, nachdem die SNCA-Gen-expression um das zweifache verringert worden war (unten). Zelllinien mit Verdreifachung des SNCA zeigten eine verminderte Fähigkeit, in Nervenzellen zu differenzieren, Nervenfortsätze waren weniger verzweigt und die elektrophysiologisch gemessene, neuronale Aktivität geringer als bei Zelllinien von gesunden Kontrollpersonen. Die Fähigkeit, in dopaminerge Nervenzellen zu differenzieren, wurde durch Ausschalten des SNCA-Gens teilweise wieder hergestellt. Unsere Untersuchungen zeigen, dass eine höhere Expression des SNCA-Gens zur Fehlregulation von Genen führt, die bei der neuronalen Entwicklung eine Rolle spielen sowie eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Stress verursacht. (Oliveira et al. 2015)



▲ Unter dem Hochgeschwindigkeits-Fluoreszenzmikroskop (iPAM) der vierten Generation: Menschliche epidermoide Tumorzellen, die das Protein ErbB3 gebunden an m-Citrine (gelb) herstellen, und die mit *Quantum Dots*-EGF (625 Nanometer, rot) markiert wurden. Der Zellkern ist blau gefärbt. A) Aufnahme innerhalb der Fokusebene der Zellen (*conjugate*). B) Aufnahme oberhalb der Fokusebene der Zellen (*non-conjugate*). C) Subtrahiert man die *non-conjugate*-Abbildung von der *conjugate*-Abbildung, erhält man das finale »konfokale« Bild. (de Vries et al. 2015)

Mit chemischen, physikalischen und Zellexpressions-Techniken heften wir solche Verbindungen an biologische Moleküle, beziehungsweise bringen sie in Zellen ein. Mithilfe eines neuartigen Hochgeschwindigkeits-Fluoreszenzmikroskops (englisch: *Programmable Array Microscope*, PAM), das wir seit 1997 selbst entwickeln, lassen sich so markierte Moleküle in lebenden Zellen mit einer hohen räumlichen, zeitlichen und spektralen Auflösung untersuchen. Der Mikroskopaufbau basiert auf einer zweidimensionalen Anordnung von winzigen Mikrospiegeln. Es kann die fluoreszierenden Verbindungen sowohl anregen als auch die abgestrahlte Fluoreszenz in zwei verschiedenen Kanälen messen, die den Signalen innerhalb und außerhalb der Fokusebene entsprechen. Außerdem haben wir eine neue Methode namens eeFLIM für die Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie (englisch: *Fluorescence-Life-time Imaging Microscopy*, FLIM) entwickelt. Bei

dieser Methode verwenden wir anstelle der konventionellen ultrakurzen Pulse lange Lichtpulse, die eeFLIM zu einer sehr effizienten Technik machen.

Donna Arndt-Jovin ist für die zellbiologische Forschung verantwortlich. Sie konzentriert sich auf Wachstumsfaktoren und die Effekte von überexprimierten oder von erblichen Defekten betroffenen Varianten von alpha-Synuclein. Die Gruppe untersucht, welche Effekte diese Varianten auf Nervenzellen und Stammzellen von Parkinson-Patienten haben. Die grundlegenden Erkenntnisse über die Signalübertragung werden auch im Operationssaal angewendet, beispielsweise, um Tumorzellen in entnommenem Gewebe nachzuweisen, aber auch in den Geweben, die an das Operationsgebiet angrenzen und im Organismus verbleiben.

A. de Vries, N. Cook, S. Kramer, D. Arndt-Jovin, T. Jovin: Generation 3 programmable array microscope (PAM) for high speed, large format optical sectioning in fluorescence. *Proc. SPIE*. 9376, 1-15 (2015).

S.A. Diaz, F. Gillanders, E.A. Jares-Erijman, T.M. Jovin: Photoswitchable semiconductor nanocrystals with self-regulating photochromic Forster resonance energy transfer acceptors. *Nat. Commun.* 6, 7036 (2015).

L. Oliveira, L. Falomier-Lockhart, M. Botelho, K.-H. Lin, P. Wales, J. Koch, E. Gerhardt, H. Taschenberger, T. Outeira, P. Lingor, B. Schüle, D. Arndt-Jovin, T. Jovin: Elevated α -synuclein caused by SNCA gene triplication impairs neuronal differentiation and maturation in Parkinson's patient-derived induced pluripotent stem cells. *Cell Death Dis.* 6, e1994 (2015).

D.J. Arndt-Jovin, M.G. Botelho, T.M. Jovin: Structure-function relationships of ErbB RTKs in the plasma membrane of living cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 6, a008961 (2014).

F. Gillanders, L. Giordano, S.A. Diaz, T.M. Jovin, E. A. Jares-Erijman: Photo-switchable fluorescent diheteroarylethenes: substituent effects on photochromic and solvatochromic properties. *Photochem. Photobiol. Sci.* 13, 603-612 (2014).



Marina Bennati

promovierte 1995 an der Universität Stuttgart in Physik und arbeitete danach am *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Cambridge (USA). 2001 ging sie an die Universität Frankfurt (Main), wo sie 2006 in physikalischer Chemie habilitierte. Seit 2007 leitet sie die Forschungsgruppe *Elektronenspinresonanz-Spektroskopie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. 2011 wurde sie zudem als Professorin an die Fakultät Chemie der Universität Göttingen berufen. Sie ist seit 2012 Sprecherin des DFG-Schwerpunktprogramms *New Frontiers in Sensitivity for EPR Spectroscopy: From Biological Cells to Nano Materials*. Für ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse erhielt Marina Bennati 2002 den *Young Investigator Award* der *International EPR Society*.

Kontakt

marina.bennati@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/bennati

Elektronenspinresonanz-Spektroskopie

Ob simples Wasser oder komplizierte Proteine, in Molekülen treten Elektronen meist paarweise auf. Durch ihren Spin – eine Form des Drehimpulses – erzeugen sie ein mikroskopisches Magnetfeld. Da sie in entgegengesetzte Richtungen rotieren, heben sich ihre magnetischen Wirkungen jedoch gegenseitig auf. Uns interessieren deshalb nur ungepaarte Elektronen, die magnetisch aktiv sind und uns als hochempfindliche Sonden dienen. Diese sogenannten paramagnetischen Zentren können uns Informationen darüber liefern, wie komplexe Biomoleküle ihre Struktur verändern, während sie ihre speziellen Aufgaben erfüllen. Mit unterschiedlichen Methoden der Elektronenspinresonanz (EPR, von englisch: *Electron Paramagnetic Resonance*)-Spektroskopie können wir Biomoleküle unter beinahe natürlichen Bedingungen beobachten und etwas darüber lernen, wie sie in der lebenden Zelle agieren.

In unserer Gruppe entwickeln wir EPR-Techniken, mit denen wir gleichzeitig mehrere paramagnetische Zentren mit Mikrowellen oder Radiofrequenzstrahlung anregen können, um ihre magnetischen Wechselwirkungen zu manipulieren. So können wir nicht nur die Abstände zwischen den aktiven Zentren eines Proteins bis in den Nanometerbereich messen, sondern auch wertvolle Informationen darüber sammeln, wie die Zentren innerhalb des Biomoleküls ausgerichtet sind.

Da EPR-Empfindlichkeit und Auflösung mit zunehmender Stärke des Magnetfeldes deutlich zunehmen, führen wir unsere Experimente mit Magnetfeldern von einer Stärke bis zu zehn Tesla durch. Wir verwenden darüber hinaus Detektionsfrequenzen im Millimeter-Bereich, die nicht nur polarisierende supraleitende Magnete erfordern, sondern auch noch eine deutlich komplexere Mikrowellentechnik. Daher gehen in unserer Arbeitsgruppe die

biophysikalischen Untersuchungen Hand in Hand mit methodischen und technischen Entwicklungen.

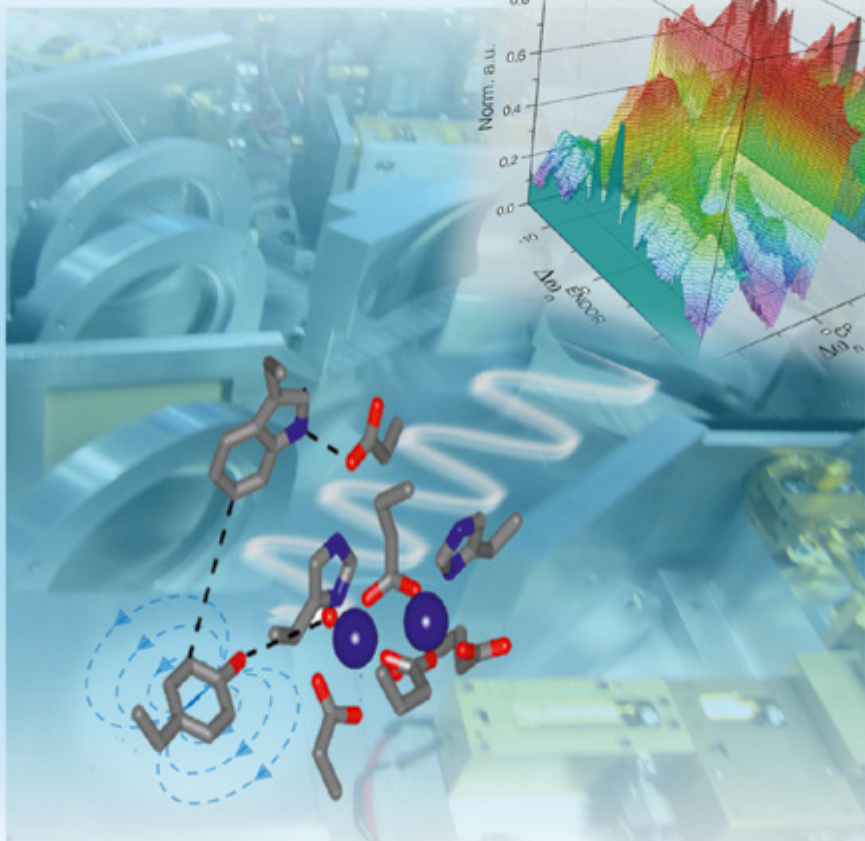
Das Innere von Proteinen vermessen

Paramagnetische Zentren sind an vielen grundlegenden biologischen Prozessen beteiligt, beispielsweise an der Photosynthese oder der Zellatmung. Sie sind auch von Bedeutung bei der Synthese unseres Erbmateriells, der DNA, bei der die sogenannte Ribonukleotid-Reduktase (RNR) eine wichtige Rolle spielt. Von Bakterien bis hin zum Menschen übernimmt die RNR den letzten Schritt in der Produktion der einzelnen Bausteine der DNA. Durch die Übertragung der Elektronen entstehen dabei ebenfalls paramagnetische Zustände. Mithilfe verschiedener EPR-Techniken ist es uns gelungen, mehrere Zwischenschritte bei diesem enzymatischen Zyklus aufzuklären. Während Proteine wie die RNR schon von Natur aus ungepaarte Elektronen enthalten, müssen sie bei anderen Proteinen erst künstlich eingebaut werden. Dazu führen wir gezielt Spinmarkierungen an ausgewählten Stellen in den Proteinen ein. Dies erlaubt es uns, die innere Struktur repräsentativer Klassen von Biomolekülen zu untersuchen, beispielsweise Nukleinsäuren, verklumpende Proteine oder Membranproteine. Dazu arbeiten wir mit anderen Forschungsgruppen am Institut zusammen.

Kernspins polarisieren

Wir verwenden EPR darüber hinaus auch gemeinsam mit der Kernspinresonanz, um die Vorzüge beider Techniken zu kombinieren. Das magnetische Moment eines Elektronenspins übersteigt das von Protonen um etwa drei Größenordnungen. Wenn nun Kernspins mit Elektronenspins wechselwirken, können wir

A



B

◀ Die Abbildung repräsentiert ein EPR-Experiment, um das aktive Zentrum eines Enzyms zu beobachten: A) zeigt die Struktur eines Proteinradikals in der Ribonukleotid-Reduktase aus *E. coli* mit umgebenden Aminosäuren. B) repräsentiert ein hochfrequentes 94 Gigahertz-Elektron-Kern-Doppelresonanz-Spektrum von Protonen in der Nähe des Radikals. Hintergrund: Ansicht der Mikrowellen-Brücke für EPR im quasi-optischen Bereich.

G. Liu, M. Levien, N. Karschin, G. Parigi, C. Luchinat, M. Bennati: One thousand-fold enhancement of high field liquid nuclear-magnetic resonance signals at room temperature. *Nat. Chem.* (2017), accepted manuscript.

K. Halbmaier, J. Seikowski, I. Tkach, C. Höbartner, D. Sezer, M. Bennati: High-resolution measurement of long-range distances in RNA: pulse EPR spectroscopy with TEMPO-labeled nucleotides. *Chem. Sci.* 7, 3172-3180 (2016).

M. Kasanmascheff, W. Lee, T.U. Nick, J. Stubbe, M. Bennati: Radical transfer in *E. coli* ribonucleotide reductase: A $\text{NH}_2\text{Y}_{731}/\text{R}_{411}\text{A}$ - α mutant unmasks a new conformation of the pathway residue 731. *Chem. Sci.* 7, 2170-2178 (2016).

T.U. Nick, W. Lee, S. Koßmann, F. Neese, J. Stubbe, M. Bennati: Hydrogen bond network between amino acid radical intermediates on the proton-coupled electron transfer pathway of *E. coli* $\alpha 2$ ribonucleotide reductase. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 289-298 (2015).

R. Rizzato, M. Bennati: Cross-polarization electron-nuclear double resonance spectroscopy. *ChemPhysChem* 16, 3769-3773 (2015).

die Spektren von Atomkernen mit deutlich größerer Empfindlichkeit beobachten – eine Eigenschaft, die den Anwendungsbereich der Magnetresonanz entscheidend erweitern kann. Solche Experimente nennt man Elektron-Kern-Doppelresonanz (englisch: *Electron-Nuclear Double Resonance*, ENDOR), wenn Elektronenspins detektiert werden. Werden Kernspins gemessen, bezeichnet man dies als dynamische Kernspinpolarisierung (englisch: *Dynamic Nuclear Polarization*, DNP). Wir haben fundamentale Prinzi-

prien der Polarisationsübertragung zwischen Elektronenspins und Kernspins untersucht und ein neues Konzept entwickelt, das es uns erlaubt, die Polarisation schnell und kohärent zwischen Elektronen und Atomkernen zu übertragen. Diese Phänomene untersuchen wir auch im flüssigen Zustand. Wir erwarten, dass unsere Techniken in einer Reihe von Forschungsfeldern angewendet werden können – von der Biologie bis hin zur magnetischen Resonanztomografie (MRT) und den Materialwissenschaften.



Gopalakrishnan Balasubramanian

promovierte 2005 im Fach Physik am *Indian Institute of Science* in Bangalore (Indien), wo er elektrische und magnetische Eigenschaften von ungeordneten Kohlenstoffschichten untersuchte. Von 2005 bis 2006 arbeitete er als Postdoktorand an der Universität Karlsruhe. Dort befasste er sich mit dem Magnetismus in niedrig-dimensionalen Materialien. Danach war er von 2006 bis 2010 Postdoktorand an der Universität Stuttgart und entwickelte Stickstoff-Gitterfehler in Diamanten für die Anwendung in Quantenmessungs- und Bildgebungsverfahren. Seit 2011 leitet er die Max-Planck-Forschungsgruppe *Nanoscale Spin Imaging* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

Kontakt

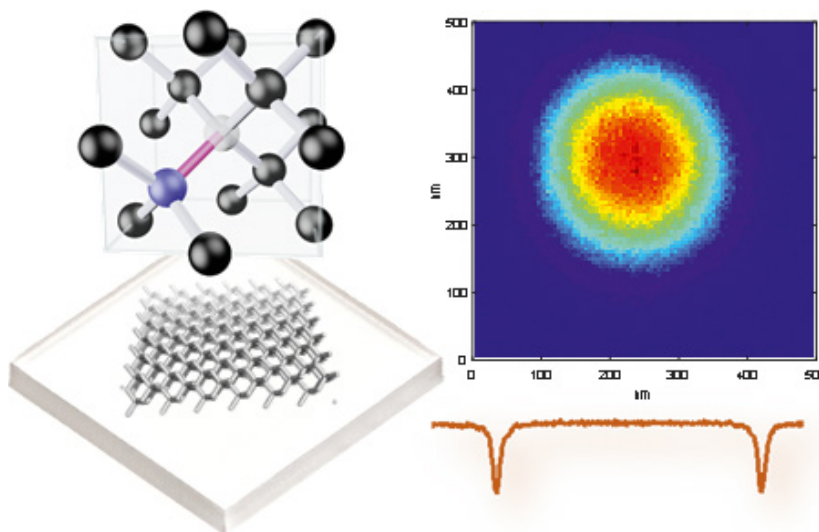
gbalasu@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/balasubramanian

Nanoscale Spin Imaging

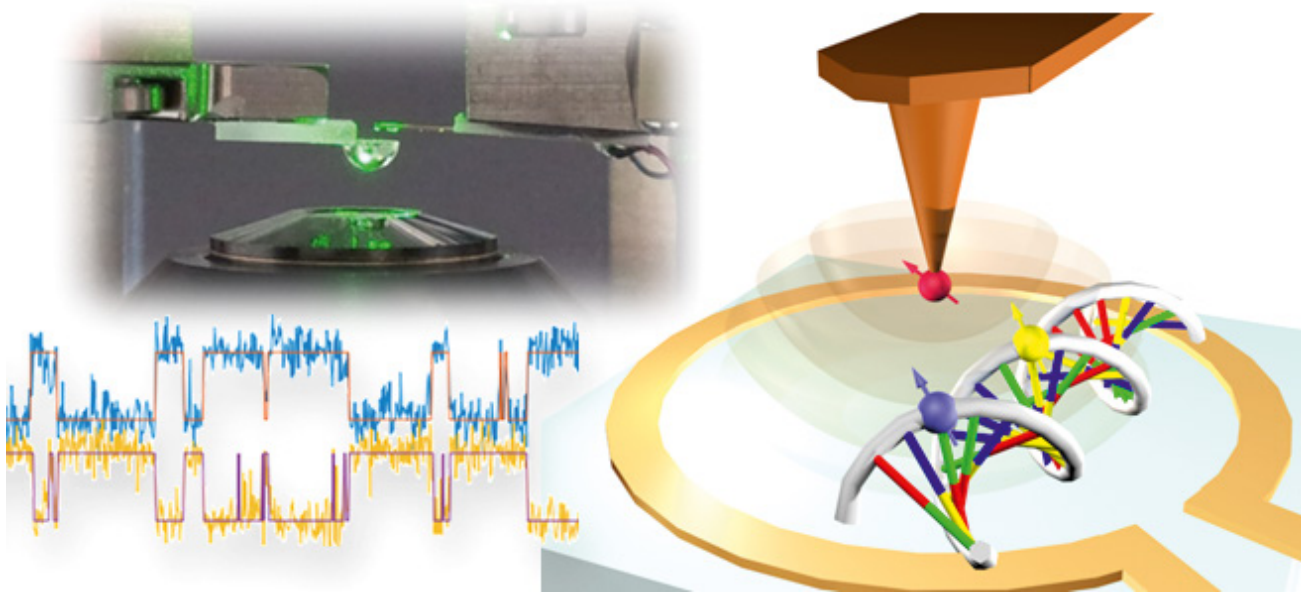
Diamanten sind nicht nur als Schmucksteine brillant. Auch Wissenschaftler interessieren sich zunehmend für diese wertvollen Kohlenstoff-Kristalle. Als Juwel sind besonders reine, farblose Diamanten gefragt – für die Wissenschaft sind jedoch die viel weniger kostspieligen »fehlerhaften« Diamanten nützlich. Der Fehler kommt dadurch zustande, dass eine »leere Stelle« im Kohlenstoff-Kristallgitter des Minerals durch ein anderes Atom besetzt ist, etwa Stickstoff. Dies verleiht dem Diamanten eine charakteristische rosa Farbe. Ein Stickstoffatom in einem solchen Gitterfehler eines Diamanten kann man als Sensor für sehr präzise Messungen verwenden. Dabei macht man sich zunutze, dass eine Eigenschaft der Elektronen des Stickstoffatoms, ihr sogenannter Spin, magnetisch mit benachbarten Atomen und Molekülen wechselwirken kann. Wir können diesen »Ein-Atom-Sensor« nutzen, um beispielsweise Magnetfelder, elektrische Felder, Elektronenspins, Ladung, Temperatur und Dehnung auf der Nano-

skala zu messen. Ein solcher Stickstoff-Gitterfehler (englisch: *Nitrogen Vacancy*, NV)-Sensor ist nicht nur winzig, sondern auch extrem empfindlich – eine ideale Kombination, die bisherige Sensoren in den Schatten stellt und ganz neue technologische Möglichkeiten eröffnet.

Basierend auf diesem Sensor entwickelt unsere Gruppe neuartige Anwendungen für die Biophysik und die Biomedizin. Die strukturelle Biologie, die die dreidimensionale Gestalt von großen Molekülen in unseren Zellen aufklärt, hat die Lebenswissenschaften revolutioniert. Dennoch stößt sie bei einigen wichtigen Molekülen an ihre Grenzen. Daher braucht man neue Bildgebungsverfahren, die biologische Strukturen aufklären können und uns dabei helfen, die molekularen Mechanismen zu verstehen, aufgrund derer bestimmte Moleküle in Lebewesen funktionieren. Nicht zuletzt wird dies Aufschluss darüber geben, wie zahlreiche Krankheiten entstehen – und wie man sie vielleicht



◀ Ein Gitterfehler im regelmäßigen Kohlenstoffkristall eines Diamanten kann mit Stickstoff (blau) besetzt sein. Dies verleiht dem Diamanten Eigenschaften, die ihn zu einem extrem empfindlichen Sensor machen, dem sogenannten NV-Sensor.



◀ Wir entwickeln eine Mikroskopietechnik, die sich die einzigartigen Eigenschaften des NV-Sensors zunutze macht. Mit dieser Technik kann man die dreidimensionale Form einzelner Biomoleküle (hier: DNA) ermitteln.

heilen kann. Dafür entwickeln wir neuartige, auf dem Spin basierende Mikroskopietechniken, die es uns erlauben, einzelne Atome zu untersuchen.

Der Spin liefert Bilder

Atome, aus denen alle Biomoleküle bestehen, haben einen Spin, der sich wie eine winzige Kompassnadel in einem Magnetfeld verhält. Wenn ein Biomolekül – etwa ein Protein – sich in einem Magnetfeld befindet, richten sich die Spins seiner zahlreichen Wasserstoffatome an diesem Feld aus. Gibt man dem Molekül nun zusätzlich einen kurzen magnetischen Impuls, schlagen die Spins kurzzeitig aus. Diesen Ausschlag können wir mit dem NV-Sensor messen. Indem wir die Richtung des magnetischen Feldes ändern, an dem sich die Spins ausrichten, können wir Bilder aus unterschiedlichen Projektionsrichtungen, also Perspektiven, aufnehmen. Über Bildrekonstruktions-Algorithmen errechnen wir dann das dreidimensionale Gesamtbild des Moleküls.

Die Kerspinresonanz (englisch: *Nuclear Magnetic Resonance*, NMR)-Technik wird schon seit vielen Jahren angewandt, um die Struktur biologischer Moleküle aufzuklären. Doch bisher konnte man nur viele Moleküle gleichzeitig messen – das Ergebnis dessen stellt immer den Durchschnitt dar, weshalb man winzige Unterschiede zwischen Molekülen übersieht. Unsere Gruppe entwickelt zurzeit Nano-NMR-Technologie. Diese soll in der Zukunft dreidimensionale Bilder von einzelnen Molekülen sowie Molekülkomplexen ermöglichen.

Um weitere Anwendungen für den NV-Sensor zu finden, arbeiten wir interdisziplinär mit anderen Gruppen zusammen. So entwickeln wir Quantenkontrollstrategien für verschiedene Sensoren und untersuchen, wie man das Signal aus NMR-Messungen verstärken kann. Dank der vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten von Diamant-Sensoren hoffen wir, mit unserer Arbeit einen entscheidenden Beitrag für die Wissenschaft und die Gesellschaft zu leisten.

A. Lazarev, G. Balasubramanian: A nitrogen-vacancy spin based molecular structure microscope using multiplexed projection reconstruction. *Sci. Rep.* 5, 14130 (2015).

S. Arroyo-Camejo, A. Lazarev, S.W. Hell, G. Balasubramanian: Room temperature high-fidelity holonomic single-qubit gate on a solid-state spin. *Nat. Commun.* 5, 4870 (2014).

G. Balasubramanian, A. Lazarev, S.R. Arumugam, D.W. Duan: Nitrogen-vacancy color center in diamond-emerging nanoscale applications in bioimaging and biosensing. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 20, 69-77 (2014).



Thomas Burg

studierte Physik an der ETH Zürich (Schweiz) und promovierte 2005 am *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Cambridge (USA). Von 2005 bis 2008 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am MIT im *Department of Biological Engineering*. Thomas Burg ist seit 2009 Leiter der Max-Planck-Forschungsgruppe *Biologische Mikro- und Nanotechnologie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

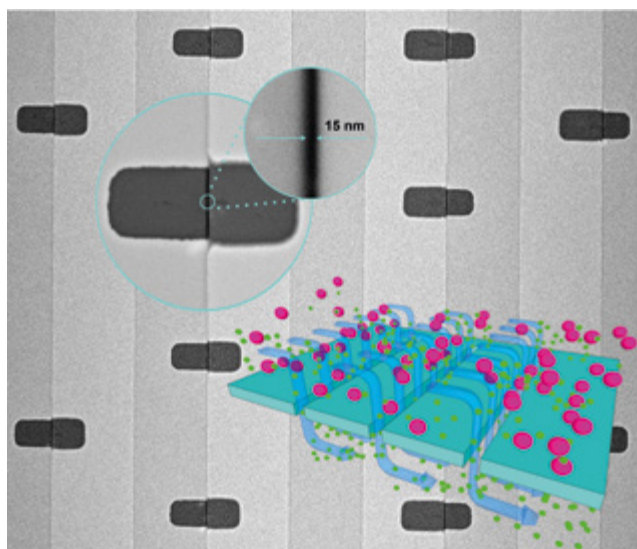
Kontakt

tburg@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/burg

Biologische Mikro- und Nanotechnologie

Die mikroskopisch kleinen Zellen, aus denen alle Lebewesen aufgebaut sind, sind hochkomplex. Eine riesige Vielfalt hoch spezialisierter molekularer Maschinen ist dort ständig in Bewegung, um neue Moleküle und Strukturen zu bilden oder bestehende zu verändern. Um dieses Zusammenspiel in der Zelle zu verstehen, entwickelt unsere Gruppe neue physikalische Methoden, mit deren Hilfe wir die Welt im Mikro- und Nanometermaßstab beobachten, vermessen und manipulieren können.

Mittels künstlicher Nanoporen versuchen wir zum Beispiel, natürliche Mechanismen der Stoffselektion zu imitieren, und mithilfe nanomechanischer Sensoren arbeiten wir daran, der Frage auf den Grund zu gehen, wie sich krankhafte Verklumpungen von Proteinen bilden. Darüber hinaus interessieren wir uns für



▲ Hochpräzise nanotechnologisch hergestellte Filter erlauben es, komplexe molekulare Transportmechanismen an künstlichen Nanoporen zu untersuchen.

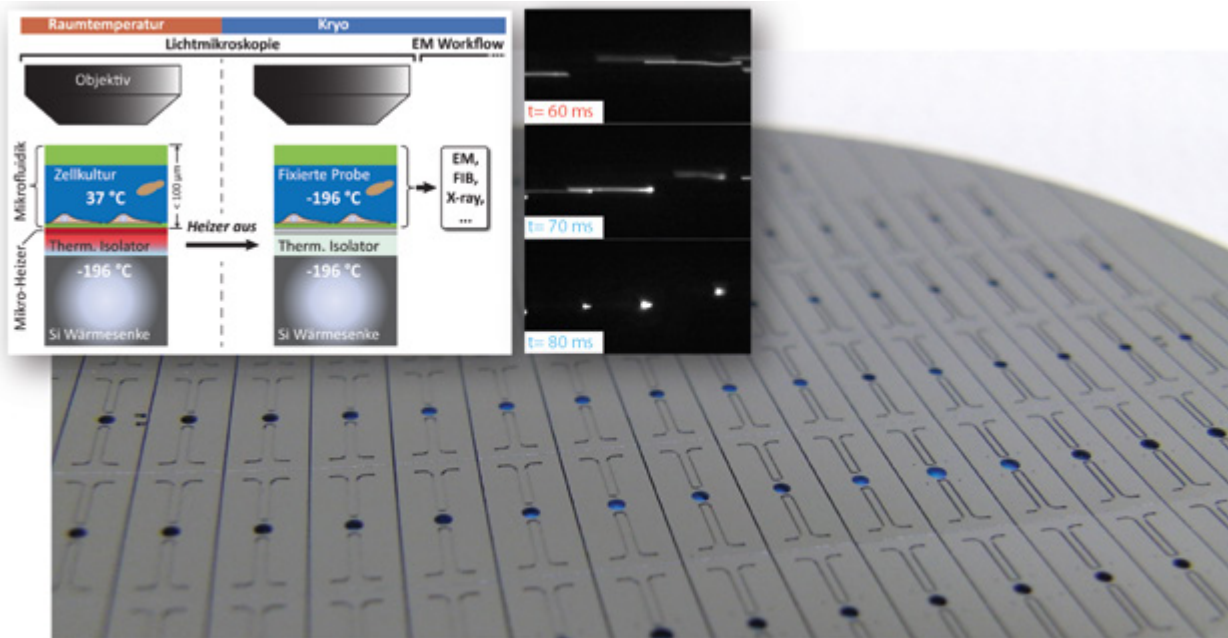
die neuen Chancen, die mikrotechnologische Methoden auf dem Gebiet der hochauflösenden Mikroskopie bieten.

Moderne Mikroskope können heute atemberaubende dreidimensionale Details auf der Skala von Nanometern, also millionstel Millimetern, in Zellen sichtbar machen. Was aber, wenn sich Strukturen sehr schnell verändern? Oft ist es dann nicht mehr möglich, die Dynamik in Echtzeit zu verfolgen. Dies gilt erst recht dann, wenn verschiedene Verfahren wie zum Beispiel die Licht- und die Elektronenmikroskopie kombiniert werden müssen, um komplexe Zusammenhänge zu verstehen. Eine Lösung dieses Problems ist es, das Objekt einfach blitzschnell einzufrieren, sodass sich dabei keine zerstörerischen Eiskristalle bilden. Diesen Prozess nennt man Kryo-Fixierung. Zwar geht bei kleinen Proben das Einfrieren selbst sehr schnell. Es ist aber heute unmöglich, dabei einen exakten Zeitpunkt zu treffen oder das Objekt bis unmittelbar vor dem Erstarren noch zu beobachten. Beides ist jedoch wichtig, um beispielsweise nachzuvollziehen, welche Funktion bestimmte Strukturen in der Zelle haben, in welcher zeitlichen Reihenfolge dort Veränderungen stattfinden und wie schnell ein bestimmter Prozess abläuft.

Die grundsätzliche Schwierigkeit dabei ist, dass es in der Natur keine Möglichkeit gibt, einem Objekt auf Kommando Wärme zu entziehen. Der einzige Weg ist, die Probe in Kontakt mit einer kalten Umgebung zu bringen, indem man sie beispielsweise in flüssigen Stickstoff taucht. Doch bleiben dabei Veränderungen, die in dieser Zeit geschehen, immer unbeobachtbar.

Dynamische Prozesse in Echtzeit unter dem Mikroskop

Die Mikrotechnologie erlaubt uns mit einem Trick, dieses Problem zu umgehen und so die kontinuierliche Lebend-Zell-Mikroskopie mit der Kryo-Mikroskopie dynamischer Prozesse zu verbinden. Dazu kühlen wir die gesamte Umgebung langsam mit flüssigem Stickstoff ab, während wir gleichzeitig die Probe elektrisch beheizen. Solange die Heizung aktiv ist, wird ein steiles Temperaturgefälle zwischen der Probe und dem kalten Probenhalter erzeugt.

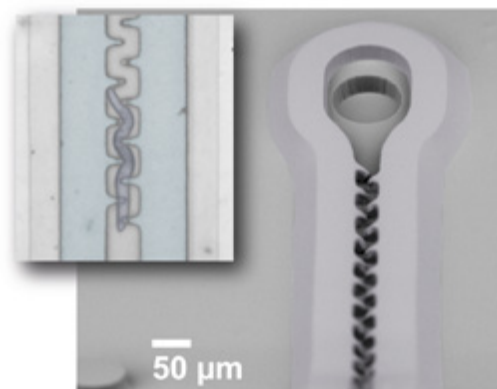


- ◀ Mithilfe eines mikrotechnologischen Systems können Proben unter dem Lichtmikroskop blitzschnell eingefroren werden.

Das Objekt befindet sich so stets auf Raumtemperatur und nimmt von seiner kalten Umgebung nichts wahr. Gleichzeitig können dynamische Prozesse ungehindert gestartet und in Echtzeit mit dem Lichtmikroskop beobachtet werden. Der fast augenblickliche Kollaps dieses fragilen Temperaturgefälles beginnt unmittelbar mit dem Ausschalten des Heizers – vergleichbar mit dem Faden einer Glühbirne, der augenblicklich erkalte, wenn man den Stromkreis unterbricht.

Schon heute lassen sich mit der Mikrotechnologie äußerst interessante Fragestellungen untersuchen, die zum Beispiel von Bedeutung sind, um Eizellen oder Spermien bei tiefen Temperaturen unbeschadet zu lagern. Dabei hilft es, dass in den von uns verwendeten Mikrokanälen theoretisch extrem hohe Kühlraten von über 100 000 Grad Celsius pro Sekunde erreicht werden können. Damit das funktioniert, darf das Objekt aber nur etwa einen hundertstel Millimeter groß sein und die Wände, die es umgeben, dürfen nur wenige Mikrometer messen. Hierzu sind neuartige lithografische Herstellungsverfahren notwendig, die wir in unse-

rer Gruppe entwickeln. Für die Zukunft erwarten wir, dass diese Arbeit dabei hilft, tiefere Einblicke in die Funktion von Zellen mit hoher Auflösung in Raum und Zeit zu erlangen.



- ▲ Mikrofluidisches System für die Kryo-Fixierung des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*.

M. Bassu, P. Holik, S. Schmitz, S. Steltenkamp, T.P. Burg: Continuous high throughput nanofluidic separation through tangential-flow vertical nanoslit arrays. *Lab on a Chip* 16, 4546-4553 (2016).

M.M. Modena, T.P. Burg: Mass correlation spectroscopy for mass- and size-based nanoparticle characterization in fluid. *J. Appl. Phys.* 118, 224901 (2015).

Y. Wang, M.M. Modena, M. Platen, I.A.T. Schaap, T.P. Burg: Label-free measurement of amyloid elongation by suspended microchannel resonators. *Anal. Chem.* 87, 1821-1828 (2015).

Y.X. Mejia, H. Feindt, D. Zhang, S. Steltenkamp, T.P. Burg: Microfluidic cryo-fixation for correlative microscopy. *Lab on a Chip* 14, 3281-3284 (2014).

M.M. Modena, Y. Wang, D. Riedel, T.P. Burg: Resolution enhancement of suspended microchannel resonators for weighing of biomolecular complexes in solution. *Lab on a Chip*, 14, 342-350 (2014).



Jürgen Troe

wurde 1965 an der Universität Göttingen promoviert und habilitierte sich dort in physikalischer Chemie. Im Jahr 1971 wurde er als ordentlicher Professor an die *École Polytechnique Fédérale* (EPFL) in Lausanne (Schweiz) berufen. 1975 kehrte er als Direktor an das Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen zurück. Von 1990 bis 2008 leitete er zudem die Abteilung *Spektroskopie und photochemische Kinetik* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, wo er seine Forschung mit einer Emeritusgruppe seither fortführt. Seit 2009 hat er darüber hinaus eine Niedersachsenprofessur an der Universität Göttingen inne. Er ist Honorarprofessor der EPFL, Ehren doktor der Universitäten Bordeaux (Frankreich), Karlsruhe und Helsinki (Finnland) und Träger vieler Preise, darunter der Otto-Hahn-Preis der Deutschen Physikalischen Gesellschaft, der Gesellschaft Deutscher Chemiker und der Stadt Frankfurt.

Kontakt

jtroe@gwdg.de / shoff@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/troe
www.uni-pc.gwdg.de/troe

Spektroskopie und photochemische Kinetik

Viele Erscheinungen der belebten und unbelebten Natur lassen sich auf molekulare Prozesse zurückführen. So reagieren viele Moleküle, Radikale und Atome in der Atmosphäre miteinander, nachdem sie durch Sonneneinstrahlung erzeugt und angeregt worden sind. Erstaunlicherweise sind diese Vorgänge denen sehr ähnlich, die im Feuer und im Verbrennungsmotor ablaufen. Solche Prozesse spielen sogar eine wichtige Rolle, wenn neue Sterne in interstellaren Molekülwolken entstehen. Auch grundlegende fotobiologische Vorgänge wie die Photosynthese folgen in ihrer inner- und zwischenmolekularen Dynamik sehr ähnlichen, fundamentalen Prinzipien.

Man kann solche molekularen Prozesse im Labor untersuchen. Dazu erzeugt man die reagierenden Teilchen gezielt, indem man sie mit Licht anregt oder Gase erhitzt, und beobachtet dann den Fortgang der Reaktion. Werden Moleküle mit Licht – also photochemisch – angeregt, erreichen sie durch die zugeführte Energie hoch aktive Zustände oder es entstehen reaktive Teilchen, die dann eine Kette von Folgereaktionen auslösen können. Alternativ lassen sich reaktive Zustände oder Teilchen in heißen Gasen durch Stöße mit umgebenden Molekülen erzeugen.

Molekulare Vorgänge modellieren

Wir untersuchen den zeitlichen Ablauf dieser Reaktionen und die nachfolgenden, häufig sehr schnellen Vorgänge, indem wir die sehr spezifische Absorption von Licht durch die Reaktionsteilnehmer mit spektroskopischen Verfahren analysieren. Sogar Moleküle, die sich in nichts außer ihrem Energiezustand unterscheiden, können wir über ihre jeweiligen Spektren auseinander halten. Ein zentraler Teil unserer Arbeit ist schließlich, inner-

und zwischenmolekulare Vorgänge mithilfe der klassischen und quantenmechanischen Dynamik theoretisch zu modellieren. Dazu berechnen wir zunächst die entsprechenden Wechselwirkungskräfte und verfolgen anschließend die dadurch bestimmte Reaktionsdynamik.

Zurzeit konzentrieren wir uns auf Reaktionen von Molekülen in sogenannten Plasmen, dem gasförmigen Zustand der Materie, in dem elektrisch neutrale und geladene Teilchen nebeneinander existieren. Auf der Erde lässt sich dieser Zustand in der Ionosphäre nachweisen oder in elektrischen Entladungen, etwa bei einem Blitz. Im Weltall befindet sich der größte Teil der Materie in diesem Zustand.

Reaktionen von Atomen, Radikalen, Elektronen und Ionen

Daneben interessieren uns Reaktionen von Atomen und Radikalen, die durch Sonnenlicht gebildet werden und die anschließend den Aufbau der Erdatmosphäre bestimmen. Damit lassen sich auch die Konsequenzen von durch den Menschen verursachten Luftverschmutzungen verstehen. Dieselben Vorgänge spielen – allerdings bei viel höheren Temperaturen – auch in Verbrennungsprozessen eine wichtige Rolle. So kann man zugleich auch technische Verfahren im Hinblick auf Energienutzung und Schadstoffvermeidung optimieren.

Die aus unseren Untersuchungen folgenden theoretischen Modelle sind in vielen Gebieten von Nutzen: von der Astro- und Atmosphärenchemie über die Plasma- und Photochemie bis hin zur Verbrennungschemie. Auch großindustrielle Prozesse lassen sich damit im Einzelnen beschreiben.



S.G. Ard, R.S. Johnson, J.J. Melko, O. Martinez, N.S. Shuman, V.G. Ushakov, H. Guo, J. Troe, A.A. Viggiano: Spin inversion and spin-selection in the reactions $\text{FeO}^+ + \text{H}_2$ and $\text{Fe}^+ + \text{N}_2\text{O}$. Phys. Chem. Chem. Phys. 17, 19709 (2015).

C.J. Cobos, L. Sölter, E. Tellbach, J. Troe: Shock wave study of the thermal dissociations of C_3F_6 and $\text{c-C}_3\text{F}_6$. II. Dissociation of hexafluorocyclopropane and dimerization of CF_2 . J. Phys. Chem. A 118, 4873 (2014).

J. Troe, V.G. Ushakov: Representation of »broad« falloff curves for dissociation and recombination reactions. Z. Phys. Chem. 228, 1 (2014).



Simone Techert

promovierte 1997 an der Universität Göttingen. Nach ihrer Postdoktoranden-Zeit an der *European Synchrotron Radiation Facility* in Grenoble (Frankreich) kehrte sie 2000 mit einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zurück. Seit ihrer Habilitation in physikalischer Chemie 2005 leitete sie bis 2011 eine Minerva-Arbeitsgruppe. Seit 2012 ist Simone Techert Leiterin der Forschungsgruppe *Strukturdynamik (bio)chemischer Systeme* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und Professorin an der Universität Göttingen sowie leitende Wissenschaftlerin am Deutschen Elektronen-Synchrotron in Hamburg. Simone Techerts Entwicklungen zu ultraschnellen Röntgenverfahren mit Synchrotron und Freie Elektronen-Laser-Strahlung wurden mit verschiedenen Preisen ausgezeichnet, unter anderem mit dem ESRF-PdP-Preis, dem Röntgen-Preis sowie einem Winnacker-Stipendium.

Kontakt

stecher@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/techert

Strukturdynamik (bio)chemischer Systeme

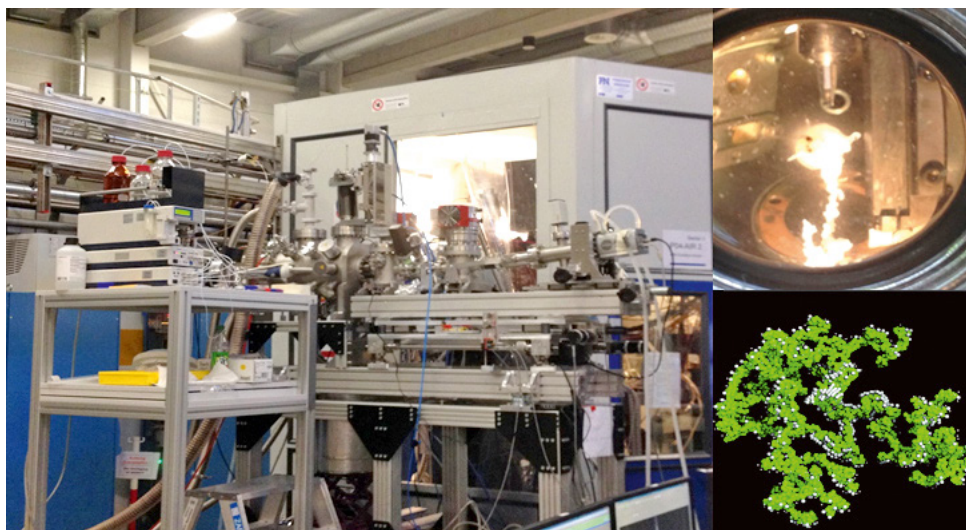
Wie flink ist ein Molekül, und wie wenig? Wie bewegen sich einzelne Atome, wenn sich ein Molekül mit einem anderen in einer chemischen Reaktion einlässt? Welches sind die elementaren Zeitskalen? Diesen Fragen gehen wir in unserer Forschungsgruppe nach.

Atome als die kleinsten Einheiten in einem Molekül können sich innerhalb von einer hundertbillionstel Sekunde bewegen. In diesem Zeitraum finden auch die schnellsten Prozesse in einer chemischen Reaktion statt. Prozesse in komplexen Systemen wie einer lebenden Zelle können sich hingegen bis zu Minuten oder Stunden hinziehen. Wir untersuchen, inwieweit diese verschiedenen Zeitskalen voneinander abhängen und welche strukturellen

Muster vorhanden (oder auch nicht vorhanden) sein müssen, um diese verschiedenen Zeitskalen zu beeinflussen.

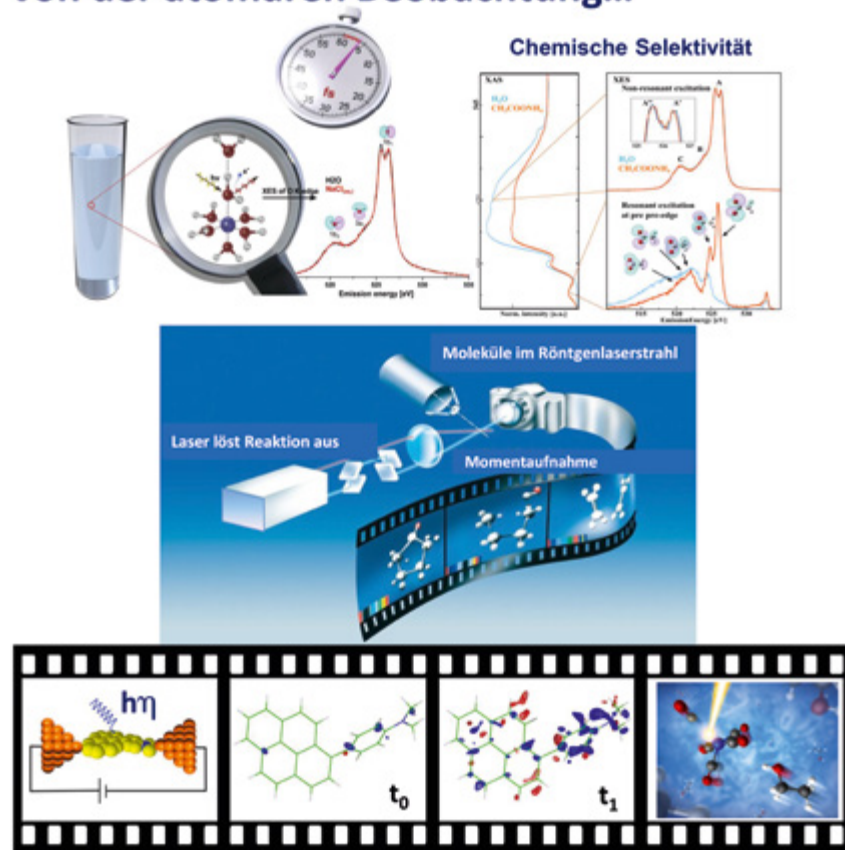
Choreografie der Moleküle

Hierfür entwickeln wir Messapparaturen und -verfahren mit optischen Lasern, hochbrillanten Synchrotron-Röntgenstrahlungsquellen und Röntgenlasern, die die verschiedenen chemischen Reaktions-Zeitskalen umspannen und es uns erlauben, in Echtzeit zu bestimmen, wo genau sich ein Atom zu einem bestimmten Zeitpunkt befindet. Mittels ultraschneller Röntgenspektroskopie und ultraschneller Röntgenbeugung beobachten wir beispielsweise, was von einem Röntgenblitz übrig bleibt, nachdem ein



◀ Einblick in unsere Röntgenlaser-Apparatur: Wenn extrem kurze Röntgenblitze auf Wasserlösungen mit Biomolekülen treffen, laufen innerhalb von billionstel Teilen einer Sekunde chemische Reaktionen ab, die sich für biochemische Analysezwecke nutzen lassen.

von der atomaren Beobachtung...



... zur komplexen Analyse

Teil der Lichtquanten von den »im Weg stehenden« Molekülen aufgefangen wurde. So können wir herausfinden, mit welchen Bewegungen einzelne Atome der untersuchten Moleküle in der Choreografie einer chemischen oder biochemischen Reaktion mitspielen.

Basierend auf dem so erlangten sehr genauen Verständnis von chemischen und biochemischen Prozessen entwickeln wir weitergehend neue Materialien, die elektrische Energie effizienter als beispielsweise die Blattfarbstoffe eines Baumes in Lichtenergie umwandeln. Solche lichtaktiven Materialien werden unter an-

derem in neuen Typen von Fotovoltaik-Anlagen oder als Biosensoren eingesetzt.

In komplexeren Systemen, wie etwa lebenden Zellen, bestimmen wir sogenannte »transiente Strukturen«, also Strukturen, die nur für sehr kurze Zeit existieren. Dafür überführen wir beispielsweise Nukleotide, Peptide oder Proteine durch externe Reize wie Photonen in sehr kurzlebige Nicht-Gleichgewichtszustände und weisen die ultraschnelle Veränderung ihrer Struktur nach, indem wir zeitaufgelöste, chemisch-analytische Messtechniken mit zeitaufgelösten Röntgenabbildungsmethoden kombinieren.

◀ Ultraschnelle Röntgenspektroskopie und Röntgenbeugung sind komplementäre Methoden. Kombiniert man diese, kann man sehr genau ultraschnelle Bindungsänderungen in chemischen Reaktionen verfolgen. So lassen sich Veränderungen in kaum geordneten Biosystemen mit atomarer Auflösung in Echtzeit erfassen.

S. Techert et al.: High flux X-ray sources and free electron lasers for studying ultrafast time structure imprints in complex chemical and biochemical reactions. In: *X-ray Free Electron Lasers*, eds. U. Bergmann, V. Yachandra, J. Yano. Oxford University Press (2016).

P. Wernet, K. Kunnus, I. Josefsson, I. Rajkovic, W. Quevedo, M. Beye, S. Schreck, S. Grübel, M. Scholz, D. Nordlund, et al.: Orbital-specific mapping of the ligand exchange dynamics of Fe(CO)5 in solution. *Nature* 520, 78-81 (2015).

R. Boll, A. Rouzée, M. Adolph, D. Anielski, A. Aquila, S. Bari, et al.: Imaging molecular structure through femtosecond photoelectron diffraction on aligned and oriented gas-phase molecules. *Faraday Discussions* 171, 57-80 (2014).

I. Rajkovic, G. Busse, J. Hallmann, R. Moré, M. Petri, W. Quevedo, F. Krasniqi, A. Rudenko, T. Tschentscher, N. Stojanovic, et al.: Diffraction properties of periodic lattices under free electron laser radiation. *Phys. Rev. Letters* 104, 125503 (2010).



Alec M. Wodtke

studierte Chemie an der Universität Utah (USA) und promovierte 1986 in physikalischer Chemie an der *University of California* in Berkeley (USA). Nach zwei Jahren als Postdoktorand am damaligen Max-Planck-Institut für Strömungsforschung in Göttingen forschte er von 1988 bis 2010 an der *University of California* in Santa Barbara (USA). Auf gemeinsamen Vorschlag der Universität Göttingen und des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie wurde er 2010 mit einer Alexander von Humboldt-Professur ausgezeichnet und ist seither Professor an der Universität Göttingen sowie Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Am Institut leitet er die Abteilung *Dynamik an Oberflächen*.

Kontakt

alec.wodtke@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/wodtke
www.uni-goettingen.de/de/211983

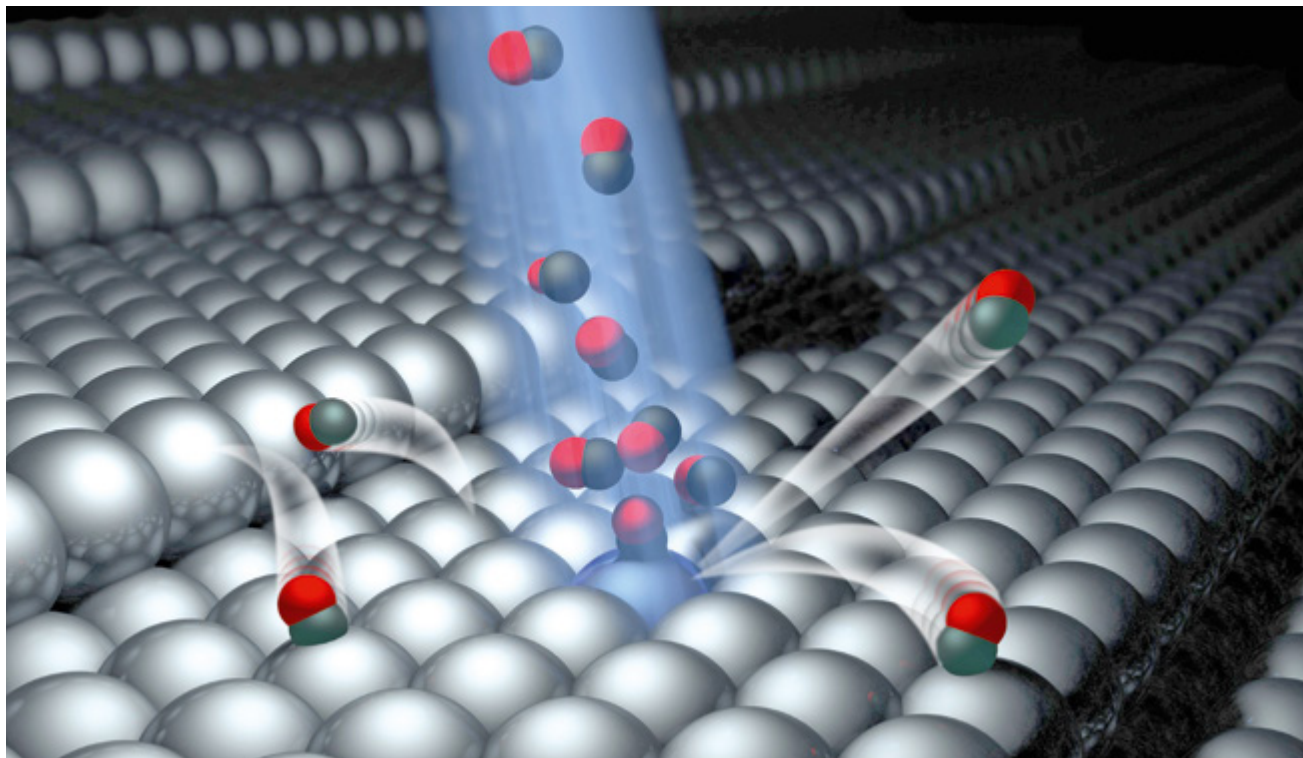
Dynamik an Oberflächen

Wohl jeder hat bei einem Crashtest dasselbe Bild im Kopf: Ein Fahrzeug kollidiert mit großer Wucht mit einem anderen Fahrzeug oder einem Hindernis. Mit solchen Crashtests lässt sich untersuchen, wie sich das Fahrzeug bei einer Kollision verhält und wo welche Kräfte wirken. So lassen sich Schwachstellen identifizieren und Potenzial für Verbesserungen erkennen.

Doch Crashtests gibt es nicht nur für große Objekte wie Autos. Wissenschaftler können im Labor auch Atome und Moleküle gezielt miteinander kollidieren lassen. Mit solchen »Nano-Crash-

tests« können sie die physikalischen Gesetze chemischer Reaktionen untersuchen. So kann man beispielsweise mehr darüber lernen, wie Energie auf atomarer Ebene gespeichert und umgewandelt wird oder wie sich chemische Katalysen verbessern lassen. Das zugehörige Forschungsfeld ist die chemische Dynamik.

Dabei werden chemische Reaktionen unterteilt nach dem Aggregatzustand der Ausgangs-Moleküle, Reaktanden genannt: Diese Reaktanden können sich in der gasförmigen, flüssigen oder festen Phase befinden. Sind die Reaktanden in unterschiedlichen



▲ Chemische Reaktionen auf Metalloberflächen untersucht man mit einzelnen Kollisionen. Mithilfe von Molekülstrahlen können wir die Oberfläche hochkontrolliert beschießen. Wir nutzen Hochleistungslaser, um zu messen, wie schnell sich die Moleküle vor und nach der Kollision bewegen und um die Vibrationsbewegung der Moleküle zu kontrollieren.

Phasen, die außerdem nicht vollständig durchmischt sind, haben sie nur an ihren Grenzflächen Kontakt miteinander. Mit diesem Spezialfall beschäftigt sich die Oberflächenchemie.

Unsere Gruppe interessiert besonders, was genau geschieht, wenn Atome oder Moleküle eines Gases auf eine feste Oberfläche treffen. Dafür führen wir atomare Crashtests durch. Um zu verstehen, was dabei passiert, halten wir uns an den Leitsatz »Folge der Energie des Produkts«: Bei der Kollision von Atomen oder Molekülen mit festen Oberflächen entstehen als Produkte andere Atome oder Moleküle, die eine andere Energie aufweisen als die ursprünglichen Reaktanden. Indem wir nun messen, wie sich die gesamte Energie der Reaktanden durch die Kollision auf die Produkte verteilt, können wir berechnen, was beim Crash genau passiert. Wir können also die Umstände der Kollision aufklären und damit Fragen beantworten wie: Wieso kommt genau dieses Ergebnis zustande? Welche Kräfte wirken zwischen den Molekülen oder Atomen? Lässt sich die Reaktion für einen bestimmten Zweck optimieren? Und was sind die entscheidenden Reaktionsschritte?

Kollisionen im Ultrahochvakuum

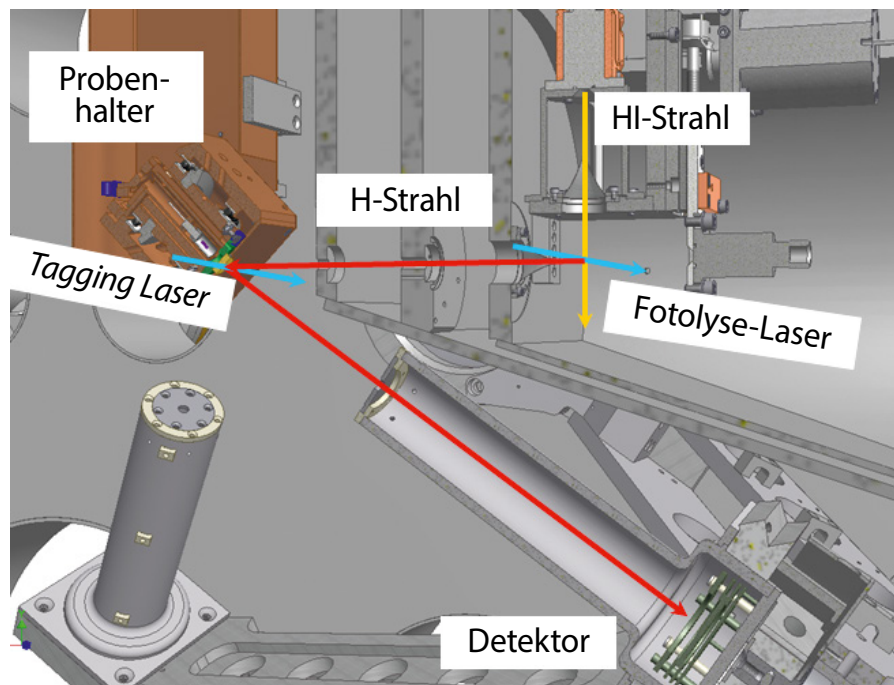
Um so präzise wie möglich messen zu können, benötigen wir einen sehr komplexen Versuchsaufbau. Es ist nämlich entscheidend, dass wir die Kollision komplett unter Kontrolle haben. Das funktioniert nur, indem wir unsere Reaktanden von anderen Molekülen und Umwelteinflüssen vollständig abschirmen. Deshalb führen wir unsere Experimente im Ultrahochvakuum durch, in dem nur ein Billionstel des Atmosphärendrucks herrscht und keine unerwünschten Moleküle umherschwirren, die den Versuch beeinflussen könnten. Außerdem müssen wir die Reaktionsoberfläche sorgfältig von atomarem »Staub« reinigen. Temperatur und Form der Oberfläche kontrollieren wir ebenfalls exakt.

Ist alles vorbereitet, folgt der Crashtest: Mit einer Hightech-Version einer Einspritzpumpe, wie sie in Automotoren arbeitet, injizieren wir diejenigen Atome oder Moleküle ins Vakuum, die mit der Oberfläche kollidieren sollen. Über die Temperatur

des Molekülstrahls kontrollieren wir seine Geschwindigkeit. Mit Lasern bringen wir die Moleküle dann noch »auf Kurs«, indem wir bestimmen, wie sie rotieren und vibrieren.

Anschließend messen wir die Energie der Produkt-Moleküle. Dafür haben wir eine neue Technik entwickelt: Wir erstellen gewissermaßen Bilder von der Kollision. Dafür beleuchten wir die an der Oberfläche gestreuten Produkte mit Lasern und nehmen anschließend ihr Bild auf. Aus den Bilddaten können wir beispielsweise berechnen, wie sich die Energie beim Aufprall verteilt hat oder wie lange die Kollision dauerte.

Viele unserer Fragestellungen lassen sich allerdings mit Experimenten allein nicht beantworten. Zu unserer Gruppe gehört ein leistungsstarkes Team von Theoretikern, die Experimente simulieren oder im Vorfeld Berechnungen anstellen. Diese Kombination aus Theorie und Experiment hat uns bereits Quantensprünge in der Oberflächenchemie beschert.



▲ Hier gezeigt ist eines unserer Instrumente, mit dem wir die Energieübertragung messen, wenn Wasserstoffatome (H) mit festen Oberflächen kollidieren. Ein Iodwasserstoff (HI)-Strahl wird durch einen Fotolyse-Laser zu einem H-Atomstrahl dissoziiert. Die H-Atome kollidieren mit einer festen Oberfläche im Probenhalter und werden anschließend mit einem sogenannten Tagging Laser angeregt. Sie fliegen zum Detektor, der ihre Ankunftszeit misst.

O. Buenermann, H. Jiang, Y. Dorenkamp, A. Kandratsenka, S.M. Janke, D.J. Auerbach, A.M. Wodtke: Electron-hole pair excitation determines the mechanism of hydrogen atom adsorption. *Science* 350, 1346-1349 (2015).

D.J. Harding, J. Neugebahren, D.J. Auerbach, T.N. Kitsopoulos, A.M. Wodtke: Using ion imaging to measure velocity distributions in surface scattering experiments. *J. Phys. Chem. A* 119, 12255-12262 (2015).

S. Kaufmann, D. Schwarzer, C. Reichardt, A.M. Wodtke, O. Buenermann: Generation of ultra-short hydrogen atom pulses by bunch-compression photolysis. *Nat. Commun.* 5, 5373 (2014).



Samuel Meek

studierte Astrophysik an der Universität Oklahoma (USA) und promovierte am Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin. Nach seiner Promotion im Jahr 2010 setzte er seine Arbeit am Fritz-Haber-Institut für zwei Jahre als Postdoktorand fort. Danach arbeitete er zwei weitere Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Quantenoptik in Garching. Seit 2014 leitet Samuel Meek die Otto-Hahn-Forschungsgruppe Präzisions-Infrarotspektroskopie am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

Kontakt

samuel.meek@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/meek

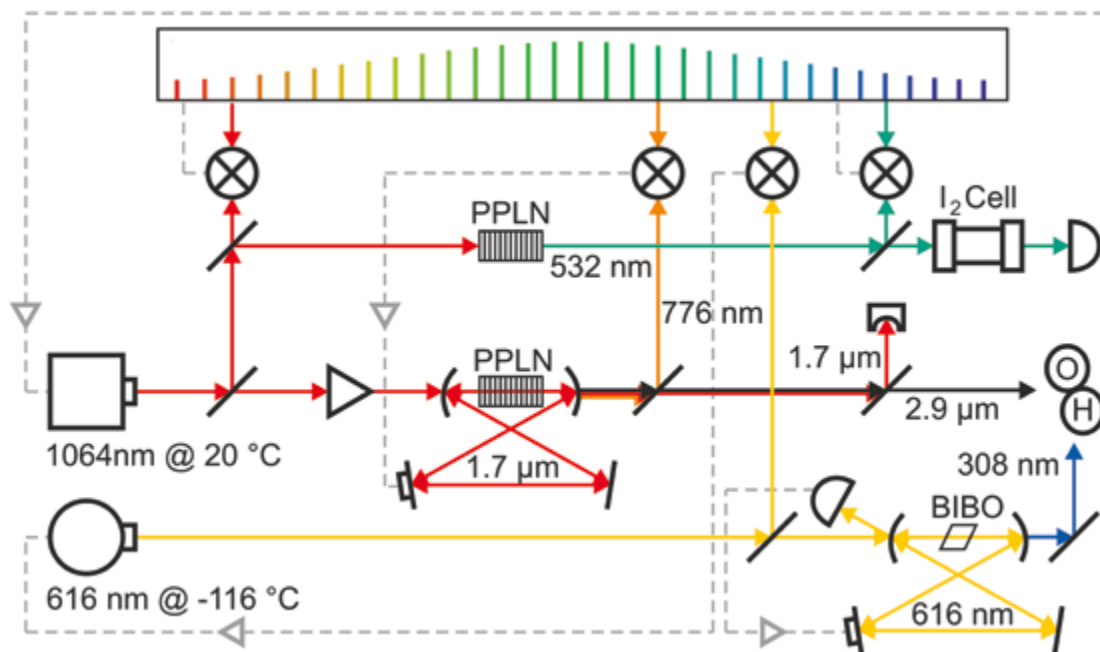
Präzisions-Infrarotspektroskopie

Genaue Messungen haben ergeben dass ein Proton – das Teilchen im Zentrum jedes Wasserstoffatoms – etwa 1836,15267389-mal schwerer ist als das Elektron, das es umkreist. Dieser Wert scheint willkürlich und bisher konnte keine Theorie entwickelt werden, die diese Zahl voraussagen kann. Dies hat bei einigen Wissenschaftlern zu der Spekulation geführt, dass eines dieser Teilchen mit der Zeit schwerer werden könnte als das andere. Wenn sich dieser Wert tatsächlich ändert, dann allerdings

sehr langsam: Bisherige Messungen schließen eine Änderung von mehr als 0,1 Teilen pro Billion in einem Jahr aus.

Vibrierende Moleküle

Vibrationsschwingungen von Molekülen stellen eine empfindliche Methode dar, mit der man Änderungen des Masseverhältnisses zwischen Elektronen und Protonen finden kann. Unsere Forschungsgruppe konzentriert sich darauf, Lasersysteme



▲ Eine vereinfachte Darstellung des Lasersystems für das Spektroskopie-Experiment mit Hydroxylmolekülen.



zu entwickeln und zu verbessern, die Moleküle mit höchster Präzision vermessen können. Möglicherweise können wir so Veränderungen entdecken, die in bisherigen Experimenten übersehen wurden.

Für unsere Arbeit verwenden wir einfache Moleküle, die aus nur zwei Atomen bestehen. Diese Moleküle können auf nur eine Weise vibrieren, sodass wir das Muster ihrer Schwingungen einfach verstehen und modellieren können. In unseren Experimenten untersuchen wir vor allem die Vibrationen von Hydroxylmolekülen, die aus einem Sauerstoff- und einem Wasserstoffatom bestehen. Hydroxylmoleküle reagieren bereitwillig mit anderen Molekülen in ihrer Umgebung. Um sie dennoch untersuchen zu können, erzeugen wir sie in einer Vakuumkammer, wo sie sich frei und unbeeinflusst von anderen Molekülen bewegen können.

Die Hydroxylmoleküle in der Vakuumkammer vibrieren normalerweise nicht von selbst. Um sie zum Vibrieren zu bringen, müssen wir sie mit einem Laser, der unsichtbares Infrarotlicht abstrahlt, dazu anregen. Laserlicht hat eine genau definierte Frequenz. Die Moleküle beginnen nur dann zu vibrieren, wenn die Frequenz des Laserlichtes genau dieselbe ist wie die Frequenz der Vibrationsschwingung der Moleküle. Ist die Frequenz des Lasers nicht exakt die richtige, reagieren die Moleküle überhaupt nicht darauf. Indem wir diejenige Laserfrequenz exakt messen, die die Moleküle anzuregen vermag, können wir die Vibrationsfrequenz der Moleküle ermitteln.

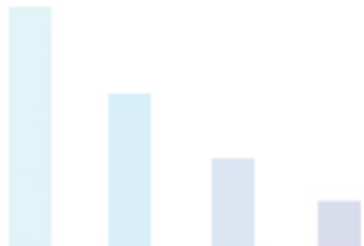
Nach der Anregung vibrieren die Moleküle für viele Millisekunden, während sie die Energie des Lasers nur speichern, nicht jedoch abgeben. Aber nur dann, wenn die Moleküle die Energie des Lasers in Form von Licht wieder abgeben, können wir sehen, ob sie überhaupt angeregt wurden. Um also zu bestimmen, wie viele Moleküle angeregt wurden, nutzen wir einen zweiten Laser,

der UV-Licht abstrahlt. Das Licht dieses Lasers bringt ausschließlich die Moleküle zum Leuchten, die zuvor zur Vibration angeregt wurden. Ihr Leuchten können wir mit einem empfindlichen Lichtdetektor messen.

Extreme Präzision

Wie genau wir die Vibrationsfrequenz der Moleküle ermitteln können hängt davon ab, wie lange wir sie messen können. Normalerweise fliegen die Moleküle mit einer Geschwindigkeit von mehreren hundert Metern pro Sekunde durch die Vakuumkammer. Daher bleiben sie nur für den Bruchteil einer Millisekunde im Laserstrahl. Um sie länger beobachten zu können, verwenden wir einen Abbremsers, der die Moleküle mithilfe eines elektrischen Felds verlangsamt. Ein solches Gerät kann Hydroxylmoleküle auf einen Bruchteil ihrer ursprünglichen Geschwindigkeit verlangsamen, wodurch sich die Dauer, während der wir sie beobachten können, stark erhöht.

Die Energieniveaus von Atomen und Molekülen genauer messen zu können hat unser Wissen über die Grundlagen der Physik schon oft vorangebracht. Vor fast 70 Jahren eröffnete die Messung der Lamb-Verschiebung in atomarem Wasserstoff das Feld der Quantenelektrodynamik. In den vergangenen Jahren haben präzise Messungen von Elektronenübergängen in Wasserstoff darauf hingedeutet, dass das Proton kleiner sein könnte als bisher gedacht. Ähnliche Messungen an Molekülen können dafür genutzt werden, andere Effekte zu finden – beispielsweise, ob fundamentale physikalische Konstanten sich mit der Zeit ändern, oder wie die schwache Kernkraft die Bewegungen von Elektronen in einem Molekül beeinflusst. Um diese Effekte zu beobachten, müssen immer präzisere Laser und Frequenzstandards konstruiert werden.

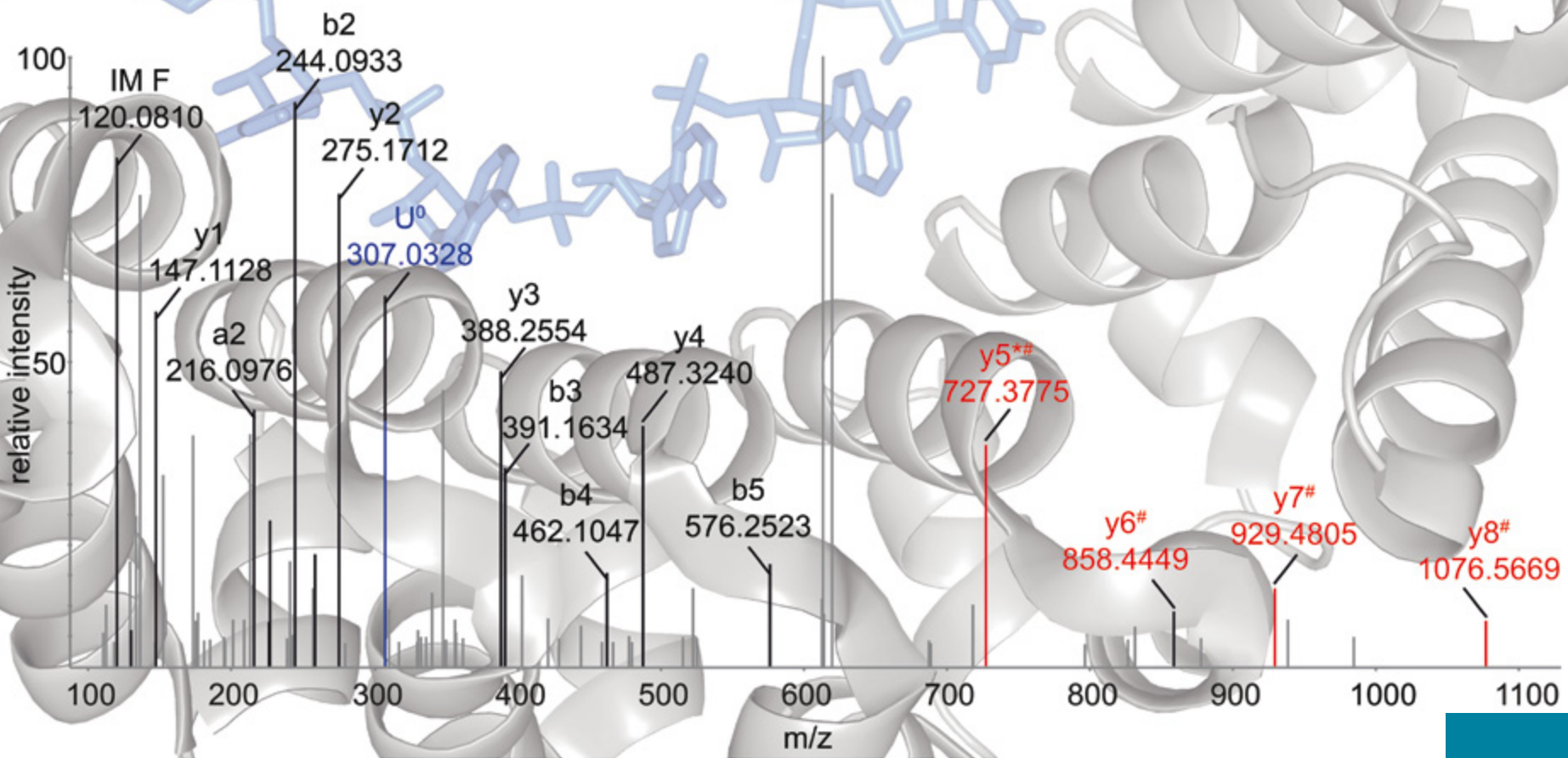


S.A. Meek, A. Poisson, G. Guelachvili, T.W. Hänsch, N. Picqué: Fourier transform spectroscopy around 3 μm with a broad difference frequency comb. *Appl. Phys. B* 11, 4573-4578 (2014).

S.A. Meek, M.F. Parsons, G. Heyne, V. Platschkowski, H. Haak, G. Meijer, A. Osterwalder: A traveling wave decelerator for neutral polar molecules. *Rev. Sci. Instrum.* 82, 093108 (2011).

S.A. Meek, H. Conrad, G. Meijer: Trapping molecules on a chip. *Science* 324, 1699-1702 (2009).

Raffinierte Moleküle





Wie Form und Funktion zusammenhängen

Für jeden Zweck ein passendes Protein – der menschliche Körper hält Hunderttausende davon bereit. Allein unser Immunsystem schützt uns mit einem riesigen Sortiment von Antikörpern vor Krankheitserregern. Einer Vielzahl von Proteinen lässt sich allerdings noch keine biologische Aufgabe zuordnen. Und funktionelle Details sind noch seltener bekannt. Hier eröffnet sich ein weites Feld für die Forschung: Welche Kräfte wirken innerhalb und zwischen Proteinen? Wie bewegen und verformen sich Proteine bei der Arbeit? Welche Proteine sind wann und in welchen Mengen vorhanden, und wie kooperieren sie? Um diese Fragen zu beantworten, nutzen Wissenschaftler am Institut ein breites Spektrum an Methoden, von der Kernmagnetresonanz-Spektroskopie über die Massenspektrometrie bis hin zu Computersimulationen.



Helmut Grubmüller

promovierte 1994 in theoretischer Physik an der Technischen Universität München. Von 1994 bis 1998 arbeitete er als Assistent am Institut für Optik der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Jahr 1998 wechselte er als Forschungsgruppenleiter an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Dort leitet er seit 2003 die Abteilung *Theoretische und computergestützte Biophysik*. Helmut Grubmüller ist zugleich Honorarprofessor für Physik an der Universität Göttingen.

Kontakt

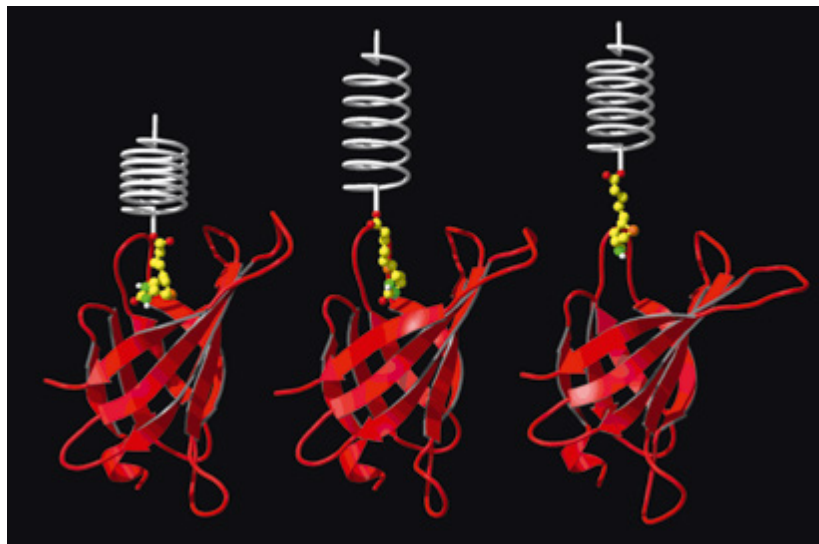
hgrubmu@gwdg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/grubmueller

Theoretische und computergestützte Biophysik

Praktisch alle Prozesse im Körper werden von hoch spezialisierten Proteinen verrichtet und gesteuert: Sie transportieren zelluläre Fracht, empfangen und übermitteln Signale, wandeln Energie um, bringen chemische Reaktionen in Gang oder sorgen für Wachstum und Bewegung. Mit gutem Recht kann man diese Moleküle als die biochemischen Nanomaschinen der Zelle bezeichnen, hervorgegangen aus einer Milliarden Jahre langen Evolution. Wie bei den von Menschenhand gebauten Maschinen sind es auch bei den Proteinen oft die Bewegungen der Einzelteile, die ihre Funktion bestimmen. Die interne Proteindynamik ist daher äußerst fein abgestimmt: In vielen Fällen kommt es auf die Bewegung einzelner Atome an.

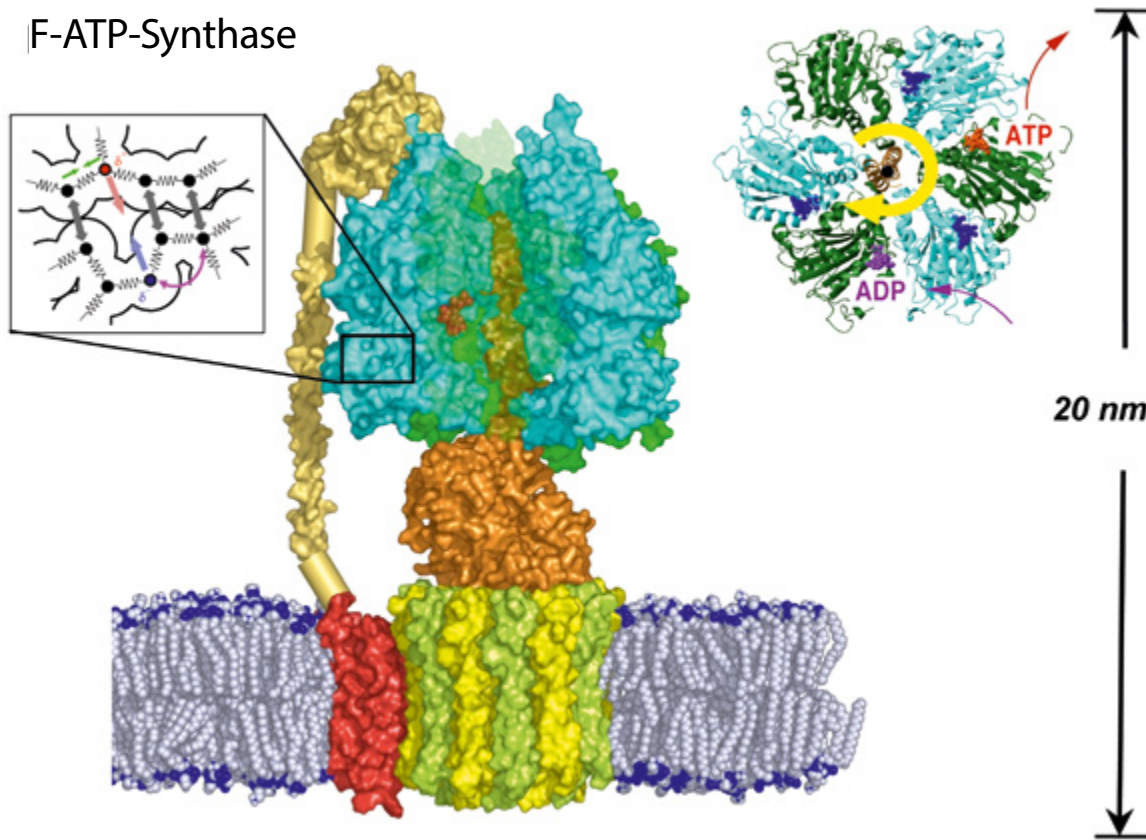
Kein Wunder, dass kleine Konstruktionsfehler mitunter fatale Folgen haben. Einige Erbkrankheiten, beispielsweise die Sichelzellanämie, sind darauf zurückzuführen, dass sich ein bestimmtes Protein in nur wenigen Atomen von der normalen Version unterscheidet. Und das, obwohl Proteine nicht selten aus vielen zehntausend Atomen bestehen. Während der genaue Aufbau von Proteinen in vielen Fällen mit atomarer Auflösung vermessen werden kann, sind die oft sehr schnellen Bewegungen eines Proteins auf atomarer Ebene experimentell äußerst schwer zugänglich.

Um herauszufinden, wie diese nanotechnischen Wunderwerke funktionieren, setzen wir Computersimulationen ein. Moderne Höchstleistungsparallelcomputer und immer ausgeklügelte



◀ Auch Kräfte spielen bei den molekularen Nanomaschinen eine wichtige Rolle, sind dort jedoch außerordentlich schwer zu messen. Unsere Computersimulationen helfen hier zu verstehen, wie Proteine auf Kräfte reagieren. Das Bild zeigt ein Vitamin-Molekül, das aus der Bindungstasche eines Rezeptors gezogen wird – ein Prozess, der experimentell im Rasterkraftmikroskop vermessen werden kann.

F-ATP-Synthase



◀ Als Nanomaschine par excellence produziert die ATP-Synthase den universellen »Brennstoff« ATP im Körper. In diesem am Computer erzeugten Schnappschuss wurde gerade ein ATP-Molekül (rot) im Kopfteil (cyan/grün) fertiggestellt. Die dazu benötigte Energie wird durch eine schnell rotierende »Kurbelwelle« (orange, gelber Pfeil) übertragen, die ihrerseits von einem Fußteil in der Mitochondrien-Membran (grün/gelb) angetrieben wird. Ähnlich wie ein Elektromotor wird dieser Fußteil durch einen elektrischen Strom angetrieben, der zwischen dem Fußteil und dem roten Stator über die Membran fließt. Um die um 20 Nanometer messende Nanomaschine bei der Arbeit zu untersuchen, bestimmen wir mithilfe des Computers die Kräfte, die auf jedes einzelne Atom wirken, und berechnen daraus deren detaillierte Bewegung. Die so erzeugte Filmsequenz enthüllt die Tricks der Natur.

numerische Verfahren erlauben uns, die Bewegung jedes einzelnen Atoms eines Proteinkomplexes mit hinreichender Genauigkeit zu berechnen. Um komplexe Lebensprozesse auf der Grundlage der bekannten physikalischen Gesetze im Detail zu verstehen, arbeiten wir eng mit experimentellen Arbeitsgruppen zusammen.

Proteine bei der Arbeit – der kleinste Motor der Welt

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel für Proteine »bei der Arbeit« ist der molekulare Motor ATP-Synthase. Dieser Proteinkomplex von nur 20 Nanometern (millionstel Millimeter) Größe arbeitet in den Kraftwerken der Zellen und liefert für viele Prozesse im Körper die nötige Energie. Mithilfe dieser Proteinmaschine setzt der menschliche Körper pro Tag etwa 75 Kilo-

gramm des Energiespeichermoleküls ATP um, bei sportlichen Höchstleistungen sogar noch weit mehr.

In der Tat ist die Ähnlichkeit zwischen der ATP-Synthase und einem Ottomotor frappierend: Hier wie dort gibt es antreibende Kraftstöße, eine sich drehende »Kurbelwelle« und sich bewegende »Zylinder«. Der entscheidende Unterschied ist der Wirkungsgrad: Während der Ottomotor nur einen Bruchteil der thermodynamisch maximal möglichen Leistung erzielt, sind es bei der ATP-Synthase nahezu 100 Prozent. Wie diese Energieübertragung im Detail funktioniert, konnten wir durch Computersimulationen aufklären. Die Simulationen offenbarten eine regelrechte »Nanomechanik«. Die Drehbewegung der Achse wird in eine atomar abgestimmte Bewegung an der Synthesestelle übersetzt, sodass das ATP-Molekül gezielt zusammengesetzt wird.

R. Kumar, H. Grubmüller: Elastic properties and heterogeneous stiffness of the Phi29 motor connector channel. *Biophys. J.* 106, 1338-1348 (2014).

H.J. Risselada, G. Bubnis, H. Grubmüller: Expansion of the fusion stalk and its implication for biological membrane fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 11043-11048 (2014).

L.V. Bock, C. Blau, G.F. Schröder, I.I. Davydov, N. Fischer, H. Stark, M.V. Rodnina, A.C. Vaiana, H. Grubmüller: Energy barriers and driving forces in tRNA translocation through the ribosome. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 20, 1390-1396 (2013).

J. Czub, H. Grubmüller: Torsional elasticity and energetics of F-1-ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 7408-7413 (2011).

E.M. Puchner, A. Alexandrovich, A.L. Kho, U. Hensen, L.V. Schäfer, B. Brandmeier, F. Gräter, H. Grubmüller, H.E. Gaub, M. Gautel: Mechanoenzymatics of titin kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 13385-13390 (2008).



Bert L. de Groot

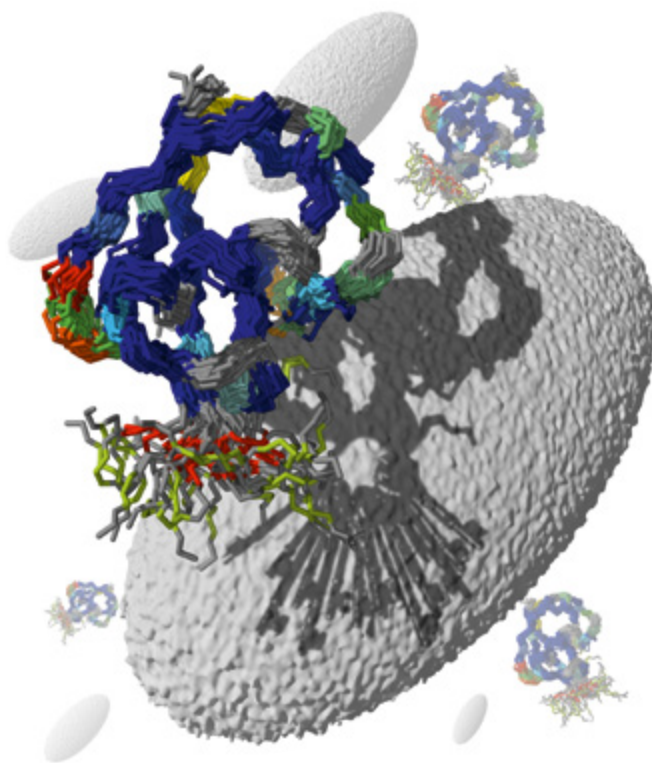
promovierte 1999 in biophysikalischer Chemie an der Universität Groningen (Niederlande). Von 1999 bis 2003 arbeitete er als Postdoktorand in der Forschungsgruppe *Theoretische Molekulare Biophysik* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Dort leitet er seit 2004 die Forschungsgruppe *Computergestützte biomolekulare Dynamik*. Seit 2009 ist Bert L. de Groot außerplanmäßiger Professor für Physik an der Universität Göttingen.

Kontakt

bgroot@gwdg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/degroot
www3.mpibpc.mpg.de/groups/de_groot

Computergestützte biomolekulare Dynamik

Die Funktion einer Maschine lässt sich viel leichter verstehen, wenn wir sie in Aktion beobachten können. Das gleiche gilt für die winzigen Maschinen unserer Zellen – die Proteine. Milliarden dieser Nanomaschinen ermöglichen, steuern oder unterstützen fast alle Prozesse in unserem Körper. Entsprechend



fatal sind die Folgen, wenn Proteine nicht richtig funktionieren: Viele Krankheiten beruhen auf solchen Fehlfunktionen.

Welche Wechselwirkungen bewirken das Verklumpen von Proteinen und verursachen somit Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson? Wie regulieren Zellen den Ein- und Ausstrom von Molekülen wie Wasser, Ionen und Nährstoffen? Wie funktioniert die molekulare Erkennung?

Diese Fragestellungen untersuchen wir in der Forschungsgruppe *Computergestützte biomolekulare Dynamik*. Um die Funktion und Fehlfunktion von Proteinen zu verstehen, reicht es allerdings nicht aus, allein ihre dreidimensionale Struktur zu kennen. Erst über fein abgestimmte Bewegungen erfüllen Proteine ihre jeweilige Aufgabe. Unser Ziel ist es, die molekularen Mechanismen aufzuklären, die dieser Proteindynamik zugrunde liegen. Wir setzen dabei auf Computersimulationen, um die Bewegungen von Proteinen im atomaren Detail zu verfolgen.

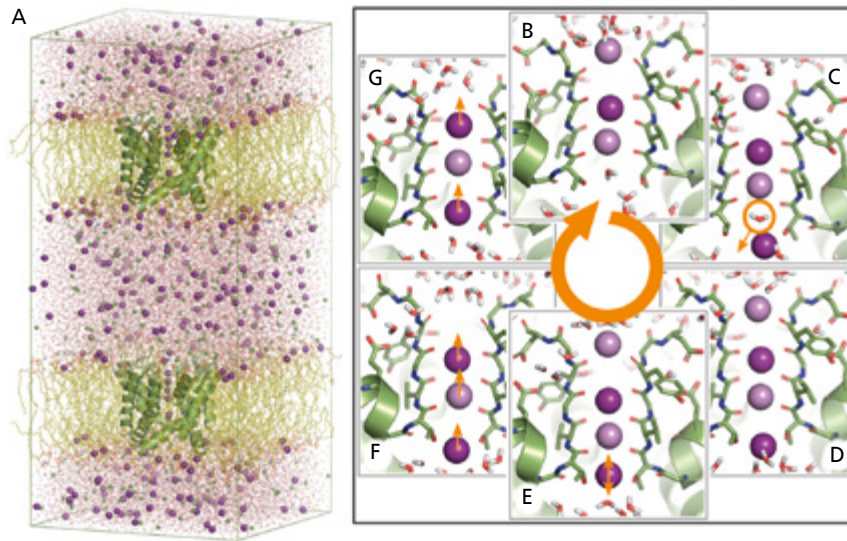
Kaliumkanäle – hochselektive Ionenfilter

Eine Klasse von Proteinen, die wir in unserer Arbeitsgruppe untersuchen, sind Ionenkanäle. Sie bilden Poren in der Zellmembran, die als perfekte, hochselektive Ionenfilter arbeiten und nur bestimmte Ionen passieren lassen. Dieser Selektionsmechanismus ist beispielsweise die Grundlage für die Signalweiterleitung in Nervenzellen. Was ist die physikalische Basis für

◀ Molekulare Erkennung durch Ubiquitin. Da Ubiquitin schnell unterschiedliche Formen annehmen kann, erkennt es viele verschiedene Bindungspartner. Man kann es sich wie einen Schlüsselbund vorstellen, mit dem sich verschiedene Schlösser öffnen lassen.

solch eine außergewöhnliche Selektion, die gleichzeitig eine hohe Effizienz nahe am Diffusionslimit erlaubt? Mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen können wir die zugrunde liegenden Mechanismen im atomaren Maßstab untersuchen und diese Fragen beantworten.

Daneben haben wir einen wahren Verwandlungskünstler unter den Proteinen im Visier: das Ubiquitin. Es ist Teil eines ausgeklügelten Recycling-Systems der Zelle, das bestimmte Proteine als zellulären »Müll« markiert. Doch wie schafft es das Ubiquitin, eine Vielzahl unterschiedliche Partnermoleküle zu erkennen und zu binden? Mithilfe von Molekulardynamik-Rechnungen und experimentellen Messungen in Zusammenarbeit mit der Abteilung *NMR-basierte Strukturbiologie* konnten wir nachweisen, dass Ubiquitin überraschend beweglich ist: Extrem schnell – innerhalb von Millionstel Sekunden – ändert es ständig seine Form, bis diese zufällig zu einem seiner Partner passt.

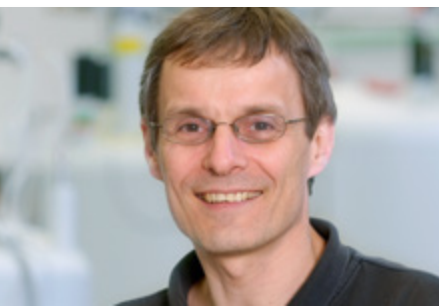


▲ Diffusionsmechanismus von Kaliumionen durch den Selektionsfilter eines Kaliumkanals. A) Ein Doppelmembran-Simulationssystem wird für den computer-gestützten Elektrophysiologie-Versuch verwendet. B-G) Ein eintreffendes Ion ersetzt ein Wassermolekül, was ungünstige Ioneninteraktionen hervorruft. Das dadurch verursachte Membranpotential treibt die aufwärtsgerichtete Diffusion.

D.A. Köpfer, C. Song, T. Gruene, G.M. Sheldrick, U. Zachariae, B.L. de Groot: Ion permeation in K^+ channels occurs by direct Coulomb knock-on. *Science* 346, 352-355 (2014).

S. Michielssens, J.H. Peters, D. Ban, S. Pratihari, D. Seeliger, M. Sharma, K. Giller, T.M. Sabo, S. Becker, D. Lee, C. Griesinger, B.L. de Groot: A designed conformational shift to control protein binding specificity. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 10367-10371 (2014).

O.F. Lange, N.A. Lakomek, C. Fares, G.F. Schröder, K.F.A. Walter, S. Becker, J. Meiler, H. Grubmüller, C. Griesinger, B.L. de Groot: Recognition dynamics up to microseconds revealed from RDC derived ubiquitin ensemble in solution. *Science* 320, 1471-1475 (2008).



Christian Griesinger

studierte Chemie und Physik an der Universität Frankfurt und promovierte dort 1986. Von 1986 bis 1989 arbeitete er als Postdoktorand an der ETH Zürich (Schweiz). 1990 ernannte ihn die Universität Frankfurt als Professor am Institut für Organische Chemie. 1999 wurde er als Direktor an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie berufen, wo er seitdem die Abteilung *NMR-basierte Strukturbilogie* leitet. Christian Griesinger erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Sommerfeld-Preis, den Leibniz-Preis, den Bayer-Preis, den Ampere-Preis und den Preis der Koreanischen Magnetresonanz-Gesellschaft. Er ist Mitglied der *European Molecular Biology Organization* (EMBO) und mehrerer Akademien. Seine Arbeiten zur Proteindynamik wurden durch einen *ERC Advanced Grant* gefördert.

Kontakt

cigr@nmr.mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/griesinger

NMR-basierte Strukturbilogie

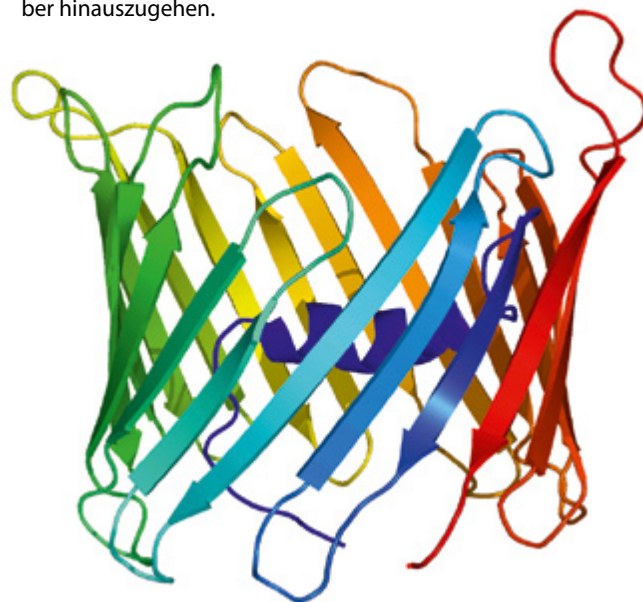
Beim molekularen »Inventar« der Zelle, ob Proteine oder Nukleinsäuren, ist die räumliche Struktur und Dynamik gleichermaßen wichtig wie die chemische Zusammensetzung. Welch fatale Folgen ein Formfehler haben kann, zeigen bisher unheilbare Leiden wie die Alzheimer-, Parkinson- und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. In allen drei Fällen sammeln sich deformierte Proteinmoleküle in Gehirnzellen an und richten sie zugrunde. Doch nur wenn Proteine und Nukleinsäuren in Form bleiben, können sie ihre biologische Aufgabe erfüllen. Uns interessiert die Frage, auf welche strukturellen Details es dabei ankommt und auf welchen Zeitskalen die verschiedenen räumlichen Strukturen ineinander übergehen.

Zum Kern der Sache

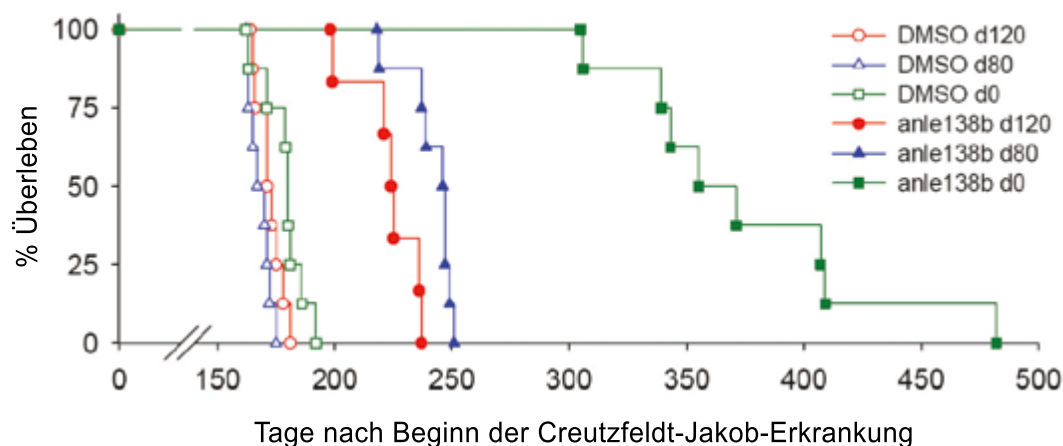
Die Methode der Wahl ist hier die Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie. Bei der NMR macht man sich zunutze, dass die meisten Atomkerne magnetische Eigenschaften besitzen. Sie lassen sich als elektrisch geladene Kreisel betrachten, die sich an einem äußeren Magnetfeld auszurichten versuchen. Aufgrund dieser Eigenschaft können die Atomkerne elektromagnetische Strahlung bestimmter Energie absorbieren. Welche Frequenz absorbiert wird, hängt von der chemischen Umgebung ab. In einem Molekül mit vielen unterschiedlich platzierten Atomkernen wird eine entsprechend große Zahl unterschiedlicher Energieportionen benötigt. So ergibt sich ein NMR-Spektrum, das detaillierte Informationen über die Anordnung der einzelnen Atomkerne – und damit der Atome im Raum – enthält.

Diese Informationen zu entschlüsseln, ist allerdings eine Kunst für sich. Und je größer die untersuchten Moleküle, desto schwieriger wird diese Aufgabe: Dann muss man auf sogenannte

Tripleresonanz-Experimente zurückgreifen, die drei- oder sogar höherdimensionale Spektren ergeben. Bei Proteinmolekülen, die aus mehr als 200 Aminosäuren – die Bausteine aller Proteine – zusammengesetzt sind, stößt selbst diese Form der NMR-Spektroskopie an ihre Grenzen. Doch wir versuchen, darüber hinauszugehen.



▲ Räumliche Struktur der offenen Form des molekularen Kanals VDAC, der die äußere Membran von Mitochondrien – die »Kraftwerke« jeder Zelle – durchdringt. Über solche Kanäle liefern die Mitochondrien chemische Energie in Form von Adenosin-triphosphat, im Körper eines Menschen täglich etwa 75 Kilogramm. Der geschlossenen Form sind wir derzeit auf der Spur.



◀ In Mausmodellen kann man die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nachstellen. Werden diese Mäuse direkt nach Beginn der Krankheit (d0), ab Tag 80 (d80) oder ab Tag 120 (d120) mit anle138b behandelt, verlängert sich ihre Überlebenszeit im Schnitt um 200, 70 oder 50 Tage. Positive Effekte beobachten wir auch in Parkinson-, Alzheimer- und Diabetes II-Mausmodellen.

Grenzen überschreiten

Unter anderem arbeiten wir dazu mit magnetisch aktiven Isotopen von Elementen, die sonst nicht magnetisch aktiv sind. Dies gilt für den gewöhnlichen Stickstoff und Kohlenstoff, die durch schwerere, magnetisch aktive, nicht-radioaktive Varianten selektiv ersetzt werden. Im NMR-Spektrum können wir dann entweder das eine oder das andere Isotop sichtbar machen. So lassen sich auch Proteine, die für die NMR-Spektroskopie eigentlich zu groß sind, analysieren.

Derartige Markierungsstrategien vereinfachen die Spektren und machen sie damit interpretierbar. Doch um solche Markierungen nutzen zu können, muss man zunächst das Protein herstellen. Dazu setzen wir genetisch veränderte Bakterien ein, die das Protein in großen Mengen produzieren. Elektronen – die ein viel größeres magnetisches Moment besitzen – können ebenfalls an Moleküle geheftet werden. Sie liefern zusätzliche Informationen, mit deren Hilfe wir beispielsweise die räumliche Struktur und Funktionsweise eines der häufigsten Membranproteine des Menschen aufgeklärt haben: den VDAC-Kanal, die »Kraftstoffpipeline« der Zelle. Diese Kanäle in der äußeren Membran von Mitochondrien liefern der Zelle chemische Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Diesen Ansatz wenden wir auf

weitere lebenswichtige Membranproteine an. Darüber hinaus nutzen wir Elektronen auch zur Signalverstärkung.

Arzneimittel im Blickpunkt

Wie kleine Moleküle auf große Proteine einwirken, können wir schon jetzt sehr einfach mit der sogenannten INPHARMA-Methode untersuchen. Damit lassen sich auch medizinisch relevante Wirkstoffe in einer frühen Phase optimieren. Darüber hinaus arbeiten wir in Kooperation mit Armin Giese an der Ludwig-Maximilians-Universität (München) an einem kleinen Molekül namens anle138b aus eigener Herstellung, das die eingangs erwähnte Fehlfaltung von Proteinen wie dem alpha-Synuclein (Parkinson-Erkrankung), Aβ und Tau (Alzheimer-Erkrankung), dem Prion-Protein (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung) und dem Inselzellen-Amyloid-Protein (Diabetes) verhindert. In der Tat werden diese Leiden dadurch verzögert – zumindest im Tiermodell. So verlängert sich beispielsweise die Lebenszeit einer an Creutzfeldt-Jakob erkrankten Maus mittels anle138b im Schnitt um 200 Tage, wenn sie mit dieser Substanz behandelt wird. Derzeit studieren wir die räumliche Struktur dieses vielversprechenden Moleküls im Komplex mit seinem Zielmolekül und bereiten in der Firma MODAG die Substanz für klinische Studien vor.

J. Pilger, A. Mazur, P. Monecke, H. Schreuder, B. Elshorst, S. Bartoschek, T. Langer, A. Schiffer, I. Krimm, M. Wegstroth, D. Lee, G. Hessler, K.U. Wendt, S. Becker, C. Griesinger: A combination of spin diffusion methods for the determination of protein-ligand complex structural ensembles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 6511-6515 (2015).

C.A. Smith, D. Ban, S. Pratihari, K. Giller, C. Schwiagk, B.L. de Groot, S. Becker, C. Griesinger, D. Lee: Population shuffling of protein conformations. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 207-210 (2015).

J. Wagner, S. Ryazanov, A. Leonov, J. Levin, S. Shi, F. Schmidt, C. Prix, F. Pan-Montojo, U. Bertsch, G. Mitteregger-Kretzschmar, M. Geissen, M. Eiden, F. Leidel, T. Hirschberger, A.A. Deeg, J.J. Krauth, W. Zinth, P. Tavan, J. Pilger, M. Zweckstetter, T. Frank, M. Bähr, J.H. Weishaupt, M. Uhr, H. Urlaub, U. Teichmann, M. Samwer, K. Bötzel, M. Groschup, H. Kretzschmar, C. Griesinger, A. Giese: Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 125, 795-813 (2013).

M. Bayrhuber, T. Meins, M. Habeck, S. Becker, K. Giller, S. Villinger, C. Vonnrhein, C. Griesinger, M. Zweckstetter, K. Zeth: Structure of the human voltage-dependent anion channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 15370-15375 (2008).



Markus Zweckstetter

studierte Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Doktorarbeit fertigte er am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried an und promovierte an der Technischen Universität München. Im Anschluss arbeitete er von 1999 bis 2001 als Postdoktorand an den *National Institutes of Health* in Bethesda (USA). Seit 2001 leitet er die Forschungsgruppe *Proteinstrukturbestimmung mittels NMR* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Markus Zweckstetter ist außerdem Leiter der Senior-Forschungsgruppe *Strukturbiologie bei Demenziellen Erkrankungen* am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und lehrt seit 2012 als Professor an der Universitätsmedizin Göttingen.

Kontakt

mzwecks@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/zweckstetter

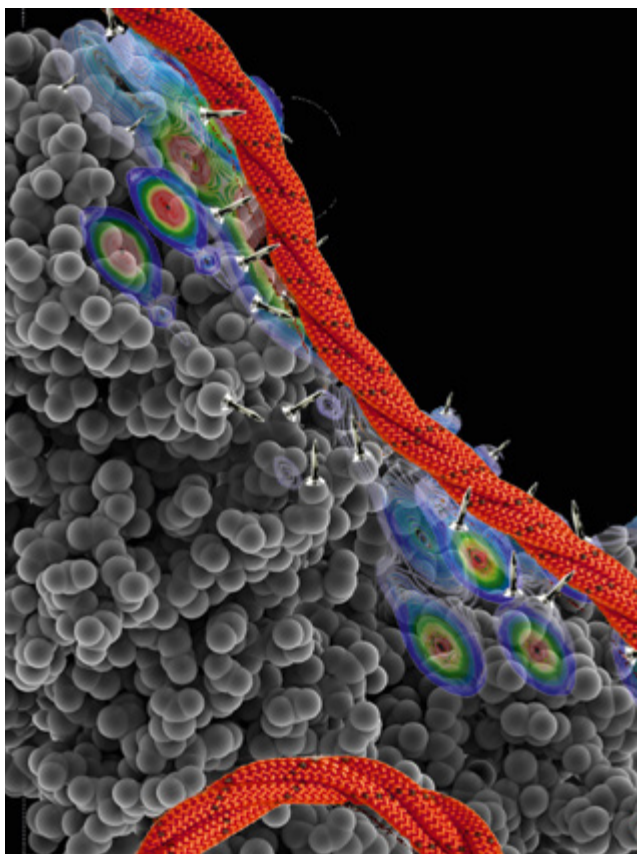
Proteinstrukturbestimmung mittels NMR

Immer mehr Menschen, insbesondere ältere, leiden an neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson. Allein in Deutschland gibt es jedes Jahr 300 000 neue Fälle. Diese Krankheiten entstehen oft, weil bestimmte Proteine nicht mehr richtig funktionieren. Das kann unterschiedliche Gründe haben. Häufig haben diese Proteine eine veränderte Gestalt – man spricht von

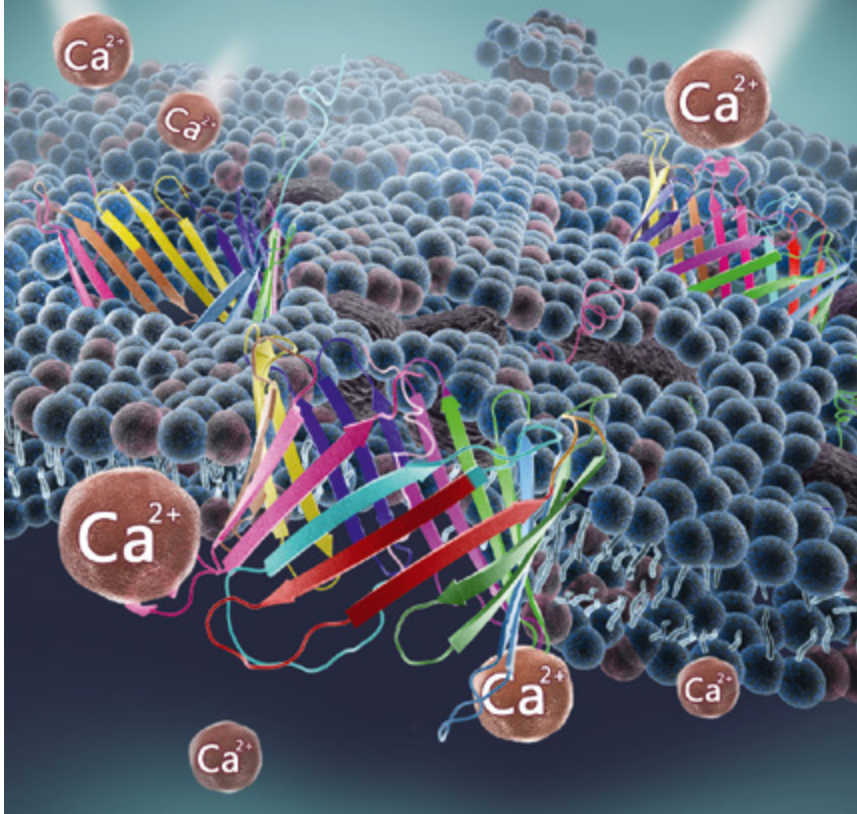
der dreidimensionalen Struktur. Diese Veränderung kann weitreichende Folgen haben: Die Struktur eines Proteins entscheidet darüber, ob es sich mit anderen Proteinen zusammenlagern kann, ob es als Werkzeug zu gebrauchen ist, wie gut es löslich ist und vieles mehr. All diese Dinge beeinflussen, ob es seine Funktion in der Zelle ausführen kann. Daher ist es wichtig herauszufinden, wie sich die Gestalt eines Proteins bei bestimmten neurodegenerativen Krankheiten verändert, um neue Therapieansätze zu finden.

Um der strukturellen Verwandlung der Proteine auf die Spur zu kommen, ist kaum eine Methode so gut geeignet wie die Kernmagnetresonanz (NMR)-Spektroskopie: Mit ihr ist es möglich, auch die Struktur besonders »widerspenstiger« Proteine zu ermitteln. Dazu gehören Proteine, die in Membranen eingebettet sind, aber auch solche, die sehr flexibel und beweglich sind und daher unter dem Mikroskop nur unscharfe Bilder liefern, wie man es vom Fotografieren bewegter Motive kennt. Außerdem lassen sich mittels NMR-Spektroskopie sogar sogenannte »intrinsisch ungefaltete« Proteine im atomaren Detail untersuchen. Diese besonderen Proteine halten sich nicht an die allgemeine Regel, nach der Proteine ihre räumliche Struktur finden, indem sie sich nach einem festgelegten Muster falten. Stattdessen springen sie in der Zelle zwischen vielen verschiedenen Anordnungen hin und her.

Wie wichtig es ist, die Struktur eines Proteins im Detail zu kennen, zeigt das Beispiel Tau. Seit Langem ist bekannt, dass das Tau-Protein bei einer ganzen Reihe neurodegenerativer Erkrankungen, darunter Alzheimer, eine Schlüsselrolle einnimmt.



◀ Mit NMR-Spektroskopie konnte analysiert werden, wie das molekulare Helferprotein Hsp90 das für Alzheimer bedeutsame Protein Tau bindet.



◀ Dreidimensionale Struktur des mitochondrialen Membranproteins VDAC.

Wie genau Tau aber dazu beiträgt, dass Nervenzellen nicht mehr richtig funktionieren, war lange unklar. Wir haben mittels NMR-Spektroskopie unter anderem aufgedeckt, welche vielfältigen Strukturen Tau einnehmen kann, wie es durch das Anheften von Phosphat-Gruppen von der Zelle chemisch verändert und damit reguliert wird, und wie es mit Mikrotubuli – den »Transportschienen« der Zelle – interagiert.

Membranproteine in 3D

Des Weiteren beschäftigt sich unsere Gruppe mit der Struktur von Proteinen der Mitochondrien-Membran. Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle und versorgen sie mit Energie. Sie unterscheiden sich von anderen Bestandteilen der Zelle durch ihre einzigartige Struktur und Funktionsweise. Außerdem weiß man inzwischen, dass Mitochondrien eine wichtige Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen, die mit dem Altern einhergehen. Das macht die Zellkraftwerke zu einem möglichen Ziel für

Arzneimittel, um diese Krankheiten besser behandeln zu können. Dabei stehen die Membranproteine der Mitochondrien im Fokus. Viele von ihnen sind wichtig für den Transport von Stoffwechselprodukten und Proteinen durch die Mitochondrien-Membran.

In den letzten Jahren hat unser Labor die dreidimensionale Struktur von zwei wichtigen Proteinen der Mitochondrien-Membran analysiert. Das eine Protein, VDAC genannt, kontrolliert als »Torwächter«, welche Stoffwechselprodukte in das Mitochondrium herein- und aus ihm herausgelangen. Wir konnten erstmals zeigen, wie sich VDAC bewegt, um seine Wächter-Funktion auszuüben.

Das zweite Protein, TSPO, hat die Aufgabe, Cholesterin ins Mitochondrium zu transportieren. Die von uns ermittelte Struktur zeigt auch ein kleines, an TSPO gebundenes Molekül, das als diagnostischer Marker dient. Dieses Detail ist bedeutsam, da TSPO bereits jetzt Ziel pharmazeutischer Wirkstoffe für Diagnostik und Therapie ist.

N. Rezaei-Ghaleh, M. Amininasab, S. Kumar, J. Walter, M. Zweckstetter: Phosphorylation modifies the molecular stability of β -amyloid deposits. *Nat. Commun.*, doi: 10.1038/ncomms11359 (2016).

Ł. Jaremko, M. Jaremko, K. Giller, S. Becker, M. Zweckstetter: Structure of the mitochondrial translocator protein in complex with a diagnostic ligand. *Science* 343, 1363-1366 (2014).

G.E. Karagöz, A.M. Duarte, E. Akoury, H. Ippel, J. Biernat, T. Morán Luengo, M. Radli, T. Didenko, B.A. Nordhues, D.B. Veprintsev, C.A. Dickey, E. Mandelkow, M. Zweckstetter, R. Boelens, T. Madl, S.G. Rüdiger: Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell* 156, 963-974 (2014).

P. Wysoczański, C. Schneider, S. Xiang, F. Munari, S. Trowitzsch, M.C. Wahl, R. Lührmann, S. Becker, M. Zweckstetter: Cooperative structure of the heterotrimeric pre-mRNA retention and splicing complex. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21, 911-918 (2014).

M.D. Mukrasch, S. Bibow, J. Korukottu, S. Jeganathan, J. Biernat, C. Griesinger, E. Mandelkow, M. Zweckstetter: Structural polymorphism of 441-residue Tau at single residue resolution. *PLoS Biol.* 7, e34 (2009).



Henning Urlaub

studierte Biochemie an der Freien Universität Berlin und promovierte 1996 am Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin. Von 1997 bis 2004 forschte er als Postdoktorand im Labor von Reinhard Lührmann in Marburg und Göttingen, unterbrochen von einigen Forschungsaufenthalten am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg. Seit 2005 leitet er die Forschungsgruppe *Bioanalytische Massenspektrometrie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Seit 2010 ist er außerdem Professor für Bioanalytik an der Universitätsmedizin Göttingen. Henning Urlaub organisiert seit 2004 die *Summer School-Serie Proteomics Basics*.

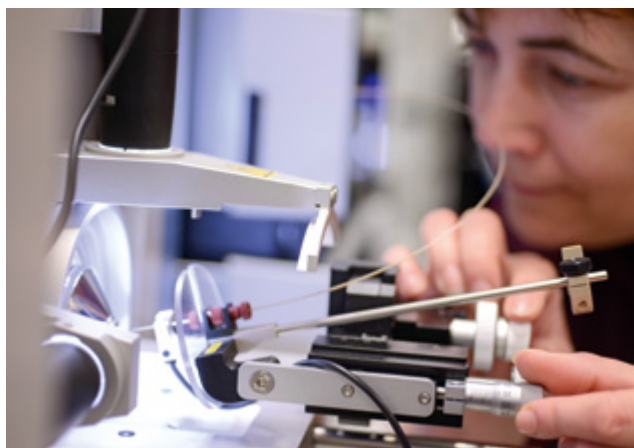
Kontakt

henning.urlaub@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/urlaub

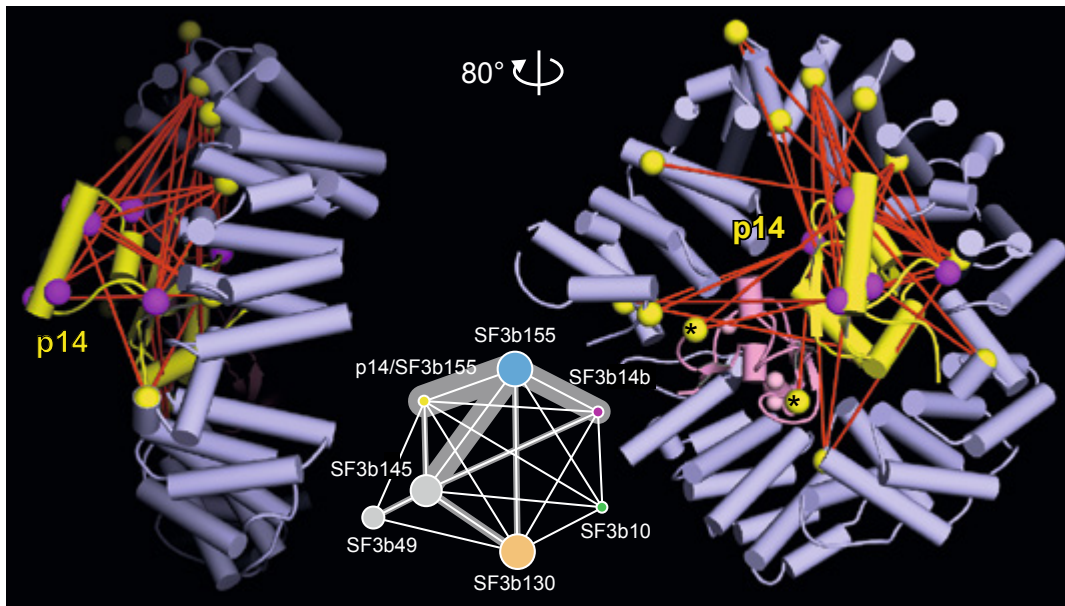
Bioanalytische Massenspektrometrie

Wie viel wiegt ein Molekül? Massenspektrometrie dient dazu, die Masse, Zusammensetzung und Struktur von Molekülen exakt zu ermitteln. In den Lebenswissenschaften ist die moderne bioanalytische Massenspektrometrie von Proteinen zu einer grundlegenden Analysetechnik geworden. Neue Methoden ermöglichen es, die Gesamtheit der Proteine in verschiedenen Zellen und Entwicklungsstadien eines Organismus quantitativ zu erfassen. Denn wie sich Zellen entwickeln und wie Organismen altern, spiegelt sich auch in ihrem Proteinstapel wider. Wir ermitteln und vergleichen die Proteinstapel von Proteinkomplexen und zellulären Kompartimenten, aber auch von ganzen Zellen oder Geweben. Diese Art der Forschung wird allgemein als »Proteomik« bezeichnet. Die Unterschiede, die wir dabei beobachten, helfen nicht nur, zelluläre Prozesse zu verstehen. Sie lassen auch Rückschlüsse zu, was in einer Zelle vor sich geht, wenn sie sich zum Beispiel im Knochenmark von einer Vorläuferzelle zu einer hochspezialisierten Immunzelle entwickelt. Nicht zuletzt interessiert uns, welchen Einfluss Krankheiten auf solche zellulären Prozesse nehmen.

Neben diesen »klassischen« Proteomik-Ansätzen interessiert uns auch, wie Proteine in der Zelle mit anderen Proteinen, mit



- ▲ Hochleistungs-Elektrosprayionisations-Massenspektrometer zur quantitativen Analyse von Molekülen. Geringste Mengen an Proteinen und Proteinfragmenten werden mittels Flüssigkeitschromatografie getrennt und direkt in das Massenspektrometer »versprüht«. Das Bild zeigt die Position des Sprüher – in diesem Fall einer Kapillarnadel aus Kieselglas – aus dem die Moleküle heraustreten.
- ◀ Einstellen der Kapillarnadel vor der Ionenquelle eines Elektrosprayionisations-Massenspektrometers. Zwischen der Nadel und der Öffnung des Massenspektrometers liegt eine Spannung von 1 000 bis 2 000 Volt an. Dadurch werden wie bei einer Düse aus der Öffnung der Nadel winzigste geladene Flüssigkeitströpfchen mit den zu untersuchenden Molekülen in das Massenspektrometer gezogen. Dort verdampft das Lösungsmittel; zurück bleiben geladene Moleküle – Ionen – deren Masse exakt bestimmt werden kann.



RNA oder mit DNA interagieren. Um diese Fragen zu beantworten, verwenden wir verschiedene sogenannte *cross-linking*-Techniken. Bei diesen werden die Bindungs- oder Interaktionspartner durch spezielle Reagenzien oder UV-Licht dauerhaft miteinander verknüpft, sodass sie sich im Massenspektrometer als Einheit identifizieren lassen.

Handliche Proteinfragmente

Um Proteine identifizieren und quantitativ bestimmen zu können, analysieren wir diese allerdings nicht in intaktem Zustand. Vielmehr spalten wir die zum Beispiel aus einer Zelle isolierten Proteine zunächst in kleinere, handlichere Proteinfragmente, die Peptide. Anschließend wird nicht nur deren Masse exakt ermittelt, sondern auch die Abfolge ihrer einzelnen Bausteine, der Aminosäuren. Denn sobald wir von einem Peptid oder mehreren dieser Peptide Masse und Aminosäuresequenz kennen, können wir das dazugehörige intakte Protein in Datenbanken zuverlässig identifizieren und in der Folge auch dessen Menge bestimmen.

Die Eigenschaften von Proteinen ändern sich mit der Abfolge und dem Modifizierungsgrad ihrer Aminosäuren. Dies muss bei der Analyse berücksichtigt werden. So erfordern Proteine, die Bestandteil von Zellmembranen sind und beispielsweise Zuckerreste tragen, andere Analyse-Verfahren als solche, die Phosphat-

reste tragen und das »An- und Abschalten« spezieller Gene bewirken. Experimente, die die Modifikation von Proteinen quantitativ erfassen, sind äußerst wichtig, wenn man etwa Krebszellen mit normalen Zellen vergleichen will. Unterschiede in der Modifikation von Proteinen zeigen, welche biochemischen Prozesse in dem betreffenden Zelltyp ablaufen und welche Schlüsselmoleküle hiervon betroffen sind.

Zelluläre Proteine sind nicht nur oft modifiziert, sie liegen in der Zelle auch so gut wie nie alleine vor, da sie Komplexe bilden mit anderen Proteinen und Biomolekülen wie DNA, RNA und Lipiden. Biologische Vorgänge lassen sich oftmals erst durch die Analyse dieser Wechselwirkungen wirklich verstehen. Dies erreichen wir, wie oben für Proteinmodifikationen beschrieben, indem wir die miteinander verknüpften Proteine und Proteinkomplexe aufspalten und anschließend die Sequenz der immer noch verknüpften Peptide im Massenspektrometer bestimmen. Derartige Untersuchungen können an aufgereinigten Komplexen durchgeführt werden, aber auch – was eine größere Herausforderung darstellt – an zellulären Organellen oder sogar kompletten Zellen. Ein weiteres Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es daher, bestehende analytische Methoden zu verbessern oder sogar neue Verfahren zu entwickeln, um einen noch detaillierteren Einblick in die Funktion von Proteinen und ihren molekularen Partnern in Zellen zu erhalten.

◀ Beispiel, wie durch Massenspektrometrie identifizierte Proteinverknüpfungen genutzt werden, um die Position eines Proteins (gelb) relativ zu einem anderen (blau) innerhalb eines Proteinkomplexes zu modellieren. Dies ist besonders für Komplexe nützlich, die nicht für andere Methoden wie etwa Co-Kristallisation zugänglich sind. Die Linien verbinden diejenigen Teile der verschiedenen Proteine, die verknüpft und im Massenspektrometer sequenziert wurden. Das Schema in der Mitte zeigt die gesamten Verknüpfungen des kompletten Proteinkomplexes mit seinen Komponenten. Die graue Schattierung markiert besonders häufig im Massenspektrometer gefundene Verknüpfungen.

D.E. Agafonov, B. Kastner, O. Dybkov, R.V. Hofele, W.T. Liu, H. Urlaub*, R. Lührmann*, H. Stark*: Molecular architecture of the human U4/U6.U5 tri-snRNP. *Science* 351, 1416-1420 (2016).

J. Corso, K.T. Pan, R. Walter, C. Doebele, S. Mohr, H. Bohnenberger, P. Ströbel, C. Lenz, M. Slabicki, J. Hüllein, F. Comoglio, M.A. Rieger, T. Zenz, J. Wienands, M. Engelke, H. Serv, H. Urlaub*, T. Oellerich*: Elucidation of tonic and activated B-cell receptor signaling in Burkitt's lymphoma provides insights into regulation of cell survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 5688-5693 (2016).

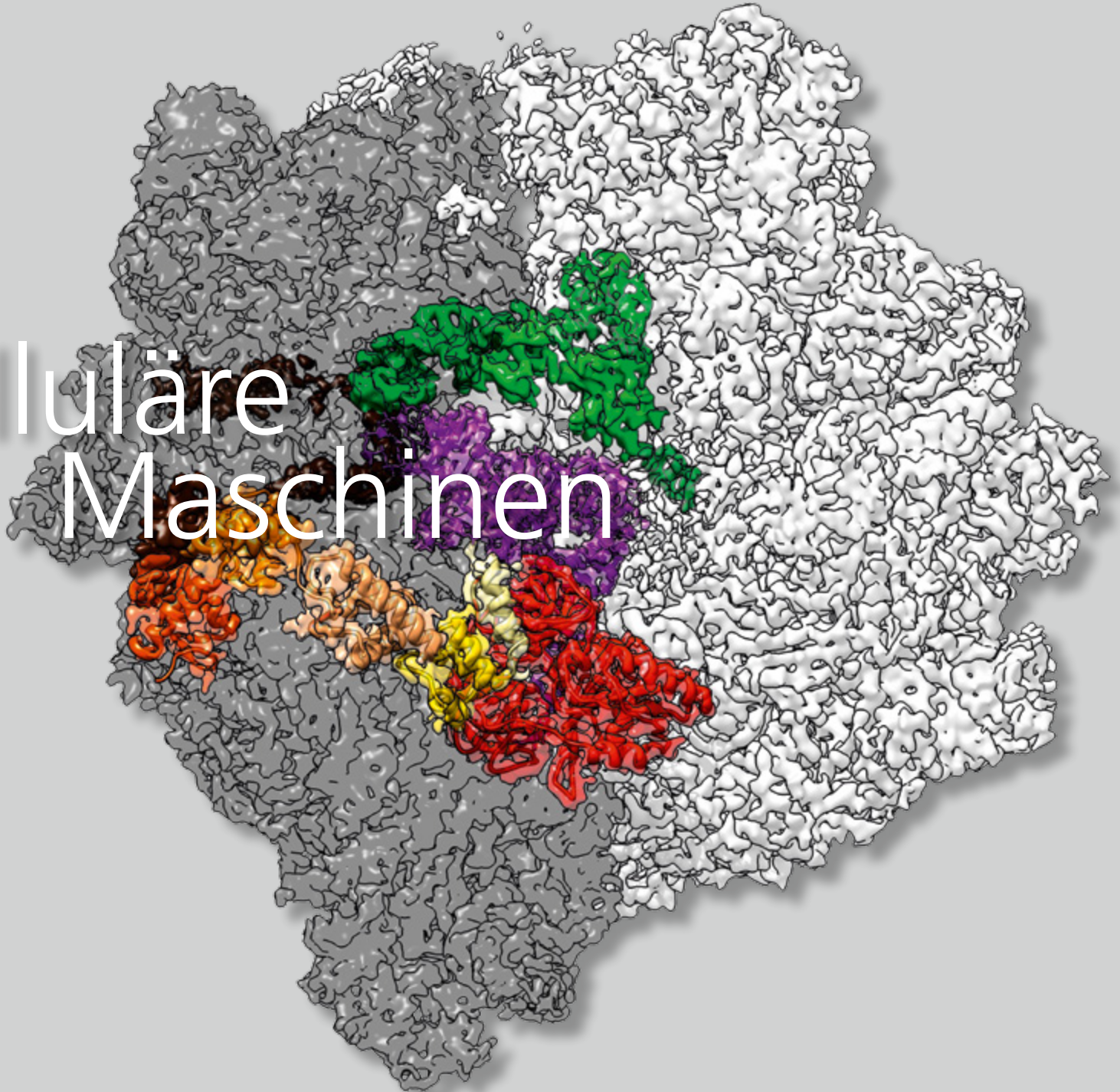
C. Cretu, J. Schmitzová, A. Ponce-Salatierra, O. Dybkov, E.I. De Laurentiis, K. Sharma, C.L. Will, H. Urlaub, R. Lührmann, V. Pena: Molecular architecture of SF3b and structural consequences of its cancer-related mutations. *Mol. Cell.* 64, 307-319 (2016).

K. Kirli, S. Karaca, H.J. Dehne, M. Samwer, K.T. Pan, C. Lenz, H. Urlaub*, D. Görlich*: A deep proteomics perspective on CRM1-mediated nuclear export and nucleocytoplasmic partitioning. *eLife* 4, pii: e11466 (2015).

K. Kramer, T. Sachsenberg, B.M. Beckmann, S. Qamar, K.L. Boon, M.W. Hentze, O. Kohlbacher, H. Urlaub: Photo-cross-linking and high-resolution mass spectrometry for assignment of RNA-binding sites in RNA-binding proteins. *Nat. Methods* 11, 1064-1070 (2014).

* co-corresponding authors

Zelluläre Maschinen



Wie Moleküle zusammenarbeiten



In komplexen mehrzelligen Lebewesen wie dem Menschen teilen sich die Zellen die Arbeit: Nerven-, Immun- oder Hautzellen sind Spezialisten auf ihrem jeweiligen Gebiet. Doch auch in jeder einzelnen Zelle herrscht Arbeitsteilung, damit sie zuverlässig ihre vielfältigen Aufgaben erfüllen kann. Dafür müssen eine Vielzahl verschiedener Moleküle als Nanomaschinen reibungslos zusammenarbeiten, etwa beim Übersetzen der genetischen Information in Proteine. Welche molekularen Maschinen sind jeweils am Werk? Wie funktionieren sie im Detail? Und wie ist ihre Zusammenarbeit organisiert? Solchen Fragen widmen sich mehrere Abteilungen und Forschungsgruppen mit biochemischen, molekulargenetischen, mikroskopischen, fluoreszenzspektroskopischen und computerbasierten Methoden.



Patrick Cramer

studierte Chemie an den Universitäten Stuttgart und Heidelberg und war Forschungsstudent an den Universitäten Bristol und Cambridge (Großbritannien). Er fertigte seine Doktorarbeit von 1995 bis 1998 am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Grenoble (Frankreich) an und war von 1999 bis 2001 Postdoktorand an der *Stanford University* (USA). Danach arbeitete er bis 2014 als Professor für Biochemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Von 2003 bis 2013 war er außerdem Direktor des Genzentrums München. Seit 2014 ist er Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Patrick Cramer erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Leibniz-Preis und das Bundesverdienstkreuz.

Kontakt

patrick.cramer@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/cramer

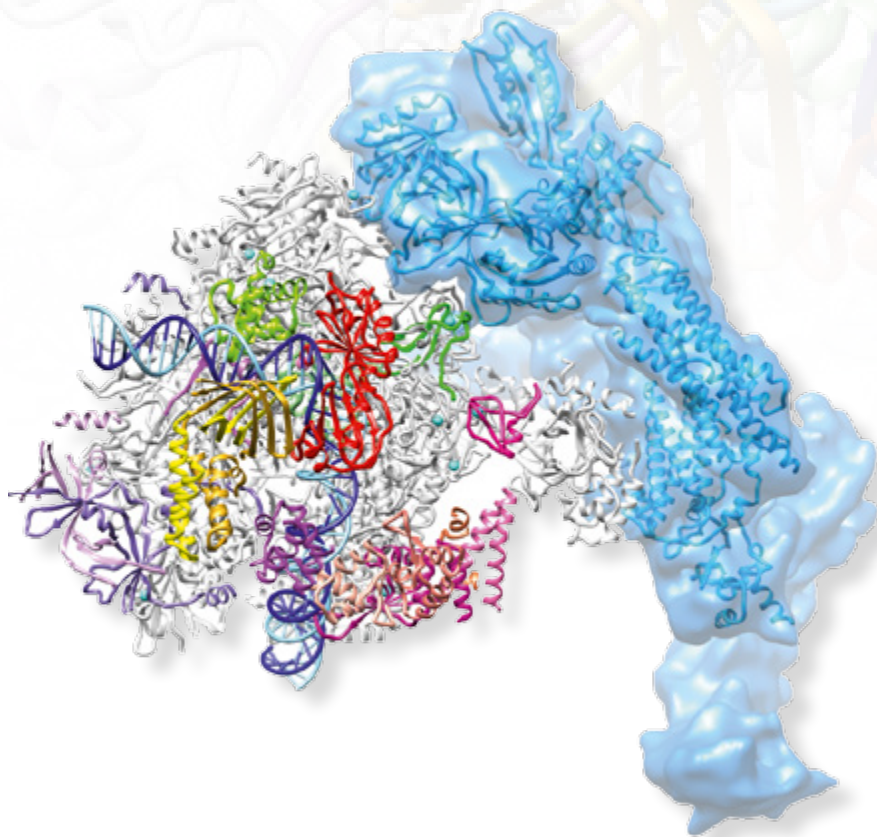
Molekularbiologie

Unser Körper besteht aus Milliarden von Zellen. Doch ob Muskel-, Haut-, oder Leberzelle – sie alle enthalten dasselbe Erbmateriale in Form von DNA, die in unseren Genen gespeichert ist. Die DNA enthält alle Informationen, die ein Organismus für die Entwicklung und das Überleben benötigt. Allerdings sind je nach Zelltyp nur diejenigen Gene angeschaltet und aktiv, die auch dort gebraucht werden.

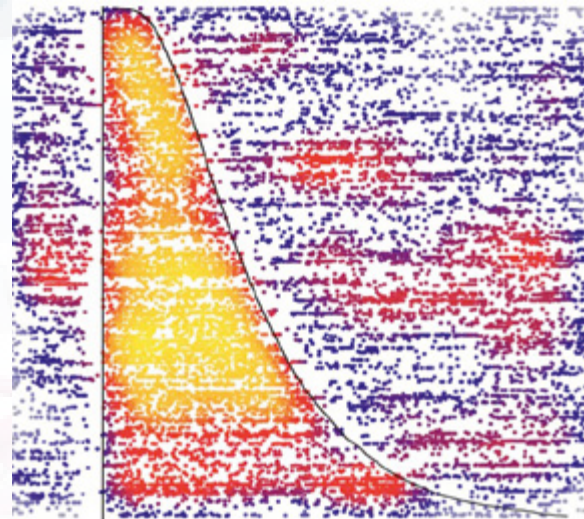
Um ein bestimmtes Gen anzuschalten, muss dieses durch den Prozess der Genexpression zunächst aktiviert werden. Unser Labor untersucht den ersten Schritt bei diesem Vorgang – die Transkription. Dabei wird die DNA in eine Arbeitskopie, die Boten-RNA, umkopiert, die dann als Bauanleitung für die Herstellung von Proteinen dient. Diese Proteine erfüllen in lebenden Zellen zahlreiche Funktionen: Sie übertragen Signale, wandeln Energie um oder wirken als katalytisch aktive Enzyme.

Die Regulation der Transkription ist grundlegend für Zellwachstum und Differenzierung sowie die Entwicklung des Organismus. Es ist also nicht verwunderlich, dass schwere Erkrankungen wie beispielsweise Krebs entstehen können, wenn die Transkription nicht richtig gesteuert wird.

Unser Ziel ist es, die molekularen Mechanismen der Transkription zu verstehen und aufzuklären, wie diese reguliert werden. Dazu kombi-



▲ Die Abbildung zeigt die dreidimensionale Struktur der Kopiermaschinerie zu Beginn der Transkription. Für diese Struktur wurden die Kryoelektronenmikroskopie und die Röntgenkristallografie miteinander kombiniert.



◀ Bindestellen eines Proteinfaktors an Tausende von RNA-Transkripten in Zellen, geordnet von kurzen zu langen RNAs (von oben nach unten).

nieren wir unterschiedliche Methoden, um die dreidimensionale Struktur großer Proteinkomplexe zu bestimmen, die an der Transkription beteiligt sind – denn die Form bestimmt die Funktion. So konnten wir beispielsweise zahlreiche Aspekte des Transkriptionsvorganges im atomaren Detail in einem ersten Videoclip »filmen«. Der Hauptakteur in diesem Film ist eine molekulare Nanomaschine namens RNA-Polymerase II (Pol II), die die DNA in RNA umschreibt. Diese molekulare Kopiermaschine besteht aus zwölf Untereinheiten und arbeitet mit Dutzenden von Helferproteinen zusammen, um die Transkription korrekt zu starten, den RNA-Strang zu verlängern und den Vorgang an der richtigen Stelle zu beenden.

Entschlüsseln, wie Gene angeschaltet werden

Ein Highlight aus unserer neuesten Forschung ist, dass wir die dreidimensionale Struktur der RNA-Polymerase II zum Start der Transkription ermitteln konnten. Dazu haben wir einen Komplex aus 35 Proteinen und DNA im Labor zusammengesetzt und dessen komplexe Architektur mithilfe von Kryo-Elektronenmikroskopie und Röntgenkristallografie aufgeklärt. In Zukunft möchten wir die Methode auf noch größere Molekülkomplexe sowie 3D-Strukturen von instabilen Zwischenformen der RNA-

Polymerase II während der Transkription anwenden, um schließlich den gesamten Vorgang zu verstehen. Dieses Wissen wird uns dabei helfen, im Detail zu entschlüsseln, wie Gene aktiviert werden.

Um zu untersuchen, wie Zellen die Transkription genomweit steuern, haben wir Techniken entwickelt und angewendet, die auf DNA-Sequenzierung und rechnergestützten Verfahren basieren. Damit können wir die Genaktivität in Zellen direkt verfolgen und analysieren, wie sich regulatorische Proteinfaktoren über das Genom verteilen. Wir möchten so ein Bild davon erhalten, wie DNA, RNA und Proteine funktionale dynamische Netzwerke bilden, die das Leben der Zelle steuern.

Beispielsweise haben wir kürzlich eine Methode namens *Transient Transcriptome Sequencing* (TTS) entwickelt. Dabei markieren wir RNA in der Zelle unmittelbar während ihrer Synthese und können so die gesamte Bandbreite von RNA-Spezies in Zellen kartieren. Dazu gehören auch sehr kurzlebige RNAs. In Zukunft wollen wir die Mechanismen und die Regulierung der Transkription in Säugerzellen analysieren und aufklären, was dabei in Krebszellen schief läuft. Wir hoffen, damit eines Tages den »regulatorischen Code« des Genoms zu entschlüsseln, der die Grundlage des Lebens darstellt.

C. Bernecky, F. Herzog, W. Baumeister, J. Plitzko, P. Cramer: Structure of transcribing mammalian RNA polymerase II. *Nature* 529, 551-554 (2016).

C. Plaschka, M. Hantsche, C. Dienemann, C. Burzinski, J. Plitzko, P. Cramer: Transcription initiation complex structures elucidate DNA opening. *Nature* 533, 353-358 (2016).

B. Schwalb, M. Michel, B. Zacher, K. Frühauf, C. Demel, A. Tresch, J. Gagneur, P. Cramer: TT-Seq maps the human transient transcriptome. *Science* 352, 1225-1228 (2016).

P. Cramer: A tale of chromatin and transcription in 100 structures. *Cell* 159, 985-994 (2014).

D. Schulz, B. Schwalb, A. Kiesel, C. Baejen, P. Torkler, J. Gagneur, J. Soeding, P. Cramer: Transcriptome surveillance by selective termination of noncoding RNA synthesis. *Cell* 155, 1075-1087 (2013).



Johannes Söding

promovierte 1996 mit einer Arbeit in experimenteller Physik am Max-Planck-Institut für Kernphysik in Heidelberg. Nach zwei Jahren als Postdoktorand an der *École Normale Supérieure* in Paris (Frankreich) arbeitete er drei Jahre als Strategie-management-Berater bei der *Boston Consulting Group*. 2002 begann er seine Karriere in der Bioinformatik als Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen, bevor er 2007 als unabhängiger Gruppenleiter an das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München wechselte. Seit 2014 leitet er am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie die Forschungsgruppe *Quantitative Biologie und Bioinformatik*.

Kontakt

soeding@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/soeding

Quantitative Biologie und Bioinformatik

Seit jeher verändern neue Methoden und Technologien die Naturwissenschaften und bringen sie voran. Dies gilt in besonderer Weise für den Einfluss der sogenannten Hochdurchsatz-Sequenzierung auf die biologische Forschung. Mit diesen Technologien lassen sich innerhalb weniger Tage die Sequenzen von Milliarden DNA- oder RNA-Schnipseln entschlüsseln.

So ist es möglich, in bisher unerreichter Breite und Tiefe etwa die Mechanismen zu untersuchen, mit denen Zellen das Auslesen ihrer Gene – die sogenannte Transkription – steuern, um Proteine genau nach Bedarf herzustellen. Erst mit diesem Wissen können Forscher im Detail verstehen, wie sich eine einzelne befruchtete Zelle zu einem komplexen, vielzelligen Organismus entwickeln kann.

Auch die Medizin profitiert: Wissenschaftler können heute dem Ursprung häufiger Krankheiten nachspüren, indem sie untersuchen, welche genetischen Eigenschaften das Risiko, zu erkranken, beeinflussen und welche Mechanismen dahinterstecken.

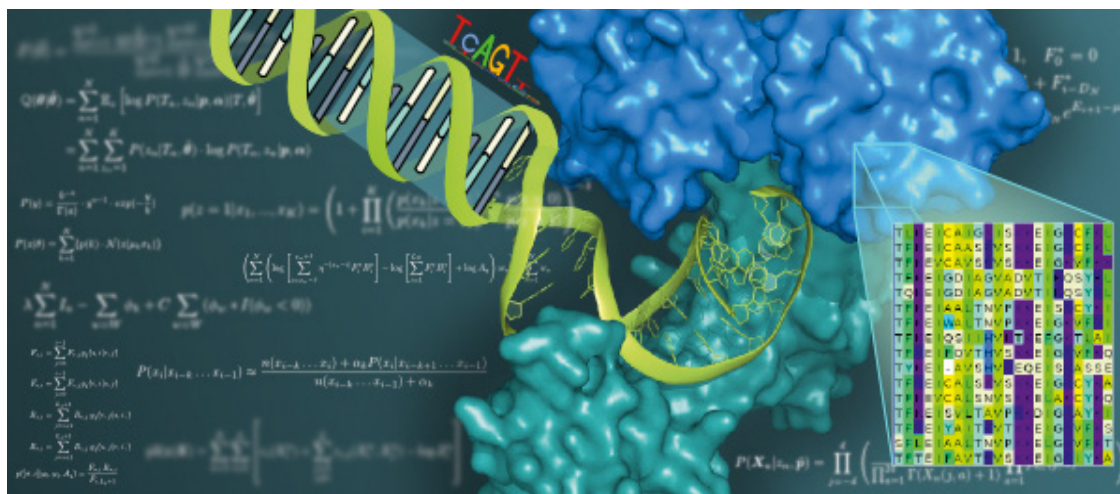
Der schnelle Fortschritt in der Hochdurchsatz-Sequenzierung verändert viele Bereiche der Lebenswissenschaften: In der klassi-

schen Forschung stellen Wissenschaftler Hypothesen auf, die sie anschließend experimentell überprüfen. Mit der neuen Technologie ist stattdessen in bisher unerreichtem Umfang Datenbasierte Forschung möglich, die ohne die Voreingenommenheit einer Hypothese auskommt.

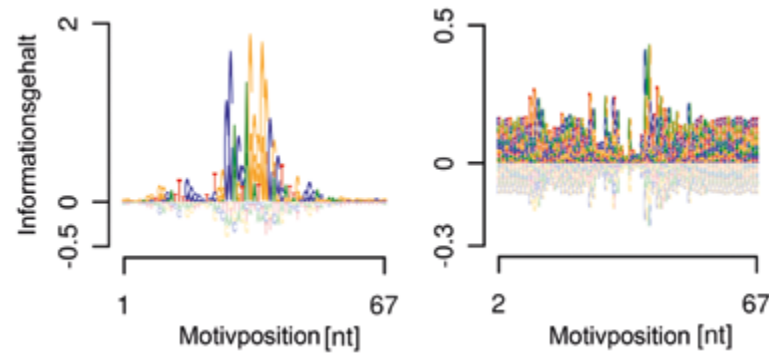
Mit Hochdurchsatz-Sequenzierung die Forschung verändern

Ein Problem von Hochdurchsatz-Methoden ist allerdings, dass die gewonnenen Daten oft ein stärkeres »Hintergrundrauschen« enthalten als konventionelle Methoden. Das erschwert die Auswertung. Unsere Arbeitsgruppe entwickelt daher statistische und bioinformatische Methoden, die präzise und unvoreingenommene Informationen aus Hochdurchsatz-Daten extrahieren können. Unser Ziel ist es, auf diese Weise Daten-basierte Forschungsansätze in der Zell- und Entwicklungsbiologie, Genetik, Mikrobiologie und Systemmedizin zu ermöglichen.

Wir konzentrieren uns auf zwei große Bereiche: Erstens entwickeln wir bioinformatische Methoden, um anhand der Amino-



- ▲ Wir entwickeln statistische und bioinformatische Methoden, um Daten von biologischen Hochdurchsatz-Experimenten zu analysieren, die die Transkriptionsregulation untersuchen. Außerdem erarbeiten wir Methoden, um die Struktur und Funktion von Proteinen anhand ihrer Aminosäuresequenz vorherzusagen.



säuresequenz die räumliche Struktur, Funktion und Evolution von Proteinen vorherzusagen. Mit eigens erarbeiteten statistischen Methoden können wir die immer schneller verfügbaren, riesigen Mengen an Sequenzinformationen nutzen. So wollen wir Lebenswissenschaftlern fortlaufend bessere Werkzeuge zur Verfügung stellen. Unsere Software *HHpred* und *HH-suite* kann anhand der Aminosäuresequenz erkennen, ob Proteine entfernt miteinander verwandt sind. Sie ist hierfür die sensitivste, die es gibt, und wird vielfach verwendet.



▲ Mit dem Werkzeug *HHblits* konnten wir ein Strukturmodell des menschlichen Proteins Pip49 entwerfen. Aufgrund der konservierten Aminosäuren (rot) im sogenannten aktiven Zentrum konnten wir voraussagen, dass es sich bei dem Protein um eine voll funktionsfähige Kalziumion-aktivierte Proteinkinase handelt.

Eine weitere Software, *MMseqs*, identifiziert verwandte Proteine nicht nur mit einer hohen Sensitivität, sondern auch mit extrem hoher Suchgeschwindigkeit, die nötig ist, um in dem aufstrebenden Forschungsfeld der Metagenomik große Datensätze von DNA- und RNA-Sequenzen aus Umwelt-Proben zu analysieren.

Zweitens wollen wir verstehen, wie in bestimmten Genabschnitten die Regulation der Transkription kodiert ist, der wichtigste zelluläre Regulationsschritt. Um diese Abschnitte zu analysieren und regulatorische Sequenzmotive zu entdecken, entwickeln wir bioinformatische Methoden. Außerdem nutzen wir verschiedene Techniken, um Transkriptionsraten vorherzusagen. Wir arbeiten eng mit experimentellen Laboren zusammen, um herauszufinden, wie die verschiedenen Schritte der Transkription molekular reguliert sind.

Netzwerken von Genen auf der Spur

Neuerdings entwickeln wir statistische Methoden, die die Genexpressionsmuster von Hunderten bis zu Tausenden einzelner Zellen nutzen, um regulatorische Netzwerke von Genen abzuleiten. So sollte sich in vor Kurzem noch unvorstellbarer Weise messen und durch mathematische Modelle beschreiben lassen, wie sich die Genexpression einer Zelle in ihrer natürlichen Umgebung im Laufe der Zeit ändert, während sie sich spezialisiert. Dieses neue Feld hat das Potenzial, die Entwicklungsbiologie zu revolutionieren.

Schließlich entwickeln wir statistische Methoden, um vorherzusagen, welche Teile von Transkriptionsnetzwerken zu häufigen Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Parkinson oder Alzheimer führen können, wenn sie falsch reguliert sind. Dazu verknüpfen wir Datensätze von Patienten mit öffentlich verfügbaren, riesigen genomischen Datensätzen.

◀ Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die an bestimmte Motive auf der DNA binden, um die Transkription – also die Abschrift – ihrer Zielgene zu regulieren. Für das Verständnis, wie die zellulären Programme in der DNA kodiert sind, ist die genaue Beschreibung dieser Bindemotive sehr wichtig. Unsere Software *BaMM!motif* kann Bindemotive von Transkriptionsfaktoren aus Hochdurchsatz-Sequenzierdaten genauer lernen, als das mit bisherigen Programmen möglich ist, indem zusätzlich zur Präferenz der vier Nukleotide A, C, G und T an jeder Motivposition (links) auch die Abhängigkeit zwischen benachbarten Nukleotiden (rechts) mitgelernt wird.

M. Hauser, M. Steinegger, J. Söding: MMseqs software suite for fast and deep clustering and searching of large protein sequence sets. *Bioinformatics* 32, 1323-1330 (2016).

M. Siebert, J. Söding: Bayesian Markov models consistently outperform PWMs at predicting regulatory motifs in nucleotide sequences. *Nucleic Acids Res.* 44, 6055-6069 (2016).

A. Meier, J. Söding: Automatic prediction of protein 3D structures by probabilistic multi-template homology modeling. *PLoS Comput. Biol.* 11, e1004343 (2015).

C. Baejen, P. Torkler, S. Gressel, K. Essig, J. Söding*, P. Cramer*: Transcriptome maps of mRNP biogenesis factors define pre-mRNA recognition. *Mol. Cell* 155, 1075-1087 (2014). *Corresponding authors.

H. Hartmann, E.W. Guthöhrlein, M. Siebert, S. Luehr, J. Söding: P-value based regulatory motif discovery using positional weight matrices. *Genome Res.* 23, 181-194 (2013).



Reinhard Lührmann

promovierte 1975 an der Universität Münster in Chemie. Von 1981 bis 1988 leitete er eine Arbeitsgruppe am Otto-Warburg-Laboratorium des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik. 1982 habilitierte er sich an der Freien Universität Berlin in Molekularbiologie und Biochemie. 1988 übernahm er eine Professur für physiologische Chemie und molekulare Biologie an der Universität Marburg. Seit 1999 leitet er am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie die Abteilung *Zelluläre Biochemie*. Reinhard Lührmann erhielt zahlreiche Preise, unter anderem den Max-Planck-Forschungspreis (1990), den Leibniz-Preis (1996), den Feldberg-Preis (2002), den Ernst Jung-Preis für Medizin (2003), den Cozzarelli-Preis (2006) und den *Lifetime Achievement Award* der RNA Society (2014). Er ist Honorarprofessor an der Universität Göttingen.

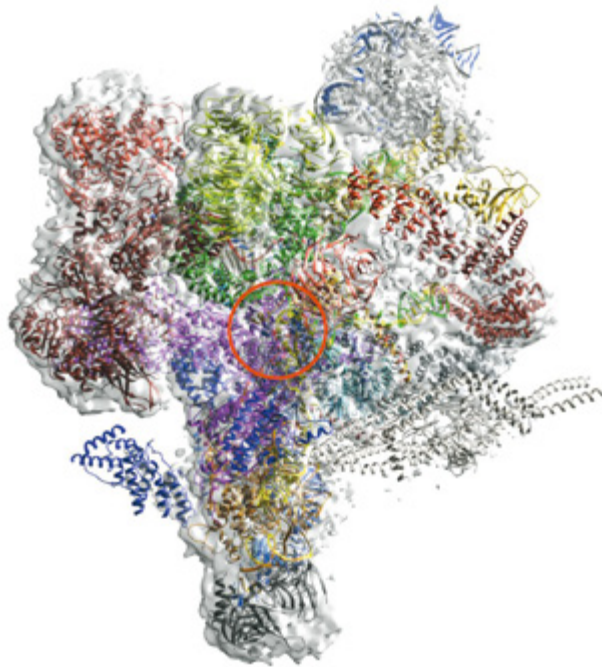
Kontakt

reinhard.luehrmann@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/luehrmann

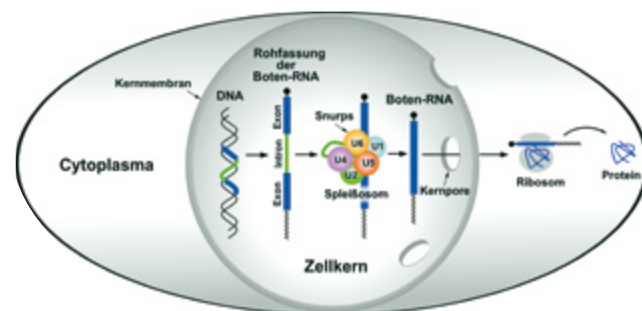
Zelluläre Biochemie

Ob Muskeln, Haut oder Leber – in jedem Gewebe gibt es eine Fülle vielgestaltiger Proteine. Die Baupläne für all diese Proteinmoleküle liegen verschlüsselt im Zellkern in der Erbsubstanz Desoxyribonukleinsäure (DNA) vor.

Um nach diesen Bauplänen Proteine herzustellen, wird ein Gen zunächst in die Rohfassung einer Boten-Ribonukleinsäure (Boten-RNA) umkopiert. Diese Rohfassung lässt sich allerdings nicht sofort für die Proteinproduktion einsetzen. Denn gewöhnlich liegt der Bauplan für ein Protein nicht in einem Stück vor, sondern in mehreren Abschnitten – den Exons. Zwischen diesen Exons liegen Bereiche, die aus der Rohfassung herausgeschnitten werden müssen – die Introns. Erst in diesem Arbeitsgang, dem Spleißen, werden alle benötigten Exons zu einer gebrauchsfertigen Boten-RNA lückenlos miteinander verbunden.



▲ Ein katalytisch aktives Spleißosom hat eine komplexe Raumstruktur. Roter Kreis: Position des katalytischen Zentrums.



▲ Aus der Rohfassung schneiden Spleißosomen eine Boten-RNA zurecht, die dann außerhalb des Zellkerns als Bauplan für die Proteinproduktion dient.

Das erscheint zwar recht kompliziert, hat aber einen Vorteil: Bei Bedarf können unterschiedliche Exons ausgewählt und zu einer Boten-RNA zusammengesetzt werden. Damit liefert ein einzelnes Gen die Baupläne für viele verschiedene Proteine. Dieser als alternatives Spleißen bezeichnete Prozess erklärt, warum der Mensch mit einem recht bescheidenen Sortiment von zirka 25 000 Genen weit mehr als 100 000 unterschiedliche Proteine herstellen kann.

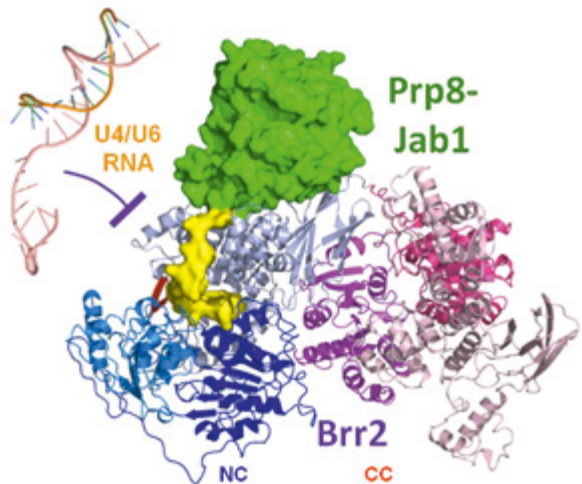
Zuschnitt nach Maß

Um die Rohfassung einer Boten-RNA in ein taugliches Endprodukt zu verwandeln, muss das Spleißen sehr präzise ablaufen. Kein Wunder, dass dies eine komplizierte molekulare Maschinerie bewerkstelligt, das Spleißosom. Es setzt sich aus über 150 Proteinen und fünf kleinen RNA-Molekülen (den snRNAs U1, U2, U4, U5 und U6) zusammen. Viele dieser spleißosomalen Proteine liegen nicht ungeordnet im Zellkern herum, sondern formieren sich in präzise organisierten Verbänden. So lagern sich beispielsweise etwa 50 dieser Proteine mit den snRNAs zu RNA-Protein-Partikeln zusammen. Diese sogenannten snRNPs dienen dem Spleißosom als vorgefertigte Bauteile.

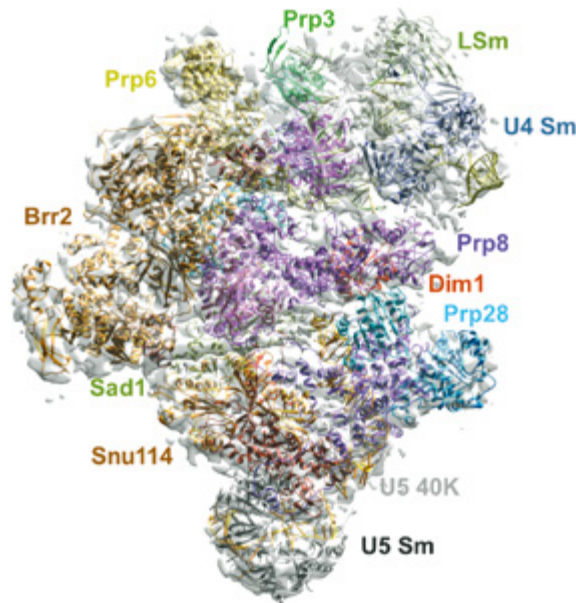
Ein molekularer Schneidetisch

Wie wir heute wissen, wird das Spleißosom bei jedem Spleißvorgang vor Ort neu zusammengebaut. An der Boten-RNA werden dazu nach und nach die snRNPs und weitere Helferproteine rekrutiert. Jedes dieser fünf RNA-Protein-Partikel ist für bestimmte Aufgaben zuständig. So gilt es zum Beispiel, Anfang und Ende eines Introns zu erkennen und einander zu nähern, um die angrenzenden Exons dann beim Spleißen sofort zu verbinden. Die molekularen »Scheren«, die das Intron herausschneiden, werden dabei erst schrittweise aktiviert. Hierbei findet ein reges Kommen und Gehen der snRNAs und Proteine statt, das zeitlich exakt gesteuert wird. Vermutlich gewährleistet diese aufwendige Prozedur eine exakte Schnittführung und damit eine fehlerlose Bauanleitung für das benötigte Protein.

Unser Ziel ist es, diese dramatische strukturelle Dynamik des Spleißosoms »filmartig« festzuhalten. Gleichzeitig wollen wir verstehen, wie die molekularen Scheren des Spleißosoms – sein katalytisches Zentrum – zusammengesetzt sind und möchten diesen Scheren beim Herausschneiden eines Introns zuschauen. Dazu haben wir die Spleißosomen bei verschiedenen Arbeitsschritten angehalten, sie in diesen Zuständen isoliert und ihre Bestandteile analysiert.



▲ Brr2 ist das Schlüsselenzym für die katalytische Aktivierung des Spleißosoms und wird durch die Prp8-Jab1-Domäne reguliert (Röntgen-Kristallstruktur des Brr2-Jab1-Komplexes).



◀ Architektur des humanen U4/U6.U5 tri-snRNP, dem größten vorgeformten Baustein des Spleißosoms (Kryo-EM-Struktur).

Umgekehrt gelingt es uns, Spleißosomen auch wieder aus den isolierten Bestandteilen zu biologisch aktiven Maschinen zusammenzubauen. Indem wir einzelne Teile gezielt entfernen oder verändern, können wir beobachten, wie sich diese Manipulationen auf das Spleißosom auswirken.

Um die Arbeitsweise dieser faszinierenden molekularen Maschine im Detail zu verstehen, verfolgen wir einen interdisziplinären Ansatz. Neben biochemischen und biophysikalischen Methoden benutzen wir vor allem die hochauflösende Elektronenmikroskopie und die Röntgen-Kristallstrukturanalyse. Sie liefern uns dreidimensionale Modelle einzelner snRNPs und vollständiger Spleißosomen und atomare Details der beteiligten Makromoleküle.

Folgeschwere Fehler

Die molekulare Analyse des Spleißosoms, die wir mit unserem interdisziplinären Ansatz verfolgen, wird nicht nur dazu beitragen, Erkenntnisse über die Ursachen molekularer Krankheiten zu liefern, die auf Fehler beim Spleißen der Boten-RNA beruhen. Sie werden auch neue Therapieansätze zur Behandlung solcher Krankheiten ermöglichen. Neuere Schätzungen gehen davon aus, dass mehr als 20 Prozent humaner genetischer Erkrankungen auf Mutationen zurückzuführen sind, die die Funktion von Spleißosomen beeinträchtigen.

D. Agafonov, B. Kastner, O. Dybkov, R.V. Hofele, W. Liu, H. Urlaub, R. Lührmann, H. Stark: Molecular architecture of the human U4/U6.U5 tri-snRNP. *Science* 351, 1416-20 (2016).

R. Rauhut, P. Fabrizio, O. Dybkov, K. Hartmuth, V. Pena, A. Chari, V. Kumar, C.T. Lee, H. Urlaub, B. Kastner, H. Stark, R. Lührmann: Molecular architecture of the *Saccharomyces cerevisiae* activated spliceosome. *Science* 353, 1399-1405 (2016).

S. Mozaffari-Jovin, T. Wandersleben, K.F. Santos, C.L. Will, R. Lührmann, M.C. Wahl: Inhibition of RNA helicase Brr2 by the C-terminal tail of the spliceosomal protein Prp8. *Science* 341, 80-84 (2013).

M.C. Wahl, C.L. Will, R. Lührmann: The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine. *Cell* 136, 701-718 (2009).



Vladimir Pena

studierte von 1995 bis 2000 Biochemie an der Universität Bukarest (Rumänien), wo er bis 2001 als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig war. Danach wechselte er zum *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg und promovierte dort im Jahr 2005. 2006 kam er an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, zunächst als Postdoktorand. Am selben Institut etablierte er 2009 eine Projektgruppe innerhalb der Abteilung *Zelluläre Biochemie*. Seit 2014 führt er diese als unabhängige Forschungsgruppe für *Makromolekulare Kristallografie* weiter.

Kontakt

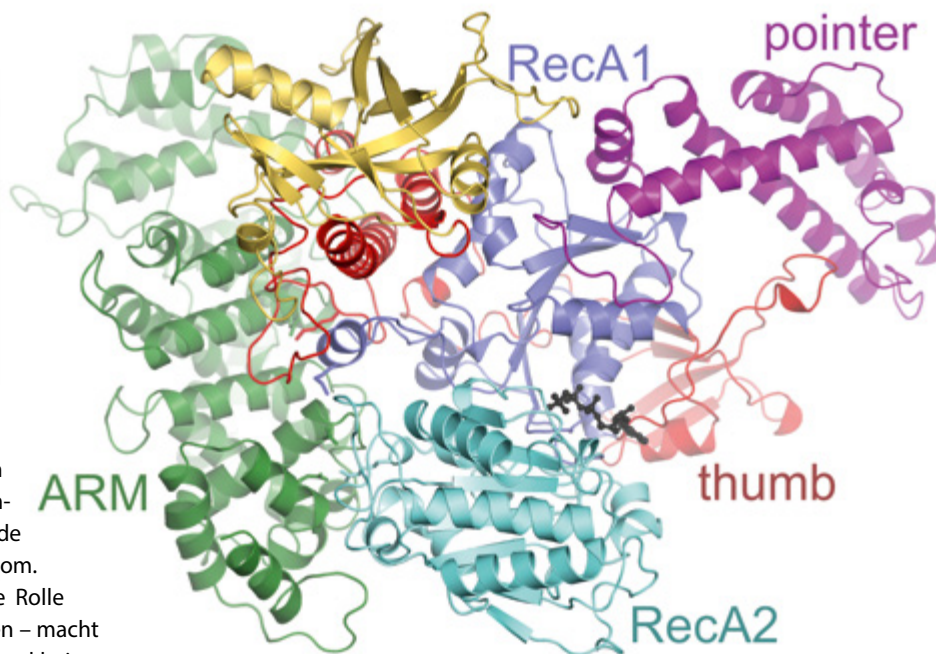
vlad.pena@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/pena

Makromolekulare Kristallografie

Keine unserer Tätigkeiten wäre möglich ohne Enzyme. Als Biokatalysatoren im Körper jedes Lebewesens sorgen sie dafür, dass die unzähligen biochemischen Prozesse in unseren Zellen korrekt ablaufen. Nicht nur Proteine, sondern auch die Nukleinsäuren RNA und DNA können als Enzyme arbeiten. Ein großer Enzymkomplex, in dem RNAs eine entscheidende Aufgabe übernehmen, ist das Spleißosom. Diese Nanomaschine spielt eine wichtige Rolle bei der Proteinproduktion in unseren Zellen – macht sie Fehler bei der Arbeit, können ernste Krankheiten entstehen. Wir verwenden biochemische Methoden, die Röntgenstrukturanalyse und zunehmend auch die Elektronenmikroskopie, um die Funktionsweise des Spleißosoms im molekularen Detail zu verstehen.

Im Spleißosom arbeiten RNA und Proteine zusammen

Proteine werden nach Bauplänen hergestellt, die in den Genen auf unserer Erbsubstanz gespeichert sind. Will die Zelle ein bestimmtes Protein herstellen, fertigt sie von dem entsprechenden Gen zunächst eine Kopie an: die sogenannte Boten-RNA. Bevor diese jedoch für die Produktion des Proteins genutzt werden kann, muss sie einen Reifungsprozess durchlaufen, das Spleißen. Der Bauplan für das Protein liegt nämlich nicht in einem Stück auf der Boten-RNA, sondern in »Exon« genannten Abschnitten, die durch Bereiche ohne Bauplan, sogenannte »Introns«, voneinander getrennt sind. Beim Spleißen schneidet das Spleißosom die



▲ Abbildung 1: Struktur der RNA-Helicase Aquarius.

Introns aus der Boten-RNA heraus und verbindet die Exons miteinander. Aus ein- und derselben Boten-RNA setzt das Spleißosom mal alle, mal nur bestimmte Exons zum endgültigen Bauplan für ein Protein zusammen. So lassen sich mit der Information eines Gens verschiedene Proteine herstellen, indem die Exons unterschiedlich miteinander kombiniert werden – je nachdem, welche Form eines Proteins die Zelle gerade benötigt.

Entsprechend wandlungsfähig muss das Spleißosom sein: Es gilt als das komplexeste bekannte Enzym in unseren Zellen. In ihm arbeiten fünf verschiedene kleine RNA-Moleküle (die sogenannten snRNAs U1, U2, U4, U5 und U6) und rund 150 verschiedene Proteine. Die snRNAs übernehmen die Katalyse der biochemischen Reaktionen, während die Proteine das Spleißosom aufbauen, zusammenhalten und während seiner Arbeit immer wieder blitzschnell umformen. Ziel unserer Forschungsgruppe ist, zu

verstehen, wie diese Veränderungen in der Struktur des Spleißosoms vonstattengehen. Vor allem möchten wir mehr darüber lernen, wie die Zelle diese Veränderungen steuert.

Helicasen steuern das Spleißen

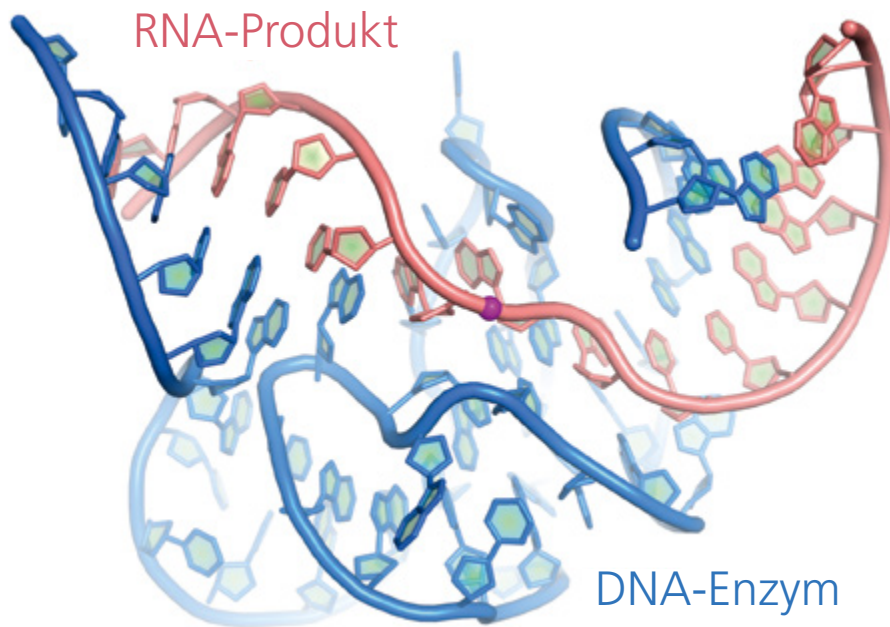
Während das Spleißosom arbeitet, durchläuft es zahlreiche Stadien, in denen seine räumliche Gestalt und seine Zusammensetzung sich ständig verändern. So interagieren die snRNAs beispielsweise in raschem Wechsel mit unterschiedlichen anderen snRNAs und Proteinen. Diese schnellen Abfolgen werden von sogenannten RNA-Helicasen vorangetrieben und kontrolliert.

Wir haben die räumliche Struktur einer menschlichen RNA-Helicase namens Aquarius aufgeklärt (Abbildung 1) und konnten zeigen, dass sie wichtige Kontakte innerhalb des Spleißosoms vermittelt. So hilft Aquarius dabei, Introns korrekt auszuschneiden und Exons richtig zusammenzufügen. Die RNA-Helicase stabilisiert dazu den Intron-Bindekomplex (englisch: *intron-binding complex*) und sorgt auch dafür, dass der Exon-Verbindungs-

komplex (englisch: *exon junction complex*) an der korrekten Position ist. In Zukunft möchten wir im molekularen Detail herausfinden, wie genau Aquarius diese Aufgaben erfüllt.

DNA-Enzyme

Die DNA ist vor allem als Speicher für unsere Erbinformation bekannt, doch vor etwa 20 Jahren wurden DNA-Moleküle entdeckt, die chemische Reaktionen katalysieren können. Noch immer wissen Forscher kaum etwas darüber, wie solche DNA-Enzyme funktionieren. Gemeinsam mit der Gruppe von Claudia Höbartner an der Universität Göttingen ist es uns erstmals gelungen, die räumliche Struktur eines DNA-Enzyms zu ermitteln (Abbildung 2). Künftig wollen wir über weitere DNA-Enzyme herausfinden, wie sie räumlich aufgebaut sind, um mehr über ihre Funktionsweise zu lernen. Wir möchten auch selbst DNA-Enzyme als Werkzeuge für die Wissenschaft herstellen, die eines Tages sogar für die Medizin nützlich sein könnten.



◀ Abbildung 2: Struktur eines DNA-Enzyms (9DB1), das die Verschmelzung zweier RNA-Stränge katalysiert.

C. Cretu, J. Schmitzová, A. Ponce-Salvatierra, O. Dybkov, E.I. De Laurentiis, K. Sharma, C.L. Will, H. Urlaub, R. Lührmann, V. Pena: Molecular architecture of SF3b and structural consequences of its cancer-related mutations. *Mol. Cell* 64, 307-319 (2016).

I. De, J. Schmitzová, V. Pena: The organization and contribution of helicases to RNA splicing. *WIREs RNA* 7, 259-274 (2016).

A. Ponce-Salvatierra, K. Wawrzyniak-Turek, U. Steuerwald, C. Höbartner, V. Pena: Crystal structure of a DNA catalyst. *Nature* 529, 231-234 (2016).

I. De, S. Bessonov, R. Hofele, K. dos Santos, C.L. Will, H. Urlaub, R. Lührmann, V. Pena: The RNA helicase Aquarius exhibits structural adaptations mediating its recruitment to spliceosomes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22, 138-144 (2015).

J. Schmitzová, V. Pena: Emerging views about the molecular structure of the spliceosomal catalytic centre. *RNA Biol.* 9, 1311-1318 (2012).

J. Schmitzová, N. Rasche, O. Dybkov, K. Kramer, P. Fabrizio, H. Urlaub, R. Lührmann, V. Pena: Crystal structure of Cwc2 reveals a novel architecture of a multipartite RNA-binding protein. *EMBO J.* 31, 2222-2234 (2012).



Marina V. Rodnina

studierte Biologie in Kiev (Ukraine) und erhielt 1989 dort ihren Dokortitel. Danach bekam sie ein Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung und ging an die Universität Witten/Herdecke. Dort war sie von 1992 bis 1998 als wissenschaftliche Mitarbeiterin tätig. Nach ihrer Habilitation im Jahr 1998 wurde sie an derselben Universität zur Professorin berufen. Von 2002 bis 2009 hatte sie den Lehrstuhl für Physikalische Biochemie inne. Sie ist seit 2008 Direktorin der Abteilung *Physikalische Biochemie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Seit 2004 ist Marina V. Rodnina gewähltes Mitglied der *European Molecular Biology Organization* (EMBO) und gehört seit 2008 der Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften an.

Kontakt

rodnina@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/rodnina

Physikalische Biochemie

In der Zelle geschieht nichts ohne Proteine: Sie geben der Zelle ihre Form, treiben biochemische Reaktionen voran und sorgen für den Stofftransport und die Kommunikation. Proteine werden in allen Zellen durch Ribosomen produziert. Die Ribosomen interpretieren die in unseren Genen gespeicherten Informationen, um funktionstüchtige Proteine aus deren Bausteinen, den Aminosäuren, zusammenzusetzen. Dieser Prozess nennt sich Translation. Er verbraucht einen großen Teil der Energie und der Rohstoffe der Zelle. Das Wohlergehen der Zellen hängt davon ab, wie viele Ribosomen sie haben und wie gut diese funktionieren. Fehler in der Translation können zu einer Vielzahl von Krankheiten führen, so zum Beispiel zu Krebs, neurologischen, immunologischen oder Stoffwechselkrankheiten. Andererseits können Medikamente, die die Ribosomen beeinflussen, benutzt werden, um Krankheits-erreger wie Viren und Bakterien unschädlich zu machen.

Mit den Arbeiten in unserem Labor möchten wir verstehen, wie Ribosomen funktionieren und wie die Translation in gesunden und kranken Zellen reguliert wird. Dazu nutzen wir eine Vielzahl von Methoden, darunter biophysikalische Techniken wie die Fluoreszenzspektroskopie und schnelle Kinetik sowie biochemische und genetische Ansätze. So möchten wir die Mechanismen verstehen, mit denen diese evolutionär sehr alte molekulare Maschine arbeitet.

Präzisionsarbeit

Von den Hunderten Aminosäuren, die zu einem Protein verbunden werden, kann jede einzelne sehr wichtig sein – ein einziger falscher Baustein kann das Protein funktionslos machen. Funktionslose Proteine können die Zelle schädigen und erhöhen



▲ Marina Rodnina, Christina Maracci und Wolf Holtkamp (von links).

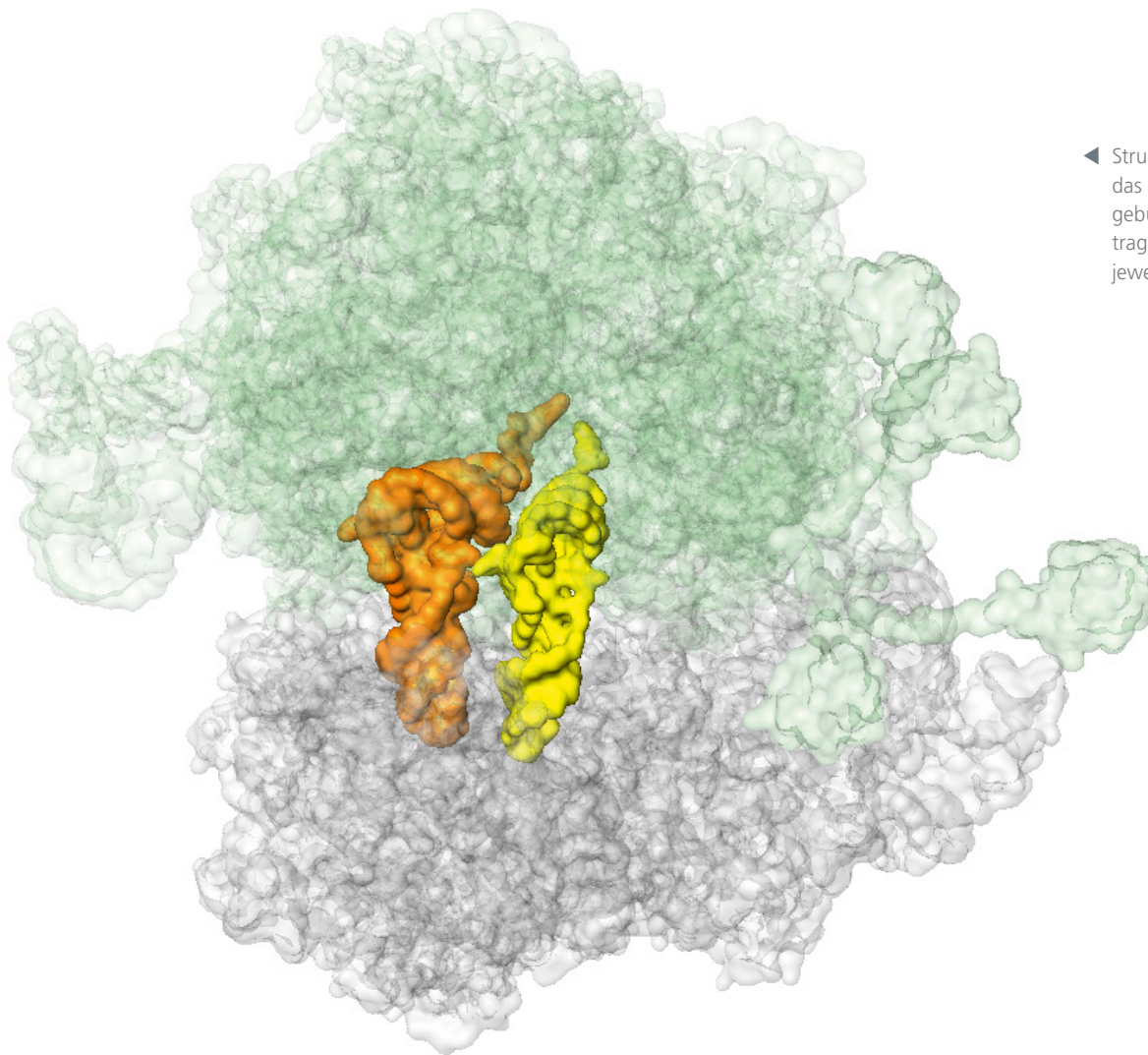
den Energieaufwand für Qualitätskontrolle und Abbau der Proteine. Wir möchten herausfinden, wie oft Ribosomen Fehler machen, wie sie die Fehlerrate gering halten und wie sie mit anderen Maschinen der Zelle zusammenarbeiten, um falsch produzierte Proteine abzubauen.

Programmierte »Fehler«

Manchmal macht das Ribosom absichtlich Fehler. Solche programmierten Fehler können zu mehr Vielfalt in der Zelle führen, da das Ribosom so mit der Information desselben Gens unterschiedliche Proteine herstellen kann. Das Ribosom kann die Information sogar uminterpretieren, um spezielle Aminosäuren – etwa Selenocystein – einzubauen, die nicht zu den 20 Standard-Aminosäuren gehören. Doch welche Mechanismen erlauben solche Ausnahmen von der Regel? Wenn wir das ergründen, hoffen wir zugleich, besser zu verstehen, wie Fehler normalerweise vermieden werden. Eines Tages kann dieses Wissen möglicherweise in der Medizin und der Biotechnologie angewendet werden, etwa um »Designer-Proteine« herzustellen.

Modell für molekulare Maschinen

Während das Ribosom nach und nach ein Protein zusammensetzt, bewegt es sich entlang der Boten-RNA (englisch: *messenger RNA*, mRNA). Wir möchten herausfinden, wie das Ribosom thermische und chemische Energie in gerichtete Bewegung umwandelt. Wie tragen die einzelnen Teile des Ribosoms dazu bei, diese Bewegung zu koordinieren? Jedes Mal, wenn das Ribosom auf der mRNA voranschreitet, bewegt es sich um genau ein Codon – die Einheit der mRNA, die dem Ribosom sagt, welche Amino-



◀ Strukturmodell eines bakteriellen Ribosoms, das ein Protein herstellt. Die zwei am Ribosom gebundenen Transfer-RNAs (gelb und orange) tragen die wachsende Proteinkette und liefern die jeweils benötigte Aminosäure (nicht gezeigt).

säure es in das Protein einbauen muss. Wie kann das Ribosom seine »Schrittlänge« so genau steuern? Die Antworten auf diese Fragen werden uns ein tieferes Verständnis darüber verschaffen, wie molekulare Motoren arbeiten und wie lebende Zellen Energie nutzen.

Proteine sind im Prinzip eine Kette aus Aminosäuren – doch in ihrer aktiven Form sind sie keineswegs linear. Um ihre Funktionen in der Zelle zu erfüllen, müssen sich Proteine in komplexe,

genau definierte dreidimensionale Formen falten. Der Vorgang des Faltens beginnt bereits, wenn das Protein am Ribosom zusammengesetzt wird. Das Ribosom kann dem entstehenden Protein helfen, seine räumliche Gestalt einzunehmen. Wir wollen mehr darüber lernen, wie genau das Ribosom dem Protein dabei assistiert. Gelingt das korrekte Falten nämlich nicht, können ernsthafte Krankheiten die Folge sein. Ein besseres Verständnis davon, wie das Reifen des Proteins am Ribosom kontrolliert wird, kann uns helfen, solchen Krankheiten vorzubeugen.

W. Holtkamp, G. Kokic, M. Jäger, J. Mittelstaet, A.A. Komar, M.V. Rodnina: Co-translational protein folding on the ribosome monitored in real time. *Science* 350, 1104-1107 (2015).

N. Caliskan, V.I. Katunin, R. Belardinelli, F. Peske, M.V. Rodnina: Programmed -1 frameshifting by kinetic partitioning during impeded translocation. *Cell* 157, 1619-1631 (2014).

L.K. Doerfel, I. Wohlgemuth, C. Kothe, F. Peske, H. Urlaub, M.V. Rodnina: EF-P is essential for rapid synthesis of proteins containing consecutive proline residues. *Science* 339, 85-88 (2013).

S. Kuhlkoetter, W. Wintermeyer, M.V. Rodnina: Different substrate-dependent transition states in the active site of the ribosome. *Nature* 476, 351-354 (2011).



Wolfgang Wintermeyer

promovierte in Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach der Habilitation im Jahr 1979 arbeitete er in München mit einem Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft am *Karolinska Institutet* in Stockholm (Schweden) und am *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Cambridge (USA). Von 1987 bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2009 hatte er den Lehrstuhl für Molekularbiologie an der privaten Universität Witten/Herdecke inne. Von 1991 bis 2007 war er dort Dekan der Fakultät für Biowissenschaften. Seit 2009 ist er Max-Planck-Fellow und Leiter der Forschungsgruppe *Ribosomendynamik* in der Abteilung *Physikalische Biochemie*.

Kontakt

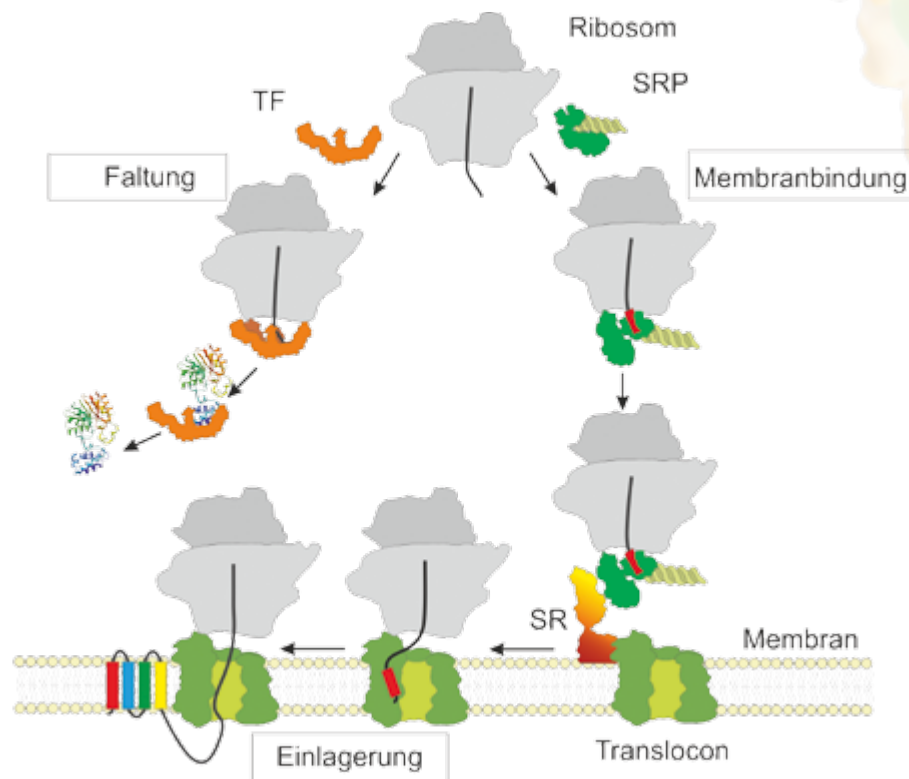
wolfgang.wintermeyer@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/wintermeyer

Ribosomendynamik

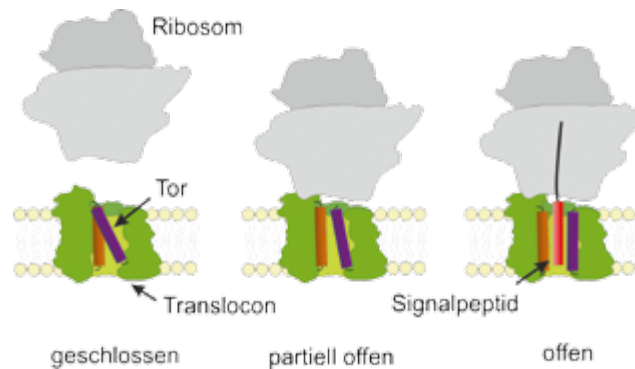
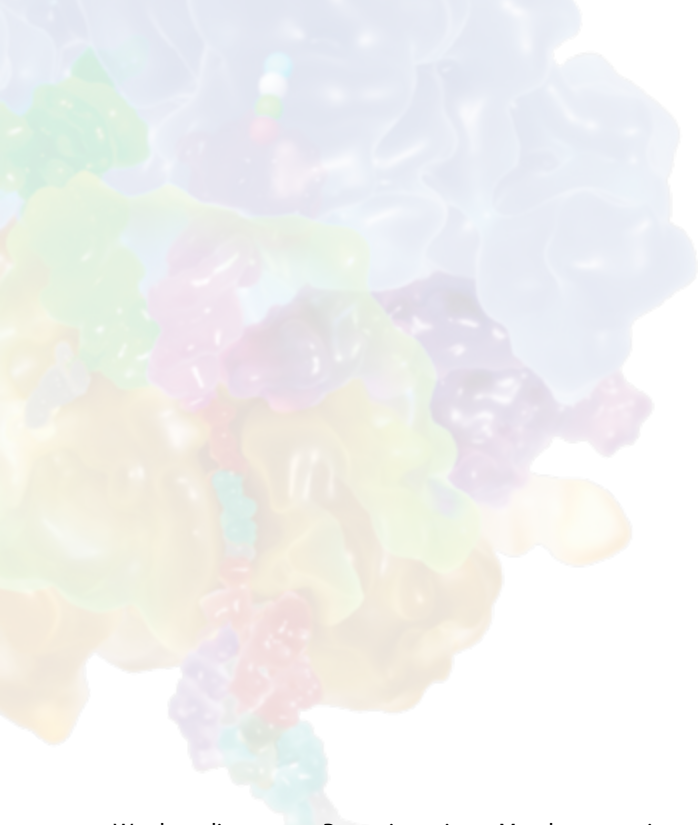
Alle lebenden Zellen sind von einer Membran umhüllt, die das Zellinnere von der Außenwelt abgrenzt. Sie besteht aus einer Doppelschicht von Lipiden (fettähnliche Moleküle), in die zahlreiche Proteine eingelagert sind, die ganz bestimmte Funktionen erfüllen. Einige arbeiten beispielsweise als Rezeptoren für die Aufnahme von Signalen aus der Umgebung der Zelle. Andere dienen als Schleusen, die nur bestimmte Stoffe passieren lassen. Insgesamt sind etwa ein Drittel aller Proteine der Zelle Membranproteine. Wie werden solche Proteine in die Zellmembran eingefügt?

Einbau von Proteinen in die Zellmembran

Zumeist erfolgt ihr Einbau in die Zellmembran bereits während das Protein am Ribosom aus Aminosäuren zusammengesetzt wird. Ribosomen, die Membranproteine zusammenbauen, müssen daher zur Zellmembran dirigiert werden. Doch wie wird ein Membranprotein erkannt und wie wird das am Zusammenbau beteiligte Ribosom rekrutiert? Die Steuerung dieses komplexen Vorgangs untersuchen wir in Bakterienzellen.



▲ Abbildung 1: Wechselwirkung von Proteinbiogenese-Faktoren mit der wachsenden Peptidkette am Ribosom. Die vom SRP erkannte Signalsequenz ist rot hervorgehoben.



◀ **Abbildung 2:** Laterale Öffnung des Translocons induziert durch Bindung von Ribosom und Signalpeptid.

Werden die ersten Bausteine eines Membranproteins am Ribosom zusammengefügt, erhält dieses Protein bereits ein ganz spezielles Etikett, meist am Anfang der Aminosäurekette. Dieses Etikett, die Signalsequenz, wird von einem Ribonukleinsäure-Protein-Komplex erkannt, dem Signalerkennungspartikel (SRP). Es dirigiert das wachsende Protein mitsamt dem Ribosom an die Zellmembran (Abbildung 1). Wechselwirkungen des Ribosoms mit SRP und Helferproteinen – darunter der SRP-Rezeptor (SR) – führen schließlich dazu, dass das entstehende Protein während der weiteren Synthese in die Membran integriert wird. Dabei spielt ein Proteinkomplex in der Membran, das Translocon, eine wesentliche Rolle. Das Translocon bildet eine verschließbare Pore in der Zellmembran, durch die das neu entstehende Membranprotein in die Membran übertreten kann. Die molekularen Vorgänge bei diesem Prozess sind ein Schwerpunkt unserer Forschung. So konnten wir mit einer speziellen Fluoreszenztechnik (dem fotoinduzierten Elektronen-Transfer, englisch: *Photo-induced Electron Transfer, PET*) zeigen, dass das Translocon sich seitlich zur Membran hin öffnet, sobald ein Ribosom, das ge-

rade ein Membranprotein herstellt, mithilfe von SRP und SR an ein Translocon angedockt hat (Abbildung 2). Wie aufeinanderfolgende Strukturelemente von Membranproteinen sukzessive in die Membran eingelagert werden und welche Veränderungen der Topologie dabei erfolgen, untersuchen wir auch mithilfe der Einzelmolekül-Fluoreszenzanalyse.

Konkurrenz um wachsende Proteinkette am Ribosom

Neben SRP, das neu entstehende Membranproteine am Ribosom erkennt und zur Membran dirigiert, gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, die an neu entstehende Proteine binden (Abbildung 1). Zu diesen Proteinbiogenese-Faktoren gehört zum Beispiel der Triggerfaktor (TF), der für die korrekte räumliche Faltung neu hergestellter Proteine sorgt. Wir konnten bereits zeigen, dass einige dieser Faktoren (zum Beispiel SRP und TF) gleichzeitig an einem Ribosom gebunden sein können und sich gegenseitig in ihrer Funktion beeinflussen. Ihre Wechselwirkung untersuchen wir unter anderem mit den oben genannten biophysikalischen Methoden.

N.A. Lakomek, A. Draycheva, T. Bornemann, W. Wintermeyer: Electrostatics and intrinsic disorder drive translocon binding of the SRP receptor FtsY. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 9544-9547 (2016).

T. Bornemann, W. Holtkamp, W. Wintermeyer: Interplay between trigger factor and other protein biogenesis factors on the ribosome. *Nat. Commun.* 5, 4180 (2014).

Y. Ge, A. Draycheva, T. Bornemann, M.V. Rodnina, W. Wintermeyer: Lateral opening of the bacterial translocon on ribosome binding and signal peptide insertion. *Nat. Commun.* 5, 5263 (2014).

W. Holtkamp, S. Lee, T. Bornemann, T. Senyushkina, M.V. Rodnina, W. Wintermeyer: Dynamic switch of SRP from scanning to targeting. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 19, 1332-1337 (2012).

T. Bornemann, J. Jöckel, M.V. Rodnina, W. Wintermeyer: Signal sequence-independent membrane targeting of ribosomes containing short nascent peptides within the exit tunnel. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15, 494-499 (2008).



Holger Stark

studierte Biochemie und promovierte 1997 am Fritz-Haber-Institut in Berlin. Anschließend forschte er am Imperial College in London (Großbritannien) und von 1998 bis 1999 an der Universität Marburg. Im Jahr 2000 wechselte er als Gruppenleiter an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Seit 2015 leitet er dort als Direktor die Abteilung *Strukturelle Dynamik*. Seit 2007 ist er außerdem Professor für Molekulare Kryo-Elektronenmikroskopie an der Universität Göttingen. Für seine Forschung erhielt Holger Stark zahlreiche Auszeichnungen, unter anderem die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft (1997), den Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Elektronenmikroskopie (1998), den BioFuture-Preis (2005) und den Ernst-Ruska-Preis (2013).

Kontakt

holger.stark@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/stark

Strukturelle Dynamik

Zellen halten ihren Stoffwechsel mit molekularen Maschinen in Gang. Diese sind oft sehr komplexe Gebilde, sogenannte Makromoleküle, zusammengesetzt aus einer Vielzahl verschiedener Komponenten. Um diese Maschinen im Nanokosmos der Zelle direkt in »Aktion« zu beobachten, müssen Wissenschaftler allerdings einigen Aufwand betreiben.

Momentaufnahmen in Schockstarre

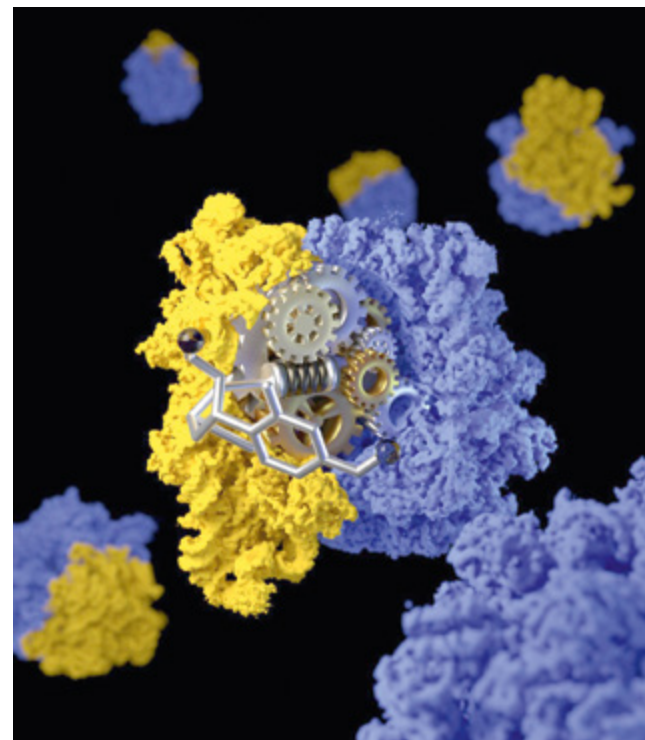
In unserer Gruppe untersuchen wir dynamische Makromoleküle unter Einsatz der Kryo-Elektronenmikroskopie in schockgefrorenem Zustand. Das mag paradox klingen, doch durch blitzartiges Einfrieren lässt sich die molekulare Maschinerie während ganz unterschiedlicher Arbeitsschritte stoppen. Das Elektronenmikroskop liefert uns mit diesen Proben eine ganze Serie von Aufnahmen eines Makromoleküls aus verschiedenen Blickwinkeln und zu verschiedenen Zeitpunkten. Aus diesen Einzelbildern setzen wir mithilfe spezieller Computerprogramme schließlich die räumliche Struktur zusammen. Diese zeigt uns, wie die molekulare Maschine aussieht und wie sie sich bei der Arbeit verändert – und das in 3D.

Wir wenden diese Technik auf eine Vielzahl unterschiedlicher molekularer Maschinen an, die an wichtigen Schaltstellen der zellulären Informationsverarbeitung sitzen. Diese Maschinen bestehen häufig nicht allein aus Proteinen, sondern sie sind oft komplexe Verbünde aus Proteinen und Nukleinsäuren.

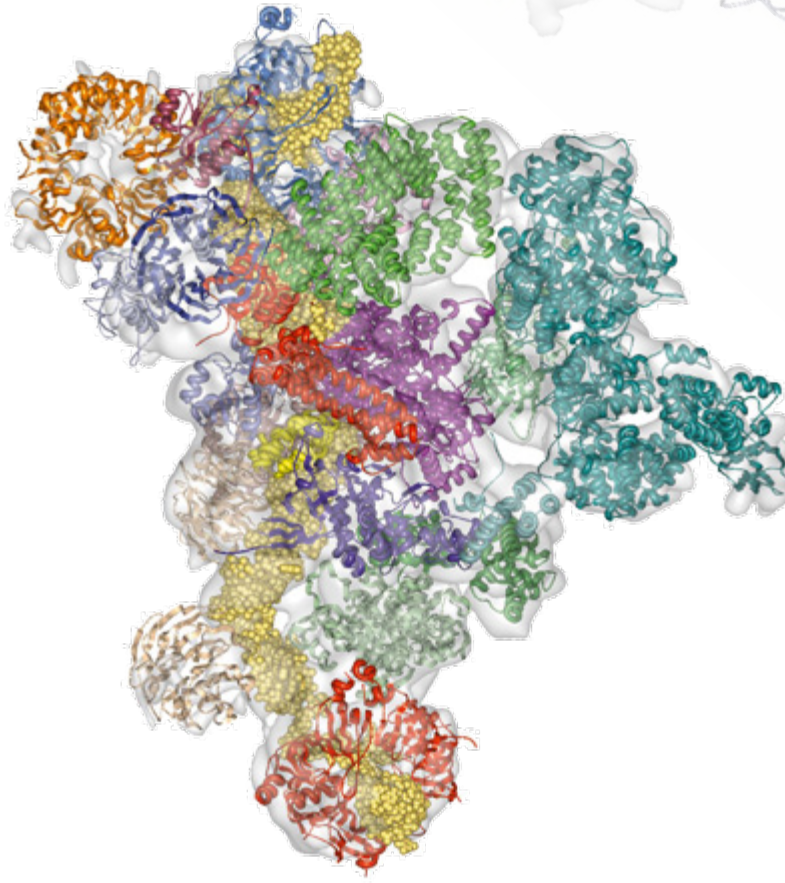
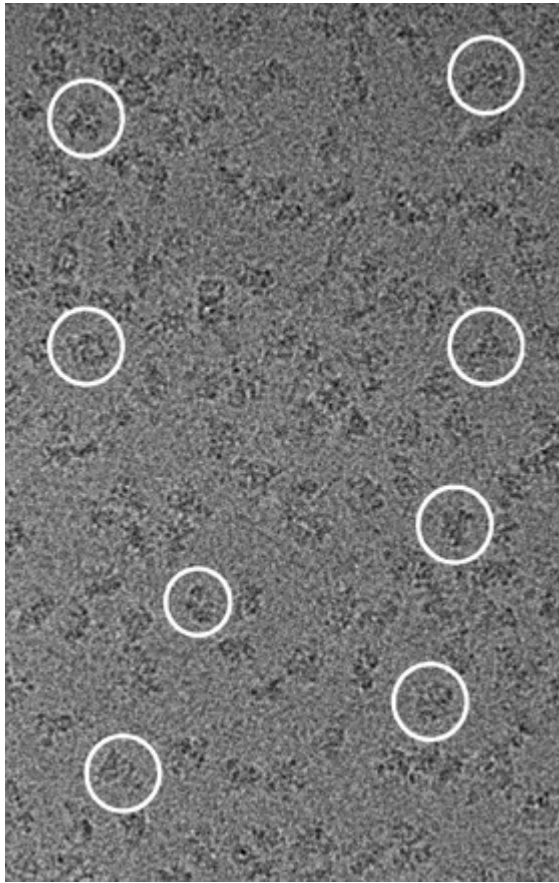
Zum Beispiel untersuchen wir, wie die Proteinfabrik der Zelle – das Ribosom – nach Anleitung der Gene Proteine herstellt. Derzeit arbeiten wir auch mit Spleißosomen. Sie treten in Aktion, nachdem die genetischen Baupläne für Proteine in die Rohfassung einer Boten-RNA kopiert wurden. Spleißosomen schneiden die nicht benötigten Teile aus der Boten-RNA heraus und bringen so die Baupläne in eine lesbare Form. Daneben erforschen wir einen lebenswichtigen Proteinkomplex, der bei der Zellteilung eine zentrale Rolle spielt: den sogenannten Anaphase-einleitenden Kom-

plex. Er sorgt dafür, dass die Erbinformation korrekt auf die beiden Tochterzellen verteilt wird.

Dank der Kryo-Elektronenmikroskopie können wir nicht nur die räumliche Struktur bei sehr hoher Auflösung bestimmen, sondern auch die Bewegungen solch unterschiedlicher molekularer Maschinen direkt »während ihrer Arbeit« beobachten – und lernen so, ihre Funktion im Detail zu verstehen.



▲ Das Ribosom schematisch als Nanomaschine »bei der Arbeit«.



D.E. Agafonov, B. Kastner, O. Dybkov, R.V. Hofele, W.T. Liu, H. Urlaub, R. Luhrmann, H. Stark: Molecular architecture of the human U4/U6.U5 tri-snRNP. *Science* 351, 1416-1420 (2016).

N.G. Brown, R. VanderLinden, E.R. Watson, F. Weissmann, A. Ordureau, K.P. Wu, W. Zhang, S. Yu, P.Y. Mercredi, J.S. Harrison, I.F. Davidson, R. Qiao, Y. Lu, P. Dube, M.R. Brunner, C.R. Grace, D.J. Miller, D. Haselbach, M.A. Jarvis, M. Yamaguchi, D. Yanishevski, G. Petzold, S.S. Sidhu, B. Kuhlman, M.W. Kirschner, J.W. Harper, J.M. Peters, H. Stark, B.A. Schulman: Dual RING E3 architectures regulate multiubiquitination and ubiquitin chain elongation by APC/C. *Cell* 165, 1440-1453 (2016).

A. Chari, D. Haselbach, J.M. Kirves, J. Ohmer, E. Paknia, N. Fischer, O. Ganichkin, V. Moller, J.J. Frye, G. Petzold, M. Jarvis, M. Tietzel, C. Grimm, J.M. Peters, B.A. Schulman, K. Tittmann, J. Markl, U. Fischer, H. Stark: ProteoPlex: stability optimization of macromolecular complexes by sparse-matrix screening of chemical space. *Nat. Methods* 12, 859-865 (2015).

N. Fischer, P. Neumann, A.L. Konevega, L.V. Bock, R. Ficner, M.V. Rodnina, H. Stark: Structure of the *E. coli* ribosome-EF-Tu complex at <3 Å resolution by Cs-corrected cryo-EM. *Nature* 520, 567-570 (2015).

▲ Tri-snRNP. Links: Elektronenmikroskopische Bilder des U4/U6.U5 tri-snRNP-Komplexes. Rechts: Die daraus berechnete dreidimensionale Struktur des größten Bausteins des Spleißosoms.



Kommunikation und Logistik

Wie Zellen Signale weiterleiten und Fracht verteilen



Einen Ball fangen, eine Gefahr rechtzeitig erkennen, sich an etwas erinnern oder eine Rechenaufgabe lösen – scheinbar mühelos speichert unser Nervensystem von frühester Kindheit an Erfahrungen, steuert komplizierte Bewegungsabläufe und erschafft unser Bewusstsein. Schätzungsweise 100 Milliarden Nervenzellen umfasst das Nervensystem des Menschen. Und die einzelnen Nervenzellen können jeweils mit Tausenden von Nachbarn Kontakt aufnehmen. Aus kleinen Membranbläschen, den Vesikeln, werden dabei spezielle Botenstoffe freigesetzt, die das Verhalten bestimmter Nachbarzellen beeinflussen. Was genau sich dabei auf molekularer Ebene abspielt, untersuchen mehrere Arbeitsgruppen am Institut. Ihr Ziel ist es, die molekularen Prozesse aufzuklären, die Nervenzellen ihre Fähigkeit verleihen, Informationen zu sammeln und zu verarbeiten – bis hin zu komplexen Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis.

Auch innerhalb jeder einzelnen Zelle muss die Kommunikation einwandfrei funktionieren. Ebenfalls muss die zelluläre Logistik gut organisiert sein. Wissenschaftler am Institut erforschen, wie Zellen ihr Inneres strukturieren, wie Moleküle in den Zellkern hinein und aus ihm heraus gelangen und wie Zellen Proteine über Membranen transportieren.



Reinhard Jahn

studierte Biologie und Chemie und promovierte 1981 an der Universität Göttingen. Von 1983 bis 1986 war er an der *Rockefeller University* in New York (USA) tätig. Von dort wechselte er zunächst an das Max-Planck-Institut für Psychiatrie (heute: Neurobiologie) in München und nachfolgend als Professor an die *Yale University* in New Haven (USA). Seit 1997 leitet er die Abteilung *Neurobiologie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und ist zugleich Honorarprofessor an der Universität Göttingen. Reinhard Jahn hat zahlreiche Auszeichnungen erhalten, unter anderem den Leibniz-Preis (2000), den Ernst Jung-Preis für Medizin (2006), den *Sir Bernhard Katz Award* (2008), den Heinrich-Wieland-Preis (2014) und den Balzan-Preis (2016). Er ist Mitglied mehrerer Akademien, darunter der *National Academy of Sciences* der USA.

Kontakt

rjahn@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/jahn

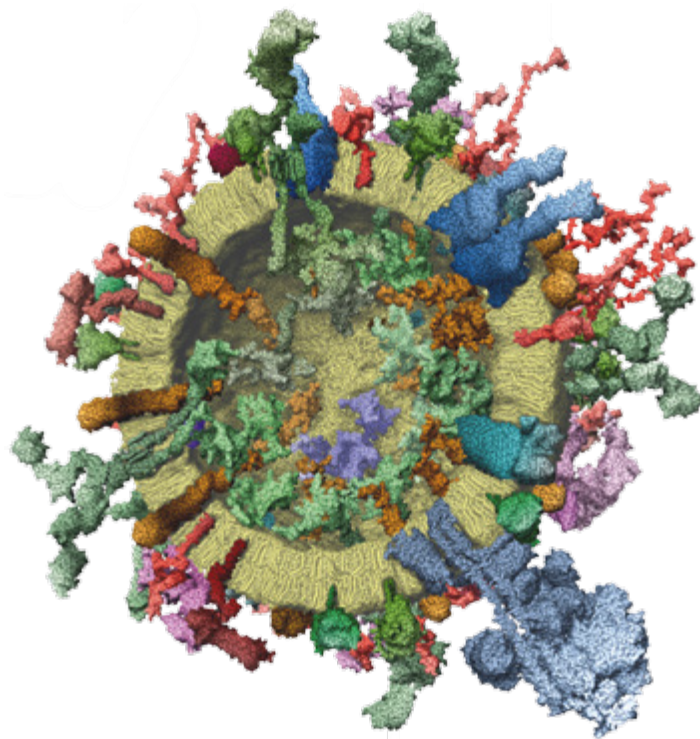
Neurobiologie

Nervenzellen sind Spezialisten für Kommunikation. Sie nehmen Signale auf, verarbeiten diese und geben sie weiter, an Muskelzellen zum Beispiel oder an benachbarte Nervenzellen. Gewöhnlich werden diese Signale über spezielle Botenstoffe, sogenannte Neurotransmitter, vermittelt. Portionsweise verpackt in kleine Membranbläschen – die synaptischen Vesikel – liegen die Botenstoffe im Inneren der Nervenzellen bereit. Wenn elektrische Signale anzeigen, dass eine Botschaft übermittelt werden soll, verschmelzen einige synaptische Vesikel mit der Zellmembran und entleeren ihren Inhalt nach außen.

Kontaktfreudige SNAREs

Synaptische Vesikel enthalten faszinierende Proteine, die alle Aufgaben der Vesikel erledigen. Einige von ihnen beispielsweise fungieren als Transporter und pumpen Neurotransmitter ins Vesikel. Dazu nutzen sie einen Ionen- oder genauer Protonen-Gradienten. Wir möchten verstehen, wie es diese Transporter schaffen, ein Vesikel innerhalb von Sekunden mit großen Mengen von Neurotransmittern zu beladen.

Eine zweite wichtige Aufgabe synaptischer Vesikel besteht darin, schnell mit der Plasmamembran zu verschmelzen, wenn ein elektrisches Signal in der Synapse eintrifft. Hierbei spielen spezielle Proteine – die sogenannten SNAREs – eine wichtige Rolle. Gemeinsam mit anderen Forschergruppen wollten wir herausfinden, wie die SNAREs zusammenarbeiten, um Membranen zu fusionieren und wie sie durch Signale aktiviert werden. Inzwischen wissen wir bereits recht genau, wie dieser Prozess abläuft: Wenn passende SNAREs miteinander in Kontakt treten und sich ineinander verhaken, verändern sie ihre Form. Anscheinend üben sie dabei eine solche Zugkraft aus, dass die Membranen, in denen sie verankert sind, einander extrem nahekommen und schließlich verschmelzen. Diesen Prozess, der von zahlreichen anderen



▲ Modell eines aufgeschnittenen synaptischen Vesikels mit der ringförmigen Vesikelmembran, in die verschiedene Proteine eingebettet sind. Der Botenstoff ist nicht abgebildet.

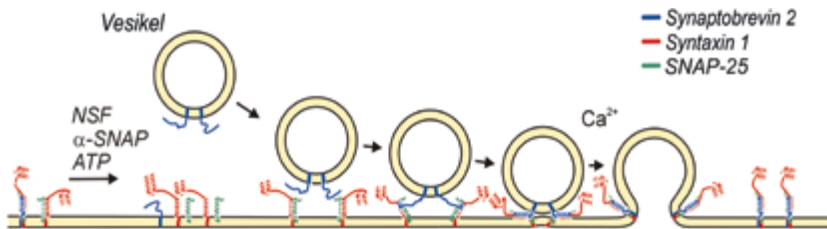
Proteinen kontrolliert wird, können wir im Reagenzglas nachstellen. In einem unserer Forschungsschwerpunkte nehmen wir die vielfältigen Faktoren, auf die es dabei ankommt, einzeln genauer unter die Lupe.

Pathogene Bakterien bedienen sich der SNAREs

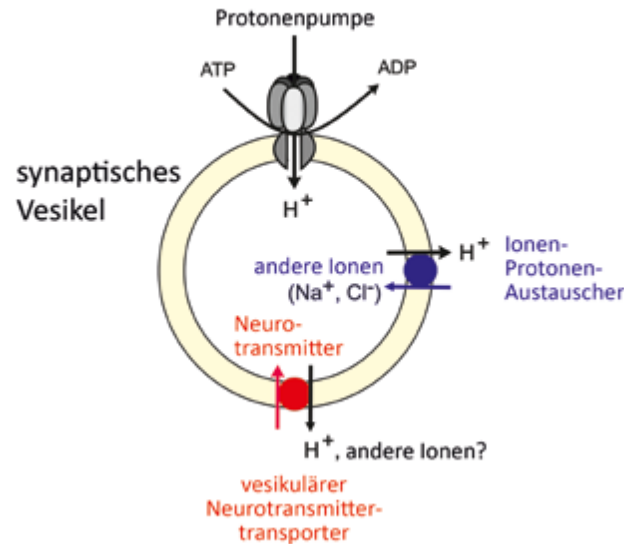
SNAREs werden aber nicht nur dann gebraucht, wenn sich synaptische Vesikel entleeren. Sie beteiligen sich auch bei den vielfältigen Membranfusionen, die im Inneren einer jeden Zelle unseres Körpers ablaufen. Unabhängig davon, was biologische Membranen umschließen – ob ein Kompartiment oder die gesamte Zelle – haben sie eines gemeinsam: Biologische Membranen werden

ständig umgebaut. Dabei schnüren sie kleine Bläschen ab, die sich dann in ein anderes Membransystem einfügen. Derzeit untersuchen wir, wie die SNAREs in unterschiedlichen Membranen gesteuert werden. Schließlich sollen benachbarte Strukturen nicht wahllos fusionieren. Nervenzellen zum Beispiel sollen ihre Botenstoffe nur dann ausschütten, wenn sie eine Nachricht zu übermitteln haben. Interessanterweise werden einige SNAREs von pathogenen Bakterien gekapert. Die Erreger der Legionärskrankheit beispielsweise werden von Zellen aufgenommen und in Vesikel verpackt, die dann von den Bakterien umfunktioniert werden. Diese Vesikel werden durch Verschmelzung mit zelleigenen Vesikeln größer, sodass die Erreger Platz bekommen, sich in ihnen zu vermehren.

Wir möchten herausfinden, was allen Membranfusionen gemeinsam ist und was sie voneinander unterscheidet.



▲ Wenn Membranen miteinander verschmelzen, sind spezielle Proteine im Spiel: die SNAREs (blau, rot und grün).



◀ Die Aufnahme von Botenstoffen wird durch einen Protonengradienten getrieben. Die Neurotransmitter-Transporter nutzen diesen Gradienten, um die Vesikel mit Transmitter zu beladen.

Projektgruppe von Hans Dieter Schmitt

Die Gruppe von Hans Dieter Schmitt beschäftigt sich ebenfalls mit SNARE-Proteinen. Als Modellsystem nutzt sie die Bäckerhefe, weil sich dieser einzellige Pilz sehr leicht genetisch modifizieren lässt. Im Mittelpunkt der Forschung stehen intrazelluläre Transportvesikel, die von einer Proteinhülle umgeben sind. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass diese Vesikel ihre Proteinhülle auch dann noch tragen, wenn sie auf ihrem Weg vom Golgi-Apparat an ihrem Ziel, dem endoplasmatischen Retikulum (ER), ankommen. Ein SNARE-assoziiierter »Tethering-Komplex« vermittelt dort den ersten Kontakt zwischen Vesikeln und ER.

Z. Farsi, J. Preobraschenski, G. van den Bogaart, D. Riedel, R. Jahn, A. Woehler: Single-vesicle imaging reveals different transport mechanisms between glutamatergic and GABAergic vesicles. *Science* 351, 981-984 (2016).

S. Schröter, S. Beckmann, H.D. Schmitt: ER arrival sites for COPI vesicles localize to hotspots of membrane trafficking. *EMBO J.* 35, 1935-1955 (2016).

J. Preobraschenski, J.F. Zander, T. Suzuki, G. Ahnert-Hilger, R. Jahn: Vesicular glutamate transporters (VGLUTs) use flexible anion and cation binding sites for efficient accumulation of neurotransmitter. *Neuron* 84, 1287-1301 (2014).

J.M. Hernandez, A. Stein, E. Behrmann, D. Riedel, A. Cypionka, Z. Farsi, P.J. Walla, S. Raunser, R. Jahn: Membrane fusion intermediates via directional and full assembly of the SNARE complex. *Science* 336, 1581-1584 (2012).



Manfred Lindau

studierte Physik an der Technischen Universität Berlin und der Universität Hamburg, und erhielt 1983 seinen Dokortitel in physikalischer Chemie von der Technischen Universität Berlin. Danach war er Postdoktorand am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und an der Freien Universität Berlin, wo er ab 1988 seine eigene Arbeitsgruppe leitete und sich 1991 in experimenteller Physik habilitierte. Nach Tätigkeiten als Forschungsgruppenleiter und Privatdozent in Heidelberg war er Associate Professor an der Cornell University in Ithaca (USA). Seit 2003 ist er dort Full Professor. 2013 kam er als Leiter der Forschungsgruppe Zellbiologie auf der Nanoskala zurück an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

Kontakt

manfred.lindau@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/lindau

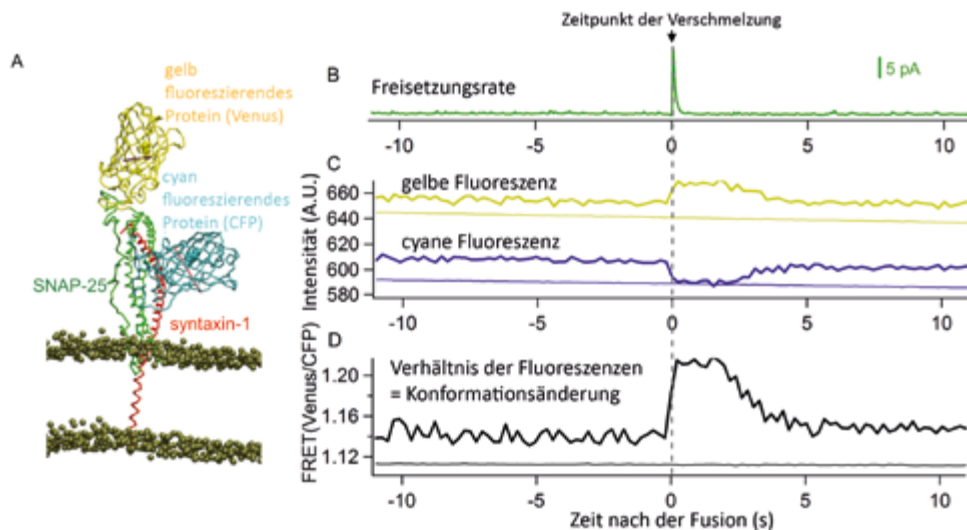
Zellbiologie auf der Nanoskala

Zellen erfüllen ihre Aufgaben im Körper mithilfe von komplexen molekularen Maschinen – einzigartigen Proteinkomplexen, die einige Nanometer (millionstel Millimeter) groß sind. Wenn wir aufklären, wie solche Nanomaschinen aufgebaut sind, können wir besser verstehen, wie sie ihre lebenswichtige Arbeit verrichten.

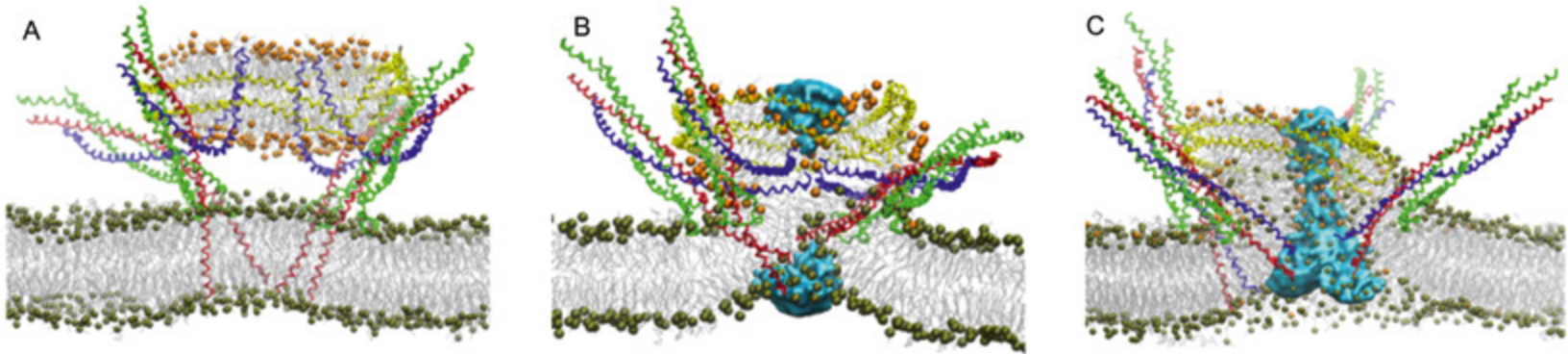
In unserer Forschungsgruppe arbeiten wir vor allem am sogenannten SNARE (*Soluble NSF Attachment Receptor*)-Komplex. Diese Nanomaschine öffnet ein Tor in der Zellmembran, das der Zelle erlaubt, Botenstoffe (Neurotransmitter) und Hormone aus kleinen Speicherbläschen freizusetzen. Diese Speicherbläschen, sogenannte Vesikel, müssen dafür mit der Zellmembran verschmelzen. Dabei verbinden sich SNARE-Proteine auf der Vesikelmembran mit SNARE-Proteinen auf der Zellmembran und ziehen die beiden so nahe zueinander, dass sie schließlich verschmelzen und sich ein Tor – die Fusionspore – zwischen ihnen öffnet.

Um herauszufinden, wie dies genau funktioniert, kombinieren wir zwei Strategien: Wir führen Experimente durch, in denen wir das Öffnen der Fusionspore mithilfe spezifisch veränderter SNARE-Komplexe untersuchen. Außerdem verwenden wir Computersimulationen, die die molekulare Mechanik darstellen.

SNARE-Komplexe sind von medizinischer Bedeutung: Das Tetanusgift aus einigen Bakterien zerstört wichtige Teile dieser Nanomaschine, was ohne Behandlung zum Tod führen kann. Die Botox-Behandlung verändert den SNARE-Komplex so, dass weniger Neurotransmitter freigesetzt werden, was Muskeln lokal lähmt. Wenn wir verstehen, wie sich die SNARE-Komplexe molekular verändern, wenn sie die Membranverschmelzung herbeiführen, kann dies vielleicht in beiden Fällen zu neuen Behandlungsstrategien führen. Außerdem kann es unser Wissen erweitern, wie Viren in Zellen eindringen, denn sie verwenden einen ganz ähnlichen Mechanismus.



◀ Abbildung 1: A) Mit cyan und gelb fluoreszierenden Molekülen markiertes SNAP-25 für die FRET-Technik. B-D) Wenn die Membranen verschmelzen, nimmt die gelbe Fluoreszenz zu und die cyane ab. Dies lässt auf eine vorübergehende Konformationsänderung von SNAP-25 schließen.



▲ **Abbildung 2:** A) Computersimulation einer möglichen Konformation von SNARE-Komplexen, die gegenüberliegende Membranen verbinden. Vier SNARE-Komplexe bilden eine Brücke zwischen einer kleinen Membranscheibe (oben) und einer großen, flachen Membran (unten). Synaptobrevin-2 (dunkelblau), Syntaxin-1 (rot) und SNAP-25 (grün) sowie Wasser (hellblau) sind abgebildet. B) Nach 0,3 Mikrosekunden Simulationszeit hat sich die Transmembran-Domäne von Synaptobrevin-2 bewegt. C) Struktur der Fusionspore nach 1,7 Mikrosekunden Simulationszeit. Die Proteine der SNARE-Komplexe haben sich reißverschlussartig miteinander verbunden und dadurch die Fusionspore geöffnet, sodass die zuvor getrennten Wassermengen nun vereint sind.

Änderung im SNARE-Komplex öffnet die Fusionspore

Der SNARE-Komplex etwa in den Nervenzellen von Säugtieren besteht aus den Proteinen Synaptobrevin-2, Syntaxin-1 und SNAP-25. Die Entdeckung dieser Schlüsselemente der Membranfusion sowie ihrer Funktionsweise wurde 2013 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin geehrt. Doch obwohl die Komponenten bekannt sind, bleibt die Frage: Wie genau arbeitet diese Nanomaschine, um die Fusionspore zu öffnen?

Wenn die SNARE-Komplexe zweier gegenüberliegender Membranen diese zueinander ziehen, ändern die Proteine des Komplexes ihre Konformation, also ihre räumliche Struktur. Wir möchten herausfinden, was diese Konformationsänderungen mit der Öffnung der Fusionspore zu tun haben.

Für unsere Experimente verwenden wir einen *SNARE Complex Reporter* (SCORE), in dem SNAP-25 mit zwei verschiedenen fluoreszierenden Molekülen markiert ist (Abbildung 1 A). Ändert SNAP-25 seine Konformation, bewegen sich die beiden fluoreszierenden Moleküle relativ zueinander.

Dies ist besonders nützlich für eine Mikroskopiemethode namens *Fluorescence Resonance Energy Transfer* (FRET). Bei der FRET-Technik verändert sich nämlich die Farbe der Fluoreszenz,

wenn zwei fluoreszierende Moleküle sich relativ zueinander bewegen.

Wir vergleichen dann Ort und Zeit solcher Änderungen damit, wann und wo sich Fusionsporen öffnen. So konnten wir zeigen, dass kurz bevor ein Neurotransmitter durch die Fusionspore freigesetzt wird, SNAP-25 seine Konformation ändert und dies die beiden Membranen verschmelzen lässt (Abbildung 1 B-D). Einige Sekunden nach dem Verschmelzen nimmt SNAP-25 wieder seine ursprüngliche Konformation ein.

Computersimulationen zeigen, wie sich die Fusionspore öffnet

Noch gibt es kein geeignetes Experiment, in dem wir »live« die Konformationsänderungen aller Proteine zeigen können, die zum Öffnen der Fusionspore beitragen. Darum simulieren wir die Molekülbewegungen mit dem Computer. In solchen Simulationen konnten wir sehen, dass die beiden gegenüberliegenden SNARE-Komplexe sich wie ein Reißverschluss miteinander verbinden. Dieser Prozess wird durch die einzelnen Proteine des Komplexes angetrieben und führt dazu, dass sich die Fusionspore öffnet (Abbildung 2).

S. Sharma, M. Lindau: The mystery of the fusion pore. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 23, 5-6 (2016).

S. Sharma, B.N. Kim, P.J. Stansfeld, M.S. Sansom, M. Lindau: A coarse grained model for a lipid membrane with physiological composition and leaflet asymmetry. *PLoS One* 10, e0144814 (2015).

B.N. Kim, A.D. Herbst, S.J. Kim, B.A. Minch, M. Lindau: Parallel recording of neurotransmitters release from chromaffin cells using a 10x10 CMOS IC potentiostat array with on-chip working electrodes. *Biosens. Bioelectron.* 41, 736-744 (2013).

Y. Zhao, Q. Fang, A.D. Herbst, K.N. Berberian, W. Almers, M. Lindau: Rapid structural change in synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25) precedes the fusion of single vesicles with the plasma membrane in live chromaffin cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 14249-14254 (2013).

A.N. Ngatchou, K. Kisler, Q. Fang, A.M. Walter, Y. Zhao, D. Bruns, J.B. Sorensen, M. Lindau: Role of the synaptobrevin C terminus in fusion pore formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 18463-18468 (2010).



Erwin Neher

studierte Physik in München und an der *University of Wisconsin* (USA). Dann wandte er sich der Biophysik zu und promovierte 1970 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (heute: Neurobiologie) in München. Er kam 1972 an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Zwischenzeitlich arbeitete er ein Jahr lang an der *Yale University* in New Haven (USA). Von 1983 bis 2011 leitete Erwin Neher die Abteilung *Membranbiophysik* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, die er als Emeritusgruppe fortführt. Erwin Neher ist Honorarprofessor an der Universität Göttingen. Für seine Arbeit über Ionenströme durch einzelne Membranporen erhielt er 1991 gemeinsam mit Bert Sakmann den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Kontakt

eneher@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/neher

Membranbiophysik

Ohne Kommunikation herrscht Schweigen und Stillstand, auch auf zellulärer Ebene. Viele Lebensprozesse beruhen auf dem Austausch von Signalen innerhalb einer Zelle, aber auch zwischen den Zellen unseres Körpers. Biologische Membranen nehmen dabei eine Schlüsselstellung ein, denn in vielen Fällen sind sie die Vermittler. Welche molekularen Prozesse dabei ablaufen, erforschen wir mit biophysikalischen und molekularbiologischen Methoden.

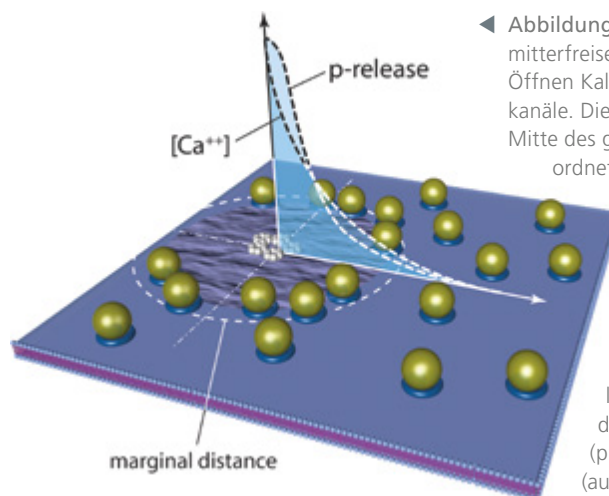
Flexible Schaltkreise im Gehirn

Synapsen sind die Schaltstellen unseres Gehirns, an denen Nervenzellen miteinander Kontakt aufnehmen und Signale übermitteln. Anders als die Schaltelemente elektronischer Rechenanlagen, die fest verdrahtet sind, sind die »Synapsenstärken« – die Bereitschaft, Signale zu übertragen – variabel. Synapsen ändern ihre Verbindungsstärke je nach Signaldurchfluss. Jeder Synapsen-Typ hat dabei sein charakteristisches Muster von »Plastizität«. So können Änderungen von sehr kurzer Dauer sein oder über Stunden und Tage anhalten. Lang anhaltende Änderungen gelten als grundlegend für Lernen und Gedächtnis. Kurzzeitige Änderungen der Synapsenstärke, die sogenannte »Kurzzeitplastizität«, spielen eine wichtige Rolle, wenn wir beispielsweise Sinneseindrücke wahrnehmen und verarbeiten.

Doch welche Mechanismen stecken hinter der synaptischen Plastizität? Uns interessiert besonders, welche physiologischen und molekularen Änderungen diesem Prozess zugrunde liegen. Dabei liegt der Fokus auf den kurzzeitigen Änderungen in der Nervenendigung der sendenden Zelle. Ein Nervenimpuls bewirkt dort, dass ein Botenstoff (Neurotransmitter) freigesetzt wird.

Was diesen Prozess auslöst, ist seit Langem bekannt: ein Anstieg der Kalziumionen-Konzentration in der Nervenendigung der sendenden Zelle. Dazu werden Kalziumionen-spezifische Ionenkanäle geöffnet. Die Kalziumionen bringen Speicherbläschen (synaptische Vesikel) mit den darin enthaltenen Neurotransmittern dazu, mit der Zellmembran zu verschmelzen. Dabei wird der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt – den Raum zwischen der signalgebenden und der Empfängerzelle – freigesetzt. Aber die Kalziumionen bewirken noch mehr: Sie fördern den Nachschub weiterer Vesikel. Die Synapsenstärke hängt unter anderem davon ab, wie viele synaptische Vesikel die sendende Zelle pro Nervenimpuls einsetzt und wie rasch Nachschub geliefert wird. Neben Kalziumionen sind dabei noch weitere Signalstoffe, zum Beispiel zyklisches AMP, beteiligt. Synaptische Kurzzeitplastizität ist somit ein Ergebnis mehrerer Prozesse, die ineinandergreifen.

Wie ist es möglich, dass Kalziumionen mehrere Prozesse auf unterschiedliche Weise steuern können? Die Antwort liegt im biophysikalischen Detail: Das Auslösen der Transmitterfreisetzung



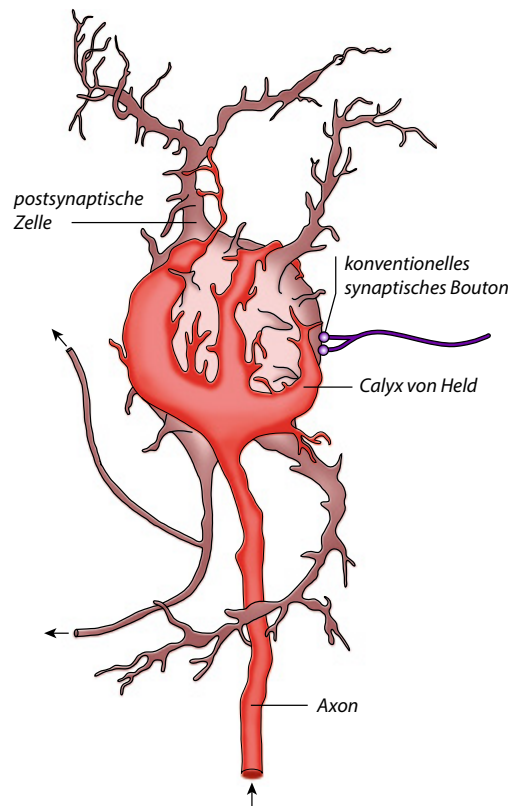
◀ Abbildung 1: Die Auslösung der Transmitterfreisetzung erfolgt durch das Öffnen Kalzium-spezifischer Ionenkanäle. Diese sind in Gruppen (in der Mitte des gestrichelten Kreises) angeordnet. Fusionsbereite Vesikel befinden sich in unterschiedlichen Abständen zu den Kanälen und sind daher unterschiedlichen Kalziumionen-Konzentrationen ($[Ca^{++}]$) ausgesetzt, was zu stark unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten der Transmitterfreisetzung (p-release) führt.
(aus Neher, 2015)

durch Kalziumionen ist ein hochkooperativer Prozess. Er setzt erst bei höherer Kalziumionen-Konzentration ein, nimmt dann aber sehr stark zu. Die Nachlieferung von Botenstoff-Vesikeln beschleunigt sich linear mit der Konzentration von Kalziumionen, geht jedoch bereits bei relativ geringen Konzentrationen in Sättigung. Je nachdem, in welchem Konzentrationsbereich sich das Kalziumionen-Signal bewegt, wird daher vorwiegend der eine oder der andere Prozess aktiviert. Wie hoch die Kalziumionen-Konzentration an einem gegebenen Ort ist, hängt wiederum davon ab, wie weit die nächsten Ionenkanäle entfernt sind, die Kalziumionen hindurchlassen (Abbildung 1).

Funktionszustände des Gehirns

Unser Gehirn kann seinen Funktionszustand innerhalb von Sekunden ändern, zum Beispiel von Schlaf zu Wachsamkeit oder von gedankenversunkener Abwesenheit zu Aufmerksamkeit. Es ist bekannt, dass bestimmte Nervenzellen Signale aussenden, die in weiten Bereichen des Gehirns Änderungen der Synapsenstärke und der Kurzzeitplastizität bewirken, sogenannte modulierende Signale. Kurzzeitplastizität tritt in unterschiedlichen Formen auf. Bei wiederholter Aktivierung nimmt die Synapsenstärke bei manchen Typen von Synapsen ab, bei anderen führt sie zur Zunahme der übermittelten Signale. An einer gegebenen Synapse können die oben angesprochenen modulierenden Signale einen Wechsel zwischen den unterschiedlichen Mustern der Synapsenstärke hervorrufen. Dies ändert massiv das Netzwerk der Verschaltungen in den Zielregionen der Signale und es wird vermutet, dass so das Umschalten zwischen Gehirnzuständen ausgelöst wird.

Im Fokus unserer Forschung steht seit Längerem die Heldsche Kelch-Synapse, eine wichtige Schaltstelle in den Nervenzellen der Hörbahn von Säugetieren. Ihre schüsselförmige Kontaktstelle ist so groß, dass sie sich leicht manipulieren lässt (Abbildung 2). Insbesondere erlaubt sie es, prä- und postsynaptische Signale gleichzeitig zu messen. Uns fiel auf, dass diese Synapsen, von denen es eine Vielzahl im Stammhirn gibt, sehr unterschiedliche Kurzzeitplastizitäten aufweisen – obwohl sie sich in Gestalt und Funktion sehr ähneln. Wir vermuteten daher, dass modulierende Signale diese Unterschiede bewirken. Mithilfe bestimmter Chemikalien veränderten wir eines der globalen Signale. Tatsächlich konnten wir so in einer gegebenen Zelle zwischen den



◀ **Abbildung 2:** Der Heldsche Kelch (auch Calyx von Held genannt) ist eine außerordentlich große Nervenendigung, die einen kompakten postsynaptischen Nervenzellkörper umschließt. Sie ist eine wichtige Schaltstelle in der Hörbahn und eignet sich besonders gut für biophysikalische Untersuchungen, da sie aufgrund ihrer Größe elektrophysiologischen Messungen mit der Patch-Clamp-Technik zugänglich ist.

unterschiedlichen Funktionszuständen hin- und herschalten. Die dadurch ausgelösten Änderungen können wir durch ein Modell beschreiben, in dem zwei funktionell unterschiedliche Typen von Vesikeln vorkommen: »normal gereifte« Vesikel und »superreife« Vesikel. Der relative Anteil superreifer Vesikel ist zwischen Synapsen unterschiedlich, wird aber durch das oben angesprochene modulierende Signal verändert. Superreife Vesikel weisen gegenüber den normalen Vesikeln eine fünffach höhere Bereitschaft auf, während eines Nervenreizes Neurotransmitter auszuschießen. Die Reifung in den superreifen Zustand dauert jedoch wesentlich länger als die Neubildung normaler Vesikel. Diese Kombination von langsamer Reifung und schnellem Verbrauch führt dazu, dass bei wiederholter Aktivität schnell keine superreifen Vesikel mehr verfügbar sind. Superreife Vesikel entfalten daher ihre Wirkung vor allem dann, wenn neuronale Aktivität nach längeren Pausen plötzlich wieder einsetzt, beispielsweise beim Aufwachen. Sie sind daher besonders geeignet, zwischen Gehirnzuständen umzuschalten.

Interne Arbeitsgruppen:

Dr. Andrew Woehler, jetzt
Berlin Institute for Medical Systems
Biology, MDC Berlin (unterstützt durch
das DFG-Forschungszentrum CNMPB).

H. Taschenberger, A. Woehler, E. Neher:
Superpriming of synaptic vesicles as a
common basis for inter-synapse variability
and modulation of synaptic strength.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113,
E4548-E4557 (2016).

E. Neher: Merits and limitations of vesicle
pool models in view of heterogeneous
populations of synaptic vesicles.
Neuron 87, 1131-1142 (2015).

*R.A. Neher, M. Mitkovski, F. Kirchhoff,
E. Neher, F.J. Theis, A. Zeug:* Blind source
separation techniques for the decomposition
of multiply labeled fluorescence images.
Biophys. J. 96, 1-10 (2009).



Dirk Görlich

studierte Biochemie in Halle (Saale) und promovierte 1993 an der Berliner Humboldt-Universität. Nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt am *Wellcome/CRC Institute* in Cambridge (Großbritannien) wurde er 1996 zum Forschungsgruppenleiter und 2001 zum Professor für Molekularbiologie an das Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) berufen. Seit 2007 leitet er die Abteilung *Zelluläre Logistik* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Dirk Görlich erhielt zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen, darunter den Heinz Maier-Leibnitz-Preis (1997), die *EMBO Gold Medal* und den Alfred-Krupp-Förderpreis (2001). Er ist Mitglied der *European Molecular Biology Organization* (EMBO) und der Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

Kontakt

goerlich@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/goerlich

Zelluläre Logistik

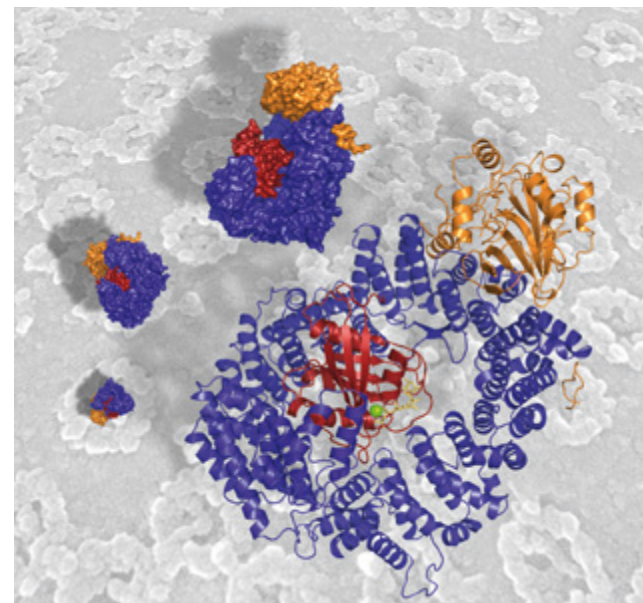
Eukaryotische Lebensformen, zu denen alle Pflanzen und Tiere gehören, zeichnen sich durch eine arbeitsteilige Organisation ihrer Zellen aus. So konzentrieren sich der Zellkern auf die Verwaltung des Genoms und die Mitochondrien auf die Energieversorgung der Zelle, während das sogenannte Zytosol auf Proteinsynthese spezialisiert ist. Die Vorteile dieser Organisation lassen sich eindrucksvoll anhand der Tatsache zusammenfassen, dass nur Eukaryoten sich zu komplexen, vielzelligen Lebewesen entwickelt haben. Sie hat aber auch ihren Preis und muss mit einer ausgeklügelten Logistik aufrechterhalten werden. So verfügt der Zellkern über keine eigene Proteinsynthesemaschinerie, sondern muss sämtliche Enzyme und strukturellen Proteine aus dem Zytosol importieren. Umgekehrt produziert und exportiert er aber entscheidende Komponenten der Proteinsynthesemaschinerie (zum Beispiel Ribosomen) und ermöglicht damit erst die zytosolische Proteinsynthese.

Tore und Transporteure

Der Zellkern ist von zwei Membranen umgeben, die für Proteine und andere Makromoleküle völlig undurchlässig sind. Der stoffliche Austausch kann daher nicht direkt durch diese Membranen erfolgen. Stattdessen sind in die Kernhülle sogenannte Kernporen eingebettet, die man sich als hochselektive Tore vorstellen kann und die den stationären Teil einer ganzen Transportmaschinerie ausmachen.

Den mobilen Teil dieser Transportmaschinerie bilden Importine und Exportine. Während die Kernporen für die meisten Makromoleküle ab einem bestimmten Größenlimit dicht verschlossen erscheinen, haben Importine und Exportine das Privileg, die Permeabilitätsbarriere der Kernporen nahezu ungehindert passieren zu können. Das Entscheidende dabei ist, dass sie bei ihrem Porendurchtritt auch »Fracht« oder »Passagiere« mitnehmen können.

Nun darf nicht jeder Passagier an »Bord«, sondern Importine und Exportine erkennen mit molekularer Präzision, welche Moleküle

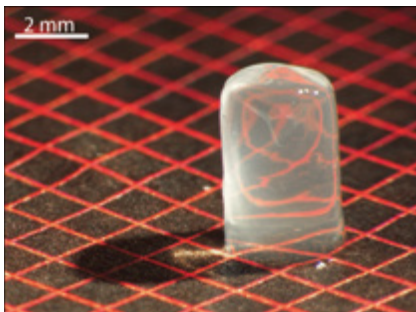


▲ Ein Exportkomplex in atomarer Auflösung. Das Exportin CRM1 (blau) bindet das Frachtmolekül Snurportin (orange) sowie Ran (rot). Ran ist ein molekularer Schalter, der die Transportrichtung der Fracht bestimmt (in diesem Fall: Zellkern > Zytosol). CRM1 exportiert unter anderem die bereits genannten Ribosomen sowie hunderte regulatorische Faktoren aus dem Zellkern. Viren wie HIV missbrauchen CRM1, um ihre im Kern vermehrte Erbsubstanz in das Zytosol zu exportieren, wo diese in virale Partikel verpackt wird. Im Hintergrund: eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Kernporenkomplexen – den gigantischen Transportkanälen in der Zellkernhülle.

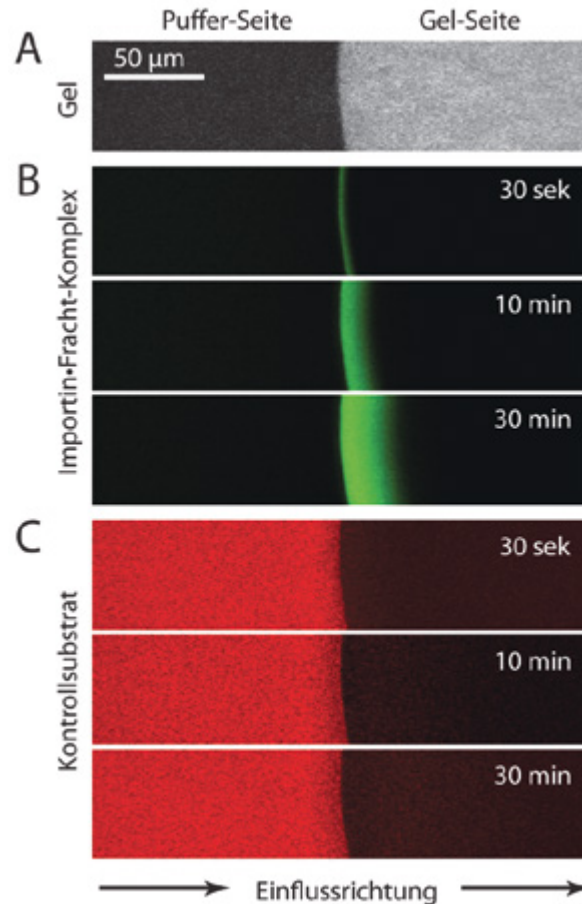
in den Kern importiert und welche exportiert werden sollen. Die Mechanismen dieser Erkennungsprozesse stehen im Mittelpunkt unserer Forschung.

Wie funktioniert die Sortiereinheit der Kernporen?

Kernporen sind äußerst effektive Sortiermaschinen und jede von ihnen kann pro Sekunde bis zu 1 000 Frachtkomplexe »abfertigen« und passieren lassen. Kernporen sind extrem komplex aufgebaut und bestehen jeweils aus ungefähr 700 Proteinmolekülen oder etwa 20 Millionen Einzelatomen. Um die Funktionsprinzipien eines derart komplexen Systems wirklich begreifen zu können, muss es auf das Wesentliche reduziert werden. Als einen entscheidenden Schritt in diese Richtung konnten wir kürzlich die Permeabilitätsbarriere der Kernporen im Reagenzglas nachbilden. Sie besteht aus sogenannten *FG-Repeats* und bildet ein »intelligentes« Hydrogel mit erstaunlichen Materialeigenschaften. Es unterdrückt den Durchtritt von »normalen« Makromolekülen, erlaubt aber einen bis zu 20 000-fach schnelleren Einstrom derselben Moleküle, wenn diese an ein passendes Importin oder Exportin gebunden sind. Die Effizienz des Einstroms von Importinen und Exportinen in das Gel erreicht dabei die Grenzen des physikalisch Möglichen und wird nur durch die Geschwindigkeit des Transports zur Barriere begrenzt. Die biologischen, chemischen und physikalischen Grundlagen dieses einzigartigen Phänomens werden derzeit von uns intensiv untersucht. Wir versprechen uns davon nicht nur ein tiefes Verständnis eines Prozesses, der absolut essenziell für eukaryotisches Leben ist, sondern auch Impulse zur Entwicklung neuer Materialien.



◀ Die Permeabilitätsbarriere der Kernpore ist ein Hydrogel, also ein größtenteils aus Wasser bestehender elastischer Feststoff, vergleichbar mit Götterspeise oder dem Glaskörper des Auges. Das durchscheinende rote Linienmuster der Unterlage gibt einen Eindruck von der Transparenz des Objekts. Da das Hydrogel aus *FG-Repeats* besteht, wird es FG-Hydrogel genannt. Das hier gezeigte *in vitro* rekonstituierte FG-Hydrogel ist einige Millimeter groß, die Barriere der Kernpore misst hingegen nur etwa 50 Nanometer.



◀ Permeabilitätseigenschaften eines FG-Hydrogels. A) Ein optischer Schnitt durch ein Fluoreszenz-markiertes FG-Hydrogel. Helle Bereiche entsprechen dem Gel, dunkle dem umgebenden Puffer. B) Derselbe Bereich, in einem anderen Fluoreszenzkanal abgebildet, zeigt zu drei Zeitpunkten den Einstrom eines grün fluoreszierenden Importin-Fracht-Komplexes. Der Komplex dringt schnell in das Gel ein, reichert sich dort etwa 100 bis 1 000-fach an und bewegt sich im Gel mit einer Geschwindigkeit, die eine Kernporenpassage innerhalb von zehn Millisekunden erlauben würde. C) Ein rot fluoreszierendes Kontrollsubstrat im Vergleich. Es bindet das Importin nicht und kann daher nicht in das Gel eindringen.

M. Aksu, S. Trakhanov, D. Görlich: Structure of the exportin Xpo4 in complex with RanGTP and the hypusine-containing translation factor eIF5A. *Nat. Commun.* 7, 11952 (2016).

H. Chug, S. Trakhanov, B. Hülsmann, T. Pleiner, D. Görlich: Crystal structure of the metazoan Nup62·Nup58·Nup54 nucleoporin complex. *Science* 350, 106-110 (2015).

H.B. Schmidt, D. Görlich: Nup98 FG domains from diverse species spontaneously phase-separate into particles with nuclear pore-like permselectivity. *eLife* 4, e04251 (2015).

B. Hülsmann, A. Labokha, D. Görlich: The permeability of reconstituted nuclear pores provides direct evidence for the selective phase model. *Cell* 150, 738-751 (2012).

T. Monecke, T. Güttler, P. Neumann, A. Dickmanns, D. Görlich, R. Ficner: Crystal structure of the nuclear export receptor CRM1 in complex with snurportin1 and RanGTP. *Science* 324, 1087-1091 (2009).



Alexander Stein

studierte Biochemie an der Freien Universität Berlin und schloss seine Promotion 2010 dort und am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ab. Von 2010 bis 2014 war er als Postdoktorand an der *Harvard Medical School* in Boston (USA). Seit 2014 leitet er am Institut die Forschungsgruppe *Membranproteinbiochemie* im Rahmen des Otto-Hahn-Programms der Max-Planck-Gesellschaft.

Kontakt

alexander.stein@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/stein

Membranproteinbiochemie

Nicht nur Städte sind auf eine funktionierende Müllentsorgung angewiesen. Auch lebende Zellen müssen »Abfall« beseitigen. Insbesondere der Abbau von Proteinen ist in Zellen streng reguliert.

Proteine, die sich im Zellplasma befinden, baut in allen höher entwickelten Zellen das sogenannte Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) ab: Dazu markieren Ubiquitinligasen genannte Enzyme die Proteine zunächst als Müll, indem sie an die Proteine Ketten eines kleinen Proteins namens Ubiquitin heften. Diese Ubiquitinketten werden von einem großen zellplasmatischen Müllwerter, dem Proteasom, erkannt, das die Proteine in kleinere Bausteine zerlegt.

Abbau nicht-zellplasmatischer Proteine

Man weiß schon seit einiger Zeit, dass das UPS auch am Abbau nicht-zellplasmatischer Proteine beteiligt ist. Solche Proteine werden nach ihrer Produktion im Zellplasma entweder in die Membran eines speziellen Organells, des endoplasmatischen Retikulums (ER), eingebaut oder durch die ER-Membran hindurchtransportiert. Den Abbau dieser Proteine durch das UPS bezeichnet man als ER-assoziierten Proteinabbau (englisch: *ER-Associated Protein Degradation*, ERAD).

Ein Protein kann aus verschiedenen Gründen durch ERAD abgebaut werden: Einige Proteine können sich nicht stabil falten und werden deshalb entsorgt. Dies verhindert, dass fehlgefaltete Proteine verklumpen und durch ihre giftige Wirkung auf die Zelle Krankheiten verursachen. Andere Proteine werden abgebaut, wenn sie schlichtweg nicht mehr benötigt werden.

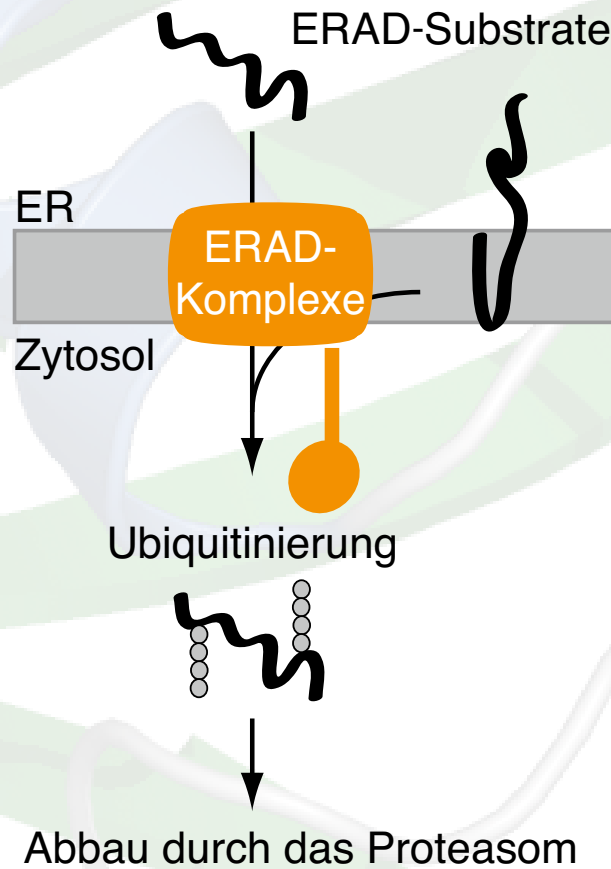
ERAD unterscheidet sich vom klassischen UPS dadurch, dass ein Protein in einem anderen Kompartiment der Zelle erkannt als abgebaut wird. Da die beiden beteiligten Kompartimente, ER und Zellplasma, durch eine Membran voneinander getrennt sind, muss ein abzubauendes Protein zunächst über die ER-Membran transportiert werden. Während Wissenschaftler inzwischen viele

an ERAD beteiligte Proteine identifizieren konnten, bleibt weitgehend unbeantwortet, wie ein abzubauendes Protein erkannt und dann über die ER-Membran transportiert wird.

Im Fokus unserer Arbeit stehen Ubiquitinligasen in der Membran des ER. Wir vermuten, dass sie nicht nur Ubiquitin auf abzubauen Proteine übertragen, sondern auch Kanäle bilden, über die ERAD-Substrate durch die Membran des ER gelangen. Wir untersuchen ERAD zum einen in lebenden Zellen und versuchen herauszufinden, welche Funktionen einzelne daran beteiligte Proteine haben, indem wir den Prozess gezielt stören. Dazu verwenden wir die Bäckerhefe als Modellorganismus, weil wir sie einfach genetisch manipulieren können und sie gleichzeitig Rückschlüsse darauf zulässt, wie dieser in allen höher entwickelten Lebewesen konservierte Prozess generell funktioniert. Zum anderen versuchen wir den Mechanismus von ERAD besser zu verstehen, indem wir den Prozess im Reagenzglas aus gereinigten Komponenten nachbauen.

Proteintransport in den Apikoplast

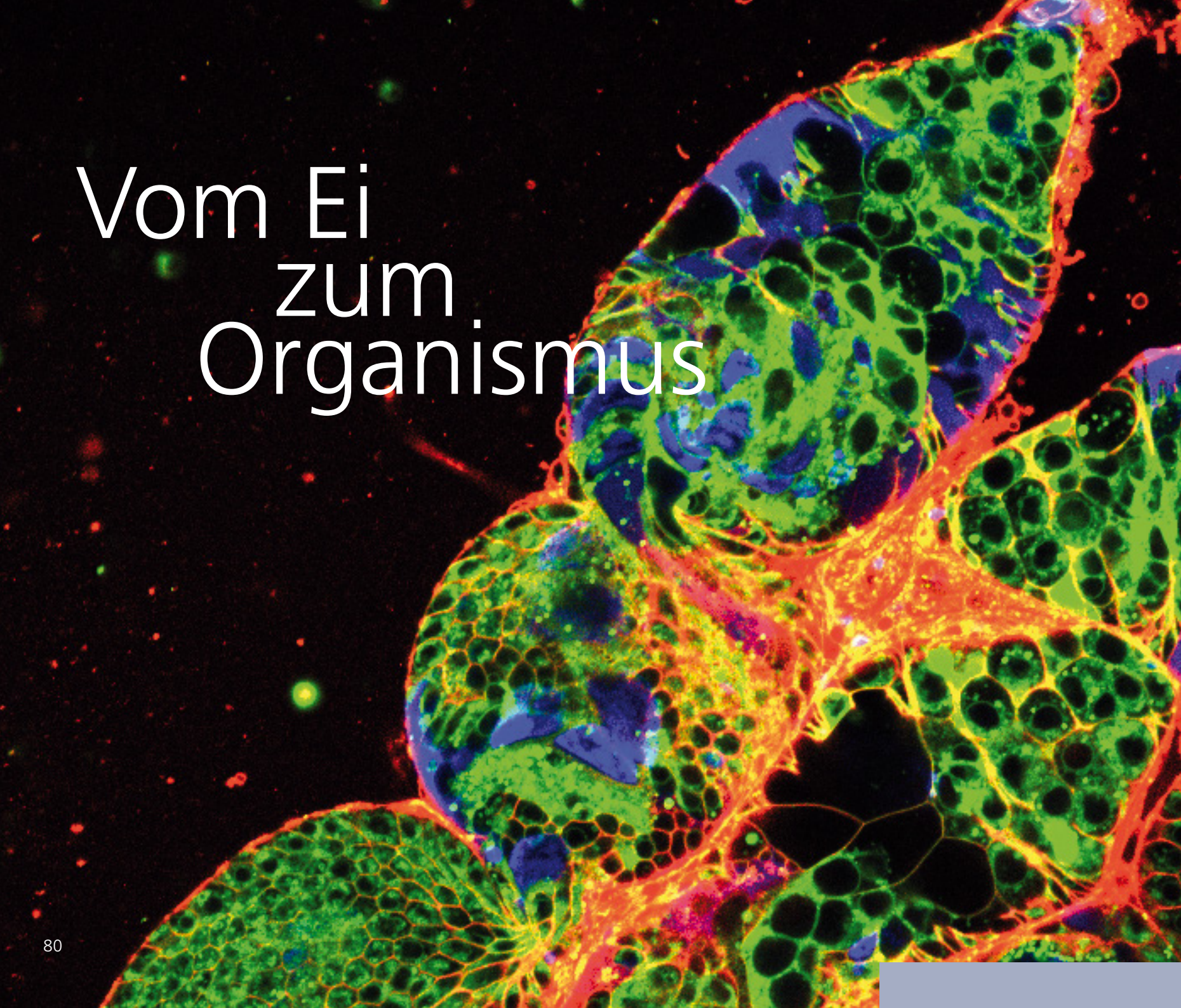
In einem zweiten Projekt untersuchen wir, wie der ERAD-Prozess in einem ganz anderen Zusammenhang umfunktioniert wurde. Viele einzellige Parasiten, wie etwa die Erreger von Malaria oder Toxoplasmose, besitzen ein von vier Membranen umgebenes, Plastid-ähnliches Organell. Da dieser sogenannte Apikoplast kaum über eigene genetische Informationen und damit Bauanleitungen für Proteine verfügt, muss er einen Großteil seiner Proteine über die ihn umgebenden Membranen importieren. Daran ist offenbar eine ERAD-ähnliche Maschinerie beteiligt. Wir wollen herausfinden, welche Proteine Teil dieser Maschinerie sind und andere Proteine in den Apikoplast transportieren, und diese Proteine molekular charakterisieren. Durch Vergleich mit dem ERAD-Prozess hoffen wir zu verstehen, wie ERAD im Laufe der Evolution dieser Organismen zu einer reinen Proteinimportmaschine umfunktioniert wurde.



◀ Schematische Darstellung des ERAD-Prozesses: ERAD-Komplexe transportieren fehlgefaltete oder nicht mehr benötigte Proteine des endoplasmatischen Retikulums (ER) durch die ER-Membran. Auf der zellplasmatischen Seite (Zytosol) der Membran werden diese Proteine mit Ubiquitinketten als Müll markiert (Ubiquitinierung) und schließlich vom Proteasom abgebaut.

A. Stein, A. Ruggiano, P. Carvalho, T.A. Rapoport: Key steps in ERAD of luminal ER proteins reconstituted with purified components. *Cell* 158, 1375-1388 (2014).

Vom Ei zum Organismus



Wie Lebewesen entstehen und gesteuert werden



Ob in Gehirn, Herz oder Lunge – alle Körperzellen stammen letztlich von einer einzigen befruchteten Eizelle ab. Wie aber entsteht eine solche Eizelle? Und wie entwickelt sie sich zu einem komplexen Organismus? Wie formieren sich die Zellen im Embryo zu fertigen Organen? Diese grundlegenden Prozesse werden am Institut auf molekularer Ebene anhand so unterschiedlicher Organismen wie Fliege oder Maus erkundet. Auch wenn diese Tiere auf den ersten Blick nicht viel gemeinsam zu haben scheinen, beruht ihre Embryonalentwicklung ebenso wie die des Menschen auf ganz ähnlichen genetischen Programmen. Unter anderem erforschen Wissenschaftler an diesen Modellorganismen, inwieweit etwa Diabetes und Fettleibigkeit genetisch bedingt sind. Dieses Wissen kann helfen, derartige Krankheiten besser zu verstehen und zu behandeln.

Des Weiteren beschäftigen sich Arbeitsgruppen mit dem faszinierenden Phänomen des Schlafs: Einen großen Teil unseres Lebens schlafen wir – doch warum ist das so? Was kontrolliert unsere »innere Uhr«, damit sie im Takt bleibt? Und wie funktioniert Schlaf grundsätzlich?

Nicht zuletzt entwickeln Forscher bildgebende Verfahren, um »live« in unseren Körper hineinzuschauen und lebenswichtige Vorgänge wie die Atmung oder den Herzschlag in Echtzeit sichtbar zu machen.



Melina Schuh

studierte Biochemie an der Universität Bayreuth. Für ihre Doktorarbeit forschte sie am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) und promovierte 2008 an der Universität Heidelberg. Anschließend wechselte sie nach Cambridge (Großbritannien), wo sie von 2009 bis Ende 2015 als Gruppenleiterin am *MRC Laboratory of Molecular Biology* arbeitete. Seit 2016 ist sie Direktorin am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und leitet dort die Abteilung *Meiose*. Für ihre Arbeit erhielt sie mehrere Auszeichnungen, darunter den *John Kendrew Young Scientist Award*, den *Biochemical Society Early Career Award*, den *Lister Research Prize*, den *EMBO Young Investigator Award* und den *BINDER Innovationspreis*.

Kontakt

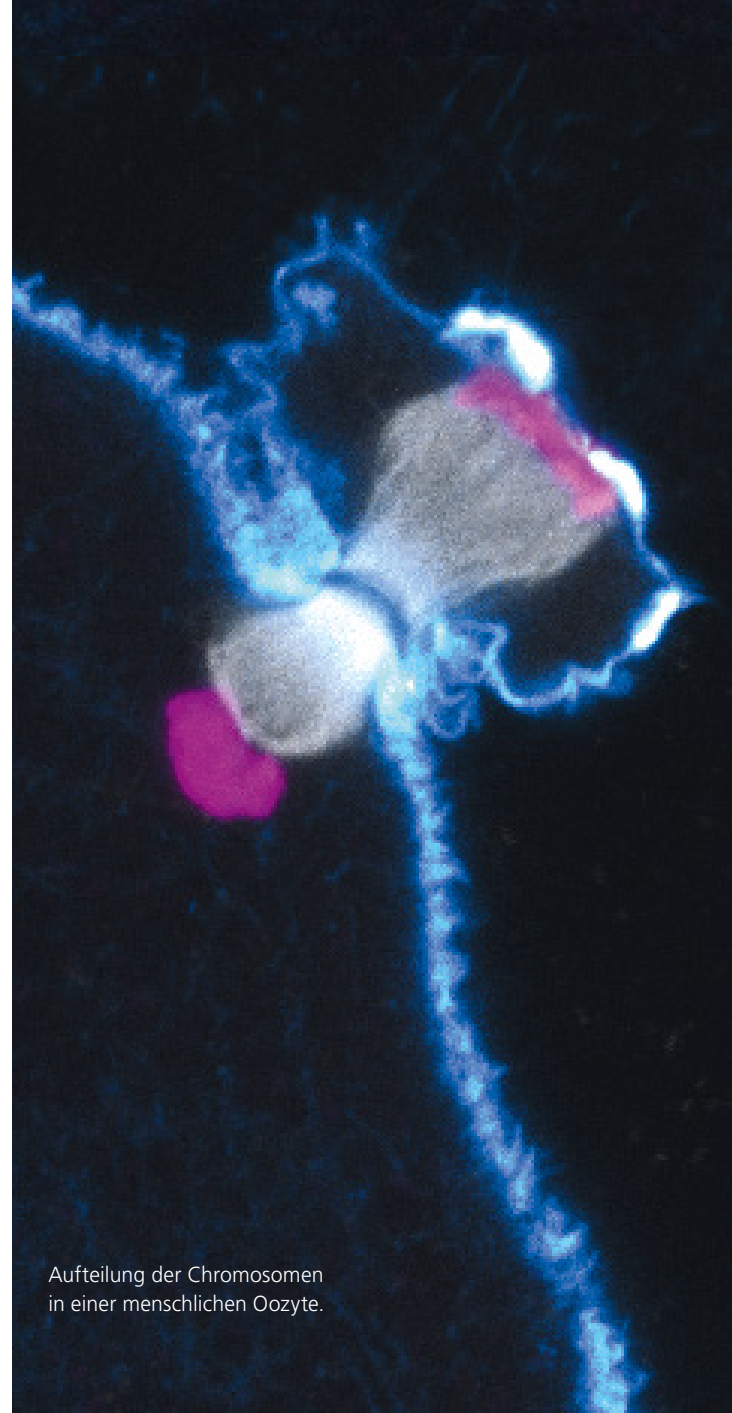
melina.schuh@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/mschuh

Meiose

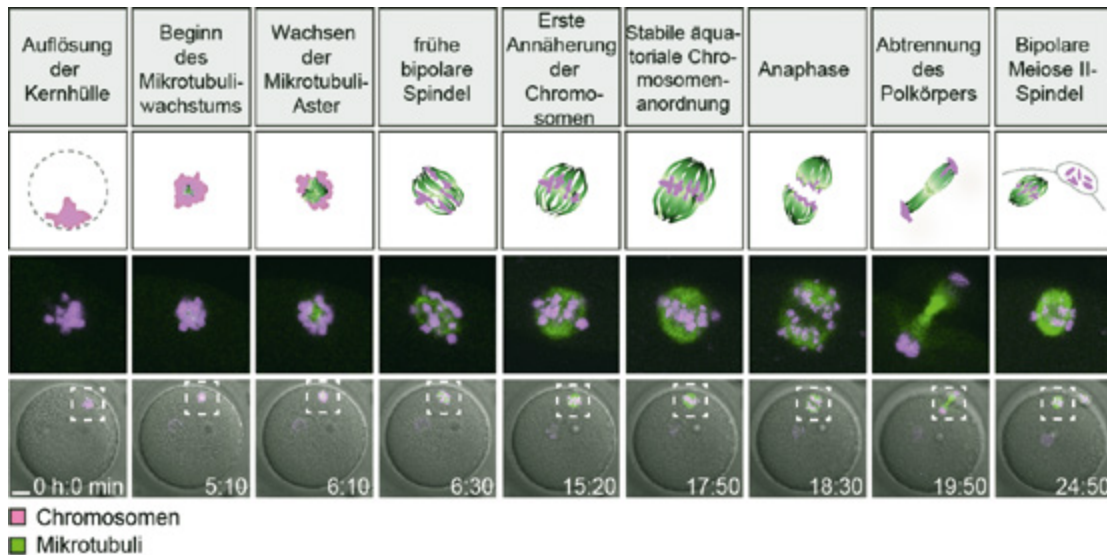
Ein neues menschliches Leben beginnt damit, dass ein Spermium eine Eizelle befruchtet. Während der Befruchtung vereinigt sich das genetische Material der Mutter und des Vaters, das in Form von Chromosomen gespeichert ist. Eizelle und Spermium unterscheiden sich von allen anderen Zellen unseres Körpers in einem zentralen Punkt: Sie besitzen nur halb so viele Chromosomen. Normalerweise ist jedes Chromosom zweimal vorhanden. Im Gegensatz dazu enthält eine Eizelle nur eines der beiden Exemplare von jedem mütterlichen Chromosom und das Spermium nur eines der beiden Exemplare von jedem väterlichen Chromosom.

Eine Eizelle entwickelt sich aus einer Vorläuferzelle, der Oozyte, die noch zwei Exemplare jedes Chromosoms besitzt. Um ein befruchtungsfähiges Ei zu werden, muss die Oozyte eines der beiden Exemplare entfernen. Dies geschieht einmal pro Menstruationszyklus durch eine spezialisierte Zellteilung, die Meiose. Während der Meiose schleust die Oozyte je eines der beiden Chromosomen-Exemplare aus und entsorgt es in einer kleinen Zelle, dem sogenannten Polkörperchen. Oftmals klappt dies nicht zuverlässig, sodass ein Ei mit falscher Chromosomenzahl entsteht. Ein sich daraus entwickelnder Embryo mit falscher Chromosomenzahl stirbt in den meisten Fällen. Manchmal ist er lebensfähig, entwickelt aber Störungen wie das Down-Syndrom, das durch ein zusätzliches Exemplar des Chromosoms 21 entsteht. Eizellen mit fehlerhaftem Chromosomensatz werden mit zunehmendem Alter der Frau häufiger. Dies bezeichnet man als *maternal age effect* (auf Deutsch etwa: mütterlicher Alterseffekt).

Trotz jahrzehntelanger Forschung wissen wir noch immer eher wenig über die Meiose von Oozyten bei Säugetieren. Insbesondere menschliche Oozyten wurden bisher kaum untersucht. Gleichzeitig werden Fruchtbarkeitsprobleme in unserer Gesellschaft immer wichtiger, auch weil zunehmend mehr Menschen erst später im Leben Nachwuchs bekommen. Um Fruchtbarkeitsprobleme besser behandeln zu können, ist es notwendig, die Mechanismen besser zu verstehen, die einen präzisen Ablauf der



Aufteilung der Chromosomen
in einer menschlichen Oozyte.



◀ Stadien der Meiose, beobachtet in lebenden menschlichen Oozyten.

Meiose steuern. Außerdem möchten wir die Gründe für Fehler in der Chromosomenverteilung in Oozyten von Säugetieren analysieren. Daher hat die Erforschung von Säugetier-Oozyten mit ihren zahlreichen offenen Fragen und medizinischen Auswirkungen enormes Potential zu wachsen und wird auch künftig ein attraktives Feld sein.

Die Verteilung der Chromosomen ist fehleranfällig

Um herauszufinden, warum Eizellen regelmäßig fehlerhafte Chromosomensätze aufweisen, müssen wir untersuchen, wie Eizellen sich entwickeln. Unser Ziel ist es, zu verstehen, wie die Zelle Chromosomen vorbereitet, um sie in das Polkörperchen zu entsorgen, und wie die Maschinerie funktioniert, die die Chromosomen zwischen Eizelle und Polkörperchen verteilt. Diese Maschinerie nennt sich Spindelapparat und besteht aus Proteinfasern, die die Chromosomen voneinander trennen. Ist der Spindelapparat verändert, kann die Zelle die Chromosomen nicht mehr präzise verteilen. Tatsächlich haben wir entdeckt, dass Chromosomen in menschlichen Oozyten oft unnormale an die Spindelfasern gebunden sind. Dies könnte zur hohen Fehlerrate der Meiose beitragen.

Wir untersuchen außerdem, warum die Fruchtbarkeit der Frau mit dem Alter abnimmt. Dabei fanden wir heraus, dass Chromosomen in menschlichen Oozyten nach und nach zerfallen, wenn die Frau älter wird. Dies führt mit zunehmendem Alter der Frau zu immer mehr Fehlern bei der Verteilung der Chromosomen. Dieser Qualitätsverlust in den Oozyten könnte darauf zurückzuführen sein, dass Oozyten so alt sind wie die Frau: Eine 40-jährige Frau hat 40 Jahre alte Oozyten.

Die Meiose mit neuen Werkzeugen analysieren

Um eine solide Basis für unsere zukünftige Forschung zu legen, entwickeln wir neue Werkzeuge, mit denen wir die Meiose in Säugetier-Oozyten untersuchen können. Beispielsweise konnten wir das erste sogenannte *high content screening* zur Ermittlung von Genen durchführen, die die Meiose in Säugetieren kontrollieren. Des Weiteren konnten wir Methoden etablieren, die es uns erstmals erlauben, die Ursachen für Fehler in der Chromosomen-Verteilung in lebenden menschlichen Oozyten direkt zu erforschen. Dies eröffnet unserem Labor ein spannendes neues Forschungsfeld, das wir in Zukunft wesentlich ausbauen wollen.

S. Pfender*, V. Kuznetsov*, M. Pasternak*, B. Santhanam, M. Schuh: Live imaging RNAi screen reveals genes essential for meiosis in mammalian oocytes. *Nature* 524, 239-242 (2015). *equal contribution

Z. Holubcová, M. Blayney, K. Elder, M. Schuh: Error-prone chromosome-mediated spindle assembly favors chromosome segregation defects in human oocytes. *Science* 348, 1143-1147 (2015).

A. Zielinska, Z. Holubcová, M. Blayney, K. Elder, M. Schuh: Sister kinetochore splitting and precocious disintegration of bivalents could explain the maternal age effect. *eLife* 4, e11389 (2015).

D. Clift, M. Schuh: Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 549-562 (2013).

Z. Holubcová, G. Howard, M. Schuh: Vesicles modulate an actin network for asymmetric spindle positioning. *Nat. Cell Biol.* 15, 937-47 (2013).



Herbert Jäckle

wurde an der Universität Freiburg 1977 promoviert. Anschließend forschte er an der *University of Texas at Austin* (USA), dem *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg und am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen. 1987 wurde er zum Ordinarius für Genetik an der Ludwig-Maximilians-Universität München ernannt und 1991 als Direktor an das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie berufen. Dort leitete er bis 2017 die Abteilung *Molekulare Entwicklungsbiologie*. Seine Forschung setzt er seitdem mit einer Emeritusgruppe am Institut weiter fort. Herbert Jäckle wurde für seine Forschung mehrfach ausgezeichnet, darunter mit dem Leibniz-Preis, dem Otto Bayer-Preis, dem Louis-Jeantet-Preis und dem Staatspreis der Volksrepublik China. Er war Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft von 2002 bis 2014.

Kontakt

hjaeckl@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/jaeckle

Molekulare Entwicklungsbiologie

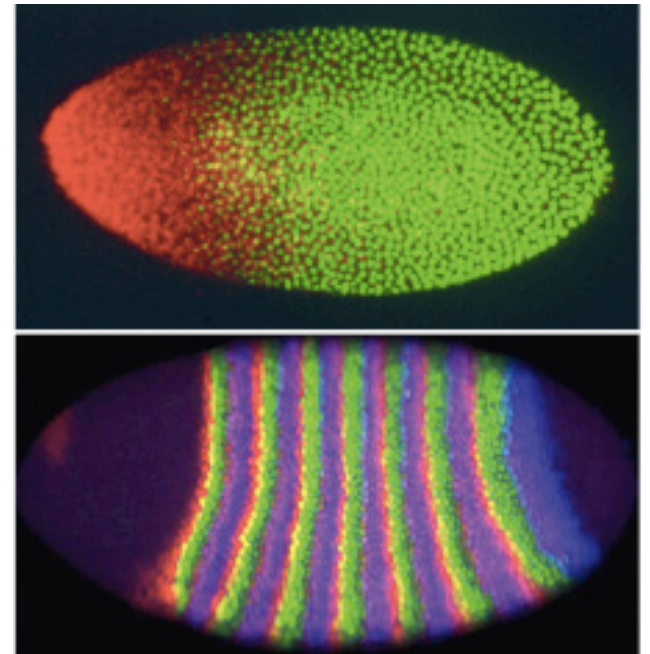


▲ Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*.

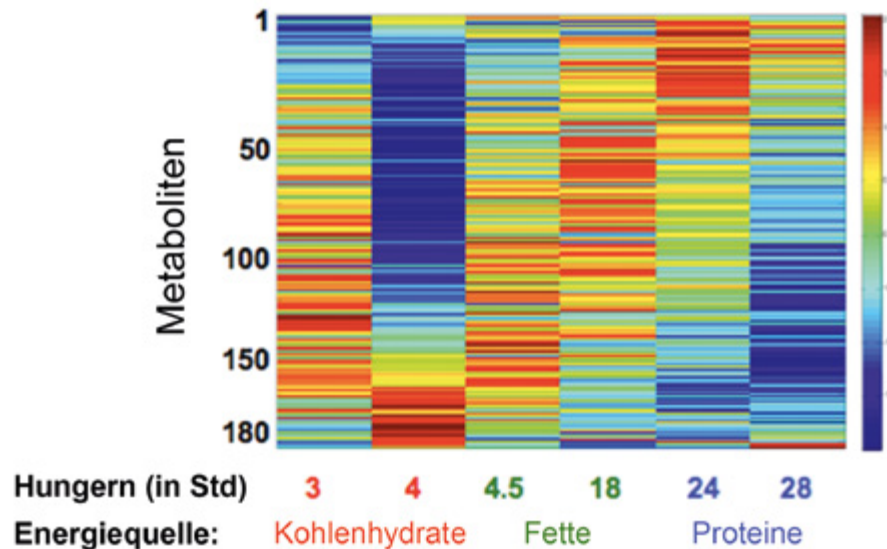
Als Forschungsobjekt ist die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* aus gutem Grund bei Wissenschaftlern sehr beliebt. Genügsam und ungemein vermehrungsfreudig ist sie trotz ihres Miniaturformats ein sehr komplexer Organismus, durchaus vergleichbar mit einem Wirbeltier. Wie alle Tiere entsteht diese Fliege aus einer einzelnen Eizelle. Aber wie entwickelt sich aus dieser einen Zelle ein komplexer Körper mit verschiedenen Zelltypen und Organen, und wie wird später der Energiehaushalt der Fliege reguliert, um die Körperfunktionen bei wechselndem Nahrungsangebot aufrechtzuerhalten? Um diese Rätsel der Biologie zu lösen, untersuchen wir die molekularen Kontrollmechanismen, die solche Prozesse in der Fliege steuern. Überraschenderweise sind Kontrollgene der Fliege auch im Erbgut des Menschen vorhanden. Sie sind also keine spezielle Errungenschaft der Fliegen, sondern ein gemeinsames genetisches Erbe aller Tiere. Entsprechend aufschlussreich ist das genetische Inventar von *Drosophila*, wenn es um medizinische Fragen geht: Wenn die Kontrolle entgleist, dann sind beim Menschen oft Gene und ganze Regulationssysteme gestört, die wir in der Fliegen-Version längst kennen.

Frühe Weichenstellungen

Die Körperstruktur der Fliege wird schon vor der Befruchtung der Eizelle festgelegt. Die Fliegenweibchen statten ihre Eier nicht nur mit Nährstoffen aus, sie liefern auch Proteine und deren Baupläne, die als Kontrollfaktoren in die Entwicklung eingreifen. Diese sind asymmetrisch im Ei verteilt und legen auf diese Weise die Körperachsen fest. Dabei aktivieren sie eine Gen-Kaskade, die den Embryo in zunehmend kleinere Bereiche gliedert. Wie in der Blaupause eines Architekten wird so der Bauplan des Körpers mit seinen erst viel später sichtbaren Körpersegmenten und Organen



▲ Ein Fruchtfliegenembryo 30 Minuten nach der Befruchtung (oben). Spezifische Antikörper färben zwei Kontrollfaktoren an, Bicoid (rot) und Caudal (grün), die zwei gegenläufige Gradienten entlang der Längsachse des Embryos ausbilden (Kopregion in rot). Ihre Aktivität kontrolliert eine Serie von rund 20 nachgeschalteten, lokalen Genaktivitäten, die als sich wiederholende Streifen (rot, grün, blau; Überlappungsbereich ist gelb) entlang der Längsachse sichtbar werden (drei Beispiele im unteren Bild) und den segmentierten Körper abbilden, lange bevor er morphologisch sichtbar wird (Kopregion ist links).



◀ Veränderungen kleiner Moleküle (Metaboliten) der Fliege nach Futterentzug. Der Test mit 180 diagnostischen Metaboliten zeigt, dass während einer Hungerperiode von 28 Stunden zunächst gespeicherte Kohlenhydrate, dann das Fettdepot und letztlich körpereigene Proteine als Energiequelle genutzt werden. Der Hungertod tritt etwa 50 Stunden nach Futterentzug ein.

fast unsichtbar skizziert und die Areale festgelegt, in denen sich Körperteile entwickeln. Dabei spielen Kommunikationsprozesse zwischen den Zellen eine Rolle, die über ein Wechselspiel von Signalstoffen und passenden Rezeptormolekülen das jeweilige Entwicklungsschicksal von Zellen positionsgenau im Körper festlegen. Die meisten Schlüsselkomponenten des Körperdesigns sind inzwischen bekannt. Wir konzentrieren uns daher jetzt auf die molekularen Wechselwirkungen und Mechanismen, die den Weg von der Eizelle zum fertigen Organismus sowie dessen Interaktion mit der Umwelt nachvollziehen lassen.

Energiemanagement im Körper

Sowohl der Körper als Ganzes als auch einzelne Zellen und intrazelluläre Vorgänge, beispielsweise Muskel- und Zellbewegungen, zellinterne Transportprozesse oder biochemische Regelkreise, sind von Energie abhängig, die ein Organismus in Form von Nahrung aufnimmt. Wir möchten verstehen, wie die Fliege ihren Energiehaushalt kontrolliert, da sie in der Natur, wie alle

anderen freilebenden Tiere, wechselnden Futter- und Hungerperioden ausgesetzt ist. Woher weiß die Fliege, ob sie Nahrungsenergie direkt nutzen kann oder in Fettdepots einlagern muss, um ihr genetisch festgelegtes Gewicht zu halten und mögliche Hungerperioden zu überstehen? Wir konzentrieren uns vorrangig auf die Frage, wie das Energiegleichgewicht der Fliege beim Übergang von kontinuierlicher Nahrungsaufnahme zum Hungern gesteuert wird und wie das Genom der Fliege sich ändert, wenn die Tiere einem neuen Lebensraum mit unterschiedlich langen Hungerperioden ausgesetzt sind. Diese Projekte sind so angelegt, dass uns die Fliege dabei als Modell dient, um die Fettsucht beim Menschen besser zu verstehen. Fettsucht breitet sich inzwischen aufgrund unseres Lebensstils pandemisch aus. Bei Betroffenen kann dies Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und bestimmte Krebsformen verursachen. Ziel unserer Arbeiten ist es, neue Diagnose- und Therapieverfahren für diese Krankheit in der Fliege zu entwickeln, die sich zukünftig, so unsere Hoffnung, auch beim Menschen anwenden lassen.

U. Günesdogan, H. Jäckle, A. Herzig: Histone supply regulates S phase timing and cell cycle progression. *eLife* 3, e02443 (2014).

K.A.R. Pengelly, Ö. Copur, H. Jäckle, A. Herzig, J. Müller: A histone mutant reproduces the phenotype caused by loss of histone-modifying factor Polycomb. *Science* 339, 698-699 (2013).

M. Beller, A.V. Bulankina, H. Hsiao, H. Urlaub, H. Jäckle, R.P. Kühnlein: PERILIPIN-dependent control of lipid droplet structure and fat storage in *Drosophila*. *Cell Metab.* 12, 521-532 (2010).

U. Günesdogan, H. Jäckle, A. Herzig: A genetic system to assess *in vivo* the functions of histones and histone modifications in higher eukaryotes. *EMBO Rep.* 11, 772-776 (2010).

U. Löhr, H.R. Chung, M. Beller, H. Jäckle: Antagonistic action of Bicoid and the repressor Capicua determines the spatial limits of *Drosophila* head gene expression domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 21695-21700 (2009).



Halyna R. Shcherbata

studierte Biologie und Chemie und promovierte an der Nationalen Ivan-Franko-Universität Lwiw (Ukraine). Von 2000 bis 2003 war sie dort Assistenzprofessorin in der Abteilung für Genetik und Biotechnologie. 2003 wechselte sie an die *University of Washington* in Seattle (USA), wo sie zunächst Postdoktorandin und dann Forschungsprofessorin war. Seit 2008 leitet sie die Max-Planck-Forschungsgruppe *Genexpression und Signalwirkung* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Im Jahr 2012 habilitierte sie sich an der Universität Göttingen.

Kontakt

halyna.shcherbata@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/shcherbata

Genexpression und Signalwirkung

Unser menschlicher Organismus wird wie jeder andere von Genen kontrolliert. Doch was kontrolliert wiederum die Gene? Heute weiß man, dass viele verschiedene Mechanismen die Genaktivität steuern. Zu diesen Regulatoren zählen winzige RNAs, die micro-RNAs (miRNAs). Sie können Gene »zum Schweigen bringen«.

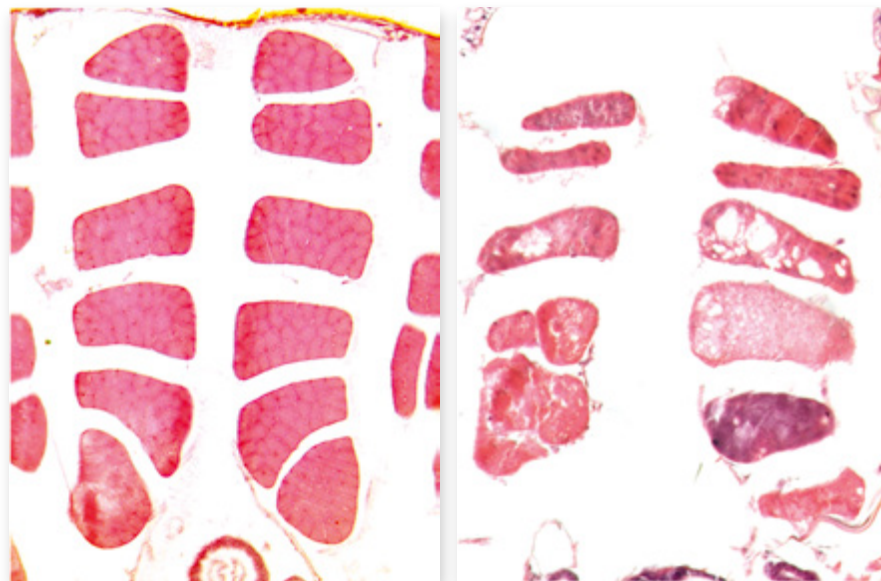
Seit ihrer Entdeckung vor etwa 20 Jahren hat sich gezeigt, dass miRNAs nahezu alle biologischen Prozesse regulieren. Bemerkenswerterweise kann eine einzelne miRNA gleichzeitig bis zu 200 Gene ansteuern, und oft kontrollieren gleichzeitig mehrere miRNAs ein einzelnes Gen. Das lässt erahnen, wie präzise Zellen mithilfe der miRNAs ihre Genregulation steuern. Wie dies geschieht, ist im Detail aber immer noch unklar. Auch kennen wir für einzelne miRNAs noch nicht das komplette Repertoire

an Ziel-Genen. Nichtsdestotrotz werden miRNAs bereits in der Therapie einiger Erkrankungen eingesetzt.

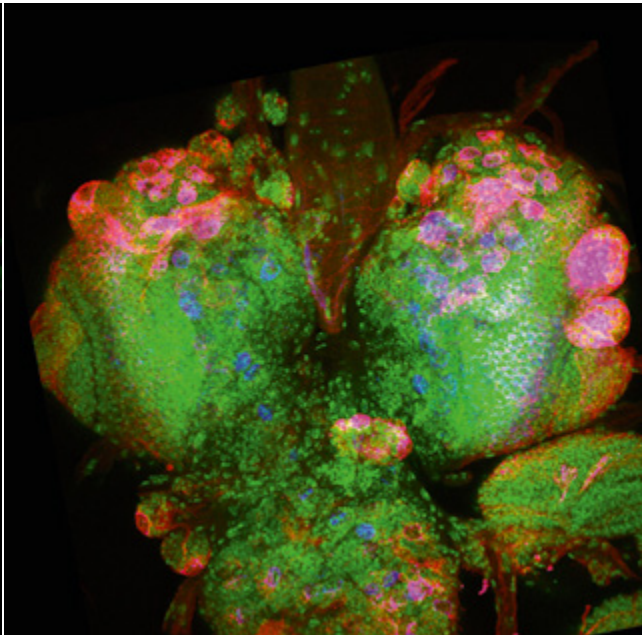
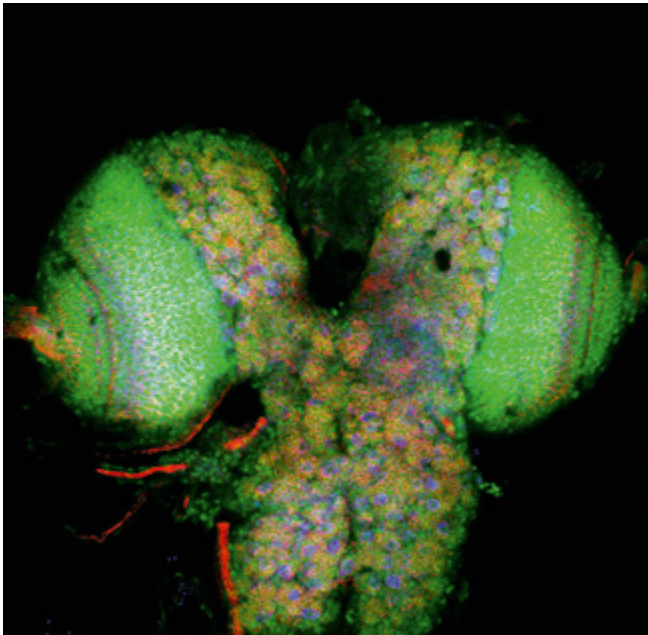
Um die biologische Funktion von miRNAs besser zu verstehen, kombinieren wir experimentelle Ansätze mit bioinformatischen Analysen und verwenden dafür die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* als Modellorganismus.

Nicht nur X und Y

Jede Zelle hat eine sogenannte sexuelle Identität: Zellen von männlichen und weiblichen Organismen besitzen zum Teil unterschiedliche Proteine. Wir konnten aufdecken, dass die zelluläre sexuelle Identität, die in der Embryonalentwicklung durch die Geschlechtschromosomen X und Y festgelegt wird, über das gesamte Leben aktiv aufrechterhalten werden muss. Unsere



◀ *Drosophila* entwickelt altersabhängige Muskeldystrophie.



◀ Deregulation der *Dystroglycan*-Expression im Gehirn verursacht Lissenzephalie Typ II.

Ergebnisse zeigen überraschenderweise, dass Steroidhormone miRNAs kontrollieren, die wiederum für die Aufrechterhaltung der zellulären sexuellen Identität verantwortlich sind. Abhängig vom Geschlecht befinden sich in verschiedenen Geweben über alle Entwicklungsstadien hinweg unterschiedliche Mengen und Gruppen von miRNAs.

Wie wir herausfanden, regulieren miRNAs auch weitere wichtige Vorgänge: Mithilfe von miRNAs können sich Zellen an die zur Verfügung stehenden Nährstoffe anpassen. Des Weiteren legen miRNAs fest, wie sich Zellen von allgemeinen Vorläufern (Stammzellen) zu Spezialisten entwickeln – dies nennt sich Differenzierung. Darüber hinaus spielen miRNAs eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Stammzellen. Da diese Prozesse am Altern und an der Entstehung von Krebs beim Menschen beteiligt sind, kommen miRNAs inzwischen auch als mögliche Ansatzpunkte für Therapien in der regenerativen Medizin und in der Krebstherapie in Betracht.

Muskeldystrophie in der Fruchtfliege

Darüber hinaus untersuchen wir die Funktion von miRNAs bei Stress und Krankheit. Wir konzentrieren uns dabei auf die so-

genannten Muskeldystrophien. In Westeuropa leiden mehr als 70 000 Menschen unter verschiedenen Formen von unheilbaren neuromuskulären Defekten. Um diese erblichen Erkrankungen zu untersuchen, ist die Fruchtfliege aufgrund ihrer einfach zu manipulierenden Genetik und dennoch ausreichender biologischer Komplexität hervorragend geeignet. Mutationen in zwei Genen, *Dystroglycan* und *Dystrophin*, sind an der Entstehung von Muskeldystrophien beteiligt. Die Folgen dieser Defekte sind beim Menschen und bei der Fruchtfliege sehr ähnlich. Die Fliegen leben kürzer, sind weniger mobil, ihre Muskeln bilden sich zurück und ihr Gehirn nimmt Schaden. Die beiden Gene *Dystroglycan* und *Dystrophin* enthalten die Baupläne für Proteine, die Teil des Dystrophin-Glycoprotein-Komplexes sind. Wir konnten bereits zeigen, dass miRNAs *Dystroglycan* regulieren. In Zukunft wollen wir im Detail analysieren, wie der Dystrophin-Glycoprotein-Komplex mit miRNAs zusammenarbeitet. So können wir besser verstehen, welche Mechanismen dazu führen, dass sich das Gehirn fehlerhaft entwickelt und die Muskeln schwinden. Das könnte zukünftig dazu beitragen, neue auf miRNAs basierende Therapieansätze zu entwickeln.

I.O. Çiçek, S. Karaca, M. Brankatschk, S. Eaton, H. Urlaub, H.R. Shcherbata: The mir-310s target Hh signaling to rebalance the metabolic status and sustain healthy homeostasis upon dietary changes. *Genetics* 202, 1167-1183 (2016).

D. Fagegaltier, A. König, A. Gordon, E.C. Lai, T.R. Gingeras, G.J. Hannon, H.R. Shcherbata: A genome-wide survey of sexually dimorphic expression of *Drosophila* miRNAs identifies the steroid hormone-induced miRNA let-7 as a regulator of sexual identity. *Genetics* 198, 647-668 (2014).

A.S. Yatsenko, A.K. Marrone, H.R. Shcherbata: miRNA-based buffering of the cobblestone-lissencephaly-associated extracellular matrix receptor dystroglycan via its alternative 3'-UTR. *Nat. Commun.* 5, 4906 (2014).

A.S. Yatsenko, H.R. Shcherbata: *Drosophila* miR-9a targets the ECM receptor Dystroglycan to canalize myotendinous junction formation. *Dev. Cell* 28, 335-348 (2014).

M.M. Kucherenko, J. Barth, A. Fiala, H.R. Shcherbata: Steroid-induced microRNA let-7 acts as a spatio-temporal code for neuronal cell fate in the developing *Drosophila* brain. *EMBO J.* 31, 4511-4523 (2012).



Reinhard Schuh

promovierte 1986 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen in Biologie. Von 1986 bis 1988 arbeitete er als wissenschaftlicher Assistent am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen und von 1988 bis 1991 als Akademischer Rat am Institut für Genetik und Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Seit 1992 ist er Mitglied in der Abteilung *Molekulare Entwicklungsbiologie* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und leitet dort seit 2005 die Forschungsgruppe *Molekulare Organogenese*. Reinhard Schuh lehrt zudem als außerplanmäßiger Professor an der Biologischen Fakultät der Universität Göttingen.

Kontakt

rschuh@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/schuh

Molekulare Organogenese

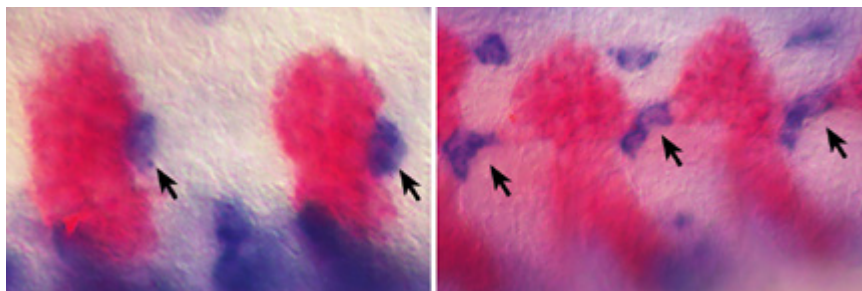
Etwa 20000 Mal am Tag atmen wir ein und wieder aus, ohne darüber nachzudenken. Jedes Mal durchströmt die Atemluft das filigrane Röhrensystem unserer Lunge, die fünf bis sechs Liter fasst und bei jedem Atemzug etwa einen halben Liter Luft austauscht. Wie die Krone eines Baumes verzweigt sich das System immer feiner, bis in die Lungenbläschen, wo der Sauerstoff in den Blutkreislauf wandert.

Unsere Arbeitsgruppe möchte verstehen, wie die Entwicklung dieser reich verzweigten Leitungsbahnen für die Atemluft von-statten geht. Die molekularen Mechanismen, die dahinter stecken, sind in Säugetieren allerdings nur sehr schwierig und zeit-aufwendig zu untersuchen. Daher erforschen wir unsere Frage-stellungen an einem der verbreitetsten Modellorganismen in der Biologie: der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*.

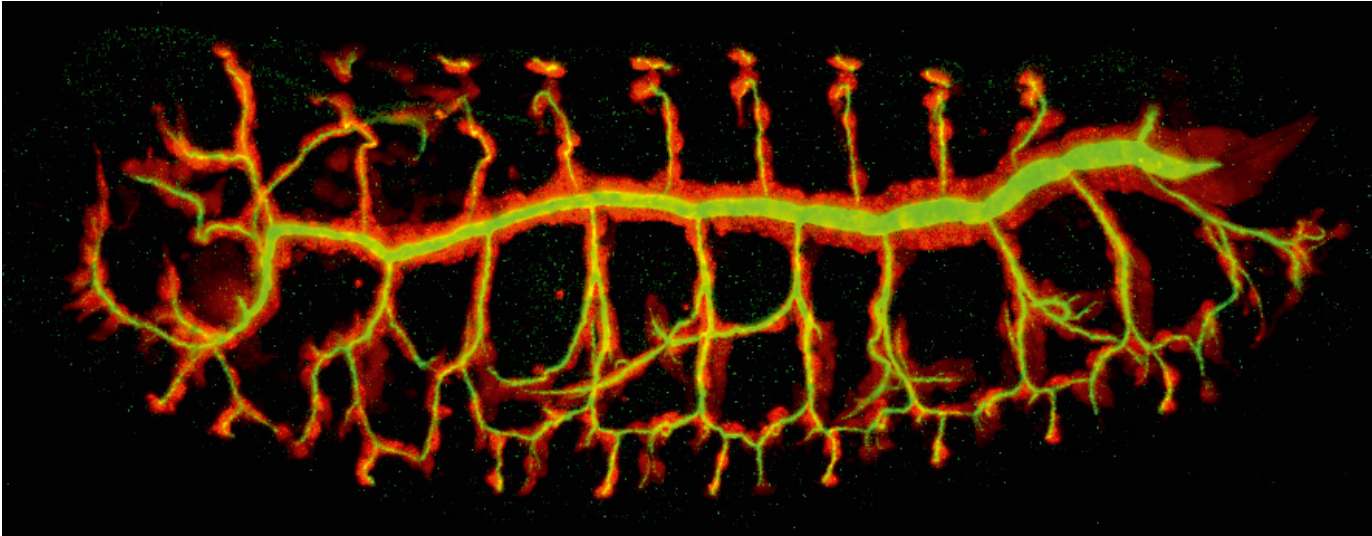
Das Atemsystem trocken legen

Fliege und Mensch sind sich in vielen Aspekten ähnlicher als man denkt. Von den insgesamt 13600 *Drosophila*-Genen sind etwa 7000 Gene in ähnlicher Form auch im Erbgut des Menschen vor-handen. Die Fruchtfliege hat zwar keine Lungen, dafür aber eben-falls baumartig verzweigte Leitungsbahnen für die Atemluft, die Tracheen. Wir wissen inzwischen, dass die Entwicklung dieses Röhrensystems ganz ähnlich organisiert ist wie die Entwicklung der Lunge. Eine Reihe sehr ähnlicher Faktoren sorgt während der Embryonalentwicklung dafür, dass sich die Röhren an den rich-tigen Stellen verzweigen, und dass diese am Ende nicht zu eng oder zu weit ausfallen.

Beiden Organismen gemeinsam ist auch, dass die Atemröhren in der Entwicklungsphase zunächst mit Flüssigkeit gefüllt sind.



◀ Die Vernetzung rot gefärbter Tracheen-zellen erfolgt über Brücken-zellen. Während der Entwicklung strecken sich die blau mar-kierten Brücken-zellen (Pfeile) und verbinden so die Tracheenzellen. Diese wandern an den Brücken-zellen entlang und bilden so ein zusammenhängendes Netzwerk.



◀ Die Lunge der Insekten – das Tracheensystem – durchzieht den gesamten Embryo der Fliege. Die trachealen Röhren sind grün und die trachealen Zellen sind rot markiert.

A. Hildebrandt, R. Pflanz, M. Behr, T. Tarp, D. Riedel, R. Schuh: Bark beetle controls epithelial morphogenesis by septate junction maturation in *Drosophila*. *Dev. Biol.* 400, 237-247 (2015).

M.H.J. Jaspers, R. Pflanz, D. Riedel, S. Kawelke, I. Feussner, R. Schuh: The fatty acyl-CoA reductase Waterproof mediates airway clearance in *Drosophila*. *Dev. Biol.* 385, 23-31 (2013).

M.H.J. Jaspers, K. Nolde, M. Behr, S.-H. Joo, U. Plessmann, M. Nikolov, H. Urlaub, R. Schuh: The claudin Megatrachea protein complex. *J. Biol. Chem.* 287, 36756-36765 (2012).

M. Behr, C. Wingen, C. Wolf, R. Schuh, M. Hoch: Wurst is essential for airway clearance and respiratory-tube size control. *Nat. Cell Biol.* 9, 847-853 (2007).

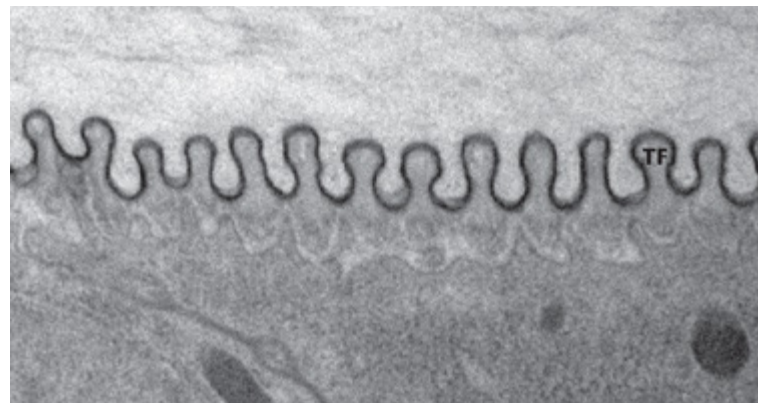
C. Krause, C. Wolf, J. Hemphälä, C. Samakovlis, R. Schuh: Distinct functions of the leucine-rich repeat transmembrane proteins Capricious and Tartan in the *Drosophila* tracheal morphogenesis. *Dev. Biol.* 296, 253-264 (2006).

M. Behr, D. Riedel, R. Schuh: The claudin-like Megatrachea is essential in septate junctions for the epithelial barrier function in *Drosophila*. *Dev. Cell* 5, 611-620 (2003).

C. Wolf, R. Schuh: Single mesodermal cells guide outgrowth of ectodermal tubular structures in *Drosophila*. *Genes Dev.* 14, 2140-2145 (2000).

Sie müssen daher rechtzeitig vor der Geburt beziehungsweise dem Schlupf der Larve aus dem Ei trockengelegt werden, sonst kommt es zu schweren Atemproblemen. Bei zu früh geborenen Babys droht etwa das *Respiratory Distress Syndrome* (RDS). Auch beim erwachsenen Menschen kann Flüssigkeit in der Lunge zu lebensbedrohlichen Ödemen führen.

Unter den 7000 Genen, die bei Mensch und Fliege ganz ähnlich sind, haben wir inzwischen 20 entdeckt, die dafür sorgen, dass sich die Röhren richtig ausbilden und rechtzeitig trockengelegt sind. Jetzt wollen wir wissen, bei welchen molekularen Mechanismen diese Gene eine Rolle spielen, und ob sie ihre Funktionen über die Artgrenzen hinweg beibehalten haben.



▲ Elektronenmikroskopische Feinstruktur der trachealen Kutikula. Verdickungen der trachealen Kutikula, die sich spiralförmig auf die Innenseite der trachealen Röhre auflagern, werden als *teanidial folds* (TF) bezeichnet.



Ahmed Mansouri

promovierte 1978 an der Technischen Universität Braunschweig in Chemie. Anschließend forschte er als Postdoktorand am Institut für Humangenetik der Universität Göttingen, am Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft in Tübingen und am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg. 1989 wurde er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in der Abteilung *Molekulare Zellbiologie*. 1999 habilitierte er sich an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen und leitet seit 2002 die Arbeitsgruppe *Molekulare Zelldifferenzierung* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Seit 2005 hat Ahmed Mansouri die Dr. Helmut Storz-Stiftungsprofessur an der Universitätsmedizin Göttingen inne.

Kontakt

amansou@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/mansouri

Molekulare Zelldifferenzierung

Ob Herz oder Niere, Bauchspeicheldrüse oder Gehirn – die Organe in unserem Körper gleichen kleinen Fabriken, in denen spezialisierte »Einheiten« bestimmte Aufgaben erledigen. In der Bauchspeicheldrüse sind es vor allem zwei Zelltypen, die sich die Arbeit teilen. Während der überwiegende Teil Verdauungssäfte produziert, erzeugt die kleinere Zellgruppe Hormone wie Insulin, das den Blutzuckerspiegel reguliert. Auch das Mittelhirn hat viele Spezialisten, zum Beispiel Nervenzellen, die den Botenstoff Dopamin herstellen.

So unterschiedlich die zellulären Spezialisten auch sind – sie alle entstehen während der Entwicklung eines Organs aus weitgehend identischen Vorläuferzellen. Wir wollen in unserer Gruppe erforschen, welche Mechanismen dahinterstecken.

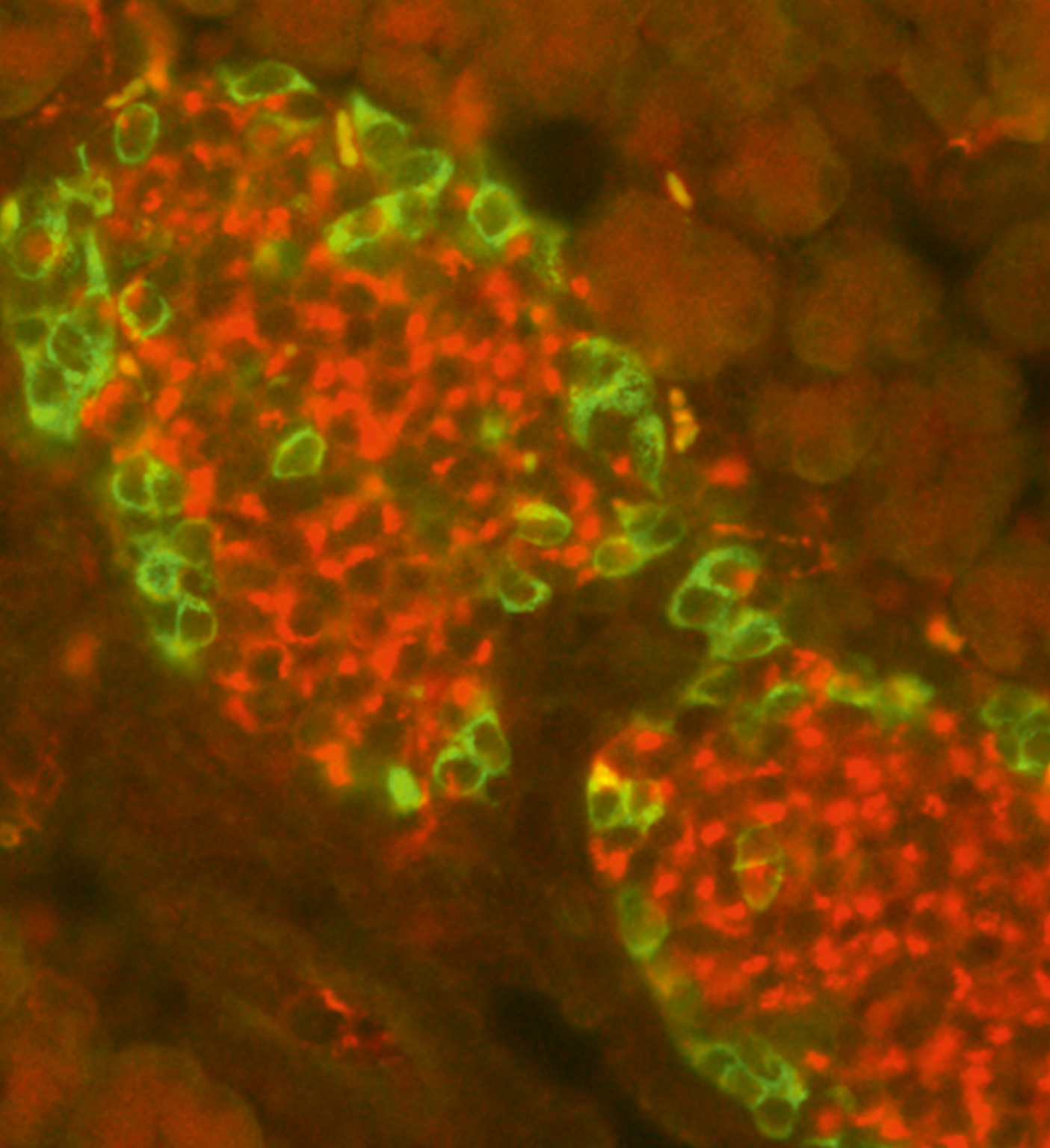
Wir wissen bereits, dass bestimmte Gene die Reifung eines Organs kontrollieren und so das spätere Schicksal der Zellen bestimmen. Diese Kontrollgene liefern den Bauplan für bestimmte Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren. Diese Faktoren werfen gezielt genetische Programme an oder unterdrücken diese und verwandeln so Vorläuferzellen in Zellen mit ganz bestimmten Eigenschaften. Das zeigen Tests, bei denen die Transkriptionsfaktoren fehlen. Ohne das Kontrollgen *Pax4* zum Beispiel entwickeln sich in der Bauchspeicheldrüse keine Insulin-produzierenden Zellen. Andere Faktoren veranlassen Zellen, Glukagon – den Gegenspieler des Insulins – zu erzeugen. Ähnliche Kontrollmechanismen arbeiten auch im Mittelhirn. Dort aktiviert beispielsweise der Transkriptionsfaktor *Lmx1a* ein genetisches Programm in einer bestimmten Gruppe von Nervenzellen, die dann den Botenstoff Dopamin produzieren. Damit in einem Organ Zellen mit unterschiedlichen Aufgaben im richtigen Verhältnis zueinander entstehen, interagieren die jeweiligen

Transkriptionsfaktoren miteinander und tarieren so die notwendige Balance aus.

Mausforschung für den Menschen

Wir erforschen die Reifung eines Organs an Mäusen, weil wir die Nager genetisch sehr gut verändern und somit die Rolle der beteiligten Faktoren gezielt untersuchen können. Die Erkenntnisse unserer Forschung sind auch für die Humanmedizin von grundlegender Bedeutung. Sie können zum Beispiel dazu dienen, neue Strategien zur gezielten Behandlung von Erkrankungen zu entwickeln. Solche Therapien könnten etwa darin bestehen, Glukagon-produzierende Zellen in Insulin-produzierende Zellen umzuwandeln, um Menschen mit Diabetes Typ I zu behandeln.

- Zwei sogenannte Langerhanssche Inseln der Bauchspeicheldrüse mit Insulin- (rot) und Glukagon-produzierenden Zellen (grün). Die beiden Hormone regeln den Blutzuckerspiegel.



Z. Ahmad, M. Rafeeq, P. Collombat, A. Mansouri: Pax6 inactivation in the adult pancreas reveals Ghrelin as endocrine cell maturation marker. *PLoS One* 10, e0144597 (2015).

M.C. Liao, M. Diaconu, S. Monecke, P. Collombat, C. Timaeus, T. Kuhlmann, W. Paulus, C. Trenkwalder, R. Dressel, A. Mansouri: Embryonic stem cell-derived neural progenitors as non-tumorigenic source for dopaminergic neurons. *World J. Stem Cells* 6, 248-255 (2014).

F. Shamsi, R. Parlati, P. Collombat, A. Mansouri: A genetic mouse model for progressive ablation and regeneration of insulin producing beta-cells. *Cell Cycle* 13, 3948-3957 (2014).

K. Al-Hasani, A. Pfeifer, M. Courtney, N. Ben-Othman, E. Gjernes, A. Vieira, N. Druelle, F. Avolio, P. Ravassard, G. Leuckx, S. Lacas-Gervais, D. Ambrosetti, E. Benizri, J. Hecksher-Sorensen, P. Gounon, J. Ferrer, G. Gradwohl, H. Heimberg, A. Mansouri, P. Collombat: Adult duct-lining cells can reprogram into β -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Dev. Cell* 26, 86-100 (2013).

M. Courtney, E. Gjernes, N. Druelle, C. Ravaud, A. Vieira, N. Ben-Othman, A. Pfeifer, F. Avolio, G. Leuckx, S. Lacas-Gervais, F. Burel-Vandenbos, D. Ambrosetti, J. Hecksher-Sorensen, P. Ravassard, H. Heimberg, A. Mansouri, P. Collombat: The inactivation of Arx in pancreatic β -cells triggers their neogenesis and conversion into functional β -like cells. *PLoS Genet.* 9, e1003934 (2013).

P. Collombat, X. Xu, P. Ravassard, B. Sosa-Pineda, S. Dussaud, N. Billestrup, O.D. Madsen, P. Serup, H. Heimberg, A. Mansouri: The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell* 138, 449-462 (2009).



Gregor Eichele

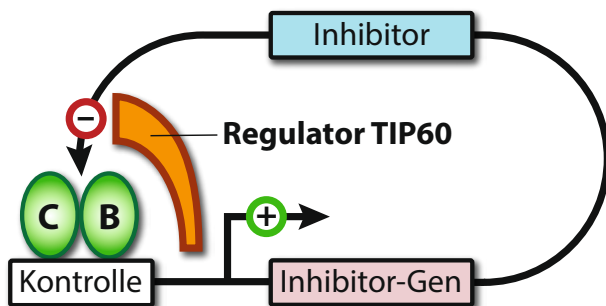
studierte Chemie und Strukturbio-
logie und promovierte 1980 an der
Universität Basel (Schweiz). Im
Anschluss arbeitete er von 1981 bis
1984 als Postdoktorand an der
University of California, San Francisco
(USA). Von 1985 bis 1990 war er
Mitglied der Fakultät der *Harvard
University School of Medicine*,
Boston (USA) und forschte von 1991
bis 1998 als Alvin Romansky-
Professor am *Baylor College of
Medicine*, Houston (USA). Er war
von 1997 bis 2006 Direktor am
Max-Planck-Institut für experimen-
telles Endokrinologie. 2006 wurde er
als Direktor an das Max-Planck-
Institut für biophysikalische Chemie
berufen, wo er seitdem die Abteilung
Gene und Verhalten leitet. Für seine
Forschung erhielt Gregor Eichele
viele Auszeichnungen, darunter den
Friedrich-Miescher-Preis, den
*McKnight Neuroscience Develop-
ment Award* und den *Innovation
Award in Functional Genomics*.

Kontakt

gregor.eichele@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/eichele
genesandbehavior.mpiibpc.mpg.de

Gene und Verhalten

Die Zeit läuft in einer Richtung, die Abfolge von Ereignissen ist unumkehrbar. Aber dem ist in biologischen Systemen keineswegs so! Denn viele Lebensprozesse weisen charakteristische wiederkehrende Rhythmen auf. Ein markantes Beispiel dafür



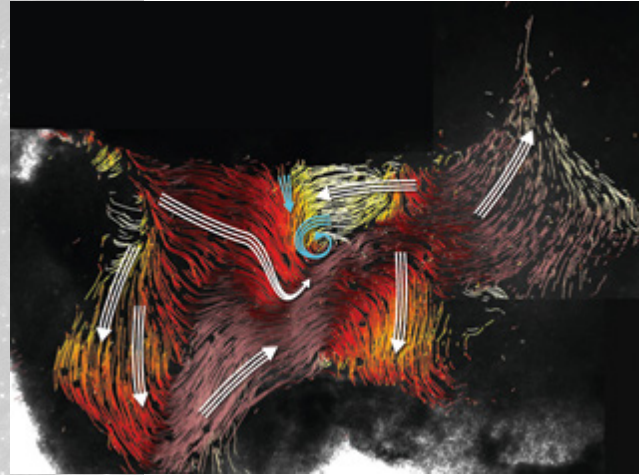
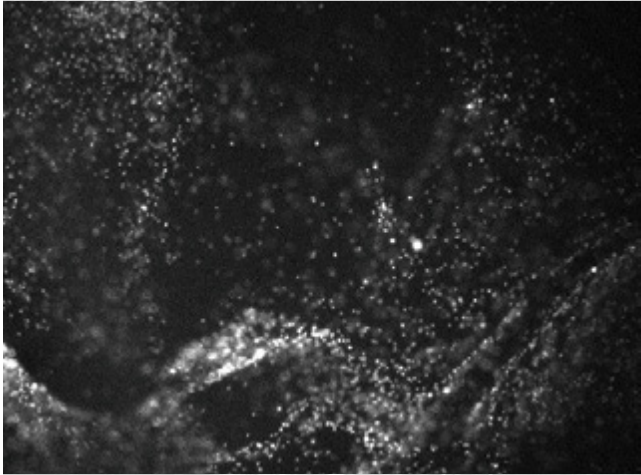
▲ **Abbildung 1:** Schematischer Schaltkreis der zirkadianen Uhr. Morgens binden die aktivierenden Transkriptionsfaktoren Clock (C) und Bmal1 (B) an die Kontrollregion eines Inhibitor-kodierenden Genes und schalten – mittels der RNA Polymerase – dieses Gen an (Pluszeichen). Das sogenannte TIP60-Protein verändert Bmal1 dabei so, dass dieses anschließend die RNA-Polymerase aktiviert. Diese produziert daraufhin zahlreiche Inhibitor-Gen-Transkripte, nach deren Anleitung die Inhibitor-Proteine produziert werden. Nachts blockiert der Inhibitor die Aktivatoren (Minuszeichen), indem er TIP60 daran hindert, Bmal1 zu verändern. Die RNA-Polymerase stellt keine Inhibitor-Transkripte mehr her, der Inhibitor wird abgebaut, und ein neuer Zyklus kann beginnen.

sind die 24-Stunden-Rhythmen, die großen Einfluss auf die Physiologie und das Verhalten von Lebewesen haben. Diese inneren Uhren – auch zirkadiane Uhren genannt – sind das Forschungsthema unserer Abteilung, die wir am Beispiel der genetisch manipulierbaren Maus untersuchen. Ganz ähnlich wie beim Menschen gibt es auch in allen Zellen der Maus eine zirkadiane Uhr. Eine der Fragen, die uns beschäftigt, ist, wie diese Uhrwerke koordiniert werden: Gibt es eine übergeordnete Schaltzentrale, die alle Uhren aller Zellen steuert und aufeinander abstimmt, oder sind die einzelnen Uhrwerke gemeinschaftlich geregelt?

Wie wir wissen, werden zirkadiane Uhren über positive und negative Rückkopplung gesteuert (Abbildung 1). Am Tagesanfang kurbeln Aktivator-Proteine die Produktion von Inhibitor-Proteinen an, die dann am späteren Abend die Aktivatoren blockieren. Uns beschäftigt die Natur dieser Schaltkreise: Welche Proteine sind für die Aktivierung verantwortlich? Wie man bereits weiß, spielen hier bestimmte Proteine (sogenannte Transkriptionsfaktoren) eine wichtige Rolle. Was aber letztlich die dazugehörigen Gene morgens anschaltet, und wie die Hemmer später am Tag ihre negative Rückkopplung bewerkstelligen, davon gibt es nur vage Vorstellungen. Mithilfe einer genbasierten Selektion haben wir entdeckt, dass ein Protein namens TIP60-Acetyltransferase sowohl beim Anschalten der Gene als auch an der negativen Rückkopplung beteiligt ist.

Molekulare Förderbänder im Gehirn

Diese molekulargenetischen Studien der Uhr erweitern wir auf Gewebe. So untersuchen wir beispielsweise die Wirkweise von zirkadianen Uhren in epithelialen Geweben, die die Hirnkammern (Ventrikel) auskleiden. Im Innern des Hirns der Wirbeltiere



◀ **Abbildung 2:** Zilien-getriebene Ströme im dritten Ventrikel der Maus: Tausende fluoreszierender Kügelchen bewegen sich entlang der Wand dieses Ventrikels fort (links). Diese Momentaufnahme ist Teil eines Filmes, aus dem mittels Partikelverfolgung die gezeigte Strömungskarte berechnet wird (rechts). Farbige Profillinien repräsentieren wandständige Ströme, Hauptstromrichtungen in den einzelnen Bereichen sind mit weißen Pfeilen hervorgehoben. Trennlinie und Wirbel sind blau markiert.

befinden sich vier miteinander verbundene Ventrikel, die mit Zerebrospinalflüssigkeit gefüllt sind. Wichtig für den Transport der Zerebrospinalflüssigkeit, die reich an Signalmolekülen ist, sind winzige Flimmerhärchen (Zilien), die in die Ventrikel hineinragen. Durch ihre synchronisierten Schlagbewegungen erzeugen sie ein komplexes Netzwerk dynamischer Ströme, die wie Förderbänder fungieren und darüber molekulare »Fracht« transportieren. Wir konnten dabei komplexe Bewegungsprofile bei den Strömen beobachten: Es gibt Trennlinien und Bereiche, die sich im täglichen Rhythmus verändern. So findet man den Wirbel, der in der Abbildung 2 gezeigt ist, beispielsweise nur am Ende der Nacht. Ferner bilden sich je nach Tageszeit vertikale oder horizontale Barrieren aus. Für Neurophysiologen deuten die zilienbasierten Ströme auf eine komplexe Logistik hin, die Signalmoleküle zielsicher, schnell und unter Energieaufwand im Inneren des Gehirns dorthin zu transportieren scheint, wo sie benötigt werden. Uns interessiert, ob eine zirkadiane Uhr diese Rhythmen steuert und wie diese Uhr derart komplexe Prozesse wie die Umorientierung von Zilien beeinflussen könnte. Um Antworten auf unsere Fragen zu erhalten, kombinieren wir Mausgenetik, Zell- und Strukturbilogie.

Zirkadiane Rhythmen in Ökosystemen

Anders als die erst kürzlich entdeckten zilienbasierten komplexen Ströme im Gehirn ist die täglich wiederkehrende vertikale Wanderung eines ganzen Ökosystems bestehend aus Plankton bereits lange bekannt. Diese Wanderung wird sowohl in Binnengewässern als auch im Ozean von einer zirkadianen Uhr gesteuert, und sehr wahrscheinlich besitzen viele der Planktonbestandteile eine derartige Uhr. Aber auf die Frage, ob bloß der Wechsel von Hell und Dunkel oder zusätzliche Faktoren wie Nährstoffe oder das Vermeiden Plankton-fressender Meeresbewohner hier ausschlaggebend sind, gibt es noch keine Antwort. Unbekannt ist auch, inwieweit sich die zirkadianen Uhren in diesem Ökosystem auf molekularer Ebene unterscheiden. Da die Planktonpopulation komplex ist, ist eine individuelle raum-zeitliche Analyse der vertikalen Bewegung mit klassischen Ansätzen nicht machbar. Um im Plankton-Ökosystem die Vielfalt der zirkadianen Uhren und die Koordination der Rhythmik dieser Uhren zwischen den Organismen zu erforschen, verwenden wir daher sogenannte metagenomische Methoden, die die Gesamtheit des Genoms eines Ökotyps erfassen sollen.

R. Faubel, C. Westendorf, E. Bodenschatz, G. Eichele: Cilia-based flow network in the brain ventricles. *Science* 353, 176-178 (2016).

J. Husse, A. Leliavski, A.H. Tsang, H. Oster, G. Eichele: The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *FASEB J.* 11, 4950-4960 (2014).

G. Whelan, E. Kreidl, G. Wutz, A. Egner, J.M. Peters, G. Eichele: Cohesin acetyltransferase Esco2 is a cell viability factor and is required for cohesion in pericentric heterochromatin. *EMBO J.* 31, 71-82 (2012).

S. Kiessling, G. Eichele, H. Oster: Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag. *J. Clin. Invest.* 120, 2600-2609 (2010).

E.S. Lein, M.J. Hawrylycz, N. Ao et al.: Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 445, 168-176 (2007).



Jens Frahm

promovierte im Jahr 1977 an der Universität Göttingen in physikalischer Chemie. Nachdem er bis 1992 eine unabhängige Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie geleitet hatte, wurde er Direktor der gemeinnützigen *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH*, die sich aus Patenteinnahmen finanziert. Jens Frahm erhielt für seine wissenschaftliche Arbeit zahlreiche Preise, darunter die *Gold Medal der Society for Magnetic Resonance in Medicine* (1991), den *Karl Heinz Beckurts-Preis* (1993), den *Niedersächsischen Staatspreis* (1996), den *Forschungspreis der Sobek-Stiftung* (2005) und den *Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft* (2013). 2005 wurde er zum ordentlichen Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen gewählt. Seit 2016 ist er Mitglied der *Hall of Fame der deutschen Forschung*.

Kontakt

jfracm@mpibpc.mpg.de
www.mpibpc.mpg.de/de/frahm
www.biomednrm.mpg.de

Biomedizinische NMR Forschungs GmbH

In der biologischen und medizinischen Forschung spielen bildgebende Verfahren zur Sichtbarmachung von Strukturen und Funktionen eine immer größere Rolle. Das gilt auch für die Magnetresonanztomografie (MRT), mit der man auf nicht-invasive Weise detaillierte und quantitative Einblicke in den Körper von Menschen und Tieren erhält.

Im Zentrum unserer Forschung steht die Entwicklung neuer MRT-Techniken für Anwendungen in Wissenschaft und Medizin. Grundsätzlich erlaubt die MRT eine Verbindung von Erkenntnissen aus Molekularbiologie und Genetik mit den anatomischen, biochemischen und physiologischen Eigenschaften des intakten Organismus. Im Tierexperiment konzentrieren sich daher un-

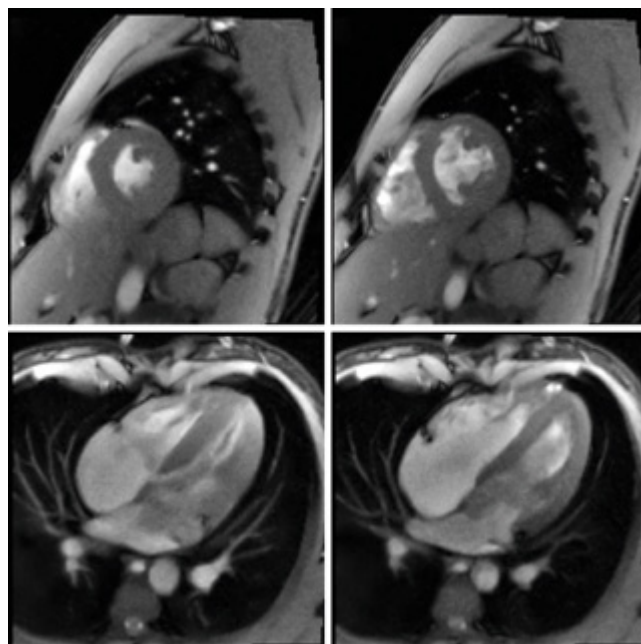
sere Untersuchungen auf Mausmodelle menschlicher Hirnerkrankungen. Am Menschen konnten wir beispielsweise mithilfe der diffusionsgewichteten MRT, die die gerichtete Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe bestimmt, die Topografie der Nervenfaserbündel neu bestimmen, die die beiden Hirnhälften verbinden. Die zugrunde liegende Technik zeigt im Gegensatz zum bisherigen Verfahren keine Bildfehler an Luft-Gewebe-Grenzen und verspricht, die klinische Diagnose von Krebs und Schlaganfall zu verbessern.

Aufgrund unserer bahnbrechenden Fortschritte bei der Entwicklung von MRT-Verfahren in Echtzeit, das heißt von MRT-Filmen mit höchster zeitlicher Auflösung, befassen sich aktuelle Forschungsprojekte mit neuen Techniken zur Datenaufnahme und Bildrekonstruktion, wobei das MRT-Bild als Lösung eines regularisierten nicht-linearen inversen Problems definiert wird. Diese Arbeiten werden durch eine Reihe von bisher nicht möglichen MRT-Anwendungen begleitet und durch die Translation der Technologie für den klinischen Einsatz ergänzt.

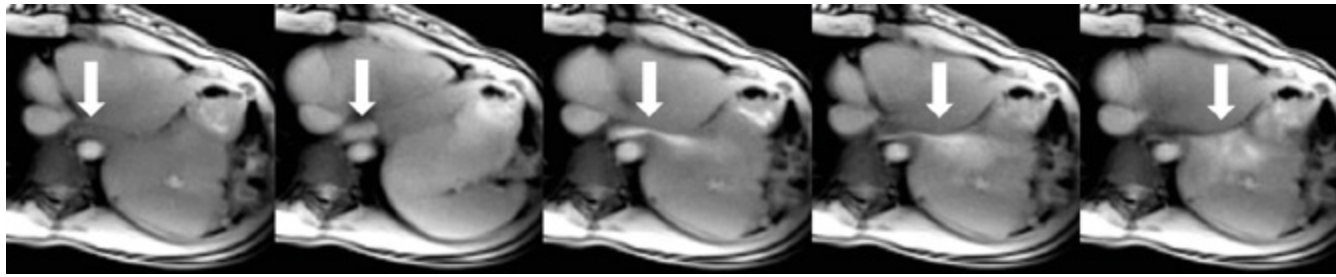
Echtzeit-MRT

Bereits 1985 entwickelten wir die FLASH (englisch: *Fast Low-Angle Shot*)-Technik für MRT-Bilder mit Messzeiten von Sekunden, die das wissenschaftliche Potenzial und die klinische Nutzung der MRT revolutionierte. Auf dieser Grundlage konnten wir erneut eine fundamentale Beschleunigung der MRT durch extreme Unterabtastung der Daten erreichen, sodass dynamische Aufnahmen mit 10 bis 40 Millisekunden Auflösung möglich werden. Die Technologie kann in bestehenden MRT-Systemen nachgerüstet werden und erlaubt klinische Studien ohne zusätzliches Expertenwissen.

Über Studien zur Bewegung von Gelenken hinaus eröffnet die Echtzeit-MRT völlig neuartige Anwendungen, etwa für die Beobachtung des Mund-Rachenraumes beim Sprechen, Stottern oder Spielen von Blasinstrumenten. Erstmals werden auch Schluckuntersuchungen möglich. Sie reichen von der Charakterisierung neuromuskulärer Schluckbeschwerden bis zu einer vereinfachten Diagnose von Sodbrennen. Besonders wichtige Er-



▲ Systolische (links) und diastolische (rechts) Aufnahmen des Herzens mit der Echtzeit-MRT bei einer zeitlichen Auflösung von 33 Millisekunden (30 Bilder pro Sekunde). Oben ist die Kurzachsen-Ansicht gezeigt, unten der Vier-Kammer-Blick.

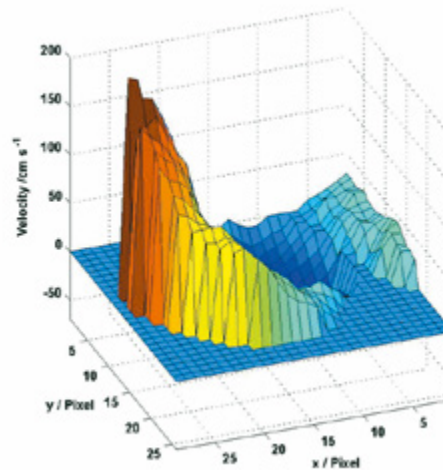
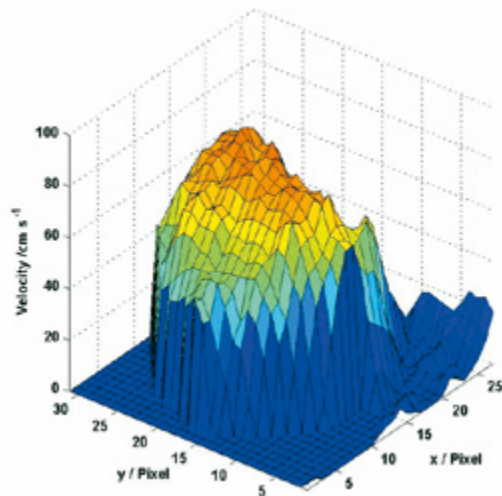


◀ Aufnahmen der Echtzeit-MRT beim Schlucken von Ananassaft (hellgrau) mit einer zeitlichen Auflösung von 40 Millisekunden. Von links nach rechts: vor Ankunft in der unteren Speiseröhre; direkt vor dem Schließmuskel des Magens; beim Eintritt in den Magen.

kenntnisse verdanken wir der Tatsache, dass die Echtzeit-MRT beliebige (nicht-periodische) Vorgänge abbildet. So konnten wir feststellen, dass der Fluss der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit maßgeblich durch die Einatmung – nicht durch den Herzschlag – reguliert wird. Entsprechend muss auch die Echtzeit-MRT des Herz-Kreislaufsystems nicht mehr wie bisher mit dem Elektrokardiogramm synchronisiert werden, sodass Patienten mit Rhythmusstörungen erstmalig fehlerfrei untersucht werden können. Insgesamt bietet die Echtzeit-MRT ein umfassendes Bild aus Herzfunktion, Blutfluss und Gewebecharakterisierung bei deutlich kürzeren Untersuchungszeiten und freier Atmung. Zudem eröffnen sich neue diagnostische Möglichkeiten, da die Reaktion des Herz-Kreislaufsystems auf Stress oder körperliche Belastung unmittelbar aufgezeigt wird – etwa in frühen Stadien der Herzinsuffizienz.

Blick in die Zukunft

Die verstärkte Nutzung quantitativer Informationen in der MRT wird von modellbasierten Rekonstruktionen profitieren, bei der wir ein bekanntes Signalmodell nutzen (etwa einen Relaxationsprozess), um Karten der zugrunde liegenden Parameter zu berechnen. Statt eine Serie von Bildern zu rekonstruieren und an das Modell anzupassen, bestimmen wir die Karten direkt aus den Rohdaten, erneut mittels Lösung eines nicht-linearen inversen Problems. Unter Ausnutzung des im Modell eingebrachten Vorwissens konnten bereits Karten der T1-Relaxationszeit und Blutflussgeschwindigkeit mit erheblich verbesserter raum-zeitlicher Auflösung erzielt werden. Weiterhin ist zu erwarten, dass in einigen Jahren Ärzte mit der Echtzeit-MRT statt mit Röntgentechniken verschiedene minimal-invasive Eingriffe überwachen werden.



◀ Geschwindigkeitsverteilung des Blutes in der menschlichen Aorta mit der Echtzeit-MRT bei einer zeitlichen Auflösung von 35 Millisekunden. Links eine gesunde Versuchsperson, rechts ein Patient mit partieller Klappeninsuffizienz und Gefäßverengung.

Z. Tan, V. Roeloffs, D. Voit, A.A. Joseph, M. Untenberger, K.D. Merboldt, J. Frahm: Model-based reconstruction for real-time phase-contrast flow MRI – Improved spatiotemporal accuracy. *Magn. Reson. Med.* 77, 1082-1093 (2016).

S. Dreha-Kulaczewski, A.A. Joseph, K.D. Merboldt, H.-C. Ludwig, J. Gärtner, J. Frahm: Inspiration is the major regulator of human cerebrospinal fluid flow. *J. of Neurosci.* 35, 2485-2491 (2015).

S. Hofer, X. Wang, V. Roeloffs, J. Frahm: Single-shot T1 mapping of the corpus callosum: A rapid characterization of fiber bundle anatomy. *Front. Neuroanat.* 9, 57 (2015).

U. Fünfschilling, L.M. Supplie, D. Mahad, S. Boretius, A. Saab, J. Edgar, B.G. Brinkmann, C.M. Kassmann, I.D. Tzvetanova, W. Möbius, F. Diaz, D. Meijer, U. Suter, B. Hamprecht, M.W. Sereda, C.T. Moraes, J. Frahm, S. Goebbels, K.A. Nave: Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 485, 517-521 (2012).

M. Uecker, S. Zhang, D. Voit, A. Karaus, K.D. Merboldt, J. Frahm: Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR Biomed.* 23, 986-994 (2010).



Henrik Bringmann

studierte Biologie in Göttingen und Heidelberg und schloss 2007 seine Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Zellbiologie und Genetik in Dresden ab. Danach arbeitete er als Postdoktorand am *MRC Laboratory of Molecular Biology* in Cambridge (Großbritannien). Seit 2009 leitet er die Max-Planck-Forschungsgruppe *Schlaf und Wachsein* am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Henrik Bringmann erhielt 2008 die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft und 2015 einen *ERC Grant*.

Kontakt

henrik.bringmann@mpibpc.mpg.de
www.mpiibpc.mpg.de/de/bringmann

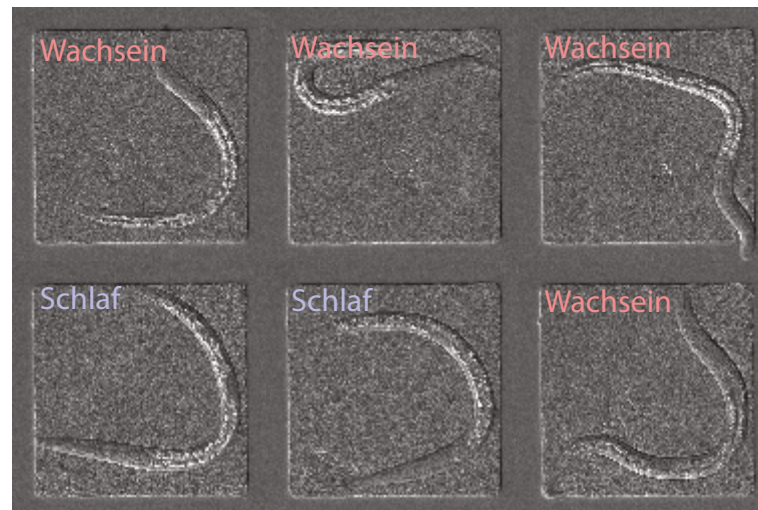
Schlaf und Wachsein

Schlaf und Wachsein sind Teil des Lebens jedes Tieres und jedes Menschen. Der Grund, weshalb wir wach sind, scheint offensichtlich. Doch warum schlafen wir? Während des Schlafens bewegt man sich weniger und bemerkt kaum, was um einen herum geschieht. Weshalb begeben sich Tiere in solch einen gefährlichen Zustand? Ohne Schlaf fühlen wir uns müde und können nicht effizient arbeiten. Versuchstiere können an Schlafmangel sogar sterben. Wissenschaftler sind zu dem Schluss gekommen, dass Schlaf nicht nur wichtig ist, um die Energiereserven aufzufüllen, sondern auch für Lernen und Erinnerung, für grundlegende zellbiologische Prozesse wie die Produktion großer Moleküle sowie für die Regeneration des Nervensystems.

In unserer Arbeitsgruppe möchten wir herausfinden, wie das Nervensystem einschläft und aufwacht und woher es weiß, dass es müde ist und schlafen muss. Außerdem wollen wir verstehen, wie Schlaf seine überlebenswichtigen Funktionen erfüllt.

Der schlafende Wurm

Wir untersuchen Schlaf und Wachsein an dem einfachsten Lebewesen, das man mit modernen molekularbiologischen Methoden untersuchen kann: dem Fadenwurm (Nematoden) *Caenorhabditis elegans*. Obwohl Fadenwürmer und Menschen auf den ersten Blick sehr unterschiedlich sind, scheint der Schlaf von *C. elegans* dem des Menschen sehr ähnlich zu sein. Auch der Wurm bewegt



◀ Wir können den Schlaf des Wurmes über längere Zeit verfolgen, indem wir die Tiere in einer mikrofluidischen Kammer halten. Während sie schlafen, bewegen sich die Würmer nicht, nehmen keine Nahrung auf und reagieren nicht auf schwächere Reize. Schlafentzug führt zu erhöhter »Müdigkeit« und Kompensationsschlaf.

sich im Schlaf weniger und reagiert schwächer auf seine Umwelt, kann jedoch aufgeweckt werden. Schlafentzug erhöht auch bei ihm den Schlafdruck und führt dazu, dass er schnell wieder einschläft. Da Schlaf ein evolutionär sehr alter Prozess ist, ist zu erwarten, dass viele Aspekte des Schlafes in Würmern und Menschen von ähnlichen molekularen Mechanismen reguliert werden.

Ein weiterer Vorteil von *C. elegans* ist sein einfach gebautes Nervensystem: Es besteht aus nur 302 Nervenzellen, deren »Verschaltung« bekannt ist. Da die Tiere durchsichtig sind, können wir das Nervensystem lebender Tiere während Schlaf und Wachsein einfach beobachten und manipulieren.

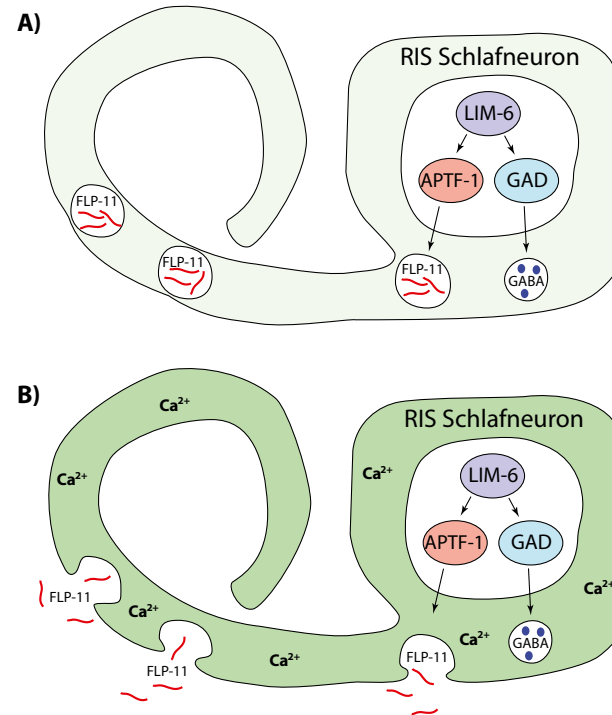
Unser Hauptziel ist, herauszufinden, wie Schlaf auf der molekularen Ebene reguliert wird. Erkenntnisse darüber würden uns erlauben, die Würmer kontrolliert wachzuhalten und zu untersuchen, welche Folgen Schlafentzug auf die Entwicklung und Regeneration sowie auf das Altern und das allgemeine Wohlbefinden hat.

Schlafaktive Nervenzellen

Wissenschaftler wissen bereits, dass der Schlaf – auch im Menschen – von schlafaktiven Nervenzellen (Schlafneuronen) kontrolliert wird. Diese geben beim Einschlafen hemmende Signalmoleküle ab, sogenannte Neurotransmitter. Dazu gehören etwa Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und bestimmte Neuropeptide. Allerdings ist wenig darüber bekannt, wie der Körper diese Schlafneuronen reguliert. Im komplexen Säugerhirn lassen sich die molekularen Mechanismen des Schlafes jedoch nur schwierig untersuchen. Den Schlaf des Wurmes dagegen können wir auf molekularer Ebene mithilfe von genetischen Screens und genetisch veränderten Tieren untersuchen.

So haben wir in *C. elegans* kürzlich ein einzelnes Neuron namens RIS identifiziert, das den Schlaf herbeiführt, indem es hemmende Neuropeptide und GABA ausschüttet. Wir haben ein Netzwerk sogenannter Transkriptionsfaktoren gefunden, welches beim Einschlafen ein Neuropeptid namens FLP-11 freisetzt. All diese Faktoren spielen auch bei Schlafstörungen im Menschen eine Rolle.

Dieses sehr einfache, doch evolutionär konservierte System sollte es uns ermöglichen, die Molekularbiologie des Schlafes auf-



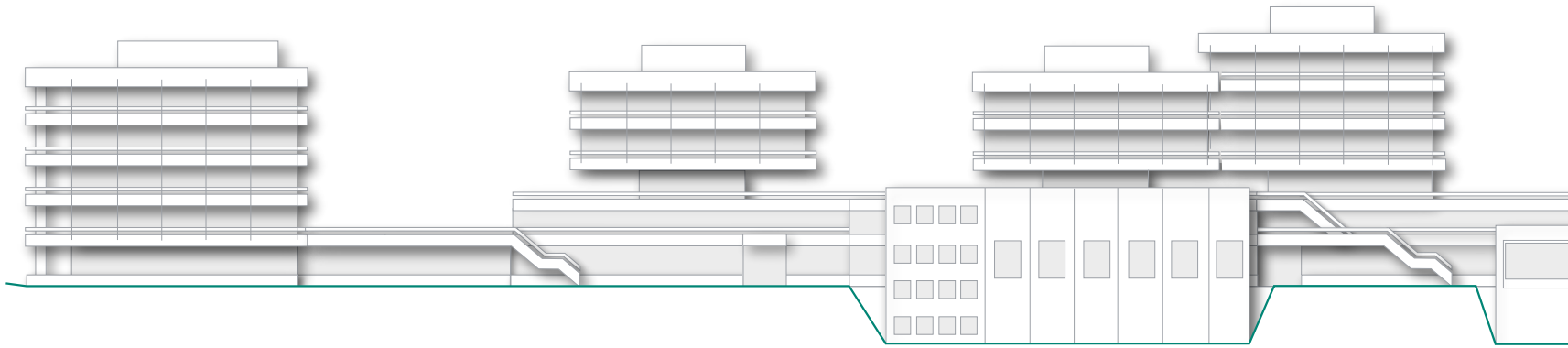
◀ Eine molekulare Maschine treibt den Schlaf im Fadenwurm an: Ein einzelnes Neuron namens RIS depolarisiert sich beim Einschlafen und entlässt hemmende Neurotransmitter wie GABA und Neuropeptide vom Typ FLP-11. A) Wachsein: Die Transkriptionsfaktoren LIM-6 und APTF-1 bestimmen die Schlaf-aktivierende Funktion von RIS, indem sie die Expression von FLP-11 aktivieren. B) Schlaf: Eine vorübergehend erhöhte Konzentration von Kalziumionen (Ca²⁺) sorgt dafür, dass FLP-11 zum Einschlafen freigesetzt wird.

zuklären, denn es ist nur eine schlafaktive Nervenzelle in einem definierten »Schaltkreis« eines Organismus, den wir im Labor genetisch verändern können. Zurzeit versuchen wir, herauszufinden, was die Aktivität des Schlafneurons RIS steuert und wie es im ganzen Organismus Schlaf auslöst. RIS kann man recht einfach genetisch oder operativ entfernen, um so das Schlafsystem auszuhelken und die Folgen von Schlafentzug zu untersuchen. Wir testen nun unsere Ergebnisse aus dem Wurm in höher entwickelten Tieren und auch in Menschen, um mehr über komplexeren Schlaf zu lernen und die Ursachen für Schlafstörungen im Menschen aufzuklären.

J. Besseling, H. Bringmann: Non-mendelian inheritance of entire genomes. *Nat. Biotechnol.* 9, 982-986 (2016).

M. Turek, J. Besseling, J.P. Spies, S. Koenig, H. Bringmann: Sleep-active neuron specification and sleep induction require FLP-11 neuropeptides to systemically induce sleep. *eLife* 5, e12499 (2016).

M. Turek, I. Lewandrowski, H. Bringmann: An AP-2 transcription factor is required for a sleep-active neuron to induce sleep-like quiescence in *C. elegans*. *Curr. Biol.* 23, 2215-2223 (2013).



Starker Service für Spitzenforschung

Was, wenn ein wichtiger Baustein fehlt, sei es im komplizierten Versuchsaufbau oder im eigenen Wissensschatz? Herausragende Forschung wäre am Institut nicht möglich ohne eine ebensolche Service-Infrastruktur. Für diese sorgen exzellent ausgebildete Mitarbeiter in den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen, den Werkstätten, der Verwaltung und weiteren Servicegruppen.



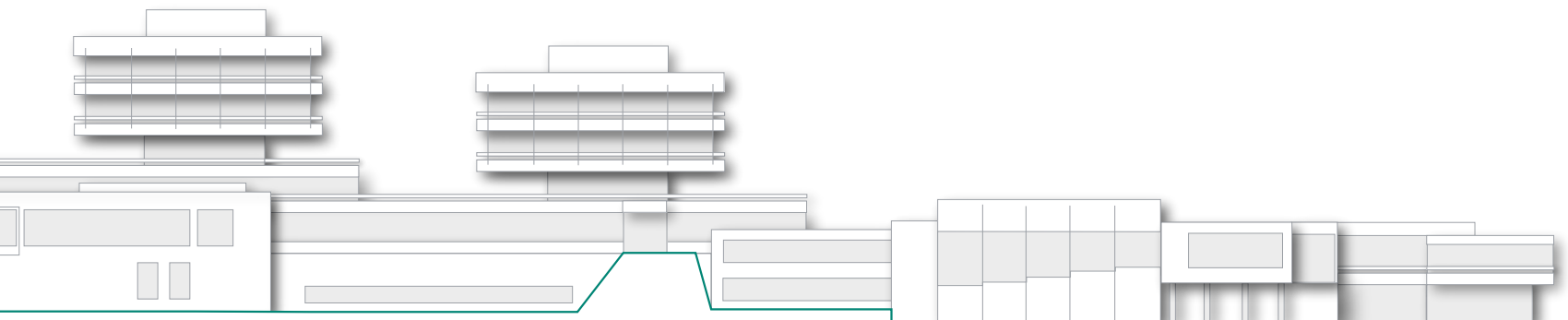
Betriebstechnik



Feinmechanik



IT & Elektronik Service



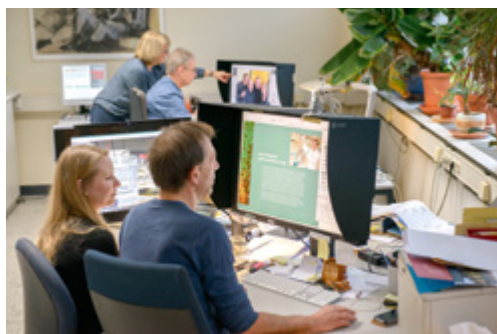
Kantine und EspressoBar



Kindertagesstätte



Otto-Hahn-Bibliothek



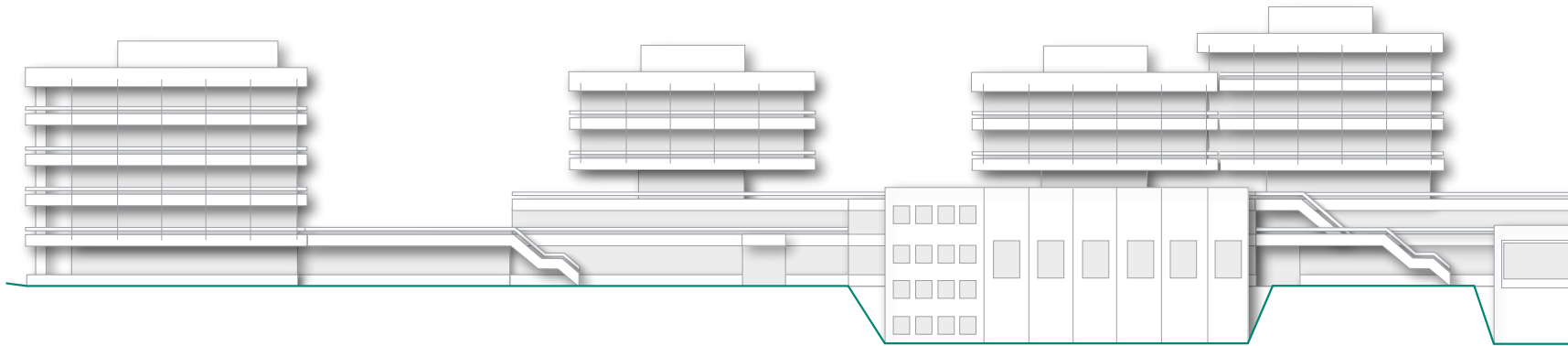
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
& MedienService



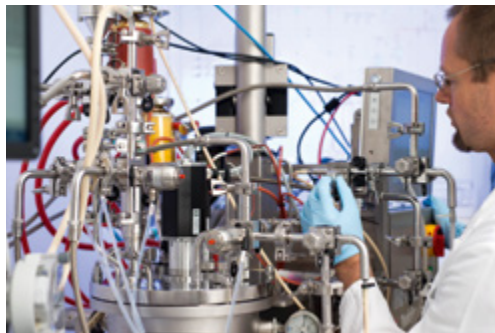
Tischlerei



Verwaltung



Service für Wissenschaftler



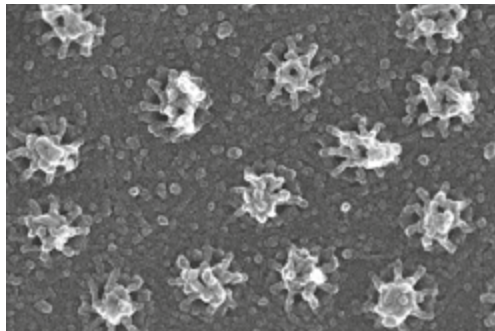
Bioreaktor



Elektronenmikroskopie



EU-Büro



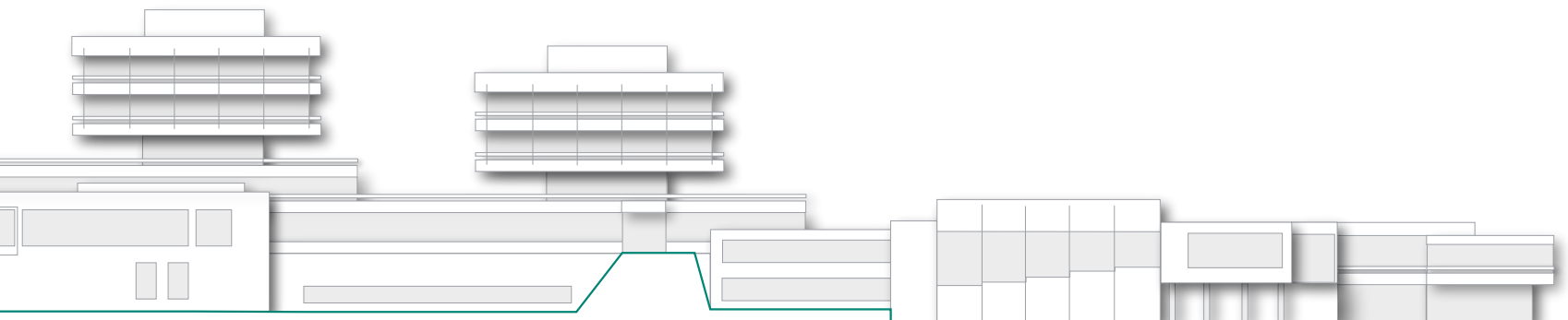
Feldemissions-Rasterelektronenmikroskopie



Forschungsförderung



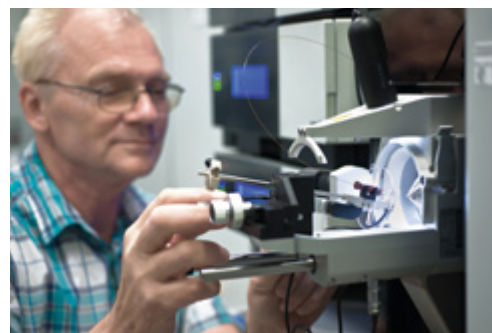
Innovative Lichtmikroskopie



Karriereservice für Nachwuchswissenschaftler



Kristallisation



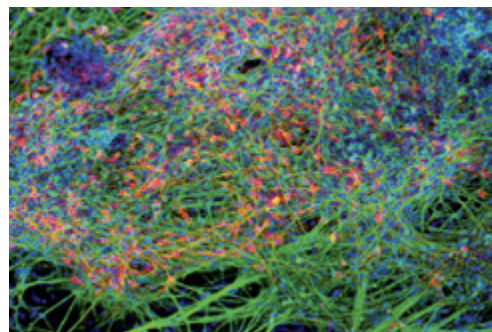
Massenspektrometrie



Synthetische organische Chemie



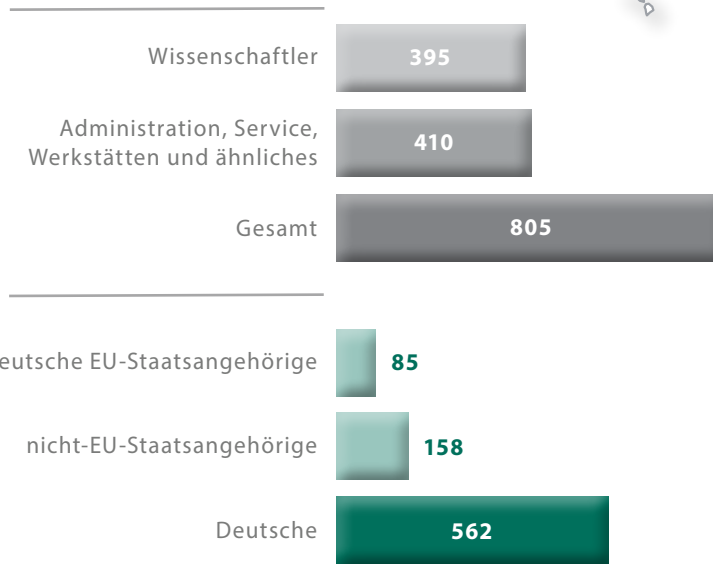
Tierhaltung

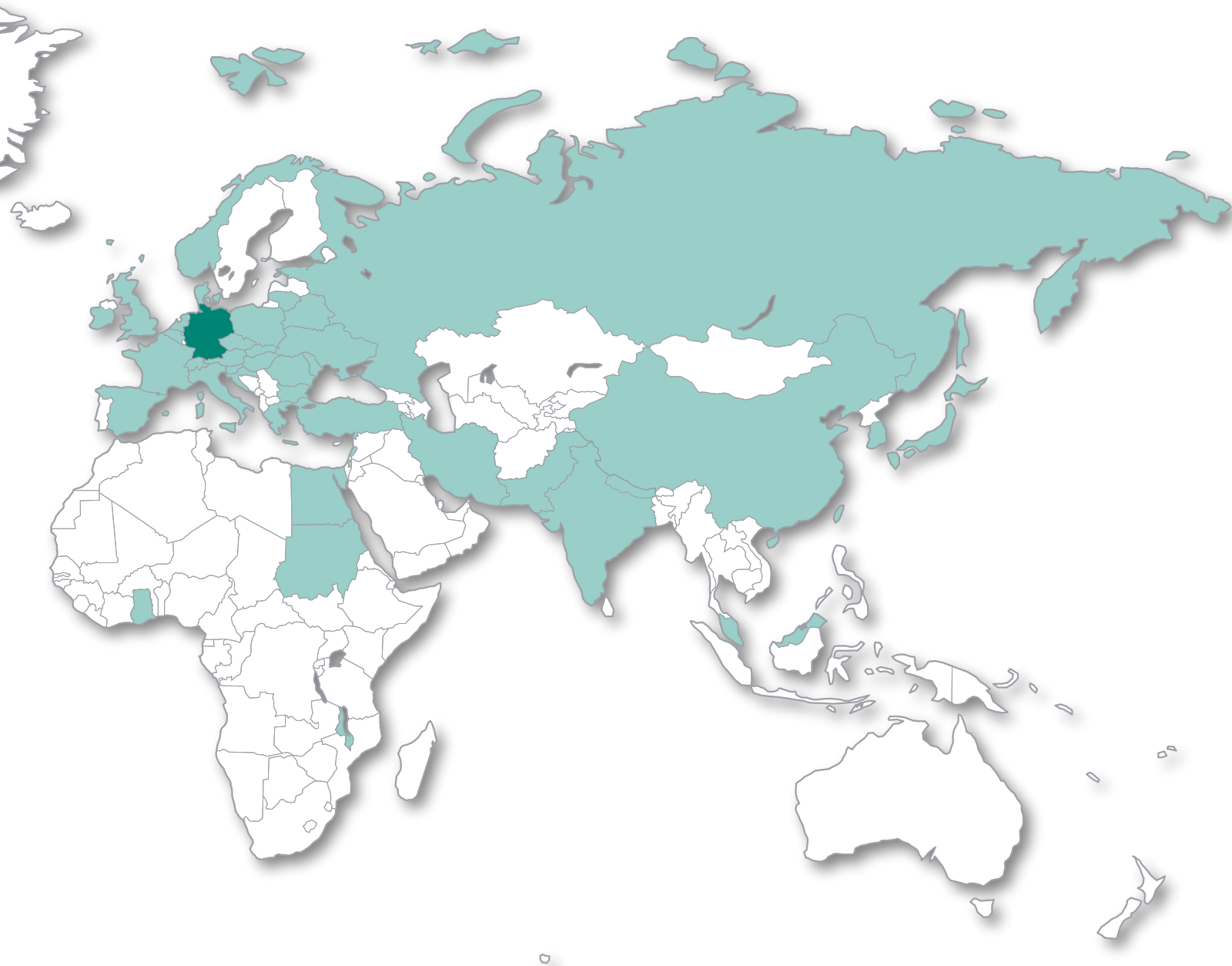


Transgene Zellkultur



Mitarbeiter aus 51 Ländern am Institut





Wissenstransfer

Woran lässt sich der Erfolg von Grundlagenforschung ermes sen?

Das gebräuchlichste Kriterium sind die wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Wie viele Publikationen sind in Fachzeitschriften erschienen, und wie viele davon in den renommierten Journalen *Nature*, *Science* und *Cell*?

Herausragende Grundlagenforschung ist aber nie Selbstzweck. Sie befördert immer wieder große Entdeckungen und Erfindungen. Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zeugen davon nicht nur drei Nobelpreise – bahnbrechende Forschungsergebnisse aus dem Institut sind auch wirtschaftlich relevant: Die Liste an erfolgreichen Patenten, die Wissenschaftler des Instituts angemeldet haben, ist lang. Außerdem haben Forscher ihre Erkenntnisse aus dem Labor durch zahlreiche Ausgründungen in die Anwendung überführt und mehr als 1 000 Arbeitsplätze geschaffen.





* Durchschnittliche Publikationen pro Jahr für den Zeitraum 2011 bis 2016.
Erfasst sind Zeitschriftenartikel, Reviews, Bücher sowie Buchkapitel.



Die Max-Planck-Gesellschaft

Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ist eines von gegenwärtig 83 Instituten der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Als unabhängige gemeinnützige Forschungsorganisation betreibt die Max-Planck-Gesellschaft Grundlagenforschung im Dienste der Allgemeinheit in den Sektionen Geistes-, Sozial- & Humanwissenschaften, Biologie & Medizin sowie Chemie, Physik & Technik.

Überwiegend finanziert aus öffentlichen Geldern von Bund und Ländern, rekrutiert die Max-Planck-Gesellschaft als Direktoren Wissenschaftler, die weltweit zu den Besten ihres Fachs gehören, und lässt ihnen bei ihrer Forschung freie Hand. Insbesondere neue und innovative Ideen werden gefördert. Mit dieser Strategie zählt die Max-Planck-Gesellschaft heute zu den führenden Forschungseinrichtungen der Welt. Seit ihrer Gründung 1948 erhielten etliche ihrer Wissenschaftler renommierte Auszeichnungen, 18 Mal ging ein Nobelpreis bisher an Max-Planck-Forscher.

Biologisch-Medizinische Sektion

Entwicklungs- und Evolutionsbiologie & Genetik

Bad Nauheim, Berlin, Bonn, Dresden, Frankfurt a.M., Freiburg, Göttingen, Jena, Köln, Leipzig, Marburg, Martinsried, München, Münster, Plön, Randolfzell, Tübingen.

Immun- und Infektionsbiologie & Medizin

Bad Nauheim, Berlin, Bonn, Frankfurt a.M., Freiburg, Göttingen, Jena, Köln, Martinsried, München, Münster, Potsdam-Golm.

Verhaltensbiologie

Leipzig, Plön, Randolfzell, Seewiesen.

Mikrobiologie & Ökologie

Bremen, Jena, Marburg, Randolfzell, Seewiesen.

Neurobiologie

Bonn, Dresden, Florida (USA), Frankfurt a.M., Göttingen, Jena, Köln, Leipzig, Martinsried, München, Seewiesen, Tübingen.

Pflanzenforschung

Jena, Köln, Marburg, Potsdam-Golm, Tübingen.

Struktur- und Zellbiologie

Bonn, Dortmund, Dresden, Florida (USA), Frankfurt a.M., Göttingen, Heidelberg, Köln, Magdeburg, Mainz, Martinsried, Mühlheim a.d.R., Münster, Potsdam-Golm, Stuttgart, Tübingen.

Physiologie

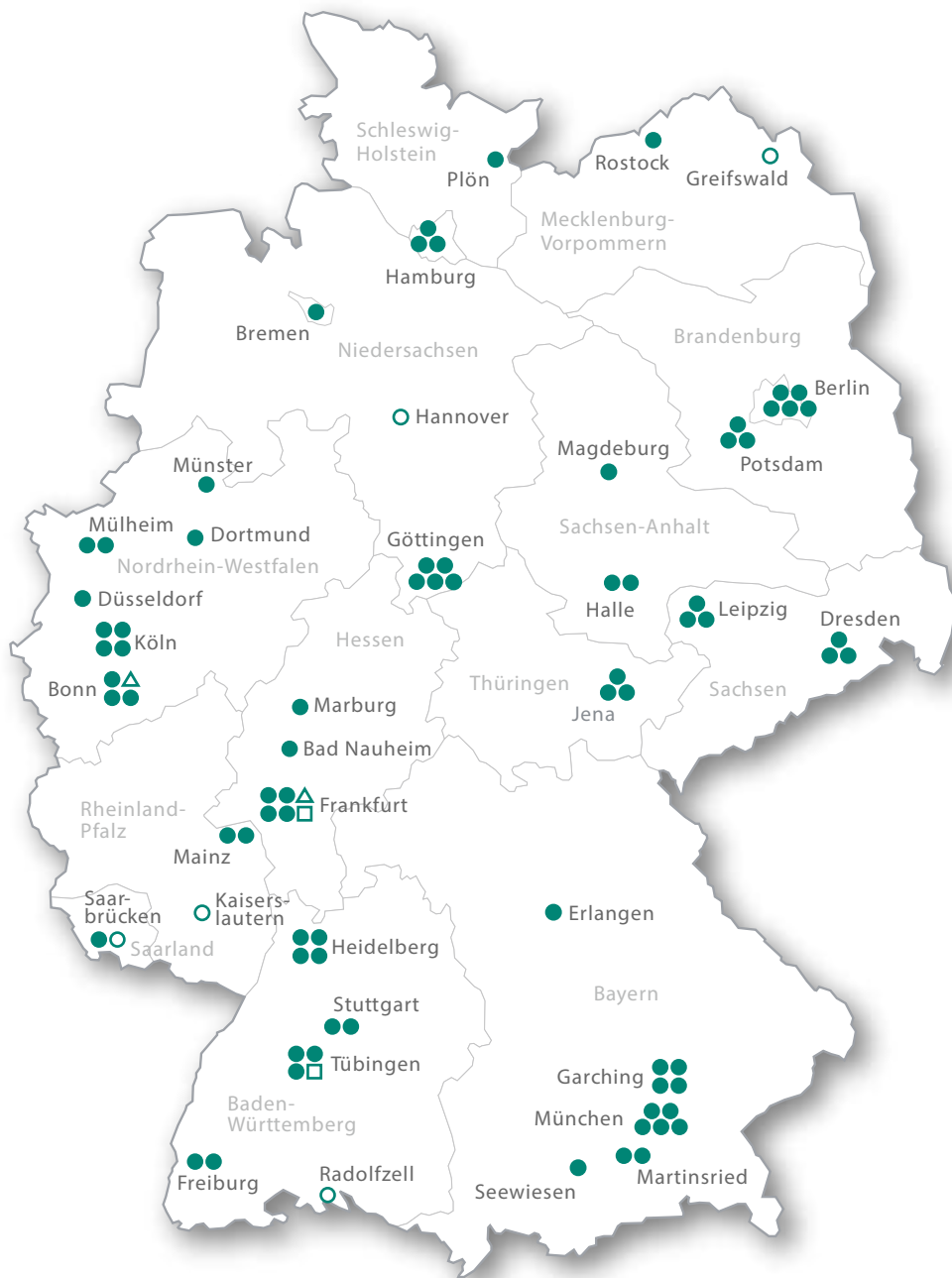
Bad Nauheim, Dortmund, München, Potsdam-Golm, Seewiesen.

Institut / Forschungsstelle ●

Teilinstitut / Außenstelle ○

Sonstige / Forschungseinrichtung □

Assoziierte / Forschungseinrichtung ▲



Chemisch-Physikalisch-Technische Sektion

Astronomie & Astrophysik

Bonn, Garching, Göttingen, Hannover, Heidelberg, München, Potsdam-Golm.

Chemie

Berlin, Bremen, Dortmund, Dresden, Düsseldorf, Göttingen, Magdeburg, Mainz, Mühlheim a.d.R., Potsdam-Golm, Stuttgart.

Festkörperforschung & Materialwissenschaften

Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Göttingen, Halle/Saale, Hamburg, Mainz, Mühlheim a.d.R., Stuttgart, Tübingen.

Geo- und Klimaforschung

Hamburg, Jena, Mainz.

Teilchen-, Plasma- und Quantenphysik

Berlin, Dresden, Erlangen, Garching, Göttingen, Greifswald, Halle/Saale, Hannover, Heidelberg, München, Potsdam-Golm, Stuttgart.

Komplexe Systeme

Dresden, Garching, Göttingen, Magdeburg.

Informatik

Kaiserslautern, Saarbrücken, Tübingen.

Mathematik

Bonn, Leipzig.

Geistes-, Sozial- und Humanwissenschaftliche Sektion

Kulturwissenschaften

Berlin, Florenz (Italien), Frankfurt a.M., Göttingen, Halle/Saale, Rom (Italien).

Rechtswissenschaften

Bonn, Frankfurt a.M., Freiburg, Halle/Saale, Hamburg, Heidelberg, Luxemburg (Luxemburg), München.

Sozialwissenschaften

Berlin, Bonn, Frankfurt a.M., Göttingen, Halle/Saale, Jena, Köln, Rostock.

Kognitionsforschung

Berlin, Frankfurt a.M., Leipzig, München, Nijmegen (Niederlande), Tübingen.

Sprachwissenschaften

Frankfurt a.M., Jena, Leipzig, München, Nijmegen (Niederlande).

Emeritus-Direktoren des Instituts



Manfred Eigen
Biochemische Kinetik
(1971-1995)

Auf Initiative von Manfred Eigen wurde das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie 1971 gegründet. Die Vision von Manfred Eigen war es, am neu gegründeten Institut komplexe Lebensvorgänge mit biologischen, chemischen und physikalischen Methoden zu erforschen. Nach seinen bahnbrechenden Arbeiten zu ultraschnellen Reaktionen, für die er 1967 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurde, wandte er sich der Biochemie zu und beschäftigte sich mit Fragen zur Evolution. Manfred Eigens Theorien zur Selbstorganisation komplexer Moleküle und seine Entwicklung von »Evolutionsmaschinen«, mit der er diese Theorien in die Praxis umsetzte, begründeten einen neuen Zweig der deutschen Biotechnologie-Branche – die evolutive Biotechnologie.



Hans Kuhn †
Molekularer Systemaufbau
(1971-1984)

Hans Kuhn beschäftigte sich mit der Chemie von Grenzflächen und erforschte die Selbstorganisation molekularer Systeme. So konstruierte er supramolekulare Maschinen und untersuchte die physikalisch-chemischen Bedingungen für die Entstehung des Lebens. Hans Kuhns Arbeiten trugen zum Verständnis von Fotosynthese-Mechanismen, Protonenpumpen und ATP-Synthasen bei. Einer seiner Assistenten war Nobelpreisträger Erwin Neher.



Hans Strehlow †
Elektrochemie und Reaktionskinetik (1971-1984)

Hans Strehlow war seit 1966 Direktor am Max-Planck-Institut für physikalische Chemie. Nach Überführung dieses Instituts in das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie 1971 setzte er seine Forschung dort fort. Nachdem Hans Strehlow sich in früheren Arbeiten hauptsächlich mit Themen der Elektrochemie beschäftigt hatte, interessierten ihn später vor allem reaktionskinetische Fragestellungen zu elementaren Prozessen in Lösungen. Auf seine Forschungen gehen wichtige Erkenntnisse über die Kinetik von Ionenreaktionen in wässrigen Lösungen und Lösungsmittelgemischen zurück. Einer seiner Doktoranden war Jens Frahm, Leiter der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH*.



Albert Weller †
Spektroskopie (1971-1990)

Vor der Gründung des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie war Albert Weller Direktor am Max-Planck-Institut für Spektroskopie. Er beschäftigte sich mit den physikalisch-chemischen Grundlagen der Fotochemie und arbeitete unter anderem an der molekularen Absorptions- und Emissionsspektroskopie von Kristallen, Lösungen und Dämpfen sowie mit Elektronenspin-Resonanzspektroskopie. Des Weiteren machte er wegweisende kinetische, thermodynamische und spektroskopische Untersuchungen elektronisch angeregter Moleküle.



Otto D. Creutzfeldt †
Neurobiologie (1971-1992)

Otto D. Creutzfeldt lieferte grundlegende Arbeiten zum Krankheitsbild der Epilepsie und zum Verständnis der Hirnrinde beim Sehen und Sprechen. Darüber hinaus trug er mithilfe intrazellulärer Ableitungen von Nervenzellen des Gehirns wichtige Erkenntnisse zu den neurophysiologischen Grundlagen des EEGs und zur Funktion des Sehsystems bei. Er hat eine Reihe bedeutender Neurobiologen ausgebildet, darunter den späteren Nobelpreisträger Bert Sakmann und die Max-Planck-Direktoren Wolf Singer und Heinz Wässle.



Fritz Peter Schäfer †
Laserphysik (1971-1994)

Fritz Peter Schäfer nutzte spektroskopische Verfahren, um insbesondere die stimulierte Emission und Mehrquantenprozesse chemischer Verbindungen zu untersuchen. Außerdem beschäftigte er sich mit der Entwicklung von Lasern. So entwickelte er unter anderem den Farbstofflaser (zeitgleich mit Peter Sorokin), der auf einem breiten Spektralband einsatzfähig war. Später forschte er über Röntgenlaser. Er war neben Jürgen Troe und Dirk Basting einer der drei Gründer des Laser-Laboratoriums Göttingen e.V.



Emeritus-Direktoren des Instituts



Leo C.M. De Maeyer †
Experimentelle Methoden
(1971-1995)

Leo C.M. De Maeyer trug zunächst als Mitarbeiter von Manfred Eigen wesentlich dazu bei, die sogenannten Relaxationsmethoden weiterzuentwickeln. Als Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie forschte er – neben den Relaxationsverfahren – unter anderem an der Kinetik chemischer Prozesse und zu elektronischer Datenverarbeitung und Prozesssteuerung. Seine experimentellen Techniken haben in vielen Bereichen der Biologie, Chemie und Physik breite Anwendung gefunden. Leo C.M. De Maeyer hatte großen Anteil an der Überführung des Max-Planck-Instituts für Spektroskopie in das 1971 neu gegründete Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.



Manfred Kahlweit †
Kinetik der Phasenbildung
(1971-1996)

Manfred Kahlweits Forschung über Kristallwachstum, Phasendiagramme komplexer Systeme und Mikroemulsionen lieferte wichtige Erkenntnisse für die Anwendung physiko-chemischer Methoden und trug dazu bei, grundlegende Mechanismen biologischer Prozesse besser zu verstehen. Als Mitglied des Gründungssenats der Universität Bremen und als Kommissarischer Leiter während der Gründungsphase des Max-Planck-Instituts für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam trug er wesentlich zur Entwicklung der Wissenschaftslandschaft in Deutschland bei.



Thomas M. Jovin
Molekularbiologie
(1971-2007)

Zwei Forschungsbereiche stehen im Mittelpunkt des Interesses von Thomas M. Jovin und seiner Emeritusgruppe am Institut: die Aktivierung von normalen oder tumorkranken Zellen mit Wachstums- und anderen externen Faktoren sowie die molekularen Mechanismen der Parkinson-Erkrankung. Thomas M. Jovins Emeritusgruppe *Labor für Zelluläre Dynamik* setzt eine Reihe molekularbiologischer, zellbiologischer und biophysikalischer Methoden ein, um die Ursachen und mögliche Präventivmaßnahmen der Toxizität von sogenannten Amyloid-Aggregaten in Nervenzellen des Gehirns zu finden.



Victor P. Whittaker †
Neurochemie (1973-1987)

Victor P. Whittaker hat grundlegend zur Erforschung von neuronalen Synapsen beigetragen. Er isolierte als erster sogenannte Synaptosome, die neue Möglichkeiten boten, die synaptische Signalübertragung zu untersuchen. Mit seiner Forschung konnte er auch nachweisen, dass synaptische Vesikel Botenstoffe enthalten. Victor P. Whittaker hat eine Reihe erfolgreicher Neurobiologen ausgebildet, darunter den späteren Nobelpreisträger Thomas C. Südhof, der seine Doktorarbeit am Institut anfertigte.



Klaus Weber †
Biochemie und Zellbiologie (1975-2004)

Klaus Weber spielte eine zentrale Rolle beim wissenschaftlichen Richtungswechsel des Instituts, das heute auch Molekular-, Zell- und Entwicklungsbiologie umfasst. Seine Forschung konzentrierte sich auf das Zytoskelett und die biochemische Anatomie von Aktin-enthaltenden Strukturen, auf Mikrotubuli und auf Intermediärfilamente. Er war Wegbereiter der Immunfluoreszenzmikroskopie und nutzte diese, um die Anordnung unterschiedlichster Strukturen in Zellen und Geweben sichtbar zu machen. Mithilfe der Proteinchemie konnte er sechs verschiedene Aktine sowie fünf Typen von Intermediärfilament-Proteinen bestimmen. Die Entwicklung spezifischer Antikörper für jeden Intermediärfilament-Typ lieferte Reagenzien, um Tumorarten beim Menschen zu unterscheiden.



Erwin Neher
Membranbiophysik (1983-2011)

Erwin Neher erhielt 1991 gemeinsam mit Bert Sakmann den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine bahnbrechenden Erkenntnisse zur Funktion einzelner Ionenkanäle in der Zellmembran. Mit seiner Emeritusgruppe *Membranbiophysik* am Institut erforscht Erwin Neher die Mechanismen der Freisetzung von Neurotransmittern und der synaptischen Kurzzeitplastizität. Außerdem steht die Rolle von Kalziumionen bei der Signalübertragung im Fokus seines Interesses.



Bert Sakmann
Zellphysiologie (1985-1988)

Bert Sakmann erhielt sechs Jahre nach seiner Berufung zum Direktor gemeinsam mit Erwin Neher den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine bahnbrechenden Erkenntnisse zur Funktion einzelner Ionenkanäle in der Zellmembran. 1988 wechselte er an das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg. Seit 2008 setzt Bert Sakmann seine Forschung am Max-Planck-Institut für Neurobiologie fort. Dort studiert er mit seiner Emeritusgruppe die funktionelle Anatomie von Schaltkreisen der Großhirnrinde und arbeitet daran, eine kortikale Säule am Computer zu rekonstruieren.

Emeritus-Direktoren des Instituts



Dieter Gallwitz
Molekulare Genetik
(1986-2004)

Die Forschungsarbeiten von Dieter Gallwitz lieferten grundlegende Erkenntnisse auf den Gebieten der Histonbiosynthese und -modifikationen, des RNA-Spleißens und des Proteintransports zwischen den verschiedenen Zellkompartimenten. Ein besonderer Fokus seiner Arbeit galt den von ihm entdeckten sogenannten Ypt/Rab-GTPasen, die eine zentrale Funktion im Vesikelverkehr bei der Exo- und Endozytose sowie dem Transport von Stoffen in die Zelle und aus dieser heraus innehaben.



Peter Gruss
Molekulare Zellbiologie
(1986-2014)

Peter Gruss legte seinen Forschungsschwerpunkt auf die Genregulation und analysierte die Prozesse, die genetische Programme bei Tumorzellen und in der Embryonalentwicklung kontrollieren. Bei Mäusen identifizierte er die sogenannten Pax-Gene, die die Entwicklung verschiedener Organe steuern. Weiterhin trug er wesentlich dazu bei, die Entstehung der Insulin-produzierenden Langerhansschen Zellen in der Bauchspeicheldrüse zu verstehen. Von 2002 bis 2014 war Peter Gruss Präsident der Max-Planck-Gesellschaft.



Jürgen Troe
Spektroskopie und photochemische Kinetik
(1990-2008)

Mit seiner Emeritusgruppe *Spektroskopie und photochemische Kinetik* forscht Jürgen Troe über die Reaktionskinetik und untersucht Reaktionen von Molekülen in Plasmen. Auf Basis der Ergebnisse entwickeln Jürgen Troe und seine Mitarbeiter theoretische Modelle, die in vielen Gebieten von Nutzen sind: von der Astro- und Atmosphärenchemie über die Plasma- und Photochemie bis hin zur Verbrennungschemie. Jürgen Troe ist einer der drei Gründer des Laser-Laboriums Göttingen e.V.

Fachbeirat des Instituts

Alle Institute der Max-Planck-Gesellschaft werden regelmäßig von unabhängigen Fachbeiräten begutachtet. Die Mitglieder des Fachbeirats sind international renommierte Experten, die vom Max-Planck-Präsidenten ausgewählt werden.

Mike Ashfold, School of Chemistry, University of Bristol (Großbritannien)

Hugo J. Bellen, Baylor College of Medicine, Howard Hughes Medical Institute, Houston (USA)

Carmen Birchmeier-Kohler, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

David A. Case, BioMaPS Institute and Department of Chemistry & Chemical Biology, Rutgers University, Piscataway (USA)

Susan M. Gasser, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel (Schweiz)

John Griffiths, Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge, Cambridge (Großbritannien)

Ari Helenius, Institut für Biochemie, ETH Zürich, Zürich (Schweiz)

Steve A. Kay, The Scripps Research Institute, La Jolla, California (USA)

Ann McDermott, Department of Chemistry, Columbia University, New York (USA)

Jane Mellor, Department of Biochemistry, University of Oxford, Oxford (Großbritannien)

Martha Merrow, Institute of Medical Psychology, Ludwig-Maximilians-Universität München

David Nesbitt, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado at Boulder, Boulder (USA)

José Rizo-Rey, Department of Biophysics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (USA)

Mark S. P. Sansom, Department of Biochemistry, University of Oxford, Oxford (Großbritannien)

Thomas U. Schwartz, Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (USA)

Randy Schekman, Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley (USA)

Amita Sehgal, Howard Hughes Medical Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia (USA)

Antonio Simeone, Institute of Genetics and Biophysics „Adriano Buzzati Traverso“, Neapel (Italien)

Peter So, Massachusetts Institute of Technology, Department of Mechanical Engineering, Cambridge (USA)

Thomas A. Steitz, Department of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale University, New Haven (USA)

David Tollervey, Wellcome Trust Centre for Cell Biology, University of Edinburgh, Edinburgh (Großbritannien)

Kuratorium

Das gemeinsame Kuratorium des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie und des Max-Planck-Instituts für Dynamik und Selbstorganisation berät in gesellschaftlichen und wissenschaftspolitischen Fragen. Seine Mitglieder haben wichtige Positionen in Politik, Wirtschaft, Wissenschaft und Medien inne.

Ulrike Beisiegel, Präsidentin der Georg-August-Universität, Göttingen

Rainer Hald, Sparkasse Göttingen

Gabriele Heinen-Kljajić, Niedersächsische Ministerin für Wissenschaft und Kultur

Ralf O. H. Kähler, ehemals Volksbank Göttingen

Thomas Keidel, ehemals Mahr GmbH, Göttingen

Rolf-Georg Köhler, Oberbürgermeister der Stadt Göttingen

Klaus-Peter Koller, ehemals Aventis Pharma – Funtional Genomics

Wilhelm Krull, VolkswagenStiftung, Hannover

Gerd Litfin, ehemals LINOS AG, Göttingen

Wolfgang Meyer, ehemaliger Oberbürgermeister der Stadt Göttingen

Thomas Oppermann, Mitglied des Deutschen Bundestages, Berlin

Bernhard Reuter, Landrat des Landkreises Göttingen

Gerhard Scharner, ehemals Sparkasse Göttingen

Herbert Stadler, Life Sciences IBA GmbH, Göttingen

Ilse Stein, ehemals Göttinger Tageblatt

Volker Stollorz, Science Media Center, Köln

Heinrich Voges, LaVision GmbH, Göttingen

Bildnachweis

Titelbild (Hintergrund): Spermienzellen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, die das fluoreszierende Protein rsEGFP2 gebunden an α -Tubulin exprimieren (Sebastian Schnorrenberg, Stefan Jakobs; Forschungsgruppe *Struktur und Dynamik von Mitochondrien*)

Titelseite (Kreise von links nach rechts): künstlerische Darstellung von Atomen, die mit einer Oberfläche reagieren (Alec M. Wodtke, Abteilung *Dynamik an Oberflächen*); Struktur eines mitochondrialen Membrankanals (Rodolfo Briones, Forschungsgruppe *Computergestützte biomolekulare Dynamik*); Struktur des Ribosoms (grau und weiß) mit dem Helferprotein SelB (rot) (Niels Fischer, Abteilung *Strukturelle Dynamik*); Embryo der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Halyna R. Shcherbata, Max-Planck-Forschungsgruppe *Genexpression und Signalwirkung*)

Seite 8: Manfred Eigen (Peter Blachian)

Seite 9 (links): Erwin Neher und Bert Sakmann (Ulla Lüthje, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie)

Seite 10: Karl Friedrich Bonhoeffer (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv)

Seite 14: Die STED-Mikroskopie (Kreis innen) liefert hier zirka zehnmal schärfere Details von Filamentstrukturen einer Nervenzelle als ein herkömmliches Mikroskop (außen). (Gerald Donnert, Stefan W. Hell; Abteilung *NanoBiophotonik*)

Seite 32/33: fotolia, Marc Rossmann

Seite 40: Massespektrum eines Peptides mit der Struktur eines an RNA gebundenen Proteins im Hintergrund (Romina Hofele, Christoph Lenz, Henning Urlaub; Forschungsgruppe *Bioanalytische Massenspektrometrie*)

Seite 52: Struktur des Ribosoms (grau und weiß) mit dem Helferprotein SelB (rot) (Niels Fischer, Abteilung *Strukturelle Dynamik*)

Seite 64/65 (Hintergrund): Struktur eines Ribosoms (Marina Rodnina, Abteilung *Physikalische Biochemie*)

Seite 68: Expression des Transkriptionsfaktors Uncx4.1 (grün) und der Tyrosin-Hydroxylase (orange) in Dopamin-produzierenden Nervenzellen, die bei der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielen (Tamara Rabe, Ahmed Mansouri; Forschungsgruppe *Molekulare Zelldifferenzierung*)

Seite 79 (Hintergrund): Struktur von Ubiquitin (RogerDodd, Wikimedia Commons)

Seite 80: Fruchtfliegen, die aufgrund einer Mutation keine mikro-RNA mir-310s herstellen können, entwickeln Eierstöcke, deren Follikel epitheliale Defekte haben und Fett ansammeln. Zellmembranen sind rot gefärbt, Fette grün, Zellkerne blau. (Halyna R. Shcherbata, Ömer Çiçek; Max-Planck-Forschungsgruppe *Genexpression und Signalwirkung*)

Seite 100/101: Feldemissions-Rasterelektronenmikroskopie-Aufnahme von Kernporen (Volker Cordes, Facility für *Feldemissions-Rasterelektronenmikroskopie*), transgene Zellkultur (Ahmed Mansouri, Facility für *Transgene Zellkultur*), Karriereservice für Nachwuchswissenschaftler (Peter Heller)

Seite 102: fotolia, macrovector

Seite 107: Deutschlandkarte (Max-Planck-Gesellschaft)

Seite 108: Manfred Eigen (Peter Goldmann, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie), Hans Kuhn (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv), Hans Strehlow (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv)

Seite 109: Albert Weller (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv), Fritz Peter Schäfer (Peter Goldmann, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie), Otto D. Creutzfeldt (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv)

Seite 110: Leo C.M. De Maeyer (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv), Manfred Kahlweit (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv)

Seite 111: Victor P. Whittaker (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Archiv), Bert Sakmann (Max-Planck-Institut für Neurobiologie)

Seite 112: Dieter Gallwitz (Peter Goldmann, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie), Peter Gruss (Max-Planck-Gesellschaft)

Seiten 20-39, 42-51, 64-67, 70-79, 82-97: Abbildungen auf den Seiten der Abteilungen und Forschungsgruppen stammen von den Wissenschaftlern der jeweiligen Labore, sofern nicht anderweitig genannt

Alle anderen Fotos:

Irene Böttcher-Gajewski, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie



Impressum

Herausgeber

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
(Karl-Friedrich-Bonhoeffer-Institut)
Am Faßberg 11, 37077 Göttingen

Konzept, Umsetzung und Koordination

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit & MedienService,
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Allgemeine Texte

Frederik Köpper, Carmen Rotte

Texte über die Forschung

Wissenschaftler der Abteilungen und Forschungsgruppen am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
in Zusammenarbeit mit Frederik Köpper, Anne Morbach, Carmen Rotte

Schlussredaktion

Alina Dressler, Frederik Köpper, Carmen Rotte

Titelbild

Hartmut Sebesse;
Forschungsbild im Hintergrund: Sebastian Schnorrenberg, Stefan Jakobs
(Forschungsgruppe *Struktur und Dynamik von Mitochondrien*)

Layout

Claus-Peter Adam, Anne Morbach

Satz

Claus-Peter Adam

Info-Grafiken

Hartmut Sebesse

Fotos

Irene Böttcher-Gajewski (sofern im Bildnachweis nicht anders angegeben)

Bilder aus der Forschung

Wissenschaftler der jeweiligen Abteilungen und Forschungsgruppen
am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Druck

Bonifatius GmbH, Paderborn

