



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



max-planck-institut für biochemie
max planck institute of biochemistry



Kontakt **Contact**



Max-Planck-Institut für Biochemie

Am Klopferspitz 18
D - 82152 Martinsried
Tel.: +49 (89) 8578 - 0
Fax: +49 (89) 8578 - 3777

Öffentlichkeitsarbeit

Anja Kanschak
Tel.: +49 (89) 8578 - 2824
Fax: +49 (89) 8578 - 2943
E-Mail: kanschak@biochem.mpg.de

Inhalt

Content

Forschungsziele	Aims of Research	4-5
Daten und Fakten	Facts and Figures	6-7
Die Max-Planck-Gesellschaft	The Max Planck Society	8-9
Strukturforschung	Structural Research	10-11
Molekulare Strukturbioogie	Molecular Structural Biology	12-13
Molekulare Mechanismen der DNA-Reparatur	Molecular Mechanisms of DNA Repair	14-15
Zelluläre Strukturbioogie	Structural Cell Biology	16-17
Modellierung von Proteinkomplexen	Modeling of Protein Complexes	18-19
Chromosomale Organisation und Dynamik	Chromosome Organization and Dynamics	20-21
Zelluläre Biochemie	Cellular Biochemistry	22-23
Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung	Chaperonin-Assisted Protein Folding	24-25
Intraflagellärer Transport	Intraflagellar Transport	26-27
Zellulärer Membrantransport	Cellular and Membrane Trafficking	28-29
Zellbiologie, Signalübertragung und Regulation	Cell Biology, Signal Transduction and Regulation	30-31
Molekulare Grundlagen des Proteintransports	Molecular Basis of Protein Trafficking	32-33
Computational Systems Biochemistry	Computational Systems Biochemistry	34-35
Molekulare Medizin	Molecular Medicine	36-37
Molekulare Mechanotransduktion	Molecular Mechanotransduction	38-39
Computational Biology	Computational Biology	40-41
Molekulare Zellbiologie	Molecular Cell Biology	42-43
Molekulare Bildgebung und Bionanotechnologie	Molecular Imaging and Bionanotechnology	44-45
Neuroinflammation und Mukosale Immunologie	Neuroinflammation and Mucosal Immunology	46-47
Proteomics und Signaltransduktion	Proteomics and Signal Transduction	48-49
Experimentelle Systemimmunologie	Experimental Systems Immunology	50-51
Chromatin-Biologie	Chromatin Biology	52-53
Translationale Medizin	Translational Medicine	54-55
DNA-Replikation und Genom-Integrität	DNA Replication and Genome Integrity	56-57
Angeborene Immunität	Innate Immunity	58-59
Muskeldynamik	Muscle Dynamics	60-61
Zelluläre und molekulare Biophysik	Cellular and Molecular Biophysics	62-63
Genomische Stabilität	Maintenance of Genome Stability	64-65
Molekularbiologie	Molecular Biology	66-67
Molekulare Membran- und Organell-Biologie	Molecular Membrane and Organelle Biology	68-69
Biologie der Chromosomen	Chromosome Biology	70-71
Emeritus Direktoren	Emeritus Directors	72-73
Max Planck Fellows und Externe Mitglieder	Max Planck Fellows and External Members	74-75
Vernetzte Forschung	Networked Research	76-77
Die Wissenschaftlichen Facilities	The Scientific Facilities	78-79
Soziale Dienste	Social Services	80-81
Ausbildung am MPI für Biochemie	Training at the MPI of Biochemistry	82-83
Organisation	Organization	84
Impressum	Imprint	85

Forschungsziele

Spurensuche im molekularen Räderwerk der Zelle

Aims of Research

Searching for Clues to the Molecular Mechanisms of the Cell



Proteine

Eiweiße (Proteine) sind große Moleküle, die aus zu Ketten verbundenen Aminosäuren aufgebaut sind. Diese Ketten können bis zu mehrere tausend Aminosäuren lang sein. Der Standardsatz, aus dem alle Proteine zusammengesetzt werden, besteht aus 21 verschiedenen Aminosäuren. Jedes Protein besitzt eine ganz bestimmte dreidimensionale Struktur, die entscheidend ist, damit es korrekt funktioniert.

Proteom

Die Gesamtheit aller Proteine in einem Lebewesen, einem Gewebe, einer Zelle oder einem Zellbestandteil zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Lebende Zellen sind hochkomplexe Gebilde, in denen eine Vielzahl von Molekülen zusammenarbeitet, damit unser Organismus funktioniert. Ohne Eiweiße (Proteine) wäre dies undenkbar: Sie koordinieren das Räderwerk der Zelle, indem sie die in den Genen enthaltenen Informationen in zelluläre Abläufe und Strukturen übersetzen. Proteine verleihen den Zellen ihre Gestalt und sind die Hauptakteure in allen Zellprozessen: sei es, indem sie Stoffe transportieren, Botschaften übermitteln oder als molekulare Maschinen lebenswichtige Prozesse durchführen.

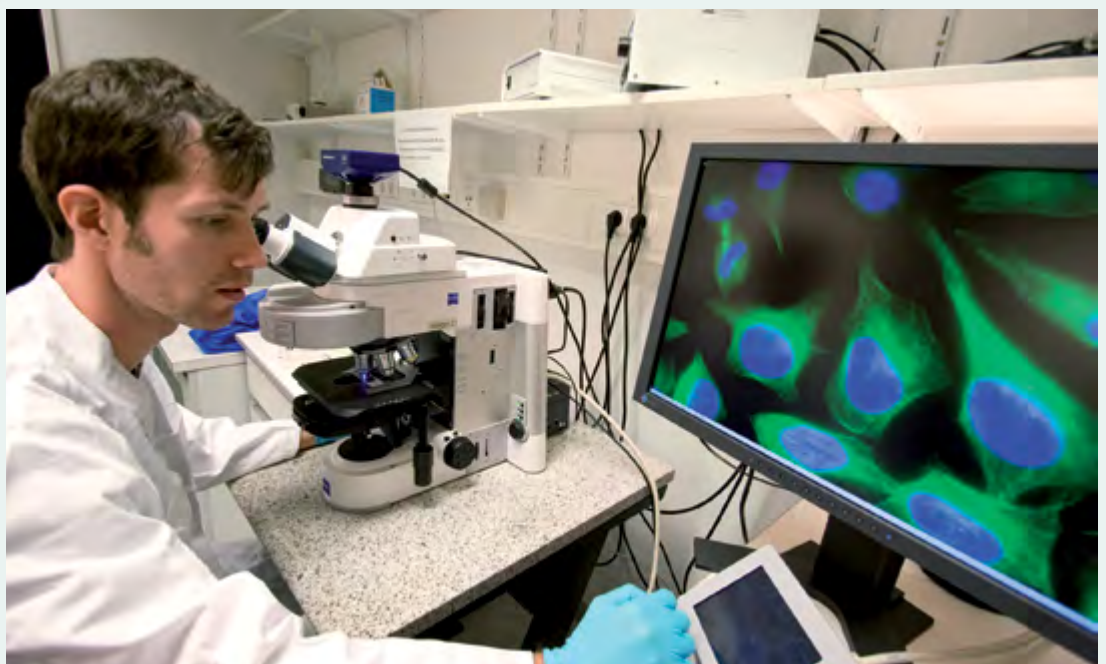
Was aber entscheidet, welche Gene in Proteine übersetzt werden? Wie steuern Proteine hochkomplexe Zellprozesse und wie kommunizieren Zellen miteinander? Welche Kontrollmechanismen werden dabei wirksam und was geschieht bei Fehlern?

All dies sind Fragen, denen die Wissenschaftler am Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie nachgehen. Um zu verstehen, nach welchen Regeln Zellen sich teilen, sich spezialisieren und ihre Aufgaben im Körper erfüllen, untersuchen sie die Struktur und die Funktion der beteiligten Moleküle. Die Größenskala der „Untersuchungsobjekte“ reicht dabei von einzelnen Molekülen über die

Living cells are highly complex entities in which a multitude of molecules work together to make our organism function. Without proteins this would be inconceivable: They coordinate the mechanisms of the cell by implementing the information contained in the genes into cellular processes and structures. Proteins give cells their shape and are the main protagonists in all cellular processes – whether they transport substances, convey messages or carry out vital processes in their role as molecular machines.

What decides which genes are translated into proteins? How do proteins regulate highly complex cell processes and how do cells communicate with each other? Which control mechanisms are effective in these processes and what happens when errors occur?

All these are questions that the scientists of the Max Planck Institute (MPI) of Biochemistry are seeking to answer. To elucidate the rules of cell division and specialization and to understand how cells fulfill their tasks in the body, the scientists are investigating the structure and function of the molecules involved. The size of the “study subjects” ranges in scale from the individual molecule and the cell up to entire



Zelle bis hin zu ganzen Geweben und Organismen. Mit diesen Forschungsschwerpunkten ist das Institut in der Proteinforschung international führend, wobei seine klassischen Forschungsbereiche Struktur-, Zell- und Molekularbiologie sowie Biochemie sich zunehmend in Richtung strukturelle Biochemie, Systembiologie, Biophysik, Genetik und neue Bildgebungsmethoden entwickeln. Zudem spielen computergestützte Methoden eine zunehmend große Rolle.

Die biomedizinische Grundlagenforschung ist ebenfalls ein wichtiger Aspekt, denn Störungen der zellulären Signalübertragung oder fehlerhafte Proteinstrukturen führen zu Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Alzheimer. Der tiefere Einblick in zelluläre Mechanismen und Strukturen hilft auch, die Entstehung dieser Krankheiten besser zu verstehen und neue Therapiestrategien zu entwickeln.

Für ihre Analysen verwenden die Forscher ein breites Spektrum hochmoderner Methoden, die oft direkt am Institut entwickelt wurden. Die über Jahre gewachsene methodische Expertise, die sämtliche Forschungsbereiche des Instituts abdeckt, ist eine besondere Stärke des MPI für Biochemie. Sie macht die Umsetzung der Forschungsvorhaben überhaupt erst möglich. Insbesondere neue Methoden in der Elektronen- und Lichtmikroskopie sowie der Massenspektrometrie bieten einzigartige Möglichkeiten, Einblicke in Zellen zu gewinnen.

tissues and organisms. With this research focus, the Institute is an international leader in protein research. Increasingly, the Institute's classic research areas of structural, cell and molecular biology and biochemistry are developing in the direction of structural biochemistry, systems biology, biophysics, genetics and new imaging methods. Moreover, computational biology is playing an increasing significant role.

Biomedical basic research is likewise an important aspect, because disturbances of cellular signal transduction or abnormal protein structures lead to diseases such as cancer, diabetes or Alzheimer's. Deeper insight into the cellular mechanisms and structures also helps to better understand the pathogenesis of these diseases and to develop new strategies for therapy.

For their analyses, the researchers use a broad spectrum of ultra-modern methods often developed at the Institute. The methodological expertise, which has increased over the years and covers all of the research areas of the Institute, is a special strength of the MPI of Biochemistry. In particular, new methods in electron and light microscopy and mass spectrometry offer previously unimagined opportunities for gaining insights into cells.



Proteins

Proteins are large molecules which are made of amino acids linked together in chains. These chains can be up to several thousand amino acids long. The standard set of all proteins consists of 21 different amino acids. Each protein has a specific three-dimensional structure which is essential for it to function correctly.

Proteome

The totality of all proteins in an organism, a tissue, a cell or a cell component at a particular point in time.



Daten und Fakten

Facts and Figures



Das MPI für Biochemie ist ein internationales Forschungsinstitut, dessen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sich vor allem mit der Erforschung der Struktur und Funktion von Proteinen beschäftigen. Die hohe Qualität der Wissenschaft am Institut wird sowohl durch die exzellente Publikationsleistung als auch durch zahlreiche Preise und Auszeichnungen deutlich. Seit der Gründung der Max-Planck-Gesellschaft erhielten Mitarbeiter des Instituts zwei Mal die höchste Auszeichnung, die einem Wissenschaftler verliehen werden kann: 1988 wurde Robert Huber und seinen ehemaligen Kollegen Johann Deisenhofer und Hartmut Michel für die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von an der Photosynthese beteiligten Proteinen der Nobelpreis für Chemie verliehen.

1964 ging der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin an Feodor Lynen für seine Arbeiten über den Mechanismus und die Regulierung des Cholesterin- und Fettsäurestoffwechsels. Lynen war damals Direktor des MPI für Zellchemie und gehörte zu den Gründungsdirektoren des heutigen MPI für Biochemie.

The MPI of Biochemistry is an international research Institute whose scientists are primarily concerned with research on the structure and function of proteins. The excellence of research at the Institute is reflected in the quality and number of publications in international, peer-reviewed journals and in the numerous prizes and awards that scientists have received. Since the founding of the Max Planck Society, scientists at the MPI of Biochemistry have twice been awarded the most distinguished prize that can be conferred to a scientist: In 1988 Robert Huber and his former colleagues Johann Deisenhofer and Hartmut Michel received the Nobel Prize in Chemistry for the determination of the three-dimensional structure of proteins involved in photosynthesis.

In 1964 the Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Feodor Lynen for his discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism. At that time director of the MPI of Cell Chemistry, Lynen was one of the founding directors of the today's MPI of Biochemistry.





Von der Lederforschung zur Biochemie

In seiner heutigen Struktur entstand das Institut 1973 durch die Fusion von drei in München ansässigen MPIs: Dem ursprünglichen MPI für Biochemie, 1913 als Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin-Dahlem gegründet, dem MPI für Eiweiß- und Lederforschung und dem MPI für Zellchemie. Mit der Neugründung am südwestlichen Stadtrand von München hat die Max-Planck-Gesellschaft die Keimzelle des biowissenschaftlichen Forschungscampus geschaffen, der Martinsried heute zu einem Treffpunkt für Wissenschaftler aus aller Welt macht.

Mit rund 850 Mitarbeitern gehört das Institut heute zu den größten biologisch-medizinisch ausgerichteten Forschungseinrichtungen der Max-Planck-Gesellschaft. In derzeit zehn Forschungsabteilungen und rund 25 Forschungsgruppen arbeiten etwa 500 Wissenschaftler aus 45 verschiedenen Nationen zusammen, die von zentralen Serviceeinrichtungen unterstützt werden. Der jährliche Etat des Instituts beträgt rund 50 Millionen Euro, davon sind circa zehn Millionen Euro Drittmittel, die für spezielle Forschungsprojekte eingeworben wurden.

From Leather Research to Biochemistry

In its present structure, the MPI of Biochemistry was created in 1973 through the fusion of three MPIs located in Munich: the original MPI of Biochemistry, founded in 1913 as a Kaiser Wilhelm Institute in Berlin-Dahlem, the MPI of Protein and Leather Research and the MPI of Cell Chemistry. With the new founding of the Institute at the southwest perimeter of Munich, the Max Planck Society set the cornerstone for the bioscience research campus, which has made Martinsried a meeting place for scientists from all over the world.

With around 850 employees, the Institute is one of the largest biologically-medically oriented research institutes of the Max Planck Society. Approximately 500 scientists from 45 different countries work together in currently ten research departments and about 25 research groups and are supported by central service facilities. The annual budget of the Institute amounts to around 50 million euros, of which approximately ten million euros are third-party grants for specific research projects.



Die Max-Planck-Gesellschaft

Spitzenforschung im Dienst der Allgemeinheit

The Max Planck Society

Cutting-Edge Research as a Basic Premise



**„Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen.“
(Max Planck)**

Max Planck (1848-1947) war Namenspatron und Ehrenpräsident der Max-Planck-Gesellschaft. Er gilt als Begründer der Quantentheorie und zählt zu den bedeutendsten Physikern des 20. Jahrhunderts. 1918 erhielt Max Planck den Nobelpreis für Physik.

“Insight must precede application.” (Max Planck)

Max Planck (1848-1947) was name patron and honorary president of the Max Planck Society. He is considered to be the father of quantum mechanics and was one of the most important physicists of the 20th century. In 1918 Max Planck was awarded the Nobel Prize in Physics.

Das MPI für Biochemie ist eine von zur Zeit 83 Forschungseinrichtungen der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG). Die unabhängige, gemeinnützige Forschungsorganisation wurde 1948 als Nachfolgeinstitution der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften gegründet. Ziel der MPG ist es, Grundlagenforschung im Dienste der Allgemeinheit zu fördern. Sie wird hauptsächlich durch öffentliche Mittel des Bundes und der Länder finanziert, ist aber keine staatliche Einrichtung, sondern ein eingetragener Verein.

Die Forschung an den MPIs widmet sich insbesondere neuen, innovativen Themen, die an den Universitäten nicht oder noch nicht bearbeitet werden. Dazu werden herausragende Wissenschaftler an bestehende Institute berufen, die Forschungsfelder an den Instituten neu definiert und neue Institute gegründet – so kann auf veränderte Anforderungen flexibel reagiert werden. Die exzellente Forschung in den MPIs macht die MPG zu einer tragenden Säule der deutschen Forschungslandschaft und verhilft ihr auch international zu einer Spitzenstellung. Beispielhaft dafür ist auch die Verleihung des Chemie-Nobelpreises an den Göttinger Max-Planck-Direktor Stefan Hell im Jahre 2014. Er ist bereits der 18. Nobelpreisträger der MPG.

In der Gestaltung der Forschung besitzen die MPIs große Freiheiten: Sie können über Auswahl und Durchführung ihrer Projekte weitgehend unabhängig entscheiden und verfügen hierfür über einen eigenen, selbst verwalteten Haushalt – das

The MPI of Biochemistry is one of recently 83 research institutes of the Max Planck Society (MPS), which was founded in 1948 as successor organization of the Kaiser Wilhelm Society for the Advancement of Science. The goal of the MPS as non-profit, independent research organization is to promote basic research in the service of the general public. It is mainly financed through public funds allocated by the federal and state governments. However it is not a state-run institution, but a registered association.

In particular, the MPS takes up new and innovative research areas not, or not yet, investigated at German universities. In order to achieve this, the MPS recruits outstanding scientists from all over the world. They redefine the research areas at existing institutes or found new institutes to react flexibly to changed demands and requirements. The excellent research carried out in the MPIs makes the MPS one of the main pillars of German research and has helped it attain a top position internationally. This is also underlined by 18 Nobel Prize Winners of the MPS. The last one was Stefan Hell, Director at the MPI for Biophysical Chemistry in Göttingen, who has been awarded the 2014 Nobel Prize in Chemistry.

The individual institutes perform their scientific research freely and independently: They decide on their own which scientific projects to select and how to carry them out. Furthermore, each institute has its own, self-managed budget – this

Tag der offenen Tür

Alle zwei Jahre veranstalten das MPI für Biochemie und das MPI für Neurobiologie einen gemeinsamen Tag der offenen Tür. In Laborführungen und Vorträgen haben Interessierte Gelegenheit, Wissenschaft live zu erleben und einen Blick hinter die Kulissen zu werfen.

Open Day

Every two years the MPI of Biochemistry and the MPI of Neurobiology organize a joint Open Day. During lab tours and lectures, visitors can look behind the scenes and experience science 'live'.





ist in der deutschen Forschungslandschaft einmalig. Das entscheidende Kriterium bei Berufungen und bei der Forschungsförderung ist die fachliche Qualität der Wissenschaftler beziehungsweise der Institute, die alle zwei bis drei Jahre von einem internationalen Fachbeirat begutachtet werden. Die Schnittstelle zur Öffentlichkeit bildet das Kuratorium, dem neben Wissenschaftlern auch Vertreter aus Presse, Wirtschaft und Politik angehören.

is unique in the German research landscape. The deciding factor in making appointments and allocating research funding is the scientific quality of the researcher or the institutes, which are evaluated every two to three years by an international panel of experts. The Board of Trustees, which is comprised of representatives of the press, industry and politics as well as scientists, represents the interface to the general public.

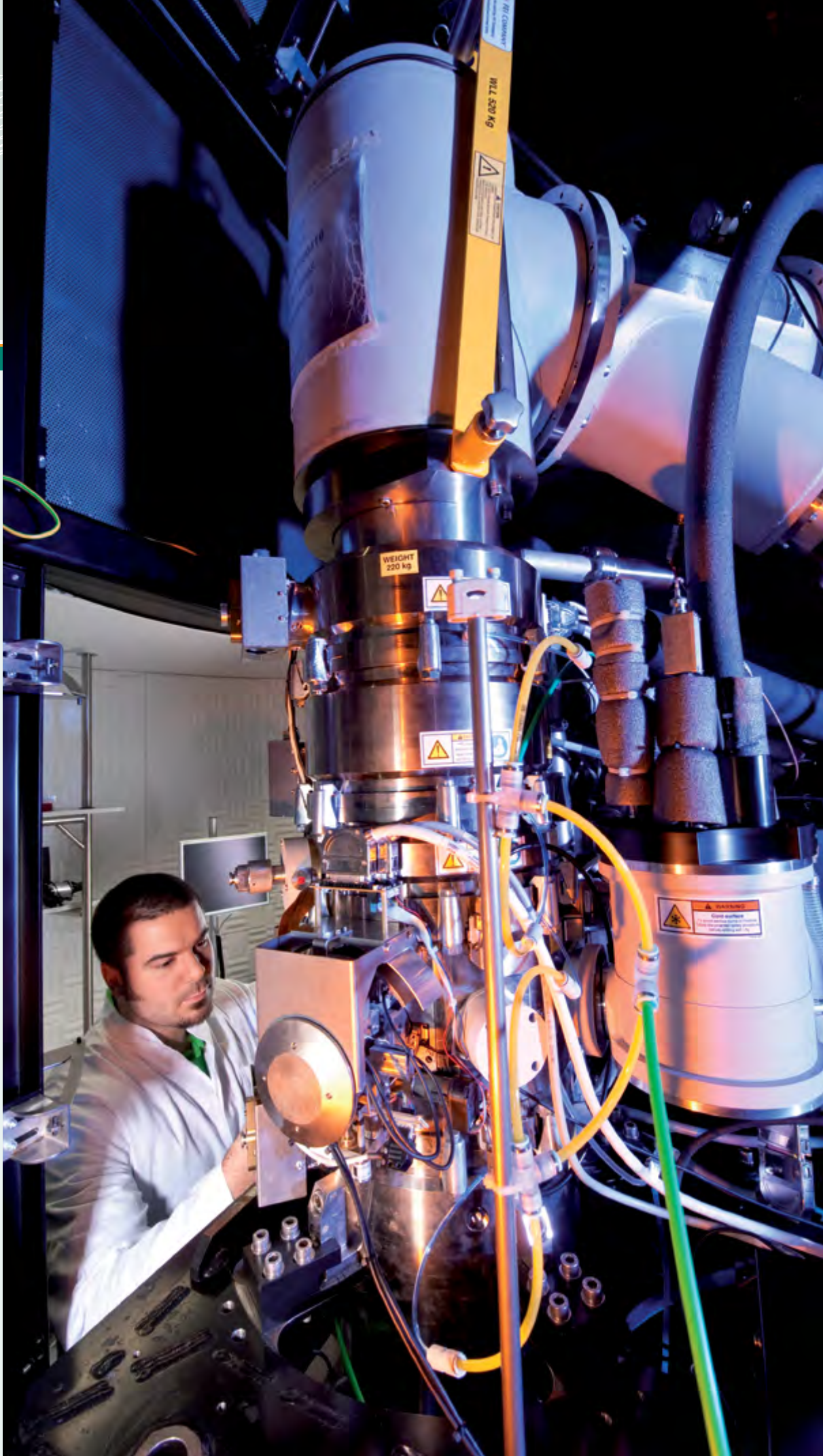


Kunsausstellungen

Kunst zu Gast in der Forschung: Regelmäßig stellen im Eingangsbereich des Instituts Künstler ihre Werke zur Schau. Die Kunsausstellungen werden mit einer Vernissage eröffnet und stehen allen Interessierten offen.

Art Exhibitions

The MPI of Biochemistry hosts changing art exhibitions in the foyer of the Institute. The art exhibitions are opened with a vernissage and are on display for all interested viewers.

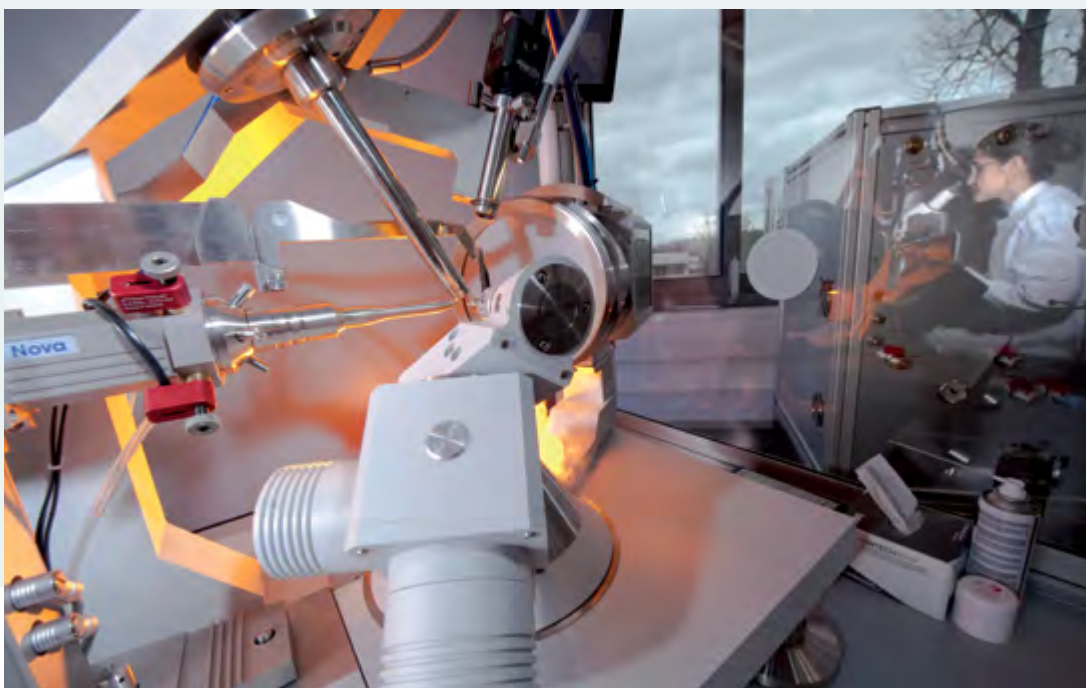


Strukturforschung

Bei Proteinen gehen Form und Funktion Hand in Hand: Jedes Protein besitzt eine definierte dreidimensionale Struktur, ohne die es seine Aufgaben nicht erfüllen kann. Mehrere Forschungsteams am MPI für Biochemie widmen sich deshalb dem räumlichen Aufbau der Proteine. Die Bandbreite ihrer Untersuchungsobjekte reicht dabei von großen Proteinkomplexen, die als molekulare Maschinen Proteine zusammenbauen, falten oder entsorgen bis hin zu zellulären Transportsystemen und dem internen Qualitätsmanagement der Zelle. Fehlerhafte Molekülstrukturen können zu Fehlfunktionen und zur Entstehung von Krankheiten führen. Die Untersuchungen liefern daher auch medizinisch interessante Erkenntnisse und könnten im Idealfall als Basis zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten dienen.

Structural Research

For proteins, form and function go hand in hand: Each protein has a defined three-dimensional structure without which it cannot do its job. Several research teams at the MPI of Biochemistry are therefore studying the spatial structure of proteins. The objects under investigation include large protein complexes, which as molecular machines assemble the proteins, fold them and dispose them. Researchers are also investigating cellular transport systems and the internal quality management of the cell. Defective molecular structures can lead to malfunctions and to the development of diseases. For this reason, the findings of the studies are also interesting from a medical perspective and in ideal cases may lead to the development of new therapies.



Molekulare Strukturbiologie

Entdeckungsreise zu den Landschaften des Lebens

Molecular Structural Biology

Expedition to the Landscapes of Life

Prof. Dr. Wolfgang Baumeister



Prof. Dr. Wolfgang Baumeister

baumeist@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/baumeister

T*erra incognita*: Anders als im Atlas unseres Planeten finden sich im zellulären Nanokosmos noch viele weiße Flecken. Die fragile Architektur großer, aus zahlreichen Untereinheiten aufgebauter Proteinkomplexe ist nicht nur besonders schwer zu entschlüsseln, ihre Isolation und Aufreinigung reißt sie auch aus ihrem funktionellen Zusammenhang. Wolfgang Baumeister und seine Mitarbeiter in der Forschungsabteilung „Molekulare Strukturbiologie“ haben eine Methode entwickelt, solche Strukturen im Kontext intakter Zellen mit hoher räumlicher Auflösung zu untersuchen: die Kryoelektronentomographie. Dabei werden ganze Zellen oder Zellorganellen blitzartig ‚schockgefroren‘. Eingebettet in glasartiges Eis bleibt die fragile Zellarchitektur unverändert erhalten. Anschließend werden aus verschiedenen Blickwinkeln zweidimensionale Bilder aufgenommen, aus denen dann ein dreidimensionales Bild rekonstruiert wird.

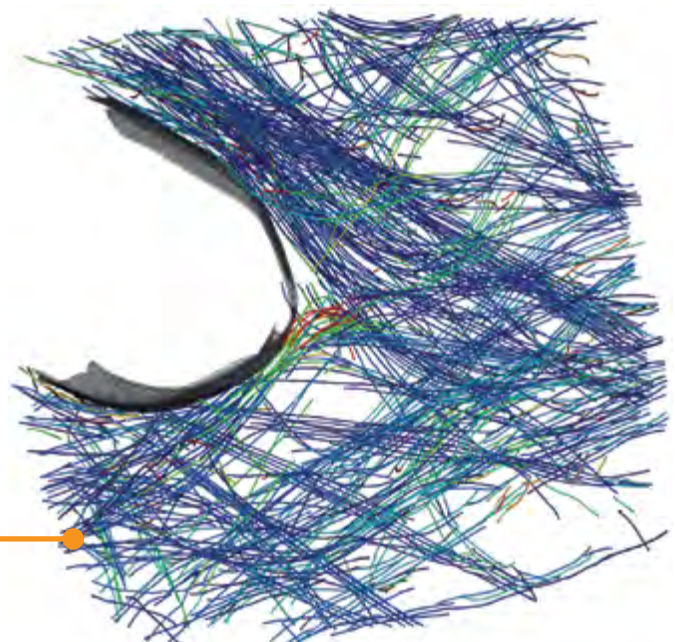
In jeder Zelle arbeiten unzählige molekulare Maschinen unablässig daran, lebenswichtige Prozesse in Gang zu halten. Dazu gehören die zellulären Proteinfabriken, Ribosomen genannt, ebenso wie die Proteasomen, die dann übernehmen, wenn Proteine defekt oder überzählig sind. In einem streng regulierten und hochselektiven Prozess bauen sie die Moleküle ab, bevor sie der Zelle schaden können und verwenden deren Bestandteile wieder.

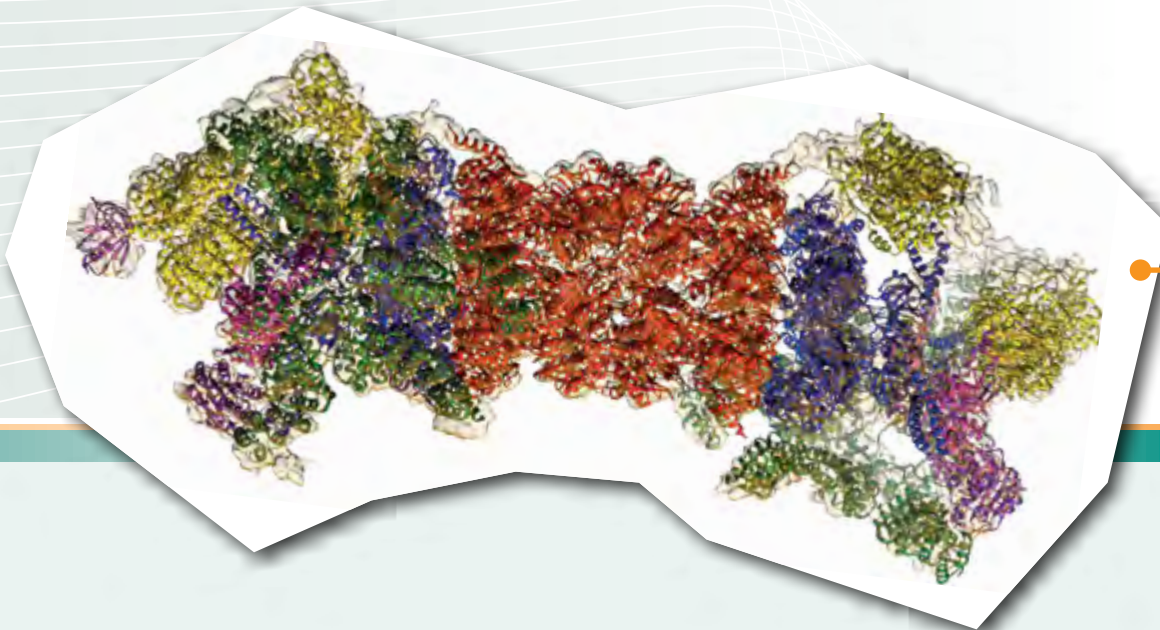
T*erra incognita*: Unlike the map of our planet, which contains nearly no “white spots” or unexplored areas, the cellular nanocosmos contains many of these. The fragile architecture of large protein complexes consisting of numerous subunits is not only very difficult to decipher, the process of isolating and purifying the proteins also separates them from their functional context. Wolfgang Baumeister and his staff in the Research Department “Molecular Structural Biology” have developed a method to study such structures in the context of intact cells with high spatial resolution: cryo-electron tomography. Using this method, whole cells or cell organelles are flash frozen. The fragile cell architecture is embedded in vitreous ice and is thus retained unchanged. Two-dimensional images are subsequently taken from multiple directions and then reconstructed into a three-dimensional image.

In each cell, countless molecular machines are constantly working to maintain vital processes. These include ribosomes, which act as cellular protein factories, and proteasomes, which take over when proteins are defective or redundant. In a strictly regulated and highly selective process, they degrade the molecules and then recycle the cellular components before they can damage the cell.

Listerien sind infektiöse Bakterien, die in Zellen des befallenen Organismus eindringen, sich in ihnen fortbewegen und in Nachbarzellen vordringen können. Dazu regen sie die Wirtszelle an, ein dreidimensionales Netz von Proteinfilamenten (Aktin) zu bilden und kontinuierlich wachsen zu lassen. Es schiebt die Listerien voran und bringt sie in angrenzende Zellen. Erst die Darstellung der natürlichen Anordnung des Aktinnetzwerks mittels Kryoelektronentomographie kann den Mechanismus der passiven Bewegung erklären. Die Orientierung der Filamente ist im Bild farbkodiert, die Zellhülle des Bakteriums (grau) angedeutet.

Listeria are infectious bacteria that can penetrate cells of the infected organism, move within them and enter neighboring cells. They stimulate the host cell to form and continuously grow a three-dimensional network of protein filaments (actin). It pushes the *Listeria* forward and brings them into adjacent cells. Only the cryo-electron tomography representation of the natural arrangement of the actin network can explain the mechanism of passive movement. The orientation of the filaments is color-coded, the cell envelope of the bacterium is indicated in grey.





Die vielfältigen Funktionen der molekularen Maschinen erschließen sich nur über deren Struktur. Baumeister's Team konnte mit Hilfe der Kryoelektronentomographie die übergeordnete Organisation der Ribosomen (Polysomen) in der Zelle und die Struktur des 26S Proteasoms, einer hochkomplexen molekularen Maschine, bestehend aus 66 Einzelproteinen, darstellen. Daneben untersucht die Abteilung die Poren der Hülle des Zellkerns sowie Synapsen, also die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen. Weitere Schwerpunkte sind das Zytoskelett, das der Zelle Struktur und Beweglichkeit verleiht und gerichtete Transportvorgänge ermöglicht, sowie toxische Proteinaggregate, die vor allem mit neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson assoziiert sind.

Neue Technologieentwicklungen, von der Probenpräparation über die Datenaufzeichnung bis hin zur Bildanalyse, haben zum Ziel, die gesamte Zelle und das Zusammenspiel ihrer Bestandteile mit einer bisher unerreichten Auflösung von einem Nanometer – also einem Millionstel Millimeter – darzustellen. Schon jetzt erfasst die ‚Liveschaltung‘ in die Zelle auch flüchtige Wechselwirkungen von Molekülen. Dank der Entwicklung einer neuen Präparationsmethode für die Kryoelektronentomographie sind die Forscher nicht mehr auf kleine Zellen oder dünne Randbereiche größerer Zellen beschränkt. Ein fokussierter Ionenstrahl schneidet auch in bislang unzugängliche Zellbereiche winzige Fenster – für neue ‚eiskalte‘ Einblicke.

The various functions of the molecular machines can only be deduced from their structure. By means of cryo-electron tomography, Baumeister's team was able to visualize the superordinate organization of the ribosomes (polysomes) in the cell and the structure of the 26S proteasome, a highly complex molecular machine consisting of 66 individual proteins. In addition, the research department is investigating the pores of the cell's nuclear membrane as well as synapses, the contact points between nerve cells. Other research activities focus on the cytoskeleton that gives the cell structure and motility and enables directed transport processes as well as on toxic protein aggregates that are mainly associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

New technological developments in sample preparation, data recording and image analysis are aimed at imaging the whole cell and the interaction of its enclosed components with an unprecedented resolution of one nanometer – a millionth of a millimeter. Already now, this live cell imaging technique captures ephemeral interactions of molecules. Thanks to the development of a new sample preparation method for cryo-electron tomography, the researchers are no longer confined to small cells or thin marginal areas of larger cells. A focused ion beam cuts tiny windows into previously inaccessible cell areas – for new, 'ice cold' insights.

Endstation für Proteine:
Das 26S Proteasom ist eine molekulare Maschine, die defekte oder nicht mehr benötigte Proteine zerkleinert. Den Abbau bewerkstelligt der zentrale Komplex, das 20S Proteasom, das von Prokaryoten bis zu höheren Eukaryoten aus 28 Untereinheiten besteht. In den eukaryotischen Zellen assoziiert das 20S Proteasom mit ein oder zwei regulatorischen Komplexen aus jeweils 19 Untereinheiten. Sie erkennen und binden abzubauen Proteine, entfalten diese und transportieren sie ins Innere des 20S Proteasoms.

End of the line for proteins:
The 26S proteasome is a large molecular machine that degrades defective or redundant proteins. The degradation is carried out by the core module, the 20S proteasome, which has a conserved structure of 28 subunits in all organisms from prokaryotes to higher eukaryotes. In eukaryotic cells the 20S proteasome associates with one or two regulatory complexes of 19 subunits each. They recognize and bind proteins that are to be degraded, unfold and transfer them into the inner chambers of the 20S proteasome.

Prof. Dr. Wolfgang Baumeister

1973 PhD in Biology, University of Düsseldorf, Germany
1973 – 1980 Research Associate, Dept. of Biophysics, University of Düsseldorf, Germany
1978 Habilitation in Biophysics, University of Düsseldorf, Germany
1981 – 1982 Heisenberg Fellowship, University of Cambridge, UK
1983 – 1988 Head of the Research Group "Molecular Structural Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried
Since 1988 Director of the Department "Molecular Structural Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried
Since 2000 Honorary Professor of Chemistry and Physics, TU Munich, Germany

Wolfgang Baumeister has been honored with numerous awards for his research including the Otto Warburg Medal of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology (1998), the prize of the Geneva-based Louis-Jeantet Foundation for Medicine (2003), the Ernst Schering Prize (2006), the Schleiden Medal of the German Academy of Sciences Leopoldina (2005) and the Harvey Prize in Science and Technology of the Technion, Haifa (2005).

Selected Publications

Jasnin M, Asano S, Gouin E, Hegerl R, Pitzko JM, Villa E, Cossart P and Baumeister W (2013). "Three-dimensional architecture of actin filaments in *Listeria monocytogenes* comet tails" PNAS 110, 20521-20526.
Lucic V, Rigort A and Baumeister W (2013). "Cryo-electron tomography: The challenge of doing structural biology in situ" J. Cell Biol. 202, 407-419.
Lasker K, Förster F, Bohn S, Walzhoeni T, Villa E, Unverdorben P, Beck F, Aebersold R, Sali A and Baumeister W (2012). "Molecular architecture of the 26S proteasome holocomplex determined by an integrative approach" PNAS 109, 1380-1387.

Project Leaders

Dr. Radostin Danev, Dr. Harald Engelhardt, Dr. Rubén Fernández Busnadiago, Dr. Vladan Lucic, Dr. István Nagy, Dr. Julio Ortiz, Dr. Eri Sakata

Molekulare Mechanismen der DNA-Reparatur

Von den DNA-Doktoren lernen

Molecular Mechanisms of DNA Repair

Learning from the DNA Doctors

Dr. Christian Biertümpfel



Dr. Christian Biertümpfel

biertuempfel@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/biertuempfel

DNA lebt unter Beschuss: Ohne Unterlass ist das genetische Material gefährlichen Einflüssen wie radioaktiver Strahlung, UV-Licht oder toxischen Chemikalien ausgesetzt. Weil DNA-Schäden schwere Krankheiten wie Krebs oder auch Geburtsdefekte auslösen können, werden sie von der Zelle so schnell wie möglich behoben. Christian Biertümpfel möchte mit seiner Forschungsgruppe „Molekulare Mechanismen der DNA-Reparatur“ die daran beteiligten Faktoren identifizieren und klären, wie sie miteinander interagieren und reguliert werden.

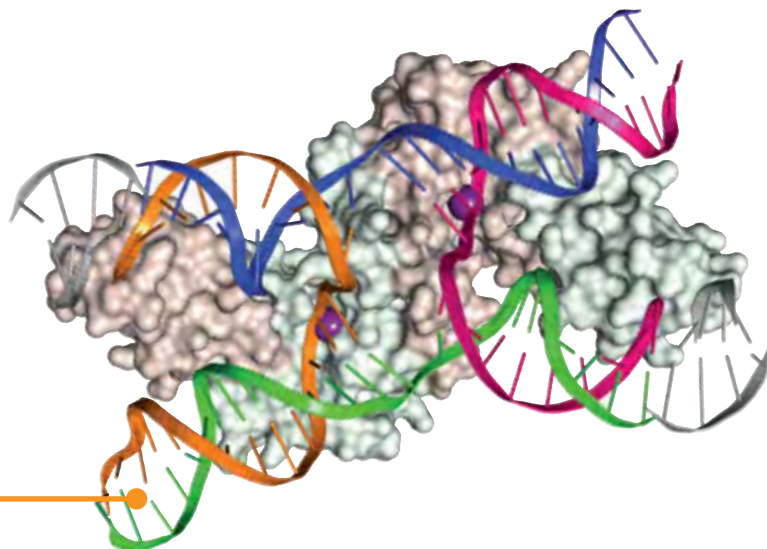
Ein Doppelstrangbruch mit einem vollständig durchtrennten DNA-Molekül gilt als besonders gefährlich und birgt gleich zwei Risiken: Kann der Schaden nicht behoben werden, ist eine Zelle dazu gezwungen, sich selbst durch „programmierten Selbstmord“ zu vernichten. Wird der Schaden jedoch fehlerhaft repariert, können massive Veränderungen im genetischen Material zurückbleiben – eine Eigenschaft von Krebs und anderen Leiden. Biertümpfels Interesse gilt einem besonderen Reparaturmechanismus der Zelle, der bei Doppelstrangbrüchen zum Einsatz kommt und bei dem kaum Fehler auftreten: die homologe Rekombination.

Dieser Vorgang ist auch dafür bekannt, dass er bei der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle für den kontrollierten Austausch von DNA-Abschnitt-

Our DNA is constantly under attack: It is relentlessly exposed to hazardous influences such as high-energy radiation, ultraviolet rays or toxic chemicals. Because DNA damage can lead to serious diseases like cancer or cause birth defects, cells try to repair damage as soon as possible. Together with his Research Group “Molecular Mechanisms of DNA Repair”, Christian Biertümpfel is seeking to identify the factors involved and to elucidate how they are regulated and interact with each other.

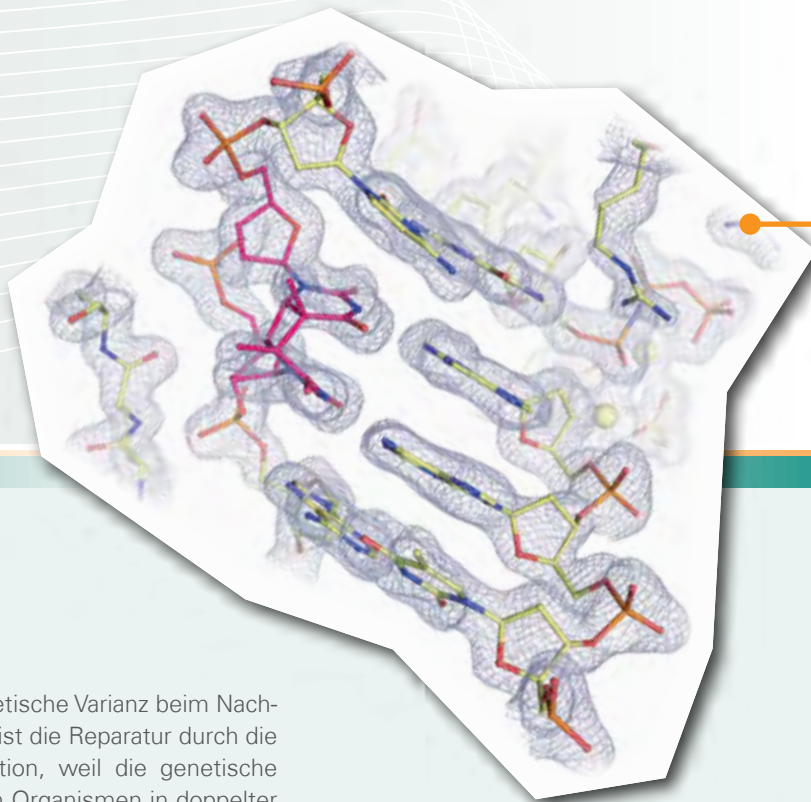
A double-strand break with a completely severed DNA molecule is considered to be particularly dangerous and poses two risks at the same time: If the damage cannot be repaired, a cell is forced to destroy itself through programmed cell suicide, also known as apoptosis. On the other hand, if the damage is repaired incorrectly, massive alterations can remain in the DNA – a characteristic of cancer and other disorders. Biertümpfel is therefore interested in a specific cellular repair mechanism implemented in double-strand breaks that is generally error-free: homologous recombination.

This process controls the exchange of DNA segments and thus ensures genetic variance in the offspring during sperm and egg development. The repair is made possible through homologous recombination, because in higher organisms



T4 Endonuklease VII (grau und grün) entwindet einen DNA-Knoten (gelb, grün, blau und pink).

T4 endonuclease VII (grey and green) unwinds a DNA knot (yellow, green, blue and pink).



Einblick in die molekulare Arbeitsweise der menschlichen DNA Polymerase η beim Beheben eines UV-Schadens, der beispielsweise durch zu ausgiebige Sonnenbäder entstehen kann. Der DNA-Schaden ist rot markiert.

Insight into the molecular functioning of the human DNA polymerase η removing UV damage which can develop due to exposure to the sun. The DNA damage is marked in red.

ten und damit für genetische Varianz beim Nachwuchs sorgt. Möglich ist die Reparatur durch die homologe Rekombination, weil die genetische Information in höheren Organismen in doppelter Ausführung vorliegt. Ist eine Kopie beschädigt, kann die andere als Anleitung für die Reparatur dienen.

Im Reparaturprozess bildet sich eine sogenannte Holliday-Struktur: Intakte und geschädigte DNA-Stränge werden zu einem „molekularen Knoten“ miteinander verknüpft. Anhand der unversehrten Vorlage können dann die Schäden im defekten DNA-Molekül behoben werden. Ist die Reparatur abgeschlossen, wird die Holliday-Struktur aufgelöst, so dass wieder zwei funktionstüchtige DNA-Moleküle vorliegen. Dies ist für die Zelle ein kritischer und äußerst vielschichtiger Prozess, den Biertümpfel untersuchen möchte.

Langfristig wollen er und sein Team das gesamte modulare Netzwerk der DNA-Reparatur sowie dessen Regulation und zelluläre Verknüpfungen entschlüsseln. Dieses ambitionierte Vorhaben umfasst einen weitgehend unverstandenen Mechanismus, der nur zum Tragen kommt, wenn die DNA-Reparatur an ihre Grenzen stößt: Erweist sich eine Beschädigung als irreparabel, wird sie vorerst in Kauf genommen. Bei der nächsten DNA-Vervielfältigung wird als Ersatz ein intaktes DNA-Stück synthetisiert und anstelle des defekten Abschnitts eingesetzt. Dieser Vorgang spielt eine besondere Rolle beim Umgang mit DNA-Schäden, die durch das UV-Licht der Sonne hervorgerufen werden und zu Hautkrebs führen können.

genetic information exists in duplicate. If one copy is damaged, the second copy can serve as a template for the repair.

During the repair process a structure called Holliday junction is formed: Intact and damaged DNA strands are intertwined in a “molecular knot”. Based on the undamaged strand, the damage in the defective DNA molecule can be repaired. Once the repair has been completed, the Holliday junction is resolved so that once again two functional DNA molecules exist. Biertümpfel would like to investigate this critical and extremely complex cellular process.

In the long term he and his team want to decipher the entire modular network of DNA repair as well as its regulation and cellular links. This ambitious project includes a poorly understood mechanism which only comes into play when the normal DNA repair capacity reaches its limits: If the damage proves to be irreparable, it is initially accepted. At the next DNA replication an intact piece of DNA is synthesized and used to replace the defective segment. This process plays an important role in dealing with DNA damage that is caused by ultraviolet rays from the sun, which can lead to skin cancer.

Dr. Christian Biertümpfel

2005 PhD in Biology at the Ruprecht-Karls-University Heidelberg and the European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germany

2005 – 2010 Visiting Fellow in the laboratory of Dr. Wei Yang, NIDDK, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

2010 – 2011 Research Fellow in the laboratory of Dr. Peter D. Kwong, NIAID, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Since 2011 Head of the Research Group “Molecular Mechanisms of DNA Repair” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Hansman GS, Biertümpfel C, Georgiev I, McLellan JS, Chen L, Zhou T, Katayama K and Kwong PD (2011). “Crystal structures of GII.10 and GII.12 norovirus protruding domains in complex with histo-blood group antigens reveal details for a potential site of vulnerability” *J Virol.* 85, 6687-6701.

Biertümpfel C, Zhao Y, Kondo Y, Ramon-Maiques S, Gregory M, Lee JY, Masutani C, Lehmann AR, Hanaoka F and Yang W (2010). “Structure and mechanism of human DNA polymerase η ” *Nature* 465, 1044-1048.

Biertümpfel C, Yang W and Suck D (2007). “Crystal structure of T4 endonuclease VII resolving a Holliday junction” *Nature* 449, 616-620.

Zelluläre Strukturbiologie

RNA – Erkennung und Abbau

Structural Cell Biology

RNA – Recognition and Degradation

Prof. Dr. Elena Conti



Prof. Dr. Elena Conti

conti@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/conti

Ähnlich einem Aktenvernichter zum Zerkleinern von nicht mehr benötigten oder potenziell gefährlichen Dokumenten, verwenden Zellen molekulare Maschinen, die überflüssige oder defekte Bestandteile beseitigen. Ribonukleinsäuren, sogenannte RNAs, kommen nahezu in allen Lebewesen vor und dienen als Zwischenprodukt bei der Übersetzung von DNA in Proteine. Der Abbau dieser RNAs durch molekulare Maschinen ist ein streng überwachter Prozess, da er sowohl die Anzahl von Abschriften der DNA kontrolliert als auch als Qualitätskontrolle für defekte Kopien dient und diese eliminiert. Ist dieser Überwachungsvorgang gestört, kommt es zu einer Anhäufung von potenziell gefährlichen RNAs, was gesundheitliche Folgen für den ganzen Organismus haben kann.

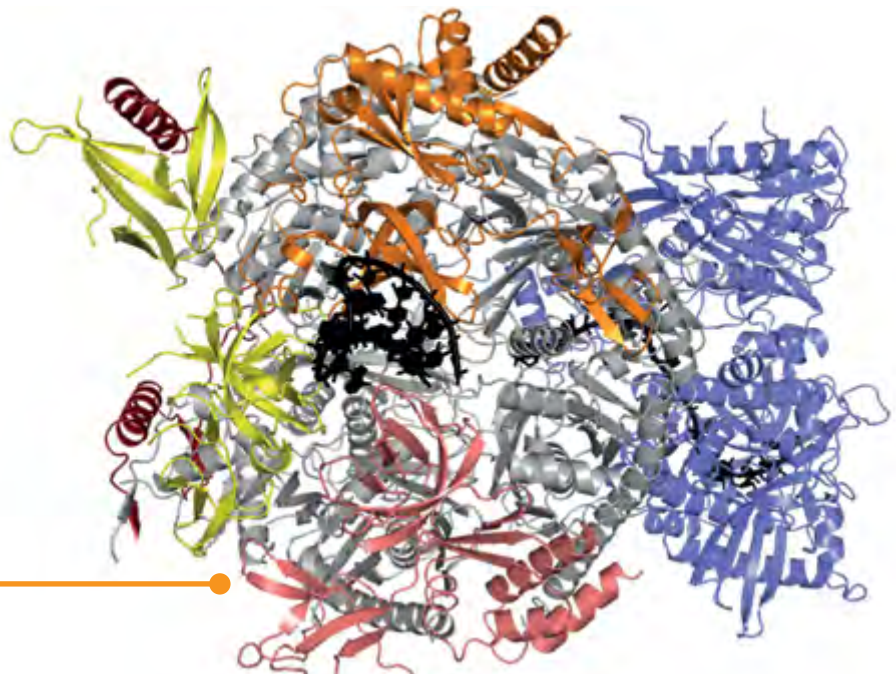
Elena Conti und ihre Forschungsabteilung „Zelluläre Strukturbiologie“ versuchen zu verstehen, wie Multi-Protein-Komplexe den RNA-Haushalt kontrollieren. Der Schlüssel liegt für die Wissenschaftler in der Erforschung der Struktur und der Eigenschaften dieser molekularen Maschinen. Denn wie sich die Atome räumlich anordnen, entscheidet letztendlich darüber, wie die Moleküle miteinander interagieren und chemische Reaktionen umsetzen. Um diesen Fragen auf den Grund zu gehen, verwenden die Forscher eine Kombi-

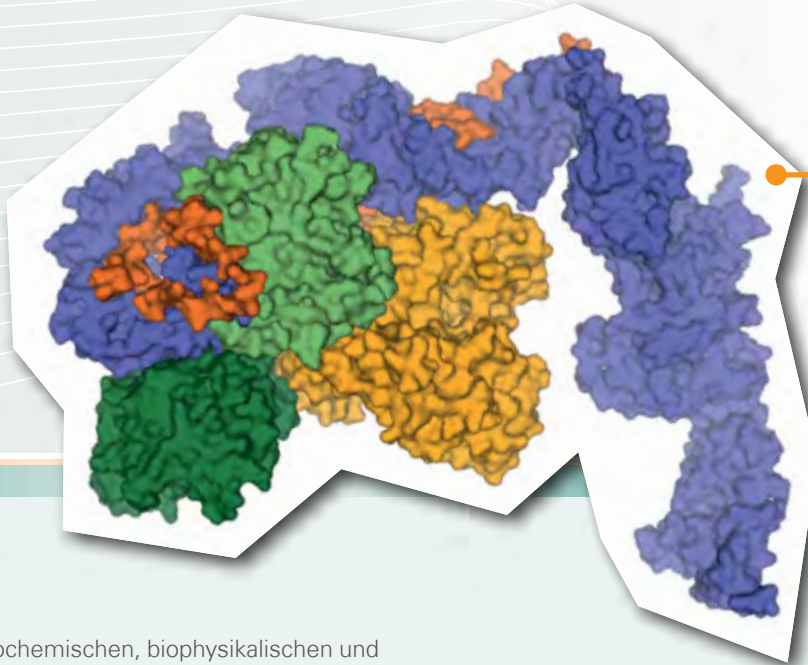
Much in the same way as we use shredders to destroy documents that contain potentially damaging information or that are no longer useful, cells use molecular machines to degrade defective or unwanted components. Ribonucleic acids (RNAs) are ubiquitous macromolecules that generally act as go-betweens to translate the genomic information into proteins. The degradation of RNAs is a highly regulated process that controls the levels of transcripts with vastly different half-lives. RNA degradation is also a key step in quality-control pathways that detect and eliminate defective RNAs. Failure in these surveillance pathways leads to the accumulation of potentially harmful macromolecules with pathological consequences for the organism.

Elena Conti and her team in the Research Department “Structural Cell Biology” work to understand how multi-protein complexes mediate RNA surveillance and turnover. Deciphering the structure and properties of these molecular machines is key to understanding the underlying mechanisms: it is the spatial organization of their atoms that ultimately underpins how macromolecules interact with each other and perform chemical reactions. To this end, the department uses a combination of biochemical,

Auf frischer Tat ertappt: Zellen verwenden molekulare Maschinen wie das Exosom, um überflüssige oder defekte Bestandteile wie RNAs zu beseitigen. Die Abbildung zeigt eine detaillierte Struktur des Kern-Komplexes des Exosoms bei seiner zerstörerischen Arbeit.

Caught in the act: cells use molecular machines like the exosome to degrade defective or unwanted macromolecules like RNAs. The picture shows the detailed structure of the exosome core complex doing its destructive work.





Der Ski-Komplex spielt eine wichtige Rolle im Qualitätsmanagement der Zelle.

The ski complex plays an important role in the quality management of the cell.

nation von biochemischen, biophysikalischen und strukturellen Ansätzen.

Ein Beispiel: mehrere hintereinander geschaltete Multi-Protein-Komplexe entsorgen die sogenannten messenger RNAs (mRNAs). Sie beginnen ihre Arbeit von den Enden des Moleküls her und arbeiten sich vor, bis die RNA komplett abgebaut ist. Im ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt entfernen sie den sogenannten poly (A) Schwanz, der aus vielen Wiederholungen der Base Adenosin besteht und sich am Ende nahezu aller mRNAs befindet. Für diesen Schritt sind die Protein-Komplexe Pan2-Pan3 und Ccr4-Not verantwortlich. Die Abteilung von Elena Conti konnte die Strukturen der beiden Komplexe entschlüsseln und zeigen, wie die einzelnen Untereinheiten angeordnet sind, damit die Maschine als Ganzes funktioniert.

Sobald der poly (A) Schwanz von der abzubauenden mRNA entfernt wurde, ist diese zugänglich für die Exonukleasen, die im zweiten Schritt das restliche Molekül verdauen. Die Exonukleasen sind in einer als Exosom bekannten Mega-Maschine organisiert, die die RNA vom Ende her verdaut. Die Wissenschaftler konnten bereits die atomare Struktur des großen Kern-Komplexes bei seiner Arbeit zeigen. Dabei entdeckten die Forscher zudem, dass das Exosom eine Art Tunnel bildet. In diesen müssen die RNAs eingefädelt werden, um abgebaut werden zu können. Hier hilft der sogenannte Ski-Komplex, dessen Aufbau und Funktion Conti mit ihrer Abteilung ebenfalls aufklären konnte. Der Mechanismus erinnert stark an den des Proteinabbaus im Proteasom und findet sich in nahezu allen Lebewesen wieder.

biophysical and structural approaches.

An example: The turnover of messenger RNAs (mRNAs) is performed by a set of multi-protein complexes that act in a sequential and coordinated manner, progressively eroding the ends of the transcript until its degradation is complete. The first and rate-limiting step is the gradual erosion of the poly (A) tail, a special base sequence that is present at the very end of most eukaryotic mRNAs. This step is carried out by two complexes known as Pan2-Pan3 and Ccr4-Not. Elena Conti and her department have dissected the structure of Pan2-Pan3 and Ccr4-Not, showing how their activities arise from embedding enzymatic and regulatory subunits in a complex architecture.

In the second step, once the poly (A) tail is removed, the exosome is the major molecular machine that can attack and degrade the body of the RNA. The department of Elena Conti has elucidated the atomic structure of the exosome core complex caught in the act of destroying an RNA. The researchers also determined the structure of the Ski complex, an assembly that is as large as the core exosome itself and helps to thread RNA substrates into the degradation chamber of the exosome. The work has shown how the exosome channels RNA for degradation with a mechanism that is largely conserved in all kingdoms of life and that parallels the mechanism used by the proteasome to degrade proteins.

Prof. Dr. Elena Conti

1996 Doctoral degree in Protein Crystallography, Imperial College, London, UK
 1997 – 1999 Postdoctoral fellow at Rockefeller University, New York, USA
 1999 – 2007 Group leader at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
 Since 2007 Director of the Department "Structural Cell Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2007 Honorary Professor of Chemistry and Pharmacology at LMU Munich, Germany

In 2008 Elena Conti was awarded the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize. In 2014 Elena Conti was awarded the Louis Jeantet Prize.

Selected Publications

Makino DL, Baumgärtner M and Conti E (2013). "Crystal structure of an RNA-bound 11-subunit eukaryotic exosome complex" *Nature* 495, 70-75.
 Halbach F, Reichelt P, Rode M and Conti E (2013). "The yeast ski complex: crystal structure and RNA channeling to the exosome complex" *Cell* 154, 814-826.
 Bhaskar V, Roudko V, Basquin J, Sharma K, Urlaub H, Séraphin B and Conti E (2013). "Structure and RNA-binding properties of the Not1-Not2-Not5 module of the yeast Ccr4-Not complex" *Nat. Struct. Mol. Biol.* 20, 1281-1288.

Research Group Leader

Dr. Tad Holak

Modellierung von Proteinkomplexen

3D-Puzzle in der Zelle

Modeling of Protein Complexes

3D Puzzle in the Cell

Dr. Friedrich Förster



Dr. Friedrich Förster

foerster@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/foerster

Liehaber dreidimensionaler Puzzle könnten in der Strukturblogie auf ihre Kosten kommen. Viele molekulare Maschinen der Zelle setzen sich aus bis zu mehreren hundert Einzelteilen zusammen. Dank fortschrittlicher Methodik können die einzelnen Puzzlestücke identifiziert werden. Unklar ist aber meist, wie sie zusammengehören, denn die meisten strukturblogischen Techniken erfordern eine biochemische Reinigung, welche die oft schwachen und kurzlebigen Interaktionen der Bausteine zerstört. Friedrich Förster setzt deshalb verstärkt auf Computer, um die dreidimensionale Struktur membrangebundener Proteinkomplexe zu analysieren. Diese wichtigen zellulären Bestandteile sind unter anderem für die Aktivierung von Signalwegen und den Transport von Molekülen zuständig.

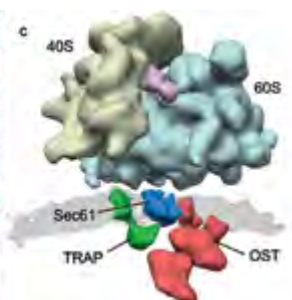
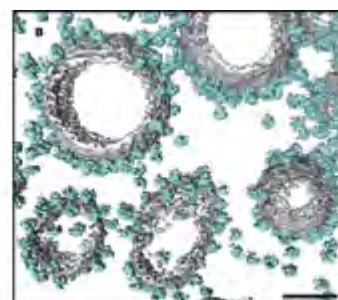
Fast wie Detektive sammeln Förster und seine Forschungsgruppe „Modellierung von Proteinkomplexen“ zuerst alle bereits bekannten Informationen zum Komplex und seinen Bestandteilen. Dazu gehören etwa die Strukturdaten einzelner Bausteine oder nachgewiesene Interaktionen zwischen verschiedenen Proteinen. Elektronenmikroskopische Bilder steuern die Forscher oft selbst bei: Ein Schwerpunkt ist die sogenannte Kryoelektronentomographie, bei der die Komplexe schockgefroren untersucht werden, sodass ihre ursprüngliche Struktur erhalten bleibt. Eigens entwickelte rechnerische Verfahren machen aus den elektronenmikroskopischen

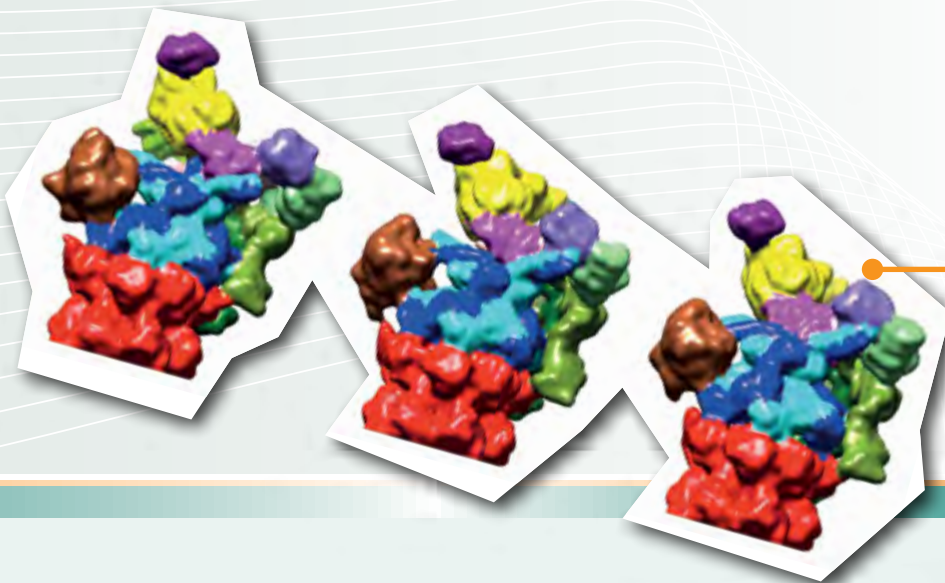
3D puzzle enthusiasts may find just what they are looking for in structural biology. Many molecular machines of the cell are comprised of up to several hundred individual pieces. Thanks to state-of-the-art methods the individual puzzle pieces can be identified. However, it is usually unclear how they fit together because most structural biology techniques require biochemical purification, which destroys the often weak and short-lived interactions of the jigsaw pieces. Friedrich Förster is therefore increasingly using computers to analyze the three-dimensional structure of membrane-bound protein complexes. Among other things, these important cellular components are responsible for the activation of signaling pathways and the transport of molecules.

Similar to detectives, Förster and his Research Group “Modeling of Protein Complexes” first gather all known information about the complex and its components. This includes the structural data of individual puzzle pieces and proven interactions between different proteins. The scientists supplement this information with electron microscopic images: One main focus is cryo-electron tomography, in which the complexes are studied when they are quick-frozen in order to retain their original structure. Computational procedures, which the researchers developed for this purpose, convert the electron microscopic images into three-dimensional images of the

Dreidimensionale Abbildung membrangebundener Molekülkomplexe: Schnitt durch Vesikel des Endoplasmatischen Retikulums (ER) mittels Kryoelektronentomographie (links). Oberflächenrekonstruktion eines ER-Vesikels (Mitte, Lipidmembran in grau, Ribosomen in Cyan). Auf der Oberfläche positionierte Komplexe, hier das ER-gebundene Ribosom samt assoziierter Translokationsmaschinerie, können durch Bildverarbeitung im Computer mit höherer Auflösung rekonstruiert werden (rechts).

3D image of membrane-bound molecule complexes: Section through vesicles of the endoplasmic reticulum visualized by cryo-electron tomography (left). Surface reconstruction of ER vesicles (middle panel; lipid membrane in gray, ribosomes in cyan). Surface-bound complexes, such as the ER-bound ribosome and the associated translocation machinery, can be reconstructed in high resolution using digital image processing (right).





Bildern dreidimensionale Abbilder der Probe mit extrem hoher Auflösung – die Zielmarke liegt bei mindestens zwei Nanometern.

Alle Daten laufen schließlich im Rechner zusammen, wo mit mathematischer Präzision analysiert wird, wie wahrscheinlich bestimmte Anordnungen der Proteine in einem Komplex sind. So entstehen meist mehrere Modelle, die mit den bekannten Informationen kompatibel sind – aus denen die wahrscheinlichste Proteinanordnung ausgewählt werden kann.

Förster und sein Team möchten mit diesen Daten nun molekulare Grundlagen aufklären: Zum einen interessiert sie der Einbau von Proteinen in zelluläre Membranen und der Transport von Proteinen durch Membranen hindurch noch während sie gebildet werden. Denn in Säugerzellen werden die meisten Membranproteine sowie sekretierte Proteine (wie etwa Antikörper oder Hormone) durch Ribosomen hergestellt, die an der Oberfläche des Endoplasmatischen Retikulums haften. Förster ist es bereits gelungen, die Struktur dieser Ribosomen samt der Maschinerie, die für das Anheften von Zuckern an Proteine zuständig ist, aufzuklären.

Zum anderen interessiert die Gruppe der kontrollierte Abbau von fehlerhaften Proteinen. Sind Proteine beispielsweise aufgrund fehlender oder falsch angehängter Zucker nicht mehr einsatzfähig, werden sie in das Zellinnere transportiert und in einem großen Proteinkomplex, dem Proteasom, abgebaut. Die wichtigste Proteasom-Variante, das 26S Proteasom, konnte Förster bereits in verschiedenen Strukturvarianten entschlüsseln. Diese Strukturen sind möglicherweise auch von medizinischer Relevanz, denn das Proteasom gilt als denkbarer therapeutischer Ansatzpunkt bei Krebs und neurodegenerativen Krankheiten.

specimen with ultra-high resolution – the target mark is sub-nanometer level.

All data finally converge in the computer, where an analysis program computes precisely how probable a specific three-dimensional configuration of proteins is. Thus, one or more models are determined, which are compatible with the available information – and from which the most probable protein arrangement can be selected.

Using these data, Förster and his team now want to elucidate the molecular bases of different processes: The group is studying the integration of proteins into cellular membranes as well as the co-translational transport of proteins through membranes. In mammalian cells, most of the membrane-bound and secreted proteins (e.g. antibodies or hormones) are produced by ribosomes bound to the surface of the endoplasmic reticulum (ER). Förster already succeeded in elucidating the structure of these ribosomes and the machinery responsible for attaching sugar chains to proteins.

In addition, Förster's group is focusing on the controlled degradation of erroneous proteins. Thus, proteins that have erroneously attached sugar chains or lack them completely are translocated to a large protein complex inside the cell, the proteasome. This is responsible for the degradation of potentially harmful proteins. Förster already deciphered the most important variant of the proteasome, the 26S proteasome, in its different structural forms. These structures could also be of medical relevance because the proteasome is considered a conceivable therapeutic target for cancer and neurodegenerative diseases.

Strukturelle Zustände des 26S Proteasoms. Anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen der Strukturen verwandter Proteine und der Interaktionen zwischen den einzelnen Bausteinen konnten atomare Modelle des 26S Proteasoms während seines funktionellen Zyklus' bestimmt werden.

Structures of different functional states of the 26S proteasome. Based on electron microscopic studies, the structures of related proteins and the interactions between the individual building blocks, atomic models of the different states of the 26S proteasome throughout its functional cycle could be determined.

Dr. Friedrich Förster

2005 PhD in Physics, Technical University Munich, Germany
 2005 – 2009 Postdoctoral Fellow, University of California at San Francisco, USA and at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2009 Head of the Research Group "Modeling of Protein Complexes" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2009 Friedrich Förster received the "Career Development Award" of the international research program "Human Frontier Science Program (HFSP)".

Selected Publications

Unverdorben P, Beck F, Sledz P, Schweitzer A, Pfeifer G, Plitzko JM, Baumeister W and Förster F (2014). "Deep classification of a large cryo-EM dataset defines the conformational landscape of the 26S proteasome" PNAS 111, 5544-9.
 Pfeffer S, Dudek J, Gogala M, Schorr S, Linxweiler J, Lang S, Becker T, Beckmann R, Zimmermann R and Förster F (2014). "Structure of the mammalian oligosaccharyl-transferase complex in the native ER protein translocon" Nat. Commun. 5, 3072.
 Chen Y and Förster F (2014). "Iterative reconstruction of cryo-electron tomograms using nonuniform fast Fourier transforms" J. Struct. Biol. 185, 309-316.

Chromosomale Organisation und Dynamik

Der Herr der Ringe

Chromosome Organization and Dynamics

The Lord of the Rings

Dr. Stephan Gruber



Dr. Stephan Gruber

sgruber@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/gruber

Wenn es um beengte Verhältnisse geht, könnten die sprichwörtlichen Sardinen in der Dose noch viel vom Erbmaterial lernen: Beim Menschen etwa messen die fadenförmigen DNA-Moleküle aneinandergelegt mehr als zwei Meter – und passen dennoch in einen nur wenige Tausendstel Millimeter großen Zellkern. Vor jeder Zellteilung wird das genetische Material zudem noch verdoppelt, sodass die beiden Zellen jeweils eine vollständige Kopie erhalten können. Eine fehlerhafte Aufteilung kann hier aber zu schweren Geburtsfehlern führen oder Krebs auslösen. Wie die nötige Präzision auf molekularer Ebene gewährleistet wird, möchte Stephan Gruber mit seiner Forschungsgruppe „Chromosomale Organisation und Dynamik“ herausfinden.

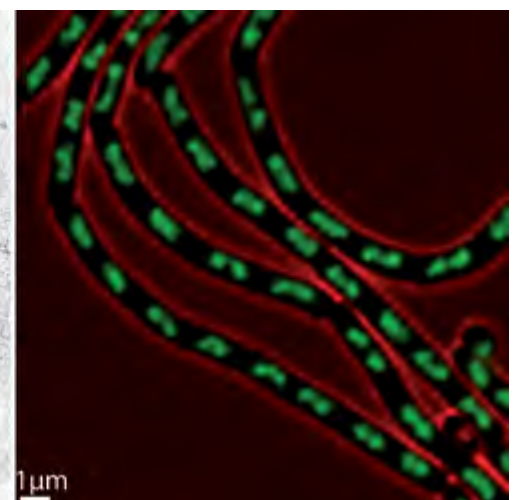
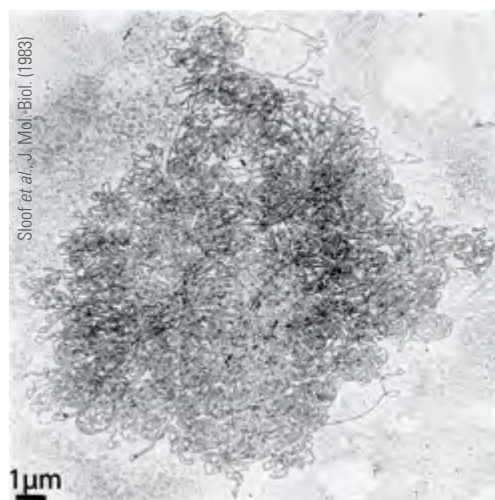
Für die Aufteilung des genetischen Materials bei der Zellteilung wird die DNA in einem ersten Schritt kondensiert und in Form von Chromosomen eng verpackt. Über deren höhere Architektur ist bislang nur sehr wenig bekannt. Gruber hat das Bakterium *Bacillus subtilis* gewählt, um die chromosomale Dynamik zu entschlüsseln. Zunächst gilt es dabei aufzuklären, wie Chromosomen strukturiert sind und wie sie vor der Zellteilung mit Hilfe verschiedener molekularer Maschinen verdoppelt und anschließend auf die Tochterzellen verteilt werden. Grubers besonde-

When dealing with crowded conditions, the proverbial canned sardines could learn a lot from the genetic material: In humans the thread-like DNA molecules measure more than two meters when laid out side by side – and still squeeze into a cell nucleus only a few thousandth parts of a millimeter in size. Moreover, prior to each cell division the DNA is duplicated so that each of the two daughter cells can receive a complete copy. A faulty distribution of the genetic material during cell division can lead to severe birth defects or cancer. How is the precision required for this task achieved at the molecular level? This is the question Stephan Gruber and his Research Group “Chromosome Organization and Dynamics” are seeking to answer.

Before the cell divides, the two copies of its genetic material must be precisely distributed. To accomplish this, DNA is first condensed and tightly packed in the form of chromosomes. So far little is known about their higher-order structure. Gruber and his team selected the bacterium *Bacillus subtilis* as model organism to study chromosome dynamics. First, they want to find out how chromosomes are structured, how they are copied prior to cell division by means of various molecular machines and how they are subsequently segregated into the daughter cells.

Bakterielle Chromosomen im Reagenzglas und in lebenden Zellen: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines chromosomalen DNA-Moleküls aus *Bacillus* (links), Chromosomen lebender Bakterien im Fluoreszenzmikroskop (rechts).

Bacterial chromosomes in a test tube and in living cells: A chromosomal DNA molecule from *Bacillus* observed under the electron microscope (left), chromosomes in growing bacteria labeled by fluorescent DNA binding proteins as seen in a light microscope (right).





SMC-Proteinkomplexe bilden ringförmige Strukturen, die DNA-Moleküle (grau) umklammern und damit das Chromosom in Schlaufen legen.

SMC protein complexes form ring-like structures that entrap DNA molecules (grey) to shape chromosomes into a series of loops or coils.

res Augenmerk gilt dem bakteriellen SMC-Kleisin-Komplex. Dieser wird auch Condensin genannt und ist in den meisten Bakterien sowie in allen Tieren und Pflanzen eine Schlüsselkomponente mit ähnlicher Funktion.

Die Untereinheiten von Condensin bilden zusammen eine Ringstruktur, die an die Chromosomen bindet, indem sie deren DNA umfasst. Ähnlich wie Karabiner, die beim Klettern Seile am Felsen fixieren, halten diese Ringe DNA-Moleküle zusammen – und legen so die Chromosomen in Schlaufen oder Windungen. Zunächst will Gruber mit seinem Team aufklären, wie SMC-Ringe ihren Platz am Chromosom finden und wie dort nur ganz bestimmte Chromosomenbereiche zusammengehalten, andere aber ausgespart werden. Zudem soll die Öffnung des SMC-Ringes identifiziert werden, also die Eintrittsstelle der DNA.

Diese Fragen gehen die Forscher mit Hilfe breitgefächelter Methoden an, darunter bildgebende Verfahren und die biophysikalische Analyse von Protein-DNA-Interaktionen. Das Team will zudem die dreidimensionale Architektur von Chromosomen entschlüsseln und die zellulären Prozesse mit Hilfe aufgereinigter Komponenten nachvollziehen. Schon jetzt spielen die Schlüsselproteine der Chromosomen-Duplikation und -Segregation eine wichtige Rolle bei der Herstellung von Antibiotika. Ein besseres Verständnis dieser molekularen Mechanismen könnte möglicherweise neue Angriffspunkte in bakteriellen Erregern identifizieren – und helfen, die Chromosomen-Segregation in höheren Organismen aufzuklären.

The special research interest of Gruber's group is the bacterial SMC-kleisin complex, also called condensin. Condensin is a key component with similar function in most bacteria and in all animals and plants.

Together, the subunits of condensin form a ring structure which binds to the chromosomes by embracing their DNA molecules. Like carabiners that secure climbing ropes to rocks, these rings hold the DNA molecules together – thus assembling the chromosomes in loops or coils. As first step, Gruber and his team want to elucidate how SMC rings find their position on the chromosome and why only particular chromosome regions are held together there, whereas others are left out. Moreover, the researchers want to identify the opening of the SMC ring, that is, the entry point for DNA.

The scientists will use a wide spectrum of methods to address these questions, among them imaging techniques and biophysical analysis of protein-DNA interactions. In addition, the team will decipher the three-dimensional architecture of chromosomes and recapitulate cellular processes using purified components. The key proteins of chromosome duplication and segregation already play an important role as targets for many antibiotics. A better understanding of these molecular mechanisms could potentially facilitate the identification of new drug targets in bacterial pathogens – and help elucidate chromosome segregation in higher organisms.

Dr. Stephan Gruber

2006 PhD in Chemistry with Kim Nasmyth, Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Vienna, Austria
 2006 – 2010 Postdoctoral Fellow with Jeff Errington, CBCB, Newcastle University, UK
 Since 2010 Head of the Research Group "Chromosome Organization and Dynamics" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Soh YM, Bürmann F, Shin HC, Oda T, Jin KS, Toseland CP, Kim C, Lee H, Kim SJ, Kong MS, Durand-Diebold ML, Kim YG, Kim HM, Lee NK, Sato M, Oh BH and Gruber S (2015). "Molecular basis for SMC rod formation and its dissolution upon DNA binding" *Molecular Cell* 22, 290-303.
 Bürmann F, Shin HC, Basquin J, Soh YM, Gimenez-Dya V, Kim YG, Oh BH and Gruber S (2013). "An asymmetric SMC-kleisin bridge in prokaryotic condensin" *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 371-379.
 Gruber S and Errington J (2009). "Recruitment of Condensin to Replication Origin Regions by ParB/SPoJ Promotes Chromosome Segregation in *B. subtilis*" *Cell* 137, 685-696.

Zelluläre Biochemie

Anstandsdamen und Origami in der Zelle

Cellular Biochemistry

Chaperones and Origami in the Cell

Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl



Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

uhartl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/hartl

Ohne korrekte Form geht nichts: Für die meisten Proteine gibt es viele Millionen Möglichkeiten, wie diese aus langen Aminosäureketten zusammengesetzten Moleküle gefaltet werden können – aber nur eine davon ist die richtige. In der Forschungsabteilung „Zelluläre Biochemie“ wird untersucht, wie das Origami in der Zelle funktioniert und was passiert, wenn dabei etwas schief geht. Dabei interessieren Franz-Ulrich Hartl und sein Team sowohl die zugrunde liegenden Mechanismen als auch die Struktur der beteiligten Moleküle.

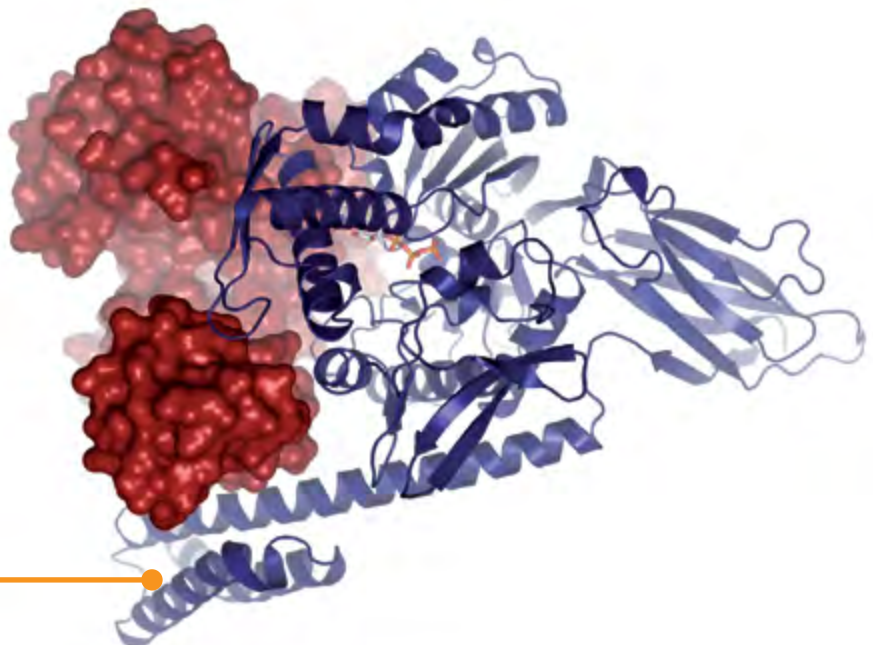
Die Forscher beschäftigen sich besonders mit Proteinen, die als zelluläre „Anstandsdamen“ dafür sorgen, dass andere Proteine die richtige Form wahren: Chaperone. Die meisten Chaperone gehören zu den Hitzeschockproteinen (Hsp), die so genannt werden, weil sie verstärkt bei Hitzestress gebildet werden. Eine spezielle Gruppe innerhalb der Chaperone sind die Chaperonine. Dies sind zylindrisch geformte Moleküle mit Deckel, die in ihrem Inneren andere Proteine abschirmen. Für das bakterielle Chaperonin GroEL/GroES konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass es nicht nur – wie anfänglich vermutet – einen geschützten Raum für die Faltung zur Verfügung stellt, sondern die Faltung

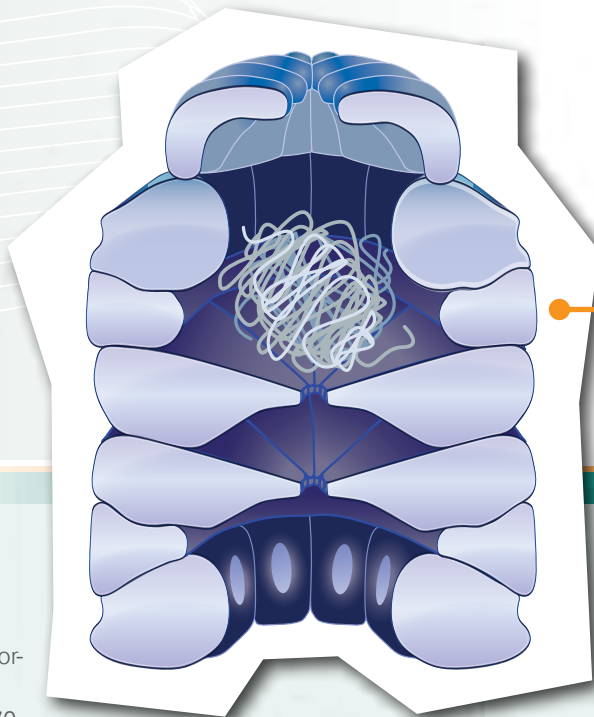
It is a matter of form: Without the correct conformation, proteins cannot function properly. For most proteins, there are many millions of possible ways to fold these molecules made up of long amino acid chains – but only one way is correct. Researchers in the Department “Cellular Biochemistry” are exploring how this origami in the cell works and what happens when something goes wrong. Franz-Ulrich Hartl and his team are interested both in the underlying mechanisms as well as the structure of the molecules involved.

The main focus of the scientists is on proteins that serve as “molecular chaperones” to ensure that other proteins maintain their proper conformation. Many of the cellular chaperones belong to the class of heat shock proteins (Hsp), because they are increasingly produced in response to thermal stress. Chaperonins are a special chaperone subgroup. They form hollow cylinder-shaped complexes with a lid that provide a protected space for other proteins to fold. For the bacterial chaperonin GroEL/GroES, the researchers were able to show that in addition to shielding proteins during folding, it also actively modulates the folding process and may even correct previous folding mistakes.

Zusammenarbeit zweier Chaperone:
Dargestellt ist die Struktur des Chaperons Hsp110 (blau) und eines Teils des Chaperons Hsp70 (rot). Hsp70 wird von Hsp110 förmlich „umarmt“, wodurch Hsp70 ein gefaltetes Protein (nicht dargestellt) freisetzt und ein neuer Faltungszyklus beginnen kann.

Collaboration between two chaperones:
The figure shows the structure of the chaperone Hsp110 (blue) and a part of the chaperone Hsp70 (red). Hsp70 is “embraced” by Hsp 110, whereby Hsp70 releases a folded protein (not represented) and a new folding cycle can begin.





Modell des Chaperonin-Komplexes GroEL/GroES

Model of the chaperonin complex GroEL/GroES

aktiv unterstützt und möglicherweise sogar vor-
hergehende Fehlfaltungen korrigiert.

Neben den Chaperoninen sind Hsp70-Chaperone die zweite wichtige zelluläre Faltungsmaschine. Beide Chaperonklassen ergänzen sich, der Mechanismus ist aber noch schlecht verstanden. Daher ist es ein wichtiges Ziel der Wissenschaftler, umfassend aufzuklären, wie die Faltungsmaschinerie zusammenarbeitet und wie Chaperone ihre „Schützlinge“ auswählen.

Schief gewickelt – Fehler führen zu Krankheiten

Fehlgefaltete Proteine verklumpen leicht zu unlöslichen Knäueln (Aggregaten), die sich in der Zelle ablagern und diese schädigen. Die Ablagerung derartiger Proteinaggregate ist typisch für neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington. Hartl untersucht vor allem Proteine, deren Fehlfaltung darauf beruht, dass sie eine pathologisch verlängerte Sequenz enthalten, die nur aus der Aminosäure Glutamin besteht. Ein solches Protein ist beispielsweise die Ursache für die Huntington'sche Erkrankung. Zellkulturen zeigten, dass bestimmte Chaperone die Ablagerung unlöslicher Proteinklumpen verringern und Fehlfaltungen abwehren können. Die Aufklärung der strukturellen Voraussetzungen und Mechanismen der Chaperonaktivität kann somit auch einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Behandlung schwerer neurodegenerativer Erkrankungen leisten. Gerade vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung hat diese Forschung auch hohe gesellschaftliche Relevanz.

Besides the chaperonins, the Hsp70 chaperones represent another group of components critical for protein folding. Both chaperone classes cooperate in a manner that is not yet fully understood. Thus an important goal of the scientists is to find out just how the folding machinery functions in its entirety and how the chaperones choose their “protégés”.

Misfolding – Mistakes Lead to Diseases

Misfolded proteins clump easily to form insoluble aggregates, which are then deposited in the cell and cause damage. Deposits of such protein aggregates are typical for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's or Huntington's disease. Hartl focuses on proteins that are misfolded due to long repeat segments containing the amino acid glutamine. The aggregation of such a protein is responsible for Huntington's disease, for example. Cell culture experiments have shown that increasing the level of certain chaperones can reduce aggregate deposition and inhibit misfolding. Elucidating the structural requirements and mechanisms of chaperone activity can thus contribute significantly to developing new drugs for the treatment of severe neurodegenerative diseases. This research is highly relevant considering the fact that we live in an aging society that is increasingly affected by neurodegenerative diseases.

Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

- 1985 Doctoral degree in Medicine, University of Heidelberg, Germany
- 1990 Habilitation, Institute of Physiological Chemistry, LMU Munich, Germany
- 1991 – 1997 Research at Sloan-Kettering Institute, Howard Hughes Medical Institute and at Cornell University, New York, USA
- Since 1997 Director of the Department “Cellular Biochemistry” at the MPI of Biochemistry, Martinsried and Honorary Professor for Physiological Chemistry at LMU Munich, Germany

Franz-Ulrich Hartl has received several awards for his research, including the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize (2001), the Körber Prize for European Science (2006), the Louisa Gross Horwitz Prize (2008), the Otto Warburg Medal (2009), the Cross of the Order of Merit of the Federal Republic of Germany (2011), the Foreign Associate of the National Academy of Sciences (2011), the Lasker Award for Basic Medical Research (2011), the Massry Prize (2011), the Heinrich Wieland-Prize of the Boehringer Ingelheim Foundation (2011) and the Shaw Prize in Life Science and Medicine (2012).

Selected Publications

- Georgescauld F, Popova K, Gupta AJ, Bracher A, Engen JR, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2014). “GroEL/ES Chaperonin modulates the mechanism and accelerates the rate of TIM-barrel domain folding” Cell 157, 922-934.
- Raychaudhuri S, Löw C, Körner R, Pinkert S, Theis M, Hayer-Hartl M, Buchholz F and Hartl FU (2014). “Interplay of acetyltransferase EP300 and the proteasome system in regulating heat shock transcription factor 1” Cell 156, 975-985.
- Park SH, Kukushkin Y, Chen T, Gupta R, Konagai A, Hipp MS, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2013). “PolyQ Proteins Interfere with Nuclear Degradation of Cytosolic Proteins by Sequestering the Sis1p Chaperone” Cell 154, 134-145.

Research Group Leaders

- Dr. Andreas Bracher, Dr. Roman Körner, Dr. Mark Hipp

Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung

Aufpasser unter Beobachtung

Chaperonin-Assisted Protein Folding

Chaperones under Surveillance

Dr. Manajit Hayer-Hartl



Dr. Manajit Hayer-Hartl

mhartl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/hayer-hartl

Proteine können ihre komplexen Aufgaben, etwa als Enzyme oder Transportmoleküle, nur in einer jeweils spezifischen dreidimensionalen Struktur erfüllen. Dazu müssen ihre Bestandteile – eine oder mehrere fadenförmige Ketten aus Aminosäuren – korrekt gefaltet werden. Fehler in der Proteinfaltung können Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson auslösen. In vielen Fällen sollen deshalb „Anstandsdamen“ oder – nach dem entsprechenden englischen Ausdruck – Chaperone derartige Defekte verhindern. Wie diese makromolekularen Maschinen Aminosäureketten zu hochkomplexen Proteinen werden lassen, untersucht Manajit Hayer-Hartl mit ihrer Forschungsgruppe „Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung“.

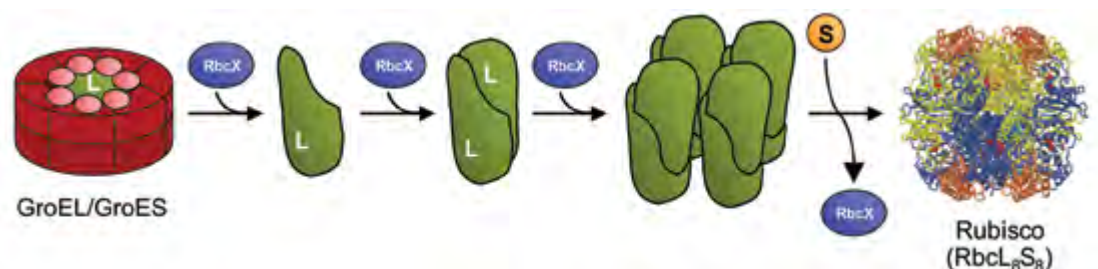
Proteine werden von großen Molekülkomplexen im Zellinneren, den Ribosomen, gebildet. Schon während und vor allem nach der Synthese beginnt die Faltung der Aminosäureketten. Die Biochemikerin konnte bereits zeigen, dass dabei die molekularen „Anstandsdamen“ eine wichtigere Rolle spielen als lange vermutet. Sie untersucht das Chaperonin GroEL – Chaperonine bilden innerhalb der Chaperone eine spezielle Gruppe – das in Bakterien mit dem kleineren GroES zusammenarbeitet. Viele neu synthetisierte Proteine, die ihre dreidimensionale Struktur

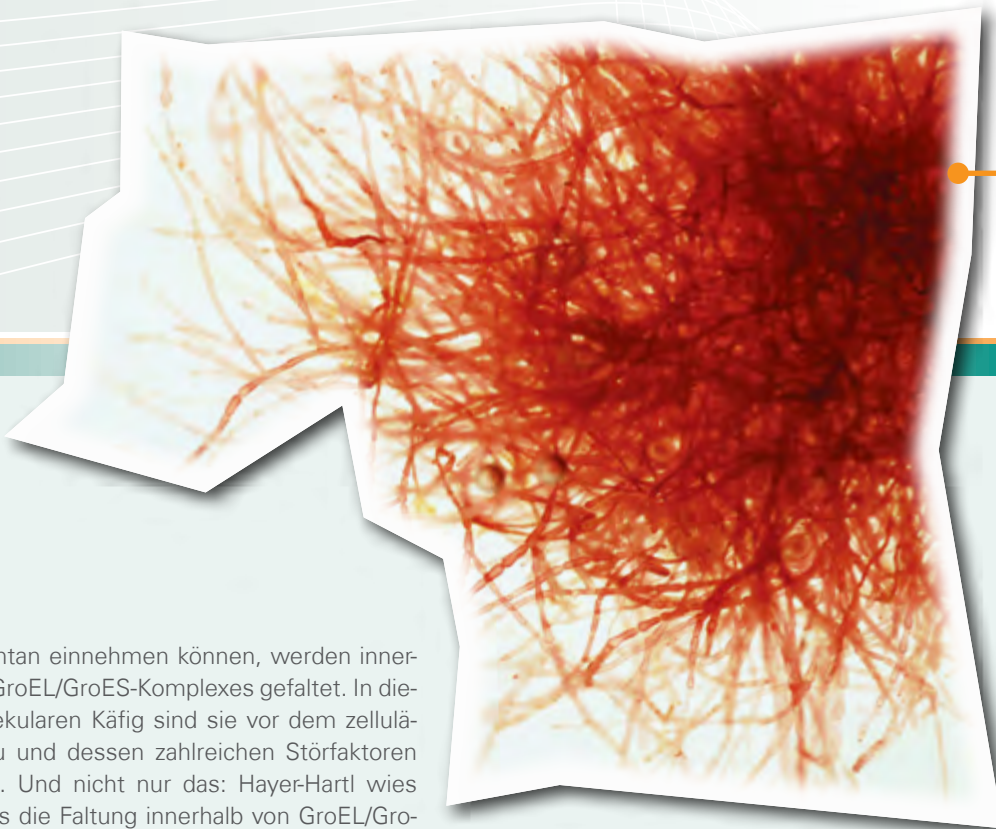
Proteins are thread-like chains of amino acids. To fulfill their complex functions, for instance as enzymes or transport molecules, they must first fold into a specific three-dimensional structure. Errors in protein folding and the resulting clumping together of protein chains can cause diseases such as Alzheimer's or Parkinson's. Cells have evolved “molecular chaperones” to prevent this dangerous process. How these macro-molecular machines turn amino acid chains into highly complex proteins is being studied by Manajit Hayer-Hartl with her Research Group “Chaperonin-Assisted Protein Folding”.

New proteins are formed by ribosomes, large molecular complexes within the cell. Folding of the newly-synthesized protein may begin during or immediately after synthesis. Hayer-Hartl has shown how the molecular chaperones support this process, and she found out that these fascinating machines can do more than previously expected. She and her team studied the cylindrical chaperonin GroEL, which in bacteria works together with the smaller GroES. Many newly synthesized proteins must be folded within the GroEL/GroES complex. In this nano-cage they are protected from the cellular milieu and cannot aggregate. Moreover, for some proteins the

Die Untereinheiten des Enzyms Rubisco werden mit Hilfe des Chaperonins GroEL/GroES in die richtige Form gefaltet. Das Protein RbcX bindet anschließend die gefalteten Einzelteile und baut in mehreren Schritten den Rubisco-Komplex zusammen. Zum Schluss wird RbcX freigesetzt und Rubisco reift zum fertigen Enzym.

The Rubisco components undergo folding assistance by the GroEL/GroES chaperonin system. The protein RbcX captures the folded monomers and generates in several steps the dynamic Rubisco complex. Finally, RbcX is released and Rubisco matures to the holoenzyme.





Die Rotalge *Griffithsia monilis* (Rhodophyceae) besitzt das effektivste Rubisco.

The red algae *Griffithsia monilis* (Rhodophyceae) has been discovered to have the most efficient Rubisco.

nicht spontan einnehmen können, werden innerhalb des GroEL/GroES-Komplexes gefaltet. In diesem molekularen Käfig sind sie vor dem zellulären Milieu und dessen zahlreichen Störfaktoren geschützt. Und nicht nur das: Hayer-Hartl wies nach, dass die Faltung innerhalb von GroEL/GroES deutlich schneller stattfindet. Demnach werden einzelne Bereiche der Aminosäurekette nur Schritt für Schritt zur Faltung zugelassen – und vorangegangene Fehlfaltungen eventuell sogar korrigiert. Weil es in höheren Organismen ähnlich aufgebaute und in der Funktion entsprechende Chaperone gibt, lassen sich diese Ergebnisse möglicherweise übertragen.

Doch damit nicht genug: Häufig schließen sich mehrere identische oder unterschiedliche Proteine nach der Faltung zu einem Komplex aus mehreren Untereinheiten zusammen. Auch hier gilt dann, dass nur jeweils eine spezifische Kombination eine biologisch funktionierende Einheit ergibt. Von Chaperonen war bei diesem Prozess allerdings lange nichts bekannt. Hayer-Hartl und ihr Team analysierten deshalb den Zusammenbau des aus acht großen und acht kleinen Untereinheiten bestehenden Enzyms Rubisco – und wiesen dabei das Protein RbcX als spezifisches Chaperon nach. Weil Rubisco eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Kohlehydraten in der Photosynthese grüner Pflanzen spielt, könnte dieser Fund auch für eine gezielte Pflanzenzucht interessant sein.

folding inside GroEL/GroES is much faster than outside, and there is even the possibility that misfolding can be corrected. Because there are similar chaperones in higher organisms, these results are probably of general importance.

However, folding alone is only part of the story. Often several identical or different proteins have to associate after folding to form a complex of several subunits. A classical example of such a protein is the enzyme Rubisco, a complex of eight large and eight small subunits that is required for the uptake of carbon dioxide from the atmosphere. This process is not only critical for plant growth but also in controlling greenhouse gas emissions and global warming. Hayer-Hartl discovered that the assembly of Rubisco depends on a special type of chaperone, called RbcX. RbcX “staples” the large subunits of Rubisco together until they can form a functional complex with the small subunits. This finding could be helpful in breeding plants with better Rubisco enzymes.

Dr. Manajit Hayer-Hartl

1984 PhD in Chemistry, University of Stirling, UK
 1984 – 1990 Postdoctoral Fellow at the Louis Pasteur Institute, Strasbourg, France, at the LMU Munich, Germany and the Jules Stein Eye Institute, Los Angeles, USA
 1991 – 1997 Research Fellow at the Sloan Kettering Institute, New York, USA
 1997 – 2006 Project Group Leader at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2006 Head of the Research Group “Chaperonin-Assisted Protein Folding” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Gupta AJ, Halder S, Miličić G, Hartl FU and Hayer-Hartl M (2014). “Active cage mechanism of chaperonin-assisted protein folding demonstrated at single molecule level” *J. Mol. Biol.* 426, 2739-2754.
 Georgescauld F, Popova K, Gupta AJ, Bracher A, Engen JR, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2014). “GroEL/ES chaperonin modulates the mechanism and accelerates the rate of TIM-barrel domain folding” *Cell* 157, 922-934.
 Kim YE, Hipp M, Bracher A, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2013). “Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis” *Annu. Rev. Biochem.* 82, 323-355.

Intraflagellärer Transport

Eine schlagende Verbindung

Intraflagellar Transport

Coordinated Beating

Dr. Esben Lorentzen



Dr. Esben Lorentzen

lorentze@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/lorentzen

Sie haben das Herz am rechten Fleck: Bei Patienten mit einem Situs inversus liegen alle Organe spiegelverkehrt im Körper. Auslöser dieser anatomischen Besonderheit ist ein Defekt der Zilien. Diese großen haarähnlichen Flagellen (Flimmerhärchen) sitzen an der Oberfläche eukaryotischer Zellen und erfüllen viele wichtige Aufgaben: Während der Embryonalentwicklung etwa verteilen sie durch koordinierte Schläge bestimmte Botenstoffe und sorgen so für die korrekte Anlage der inneren Organe. Ist diese Regulation gestört, kann ein Situs inversus entstehen. Esben Lorentzen möchte nun mit seiner Forschungsgruppe „Strukturbiologie der Zilien“ die bislang wenig erforschten Flagellen im molekularen Detail untersuchen.

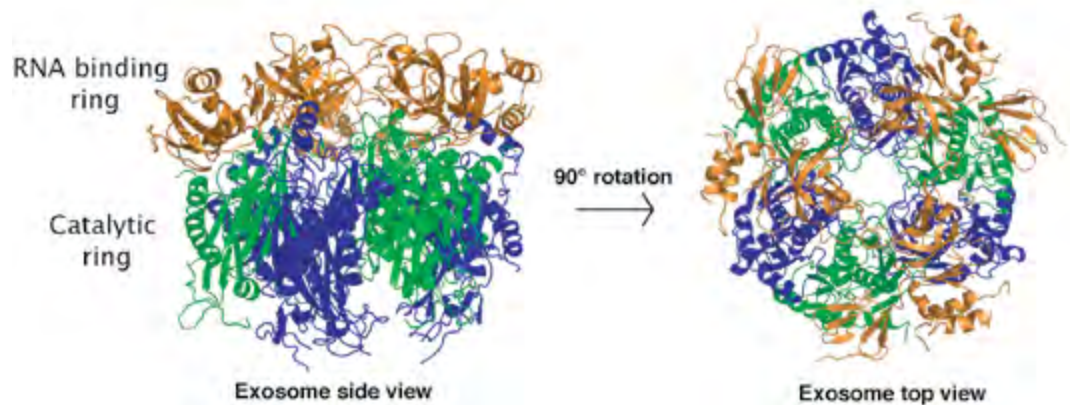
Schließlich kann ein Defekt in diesen komplexen Strukturen neben einem vergleichsweise harmlosen Situs inversus auch schwere körperliche und geistige Störungen nach sich ziehen. Denn die Zellen sind in mancher Hinsicht auf die Bewegung ihrer Zilien angewiesen. Mobile Zellen etwa verdanken ihnen nicht zuletzt auch die eigene Fortbewegung. Ein wichtiges Beispiel sind hier die Spermien, die ohne funktionierende Flagellen buchstäblich auf der Strecke bleiben. Auch die Eizellen werden durch Zilien bewegt

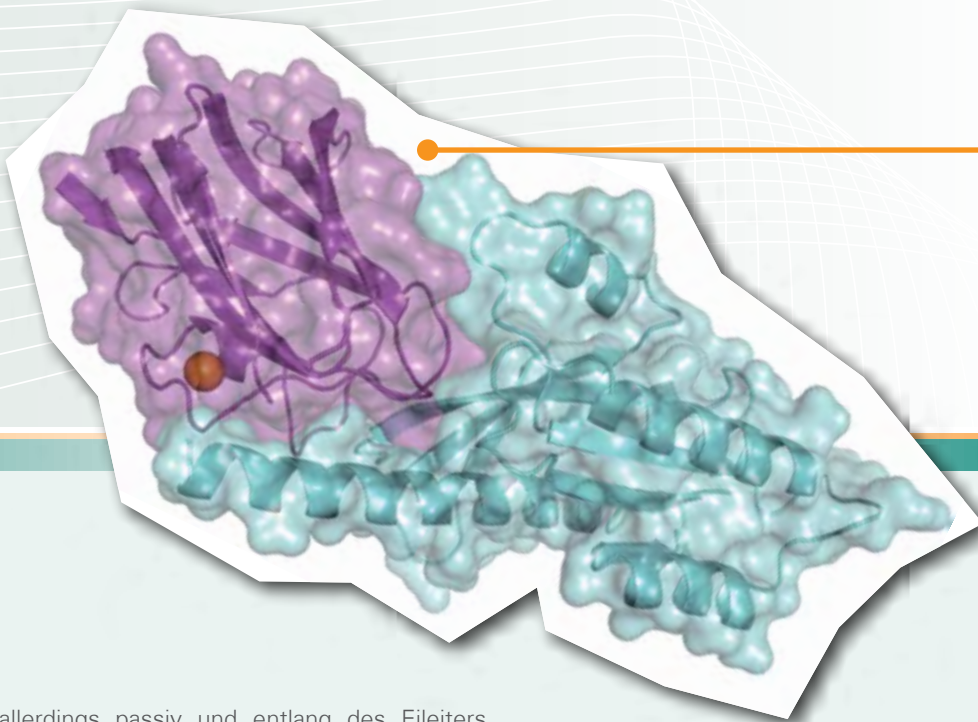
They have their heart on the right side: In individuals with situs inversus the left/right arrangement of the internal organs in the body is reversed. The cause of this anatomic anomaly is a defect of the large hair-like flagella called cilia, which are situated on the surface of eukaryotic cells and fulfill many important tasks: During embryonic development, for example, they distribute specific messenger substances by means of coordinated beating and thus ensure the correct arrangement of the inner organs. If this regulation is disturbed, a situs inversus can develop. Work is now in progress by Esben Lorentzen and his Research Group “Structural Biology of Cilia” to study the flagella – not often the subject of research until now – in molecular detail.

Apart from a comparatively harmless situs inversus, a defect in these complex structures can ultimately lead to severe physical and mental disorders. This is because cells in many respects depend on the movement of their cilia – motile cells depend on them for their own movement. One important example here is sperm, which without functioning flagella fail to reach their destination. Even the egg cells move due to cilia – albeit passively along the fallopian tube. Defect

Struktur eines Exosoms. Exosomen sind große Proteinkomplexe, die RNA verarbeiten. Sie bestehen aus einem katalytischen Ring (blau/grün) und einer Art Deckel (orange). Die aktiven Stellen des Exosoms befinden sich in einem zentralen Kanal in der Mitte.

Structure of the exosome. Exosomes are large RNA-processing protein complexes. They consist of a catalytic ring (blue/green) as well as an RNA-binding cap (orange). The active sites of the exosome are located in a central channel.





Die Forscher konnten die dreidimensionale Struktur einer Untereinheit des Transportsystems in Cilien rekonstruieren.

The scientists were able to reconstruct the three-dimensional structure of a subunit of the cilia's transport system.

– allerdings passiv und entlang des Eileiters. Defekte Zilien können hier unter anderem zu einer Eileiterschwangerschaft führen. Mobile Flagellen halten zudem die Lunge frei, indem sie Fremdkörper entfernen.

Eine unbewegliche Zilienform leitet schließlich als Sensor Umweltsignale an die Zelle weiter und ermöglicht so auch Sinnesleistungen: Spezialisierte Zilien finden sich etwa in den Photorezeptorzellen des Auges und auch in Neuronen des Riechepithels der Nase, wo sie für die Geruchswahrnehmung zuständig sind. Trotz ihrer vielfältigen Aufgaben ähneln sich alle Zilien in ihrer Struktur. In ihrem Inneren liegt ein Bündel aus Fasern: Entlang dieser Filamente müssen bestimmte Moleküle transportiert werden, um den Aufbau und den Erhalt funktionierender Zilien zu gewährleisten.

Die Forscher setzen nun unter anderem auf die Elektronenmikroskopie und Röntgenkristallographie, um die dreidimensionale Struktur des Transportsystems in den Zilien zu analysieren. Die nötige Erfahrung für derart aufwändige Methodik ist vorhanden: Lorentzen konnte in einem vorangegangenen Projekt die erste Kristallstruktur eines archaealen Exosoms präsentieren. Auch hier handelt es sich um eine große und komplexe Proteinstruktur. Wenn auch mit anderer Funktion: Exosomen verarbeiten RNA-Moleküle. Das sind dem Erbmolekül DNA nahe verwandte Nucleinsäuren, die in der Zelle eine zentrale Rolle spielen.

cilia can lead to ectopic pregnancy, among other complications. Furthermore, motile flagella clear the lung by removing foreign particles.

An immotile form of cilia serving as sensor finally transmits environmental signals to the cell, thus also enabling sensory achievements: Specialized cilia are to be found for instance in the photoreceptor cells of the eye and also in the neurons of the olfactory epithelium of the nose, where they are responsible for perception of odors. Despite their multifaceted tasks, all cilia are similar in structure. In the cilia interior there is a bundle consisting of fibers: Certain molecules have to be transported along these filaments in order to ensure the buildup and preservation of the functioning cilia.

The scientists are now using electron microscopy and x-ray crystallography to analyze the three-dimensional structure of the transport system in the cilia. The necessary experience for such sophisticated methodology exists: In a previous project Lorentzen was able to present the first crystal structure of an archaeal exosome. Here, too, it is a matter of a large and complex protein structure, but with a different function: Exosomes process RNA molecules. These are nucleic acids which are closely related to the hereditary molecule DNA and play a central role in the cell.

Dr. Esben Lorentzen

2004 PhD in Molecular and Structural Biology at the European Molecular Biology Laboratories (EMBL), Hamburg, Germany
 2004 – 2007 Postdoctoral fellow at EMBL, Heidelberg, Germany
 2007 – 2009 Postdoctoral fellow at the Institute of Structural Molecular Biology (ISMB), Birkbeck College, London, UK
 Since 2009 Head of the Research Group "Intraflagellar Transport" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2012, Esben Lorentzen was elected as an EMBO Young Investigator and received a "Starting Grant" of the European Research Council (ERC).

Selected Publications

Taschner M, Bhogaraju S, Vetter M, Morawetz M and Lorentzen E (2011). "Biochemical mapping of interactions within the intraflagellar transport (IFT) B core complex: IFT52 binds directly to four other IFT-B subunits" *J Biol Chem*, 286, 26344-52.
 Bhogaraju S, Taschner M, Morawetz M, Basquin C and Lorentzen E (2011). "Crystal structure of the intraflagellar transport complex 25/27" *EMBO J*. 30, 1907-18.
 Malet H and Lorentzen E (2011). "Mechanisms of RNA recruitment by the exosome" *RNA Biology* 8, 398-403.

Zellulärer Membrantransport

Eine runde Sache

Cellular and Membrane Trafficking

From Flat to Curved

Dr. Naoko Mizuno



Dr. Naoko Mizuno

mizuno@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/mizuno

Auch Zellen „essen“, indem sie Nährstoffe aus der Umgebung aufnehmen. Während kleinere Moleküle direkt durch die Zellmembran diffundieren oder über Membrankanäle transportiert werden können, sind „große Brocken“ für Zellen nur schwer zu schlucken. Wollen sie große Moleküle oder sogar ganze Zellen aufnehmen, werden diese in runde Membranbläschen, so genannte Vesikel, eingeschlossen und ins Zellinnere geschleust. Naoko Mizuno möchte diesen zentralen Transportmechanismus (Endozytose) mit ihrer Forschungsgruppe „Zellulärer Membrantransport“ im Detail verstehen. Die Endozytose ist einer der wichtigsten Transportwege der Zelle und ein hochdynamischer Prozess. Die Vesikel sind deshalb selten von Dauer: Sie werden wieder in die Zellmembran integriert oder verschmelzen mit anderen Membranen innerhalb der Zelle, wo sie dann ihren Inhalt abgeben. Die Endozytose hilft auch beim Sortieren und dem Recycling zellulärer Proteine, wobei unablässig Vesikel gebildet und wieder aufgelöst werden. Im Fokus von Naoko Mizunos Forschungsgruppe steht die grundlegende Frage, wie Membranen überhaupt gekrümmte Strukturen bilden können, aus denen später Vesikel entstehen.

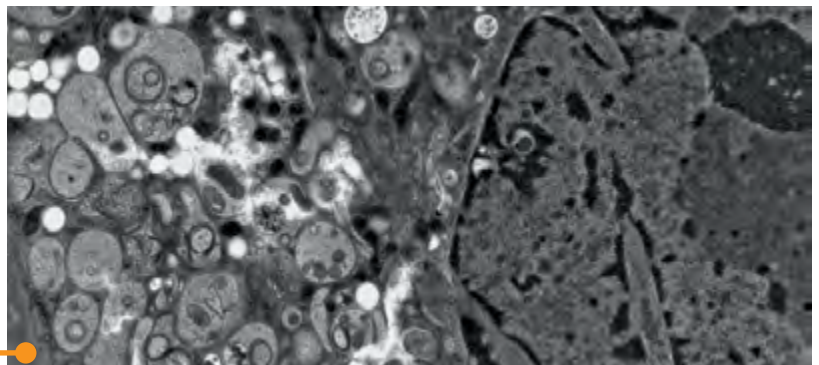
Zellmembranen sind keine festen Hüllen, sondern bestehen aus „schwimmenden“ Lipidschichten, die vielfach von Proteinen durchsetzt sind. Um aus einer flächigen Zellmembran ein rundes Vesikel zu bilden, muss sich die Membran flexibel krümmen können. Dies geschieht nicht spontan - die Membran muss aktiv stabilisiert werden. Dieser Prozess ist bisher nur wenig verstanden. Naoko Mizuno möchte diese Mechanis-

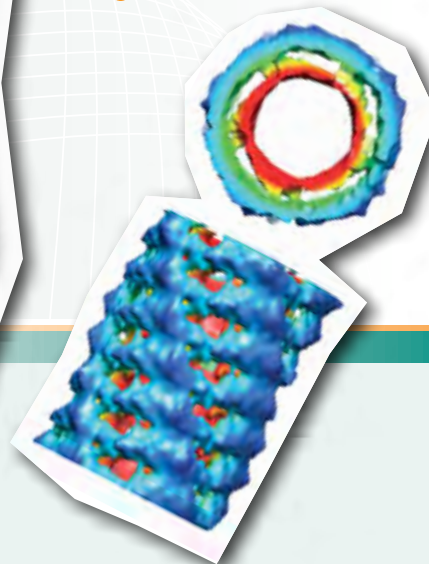
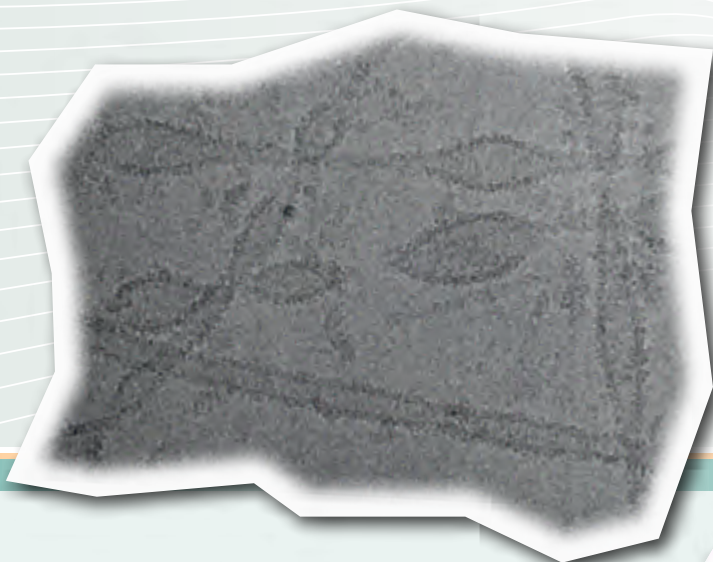
Even cells “eat”, by absorbing nutrients from their surroundings. Smaller molecules diffuse directly through the cell membrane or can be transported via membrane channels. However, large chunks are difficult to swallow. If cells want to absorb large molecules or even whole cells, these are enclosed in round membrane vesicles and transported into the cell’s interior. Naoko Mizuno and her Research Group “Cellular and Membrane Trafficking” are seeking to elucidate this key transport mechanism (endocytosis) in detail. Endocytosis is one of the most important means of cellular transport and is a highly dynamic process. The vesicles therefore are seldom long-lasting: They are re-integrated into the cell membrane or fuse with other membranes inside the cell where they expel their cargo. Endocytosis also aids in sorting and recycling cellular proteins, whereby vesicles are constantly formed and dissolved again. Naoko Mizuno’s Research Group is focusing on the fundamental question of how membranes can form curved structures out of which vesicles later arise.

Cell membranes are not rigid envelopes but rather consist of “floating” lipid layers, which are often interspersed with proteins. In order to form a curved vesicle from a flat cell membrane, the membrane must be able to bend flexibly. This does not occur spontaneously – the membrane must be actively stabilized. Understanding how this process works has remained elusive until now. Naoko Mizuno is seeking to shed light on this process by elucidating the mechanisms of endocytosis. In her investigations she uses

Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle. Ein Anti-Krebs-Medikament verursacht starke Vesikelbildung, indem es Apoptose (programmierten Zelltod) auslöst.

Electron micrograph of a cell. Hyper vesicle formations are induced by an anti-cancer drug to cause apoptosis (programmed cell death).





Membranoberfläche umgestaltet durch das Krümmungen verursachende Protein Endophilin. Aus einer flachen Membran konnten stark gebogene Röhren generiert werden (links). Eine Computeranalyse der Bilder führt zu einer 3D Darstellung dieser Röhren und zeigt die Verteilung der Proteine (rechts).

Membrane surface remodelled by the curvature inducing protein endophilin. Highly curved tubes could be generated from a big flat membrane (left) and the computer analysis of the images can lead to the 3D reconstruction of the tubes, visualizing the distribution of the proteins (right).

men anhand der Endozytose entschlüsseln. Bei ihren Untersuchungen setzt sie auf unterschiedliche Methoden der Biophysik und Strukturbiologie, die sie kombiniert und für spezielle Anwendungen weiterentwickelt. Kerntechniken sind die Röntgenstrukturanalyse sowie bildgebende Verfahren wie die Lichtmikroskopie und die Kryoelektronenmikroskopie. Vor allem mit letzterer können die Wissenschaftler große molekulare Komplexe wie Vesikel in ihrer ursprünglichen Struktur und Umgebung abbilden – und dies in hoher Auflösung.

Schnüren sich die kugeligen Vesikel von der Membran ab, bleiben sie bis zur endgültigen Abtrennung über eine Art Membranröhre mit der Zellmembran verbunden. Naoko Mizuno konnte diesen Prozess in einer Studie außerhalb der Zelle bereits nachstellen. Entscheidende Faktoren hierbei sind die Moleküle α -Synuclein, Endophilin und Amphiphysin, welche die normalerweise flächige Membran so stabilisieren, dass eine zylindrische Struktur entstehen kann. Diese Faktoren bilden eine molekulare „Wendeltreppe“ – eine lange Helix, die sich in die Membran einbettet und sie dadurch zu einer Röhre formen kann.

Doch die Endozytose ist nicht nur ein essentieller Transportmechanismus für die Aufnahme von größeren Nahrungsbestandteilen, sondern dient auch als Eintrittspforte für unliebsame Gäste.

Viren wie HIV oder Influenza und andere gefährliche Erreger finden hier ihren Weg in die Zelle. All diese Keime sind bei der Infektion von Wirtszellen auf die Endozytose angewiesen, was Mizunos Arbeiten auch medizinisch relevant macht.

different methods of biophysics and structural biology, which she combines and develops further for specific applications. Core techniques are X-ray crystallography and imaging techniques such as light microscopy and cryo-electron microscopy. Scientists can visualize large molecular complexes such as vesicles in their original structure and surroundings using cryo-electron microscopy – and this in high resolution.

When the spherical vesicles bud off from the membrane, they remain connected with the cell membrane via a kind of membrane tube until their final separation. In a study, Naoko Mizuno has already been able to reproduce this process outside the cell. Key factors here were the molecules α -synuclein, endophilin and amphiphysin, which stabilize the curved membrane surface so that a cylindrical structure can arise. These factors form a molecular “spiral staircase” – a long helical structure which embeds itself in the membrane and thus forms it into a small tube – the entry to the inner cell world.

However, the endocytic pathway is not only an essential means of transportation to absorb larger-sized nutrient particles, it also serves as an entry portal for unwelcome guests.

Here viruses like HIV and influenza and other dangerous pathogens find their way into the cell. To infect the host cells, all of these pathogens are dependent on endocytosis, meaning that Mizuno’s research is also of high medical relevance.

Dr. Naoko Mizuno

2002 BA, University of Tokyo, Japan
 2002 – 2006 PhD, Groups of Yoko Toyoshima, Masa Kikkawa and Chikashi Toyoshima, University of Tokyo, Japan
 University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA
 2005 – 2007 Postdoctoral Fellow, Group of Masa Kikkawa, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA
 2007 – 2011 Research Fellow, Laboratory of Structural Biology (Chief: Alasdair Steven), National Institutes of Health, Bethesda, USA
 Since 2013 Head of the Research Group “Cellular and Membrane Trafficking” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Witosch J, Wolf E and Mizuno N (2014). “Architecture and ssDNA interaction of the Timeless-Tipin-RPA complex” *Nucleic Acids Res.* 42, 12912-27.
 Kienzle C, Basnet N, Crevenna AH, Beck G, Habermann B, Mizuno N and von Blume J (2014). “Cofilin recruits F-actin to SPCA1 and promotes Ca²⁺-mediated secretory cargo sorting” *J Cell Biol.* 206, 635-54.
 Wang Q, Crevenna AH, Kunze I and Mizuno N (2014). “Structural basis for the extended CAP-Gly domains of p150(glued) binding to microtubules and the implication for tubulin dynamics” *PNAS* 111, 11347-52.



Zellbiologie, Signalübertragung und Regulation

Jede Sekunde findet in unserem Körper ein Feuerwerk an Prozessen statt, die von der Zellteilung über Wachstum und Stoffwechsel bis zum Zelltod alle Lebensvorgänge steuern. Proteine regulieren als Manager der Zelle diese Prozesse. Sie leiten beispielsweise Nachrichten weiter, transportieren Stoffe, bestimmen, welche Gene aktiviert werden, reparieren defekte DNA oder bringen chemische Reaktionen in Gang.

Wissenschaftler am MPI für Biochemie erforschen diese Vorgänge und deren molekulare und biophysikalische Grundlagen. Dazu gehören die Zellteilung, die Bewegung von Zellen, die Signalübertragung innerhalb und zwischen Zellen sowie die Regulation zellulärer Prozesse. Sie nehmen auch unter die Lupe, wie durch umkehrbare Veränderungen von Proteinen Abläufe an- oder abgeschaltet werden und wie kleine Proteine als zelluläre Adresstiketten bestimmte Vorgänge in Gang setzen. Die gezielte Manipulation von Genen hilft dabei den Forschern, die Funktion der entsprechenden Proteine aufzudecken und die Auswirkungen von Gendefekten zu analysieren. Fehler in der Signalübertragung etwa spielen bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs eine wichtige Rolle. Die Erforschung des ausgeklügelten Nachrichtensystems der Zelle ist daher essentiell, um neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Therapien zu finden.

Cell Biology, Signal Transduction and Regulation

Every second in our body “fireworks” of events go off regulating all life processes ranging from cell division, growth, metabolism to cell death. These processes are regulated by proteins. As managers of the cells, they forward signals, transport substances, are involved in determining which genes are activated, repair defective DNA or initiate chemical reactions.

Scientists at the MPI of Biochemistry are elucidating these processes and the underlying molecular and biophysical mechanisms. These include cell division, cell motility, signal transduction within and between cells and the regulation of cellular processes. They are also investigating how, through reversible changes of proteins, events are switched on and off and how small proteins as cellular tags initiate specific processes. The targeted manipulation of genes helps researchers to unravel the functions of corresponding proteins and analyze the effects of gene defects. Errors in signal transduction play an important role in the genesis of diseases including cancer. The investigation of the sophisticated signaling system of the cell is therefore essential in order to find new starting points for the development of therapies.



Molekulare Grundlagen des Proteintransports

Eine Poststelle für Proteine

Molecular Basis of Protein Trafficking

A Distribution Center for Proteins

Dr. Julia von Blume



Dr. Julia von Blume

vonblume@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/blume

Als Zellbestandteil hat der Golgi-Apparat eine steile Karriere hinter sich: Noch Jahre nach dem ersten Nachweis der komplexen Struktur im Jahre 1898 wurde seine bloße Existenz angezweifelt. Mittlerweile aber ist der Ruf des Golgi-Apparats als zentraler Bestandteil höherer Zellen wiederhergestellt. Denn er sorgt dafür, dass die Proteine – die wichtigsten Funktionsträger der Zelle – sortiert und an ihre jeweiligen Bestimmungsorte gebracht werden. Julia von Blume möchte mit ihrer Forschungsgruppe „Molekulare Grundlagen des Proteintransports“ entschlüsseln, wie der Golgi-Apparat seine vielfältigen Aufgaben als zelluläre „Poststelle“ meistert und wieso eine seltene Hauterkrankung auf einem Fehler in diesem System beruht.

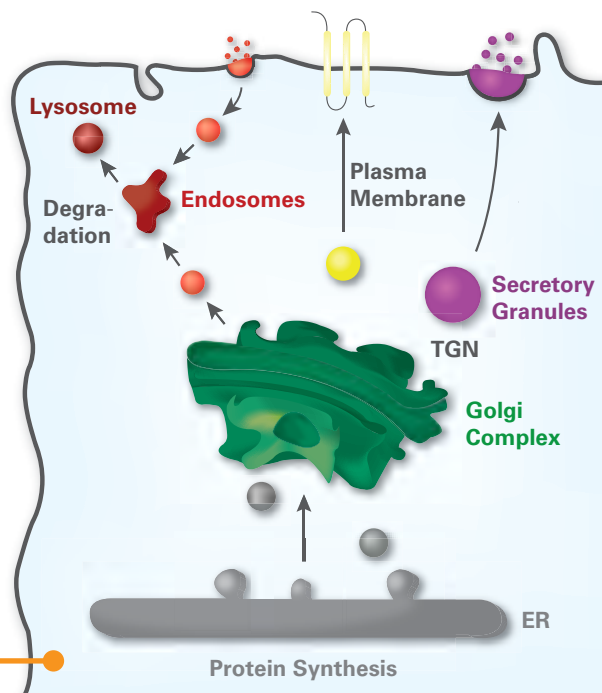
Proteine übernehmen etwa als Baumaterial, Enzyme oder molekulare Transporter wichtige Aufgaben in der Zelle und müssen dafür zur rechten Zeit am rechten Ort sein. Nach ihrer Synthese werden die Moleküle deshalb in den Golgi-Apparat gebracht, der aus flachen, membranumhüllten Hohlräumen besteht, die dicht gestapelt sind. In diesen Zisternen werden die Proteine nach ihrem Bestimmungsort sortiert und dann entweder in

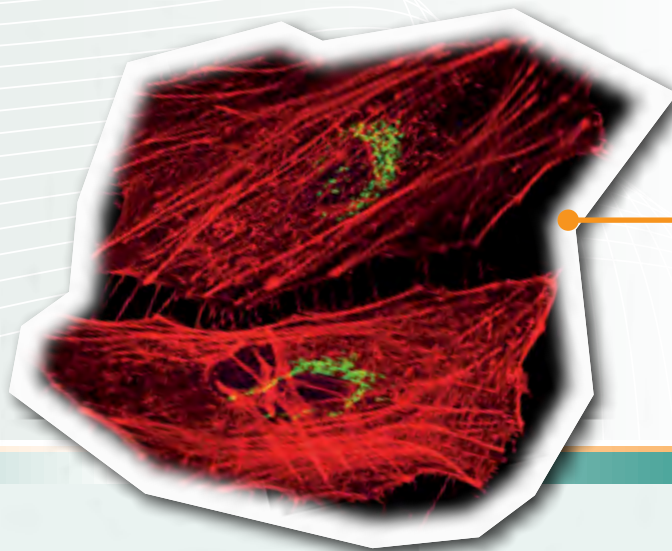
Scientific consensus on the Golgi apparatus as a cellular component has changed dramatically over time: Even years after the complex structure was first identified in 1898, its very existence was doubted. In the meantime, however, the significance of the Golgi has been re-established as a central component in eukaryotic cells. The reason is that it ensures that proteins – the most important functional elements of the cell – are sorted and carried off to their respective destinations. With her Research Group “Molecular Basis of Protein Trafficking”, Julia von Blume is seeking to elucidate how the Golgi masters its diverse tasks as cellular packaging and distribution center and why a rare skin disease is caused by an error in this system.

Proteins perform important tasks in the cell, serving for example as building materials, enzymes or molecular transporters. That is why they have to be at the right place at the right time. After synthesis, the molecules are brought to the Golgi apparatus, which consists of flat, membrane-bound compartments (cisternae) that are densely stacked on top of each other. There, the proteins are sorted according to their

Proteine, die eine Signalsequenz tragen, werden ins Endoplasmatische Retikulum (ER) geschleust. Von dort werden sie in den Golgi-Apparat transportiert, im Trans-Golgi-Netzwerk (TGN) sortiert und in Vesikel verpackt, um schließlich an ihren Zielort zu gelangen: zum Beispiel zu den Endosomen, Lysosomen oder der Zelloberfläche.

Proteins carrying a signal sequence enter the Endoplasmic Reticulum (ER). From the ER these proteins are transported to the Golgi. In the trans Golgi Network (TGN) they are sorted and packed into vesicles to reach their final destinations, which are for example endosomes, lysosomes or the cell surface.





Zellen verlieren ihr dynamisches Aktinzytoskelett (rot), wenn ihnen ADF/cofilin fehlt. Unter diesen Umständen können Proteine (grün) nicht mehr richtig im Trans-Golgi-Netzwerk (TGN) sortiert werden. Sie können das TGN nicht verlassen und erreichen ihren Bestimmungsort nicht.

Cells lacking ADF/cofilin show an accumulation of actin stress fibers (red). Under these conditions, protein sorting at the trans-Golgi Network (TGN) is impaired and proteins cannot be transported to the correct destination. The image shows a secretory protein that got stuck in the TGN (green).

spezifische Areale des Golgi-Apparates selbst, in andere Zellorganellen oder aber aus der Zelle heraus transportiert. Ein bislang wenig verstandener Prozess, den Julia von Blume mit Hilfe molekular- und zellbiologischer, mikroskopischer sowie biochemischer Methoden im Detail entschlüsseln möchte.

In vorangegangenen Studien konnte sie bereits einige wichtige Akteure identifizieren. Ein Schlüsselfaktor ist das als zentrales Stütz- und Transportmolekül bekannte Aktin. Ebenfalls an der Proteinsortierung beteiligt ist ADF/cofilin, ein Aktin-regulierender Komplex. Von Blumes Versuche lassen vermuten, dass diese beiden Faktoren in bestimmten Arealen des Golgi-Apparates interagieren, um einen weiteren Akteur, den Kalziumtransporter SPCA1, anzuhäufen. Dadurch erhöht sich lokal die Konzentration von Kalziumionen, an die Proteine binden, die dann in ein Membranbläschen eingeschlossen und aus der Zelle geschleust werden.

Ist dieser Prozess gestört, können schwere Krankheitsbilder wie die seltene Hauterkrankung Hailey-Hailey die Folge sein. Aufgrund eines genetischen Defekts funktioniert hier der Kalziumtransporter SPCA1 nicht. Man nimmt an, dass bestimmte Proteine, die für die Zell-Zell-Kommunikation in der Oberhaut wichtig sind, dadurch nicht mehr aus der Zelle ausgeschleust werden können. Patienten mit Hailey-Hailey leiden unter Verfärbungen der Haut, Juckreiz und Blasenbildung. Von Blume möchte klären, wie sich dieser Defekt im Detail auf die Sortierung und den Transport der Proteine auswirkt. Diese Ergebnisse möchte sie nutzen, um letztlich den Prozess auch in gesunden Zellen besser zu verstehen.

destination and then either transported into specific areas of the Golgi itself, carried off into other cell organelles or even transported out of the cell. However, this protein sorting process is still not clearly understood, and the major aim of Julia von Blume and her group is to investigate the mechanisms of this process using molecular and cell biological, microscopic and biochemical methods.

She already identified several important protagonists in previous studies. One key player is actin, a central support and transport molecule. Another player involved in protein sorting is ADF/cofilin, an actin-regulating complex. Julia von Blume's experiments suggest that these two factors interact in certain areas of the Golgi apparatus to accumulate another player, the calcium transporter SPCA1. This increases the local concentration of calcium ions to which proteins bind, and the cargo is then enclosed in membrane vesicles and exported to the cell surface.

If this process is disrupted, serious diseases such as the rare skin disease Hailey-Hailey may be the result. Due to a genetic defect, the calcium transporter SPCA1 does not work correctly. It is assumed that certain proteins which are crucial for cell-cell adhesion in the epidermis can no longer be discharged from the cell. Patients with Hailey-Hailey suffer from discoloration of the skin, itching and blistering. Julia von Blume wants to understand what impact this defect has on the sorting and transport of proteins. In addition, she would like to use these findings to ultimately better understand the process that takes place in healthy cells.

Dr. Julia von Blume

2006 PhD at the University of Ulm, Germany
 2007 PostDoc at the University of California, San Diego, USA
 2007 – 2011 Senior PostDoc at the Centre Regulació Genòmica, Barcelona, Spain
 Since 2012 Head of the Research Group "Molecular Basis of Protein Trafficking" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Kienzle C, Basnet N, Crevenna AH, Beck G, Habermann B, Mizuno M and von Blume J (2014). "Cofilin recruits F-actin to SPCA1 and promotes Ca²⁺-mediated secretory cargo sorting" J Cell Biol. 206, 635-54.
 Kienzle C and von Blume J (2014). "Secretory cargo sorting at the trans-Golgi network" Trends Cell Biol. 24, 584-593.
 von Blume J, Alleaume AM, Cantero-Recasens G, Curwin A, Carreras-Sureda A, Zimmermann T, van Galen J, Wakana Y, Valverde MA and Malhotra V (2011). "ADF/cofilin regulates secretory cargo sorting at the TGN via the Ca²⁺ ATPase SPCA1" Dev Cell 20, 652-662.

Computational Systems Biochemistry

Die Inventur der Zelle

Computational Systems Biochemistry

Taking Inventory of the Cell

Dr. Jürgen Cox



Dr. Jürgen Cox

cox@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/cox

Moderne Hochdurchsatzverfahren produzieren riesige Datenmengen, die in dieser Rohform kaum Informationen über biologische Prozesse liefern. Welches Biomolekül tritt wann und wo in welcher Menge auf? Welche Proteine interagieren? Jürgen Cox entwickelt mit seiner Forschungsgruppe „Computational Systems Biochemistry“ maßgeschneiderte Software, um anhand biologischer Rohdaten molekulare Signaturen aus Zellen, Geweben und Körperflüssigkeiten zu identifizieren und im Detail zu charakterisieren.

Ohne Proteine läuft in der Zelle gar nichts. Diese vielfältigen Moleküle sind an allen essentiellen Prozessen beteiligt, unter anderem als Baumaterial, als molekulare Maschinen oder als Katalysatoren chemischer Reaktionen. Durch die Methoden der Massenspektrometrie stehen mittlerweile leistungsstarke Verfahren zur Verfügung, die sogar das Proteom einer Zelle oder eines Organismus erfassen können - also die Gesamtheit aller Proteine zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Per Hand lassen sich solche Datenmengen allerdings nicht analysieren. Nur computerbasierte Methoden sind zuverlässig genug für die automatisierte Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen und anderen Biomolekülen. In Zusammenarbeit mit der Forschungsabteilung von Matthias Mann entwickelte Cox deshalb MaxQuant, eine mittlerweile weltweit etablierte Plattform zur computerbasierten Proteomik. Forscher in aller Welt können diese Software für hochpräzise Analysen ihrer Daten nutzen - online und kostenfrei.

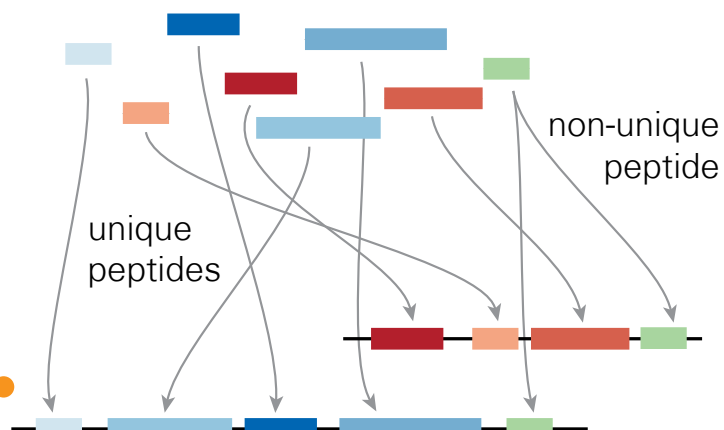
Modern high-throughput methods produce huge amounts of data, which in this raw form provide scant information about biological processes. Which biomolecule is expressed when and where and in what quantity? Which proteins interact? On the basis of raw data, Jürgen Cox and his Research Group “Computational Systems Biochemistry” have developed customized software to specifically identify molecular signatures from cells, tissues and body fluids in order to characterize them in detail.

Nothing works in the cell without proteins. These diverse molecules are involved in all essential processes and serve as building material, molecular machines or as catalysts of chemical reactions. With mass spectrometry, researchers now have a powerful tool to visualize the proteome of a cell or an organism – that is, the set of all proteins expressed at a given time.

However, such enormous data quantities cannot be analyzed without the assistance of a computer. Only automated computer-based methods are reliable enough to identify and quantify proteins and other biomolecules. In collaboration with the research department led by Matthias Mann, Cox therefore developed MaxQuant, a quantitative proteomics software package designed for analyzing large mass-spectrometric data sets. Researchers around the world can use this software for high-precision data analysis – online and free of charge.

Das Schema zeigt die algorithmische Zuordnung von einzelnen Peptiden aus einer Proteomics-Messung zu den Sequenzen vollständiger Proteine. Diese wichtige und nicht triviale Aufgabe wird durch die im Labor entworfenen Workflows automatisch durchgeführt.

Schematic view showing the algorithmic assignment of single peptides measured in a proteomics measurement to the whole protein sequences. This important and nontrivial task is performed by the computational workflows designed by the lab.





Um die Zusammensetzung von Proteinen in einer Probe zu analysieren, wurden deren Fragmente chromatographisch aufgetrennt und ihre Masse anschließend in einem Massenspektrometer bestimmt. Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Massen solcher Proteinfragmente in einer Art 3D-Landschaft.

To gain insights into the protein composition of a sample, the proteins were chromatographically separated and their mass was determined by mass spectrometry. The figure shows the different masses of the protein fragments in a kind of a 3D landscape.

MaxQuant ist zudem ein „Work in progress“, das Cox und seine Mitarbeiter beständig erweitern und verbessern, um der Komplexität biologischer Prozesse gerecht zu werden. Ihr Ziel ist, die Funktionen und Interaktionen von Proteinen und anderen Biomolekülen möglichst vollständig zu erfassen. Dafür müssen sie immer neue statistische Analysemethoden entwickeln, etwa um molekulare Beziehungen in einer Zelle zu modellieren.

Doch diese Zusammenhänge sind selten eindeutig. Ein und dasselbe Protein etwa kann durch chemische Modifikationen aktiviert, inaktiviert oder anderweitig in seinem Verhalten beeinflusst werden. Ebenso schwierig ist die Interpretation von Daten zu RNA-Molekülen, die die „Bauanleitung“ für Proteine übermitteln. Eine sogenannte mRNA kann mehrere Vorlagen enthalten, von denen je nach Bedarf und Bearbeitung des Moleküls nur eine umgesetzt wird. Das Team um Cox entwickelt Algorithmen, die dieser Vielschichtigkeit gerecht werden.

Als Wissenschaftler sieht sich Cox weniger in der Informatik als in den Lebenswissenschaften verankert. Schließlich sollen seine Ansätze konkrete Probleme in der Biologie lösen. Sein Augenmerk gilt dabei auch der Medizin, wo seine Methoden vielfach zum Einsatz kommen könnten und das Interesse der Ärzte entsprechend groß ist. Noch sind die Geräte nicht robust genug für klinische Anwendungen - es ist ein Projekt für den langen Atem.

Moreover, MaxQuant is a “work in progress”, which Cox and his staff are continually expanding and improving to meet the complexity of biological processes. Their goal is to capture the functions and interactions of proteins and other biomolecules as completely as possible. To achieve this, they must continually develop new statistical analysis techniques for various tasks, for example to model molecular relationships in a cell.

But these relationships are seldom clear. Through chemical modifications, one and the same protein can be activated, inactivated or otherwise influenced in its behavior. Equally difficult is the interpretation of data for RNA molecules that transmit the „blueprint“ for proteins. One mRNA can give rise to multiple templates, of which only one is implemented, depending on the need of the molecule and how it is processed. The research group headed by Cox develops algorithms to meet these complex requirements.

As a scientist, Cox views himself as more anchored in the life sciences than in computer science because his approaches are directed towards solving specific problems in biology. His research is also focused on medicine, where his methods could be used in many applications, and accordingly, physicians have shown great interest. At the present time, the devices are not yet robust enough for clinical applications – that is a project to be implemented in the long run.

Dr. Jürgen Cox

2001 PhD in Physics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA
 2001 – 2003 Scientific Consultant and Algorithm Developer, Genedata, Martinsried, Germany
 2003 – 2004 Postdoctoral Researcher at Technical University of Munich, Institute for Genome-Oriented Bioinformatics, Freising, Germany
 2004 – 2006 Senior Scientific Consultant and Algorithm Developer, Genedata, Martinsried
 2006 – 2014 Senior Scientist at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2013 Honorary Professor of Proteomics, University of Copenhagen, Denmark
 Since 2014 Head of the Research Group “Computational Systems Biochemistry” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Tyanova S, Temu T, Carlson A, Sinitcyn P, Mann M and Cox J (2015). “Visualization of LC-MS/MS proteomics data in MaxQuant” *Proteomics* 15, 1453-6.
 Cox J, Hein MY, Luber CA, Paron I, Nagaraj N and Mann M (2014). “Accurate proteome-wide label-free quantification by delayed normalization and maximal peptide ratio extraction, termed MaxLFQ” *Mol Cell Proteomics* 13, 2513-26.
 Cox J and Mann M (2008). “MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification” *Nature Biotech* 26, 1367-72.

Molekulare Medizin

Multitasking für Moleküle

Molecular Medicine

Multitasking for Molecules

Prof. Dr. Reinhard Fässler



Prof. Dr. Reinhard Fässler

faessler@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/faessler

Gäbe es Burnout auch bei Proteinen, wären Integrine hochgefährdet, denn diese membranständigen Moleküle haben eine Fülle von Aufgaben zu bewältigen. Sie empfangen nicht nur Signale, die zu ihrer Aktivierung führen, sondern leiten auch Signale aus der Umgebung ins Zellinnere weiter und lösen dort eine passende Reaktion aus. Dazu gehören essentielle Prozesse wie die Zellteilung und die Zellwanderung, die etwa bei der Blutgerinnung und der Immunabwehr eine wichtige Rolle spielen - aber auch bei Krebs. Schiefgehen darf dabei nichts, weil ein Zuviel oder Zuwenig an Integrinaktivität verheerende Schäden verursachen kann. Reinhard Fässler möchte mit seiner Forschungsabteilung „Molekulare Medizin“ klären, wie Integrine aktiviert werden, wie sie selbst agieren - und warum sie alle paar Minuten von ihrem Außenposten auf der Zelloberfläche abgezogen werden.

Aus gutem Grund müssen Integrine erst aktiviert werden, um für ein Signal bereit zu sein. Blutplättchen zum Beispiel würden mit stetig aktiven Integrinen Adern durch Blutgerinnsel verstopfen. Wandernde Zellen dagegen sind auf eine Balance aus Aktivierung und Inaktivierung angewiesen. Sie können während ihrer Wanderung nur dann kontrahieren, wenn sie vorne über aktive Integrine am Untergrund haften, von dem

If proteins could experience burnout, integrins would be at high risk, because these membrane-bound molecules have to manage a multitude of tasks. They not only receive signals that lead to their activation, they also transduce signals from their surroundings to the interior of the cell where they trigger an appropriate response. This includes essential processes such as cell division and cell migration, which play an important role for instance in blood coagulation and immune defense – but also in cancer. Nothing may go wrong, because too much or too little integrin activity can cause devastating damage. Together with his Research Department “Molecular Medicine,” Reinhard Fässler is seeking to elucidate how integrins are activated, how they act – and why every few minutes they are withdrawn from their outposts on the cell surface.

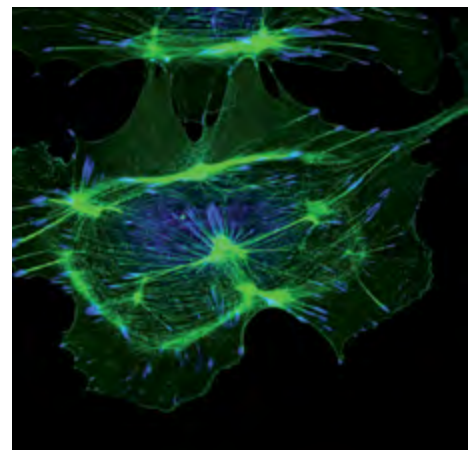
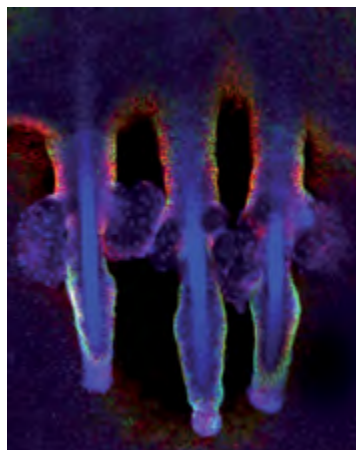
For good reason, integrins must first be activated in order to be ready for a signal. If integrins were constantly active, platelets would clog arteries with blood clots. Migrating cells, however, are dependent on a balance between activation and inactivation. During their migration they can only contract if they adhere to the substrate at the cell front by means of active integrins and detach from it again at the rear via integrin inactivation. But how are integrins

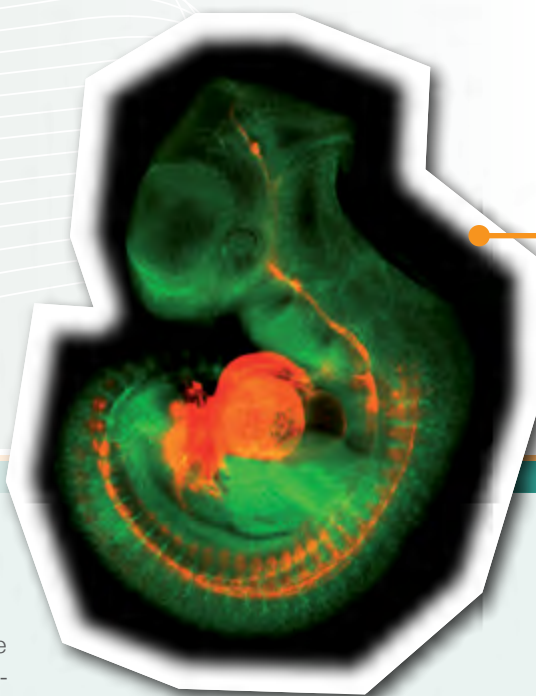
Haarfollikel in der Schwanzhaut der Maus: Das Bild zeigt Zellkerne der Oberhaut (blau) und drei Haarfollikel mit den zugehörigen Talgdrüsen, an deren korrekter Entwicklung Integrine (rot) und Integrin-assoziierte Proteine (grün) entscheidend beteiligt sind (links).

Harnleiterzelle aus einer sich entwickelnden Niere der Maus. Die Integrine sind blau gefärbt und die Aktinfilamente grün. Diese Verbindung der Integrine mit dem Aktingerüst ist für Zellbewegungen und daher für die Ausbildung der Nieren entscheidend (rechts).

Hair follicles in the mouse tail skin. The image shows the cell nuclei (blue) of the epidermis and three hair follicles with their associated sebaceous glands. Integrins (red) and a focal adhesion protein (green) are important for their development (left).

Ureteric bud cell isolated from a developing mouse kidney. The blue staining shows the integrin adhesion sites that are used to bind extracellular matrix proteins. Integrins are linked to the actin filaments (green) of the cytoskeleton, which is essential for cell migration and the formation of a kidney (right).





Sich entwickelndes Herzkreislaufsystem eines elf Tage alten Mausembryos. Integrine koordinieren die Gefäßbildung. Endothelzellen sind grün dargestellt, die glatten Gefäßmuskulzellen rot.

Developing cardiovascular system of an 11-day-old mouse embryo. Integrins coordinate vascular development. Endothelial cells are shown in green, vascular smooth muscle cells in red.

sie sich hinten durch Deaktivierung der Integrine wieder lösen. Wie aber werden Integrine aktiviert? Bekannt ist, dass die beiden Moleküle Talin und Kindlin dazu binden müssen. Fässler und sein Team möchten nun klären, wie diese Aktivatoren selbst aktiviert werden und ob sie alleine agieren.

Aktive Integrine reagieren aber nicht nur auf die Bindung von Molekülen, sondern registrieren auch mechanische Eigenschaften ihrer Umgebung. Dazu gehören etwa die Beschaffenheit des Untergrunds und die Geschwindigkeit eines fließenden Mediums, wie etwa Blut. Diese Fähigkeit wird von den Wissenschaftlern ebenso untersucht wie die Frage, wie Integrine unterschiedliche Zellantworten auslösen können. Es wurde bereits gezeigt, dass sich für die Signalübertragung rund 300 Proteine im Zellinneren an einem einzelnen Integrin anreichern. Nun gilt es wie in einem molekularen Geduldsspiel zu entschlüsseln, wer wann an wen binden muss, um eine bestimmte Reaktion zu initiieren.

Das Team um Fässler möchte zudem herausfinden, warum die Integrine bis zu 200 Mal ihren Posten an der Zelloberfläche verlassen und mehrere Stationen im Zellinneren durchlaufen müssen, um dann meist doch wieder in der Membran aufzutauchen. Den Forschern gelang bereits der Nachweis, dass die Moleküle im Zellinneren einem Qualitätscheck unterzogen werden. Vermutlich stehen sie unter so hohem mechanischem Stress, dass sie leicht ihre dreidimensionale Struktur verlieren. Ohne korrekte Form aber können sie ihre lebenswichtigen Funktionen nicht mehr erfüllen: Einen molekularen Burnout können sich die Integrine nicht leisten.

activated? It is known that to this end the two molecules talin and kindlin must bind. Fässler and his team now want to elucidate how these activators are themselves activated and whether they act alone.

Active integrins, however, not only react to the binding of molecules, they also register mechanical properties of their surroundings. These include the nature of the substrate and the velocity of a flowing medium, such as blood. The scientists analyze this ability and also investigate how integrins can trigger different cellular responses. It has already been shown that for signal transduction, approximately 300 proteins inside the cell accumulate at a single integrin. Now the task is to decipher – like in a molecular puzzle – who must bind to whom and also when, in order to initiate a specific response.

The team led by Fässler is also seeking to find out why the integrins leave their posts on the cell surface as often as 200 times and have to pass through several stations inside the cell and why most of them recycle back to the cell surface. The researchers have already succeeded in showing that the molecules are subjected to a quality check inside the cell. Presumably they are under such high mechanical stress that they easily lose their three-dimensional structure. But without the proper conformation they can no longer fulfill their vital functions: integrins cannot afford a molecular burnout.

Prof. Dr. Reinhard Fässler

1981 Medical Doctor, University of Innsbruck, Austria
 1981 – 1988 Resident at various hospitals in Austria and at the Institute for General and Experimental Pathology, University of Innsbruck, Austria
 1988 – 1992 Postdoctoral Fellow at the Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, USA
 1993 – 1998 Group Leader at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 1998 – 2001 Professor and Chairman of the Department of Experimental Pathology, University of Lund, Sweden
 Since 2001 Director of the Department "Molecular Medicine" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Reinhard Fässler has been honored for his research with the Hermann und Lilly Schilling Professorship (1995) and with the Göran Gustafsson Prize (2001), among other awards. He is honorary professor at the Ludwig-Maximilians-Universität in Munich, University of Copenhagen and University of Hong Kong. In 2000 he was elected member of EMBO and in 2008 he became a corresponding member of the Austrian Academy of Sciences.

Selected Publications

Lange A, Wickström SA, Jacobson M, Zent R, Sainio K and Fässler R (2009). "Integrin-linked kinase is an adaptor with essential functions during mouse development" *Nature* 461, 1002-1006.
 Moser M, Bauer M, Schmid S, Ruppert R, Schmidt S, Sixt M, Wang HV, Sperandio M and Fässler R (2009). "Kindlin-3 is required for β 2 integrin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells" *Nature Medicine* 15, 300-305.
 Moser M, Legate KR, Zent R and Fässler R (2009). "The tail of integrins, talin and kindlins" *Science* 324, 895-899.

Research Group Leader

Dr. Markus Moser (interest in integrin signalling)

Molekulare Mechanotransduktion

Zellen im Zugzwang

Molecular Mechanotransduction

Cells under Pressure

Dr. Carsten Grashoff



Dr. Carsten Grashoff

cgrasho@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/grashoff

Hart im Nehmen sind die Zellen des menschlichen Organismus allemal. Die Knochenzellen etwa werden vom Gewicht des Körpers gestaucht, Herzzellen spüren die Kontraktionen des Herzschlages, während die Zellen der Gefäßwände dem Blutstrom und dem Blutdruck ausgesetzt sind. Hautzellen müssen sogar mit Druck, Zug und Dehnung fertigwerden – Stress auf der ganzen Linie. Carsten Grashoff möchte mit seiner Forschungsgruppe „Molekulare Mechanotransduktion“ diese mechanischen Kräfte untersuchen, denn ihre Verarbeitung ist für die Embryonalentwicklung wie auch für die normalen physiologischen Vorgänge essentiell und spielt bei Erkrankungen wie Arteriosklerose, Osteoporose und Krebs eine wichtige Rolle.

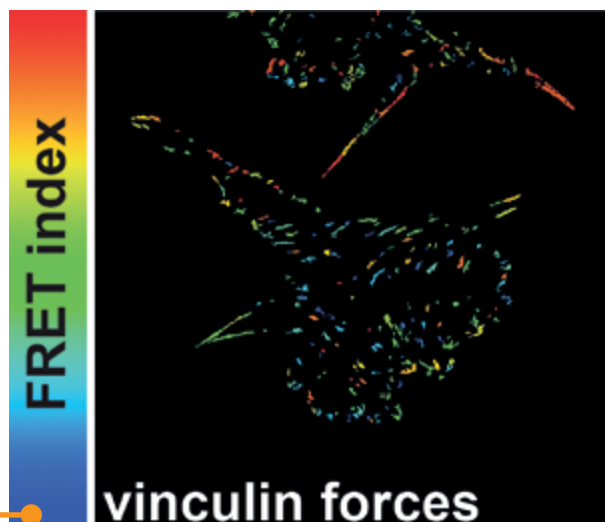
Doch wie lässt sich der molekulare Stress quantitativ analysieren? Zunächst musste Grashoff die passende Methodik entwickeln und erhielt dabei Schützenhilfe – von einer Spinne. Die Goldene Seidenspinne *Nephila clavipes* ist auf dem amerikanischen Kontinent weit verbreitet. Anders als die winzigen Männchen sind die Weibchen dieser Art fast handteller groß, auffällig gefärbt – und sie produzieren den Stoff, aus dem so manche Forscherträume sind. Aus mehreren verschiedenen Seidenarten erzeugen die Tiere

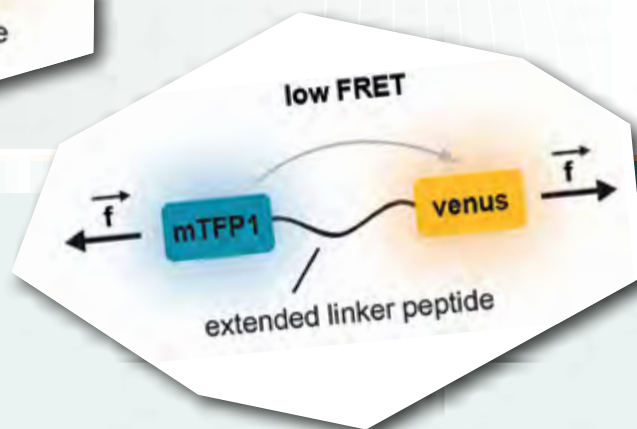
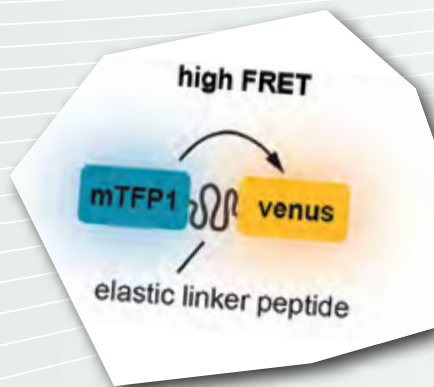
Human cells are real “toughies” when subjected to mechanical forces. Bone cells, for instance, are compressed by the weight of the body, whereas heart cells sense the contractions of the heartbeat; cells in the vessel lining are exposed to the blood flow and blood pressure, and skin cells have to cope with shear and stretch – highly stressful, all down the line. Together with his Research Group “Molecular Mechanotransduction”, Carsten Grashoff explores these mechanical forces because the ability of cells to respond properly to mechanical stimulation is essential for embryonic development or normal physiological processes, and it plays a major role in diseases like arteriosclerosis, osteoporosis and cancer.

But how can molecular stress be quantitatively analyzed? As a first step, Grashoff had to develop the appropriate methods. Help came from an unexpected source – from a spider. The golden silk spider *Nephila clavipes* is widespread on the American continent; unlike the tiny males of this species, the females are almost as big as the palm of a hand, have a striking color pattern – and they produce the stuff of which so many researchers’ dreams are made. From several different kinds of silk-like threads, the animals

Mit Hilfe des Kraftsensors können Kräfte entlang des Proteins Vinculin gemessen werden. Blau und Grün gefärbte Bereiche kennzeichnen hohe Kräfte, gelbe und rote Bereiche hingegen geringe Belastung.

Using the tension sensor method, forces across vinculin can be measured. Blue and green colored areas are indicative of high forces, yellow and red areas indicate little tension.





Der Kraftsensor besteht aus zwei fluoreszierenden Proteinen, die durch ein elastisches Linker-Peptid miteinander verbunden sind. Solange keine Kraft anliegt, kommt es zu starkem FRET. Kräfte (f) von wenigen Piconewton hingegen dehnen das Linker-Peptid, so dass sich der Abstand zwischen den fluoreszierenden Proteinen vergrößert und FRET abnimmt. Auf diese Weise können überaus geringe Kräfte in Zellen gemessen werden.

The biosensor consists of two fluorescent proteins linked by an elastic linker peptide. Under zero force conditions, FRET is high. Forces (f) of a few piconewton, however, extend the linker peptide, decreasing FRET. In this way, very small intracellular forces can be measured.

einen außerordentlich reißfesten und elastischen Spinnfaden, der bereits als Ausgangsstoff für Textilien und Sicherheitsgurte erprobt wird. Auch Grashoff verwendet die Wunderseide für seine Forschung. Einer ihrer Bestandteile, das überaus dehnbare Protein Flagelliform, kommt in der von ihm entwickelten Messmethode zum Einsatz.

Das Grashoff'sche Verfahren basiert auf einem physikalischen Effekt genannt FRET (Förster Resonance Energy Transfer), der zwischen zwei fluoreszierenden Proteinen auftritt, sofern diese nahe beieinander liegen. Indem Grashoff zwei fluoreszierende Moleküle mit dem Spinnenprotein Flagelliform verband, konnte er einen genetisch verschlüsselten Kraftmesser herstellen, der sich dehnt, wenn mechanische Kräfte auftreten. Um wieviel Kraft es sich dabei handelt, kann über FRET mikroskopisch genau gemessen werden.

Dieses Konstrukt erlaubte Grashoff die erste Kraftmessung entlang eines einzelnen Moleküls in lebenden Zellen. Die Premiere gelang mit dem Protein Vinculin, das innen an der Membran von Säugerzellen sitzt und während der Fortbewegung der Zellen für deren Anheftung an Oberflächen wichtig ist. Mit Hilfe seiner neuen Methode konnte Grashoff zeigen, dass während der Zellwanderung nicht alle Vinculin-Moleküle gleichmäßig strapaziert werden: Nur die Moleküle, die in „Marschrichtung“ der Zelle liegen, werden extrem gedehnt – während alle anderen die Sache ganz entspannt angehen lassen können.

spin an extraordinarily tear-resistant and elastic fiber, which is already being tested as a raw material for textiles and safety belts. Grashoff also uses the “miracle silk” in his research; one of its components, the flagelliform protein, is highly elastic and is used in the measurement method he developed.

The Grashoff method is based on a physical effect called FRET (Förster Resonance Energy Transfer), which occurs between two fluorescent proteins provided they are close to each other. By fusing two fluorescent molecules with the flagelliform protein, Grashoff developed a genetically encoded force sensor, which is stretched upon mechanical tension. The amount of force can be measured using FRET.

This construct allowed Grashoff to make the first measurement of mechanical tension across a distinct molecule in living cells. The debut was with the protein vinculin, which is at the plasma membrane of cells and important for surface adhesion during cell migration. Using his new method, Grashoff was able to show that not all vinculin molecules are stressed equally during cell migration: The only molecules that are stretched are the ones that lie in the direction of migration – the rest of the molecules can remain completely relaxed.

Dr. Carsten Grashoff

2002 – 2007 PhD in Biochemistry at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 2007 – 2010 Postdoctoral Studies at the University of Virginia, Charlottesville, USA
 Since 2011 Head of the Research Group “Molecular Mechanotransduction” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2011, Carsten Grashoff received an Emmy Noether Fellowship of the German Research Foundation (DFG). In 2014, he has been awarded the Early Career Award of the German National Academy of Sciences Leopoldina.

Selected Publications

Hoffman BD, Grashoff C and Schwartz MA (2011). “Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction” *Nature* 475, 316-23.
 Grashoff C, Hoffman BD, Brenner MD, Zhou R, Parsons M, Yang MT, McLean MA, Sligar SG, Chen CS, Ha T and Schwartz MA (2010). “Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics” *Nature* 466, 263-266.
 Grashoff C, Aszodi A, Sakai T, Hunziker EB and Fässler R (2003). “Integrin-linked kinase regulates chondrocyte shape and proliferation” *EMBO Rep* 4, 432-438.

Computational Biology

Software für zarte Familienbande

Computational Biology

Software to Detect Remote Kinship

Dr. Bianca Habermann



Dr. Bianca Habermann

habermann@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/habermann

Mehr als 1.000 Wissenschaftler kooperierten im Humangenomprojekt, um die Abfolge der Bausteine im menschlichen Erbgut zu bestimmen. Ein Mammutprojekt, das mehr als zehn Jahre andauerte. Heute könnte es innerhalb weniger Tage durchgeführt werden. Dank neuer Techniken produziert die naturwissenschaftliche Forschung heute gigantische Datensätze, deren Analyse mit Hilfe von Computern in kurzer Zeit möglich ist. Hierfür sind Wissenschaftler aber auf spezielle Programme und computerbasierte Lösungen angewiesen. Bianca Habermann entwickelt mit ihrer Forschungsgruppe „Computational Biology“ entsprechende Algorithmen und ist damit herkömmlichen Ansätzen oft um Längen voraus.

Der Mensch ähnelt vermeintlich einfachen Organismen auf molekularer Ebene oft mehr als wir ahnen. So kommen einige Proteine des Menschen in gleicher oder sehr ähnlicher Form auch in Hefen, Fliegen oder Würmern vor und erfüllen dort ähnliche oder gar die gleichen Aufgaben. Sie haben sich im Laufe der Evolution kaum verändert und lassen sich in den verschiedenen Arten relativ einfach nachweisen. Weniger einfach aufzuspüren, sind dagegen Proteine, die zwar miteinander verwandt sind, sich in den verschiedenen Arten jedoch ganz unterschiedlich entwickelt haben.

More than 1,000 scientists cooperated in the Human Genome Project to determine the sequence of the human genome. It was a mammoth project that lasted more than ten years and nowadays would just take a few days. Thanks to new technology, today's scientific research produces gigantic data sets that can be analyzed with the aid of computers within a short time. To achieve this, however, scientists are dependent on special programs and computer-based solutions. Together with her Research Group „Computational Biology“, Bianca Habermann develops appropriate algorithms and is thus often way ahead of conventional approaches.

At the molecular level, humans resemble seemingly simple organisms more often than we realize. Most human proteins occur in the same or a similar form also in yeasts, flies or worms where they perform similar or even the same tasks. In the course of evolution they have hardly changed and are relatively easy to detect in various species. Certain proteins, however, are less easy to track. Although they are related to each other, they have developed quite differently in the various species.

If the similarity of proteins between the various species is too low, it cannot be detected by conventional software: Bianca Habermann

Orthologie-Netzwerk der Apc13 Proteinfamilie. Apc13 spielt im Zellzyklus eine wichtige Rolle und hat seine Sequenz von der einfachen Bäckerhefe zu komplexen Vielzellern wie dem Menschen bereits stark verändert. Die Software, die in der Computational Biology Gruppe entwickelt wurde, kann die schwache Homologie allerdings entdecken und somit das Familienbild dieses wichtigen Moleküls komplettieren.

Network of orthology of the Apc13 protein family. Apc13, an important player in cell cycle progression, is only remotely conserved from yeast to man. The software developed in the Computational Biology group however could detect all members and complete the family picture of this important protein.





Ist die Übereinstimmung von Proteinen zwischen unterschiedlichen Arten zu gering, kann sie von herkömmlicher Software nicht erfasst werden: Bianca Habermann spricht hier von einer Grauzone der Sequenzähnlichkeit, für die sie eigens das Web-Tool morFeus entwickelt hat. Diese Suchmaschine ist online verfügbar und kann mit unerreichter Sensitivität auch noch so zarte molekulare Verwandtschaftsbande aus Proteinsequenzen herauskitzeln. Diese Erkenntnisse helfen, die Konservierung von Proteinfamilien und molekularen Prozessen in der Evolution nachzuvollziehen.

Ähnliches gilt für bestimmte Sequenzabschnitte in Proteinen, die für die Interaktion von Molekülen wichtig sind. Bislang waren sie für einen Nachweis jedoch zu kurz oder aus anderen Gründen nicht auffindbar. Für die Identifikation dieser essentiellen, funktionalen Motive verfolgt Habermanns Team mehrere verschiedene Ansätze, die ihren Ursprung in der künstlichen Intelligenz haben.

Ob Habermann nun mit diesen Methoden aber nach Proteinverwandten sucht, molekulare Veränderungen bei Krebs ins Visier nimmt, das Management großer biologischer Datensätze ermöglicht oder die Ergebnisse aus mehreren Großstudien integriert - ein Punkt ist ihr besonders wichtig: All ihre Projekte ergeben sich aus der engen Zusammenarbeit mit experimentellen Forschungsgruppen und damit aus konkreten biologischen Fragestellungen. Gelegenheit dazu ergibt sich auch in der „Bioinformatics Core Facility“, die Forschern am MPI für Biochemie unter Habermanns Leitung bei der computerbasierten Analyse ihrer Daten hilft.

speaks here of the midnight zone of sequence similarity, for which she has especially developed the web tool morFeus. This search engine is available online. Due to its unmatched sensitivity, it can detect the slightest molecular kinship in protein sequences. These findings help to elucidate the conservation of protein families and molecular processes in the course of evolution.

This likewise applies to specific sequence regions in proteins that are important for the interaction of molecules. Thus far, however, they were either too short to detect or were undetectable for other reasons. To identify these essential, functional motifs, Habermann's team is pursuing different approaches that have their origin in artificial intelligence.

Whether Habermann applies these methods to search for protein relatives, to focus on molecular changes in cancer, to enable the management of large data sets or to integrate the results of several large-scale studies – one point is particularly important to her: All of her projects arise from the close collaboration with experimental research groups and thus from specific biological problems. The opportunity for this is also provided in the „Bioinformatics Core Facility“, which is led by Habermann and assists the researchers at the MPI of Biochemistry in the computer-based analysis of their data.

Interaktion der Proteine PAN2 und PAN3. Die Propeller-ähnliche Struktur von PAN2 ist für die Rekrutierung von PAN3 notwendig. Die Computational Biology Gruppe versucht herauszufinden, welche Seitenketten für diese Interaktion wichtig sind und analysiert, wie man diese Interaktions-Hotspots vorhersagen kann.

Interaction of the PAN2 and PAN3 protein. The propeller-like structure of the PAN2 is required for dimer formation with PAN3. Which residues are involved in this close interaction and how they can be predicted are research questions the Computational Biology lab tries to answer.

Dr. Bianca Habermann

1996 – 2000 PhD-student of molecular genetics at the University of Vienna, Austria
 2000 – 2002 Service Leader of the bioinformatics department at the MPI of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany
 2002 – 2010 Bioinformatics Group Leader at Scionics Computer Innovation GmbH, Dresden, Germany
 2010 – 2013 Group Leader Bioinformatics & interim Leader IT at the MPI for Biology of Ageing, Cologne, Germany
 since 2013 Head of the Research Group “Computational Biology” and Service Group Leader “Bioinformatics” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Wagner I, Volkmer M, Sharan M, Villaveces JM, Oswald F, Surendranath V and Habermann BH (2014). “morFeus: a web-based program to detect remotely conserved orthologs using symmetrical best hits and orthology network scoring” BMC Bioinformatics 15, 263.
 Bradshaw CR, Surendranath V, Henschel R, Mueller MS and Habermann BH (2011). “HMMerThread: detecting remote, functional conserved domains in entire genomes by combining relaxed sequence-database searches with fold recognition” PLoS One 6, e17568.
 Surendranath V, Chusainow J, Hauber J, Buchholz F and Habermann BH (2010). “SeLOX—a locus of recombination site search tool for the detection and directed evolution of site-specific recombination systems” Nucleic Acids Res 38, W293-298.

Molekulare Zellbiologie

Ein Etikett für Proteine

Molecular Cell Biology

A Tag for Proteins

Prof. Dr. Stefan Jentsch



Prof. Dr. Stefan Jentsch

jentsch@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/jentsch

Jede Zelle verfügt über eine große Anzahl von Proteinen, die maßgeblich die Lebensfunktionen steuern. Dabei übernimmt jedes Protein spezielle Aufgaben, die jedoch durch nachträgliche Modifikationen der Proteine verändert werden können. In der Forschungsabteilung „Molekulare Zellbiologie“ um Stefan Jentsch stehen Modifikationen durch das kleine Protein Ubiquitin sowie dazu verwandten Proteinen im Zentrum der Forschung. Die regulierte Verknüpfung mit Ubiquitin verändert die Eigenschaften der Proteine und ermöglicht damit die gezielte Steuerung von komplexen Prozessen, wie zum Beispiel DNA-Reparatur, Sekretion, programmierter Zelltod, Zellteilung und Protein-Abbau.

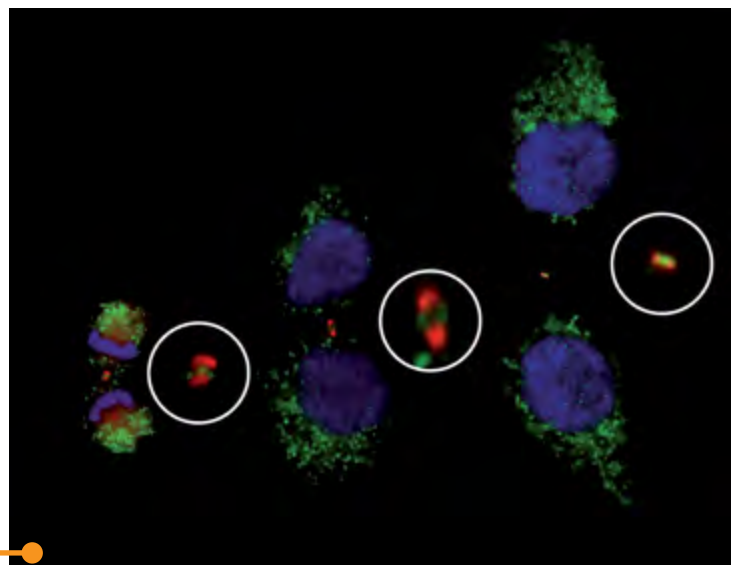
Die Beteiligung von Ubiquitin am Protein-Abbau steht schon lange im Fokus der Wissenschaftler: Zellen besitzen molekulare „Maschinen“, die defekte oder überflüssige Proteine in ihre Einzelteile zerlegen und entsorgen (Proteasome). Damit es dabei nicht zu Verwechslungen kommt, werden abzubauen Proteine zunächst mit Ubiquitin als zellulärem Etikett verknüpft. Aber nicht immer führt eine Modifikation mit Ubiquitin zum Abbau: Nur Proteine mit einer ganzen Ubiquitin-Kette – bei der viele Ubiquitin-Moleküle perlschnurartig angeordnet sind – werden

Each cell has a large number of proteins at its disposal, which steer all life functions. Each protein takes on special tasks, but these can be altered through protein modification. The research of Stefan Jentsch and his team in the Research Department “Molecular Cell Biology” focuses on modifications by the small protein ubiquitin and related proteins. The regulated binding to ubiquitin modifies the characteristics of the proteins and thus enables targeted regulation of complex processes, such as DNA repair, secretion, programmed cell death, cell division and protein degradation.

Scientists have long focused on the role of ubiquitin in protein degradation: Cells have molecular “machines” which break down defective or superfluous proteins into their individual parts and dispose of them (proteasomes). To prevent any mix-ups, the proteins destined for degradation are first tagged with ubiquitin. But a modification with ubiquitin does not always lead to degradation: Only proteins tagged with an entire ubiquitin chain – in which many ubiquitin molecules are arranged like pearls on a string – are normally transferred to proteasomes. However, if only one or a few ubiquitin molecules are attached, then the protein

Ubiquitin ist auch an der Zellteilung beteiligt: Während des Fortschreitens (von links nach rechts) der Teilung menschlicher Zellen, konzentriert sich Ubiquitin (rot) in einer Brücke, welche die zwei Zellen vor vollendeter Teilung verbindet. Auch das Protein BRUCE (grün), das Ubiquitin und Proteine verknüpft, befindet sich teilweise dort. Vor der endgültigen Teilung sammeln sich BRUCE und Ubiquitin auf einer ringähnlichen Struktur (midbody ring; rechtes Bild). Dieser Ring, BRUCE und Ubiquitin sind zusammen notwendig, um die letzte Brücke zwischen den zwei neuen Zellen zu zerschneiden. DNA ist blau dargestellt, die Kreise geben Ausschnittsvergrößerungen wieder.

Ubiquitin is also involved in cell division: While human cells are dividing (shown in chronological sequence from left to right), ubiquitin (red) concentrates on the bridge between dividing cells. The protein BRUCE, that connects ubiquitin with other proteins, partly also localizes there. Prior to the final abscission, BRUCE and ubiquitin concentrate on a ring-like structure, the so called midbody ring (right). The midbody ring, BRUCE and ubiquitin are necessary for cutting the last bond between the new cells. DNA is shown blue, circular images represent blow-ups of the midbody region.





normalerweise zum Proteasom geleitet. Sind es aber nur ein oder wenige Ubiquitin-Moleküle, dann wird das Protein in seiner Funktion stark verändert, bleibt aber erhalten. Auch das mit Ubiquitin verwandte Protein SUMO scheint auf ähnliche Art die Funktionen von Proteinen gezielt beeinflussen zu können.

Regisseur der DNA-Reparatur

Ein wichtiger Aspekt von Jentschs Arbeiten ist die Rolle von Ubiquitin und SUMO bei der Reparatur der DNA sowie der Toleranz gegenüber DNA-schädigenden Einflüssen. Krankheiten wie Krebs entstehen durch DNA-Schäden, wie sie durch UV-Strahlung entstehen können. Um dies zu verhindern, hat die Zelle verschiedene Möglichkeiten, DNA wieder instand zu setzen oder Schäden zu vermeiden. An Hefezellen als Modell erforscht der Zellbiologe Reparaturmechanismen, die mit der Verdoppelung der DNA bei der Zellteilung zum Einsatz kommen oder gebrochene Chromosomen wieder heilen können. Dabei zeigte Jentsch erstmals, dass Ubiquitin elementar für die DNA-Reparatur ist und dass die Verknüpfung des Proteins PCNA mit Ubiquitin eine entscheidende Rolle bei der Vermeidung von DNA-Schäden spielt. Dieses System ist auch bei Menschen hochwirksam und trägt maßgeblich zum Schutz der Erbsubstanz bei. Da dieser Schutzmechanismus aber manchmal auch Fehler macht, können Mutationen entstehen, die jedoch auch vorteilhaft für die Evolution von Lebewesen sein können.

is strongly altered in its function, but is not broken down. SUMO, a protein related to ubiquitin, seems to influence the functions of proteins in a similar targeted way.

Director of DNA Repair

An important aspect of Stefan Jentsch's research is the role of ubiquitin and SUMO in DNA repair and the tolerance towards DNA-damaging influences. Diseases such as cancer are often caused by DNA damage, which can for example develop due to ultraviolet light radiation. The cell has different ways of preventing this – either repair the DNA or avoid the damage. Using yeast cells as model, the cell biologist is studying repair mechanisms that occur upon DNA replication during cell division or that can heal broken chromosomes. Jentsch showed for the first time that ubiquitin is essential for DNA repair and that the modification of the protein PCNA with ubiquitin plays a decisive role in the prevention of DNA damage. This system is also highly important for humans and plays a significant role in protecting the genome and preventing cancer. Since this protective mechanism is sometimes prone to error, mutations can develop which, however, can be beneficial for the evolution of organisms.

Das Protein PCNA (gelb), das aus drei identischen Untereinheiten besteht, bildet einen Ring um die DNA und wirkt als zellulärer Schalter, der je nach angeknüpftem Molekül ganz unterschiedliche Aufgaben einleitet: Ist PCNA mit SUMO verknüpft (nicht dargestellt), schaltet PCNA Schutzaufgaben während der Verdoppelung der DNA an. Trifft PCNA dagegen auf beschädigte DNA, wird es mit Ubiquitin modifiziert (rot). Durch diese Modifikation werden Kontrollmechanismen in Gang gesetzt, die dafür sorgen, dass die DNA-Schäden behoben werden.

The protein PCNA (yellow), consisting of three identical subunits, forms a ring around the DNA and acts as cellular switch which, depending on the attached molecule, induces quite different tasks: If PCNA is conjugated to SUMO (not displayed), PCNA switches on protective mechanisms during DNA replication. By contrast, if PCNA is confronted with damaged DNA, it will be modified with ubiquitin (red). Through this modification, control mechanisms are initiated which steer the repair of damaged DNA.

Prof. Dr. Stefan Jentsch

1983 PhD in Molecular Biology, Free University Berlin, Germany and MPI of Molecular Genetics, Berlin, Germany
 1985 – 1988 Postdoctoral Fellow at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, USA
 1988 – 1993 Group Leader at the Friedrich Miescher Laboratory of the Max Planck Society, Tübingen, Germany
 1993 – 1998 Professor of Cell Biology, ZMBH, University of Heidelberg, Germany
 Since 1998 Director of the Department "Molecular Cell Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Stefan Jentsch has been honored with several prizes and awards for his research, including the Otto Klung Prize for Chemistry (1992), the Leibniz Prize of the German Research Foundation (1993), the Otto Bayer Prize (1996), the Max Planck Research Prize of the Max Planck Society and the Humboldt Foundation (2003), the Honorary Professorship of Fudan University in Shanghai, China as well as the Louis-Jeantet Prize for Medicine (2011).

Selected Publications

Lu K, Psakhye I and Jentsch S (2014). "Autophagic clearance of polyQ proteins mediated by ubiquitin-Atg8 adaptors of the conserved CUET protein family" *Cell* 158, 549-563.
 Stinglee J, Schwarz MS, Bloemeke N, Wolf PG and Jentsch S (2014). "A DNA-dependent protease involved in DNA-protein crosslink repair" *Cell* 158, 327-338.
 Psakhye I and Jentsch S (2012). "Protein-group modification and synergy in the SUMO pathway as exemplified in DNA repair" *Cell* 151, 807-820.

Molekulare Bildgebung und Bionanotechnologie

Gruppenbild mit Molekülen

Molecular Imaging and Bionanotechnology

Group Portrait with Molecules

Dr. Ralf Jungmann



Dr. Ralf Jungmann

jungmann@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/jungmann

In Zellen geht es häufig zu wie auf Großbaustellen, wenn hunderte von Molekülen mit unterschiedlichen Funktionen zusammenwirken. Die einzelnen zellulären Akteure und ihre vielschichtigen Interaktionen lassen sich mit Hilfe fluoreszierender Farbstoffe in hoch auflösenden Mikroskopen sichtbar machen - wenn auch bislang immer nur einige wenige zur selben Zeit. Damit werden einzelne Aspekte hochkomplexer Szenen abgebildet, die zwar wertvolle Einsichten, aber noch keinen umfassenden Überblick liefern. Ein neues von Ralf Jungmann entwickeltes Verfahren soll hier nun für Abhilfe sorgen: die DNA-PAINT-Superauflösungsmethode. Sie erlaubt ihm und seiner Forschungsgruppe „Molekulare Bildgebung und Bionanotechnologie“ hunderte unterschiedlicher Moleküle gleichzeitig in einer experimentell fixierten Zelle mit bislang unerreichter räumlicher Auflösung nachzuweisen.

Wie herkömmliche Techniken auch, setzt das Verfahren auf fluoreszierende Farbstoffe als Marker für zelluläre Strukturen. Dabei werden das jeweils gesuchte Molekül und der Farbstoff an einen eigenen kurzen DNA-Strang gekoppelt. Diese Stränge sind wiederum komplementär und binden aneinander. Diese Interaktion bringt den Farbstoff zum Leuchten - und verrät so das Zielmolekül. Der große Vorteil der indirekten Bindung über die DNA-Stränge ist aber, dass sich die Wechselwirkung über deren programmierbare Sequenz regulieren lässt. Kurz gesagt: Über den genauen Aufbau der Stränge, also die Abfolge der DNA-Bausteine, können die Forscher beispielsweise deren Bindungsstärke kontrollieren:

Cells resemble large construction sites when hundreds of molecules with different functions interact. The individual cellular components and their complex interactions can be visualized by means of fluorescent dyes in high-resolution microscopy – though so far only a few at a time. Individual aspects of highly complex scenes can be made visible, but although they render valuable insights, they still do not provide a comprehensive overview. A new method developed by Ralf Jungmann shall help overcome this limitation: the DNA-PAINT super-resolution method. It allows him and his Research Group “Molecular Imaging and Bionanotechnology” to visualize hundreds of different molecules simultaneously in a fixed cell with unprecedented spatial resolution.

Like conventional techniques, the DNA-PAINT method uses fluorescent dyes as markers of cellular structures. Here the target molecule and the dye are coupled to short pieces of DNA. These complementary strands transiently bind to each other. This interaction causes the dye to fluoresce – thus revealing the target molecule. The great advantage of indirect binding of the DNA strands is that the interaction can be regulated via their DNA sequence, which is programmable. In short, by means of the exact construction of the strands, in other words the sequence of the DNA building blocks, researchers can regulate their binding affinity: If they are only weakly complementary, the strands quickly separate from each other and the signal disappears.

Um die gesuchten Zielmoleküle sichtbar zu machen, nutzen die Wissenschaftler hochsensitive Lasermikroskope.
In order to visualize the target molecules, researchers make use of highly sensitive laser microscopes.





Exchange-PAINT erlaubt superaufgelöste Fluoreszenzbilder mit hunderten virtuellen Farben. Exchange-PAINT allows super-resolved fluorescent images with hundreds of virtual colors.

Sind sie nur schwach komplementär, lösen sich die Stränge schnell wieder voneinander und das Signal verschwindet. Was sich wie ein Nachteil anhört, ist im biologischen Experiment von Nutzen. Denn so ist die Bühne frei für neue Farbstoffe, die andere zelluläre Moleküle nachweisen. Exchange-PAINT nennt Jungmann diesen Ansatz, wenn in mehreren Runden dutzende oder sogar hunderte verschiedener Moleküle angefärbt werden. Überinandergelegt ergeben diese Aufnahmen eine Art Gruppenfoto als Überblick über die vielschichtigen molekularen Interaktionen.

Die Einsatzmöglichkeiten der Methode sind fast unbegrenzt. Jungmann etwa möchte das Verfahren mit seiner Forschungsgruppe nutzen, um die Zusammensetzung und Funktion wichtiger Oberflächenmoleküle zu analysieren. Denkbar ist auch, krankhafte Veränderungen auf diesem Weg nachzuweisen oder den Erfolg von Therapien zu überprüfen. In diesem Bereich könnte eine weitere Neuerung aus Jungmanns Arbeit zum Tragen kommen: Der Biophysiker entwickelte mit Kollegen winzige dreidimensionale Käfige aus DNA, die sich selbst zusammensetzen, extrem stabil sind und beispielsweise medizinische Wirkstoffe transportieren könnten.

Schwerpunkt in seinem Labor sind aber neue Anwendungen der DNA-PAINT-Verfahren. Eine Art „Barcoding“ etwa könnte komplexe Moleküle in einem standardisierten Verfahren nachweisen. Schon jetzt ist der Ansatz viel weniger aufwändig als andere Mikroskopiermethoden in diesem Bereich - und sollte künftig nicht nur für spezialisierte Forschergruppen attraktiv sein.

What sounds like a disadvantage is useful in the biological experiment, since now the stage is free for new dyes that detect other cellular molecules. Jungmann calls this new method Exchange-PAINT, in which in several rounds, dozens or even hundreds of different molecules are tagged with fluorescent dyes. When the obtained images are overlaid, they render a kind of group portrait as an overview of the complex molecular interactions.

The possible applications of this method are almost unlimited. With his research group, Jungmann wants to apply this method to analyze the composition and function of important surface molecules. It is also conceivable to detect pathological changes by this means or to monitor the success of therapies. In this area, another innovation of Jungmann's research work might come into play: Together with his colleagues, the biophysicist has developed tiny, three-dimensional DNA cages, which are self-assembling, extremely stable and could serve to deliver drugs.

But the main focus in his lab is on new applications of the DNA-PAINT method. For example, a kind of “barcoding” could detect complex molecules in a standardized procedure. The approach already in use today is much cheaper and easier to use than other microscopy methods in this field – and shall in the future not only be an attractive tool for specialized research groups.

Dr. Ralf Jungmann

2005 – 2006 Diploma Thesis at University of California, Santa Barbara, California, USA
 2007 – 2010 PhD at Technische Universität München, Germany
 2011 – 2014 Postdoctoral researcher at the Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA
 Since 2014 Head of the Research Group “Molecular Imaging and Bionanotechnology” at the MPI of Biochemistry, Martinsried and at the Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany

Ralf Jungmann received an Emmy Noether grant from the German Science Foundation (DFG) in 2014.

Selected Publications

Jungmann R*, Avendaño MS*, Woehrstein JB*, Dai M, Shih WM and Yin P (2014). “Multiplexed Cellular 3D Super-Resolution Imaging with DNA-PAINT and Exchange-PAINT” *Nature Methods* 11, 313-318.
 Inuma R*, Ke Y*, Jungmann R*, Schlichthaerle T, Woehrstein JB and Yin P (2014). “Polyhedra Self-Assembled from DNA Tripods and Characterized with 3D DNA-PAINT” *Science* 344, 65-69.
 Derr ND*, Goodman BS*, Jungmann R, Leschziner AE, Shih WM, Reck-Peterson SL (2012). “Tug of War in Motor Protein Ensembles Revealed with a Programmable DNA Origami Scaffold” *Science* 338, 662-665.

Neuroinflammation und Mukosale Immunologie

Gefährliche Untermieter

Neuroinflammation and Mucosal Immunology

Dangerous Inhabitants

Dr. Gurumoorthy Krishnamoorthy



Dr. Gurumoorthy Krishnamoorthy

guru@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/krishnamoorthy

Bis zu 100 Billionen Mikroben leben im menschlichen Darm. Sie sind unverzichtbar für die Gesundheit. Veränderungen in ihrem Verhältnis zum Wirt wurden aber auch mit Krankheiten in Verbindung gebracht. Die Multiple Sklerose (MS) ist eines dieser Leiden, wie Gurumoorthy Krishnamoorthys Arbeiten zeigen. Mit seiner Forschungsgruppe "Neuroinflammation und Immunologie der Schleimhaut" spürt er den verantwortlichen Mikroben nach.

MS ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Alleine in Deutschland sind rund 120.000 Patienten von dem schweren Leiden betroffen, das Sehstörungen, Lähmungen und Gedächtnisprobleme verursachen kann. Die Erkrankung wird durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst, bei der die Körperabwehr die schützende Myelinhülle der Neuronen angreift. Fraglich ist aber, welche genetischen und umweltbedingten Faktoren im Einzelnen vorliegen und wie sie zusammenwirken müssen, um die fehlgeleitete Abwehrreaktion zu initiieren. Die Ergebnisse aus Krishnamoorthys Gruppe zeigen, dass normale Darmmikroben des Verdauungstraktes eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Multipler Sklerose spielen können.

Der Nachweis gelang mit Hilfe eines eigens entwickelten transgenen MS-Mausmodells. Bei intakter Darmflora treten bei diesen Tieren ohne äußere Einflüsse Entzündungsreaktionen im Gehirn auf, die denen einer Multiplen Sklerose beim Menschen ähneln. Tiere mit keimfreien Darm hingegen bleiben von den Schädigungen verschont, bis sie mit normalen Darmmikroben geimpft werden. In folgenden Experimenten am Mausmodell

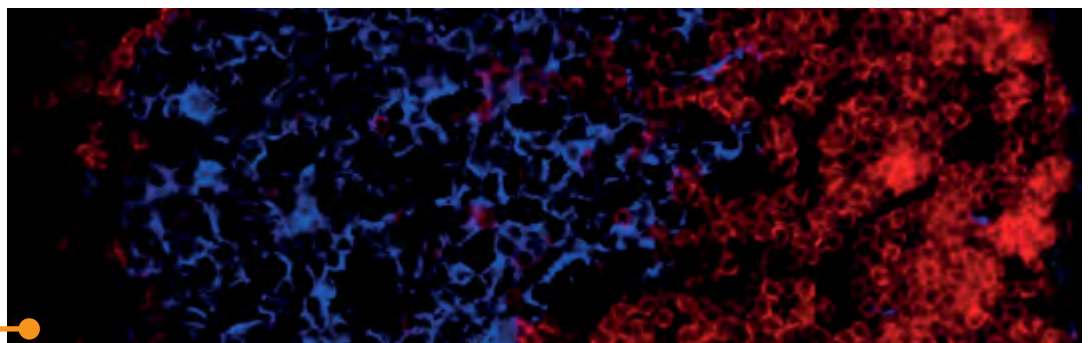
Up to 100 trillion microbes inhabit the human intestine. They are essential for health, but the disturbance of the microbiota-host relationship has been associated with various diseases. One such disease is Multiple Sclerosis (MS), as Gurumoorthy Krishnamoorthy has now shown. Together with his Research Group "Neuroinflammation and Mucosal Immunology," he is seeking to identify the microbes responsible for triggering MS.

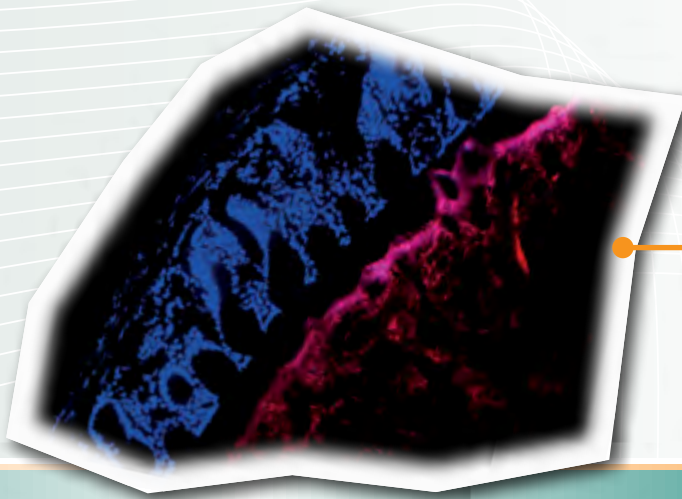
MS is the most common inflammatory disease of the central nervous system. In Germany alone, around 120,000 patients are affected by this serious condition that can cause vision problems, paralysis and memory loss. There is much evidence that the disease is caused by an autoimmune reaction in which the body's immune system attacks the myelin sheath protecting the neurons. Researchers are seeking to identify the specific genetic and environmental factors involved in the disease and how they act in concert to initiate the misdirected immune response. The results from Krishnamoorthy's group indicate that the normal intestinal microbes present in the digestive tract may also play an important role in the development of MS.

The proof for this hypothesis was obtained by means of a specially developed transgenic mouse model for MS. When the natural intestinal flora is intact in these animals, without exposure to any external influences, inflammatory responses occur in the brain which are similar to those of MS in humans. Mice lacking microbes in their gut remain healthy. When the scientists re-introduce normal intestinal microorganisms, the animals become ill showing neurological signs similar

Keimzone von B-Zellen (blau) innerhalb der B-Zell-Zone (rot) eines zervikalen Lymphknotens.

Germinal center B cells (blue) within the B cell zone (red) of the cervical lymph node.





Im Darm werden Bakterien (rot) durch eine dicke Schleimschicht von den Epithelzellen (blau) getrennt.

Intestinal microbes (red) are physically separated from the epithelial cells (blue) by a thick mucus layer.

konnte Krishnamoorthys Gruppe zudem einen weiteren wichtigen Auslöser identifizieren: die Zusammenarbeit von verschiedenen Zelltypen des Immunsystems. Bisher war bekannt, dass besonders aggressive T-Zellen die Myelinhülle der Neuronen attackieren. Dafür sind sie jedoch auf die Antikörper produzierenden B-Zellen angewiesen. Ohne die Interaktion der beiden Zelltypen können keine MS-artigen Krankheiten in den Tieren ausbrechen.

Beide Ergebnisse aus den Mausexperimenten unterstreichen einmal mehr, wie komplex dieses Leiden ist. Krishnamoorthys Gruppe wird sich nun zunächst darauf konzentrieren, sowohl die Übeltäter als auch die Wohltäter unter den Darmmikroben zu identifizieren. Mögliche Kandidaten gibt es bereits: Clostridien und Enterokokken etwa sind Bestandteile einer gesunden Darmflora, können aber beim Menschen T-Zellen dazu bringen, Autoimmunkrankheiten zu begünstigen oder zu verhindern.

MS ist nicht die erste Krankheit, die mit Mikroben im Darm in Verbindung gebracht wird. Allerdings gibt es bisher noch keine Beweise, dass sie auch beim Menschen auf einem Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der Darmflora oder auf der Ansiedlung von „Problemmikroben“ beruht. In Zusammenarbeit mit dem Klinikum Großhadern der LMU möchte Krishnamoorthy nun herausfinden, ob hier ein Zusammenhang besteht. Dafür wird die Darmflora von MS Patienten mit der von gesunden Probanden verglichen.

Gelingt der Nachweis, würde die Ernährung der Betroffenen ins Rampenlicht rücken und könnte neue therapeutische Ansatzpunkte liefern. Eines aber zeichnet sich jedoch jetzt schon ab: Es greift zu kurz, die MS auch weiterhin nur auf Störungen im Immunsystem zurückzuführen.

to MS. In further experiments using the mouse model, Krishnamoorthy's group identified another important factor: the co-operation between different cell types of the immune system. It was already known that particularly aggressive T cells attack the myelin sheath of neurons. However, the researchers showed that in order to do so, the T cells must interact with antibody-producing B cells. Without the interaction of the two cell types, the MS like disease cannot occur in these animals.

Both findings once again underscore the complexity of MS. Krishnamoorthy's group will initially focus on identifying the culprits and the good ones among the gut microbes. There are already several possible candidates: *Clostridia* or *Enterococci* for example, are components of a healthy intestinal flora, but in people, they can activate T cells in promoting or suppressing autoimmune disease.

Although, MS is not the first disease that has been associated with the microbes in the gut, there is so far no evidence of an imbalance in the composition of the intestinal flora or the colonization of "problem microbes" in human MS patients. In collaboration with the LMU Hospital Großhadern, Krishnamoorthy is seeking to determine whether this association is also found in humans. For this reason, he intends to compare the intestinal flora of MS patients and healthy subjects.

If this hypothesis proves true, the diet of people with MS may come into the spotlight of research and provide new therapeutic targets. There is already clear evidence that MS is not just a disorder of the immune system but a complex disease that has multiple causal factors.

Dr. Gurumoorthy Krishnamoorthy

2002 – 2007 PhD in Neuroimmunology, MPI of Neurobiology, Martinsried
 2007 – 2008 Postdoctoral Fellow, Department of Neuroimmunology, MPI of Neurobiology, Martinsried
 2008 – 2015 Project Leader, Department of Neuroimmunology, MPI of Neurobiology, Martinsried
 Since 2015 Head of the Research Group "Neuroinflammation and Mucosal Immunology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2009, Gurumoorthy Krishnamoorthy has received the Junior Research Award of the German Multiple Sclerosis Society (Sobek Prize). In 2015, he received a "Starting Grant" of the European Research Council (ERC).

Selected Publications

Mues M, Bartholomäus I, Thestrup T, Griesbeck O, Wekerle H, Kawakami N and Krishnamoorthy G (2013). "Real-time in vivo analysis of T cell activation in the central nervous system using a genetically encoded calcium indicator" *Nature Medicine* 19, 778-783.
 Berer K, Mues M, Koutroulos M, Al Rasbi Z, Boziki M, Johnner C, Wekerle H and Krishnamoorthy G (2011). "Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination" *Nature* 479, 538-541.
 Krishnamoorthy G, Saxena A, Mars LT, Domingues HS, Mentele R, Ben-Nun A, Lassmann H, Dornmair K, Kurschus FC, Liblau RS and Wekerle H (2009). "Myelin-specific T cells also recognize neuronal autoantigen in a transgenic mouse model of multiple sclerosis" *Nature Medicine* 15, 626-632.

Proteomics und Signaltransduktion

Wechselspiel der Proteine

Proteomics and Signal Transduction

The Interplay of Proteins

Prof. Dr. Matthias Mann



Prof. Dr. Matthias Mann

mmann@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/mann

Im Gegensatz zum Genom ist das Proteom (die Gesamtheit aller Proteine) eines Organismus nicht für alle Zellen gleich: Jeder Zelltyp hat seine spezifische Proteinausstattung. Aber auch das Protein-Inventar innerhalb einer Zelle ist variabel, denn sekundlich werden Proteine gebildet, verändert oder entsorgt. In der Forschungsabteilung „Proteomics und Signaltransduktion“ untersuchen Matthias Mann und sein Team dieses Wechselspiel der Proteine, ihre Dynamik und Reaktionspartner.

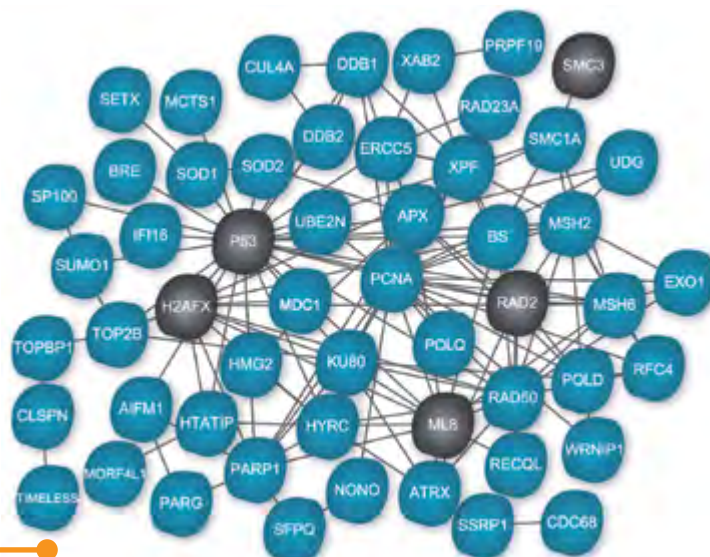
Welche Proteine produziert werden, hängt davon ab, welche Gene aktiv sind – wobei ein Gen verschiedene Proteine kodieren kann. Aber nicht alle Veränderungen des Proteoms sind auf Genebene sichtbar: Die zelluläre Signalübertragung (Signaltransduktion) läuft häufig über nachträgliche Veränderungen bereits vorhandener Proteine. Die Wissenschaftler um Mann sind Experten für die Analyse solcher reversiblen Modifikationen – eine der schwierigsten Herausforderungen der Proteomforschung. Die häufigsten Modifikationen sind die Phosphorylierung, die Acetylierung und die Glykosylierung, das bedeutet das Anhängen einer Phosphat-, Acetyl- oder Zuckergruppe. Die Forscher konnten nachweisen, dass diese Modifikationen praktisch alle Lebensbereiche der Zelle beeinflussen.

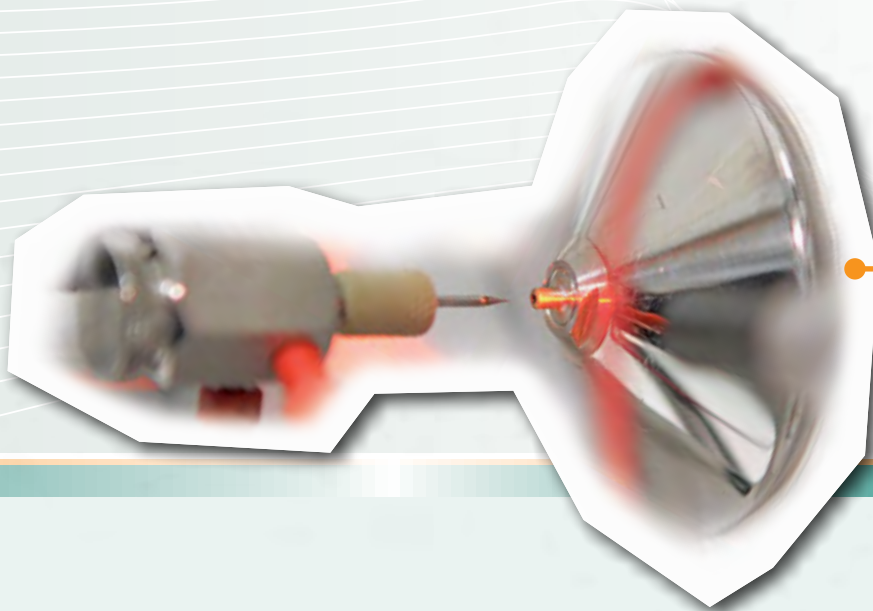
Unlike the genome, the proteome (the entirety of all proteins) of an organism is not the same for all cells – each cell type is equipped with specific proteins. But even the stock of proteins within a cell is variable, because proteins are generated, altered and disposed of every second. In the Research Department “Proteomics and Signal Transduction,” Matthias Mann and his team are investigating this interplay of proteins, their dynamics and reaction partners.

Which proteins are produced depends on which genes are active and in which way they are expressed. However, not all alterations of the proteome are visible on the genetic level: Cellular signal transduction frequently takes place via later modifications of already existing proteins. The scientists in Matthias Mann’s team are experts in the analysis of such reversible modifications – one of the most difficult challenges of proteome research. The most common modifications are phosphorylation, acetylation, and glycosylation that is the addition of a phosphate, acetyl or sugar group. The researchers were able to show that these modifications influence practically all areas of life of the cell.

Mit Hilfe einer neuen Methode identifizierten die Wissenschaftler zahlreiche Proteine, die durch das Andocken einer Acetylgruppe modifiziert werden. Dabei zeigte sich, dass viel mehr Proteine acetyliert werden als ursprünglich vermutet (neu identifizierte Proteine sind blau, bereits bekannte Proteine sind grau hinterlegt).

With the aid of a new method the scientists identified numerous proteins which were modified by introducing an acetyl group. It turned out that many more proteins were acetylated than originally suspected (newly identified proteins are colored in blue, already known proteins are colored in grey).





Vor der Messung im Massenspektrometer wird die Probe mit dem Elektrospray-Verfahren ionisiert.

Ionization of the sample with electrospray prior to the mass spectrometer measurement.

Inventur von Hefe- und menschlichen Zellen

Die Analyse des Proteoms zu einem bestimmten Zeitpunkt ist immer nur ein Schnappschuss. Um Licht in das Zusammenspiel der Proteine zu bringen, vergleicht Mann unterschiedliche Zellstadien mit der von ihm entwickelten SILAC Methode (Stable Isotope Labeling by Amino Acid in Cell Culture). Dabei werden Zellen mit markierten Aminosäuren „gefüttert“, die sie in ihre Proteine einbauen. Anschließend wird ihr Proteom mit dem „unmarkierten“ Zellen oder Zellbestandteile verglichen. SILAC kam auch bei der ersten vollständigen Aufklärung des Proteoms in einem Organismus überhaupt zum Einsatz: Die Forscher identifizierten über 4.000 verschiedene Proteine der Bäckerhefe und zeigten, wie sich ihr Protein-Set im Laufe des Lebenszyklus ändert. In menschlichen Krebszellen identifizierten sie mehr als 10.000 verschiedene Proteine, fast das gesamte Repertoire der aktiven Gene in diesen Zellen.

Die wichtigste Methode zur Identifikation von Proteinen ist die Massenspektrometrie. Ein Ziel der Forscher um Mann ist auch die Weiterentwicklung dieser anspruchsvollen Technologie, die Fortschritte in der Proteomforschung überhaupt erst möglich macht. Da nach massenspektrometrischen Analysen oft mehrere hunderttausend Signale bestimmten Molekülen zugeordnet werden müssen, ist die Datenanalyse eine Herausforderung für Bioinformatiker. Der neueste Meilenstein ist dabei MaxQuant: Die in der Abteilung entwickelte Software identifiziert Proteine weit schneller und genauer als bisherige Methoden – quasi ein Umstieg vom Mittelklasseauto zum Rennwagen, der die Proteomforschung entscheidend vorantreiben wird.

The Inventory of the Yeast and Human Cells

The analysis of the proteome at a specific point in time is always a mere snapshot. To elucidate the interplay of proteins, Mann compares different cell stages with the SILAC method (Stable Isotope Labeling by Amino Acid in Cell Culture) he developed. With this method, cells are “fed” with labeled amino acids, which they integrate into their proteins. Then their proteome is compared with that of “unlabeled” cells or cell components. SILAC was also used for the first-ever complete proteome analysis in an organism: The researchers identified over 4,000 different proteins of baker’s yeast and showed how its protein set changes in the course of the life cycle. In human cancer cells, they identified more than 10,000 different proteins, nearly the complete representation of all active genes in these cells.

The most important method for the identification of proteins is mass spectrometry. One of the goals of Mann’s research department is the further development of this sophisticated technology, which makes progress in proteome research possible in the first place. Since in mass spectrometry analyses several hundred thousand signals must often be assigned to specific molecules, the data analysis is a challenge for bioinformatics. The latest milestone is MaxQuant: This software developed in the department identifies proteins much faster and more accurately than previous methods. It can be compared to switching from a middle-class car to a race car – and it will speed up proteome research dramatically.

Prof. Dr. Matthias Mann

- 1988 PhD in Chemical Engineering, Yale University, USA
- 1992 – 1998 Group Leader “Proteins and Peptides” at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany
- 1998 – 2007 Director of the Center for Experimental Bioinformatics, University of Southern Denmark, Odense
- Since 2005 Director of the Department “Proteomics and Signal Transduction” at the MPI of Biochemistry, Martinsried
- Since 2007 Director of the Research Department “Proteomics” at the Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen, Denmark

Matthias Mann has received numerous awards for his research, including the Meyenburg Cancer Research Award (2001), the Anfinsen Award of the Protein Society (2005) and the Friedrich Wilhelm Joseph von Schelling Prize (2010). In 2012 he has been awarded the Leibniz Prize from the German Research Foundation, the Ernst Schering Prize and the Louis-Jeantet Prize for Medicine.

Selected Publications

- Geiger T, Cox J, Ostasiewicz P, Wisniewski JR and Mann M (2010). “Super-SILAC mix for quantitative proteomics of human tumor tissue” *Nat Methods* 7, 383-5.
- Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, Olsen JV and Mann M (2009). “Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions” *Science* 325, 834-840.
- de Godoy LM, Olsen JV, Cox J, Nielsen ML, Hubner NC, Fröhlich F, Walther TC and Mann M (2008). “Comprehensive mass-spectrometry-based proteome quantification of haploid versus diploid yeast” *Nature* 455, 1251-4.

Experimentelle Systemimmunologie

Lauschangriff auf das Immunsystem

Experimental Systems Immunology

Eavesdropping on the Immune System

Dr. Felix Meissner



Dr. Felix Meissner

meissner@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/meissner

Im Katastrophenfall müssen Polizei, Feuerwehr und Rettungsdienste kooperieren, um ihre Maßnahmen abzustimmen. Ähnlich eng verzahnt, laufen Immunreaktionen im Körper ab, wenn Infektionen mit maßgeschneiderten Abwehrreaktionen bekämpft werden müssen. Felix Meissner möchte mit seiner Forschungsgruppe „Experimentelle Systemimmunologie“ entschlüsseln, wie die Einsatztruppen des Immunsystems zusammenarbeiten - indem er ihre Kommunikation bis ins molekulare Detail aufklärt.

Ein erster großer Lauschangriff gelang ihm in einer vorangegangenen Arbeit: Meissner und seine Kollegen konzentrierten sich dabei auf Makrophagen, die auch Fresszellen genannt werden, weil sie Erreger aufnehmen und verdauen können. Sie bilden zusammen mit dendritischen Zellen die erste Verteidigungslinie des Immunsystems und bestimmen maßgeblich den weiteren Ablauf der Abwehrreaktion. Von ihnen hängt ab, ob und welche weiteren Akteure auf den Plan gerufen werden.

Bei Bedarf können Makrophagen eine Vielzahl anderer Immunzellen mit Hilfe unterschiedlicher Botenstoffe anlocken und instruieren, Bedrohungen auszuschalten oder Heilungsprozesse einzuleiten. Einige dieser Moleküle sind in ihrer Wirkungsweise bereits erforscht. Bestimmte Cytokine etwa übertragen biologische Nachrichten zwischen mitunter weit entfernten zellulären Sendern und Empfängern. Derartige auf ausgewählte Botenstoffe fokussierte Ansätze liefern wichtige Einsichten in die Körperabwehr - und greifen trotzdem zu kurz. Sie repräsentieren nur

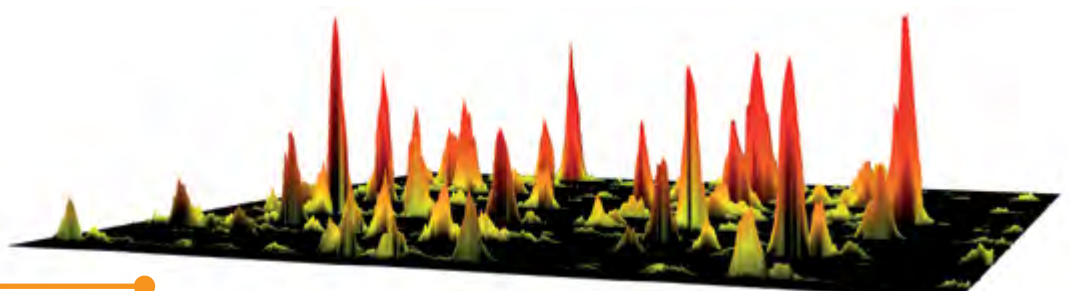
When disaster strikes, the police, fire department and rescue services must work together to coordinate their actions. In the same way, immune reactions in the body must be closely coordinated to enable a targeted defense against infections. Felix Meissner and his Research Group “Experimental Systems Immunology” are seeking to find out how the defense forces of the immune system work together and communicate at the molecular level.

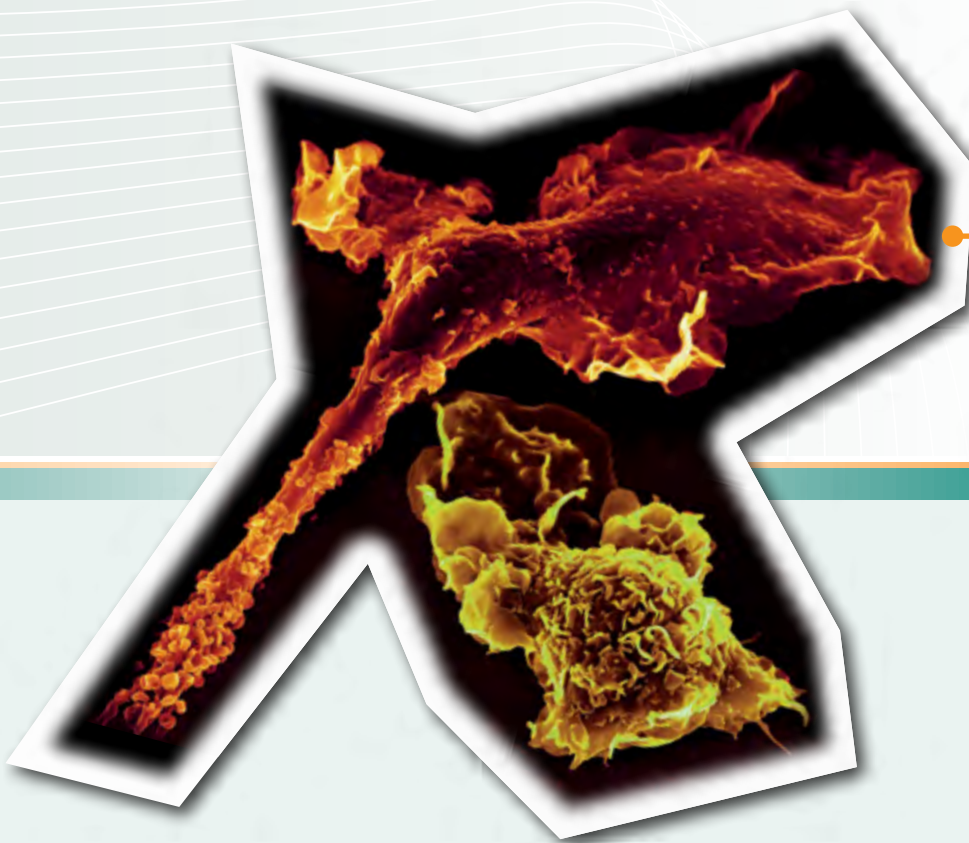
In a previous study, Meissner and his colleagues succeeded in implementing a first major eavesdropping operation. The objects of their surveillance were macrophages - literally “big eaters” in Greek because they can engulf and devour pathogens. Together with dendritic cells, macrophages form the first line of defense of the immune system and significantly determine the further course of the immune response. They regulate whether and which other players are called into action.

Macrophages can attract a variety of other immune cells by secreting different messenger proteins and instructing them to fight off threats or to initiate healing processes. The modes of action of some of these molecules have already been studied. For example, certain cytokines transmit biological messages between sometimes very distant cellular transmitters and receivers. Research approaches which focus on selected messenger proteins provide important insights into the body’s defense mechanisms - but nonetheless are not comprehensive enough. They represent only a few voices in the cacophony

Zelluläre Botenstoffe beziehungsweise deren Fragmente werden chromatographisch aufgetrennt und massenspektrometrisch analysiert. Die Abbildung zeigt die detektierten Massen und ihre Intensitäten während der Auftrennung.

Cellular messengers or their fragments are separated chromatographically and analysed by mass spectrometry. The figure illustrates the detected masses and their intensities during separation.





Kommunizierende Immunzellen

Communicating immune cells

einige wenige Stimmen in einem vielschichtigen Gewirr aus Botschaften, die von verschiedenen Zellen ausgesandt und empfangen werden.

Die Massenspektrometrie erlaubt, hunderte oder gar tausende unterschiedliche Proteine in einem Gemisch aus Molekülen zu identifizieren. Meissner und sein Team konnten so erstmals die Gesamtheit der von Immunzellen ausgesandten Botenstoffe analysieren. Neben den genauen Mengen von hunderten von Proteinen mit Kommunikationsfunktionen konnte Meissner neue Immunsignale entdecken, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Er und sein Team werden sich auch künftig auf die erste Verteidigungslinie des Immunsystems konzentrieren, denn noch sind viele Fragen offen. Unklar ist etwa, wie Mikroben als Freund oder Feind einstuft oder wie Entzündungsreaktionen abgeschaltet werden können.

Antworten auf diese Fragen könnten der Infektionsforschung Anhaltspunkte für neue Therapien bieten. Doch auch andere medizinische Bereiche würden von diesen Erkenntnissen profitieren: Kommunizierende Immunzellen spielen bei allen Entzündungsreaktionen im Körper eine Rolle, also beispielsweise auch bei Rheuma, Arterienverkalkung, Diabetes, Neurodegeneration und vielen anderen Erkrankungen.

of messages that are sent and received from different cells.

Mass spectrometry enables the identification of hundreds or even thousands of different proteins in a mixture of molecules. Thus, for the first time, Meissner and his team were able to analyze the entirety of the messenger proteins secreted by the immune cells. In addition to the exact quantities of hundreds of proteins with communication functions, they identified novel immune signals that transmit messages between cells. In their future research, he and his team will continue to focus on the first line of defense of the immune system, as many questions are still open. For example, it remains unclear how microbes are classified as friend or enemy and how inflammatory reactions can be inactivated.

Answers to these questions could provide infection researchers with starting points for new therapy approaches. Other medical areas would also benefit from these findings: Communicating immune cells play a role in all inflammatory responses in the body – for instance in rheumatism, atherosclerosis, diabetes, neurodegeneration and many other diseases.

Dr. Felix Meissner

- 2008 PhD in Immunology with Arturo Zychlinsky, MPI of Infection Biology, Berlin, Germany
- 2009 Postdoctoral fellow at the MPI of Infection Biology, Berlin, Germany
- 2010 Postdoctoral fellow with Matthias Mann at the MPI of Biochemistry, Martinsried
- 2015 Head of the Research Group "Experimental Systems Immunology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

- Meissner F, Scheltema RA, Mollenkopf HJ and Mann M (2013). "Direct proteomic quantification of the secretome of activated immune cells" *Science* 340, 475-8.
- Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J and Zychlinsky A (2010). "Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease" *Blood* 116, 1570-3.
- Meissner F, Molawi K and Zychlinsky A (2008). "Superoxide dismutase 1 regulates Caspase-1 and endotoxic shock" *Nat Immunol.* 9, 866-72.



Chromatin-Biologie

Wie Zellen ihre Identität vererben

Chromatin Biology

How Cells Remember their Fate

Dr. Jürg Müller



Dr. Jürg Müller

muellerj@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/mueller

Auf genetischer Ebene sind die Zellen von Tieren und Pflanzen wahre Alleskönner, da jede Zelle jeweils eine vollständige Kopie des genetischen Materials des Organismus' enthält. Davon wird aber – je nach Zelltyp und Entwicklungsstand – nur ein geringer Teil genutzt. Jürg Müller möchte in seiner Forschungsgruppe „Chromatin-Biologie“ entschlüsseln, wie Entscheidungen über das Schicksal einzelner Zellen getroffen und dann auf molekularer Ebene über viele Zellteilungen hinweg erinnert und umgesetzt werden. Regulationsfaktoren zur Steuerung der genetischen Aktivität spielen hier eine zentrale Rolle.

Schwerpunkt von Müllers Team sind die konservierten Proteine der Polycomb- und Trithorax-Gruppe. Diese Proteine kontrollieren viele Gene in der Embryonalentwicklung, die nur zu bestimmten Zeiten und in bestimmten Zellen aktiv sein dürfen. So regulieren die Proteine der Polycomb- und Trithorax-Gruppe unter anderem die Aktivität von Hox-Genen. Diese wirken selbst als Regulatoren des embryonalen Bauplans, indem sie die Entwicklung von Armen, Beinen und Rumpf steuern.

Gene inaktiv zu halten, das ist die Aufgabe der Polycomb-Proteine. Sie modifizieren das im Zellkern eng verpackte genetische Material Chro-

At the genetic level, cells of animals and plants are veritable all-rounders, because each cell contains a complete copy of the organism's DNA. However – depending on the cell type and the developmental status – only a small amount of the DNA is used to produce proteins. The Research Group “Chromatin Biology” of Jürg Müller studies how cell fate decisions, once they have been established, are maintained and propagated to ensure that daughter cells indeed differentiate into the appropriate cell type. Regulatory proteins that control gene activity play a key role in this process.

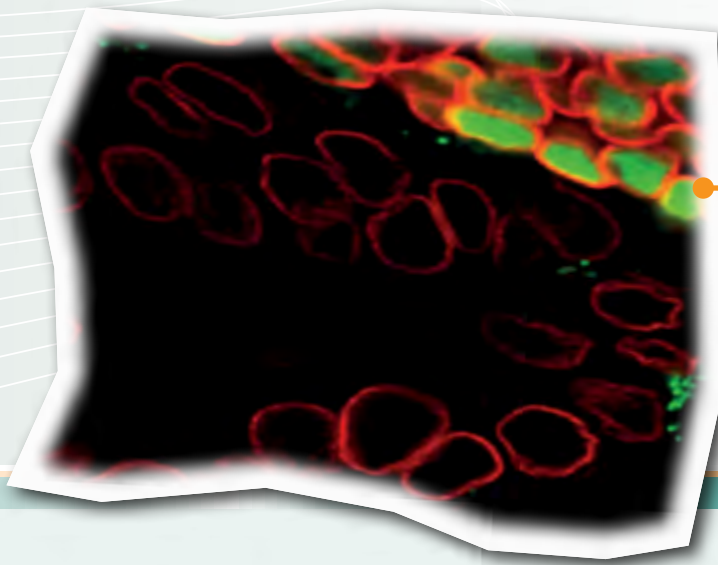
Müller's research team studies Polycomb and Trithorax group proteins, two sets of regulatory proteins that are highly conserved in both animals and plants. These proteins control many processes during development by making sure that genes which themselves regulate cell fate decisions are only active at the right time and in cells where they should. Among the genes controlled by the Polycomb and Trithorax group proteins are for example Hox genes. They are responsible for determining the overall layout of the body plan.

The task of the Polycomb group proteins is to silence genes. They do this by modifying

Ein Komplex von Polycomb-Proteinen, der das Chromatin modifiziert, wurde aus *Drosophila*-Embryonen isoliert. Die angefärbten Proteinbanden sind die einzelnen Untereinheiten des Komplexes.

A Polycomb protein complex that modifies chromatin was purified from *Drosophila* embryos. The stained protein bands represent the different subunits of the complex.





Zellen, denen das Polycomb-Protein Ph fehlt (erkennbar am Fehlen des grünen Markerproteins) haben eine drastisch veränderte Zellmorphologie und sind größer im Vergleich zu normalen Zellen (erkennbar am Vorhandensein des grünen Markerproteins). Zellen ohne Ph-Protein bilden Tumore in *Drosophila*.

Cells that lack the Polycomb protein Ph (marked by the absence of green fluorescent protein) have severely altered cell morphology and are larger compared to normal cells (marked by the presence of green fluorescent protein). Cells without Ph protein form tumors in *Drosophila*.

matin so, dass Gene für die Maschinerie der Proteinproduktion unzugänglich und damit de facto stillgelegt sind. Proteine der Trithorax-Gruppe dagegen aktivieren Gene, indem sie sich an deren Promotorsequenz heften. Diese Gene können dann abgelesen und in ein neu hergestelltes Protein umgesetzt werden. Gemeinsam sorgen diese molekularen Gegenspieler für die zeitliche und räumliche Kontrolle der Genaktivität, oft über viele Zellteilungen hinweg. Ein Gen kann in einer Zelle stillgelegt, in der Nachbarzelle jedoch aktiv sein. In beiden Fällen werden die benachbarten Tochterzellen in den nachfolgenden Generationen den entsprechenden „aus“- beziehungsweise „an“-Zustand fehlerfrei beibehalten.

Wie dies auf molekularer Ebene geschieht, ist allerdings noch nicht bekannt. Müllers Forschungsgruppe hat herausgefunden, wie Polycomb- und Trithorax-Proteine das Chromatin modifizieren. Nach wie vor ist jedoch unklar, wie dadurch die Gene stillgelegt oder eben aktiviert werden. Müller möchte zudem untersuchen, wie das modifizierte Chromatin durch die Zellteilung hindurch an die Tochterzellen weitergegeben wird.

Das bevorzugte Untersuchungsobjekt der Forschungsgruppe Müller ist die Taufliege *Drosophila melanogaster*, in der die Polycomb-Proteine vor mehr als 30 Jahren entdeckt wurden. Die mit genetischen, biophysikalischen und biochemischen Methoden in *Drosophila* erzielten Erkenntnisse über diese Proteine reichen aber sehr viel weiter. Denn Fehler im Polycomb- und Trithorax-System sind verantwortlich für Krebserkrankungen beim Menschen – während Pflanzen ohne diese wichtigen Regulationsfaktoren nicht wissen, wann es Zeit ist zu blühen.

chromatin, the closely packed genetic material in the cell nucleus, so that genes are inaccessible for the machinery of protein production – and are thus de facto silenced. Proteins of the Trithorax group do the opposite; they make sure that the same genes are active in cells where they should be active, so that the protein encoded by these genes is produced. Together, these molecular antagonists maintain the appropriate expression state of developmental regulator genes in the right cells and at the right time. A gene may thus be silenced in one cell but be kept active in the neighboring cell. In both cases, the daughter cells then need to reliably maintain the silenced and active state, respectively.

How this happens at the molecular level is only poorly understood. Müller's group discovered how the different Polycomb and Trithorax group proteins modify chromatin. But it is still unknown how these modifications then cause genes to be inactive and active, respectively. Müller also wants to investigate how the modified chromatin is maintained and propagated through cell division to the daughter cells.

The model organism used by Müller and his team is the fruit fly *Drosophila melanogaster*, where Polycomb proteins were discovered more than 30 years ago. The insight gained from genetic, biophysical and biochemical experiments in the fly are important not only for understanding fly development but also for understanding human health and disease. In humans, errors in the Polycomb and Trithorax system are responsible for the progression of cancer and other diseases, whereas plants with defects in Polycomb do not know when it is time to flower.

Dr. Jürg Müller

1991 PhD in Zoology at the University of Zürich, Switzerland
 1992 – 1996 Postdoctoral training at the MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK
 1996 – 2001 Group Leader at the MPI for Developmental Biology, Tübingen, Germany
 2001 – 2010 Group Leader at EMBL, Heidelberg, Germany
 Since 2010 Head of the Research Group "Chromatin Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Pengelly AR, Copur O, Jäckle H, Herzig A and Müller J (2013). "A histone mutant reproduces the phenotype caused by loss of histone modifying factor Polycomb" *Science* 339, 698-699.
 Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, Ly-Hartig N, McGinty RK, Fratterman S, Wilm M, Muir TW and Müller J (2010). "Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB" *Nature* 465, 243-247.
 Gambetta MC, Oktaba K and Müller J (2009). "Essential role of the glycosyl-transferase Sxc/Ogt in Polycomb repression" *Science* 325, 93-96.

Translationale Medizin

Fibronectin – ein Molekül zwischen den Zellen

Translational Medicine

Fibronectin – a Molecule between the Cells

Prof. Dr. Inaam Nakchbandi



Prof. Dr. Inaam Nakchbandi

nakchban@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/nakchbandi

Damit Gewebe und Organe des Körpers ihre Form bewahren und am richtigen Platz bleiben, werden sie von Bindegewebe umgeben. Dies verleiht Struktur und dient unter anderem als Schutzhülle. Ein wichtiger Baustein des Bindegewebes ist das Strukturprotein Fibronectin. Es ist ein Bestandteil der extrazellulären Matrix – also der Elemente eines Gewebes, die sich außerhalb der Zellen befinden. Aber Fibronectin ist mehr als bloßer Kitt, sondern erfüllt zwischen den Zellen vielfältige Aufgaben: es ist beteiligt am Wachstum von Embryos, hilft Wunden zu heilen und spielt eine wichtige Rolle, wenn Zellen wandern oder sich anheften. Inaam Nakchbandi und ihr Team untersuchen die Funktionen von Fibronectin in verschiedenen Geweben und welche Rolle es bei Erkrankungen wie Krebs, Osteoporose oder Leberfibrose spielt.

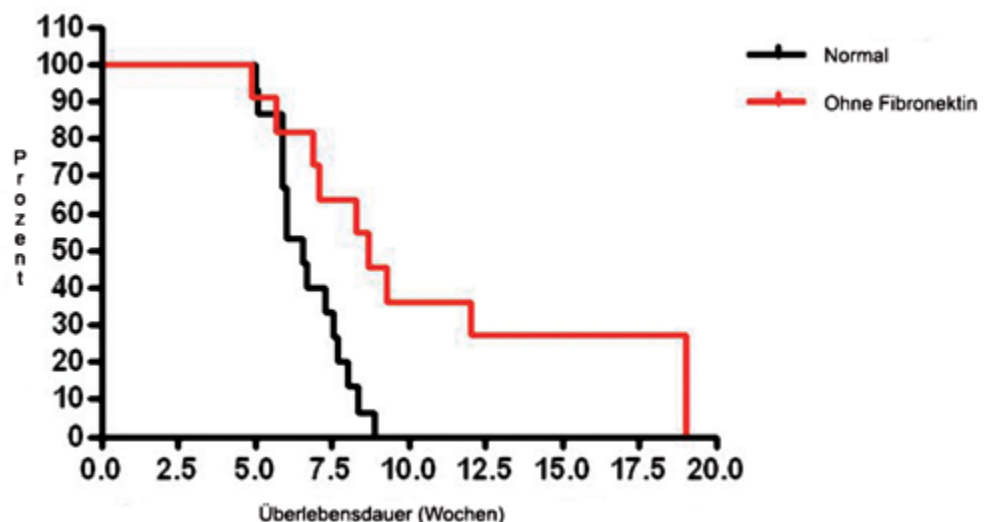
Dabei handelt es sich um einen Umbauvorgang in der Leber, der zu einem starken Anstieg von Bindegewebe beziehungsweise Narbengewebe und im schlimmsten Fall zu Leberversagen führt. Bisher konnten Wissenschaftler nur annehmen, dass eine Verminderung von Fibronectin diesen Prozess abmildert. Um dieser Hypothese nachzugehen, verwendete Nakchbandis Forschungsgruppe „Translationale Medizin“ ein kleines Peptidmolekül, welches die Bildung von Fibronectin ab-

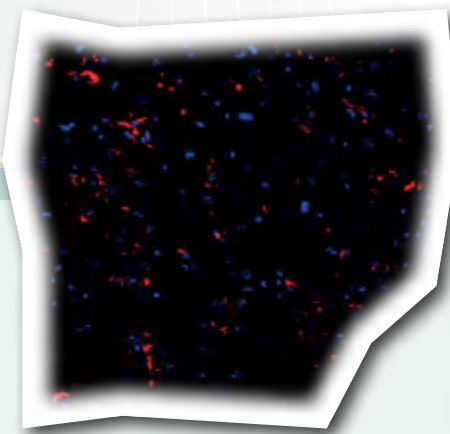
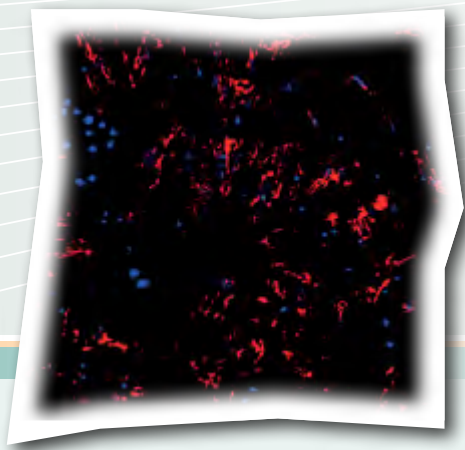
For tissue and organs to maintain right position and proper form, the cells must be held together by connective tissue. It gives structure and serves as a protective cover. One important component of the connective tissue is fibronectin, a large structural protein of the so-called extracellular matrix, which basically comprises all tissue components that lie outside of the cell. But fibronectin is more than just an adhesive: it fulfills versatile tasks between the cells and plays for instance a significant role in embryogenesis, wound healing, cell migration and cell adhesion. Inaam Nakchbandi and her team are studying the functions of fibronectin in different tissues and its role in diseases like cancer, osteoporosis and liver fibrosis.

This describes a remodeling process of the liver, leading to a severe increase of connective or scar tissue, and in the worst case, to acute liver failure. So far, scientists could only hypothesize, that a reduction of fibronectin would attenuate these symptoms. To address this question, Nakchbandi's Research Group "Translational Medicine" administered a small peptide molecule, which was able to inhibit the accumulation of fibronectin. In the subsequent analyses the researchers observed a decrease of fibrotic tissue formation.

Ohne Fibronectin sind das Tumorzellwachstum und die Bildung von Blutgefäßen, die Tumore mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen, verlangsamt. Daher ist die Lebenserwartung nach Zugabe von Tumorzellen in Abwesenheit von Fibronectin (rote Linie) erhöht.

Without Fibronectin both tumor growth and the formation of blood vessels – which supply the tumor with nutrients and oxygen – are decreased. Therefore the life span after tumor cell injection is increased in the absence of fibronectin (red line).





Häufen Zellen (Kerne in blau) Fibronektin an (rot, Bild links), kann das unter anderem bei der Krankheit Leberfibrose eine Rolle spielen. Ein kleines Peptid kann die Bildung von Fibronektinfibrillen verhindern (Bild rechts). In der Folge können die Forscher eine verbesserte Leberfunktion feststellen.

When cells (nuclei in blue) accumulate fibronectin (red, left panel), this may have major implications for diseases like liver fibrosis. A small peptide is able to prevent fibronectin assembly (right panel). In the subsequent analyses the researchers observe improved liver function.

lagerungen unterbindet. In der Folge konnten die Forscher beobachten, dass sich tatsächlich weniger fibrotisches Gewebe bildete.

Auch in der Krebsforschung konnte Nakchbandi's Forschungsgruppe Ergebnisse beisteuern, um die Rolle von Fibronektin zu erforschen und aufzuklären. Denn laut den Wissenschaftlern hilft Fibronektin den Tumoren, sich im Körper auszubreiten, da es an der Entstehung von neuen Blutgefäßen beteiligt ist. Diese versorgen die Krebszellen zum einen mit zusätzlichen Nährstoffen und ermöglichen ihnen darüber hinaus den Zugang zum Blutkreislauf – quasi der Autobahn des menschlichen Körpers. Die Wissenschaftler wiesen nach, dass weniger Fibronektin im Blut auch zu weniger Fibronektin im Krebsgewebe führte und die Tumoren langsamer wuchsen. Wie angenommen verringerte sich die Bildung neuer Blutgefäße durch geringere Mengen Fibronektin. Zudem zeigten Krebspatienten mit wenig Fibronektin eine wesentlich bessere Prognose. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise in Zukunft helfen, neue Therapieansätze zu entwickeln.

By elucidating the role of fibronectin, Nakchbandi's group could also gain new insights into the mechanisms of cancer. According to the scientists, fibronectin is an important factor with regards to tumor dissemination, since it is implicated in the formation of new blood vessels. These are not only essential for the supply of the tumor with nutrients but also enable tumor cells to enter blood circulation – quasi the highway of the human body. The scientists could prove that low fibronectin concentrations in the blood of cancer patients were associated with reduced concentrations in the respective tumors, which consequently were growing more slowly. As hypothesized, the formation of new blood vessels was impaired by the low levels of fibronectin. Moreover, cancer patients with little fibronectin showed a much better prognosis. These results could potentially be helpful for the development of new therapeutic directions in the future.

Die Forschungsgruppe „Translationale Medizin“ von Inaam Nakchbandi ist ein Tandemprojekt der Max-Planck-Gesellschaft und der Universität Heidelberg. Kooperationspartner innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft ist die Abteilung „Molekulare Medizin“ des MPI für Biochemie. Ziel der Kooperation ist es, patientenorientierte klinische Forschung und Grundlagenforschung zu kombinieren.

The Research Group “Translational Medicine” of Inaam Nakchbandi is a tandem project of the Max Planck Society and the University of Heidelberg. The cooperation partner within the Max Planck Society is the Research Department of “Molecular Medicine” at the MPI of Biochemistry. The aim of the cooperation is to combine patient-oriented clinical and basic research.

Prof. Dr. Inaam Nakchbandi

1991 MD at the University of Damascus, Syria
 1993 – 1996 Residency in Internal Medicine, Abington Memorial Hospital, USA
 1996 Fellowship, then associate research scientist at the Yale University School of Medicine, New Haven, USA
 2000 – 2004 Physician at the University of Heidelberg, Germany
 2003 Habilitation in Internal Medicine, University of Heidelberg, Germany
 2004 Staff Scientist at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2005 Head of the Research Group “Translational Medicine” at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2010 apl. Professorship, University of Heidelberg, Germany

Selected Publications

Altrock E, Sens C, Kawelke N, Vasel M, Dooley S and Nakchbandi IA (2014). “Inhibition of fibronectin deposition improves experimental liver fibrosis” *J Hepatol* 62, 625-33.
 von Au A, Vasel M, Kraft S, Hackl N, Sens C, Marx A, Stroebel P, Hannelotter J, Todenhöfer T, Stenzl A, Schott S, Sinn HP, Wetterwald A, Bermejo JL, Cecchini MG and Nakchbandi IA (2013). “Circulating fibronectin controls tumor growth” *Neoplasia* 15, 925-38.
 Kawelke N, Vasel M, Sens C, von Au A, Dooley S and Nakchbandi IA (2011). “Fibronectin protects from excessive liver fibrosis by modulating the availability of and responsiveness of stellate cells to active TGF-β” *PLoS One* 6, e28181.

DNA-Replikation und Genomintegrität

Der perfekten Kopie auf der Spur

DNA Replication and Genome Integrity

Uncovering how Perfect Copies are Made

Dr. Boris Pfander



Dr. Boris Pfander

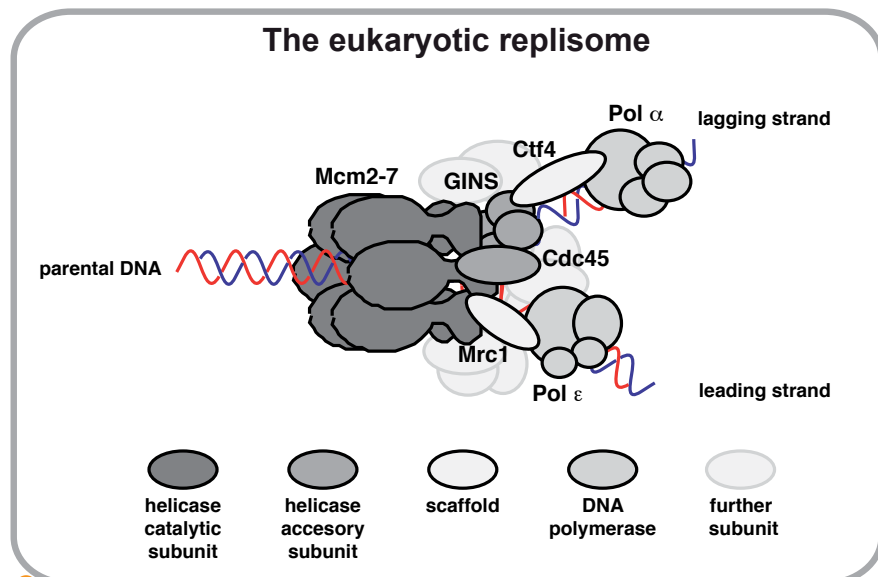
bpfander@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/pfander

Originalität war nicht gefragt, wenn Mönche in mittelalterlichen Schreibstuben theologische Werke kopierten: Buchstabe für Buchstabe mussten sie ohne Fehler übertragen, um die heiligen Schriften nicht zu verfälschen. Vor einer ähnlichen Herausforderung steht die molekulare Maschinerie im Zellkern. Denn vor jeder Zellteilung muss das Erbmolekül DNA Baustein für Baustein verdoppelt werden, um so zwei identische Kopien für die Mutter- und Tochterzelle zu erhalten. Fehler bei der Replikation verändern die Sequenz der DNA und können zu Krebs und anderen schweren Erkrankungen führen.

Erschwerend kommt hinzu, dass die DNA-Replikation von einer Vielzahl von Startpunkten aus beginnt. Auf bislang unbekannte Weise werden die bis zu 1.000 Replikationsursprünge in genau festgelegter zeitlicher Reihenfolge aktiviert. Was in der mittelalterlichen Schreibstube unmöglich wäre – mit mehreren hundert Mönchen über ein und dasselbe Buch gebeugt – gelingt der Zelle mit hoher Präzision. Dafür aber unterliegt die DNA-Replikation einer strengen Regulation. Boris Pfander möchte mit seiner Forschungsgruppe „DNA-Replikation und Genomintegrität“ herausfinden, wie die einzelnen Aspekte der Replikation

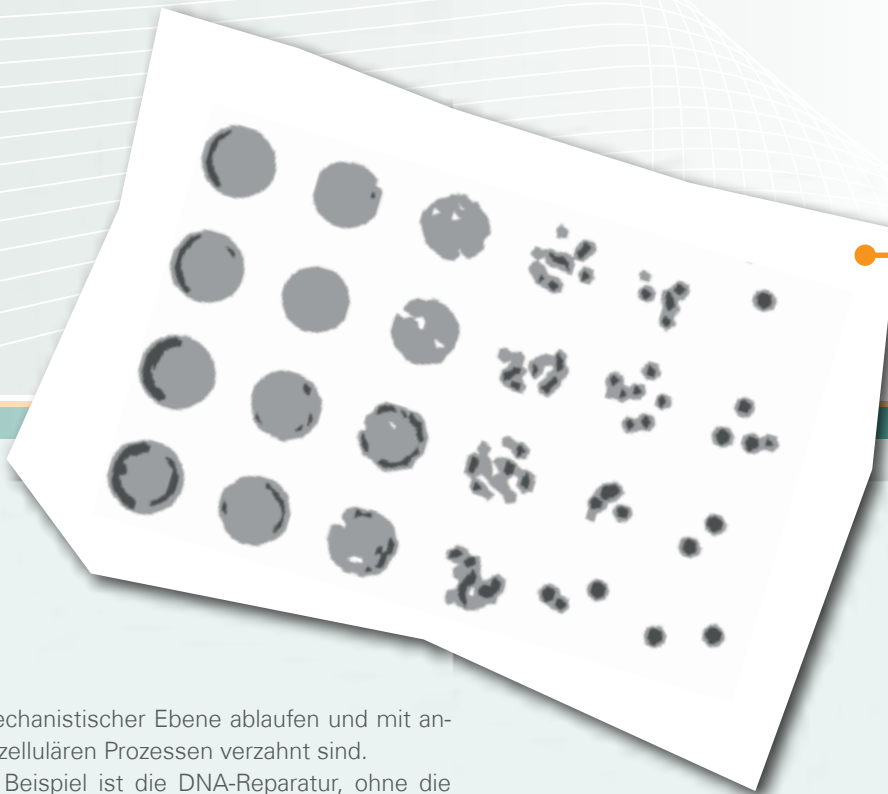
Originality was not what medieval monks were aiming for when they labored to copy religious manuscripts in their scriptoria. To avoid falsifying the sacred scriptures, they had to copy letter-by-letter without making any errors. The molecular machinery in the cell nucleus faces a similar challenge. Prior to each cell division, the DNA molecule has to be duplicated base-by-base in order to obtain two identical copies for the mother and daughter cell. Replication errors can alter the sequence of the DNA and lead to cancer or other serious diseases.

A further complication is that the DNA replication begins from a variety of starting points. In a manner not yet understood, up to 1,000 DNA replication origin sites are activated in a precisely orchestrated sequence. What would have been impossible in the medieval scriptorium – several hundred monks bowed over one and the same book – the cell accomplishes with high precision. Therefore DNA replication is subject to strict regulation. Boris Pfander and his Research Group “DNA Replication and Genome Integrity” would like to find out how particular aspects of replication take place at a mechanistic level and are linked to other cellular processes.



Das Replisom – die molekulare Maschinerie der DNA-Replikation.

The replisome – the molecular machinery of DNA replication.



Wachstumstest – ein klassisches Experiment der Hefegenetik – angewandt auf moderne Fragestellungen.

Growth assays – a classical yeast genetic experiment – which can be used to solve recent problems.

auf mechanistischer Ebene ablaufen und mit anderen zellulären Prozessen verzahnt sind.

Ein Beispiel ist die DNA-Reparatur, ohne die eine fehlerlose Replikation nicht möglich wäre. Denn Schäden im Erbmolekül können sich als gefährliche „Stolpersteine“ für die Replikation erweisen. Defekte in einem DNA-Strang, die unter anderem durch die UV-Strahlung im Sonnenlicht hervorgerufen werden, führen bei der Verdopplung des Erbmoleküls nicht selten zum Einbau eines falschen Bausteins. Die Zelle will diesem und anderen Fehlern vorbeugen: Sogenannte „Checkpoint“-Mechanismen können Schäden an der DNA schnell erkennen und die Replikation stoppen. Pfanders besonderes Augenmerk gilt hier dem Protein Dpb11, das gleich zwei wichtige Funktionen erfüllt: Dpb11 interagiert mit Checkpoint-Proteinen. Das Molekül ist aber auch von zentraler Bedeutung für den Start der DNA-Verdopplung von vielen Replikationsursprüngen aus. Genetische, biochemische, genomische und proteomische Untersuchungen an der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* sollen nun zeigen, wie ein Komplex aus Dpb11 und anderen Proteinen den Startschuss zur Bildung des Replisoms gibt, der molekulare Replikationsmaschinerie. Auch wenn viele mechanistische Details noch unklar sind: Dpb11 ist das molekulare Bindeglied zwischen dem Start der Replikation und den Checkpoint-Mechanismen und könnte so das Zusammenspiel dieser Prozesse entschlüsseln helfen.

One example is DNA repair, without which error-free replication would not be possible, since lesions in the DNA may prove to be dangerous “stumbling blocks” for replication. Defects in one DNA strand, for instance caused by UV radiation from sunlight, often lead to the assembly of the wrong building block when the DNA is doubled. The cell seeks to prevent this and other errors: So-called checkpoint mechanisms can quickly identify damage to the DNA and stop replication. Here, Pfander is particularly interested in the protein Dpb11 which fulfills two important functions at the same time: Dpb11 interacts with checkpoint proteins. Moreover, the molecule is also crucial for starting DNA replication from many replication origin sites. Genetic, biochemical, genomic and proteomic studies of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* will be used to show how a complex of Dpb11 and other proteins gives the “starting shot” to initiate the formation of the replisome, the molecular replication machinery. Although many mechanistic details are still unclear, Dpb11 is the molecular link between the initiation of replication and the checkpoint mechanisms and thus may aid in deciphering the interaction of these processes.

Dr. Boris Pfander

2001 – 2005 PhD work with Stefan Jentsch, MPI of Biochemistry, Martinsried
 2005 PhD in Biology, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Germany
 2006 – 2010 Postdoctoral Fellow with John Diffley at the London Research Institute, CRUK, South Mimms, UK
 Since 2010 Head of the Research Group “DNA Replication and Genome Integrity” (Otto-Hahn-Nachwuchsgruppe) at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Gritenaite D, Princz LN, Szakal B, Bantele SCS, Wendeler L, Schilbach S, Habermann BH, Lisby M, Branzei D and Pfander B (2014). “A cell cycle-regulated Slx4-Dpb11 signalling complex controls the resolution of DNA repair intermediates linked to stalled replication” *Genes & Development* 28, 1604-1619.
 Pfander B and Diffley JFX (2011). “Dpb11 coordinates Mec1 kinase activation with cell cycle-regulated Rad9 recruitment” *EMBO J* 30, 4897-907.
 Pfander B, Moldovan GL, Sacher M, Hoegge C, Jentsch S (2005). “SUMO-modified PCNA recruits Srs2 to prevent recombination during S phase” *Nature* 436, 428-433.

Angeborene Immunität

Viren im Visier

Innate Immunity

Guarding against Virus Infections

Dr. Andreas Pichlmair



Dr. Andreas Pichlmair

apichl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/pichlmair

Dank Augenscanner, Stimmerkennung, Fingerabdruck und anderer Sicherheitstechnik lassen sich Gebäude vor unerwünschten Gästen schützen. Der menschliche Körper setzt dagegen auf molekulare Mechanismen, um Eindringlingen den Zutritt zu verwehren. Viren sind besonders gefürchtet, weil sie sich in Zellen einnisten und den Stoffwechsel des Wirts für die Produktion der nächsten Virengeneration einspannen. Andreas Pichlmair möchte mit seiner Forschungsgruppe „Angeborene Immunität“ die Interaktionen zwischen Erreger und Wirt entschlüsseln und klären, welche der zahlreichen Wechselwirkungen entscheidend für den Erfolg oder Misserfolg einer viralen Attacke sind.

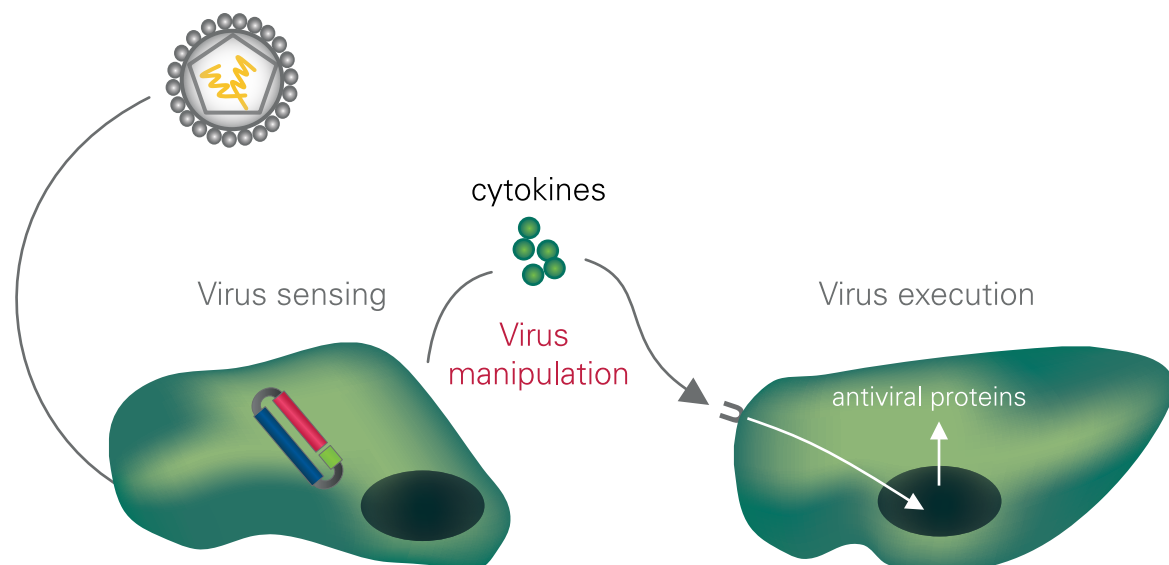
In den meisten Fällen behält das Immunsystem die Oberhand. So kommt es nur selten zu Infektionen, obwohl der menschliche Körper ohne Unterlass den Angriffen von Viren, Bakterien und anderen Krankheitserregern ausgesetzt ist. Pichlmair möchte nun klären, wie sich die antivirale Immunität mit ihren vielen Abwehrmechanismen aufbaut. Ein Schwerpunkt sind dabei die molekularen Sensoren der Zellen, die Viren erkennen

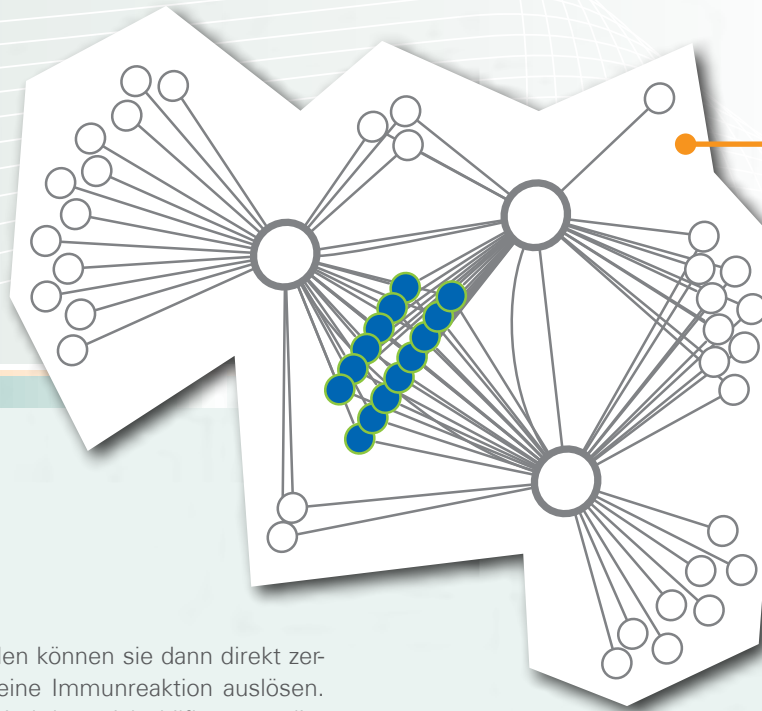
Thanks to iris scanners, voice recognition detectors, fingerprint readers and other security devices, buildings can be protected from unwanted guests. The human body on the other hand uses molecular mechanisms to prevent intruders from entering. Viruses are particularly feared because they implant themselves in cells and utilize the metabolism of the host to produce the next virus generation. Together with his Research Group “Innate Immunity”, Andreas Pichlmair is seeking to elucidate the interactions between pathogen and host. The goal of his research: to determine which of the numerous interactions are crucial for the success or failure of a viral attack.

In most cases the immune system retains the upper hand. Thus, infections occur only rarely, although the human body is constantly exposed to attacks of viruses, bacteria and other pathogens. Pichlmair would now like to explore how antiviral immunity with its many defense mechanisms develops. One method is to focus on the molecular sensors of the cells, which can recognize viruses. These cells can then either

Schematische Darstellung der angeborenen antiviralen Immunantwort: Zelluläre Mechanismen erkennen und zerstören virale Eindringlinge. Viren manipulieren das zelluläre Abwehrsystem, um effizientes Viruswachstum zu ermöglichen.

Schematic representation of the innate antiviral immune response: cellular functions recognize and inhibit viral intruders. Viruses manipulate the cellular defense system to promote efficient virus growth.





Massenspektrometrische Identifikation eines IFIT (große Symbole) enthaltenden Proteinkomplexes, der zelluläre Proteine rekrutiert. Das Zentrum des Proteinkomplexes ist blau dargestellt.

Mass spectrometry-based identification of an IFIT (large balls) containing complex that recruits additional proteins. The core of this complex is colored blue.

können. Diese Zellen können sie dann direkt zerstören oder aber eine Immunreaktion auslösen. Doch die Erreger sind dem nicht hilflos ausgeliefert. Sie verfügen ihrerseits über virale Immunmodulatoren und andere Mechanismen, die eine Abwehrreaktion blockieren.

Pichlmairs Team hat bereits rund 600 zelluläre Proteine identifiziert, die mit viralen Immunmodulatoren interagieren. Haben die Erreger damit Erfolg, beginnt eine für Pichlmair ebenfalls sehr spannende Phase der Infektion. Denn dann lassen die Viren den Stoffwechsel ihrer Wirtszellen für sich arbeiten. Noch ist ungeklärt, wie sie die genetische Aktivität und die Proteinproduktion der befallenen Zellen im Detail verändern. Weil eine Vielzahl von Genen von der Umprogrammierung betroffen ist, setzen die Forscher unter anderem auf die Methoden der Massenspektrometrie, um zu erfassen, welche Proteine in welcher Menge zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Zelle vorhanden sind.

Pichlmair hat bereits wertvolle Vorarbeit geleistet. In einer früheren Studie konnte er etwa einen grundlegenden Mechanismus der zellulären Virenbekämpfung nachweisen: Die IFIT-Proteine unterscheiden virales Erbmateriale von zellulärem Erbmateriale und zerstören es – was sie für neuartige antivirale Therapien interessant macht. Denn der Bedarf an innovativen Behandlungsansätzen ist hoch: Noch immer lassen sich Viren medikamentös nicht wirksam bekämpfen – ein Blick auf die körpereigene Sicherheitstechnik lohnt also.

destroy the viruses directly or trigger an immune reaction. But the pathogens are not defenseless. They have viral immune modulators and other mechanisms that block an immune response.

Pichlmair's team has already identified 600 cellular proteins that interact with viral immune modulators. If the pathogens are successful, a very interesting phase of the infection begins for Pichlmair, because then the viruses make the metabolism of the host cells work for them. It is still not known in detail how they alter the genetic activity and the protein production of the infected cells. Because many genes are affected by the reprogramming, mass spectrometry is one of the key methods researchers utilize to detect which proteins – in which quantity and at which specific point in time – are present in the cell.

Pichlmair has already done valuable preliminary work. In a previous study he revealed a fundamental mechanism cells use to fight viruses: The IFIT proteins differentiate the viral genetic material from the cellular material and destroy it – which makes these proteins interesting for novel antiviral therapies. The need for innovative treatment approaches is high: Antiviral medications are still not always effective in fighting viruses – it is therefore worthwhile to take a look at the body's own security technology.

Dr. Andreas Pichlmair

2002 – 2003 Doctor thesis (DVM), Department of Virology (Prof. Friedemann Weber), University of Freiburg, Germany

2004 – 2008 PHD thesis, Cancer Research UK (Dr. Caetano Reis e Sousa), London

2008 – 2011 Post Doc, CeMM – Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, (Prof. Giulio Superti Furga), Vienna

Since 2011 Head of the Research Group "Innate Immunity" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2012, Andreas Pichlmair received a "Starting Grant" of the European Research Council (ERC).

Selected Publications

Pichlmair A, Lassnig C, Eberle CA, Góna MW, Baumann CL, Burkard TR, Bürckstümmer T, Stefanovic A, Krieger S, Bennett KL, Rüllicke T, Weber F, Colinge J, Müller M and Superti-Furga G (2011). "IFIT1 is an antiviral protein that recognizes 5'-triphosphate RNA" *Nat Immunol* 12, 624-30.

Schulz O, Pichlmair A, Rehwinkel J, Rogers NC, Scheuner D, Kato H, Takeuchi O, Akira S, Kaufman RJ and Reis e Sousa C (2010). "Protein kinase R contributes to immunity against specific viruses by regulating interferon mRNA integrity" *Cell Host Microbe* 7, 354-61.

Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Näslund TI, Liljeström P, Weber F and Reis e Sousa C (2006). "RIG-I-mediated antiviral responses to single stranded RNA bearing 5' phosphates" *Science* 314, 997-1001.

Muskeldynamik

Kleine Kraftpakete

Muscle Dynamics

Small Power Packs

Dr. Frank Schnorrer



Dr. Frank Schnorrer

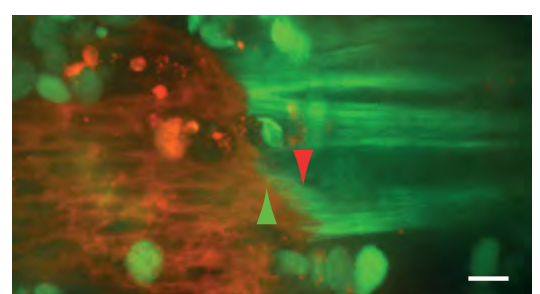
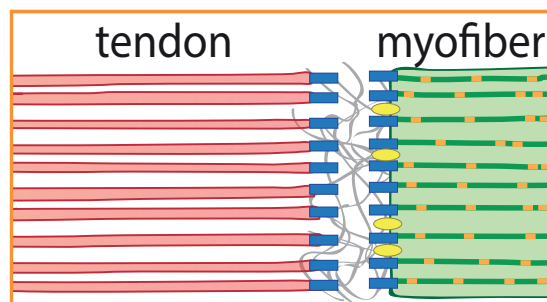
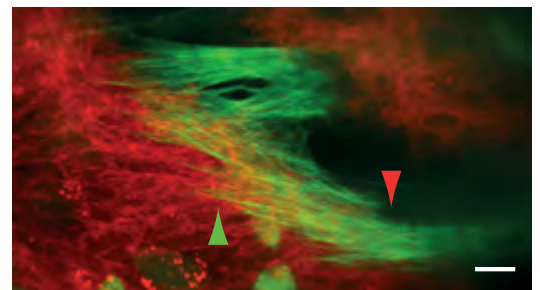
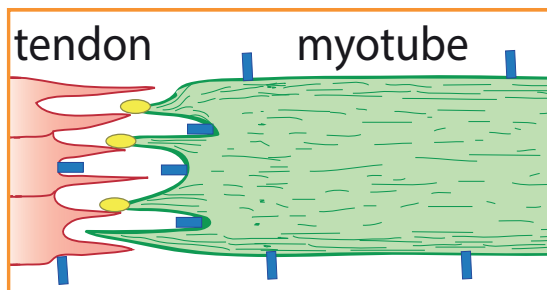
schnorrer@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/schnorrer

Eine Berühmtheit aus der Forschung zu treffen, ist zumindest im Sommer kein Problem: Die nur wenige Millimeter große Fruchtfliege wird von reifem Obst magisch angezogen. *Drosophila melanogaster* gehört außerdem zu den wichtigsten genetischen Modellorganismen. Im Labor von Frank Schnorrer spielt sie sogar die Hauptrolle. Den Biochemiker und seine Forschungsgruppe „Muskeldynamik“ interessiert, wie Fruchtfliegen ihre vielfältigen Verhaltensweisen ausführen können. Die Tiere müssen als Larven kriechen und fressen. Als ausgewachsene Tiere schlüpfen sie nicht nur aus einem Kokon, sondern laufen, balzen, nehmen Nahrung auf – und nicht zuletzt können sie auch fliegen. Möglich macht dies ein komplexes Netzwerk aus Muskeln, Sehnen und dem Außenskelett.

In der Fruchtfliege lässt sich mit Zeitrafferaufnahmen im Detail verfolgen, wie sich Muskeln im lebenden Tier ausbilden. Am Anfang steht die Fusion von Myoblasten. Das sind undifferenzierte Vorläuferzellen der Muskelfasern, aus deren Vereinigung mehrkernige Myotuben entstehen. Diese wiederum wandern zu ihrem Zielort und verbinden sich dort über Sehnenzellen mit dem Außenskelett. Nach der stabilen Verknüpfung

Meeting a celebrity of the scientific world is not difficult, at least in summer: The fruit fly – just a few millimeters in size – is magically attracted to overripe fruit. Moreover, *Drosophila melanogaster* is one of the most important genetic model organisms. In the laboratory of Frank Schnorrer it even plays the starring role. The biochemist and his Research Group “Muscle Dynamics” are interested in how the fruit fly is able to perform its multifaceted behaviors. As larvae the animals must crawl and eat. The adult flies not only slip out of the pupal case, but also run, mate, take in food – and last but not least they can fly, too. This variety of behaviors is made possible by a complex network of muscles, tendons and the exterior skeleton.

In the fruit fly, scientists use time-lapse photography to observe in detail how the muscles develop in the living animal. At the beginning, the undifferentiated precursor cells of muscle fibers – the myoblasts – fuse together to form multinucleated myotubes. These in turn migrate to their target sites and connect there with tendon cells and therefore the exterior skeleton. After being connected to the tendons, the myotube builds its contractile machines and thus converts



Fotos einer Zeitrafferaufnahme der Flugmuskel-Bildung in *Drosophila*-Puppen: Die Enden der Myotuben (in grün) verbinden sich stabil mit den Tendonzellen (in rot) und reifen zu Muskelfasern.

Time-lapse movie of flight muscle development in *Drosophila* pupae: The ends of the myotubes (in green) stably attach to tendon cells (in red) and mature to muscle fibers.



Ein genetisches Programm ist für die Entwicklung verschiedener Muskelzellen der Taufiege verantwortlich (Flugmuskeln in blau, Beinmuskeln in grün).

A genetic program is responsible for the development of different muscle cells in the fruit fly (flight muscles in blue, muscles of the leg in green).

mit den Sehnenzellen können die Myotuben ihre kontraktile Maschinen aufbauen und reifen so zu fertigen Muskeln. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen dieser Prozesse werden mit Hilfe genetischer, zell- und molekularbiologischer Methoden entschlüsselt.

Beispielsweise konnten Schnorrer und sein Team mit Hilfe genetischer Analysen den wichtigen Faktor Kon-tiki identifizieren. Kon-tiki sitzt in beiden Enden der Myotuben, die sich mit Hilfe dieses Proteins stabil mit den Sehnenzellen verbinden. Nach diesem Schritt können die angehefteten Myotuben einen mechanischen Zug auf die Sehnenzellen aufbauen. Dieser Zug ist entscheidend für die richtige Ausbildung ihrer Sarkomere. Das sind die kleinsten funktionalen Einheiten des Muskels, die wie Minimaschinen die Muskeln kontrahieren können. Schnorrer und sein Team versuchen nun zu verstehen, wie die Gesamtheit der molekularen Faktoren die verschiedenen Muskeltypen in der Fliege ausbilden kann.

Ein molekularbiologischer Ansatz verhalf Schnorrer und seinem Team darüber hinaus einen entscheidenden Genschalters für die Entstehung von schnellen Flugmuskeln zu identifizieren: Spalt. Die Flügel von *Drosophila* schlagen etwa 200 Mal pro Sekunde mit hoher Kraft. Für diese sehr schnellen Oszillationen sind hochspezialisierte Flugmuskeln notwendig, welche eine ganz besonders schnelle Variante der Sarkomere enthalten. Wird das Gen Spalt in den Muskeln zerstört, sind die Tiere zwar lebensfähig, bilden aber langsamere Muskeln und können daher nicht mehr fliegen.

into a mature myofiber. The researchers use genetic, cell and molecular biology methods to decipher the underlying molecular mechanisms of these processes.

Using genetic approaches Schnorrer and his team were for instance able to identify an important factor named Kon-tiki. Kon-tiki is located at both ends of the myotubes and is essential for the connection of the myotubes to the tendon cells. After this Kon-tiki dependent step, the connected myotubes build-up mechanical tension on the tendons, which in turn is essential for the correct formation of their sarcomeres. These are the smallest functional units of the muscle, which like mini-machines will contract the muscles. Schnorrer and his team are now investigating how the interplay of all the molecular factors can build the different muscle types of the fly.

Moreover, a molecular biology approach enabled Schnorrer and his research group to identify an essential gene-switch for fast flight muscles: Spalt. *Drosophila* flaps its wings 200 times per second at high mechanical power. These fast oscillations require highly specialized flight muscles, which house a particular fast variant of the sarcomere mini-machines. When the gene Spalt is inactivated in flight muscles, the animals are viable but only form slow muscles and thus can no longer fly.

Dr. Frank Schnorrer

1999 – 2002 PhD in Biology at the MPI for Developmental Biology, Tübingen, Germany
2003 – 2007 Postdoctoral Fellow at the Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Vienna
since 2008 Head of the Research Group "Muscle Dynamics" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2009, Frank Schnorrer received the "Career Development Award" of the international research program "Human Frontier Science Program (HFSP)". In 2012, Frank Schnorrer was elected as an EMBO Young Investigator and received an ERC consolidator grant.

Selected Publications

Weitkunat M, Kaya-Copur A, Grill SW and Schnorrer F (2014). "Tension and force-resistant attachment are essential for myofibrillogenesis in *Drosophila* flight muscle" *Curr Biol* 24, 705-16.
Schönbauer C, Distler J, Jährling N, Radolf M, Dodt HU, Frasch M and Schnorrer F (2011). "Spalt mediates an evolutionary conserved switch to fibrillar muscle fate in insects" *Nature* 479, 406-9.
Schnorrer F, Schönbauer C, Langer CCH, Dietzl G, Novatchkova M, Schernhuber K, Fellner M, Azaryan A, Radolf M, Stark A, Keleman K and Dickson BJ (2010). "Systematic genetic analysis of muscle morphogenesis and function in *Drosophila*" *Nature* 464, 287-91.

Zelluläre und molekulare Biophysik

Das ABC des Lebens

Cellular and Molecular Biophysics

The ABCs of Life

Prof. Dr. Petra Schwille



Prof. Dr. Petra Schwille

schwille@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/schwille

Was ist Leben? An dieser zentralen Frage beißt sich die Wissenschaft seit Jahrhunderten die Zähne aus. Für mehr Klarheit soll nun die Synthetische Biologie sorgen. Das neue Forschungsgebiet wird vor allem über ein ambitioniertes Ziel identifiziert: die Erzeugung einer biologischen Minimalzelle. Zwei Wege sind hier denkbar: Während manche Forscher eine natürliche Zelle durch Ausschalten einzelner Bestandteile nach und nach auf ihr Minimum reduzieren wollen, um so die unverzichtbaren Teile zu identifizieren, fangen andere in gewisser Weise bei Null an: Petra Schwille etwa möchte mit ihrer Forschungsabteilung „Zelluläre und molekulare Biophysik“ aus einzelnen Bausteinen ein sich selbst replizierendes biologisches System schaffen – die Vorstufe jeder Zelle.

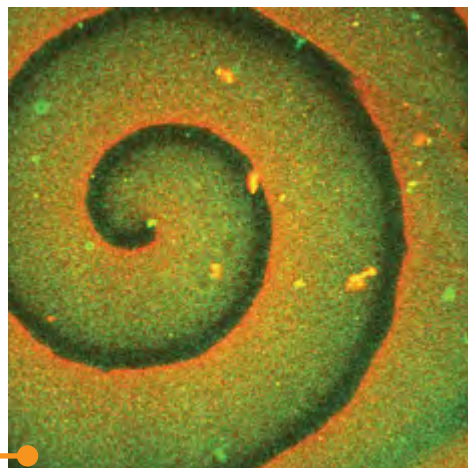
Doch selbst eine Minimalzelle ist für den Nachbau vorerst noch zu komplex. Deshalb müssen zunächst kleinere biologische Module zusammengesetzt werden. Schwilles Augenmerk gilt hier vor allem den biologischen Membranen, die aus einer Vielzahl von Proteinen und Lipiden bestehen. Sie begrenzen Zellen als Ganzes und sind an vielen zellulären Prozessen beteiligt. Der Biophysikerin gelang es bereits, ein modellhaftes Membransystem mit anderen aktiven Bausteinen zu verbinden. Aus der künstlichen Zellhülle, zwei bakteriellen Proteinen sowie der Energiequelle ATP entstand ein minimales biologisches

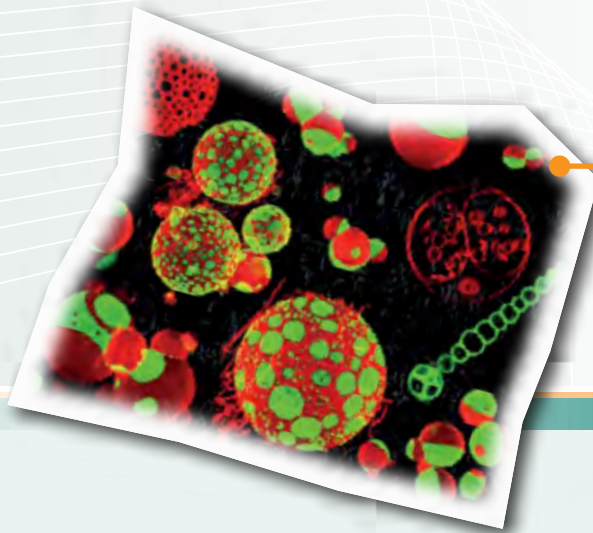
What is life? Scientists have been trying to find the answer to this crucial question for centuries. Now an emerging research field known as synthetic biology is attempting to solve this enigma. One ambitious aim of synthetic biology: the construction of minimal cells. Two approaches are conceivable here: One is to strip down a natural cell to its smallest viable unit by gradually deactivating specific individual components until a minimal set of elements has been attained. Here the objective is to identify the essential parts of a cell. Another approach is to start from the bottom up and build the cell module by module. Petra Schwille and her Research Department “Cellular and Molecular Biophysics” would like to construct a self-replicating biological system – a prerequisite for a quantitative understanding of the cell – out of individual building blocks.

At present, however, even a minimal cell is too complex to reconstruct. That is why smaller biological modules must first be assembled. Schwille’s research activities focus on biological membranes, which consist of many proteins and lipids. They form the boundary of the cell as a whole and are involved in many cellular processes. The biophysicist has already succeeded in combining a model membrane system with other active components. From the artificial cell membrane, two bacterial proteins and the energy source ATP, she and her team have developed a

Indem Min-Proteine zwischen den Zellpolen von Bakterien oszillieren, positionieren sie die Zellteilungsmaschinerie und legen die Zellmitte fest. Übertragen Forscher die Min-Proteine auf künstliche Membranen, bilden sich Oberflächenwellen aus. In Grün ist das Protein MinD, in Rot das Protein MinE dargestellt.

By oscillating between the two cell poles of a bacterium, Min-proteins regulate the positioning of the cell division machinery and thus define the center of the cell. When scientists transfer these Min-proteins onto artificial membranes, propagating surface waves emerge. Green represents the protein MinD and red the protein MinE.





Große unilamellare Vesikel (GUVs) bestehen aus einer einzelnen Lipiddoppelschicht, die sich zu einer hohlen Kugel zusammenschließt. Solche Vesikel können als Minimalmodelle einer biologischen Zelle angesehen werden: Eine Membran isoliert ein definiertes biologisches System von der Umwelt.

Giant unilamellar vesicles (GUVs) are composed of a single lipid bilayer which closes up to a large hollow sphere. Such vesicles can be understood as a minimal approximation of a biological cell: A membrane separates an inner volume from the environment.

System, das zur Selbstorganisation fähig ist und wichtige Einblicke in das Verhalten der Proteine an der Zelloberfläche liefert.

Vergleichbare Ansätze sollen nun helfen, essentielle Prozesse wie die Zellteilung und Differenzierung, also die Ausreifung und Spezialisierung der Zelle, im Detail zu verstehen. Das technische Rüstzeug hierfür ist nur zum Teil vorhanden und muss in der Entwicklung weiter vorangetrieben werden. So auch von Schwille selbst, deren Projekte nicht nur auf die Synthetische Biologie, sondern auch auf das detailliertere Verständnis biologischer Prozesse ausgerichtet sind. Die Biophysikern hat bereits die aus der Physik stammende Fluoreszenzkorrelationspektroskopie und weitere Methoden zur Analyse einzelner Moleküle so erweitert, dass sie nun auch in der Biologie zum Einsatz kommen. Mit dieser Methode lässt sich die Dichte und Dynamik einzelner zellulärer Moleküle mit bislang unerreichter Präzision bestimmen.

Trotz erster Erfolge und methodischer Fortschritte ist die künstliche Zelle noch nicht in greifbare Nähe gerückt. Ob im Labor oder in der Natur: Auf absehbare Zeit werden Zellen auch weiterhin von anderen Zellen abstammen – von Mutter- und Tochterzellen ist hier oft die Rede. Nur die ersten Zellen auf der Erde müssen aus einfacheren „Bauteilen“ entstanden sein. Ein wichtiger und bislang unverstandener Schritt in der Evolution, den die Synthese einer künstlichen Zelle möglicherweise nachvollziehen ließe. So wie sie auch eine andere zentrale Frage beantworten könnte: Ab wann ist Materie nicht mehr unbelebt – womit also beginnt Leben?

minimal biological system that is capable of self-organization and provides important insights into the behavior of proteins at the cell surface.

Comparable approaches shall now help to elucidate in detail essential processes such as cell division and differentiation and thus cell maturation and specialization. Technical toolkits are only partially available for this purpose and need to be developed further. Schwille is therefore not only focusing on synthetic biology but also on research projects which provide a detailed understanding of biological processes. She and her team were significantly involved in extending the application of Fluorescence Cross Correlation Spectroscopy (FCCS) used in physics and other single molecule analysis methods so that these can now also be applied in biological research. In this way, the density and dynamics of individual cellular molecules can be determined with unprecedented precision.

Despite initial successes and methodological advances, the artificial cell is not yet within reach. Whether in the laboratory or in nature: In the foreseeable future cells will continue to be derived from other cells – scientists often use the terms parent and daughter cells. Only the first cells on earth must have originated from simpler 'building blocks'. They represent an important step in evolution which is still not understood and which could possibly be elucidated through the synthesis of an artificial cell. Just like it might answer another key question: At what point is matter no longer inanimate – and what, then, is required for life to begin?

Prof. Dr. Petra Schwille

1996 – 1997 Postdoc, MPI for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany
 1997 – 1999 Postdoc, Cornell University, Ithaca, New York, USA, with Prof. Watt Webb
 1999 – 2002 Junior Group Leader, MPI for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany
 2002 – 2012 Full Professor for Biophysics, TU Dresden, Germany
 Since 2012 Director of the Research Department "Cellular and Molecular Biophysics" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Petra Schwille has received numerous awards for her research, including the "Biofuture" Prize from the German Ministry of Education and Science (1998), the Young Investigator Award for Biotechnology (2003), the Philip Morris Research Prize (2004), the Leibniz Prize from the German Research Foundation (2010) and the Braunschweig Research Prize (2011). Since 2010 she has been a member of the German National Academy of Sciences Leopoldina.

Selected Publications

Zieske K and Schwille P (2014). "Reconstitution of self-organizing protein gradients as spatial cues in cell-free systems" *eLife*, 2014;3:e03949.
 Schwille P (2011). "Bottom-up synthetic biology: engineering in a tinkerer's world" *Science* 333, 1252-1254.
 Loose M, Fischer-Friedrich E, Ries J, Kruse K and Schwille P (2008). "Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro" *Science* 320, 789-792.

Genomische Stabilität

Gefährliche Doppelgänger

Maintenance of Genome Stability

Dangerous Duplicates

Dr. Zuzana Storchova



Dr. Zuzana Storchova

storchov@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/storchova

Drei sind einer zuviel: Das gilt auch für das genetische Material des Menschen. Denn das Erbmolekül DNA ist verpackt in Chromosomen, die in doppelter Ausführung vorliegen und paarweise zusammengehören. Spontan auftretende Defekte in der Zellteilung führen häufig aber zu einer erhöhten Chromosomenzahl. Zuzana Storchova möchte entschlüsseln, wie sich einzelne Extra-Chromosomen (Aneuploidie) oder überzählige Chromosomensätze (Polyploidie) auf das empfindliche Gleichgewicht der Zelle auswirken. Mit ihrer Forschungsgruppe „Genomische Stabilität“ untersucht sie, wie so eine Störung die Teilung der Zellen beeinträchtigt.

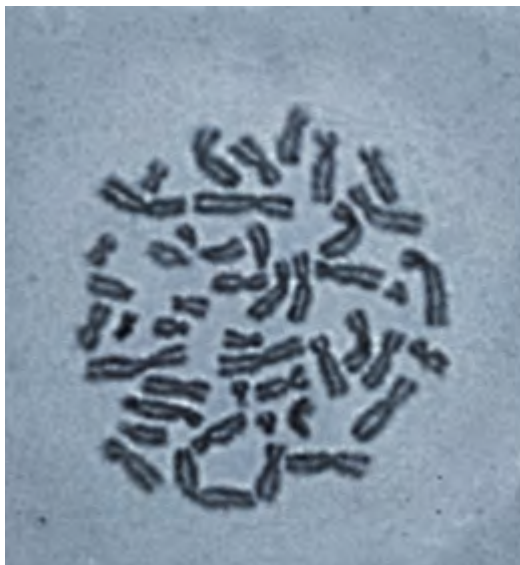
Denn sämtliche Chromosomen müssen kopiert und in korrekter Aufteilung an die Tochterzellen weitergegeben werden. An Hefezellen konnte die Biologin bereits zeigen, dass überzählige Chromosomensätze bei der Zellteilung häufig zum Verlust einzelner Chromosomen führen. High-Tech-Mikroskopie soll nun helfen, diese chromosomale Instabilität auch bei höheren Lebewesen nachzuweisen und die zugrundeliegenden Mechanismen zu entschlüsseln. Mit Hilfe der fortschrittlichen Technik kann die Verteilung der Chromosomen während der Zellteilung direkt und in Echtzeit beobachtet werden. Strukturelle Neuordnungen können zudem durch das Anfär-

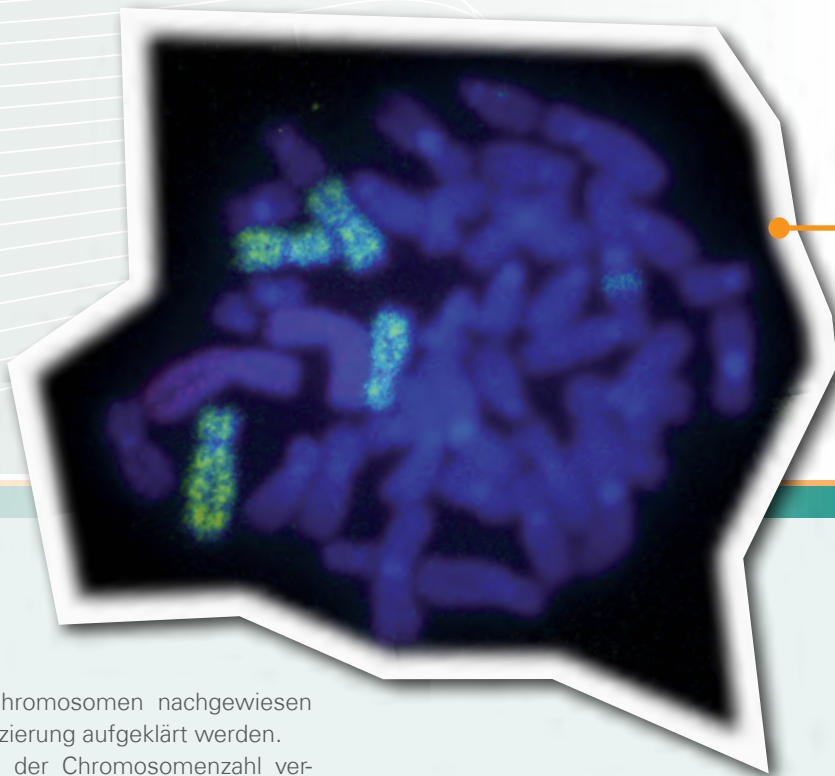
Three are one too many: This is also true for the genetic material of humans. The hereditary molecule DNA is wrapped in chromosomes that are present in duplicate and form pairs. However, defects which arise spontaneously in cell division often lead to an excess number of chromosomes. Zuzana Storchova would like to decipher how single extra chromosomes (aneuploidy) or excess chromosome sets (polyploidy) affect the sensitive equilibrium of the cell. With her Research Group “Genome Stability”, she is investigating how such an error impairs cell division.

During cell division all chromosomes must be copied and passed on to the daughter cells in correct arrangement. Using yeast cells, the biologist has already shown that excess sets of chromosomes often lead to loss of individual chromosomes during cell division. High-tech microscopy shall now help to detect this chromosomal instability also in higher organisms and to elucidate the underlying mechanisms. With state-of-the-art technology the distribution of chromosomes can be observed directly during cell division in real time. Furthermore, structural rearrangements can be detected by chromosome-specific staining and further elucidated by sequencing.

Zellen mit doppeltem (links) beziehungsweise nahezu vierfachem Chromosomensatz (rechts). Dargestellt sind Chromosomen sich teilender Zellen, die mittels Färbung im Lichtmikroskop sichtbar gemacht wurden. Zellen mit erhöhtem Chromosomensatz können aus fehlerhaften Zellteilungen entstehen.

Cells with two (left) and four (right) sets of chromosomes. Shown are chromosomes of dividing cells that were made visible for light microscopy by staining. Cells with increased chromosome numbers occur due to aberrant cell division.





Bestimmung des Chromosomensatzes mittels Chromosomen-Paints. Diese Technologie kann einzelne Chromosomen sichtbar machen und ermöglicht eine genaue Analyse der Anzahl bestimmter Chromosomen. Die Abbildung zeigt einen Chromosomensatz, bei dem Chromosom 5 vierfach vorhanden ist.

Chromosome analysis by chromosome Paints. This technology visualizes individual chromosomes and permits a detailed analysis of the chromosome numbers. The picture shows a chromosome set with four copies of chromosome 5.

ben spezifischer Chromosomen nachgewiesen und mittels Sequenzierung aufgeklärt werden.

Eine Variation in der Chromosomenzahl verändert viele Eigenschaften der Zellen. Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass überzählige Chromosomen sowohl die Proteinzusammensetzung in Zellen beeinflussen, als auch deren Fähigkeit neu produzierte Proteine korrekt zu falten. Außerdem können diese Zellen ihre Chromosomen während der Zellteilung nicht mehr korrekt verdoppeln und anschließend auf die Tochterzellen aufteilen. Auf diese Weise führt ein einziger anfänglicher Fehler bei der Chromosomenteilung zu einem Teufelskreis, der immer weitere Fehler verursacht. Dieser Zustand wird chromosomale Instabilität genannt und ist charakteristisch für Krebszellen: Er steht im Zusammenhang mit erhöhter Resistenz gegen Chemo-Therapeutika und einer schlechten Prognose für die Patienten.

Wie können Krebszellen derart massive Defekte nicht nur überstehen, sondern sich sogar noch aggressiv ausbreiten? Die Arbeit an Zelllinien mit bekannten Änderungen der Chromosomenzahl kann dabei entscheidende Einblicke geben. Storchovas Gruppe identifiziert molekulare Mechanismen und einzelne Gene, die das Überleben von Zellen mit unnormalen Chromosomenzahlen ermöglichen, in normalen Zellen jedoch entbehrlich sind. Diese Gene könnten in Zukunft auch für die medizinische Forschung interessant sein: Sollten sie menschlichen Krebszellen helfen, mit chromosomalen Anomalien umzugehen, könnten sie sich als therapeutisch wertvolle Achillesferse von Tumoren entpuppen.

The changes in chromosome numbers alter many cellular characteristics. The research group showed that aneuploidy influences the protein composition of cells and impairs the cell's ability to properly fold the produced proteins. Additionally, the wrong number of chromosomes affects their faithful replication and segregation during cell division. Thus, one initial error in chromosome segregation triggers a vicious cycle that causes more and more errors; this state is called chromosomal instability and is characteristic for cancer cells. Remarkably, chromosomal instability is associated with increased drug resistance and poor prognosis for cancer patients.

How can cancer cells not only survive such massive defects, but spread even more aggressively? Studying cell lines with defined changes in chromosome numbers can provide important clues. Storchova's group identifies molecular mechanisms and specific genes that are essential only for the survival of cells with abnormal chromosome numbers but are dispensable in normal healthy cells. These genes may be of interest for future medical research: If they help human cancer cells to tolerate chromosomal abnormalities, they could turn out to be the therapeutically valuable Achilles heel of tumors.

Dr. Zuzana Storchova

1999 PhD in Molecular Genetics and Biology, Charles University, Prague, Czech Republic
 1999 – 2001 Research Associate in IMR Zurich, University of Zurich/ETH Zurich, Switzerland
 2001 – 2007 Postdoctoral Fellow at Dana Farber Cancer Institute Harvard Medical School, Boston, USA
 Since 2008 Head of the Research Group "Maintenance of Genome Stability" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Peplowska K, Wallek AU and Storchova Z (2014). "Sgo1 Regulates both Condensin and Ipl1/Aurora B to Promote Chromosome Biorientation" *PLoS Genetics*, 10.1371.
 Stinglele S, Stoehr G, Peplowska K, Cox J, Mann M and Storchova Z (2012). "Global analysis of genome, transcriptome and proteome reveals cellular response to aneuploidy" *Molecular Systems Biology* 8, 608.
 Kuffer C and Storchova Z (2008). "The consequences of tetraploidy" *J. Cell Science* 121, 3859-66.

Molekularbiologie

Den Krebs im Visier

Molecular Biology

Cancer in the Crosshairs

Prof. Dr. Axel Ullrich



Prof. Dr. Axel Ullrich

ullrich@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/ullrich

Störungen in der Kommunikation zwischen Zellen haben fatale Folgen: Alle Krebserkrankungen und viele andere Krankheiten des Menschen entstehen, weil die zelluläre Signalübertragung gestört ist. Axel Ullrich und sein Team in der Forschungsabteilung „Molekularbiologie“ untersuchen das Nachrichtensystem, mit dem Informationen von der Zelloberfläche ins Zellinnere weitergegeben werden. Die Forscher wollen verstehen, wie Defekte zu Krankheiten führen und neue Ansätze für Medikamente entwickeln.

Damit Zellen sich vermehren und verschiedene Gewebe – zum Beispiel Blutgefäße, Nervengewebe oder Bindegewebe – bilden können, müssen sie durch sogenannte Wachstumsfaktoren stimuliert werden. Diese Proteine binden an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche und setzen dadurch ein komplexes Nachrichtensystem in Gang. Ein wichtiger Bestandteil der Rezeptoren sind bestimmte Enzyme, die Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs). RTKs wirken wie Schalter, die durch das Andocken der Wachstumsfaktoren aktiviert werden und Informationen über eine lange Signalkette an den Zellkern weiterleiten.

Diese RTKs stehen im Fokus der Molekularbiologen, denn Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren spielen auch bei der Krebsentste-

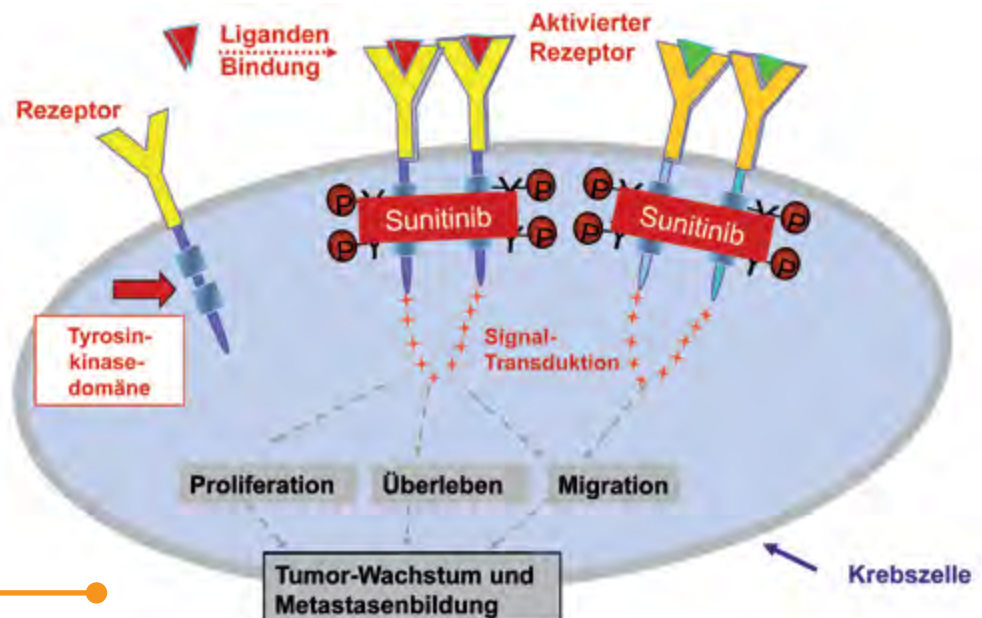
Disturbances in the communication between cells have fatal consequences: All cancer types and many other human diseases develop because the cellular signal transduction process is disturbed. Axel Ullrich and his team in the Research Department “Molecular Biology” are investigating the communication system by which information is transmitted from the cell surface into the cell’s interior. The researchers want to understand how gene defects result in diseases in order to develop targeted drugs.

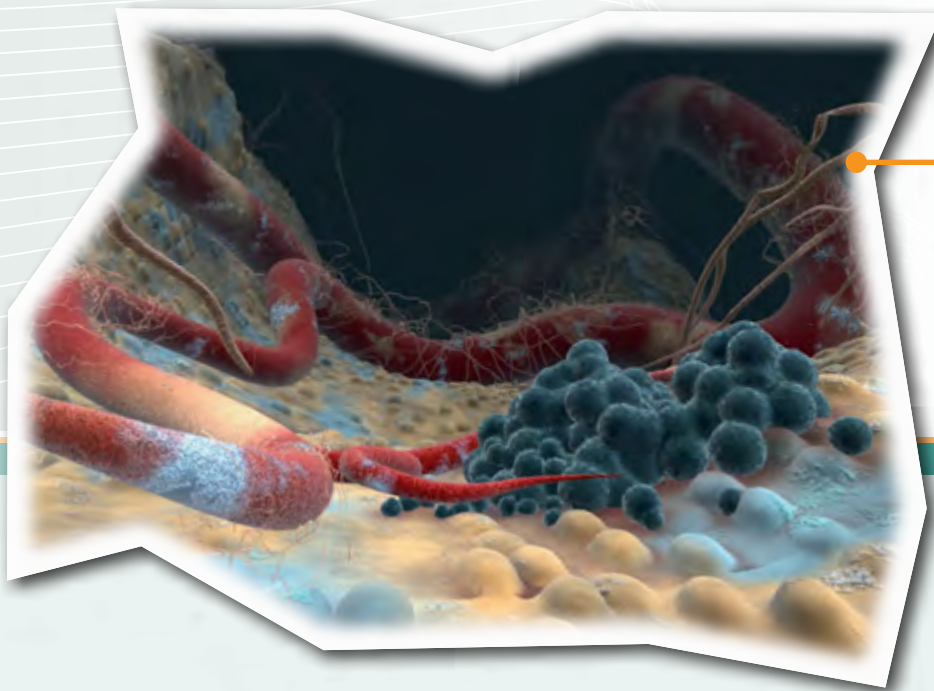
For cells to proliferate and form differentiated tissue – for example blood vessels, nerve tissue or connective tissue – they must be stimulated by so-called growth factors. These proteins bind to specific receptors on the cell surface and thus initiate a complex messaging cascade. Important components of this communication system are specific enzymes, the receptor tyrosine kinases (RTKs). They act as switches which can be activated by growth factors and thereby activate signaling pathways to the cell nucleus and other cell compartments.

Biologists are focusing on these RTKs because growth factors and their receptors also play an important role in the development of cancer. The goal of the researchers is to gain insight into the

Das Medikament Sutent/Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptoren gleichzeitig und greift so den Krebs an mehreren Stellen an.

The drug Sutent/Sunitinib inhibits different receptors simultaneously, thus targeting multiple sites to attack the cancer.





Tumore können nur wachsen, wenn sie über Blutgefäße mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. Deshalb setzt das Tumorgewebe Faktoren frei, die Blutgefäße zum Wachsen stimulieren.

Tumors can only grow if they are supplied with nutrients and oxygen via blood vessels. That is why the tumor tissue releases factors that stimulate blood vessel growth.

ung eine wichtige Rolle. Ziel der Forscher ist es, Einblick in das zelluläre Signalübertragungsnetzwerk zu bekommen und dadurch die Entwicklung neuer zielgerichteter Strategien gegen Krankheiten voranzubringen. Ullrichs Ergebnisse bildeten die Grundlage für die Entwicklung des ersten zielspezifischen Anti-Krebs-Wirkstoffs, der in die zelluläre Signalkette von Brustkrebszellen eingreift: Herceptin. Herceptin ist ein Antikörper, der gezielt einen Rezeptor hemmt, der in 30 Prozent aller Brustkrebsarten übermäßig aktiv ist – gesunde Zellen dagegen werden verschont.

Eine Weiterentwicklung sind niedermolekulare RTK-Hemmer, die an multiplen Zielmolekülen in das zelluläre Signalsystem eingreifen und so die Krebszelle aus mehreren Richtungen gleichzeitig attackieren. Ein derartiger Wirkstoff basiert ebenfalls auf Ullrichs Forschung: Das Medikament Sutent/Sunitinib hemmt sowohl Krebszellen als auch die Neubildung von Blutgefäßen, die für das Wachstum des Tumors essenziell sind.

Ullrich ist es wichtig, dass Forschungsergebnisse ihren Weg in die Praxis finden. Daher möchte er auch in Zukunft neue Angriffspunkte für Therapien ausfindig machen und – auch mit Hilfe von Kooperationspartnern aus der Industrie – die Entwicklung neuer Medikamente selbst in die Hand nehmen. Sein Ziel dabei ist, multispezifische Wirkstoffe zu finden, die an vielen Stellen des Signalnetzwerks der Zelle gleichzeitig angreifen und so gegen verschiedene Krebsarten einsetzbar sind.

cellular signal transduction network of cancer cells and thus to advance the development of new target-specific strategies against different cancer types. Ullrich's findings formed the basis for Herceptin, the first tailor-made active pharmaceutical agent with anticancer effect, which intervenes in the cellular signaling chain of breast cancer cells. Herceptin is an antibody which targets and inhibits a receptor that is excessively produced and activated in 30 percent of all breast cancers – normal cells, by contrast, are spared.

The multitargeted RTK inhibitors are a further development. They intervene at different sites in the cellular signaling system and attack the cancer cell from several directions at the same time. One such novel active pharmaceutical ingredient is also based on Ullrich's research: The drug Sutent/Sunitinib inhibits both cancer cells and the new formation of blood vessels, which are essential for the growth of tumors.

For Ullrich it is important that research results find their way into practice. For that reason he wants to find new points of attack for therapies in the future and – also with the aid of cooperation partners from industry – to take charge of the development of new drugs. His goal is to find multispecific active pharmaceutical ingredients which can attack simultaneously at many different sites of the signaling network of the cell and thus can be used to treat different kinds of cancer.

Prof. Dr. Axel Ullrich

1975 PhD in Molecular Genetics, University of Heidelberg, Germany
 1975 – 1978 Research at the University of California, San Francisco, USA
 1979 – 1988 Scientist in the biotech company Genentech, South San Francisco, USA
 Since 1988 Director of the Department "Molecular Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 2004 – 2007 Director of the Singapore Oncogenome Project at the Centre for Molecular Medicine (CMM), Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)

For his research work Ullrich has been honored with numerous highly prestigious prizes, including the Robert Koch Prize (2001), the King Faisal International Prize for Medicine, the Dr. Paul Janssen Award for Biomedical Research (2009) and the Wolf Prize for Medicine (2010). Ullrich is inventor of more than 100 patents and co-founder of four biotech companies. In 2009 he was honored with the Officer's Cross of the Order of Merit of the Federal Republic of Germany.

Selected Publications

Seitzer N, Mayr T, Streit S and Ullrich A (2010). "A single nucleotide change in the mouse genome accelerates breast cancer progression" *Cancer Res.* 70, 802-12.
 Ruhe JE, Streit S, Hart S, Wong CH, Specht K, Knyazev P, Knyazeva T, Tay LS, Loo HL, Foo P, Wong W, Pok S, Lim SJ, Ong H, Luo M, Ho HK, Peng K, Lee TC, Bezler M, Mann C, Gaertner S, Hoeffler H, Iacobelli S, Peter S, Tay A, Brenner S, Venkatesh B and Ullrich A (2007). "Genetic Alterations in the Tyrosine Kinase Transcriptome of Human Cancer Cell Lines" *Cancer Research* 67, 11368-76.
 Ullrich A, Coussens *et al.* (1984). "Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells" *Nature* 309, 418-425.

Molekulare Membran- und Organell-Biologie

Müll im Maßanzug

Molecular Membrane and Organelle Biology

Cellular Waste in Molecular "Recycling Bags"

Dr. Thomas Wollert



Dr. Thomas Wollert

wollert@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/wollert

Recycling ist für Zellen etwas ganz selbstverständliches - und das ohne gelben Sack, blaue Tonne oder Glascontainer. Der molekulare Müll wird dabei nicht erst getrennt, sondern von Beginn an einzeln und passgenau von einer Membran verpackt und den Lysosomen zur Wiederverwertung zugeführt. Wie diese sogenannte Autophagozytose im Detail abläuft, konnten Thomas Wollert und seine Forschungsgruppe „Molekulare Membran- und Organell-Biologie“ in einer aktuellen Arbeit zeigen.

Permanent sind die Bestandteile der Zelle widrigen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Werden sie dabei beschädigt, müssen sie per Autophagozytose abgebaut werden, was in etwa „sich selbst verdauen“ bedeutet. Hakt es bei Entsorgung und Recycling, können sich etwa neurotoxische Proteinklumpen im Gehirn ablagern, was unter anderem bei Parkinson und Alzheimer eine Rolle spielt. Auch Krebs und Alterungsprozesse werden zum Teil auf eine Störung der Autophagozytose zurückgeführt.

Die Autophagozytose ist ein hochkomplexer Prozess, der Wollerts Team vor allem vor eine Frage stellte: Warum ist die Membran krumm? Ohne eine korrekte Krümmung können sich keine Membranbläschen bilden, die den Müll umschließen. Besonders in der Aufbauphase dieser Bläschen spielt die Form der Membran daher eine entscheidende Rolle. Membranen bestehen aus schwimmenden Lipidschichten, die von Proteinen durchsetzt sind. Es bedarf spezieller Stabi-

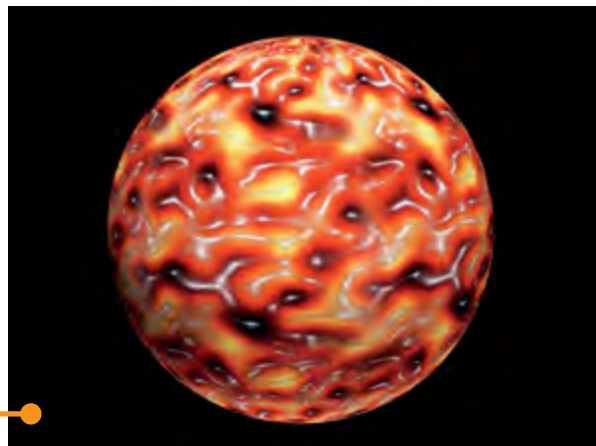
Recycling is an essential process for cells and of course occurs without the use of a yellow sack, blue bin or glass container. Cellular waste is not separated first, but is packaged right from the start individually and precisely by a membrane and delivered to the lysosomes for recycling. In a current study, Thomas Wollert and his Research Group "Molecular Membrane and Organelle Biology" showed how this autophagic process takes place in detail.

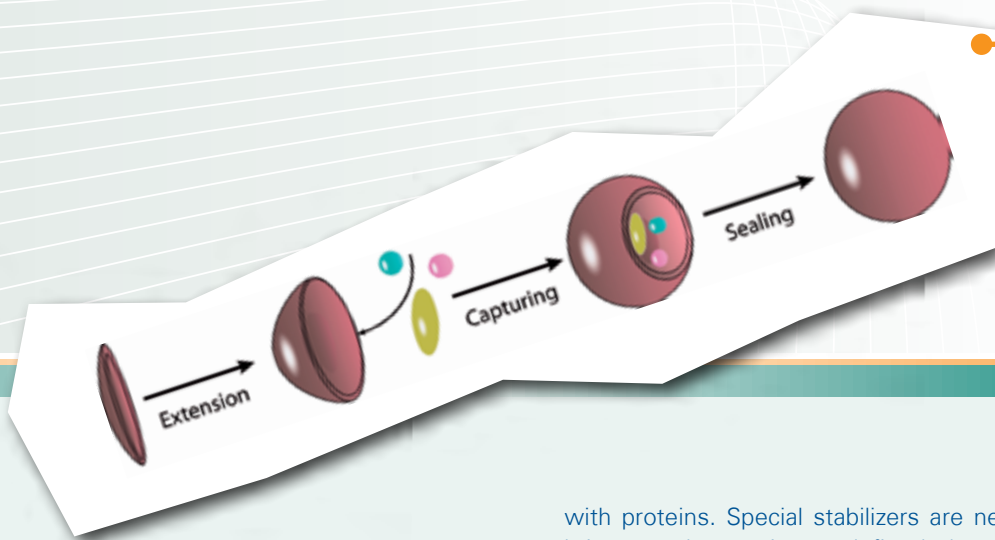
The components of the cell are constantly exposed to adverse environmental influences. If they are damaged in the process they must be degraded via autophagy, a term that roughly means "self-digestion". A reduced activity of this process leads to an accumulation of unwanted or damaged material. These protein aggregates are particularly threatening for neurons and their accumulation contributes to the development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease. Cancer and aging processes can also be attributed in part to a disruption of autophagy.

Autophagy is a highly complex process, and Wollert's team was particularly interested in one question: Why is the membrane curved? Without a proper curvature no membrane vesicles can be formed to enclose the waste. The shape of the membrane therefore plays an important role, especially in the early phase of autophagosome biogenesis. Membranes consist of floating lipid bilayers that are interspersed

Proteingerüst auf Autophagosomen. Das membranverankerte Protein Atg8 bildet zusammen mit einem Gerüstprotein-Komplex ein Netzwerk auf der Membran, welches die Autophagosomen stabilisiert. Das Bild zeigt ein Höhenprofil dieses Netzwerkes auf einer Membran, welches mittels atomarer Kraftmikroskopie aufgenommen wurde. Das Bild wurde auf eine Kugel projiziert, um die natürliche Lokalisation des Netzwerkes auf den Autophagosomen zu symbolisieren.

The autophagic membrane scaffold. Atg8 forms together with a scaffolding complex a protein meshwork on membranes, which is required for the maturation of autophagosomes. The image shows the height profile of the protein meshwork on the membrane, recorded by atomic force microscopy. The image was projected on a sphere to symbolize its native location on autophagosomes.





Das Autophagosom entsteht aus einer schüsselförmigen Vorläufer-Membran, die sich ausdehnt. So nimmt sie wahllos Teile des Zellinneren auf und schließt diese in sich ein. Anschließend verschmilzt das Autophagosom mit einem Lysosom und wird abgebaut.

The autophagosome emerges from an expanding, bowl-shaped pre-membrane. It randomly assimilates parts of the cell interior and incorporates them. Afterwards, the autophagosome fuses with a lysosome and is degraded.

lisatoren, um Membranen in eine definierte Form zu bringen. Die Forscher konnten nun im Detail nachvollziehen, wie bei der Autophagozytose aus einem schüsselförmigen Membranstück ein Bläschen entsteht. Schlüssel dazu ist ein starres Proteingerüst, das die Membran als flaches Netz bedeckt und während der Expansion in Form hält.

Im Reagenzglas konnte das Team den Auf- und Abbau dieser filigranen Struktur „live“ verfolgen: Zunächst werden kleine Moleküle des Proteins Atg8 als Knotenpunkte des Gerüsts in der autophagosomalen Membran verankert und dann verknüpft. Erst wenn der molekulare Müllsack den Abfall vollständig umschlossen hat, werden die Atg8-Moleküle von der Membran gekappt. Das Netz wird jetzt nicht mehr benötigt. Im nächsten Schritt transportieren die Autophagosomen ihre Ladung zu den Lysosomen. Diese zellulären Entsorgungsstationen sind ebenfalls membranumhüllt und können mit den Autophagosomen verschmelzen, die Abfälle aufnehmen und zum Recycling in ihre Grundbausteine zerlegen.

Wollerts Team geht nun der Frage nach, wie die Autophagozytose initiiert wird. Unklar ist etwa, welche Proteine die Bildung der schüsselförmigen Membran anregen und wie der Auf- und Abbau des stabilisierenden Gerüsts koordiniert werden. Ein detailliertes Verständnis der Autophagozytose und ihrer Funktionsweise könnte eines Tages, so hoffen die Forscher, zu neuen Therapieansätzen für Neurodegenerative Krankheiten oder Krebs führen.

with proteins. Special stabilizers are needed to bring membranes into a defined shape. In the study, the researchers were able to unravel how autophagosomes are formed out of a cup-shaped membrane sack that initially captures cellular material. Key to this process is a rigid protein scaffold that covers the membrane like a flat mesh, keeping the membrane in shape during its expansion.

The team recapitulated this process in the test tube employing purified proteins and synthetic membranes. Using this innovative but challenging approach, the team was able to monitor the assembly and disassembly of this delicate structure in real time. First, small molecules of the protein Atg8 are anchored as nodes of the scaffold in the autophagosomal membrane and then linked. The Atg8 molecules are not cut off from the membrane until the molecular “recycling bag” completely encloses the waste. The net is then no longer needed. In a next step, these structures called autophagosomes transport their cargo to the lysosomes. These cellular waste disposal stations are likewise enclosed by a membrane and can fuse with the autophagosomes, absorb the waste and break it down into its basic building blocks for recycling.

Wollert’s team is now seeking to elucidate how autophagy is initiated. It is unclear which proteins stimulate the formation of the cup-shaped membrane and how the assembly and disassembly of the stabilizing scaffold is coordinated. The researchers hope that a detailed understanding of autophagy and its functioning will lead to new therapeutic approaches for neurodegenerative diseases and cancer.

Dr. Thomas Wollert

2007 PhD in Biochemistry at the Helmholtz-Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany
 2007 Postdoctoral studies at the Helmholtz-Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany
 2008 – 2010 EMBO long-term Fellow and Nancy-Nossal Fellow, James Hurley Laboratory, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, DHHS, Bethesda, Maryland, USA
 Since 2010 Head of the Research Group “Molecular Membrane and Organelle Biology” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

In 2014, Thomas Wollert received the EMBO Young Investigator Award. In 2015, he received the Eppendorf Award for Young European Investigators and a “Starting Grant” of the European Research Council (ERC).

Selected Publications

Kaufmann A, Beier V, Franquelim HG and Wollert T (2014). “Molecular mechanism of autophagic membrane-scaffold assembly and disassembly” *Cell* 156, 469-481.
 Wollert T and Hurley JH (2010). “Molecular Mechanism for Multivesicular Body Biogenesis by the ESCRT Complexes” *Nature* 464, 864-869.
 Wollert T, Wunder C, Lippincott-Schwartz J and Hurley JH (2009). “Membrane scission by the ESCRT-III complex” *Nature* 458, 172-177.

Biologie der Chromosomen

Die Reifeprüfung

Chromosome Biology

The Art of Reduction

Dr. Wolfgang Zachariae



Dr. Wolfgang Zachariae

zachar@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/zachariae

Doppelt hält nicht immer besser. Eltern etwa dürfen ihren Kindern hierzulande keine Nachnamen wie Meyer-Schulze-Müller-Schmidt aufbürden, nur weil sie je einen Doppelnamen tragen. Ein ähnliches, wenn auch weit weniger triviales Problem stellt sich schon lange bevor das Kind einen Namen braucht: Bei der sexuellen Fortpflanzung müssen eine männliche und weibliche Zelle verschmelzen. Ei- und Samenzellen dürfen dabei nur die Hälfte der genetischen Ausstattung einer normalen Zelle beisteuern, damit lebensfähige Nachkommen entstehen. Ei und Samenzellen entstehen daher in einer speziellen Form der Zellteilung, der Reifeteilung oder Meiose, in der das genetische Material halbiert wird.

Wolfgang Zachariae möchte mit seiner Forschungsgruppe „Biologie der Chromosomen“ diesen essentiellen biologischen Prozess im Detail entschlüsseln. Die grundlegenden Schritte sind bereits bekannt: Eine normale Körperzelle enthält jedes Chromosom in doppelter Ausführung – eines vom Vater und eines von der Mutter. In der ersten Phase der Meiose wird jedes dieser Chromosomen verdoppelt, sodass zwei miteinander verbundene Schwesterchromatiden entstehen. Anschließend lagern sich mütterliche und väterliche Chromosomen aneinander und tauschen einzelne Bereiche aus (Rekombination). In der Folge durchlaufen die Zellen zwei Teilungen, sodass letztlich vier Zellen mit einfachem Chromosomensatz entstehen.

Einer Verschmelzung zwischen Ei- und Spermazelle steht theoretisch nichts mehr im Weg. Praktisch aber ist die Meiose gerade in menschlichen

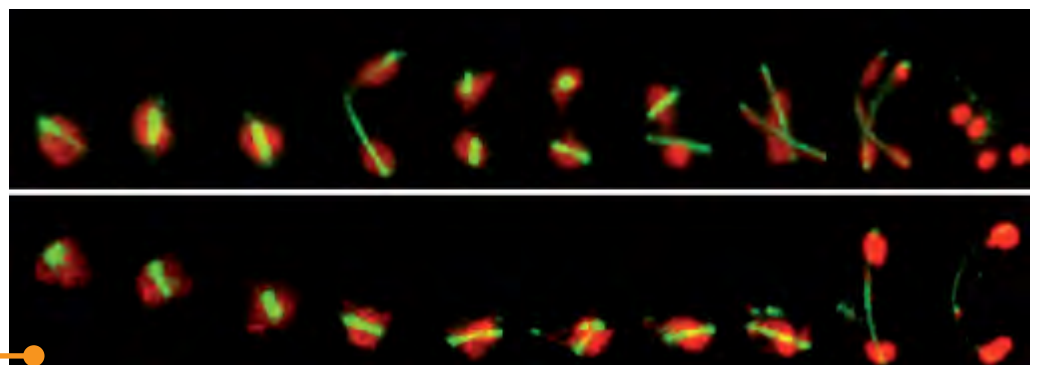
Two is not always better than one. Conjoining two hyphenated surnames is not allowed in Germany – parents may not give their children chains of surnames like Meyer-Schulze-Müller-Schmidt, just because both the mother and father each have a double name. A similar problem, but one that is far less trivial arises long before the child needs a name: During sexual reproduction egg and sperm have to fuse. To create viable offspring, egg and sperm must contain only half the genetic material of a normal cell. Thus, egg and sperm are created in a special type of cell division, called meiosis, in which the genetic material is halved.

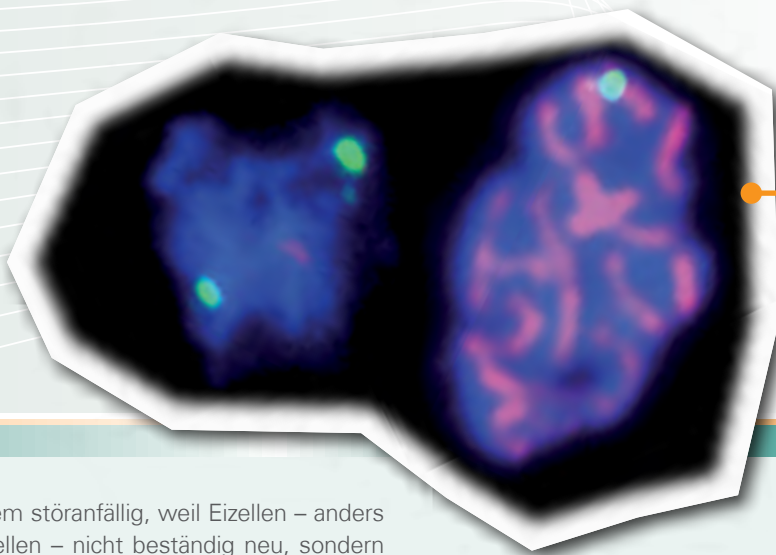
Together with his Research Group “Biology of Chromosomes”, Wolfgang Zachariae aims to decipher this essential biological process in detail. The fundamental steps are already known: A normal body cell contains two copies of each chromosome – one from the father and one from the mother. At the beginning of meiosis, each chromosome is replicated resulting in two interconnected sister chromatids. Maternal and paternal chromosomes then align and exchange several pieces (recombination). The cells then undergo two divisions, so that finally four cells with a single set of chromosomes emerge.

Theoretically, there are no further obstacles which can hinder the fusion of the egg and the sperm cell. In reality, however, meiosis in human egg cells is extremely vulnerable because egg cells – in contrast to sperm cells – are not constantly renewed, but rather are formed in the fetal stage. Chromosomes are replicated and

Videomikroskopie einer Wildtypzelle (oben) und einer ddk Mutantenzelle (unten) in verschiedenen Stadien der Meiose. Grün: Tubulin, rot: Histone. Zeit zwischen den Aufnahmen: 15 min.

Live-cell imaging of meiosis in a wild-type (top) and a ddk mutant (bottom) cell. Green, tubulin; red, histone. Time between selected frames: 15 min.





Chromatinpräparation einer Wildtypzelle (rechts) und einer *mnd2* Mutantenzelle (links). Blau: DNA, rot: Kohäsine, grün: eines der beiden Chromosomen V-Homologen markiert mit grünfluoreszierendem Protein.

Surface-spread chromatin from a wild-type (right) and a *mnd2* mutant cell (left). Blue, DNA; red, cohesin; green, one of the two chromosome V homologs marked with green fluorescent protein.

Eizellen extrem störanfällig, weil Eizellen – anders als Spermazellen – nicht beständig neu, sondern bereits vor der Geburt gebildet werden. Die Chromosomen werden verdoppelt und durch Rekombination verknüpft. Dann aber stoppt die Meiose, um frühestens in der Pubertät, spätestens aber nach mehreren Jahrzehnten fortgesetzt zu werden. Gerade nach einer langen Wartezeit kann es zu Fehlern bei der Chromosomenverteilung und damit zu Unfruchtbarkeit, vorzeitigem Schwangerschaftsabbruch oder aber zu schweren Geburtsdefekten wie etwa dem Down-Syndrom kommen.

Zachariaes Team untersucht die Details der Meiose in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*, in der dieser Prozess einfach und schnell untersucht werden kann. Eine wichtige Frage ist, wie der molekulare Kleber Kohäsine in der Meiose reguliert wird: Anfangs hält er die chromosomalen Kopien zusammen. Zur Trennung der Chromosomen muss er jedoch zerstört werden. Die Forscher konnten mit dem Protein Mnd2 einen Faktor identifizieren, der die Kohäsinerstörung in der frühen Meiose verhindert. Ebenfalls neu ist, dass das Enzym DDK, das in allen Organismen von der Hefe bis zum Menschen vorkommt, für die Kohäsinerstörung benötigt wird. Auch während der Replikation, der Rekombination und der Anheftung der Chromosomen an den Spindelapparat spielt es eine Rolle. DDK fungiert als eine Art Dirigent, der wichtige Prozesse der Meiose in der richtigen Reihenfolge auslöst. Zachariae möchte auch herausfinden, warum die Zellen in der Meiose genau zwei Teilungen durchlaufen. Dabei könnten Computersimulationen der Regulationsmechanismen helfen. Antworten auf diese und weitere Fragen hoffen die Forscher dann zu einem systematischen Bild der Meiose zusammenfügen zu können – der Basis aller Genetik in höheren Organismen.

undergo recombination. But then the process of meiosis comes to a halt, to be resumed at the earliest during puberty and at the latest after several decades. Especially after a long waiting period chromosome segregation in the egg becomes increasingly error-prone leading to infertility, miscarriage or severe birth defects such as Down syndrome.

Zachariae's team investigates the mysteries of meiosis in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, in which this process is easy to study. A key question is how the molecular glue cohesin between chromatids is regulated: First, it keeps the chromosomal copies together, but for the separation of the chromosomes it has to be destroyed. The researchers identified the Mnd2 protein as a novel inhibitor of cohesin destruction during early meiosis.

Also new is that the evolutionarily conserved enzyme DDK promotes cohesin destruction. In addition, it plays a role during replication, recombination and the attachment of chromosomes to the spindle apparatus. DDK serves as a master regulator that initiates the key events of meiosis in the right order. Zachariae also wants to find out why meiotic cells perform exactly two divisions, which might require computerized simulations of the regulatory machinery. By solving these and other questions, the scientists want to piece together a mechanistic picture of meiosis – the basis of all genetics in higher organisms.

Dr. Wolfgang Zachariae

1994 PhD in Biology at the Heinrich-Heine University Düsseldorf, Germany
 1994 – 1999 Postdoctoral fellow in the laboratory of Prof. Kim Nasmyth at the Institute of Molecular Pathology (IMP), Vienna, Austria
 1999 – 2010 Group Leader at the MPI of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany
 Since 2010 Head of the Research Group "Chromosome Biology" at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Katis VL, Lipp JJ, Imre R, Bogdanova A, Okaz E, Habermann B, Mechtler K, Nasmyth K and Zachariae W (2010). "Rec8 phosphorylation by Casein kinase 1 and Cdc7-Dbf4 kinase regulates cohesin cleavage by separase during meiosis" Dev. Cell 18, 397-409.
 Matos J, Lipp JJ, Bogdanova A, Guillot S, Okaz E, Junqueira M, Shevchenko A and Zachariae W (2008). "Dbf4-dependent Cdc7 kinase links DNA replication to the segregation of homologous chromosomes in meiosis I" Cell 135, 662-678.
 Oelschlaegel T, Schwickart M, Matos J, Bogdanova A, Camasses A, Havlis J, Shevchenko A and Zachariae W (2005). "The yeast APC/C subunit Mnd2 prevents premature sister chromatid separation triggered by the meiosis-specific APC/C-Ama1" Cell 120, 773-788.

Emeritus Direktoren

Emeritus Wissenschaftler bleiben der Forschung erhalten

Emeritus Directors

Emeritus Scientists Continue Active Research

Ein Leben ohne Forschung können sich viele Wissenschaftler selbst jenseits der Emeritierung nicht vorstellen – und sie müssen es auch nicht zwangsläufig tun: Am MPI für Biochemie betreiben derzeit drei Direktoren im Ruhestand Emeritusgruppen.

Die Emeritusgruppe von Dr. Günther Gerisch untersucht die Aktindynamik bei der Zellteilung und bei zellulären Transportprozessen. Aktin ist eine zentrale Komponente des Zytoskeletts, das Zellen höherer Organismen dank seiner flexiblen Struktur Form sowie Stabilität verleiht und sie bei morphologischen Veränderungen unterstützt. Gerischs Labor arbeitet mit dem Schleimpilz *Dictyostelium discoideum*, dessen Zellen periodisch chemische Signale aussenden, um gemeinsam einen vielzelligen Verband zu bilden.

Im Mittelpunkt der Forschung von Professor Dieter Oesterhelt und seinem Team stehen halophile (salzliebende) Archaeen. Mit deren Hilfe wollen die Wissenschaftler mehr über zelluläre Abläufe als Ganzes erfahren. Das setzt effektive Datenbanken voraus, in die alle verfügbaren Informationen eingespeist werden. Dann wird daraus ein Netzwerk gefiltert, das die Reaktionsabläufe simuliert. So konnten die Forscher bereits die Reaktion von *Halobacterium salinarum* auf Licht korrekt vorhersagen. Künftig wollen sie ihre Modelle weiter verbessern und neue Komponenten einfügen. So könnte eines Tages das Gesamtmodell einer virtuellen Zelle entstehen.

After reaching retirement, many scientists cannot imagine life without research, and indeed there are research opportunities available for those who wish to continue. Three retired directors are currently leading emeritus groups at the MPI of Biochemistry.

The emeritus group of Dr. Günther Gerisch investigates actin dynamics in cell division and in cellular transport processes. Actin is a central component of the cytoskeleton which, due to its flexible structure, provides form and stability to cells of higher organisms and supports them in morphological changes. Gerisch's laboratory is working with the slime mold *Dictyostelium discoideum*, whose cells periodically send chemical signals in order to form a common multicellular structure.

At the center of the research of Professor Dieter Oesterhelt and his team are halophilic (salt-loving) archaea. With their help, the emeritus group wants to find out more about cellular processes at the systems level. This requires effective databases, in which all available information is entered. Then, a network is filtered out of it, which simulates the reaction processes. In this way, the scientists were already able to correctly predict the reaction of *Halobacterium salinarum* to light. In the future, they want to improve their models and incorporate new components. Thus, one day an overall model of a virtual cell could be developed.

Saltteiche in der Bucht von San Francisco, deren Wasser durch Farbstoffe der halophilen Archaeen rot gefärbt ist. Ihnen gilt das Interesse von Dieter Oesterhelt (Foto: Grombo, lizenziert unter Creative Commons CC-BY-SA 2.5).

Salt ponds in San Francisco Bay where the water is colored red by the dyes of halophilic archaea. They are in the focus of the research of Dieter Oesterhelt (Picture: Grombo, licensed under Creative Commons CC-BY-SA 2.5).





Die Strukturbioogie steht im Zentrum der Forschung von Professor Robert Huber. Für die Aufklärung des Reaktionszentrums der Photosynthese bei einem Bakterium wurde ihm 1988 zusammen mit zwei Kollegen der Nobelpreis für Chemie verliehen. Methodische Grundlage dieser Arbeiten ist die Röntgenkristallographie, mit deren Hilfe der dreidimensionale Aufbau von Proteinen bis ins atomare Detail dargestellt werden kann. Auch im Rahmen seiner Emeritusgruppe widmet sich Huber biologischen Strukturen, etwa bei Immunmolekülen, Hormonen und verschiedenen Enzymen.

Ebenfalls als Emeritus am MPI für Biochemie tätig ist der Zellbiologe Peter Gruss. Der Gast vom MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen war zwölf Jahre lang Präsident der MPG (2002-14) und übergab im Jahr 2014 die Amtsgeschäfte an seinen Nachfolger Martin Stratmann.

The main focus of Professor Robert Huber's research is on structural biology. He was awarded the 1988 Nobel Prize in Chemistry together with two colleagues for the determination of the three-dimensional structure of a photosynthetic reaction center in a bacterium. The methodological basis of this research is x-ray crystallography, with which the three-dimensional structure of proteins can be resolved down to the atomic level. Huber's emeritus group also investigates biological structures – for example of immune molecules, hormones and different enzymes.

Also the cell biologist Peter Gruss is working as an emeritus at the MPI of Biochemistry. The guest from the MPI for Biophysical Chemistry in Göttingen was previously President of the MPS for twelve years (2002-14) and handed over the office to his successor Martin Stratmann in 2014.



Robert Huber (links), Direktor am MPI für Biochemie, wurde 1988 zusammen mit zwei Kollegen der Nobelpreis für Chemie verliehen.

Together with two colleagues, Robert Huber (left), Director at the MPI of Biochemistry, was awarded the 1988 Nobel Prize in Chemistry.

Max Planck Fellows und Externe Wissenschaftliche Mitglieder

Frischer Wind durch Kooperationen

Max Planck Fellows and External Scientific Members

A Fresh Breeze through Cooperation

Für eine erfolgreiche Forschung ist der Austausch von Wissen und neuen Ideen sehr wichtig. Die MPG stärkt daher die Zusammenarbeit zwischen ihren Instituten und den Universitäten auf verschiedenste Weise. Ein Beispiel dafür ist das Max Planck Fellows Programm, das herausragende Hochschulprofessoren rekrutiert, die parallel zu ihrer Arbeit an der Universität eine Forschungsgruppe innerhalb der MPG leiten. Die Berufung bereits emeritierter Professoren ist ebenfalls möglich.

Am MPI für Biochemie arbeitet etwa Professor Walter Neupert auch nach seiner Tätigkeit für die Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München an Mitochondrien und den genetischen Grundlagen ihrer komplexen Architektur. Mitochondrien sind zelluläre Kraftwerke und zeigen die Spuren ihrer bewegten Vergangenheit: Sie stammen von Bakterien ab, die in andere Zellen integriert wurden. Der Transport von Molekülen zwischen dem Zellinneren und den Mitochondrien verläuft über große Proteinkomplexe, deren Aufbau und Funktion inzwischen dank Neupert im Detail verstanden sind.

Auch Kooperationen mit externen wissenschaftlichen Mitgliedern fördern den Wissenstransfer. Professorin Magdalena Götz ist beispielsweise Direktorin des Instituts für Stammzellforschung am Helmholtz Zentrum München und gleichzeitig externes Mitglied des MPI für Biochemie. Sie arbeitet zudem am Biomedizinischen Zentrum der LMU, welches 2015 auf dem Campus Martinsried eröffnet wurde. Sie und ihr Team befassen sich mit der Frage, wie man Nervenzellen wieder ersetzen kann, wenn sie durch Verletzungen oder Krankheit zerstört wurden. Diese Art der Grundlagenforschung ist besonders für Alzheimer- und Parkinsonpatienten, aber auch für Querschnittsgelähmte oder Schlaganfallgeschädigte mit großen Hoffnungen verbunden.

Professor Patrick Cramer kennt das Institut noch gut aus seiner Zeit am Genzentrum der LMU in Martinsried. Seit 2014 ist er Direktor am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen und beschäftigt sich mit der Übersetzung der Erbinformation (DNA) in RNA. Dieser Prozess wird

For research to be successful, the exchange of knowledge and new ideas is very important. Hence, the MPS strengthens collaboration between its institutes and the universities in a number of ways. For example, with a program that recruits excellent university professors, who as Max Planck Fellows lead a research group within the MPS, parallel to their work at the university. The appointment of emeritus professors is possible as well.

At the MPI of Biochemistry for example, Professor Walter Neupert works on mitochondria also after his retirement from the Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, specifically focusing on the underlying genetic mechanisms of their complex architecture. Mitochondria are the molecular power plants of the cell and reveal the traces of their evolutionary past: They derive from bacteria which were integrated into other cells. The transport of molecules between the cell's interior and the mitochondria takes place via large protein complexes whose structure and function is now understood in detail due to Neupert's research.

Cooperative projects with external scientific members also promote the transfer of knowledge. Professor Magdalena Götz for example is Director of the Institute for Stem Cell Research at the Helmholtz Zentrum in Munich and also an external member of the MPI of Biochemistry. Moreover, she works at the Biomedical Center of the LMU, which was opened on the Campus Martinsried in 2015. Together with her team, she addresses the question, how nerve cells can be replaced when they were destroyed by injury or disease. This kind of basic research raises high hopes for Alzheimer's and Parkinson's patients, but also for paraplegics or stroke victims.

Since 2014, Professor Patrick Cramer is Director at the MPI of Biophysical Chemistry in Göttingen. However, he knows the Institute very well from his former time at the LMU Gene Center in Martinsried. His research concentrates on the translation of genetic information (DNA) into RNA. This process is named transcription and is the first step during protein production.

Transkription genannt und ist der erste Schritt bei der Proteinproduktion. Cramer geht unter anderem den Fragen nach: Wie erfolgt das Ablesen der DNA? Welche Mechanismen kommen dabei zum Einsatz? Was geschieht bei Fehlern?

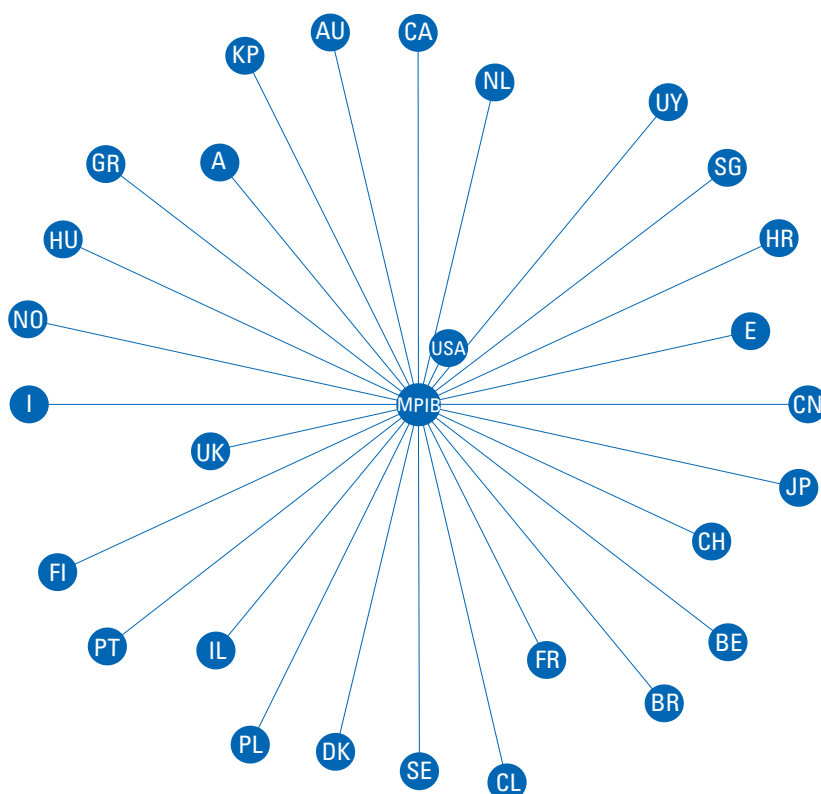
Cramers ehemaliger Kollege am Genzentrum Professor Karl-Peter Hopfner ist überdies Dekan der Fakultät für Chemie und Pharmazie. Er erforscht, wie genau die Zelle fehlerhafte oder geschädigte DNA erkennt und repariert. Durch die Entschlüsselung der Strukturen der beteiligten Moleküle können er und sein Team Rückschlüsse auf deren Funktion und Wirkungsweise ziehen. Zudem versucht Hopfner herauszufinden, wie Zellen virales Erbmateriale aufspüren und beseitigen.

Weitere externe wissenschaftliche Mitglieder sind Professor James A. Spudich (Professor für Biochemie, Stanford University School of Medicine, USA) und Professor Ernst-Ludwig Winnacker (Generalsekretär der International Human Frontier Science Program Organisation HFSP, Strasbourg, Frankreich).

Cramer's main focus is on the following questions: How does the reading of the DNA occur? Which mechanisms are employed? What happens when mistakes are made?

Cramer's former colleague at the Gene Center, Professor Karl-Peter Hopfner, is moreover the Dean of the Faculty of Chemistry and Pharmacy. He is devoted to the question, how exactly the cell detects and repairs incorrect or damaged DNA. By decrypting the structures of the molecules involved in this process, he and his team can draw conclusions regarding their function and mode of operation. Moreover, Hopfner aims to elucidate how cells detect and eliminate viral genetic material.

Other external scientific members are Professor James A. Spudich (Professor of Biochemistry, Stanford University School of Medicine, USA) and Professor Ernst-Ludwig Winnacker (General Secretary of the International Human Frontier Science Program Organization HFSP, Strasbourg, France).



Das MPI für Biochemie kooperiert nicht nur mit nationalen Universitäten, sondern auch mit internationalen Forschungseinrichtungen. Besonders viele Kooperationen mit einem Land sind durch große räumliche Nähe dargestellt.

The MPI of Biochemistry not only cooperates with universities in Germany, but also with research institutions all over the world. An especially high number of cooperative projects with a country is illustrated by a close proximity.

Vernetzte Forschung

International und interdisziplinär

Networked Research

International and Interdisciplinary



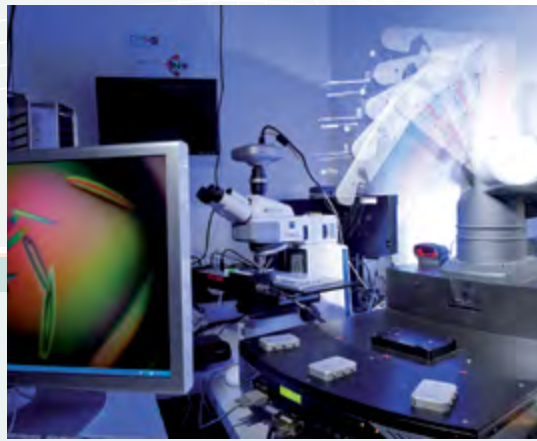
- 1 MPI of Biochemistry
- 2 MPI of Neurobiology
- 3 Innovation and Startup Center (IZB) including Boardinghouse
- 4 LMU Biocenter
- 5 LMU Biomedical Center
- 6 Campus Großhadern

Hochkarätige Forschung widmet sich komplexen Fragen, deren Beantwortung Knowhow aus verschiedenen Fachrichtungen verlangt. Deshalb ist Zusammenarbeit gefragt: Ob Biologe, Chemiker, Informatiker, Mediziner oder Physiker – die Wissenschaftler am MPI für Biochemie kooperieren nicht nur mit ihren Kollegen aus anderen Abteilungen, sondern sind auch national und international mit anderen Spitzenforschern vernetzt und in zahlreiche Kooperationen und Projekte mit universitären und außeruniversitären Einrichtungen eingebunden. Besonders mit den Münchener Universitäten besteht eine enge Zusammenarbeit: Unter anderem ist das MPI für Biochemie an vier Exzellenzclustern beteiligt.

Um die Wissenschaftler bei Beantragung und Koordinierung großer EU-Projekte zu unterstützen, wurde am Institut eigens ein EU-Office eingerichtet, das die Projekte von Anfang bis Ende begleitet. Ein großes europäisches Förderprojekt (ERC Synergy Grant) unter Beteiligung des MPI für Biochemie ist „ToPAG“ (Toxic Protein Aggregation in Neurodegeneration). Zusammen mit ihrem Kollegen Rüdiger Klein vom benachbarten MPI für Neurobiologie versuchen die Direktoren Ulrich Hartl, Wolfgang Baumeister und Matthias Mann in diesem Rahmen neurodegenerative Krankheiten wie etwa Alzheimer besser zu verstehen. Dabei

Top-level research is devoted to complex problems whose solutions require know-how from various disciplines. That is why cooperation is so important – whether biologist, chemist, computer scientist, physician or physicist, the scientists at the MPI of Biochemistry not only collaborate with their colleagues from other departments, but are also integrated into national and international networks with other top researchers and into numerous cooperation projects with university and non-university institutions. In particular, the MPI of Biochemistry cooperates closely with the Munich universities and participates in four excellence clusters with them.

In order to support the scientists in writing proposals and in coordinating EU projects, a special EU office was established at the Institute assisting all projects, from the beginning to the end. A large project funded by the European Research Council (ERC Synergy Grant) in which the MPI of Biochemistry is participating is “ToPAG” (Toxic Protein Aggregation in Neurodegeneration). In this context, together with their colleague Rüdiger Klein from the nearby MPI of Neurobiology, the Directors Ulrich Hartl, Wolfgang Baumeister and Matthias Mann aim to better understand neurodegenerative



untersuchen sie aus verschiedenen Perspektiven und mit unterschiedlichen Methoden, wie toxische Proteinaggregate entstehen und wirken.

Von der grünen Wiese zum Hightech-Campus – so lässt sich die Entwicklung des Forschungsstandortes Martinsried beschreiben. Wo sich bei der Gründung des MPI für Biochemie 1973 noch landwirtschaftliche Flächen erstreckten, befindet sich heute ein moderner Forschungscampus, der zu den größten biowissenschaftlichen Forschungszentren weltweit gehört. In unmittelbarer Nähe zum Institut haben sich das MPI für Neurobiologie sowie das Klinikum Großhadern und weitere Forschungseinrichtungen der LMU München angesiedelt. Aber nicht nur die Forschung hat in Martinsried ihren Platz, sondern auch deren Umsetzung in die Praxis: Das ebenfalls auf dem Campus beheimatete Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB) gibt den Wissenschaftlern Gelegenheit, ihre Ergebnisse in Start-Up Unternehmen zu verwerten. Jüngstes Highlight auf dem Campus ist das Boardinghouse. Es bietet stilvolle Unterbringung für die zahlreichen internationalen Gäste und beherbergt den sogenannten Faculty Club – eine Begegnungsstätte für Wissenschaftler und Unternehmer.

Auch wenn am MPI für Biochemie vorwiegend Grundlagenforschung betrieben wird, kommen die gewonnenen Erkenntnisse immer wieder auf verschiedenen Wegen in die Anwendung: Wissenschaftler des Instituts melden kontinuierlich Patente an und waren an der Gründung von bisher 21 Biotech-Firmen beteiligt. In gemeinsamen Projekten mit der Industrie wird die Entwicklung neuer und besserer Technologien und Methoden vorangetrieben - beispielsweise in den Bereichen Elektronenmikroskopie, Massenspektrometrie und in der Medikamentenentwicklung. Ein Paradebeispiel hierzu ist die Zulassung des Krebsmedikamentes Sutent, das auf Forschungsergebnissen von Direktor Axel Ullrich beruht.

diseases like Alzheimer's. To this end, they focus on the development and the toxicity of protein aggregates from several different angles using complimentary methods.

From green fields to a high-tech campus – this in a nutshell is how the development of the research location Martinsried can be described. In 1973, when the MPI of Biochemistry was founded, the site was still countryside, but today it is a modern life science campus – one of the largest in the world. In immediate proximity to the Institute, the MPI of Neurobiology and Klinikum Großhadern as well as other research institutions of the Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) have settled. But not only research has its place in Martinsried, this is also where it is implemented into practice: The Innovation and Startup Center for Biotechnology (IZB) gives the scientists the opportunity to commercialize their findings in start-up companies. The latest highlight on the campus is the Boardinghouse. It offers stylish accommodation for all the international guests and moreover hosts the so-called Faculty Club - a meeting place for scientists and entrepreneurs.

Even if the research conducted at the MPI of Biochemistry is primarily basic research, the insights nevertheless find their way into applications: Continuously, scientists of the Institute register patents and have already been involved in the founding of currently 21 biotech companies. Joint projects with industry are advancing the development of new and improved technologies and methods - for instance in the fields of electron microscopy, mass spectrometry and drug development. The approval of the cancer drug Sutent, based on the research results of director Axel Ullrich, is a text book example of how the research at the MPI of Biochemistry contributes to the development of new drugs and treatment methods.

Die Wissenschaftlichen Facilities

Den Forschern das Forschen leichter machen

The Scientific Facilities

Making Research Easier for the Researchers



Vorbereitung ist alles! So auch in der Wissenschaft. Denn bevor ein Forschungsprojekt begonnen werden kann, müssen Recherchen betrieben und alle wichtigen Informationen eingeholt werden. Zu diesem Zweck unterhalten die Martinsrieder MPIs eine umfangreiche naturwissenschaftliche Spezialbibliothek, die die Arbeit der Wissenschaftler unterstützt und als Präsenzbibliothek auch der Allgemeinheit offen steht.

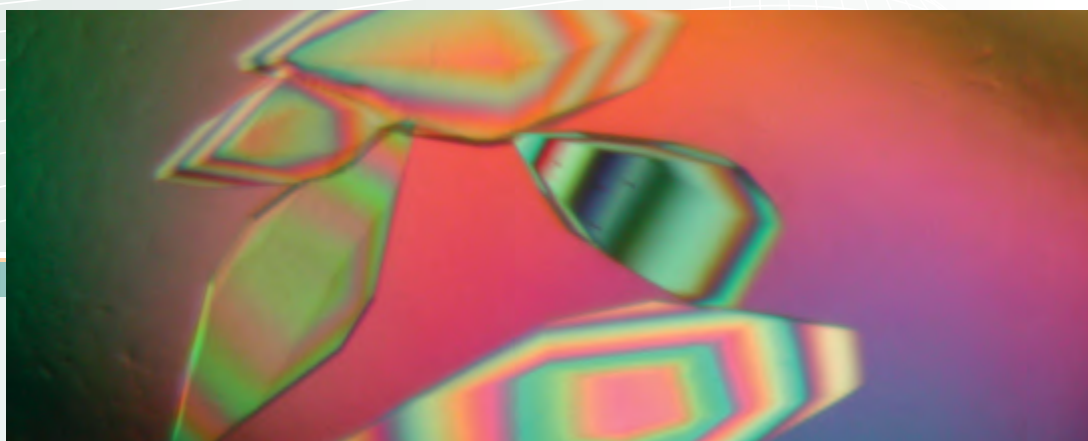
Wer hier nicht die gewünschten Daten findet, kann sich an anderer Stelle Hilfe holen. Die Mitarbeiter der Informationsvermittlungsstelle bieten allen Wissenschaftlern und auch der Leitungsebene der MPG einen wertvollen Dienst an: In den globalen Quellen wissenschaftlicher Information suchen sie gezielt und umfassend nach relevanter Fachliteratur oder anderen Daten.

Aber nicht nur in puncto Theorie ist das MPI für Biochemie bestens ausgestattet. Zahlreiche Dienstleistungszentren, sogenannte Facilities, arbeiten den Forschern zu und unterstützen sie bei ihrer praktischen Arbeit: In der Biochemistry Core Facility können die Wissenschaftler beispielsweise kostenlos den Instrumentenpool für eigene Messungen nutzen. Das Einlernen übernehmen die Mitarbeiter der Einrichtung, die aber auch selbst Auftragsanalysen und -synthesen an den hochkomplexen Anlagen durchführen. Das Angebot umfasst sowohl die Herstellung maßge-

Preparation is everything! This is also true in science. Before a research project can be initiated and carried out, searches for relevant studies must be undertaken and all important data must be obtained. For this purpose, the Martinsried MPIs maintain an extensive specialized science library to support the work of the scientists. It is also open to the general public as a non-lending reference library.

If the desired data cannot be found by this means, the Information Retrieval Service staff can provide invaluable assistance by conducting targeted and comprehensive searches for information sources from all over the world. These research services are available to all scientists – including the management level – of the MPS.

However, the MPI of Biochemistry is not only optimally equipped in terms of theory. Many service units, known as facilities, carry out service tasks and preparatory work for the scientists and support them in their practical research. In the Biochemistry Core Facility, for example, scientists can use the equipment free of charge for their own measurements. The staff members of the facility show the researchers how to use the instruments, but also carry out analyses and syntheses themselves using these highly complex systems. On request, the facility produces customized molecules (proteins, short RNAs) for the scientists



schneiderter Moleküle (Proteine, kurze RNAs) als auch ein breites Spektrum an Methoden wie Sequenzanalyse oder Massenspektrometrie. Ergänzt werden diese Leistungen durch die bedarfsgerechte Produktion von Antikörpern im Immunisierungsservice und eine Kristallisations-Facility. Hier werden Proteine in Kristalle verwandelt und fit für die Röntgenstrukturanalyse gemacht, mit der ihre dreidimensionale Struktur detailliert bestimmt werden kann.

Auch im Bereich Bildgebung stehen den Forschern am MPI für Biochemie kompetente Helfer zur Seite: eine eigene Imaging Facility ermöglicht es, hochwertige Fluoreszenzmikroskope zu nutzen, um lebende Zellen und Organismen zu beobachten. Das Fachpersonal weist die Benutzer ein und hilft dabei, die Aufnahmen entsprechend auszuwerten. Wem das noch nicht detailreich genug ist, der wendet sich an die Elektronenmikroskopie-Facility. Hier sind Auflösungen im Nanometer-Bereich an der Tagesordnung. Einen weiteren Service bietet die Transgenic Core Facility: sie erleichtert die Herstellung von genetisch veränderten Mausmodellen. Die Aufzucht und Pflege dieser und weiterer Tiere erfolgt dann durch das Fachpersonal des Tierhauses.

Da Grundlagenforschung ihrer Zeit immer ein Stückchen voraus ist, kommt es vor, dass es bestimmte Versuchsanlagen auf dem normalen Markt schlicht noch nicht gibt. In diesen Fällen unterstützen Feinmechaniker und Elektrotechniker die Wissenschaftler und stellen Sonderanfertigungen her, die exakt auf den Versuch zugeschnitten sind.

Auch bei der anschließenden Auswertung sind die Forscher nicht allein: die Bioinformatik Facility hilft bei der Analyse der heutzutage immer umfangreicher werdenden Datenmengen und vermittelt durch Schulungen und praktische Tipps die entsprechenden Grundlagen. Abgerundet wird der wissenschaftliche Service durch das Rechenzentrum, das mit seiner Infrastruktur und seinem Knowhow die Wissenschaftler unterstützt.

and offers a wide range of methods such as sequence analysis or mass spectrometry. These services are supplemented by the Immunization Facility, which produces antibodies on demand, and by the Crystallization Facility, which provides a comprehensive crystallization service. Here proteins are converted into crystals for X-ray structure analysis in order to determine the three-dimensional structure of proteins in detail.

Researchers at the MPI of Biochemistry are offered competent assistance in the field of imaging as well. The Imaging Facility provides scientists access to state-of-the-art fluorescence microscopes to observe living cells and organisms. The expert staff shows the researchers how to use the imaging systems and helps them evaluate the images. If an even higher resolution is requested, researchers can use the services of the Electron Microscopy Facility, where resolutions in the nanometer range are achieved. A further service is offered by the Transgenic Core Facility, which facilitates the generation of genetically modified mouse models. The breeding and care of these and other animals is then performed by the expert staff of the Animal Facility.

Basic research is always a bit ahead of its times, and therefore specific instruments that are needed for experiments may not yet be available on the market. In these cases, precision mechanics and electrical engineers support the scientists and create custom-made instruments and installations for their experiments.

Nor are the researchers alone when it comes to the analysis of their findings. The Bioinformatics Facility assists in the analysis of the ever-increasing volume of data by offering training sessions in basic bioinformatics and by providing practical insights and suggestions. The scientific services at the MPI of Biochemistry are complemented by the Computing Center, which supports the scientists with its infrastructure and expertise.

Soziale Dienste

Leben im Einklang mit der Wissenschaft

Social Services

Living in Harmony with Research

Nicht nur in Bezug auf die Forschung bietet das MPI für Biochemie seinen Mitarbeitern einen umfassenden Service und hervorragende Bedingungen. Auch soziale und gesundheitliche Aspekte spielen eine große Rolle am Institut. Gleich bei ihrer Ankunft unterstützt beispielsweise das International Office neue Mitarbeiter und Wissenschaftler aus allen Teilen der Welt mit dem Ziel, den Ankömmlingen in sämtlichen Belangen einen möglichst reibungslosen Start zu gewährleisten. Die Mitarbeiter helfen den ausländischen Gästen unter anderem bei der An- und Einreise, der Wohnungssuche sowie in Fragen des Gesundheits-, Versicherungs- und Finanzwesens. Zudem vermitteln sie bei Interesse auch Sprachkurse oder die Betreuung von Angehörigen und Kindern.

Überhaupt wird die Betreuung des Nachwuchses am Institut groß geschrieben – auch wenn er noch ganz klein ist. Die Kinder von Institutsangehörigen werden von einer Tagesmutter sowie mehreren Krippen und Kindergärten in der Umgebung bevorzugt aufgenommen. Besonders hervorzuheben sind hier die Kindertagesstätte BioKids und die Kinderkrippe Klopferspitzchen, die in direkter Nähe zum Institut angesiedelt und daher fußläufig gut zu erreichen sind. Sie erlauben jungen Eltern, Forschung und Familie unter einen Hut zu bekommen.

The MPI of Biochemistry not only offers its employees comprehensive services and excellent conditions with respect to research. Programs for social services as well as health and well-being play an important role at the Institute. The International Office, for example, welcomes new staff and scientists from all over the world to ensure a smooth start for the newcomers. The staff helps international researchers immediately upon their arrival with entry formalities and finding a new apartment. Moreover, it assists in financial matters, health insurance and other types of insurance. Upon request, the staff also arranges language courses or care for family members and children.

The MPI of Biochemistry also attaches major importance to childcare services for children of staff members – even if the children are still quite young. The Institute has preferential placement agreements with nannies and several nurseries and kindergartens in the area for children of staff members. The BioKids day care center and the Klopferspitzchen crèche, which are located within walking distance of the Institute, make it easier for young parents to balance work and family life.



Auch die Gesundheit ihrer Mitarbeiter nehmen die Martinsrieder MPIs sehr ernst. So findet beispielsweise jährlich ein Gesundheitstag statt: Informationsveranstaltungen und praktische Übungen sollen auf spezielle Belastungen hinweisen und Möglichkeiten aufzeigen, diesen im Alltag entgegenzuwirken.

Wer vertraulich über private oder berufliche Sorgen reden möchte, kann das persönliche Gespräch mit den christlichen Campusseelsorgern oder einer Psychologin suchen. Für den nötigen körperlichen Ausgleich bieten die Institute zahlreiche sportliche Aktivitäten an. Das Spektrum reicht hier von Rückengymnastik über Tennis bis hin zum Fußball. Zudem steht die Kegelbahn im Keller der Institute bei aktuellen wie ehemaligen Mitarbeitern gleichermaßen hoch im Kurs. Ein eigener Kraftraum bietet allen Mitgliedern der Sportgemeinschaft die Gelegenheit, die Geräte zu nutzen und professionelle Massagen sorgen für Entspannung und lockern verspannte Rücken.

Um sich für all diese Aktivitäten zu stärken, führt der Weg oft in die Cafeteria oder in die 2014 renovierte Kantine. Ob Verwaltung oder Forschung, ob Doktorand oder Direktor, hier ist das gesamte Institut vertreten.

The MPIs in Martinsried also place great emphasis on their employees' health and physical well-being. A "Health Day" is held every year with sessions offering practical exercises and information about how to identify and counteract specific strains in everyday life.

If employees need to talk confidentially about personal or professional concerns, they can request a personal counseling session with either a Campus pastor or a psychologist. To ensure physical well-being, the Institutes offer many sports activities including back exercises, tennis and soccer. The bowling alley in the basement of the Institutes is much appreciated by both current and former employees. A fitness room with weight equipment is available to all members of the sports community, and professional massages can be booked to relax tense back muscles.

To gain energy for all these activities, employees can take a break or meet for lunch in the cafeteria or in the canteen, which was renovated in 2014. Here the entire staff comes together – from the areas of administration and research and from doctoral student to director.



Ausbildung am MPI für Biochemie

Den Nachwuchs fördern

Training at the MPI of Biochemistry

Supporting the Young Generation

Am MPI für Biochemie entstehen jährlich etwa 50 Master- und Doktorarbeiten, mit denen sich Nachwuchswissenschaftler für ihre zukünftige Karriere weiter qualifizieren. Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses wird am Institut groß geschrieben: Seit 2005 betreibt das MPI für Biochemie zusammen mit den MPIs für Neurobiologie und für Psychiatrie sowie der Technischen Universität München (TUM) und der LMU München die interdisziplinäre International Max Planck Research School (IMPRS) „From Biology to Medicine“. Die IMPRS fördert herausragende Doktoranden und ermuntert sie durch interdisziplinäre Angebote, auch über das eigene Fachgebiet hinaus zu schauen. Ein Schwerpunkt liegt auf der Internationalität, deshalb kommt rund die Hälfte der Studentinnen und Studenten aus dem Ausland.

At the MPI of Biochemistry about 50 master theses and dissertations are completed every year with which junior scientists qualify themselves for their future careers. Support of the young generation of scientists is a major priority of the Institute. Since 2005 the MPI of Biochemistry – together with the MPIs of Neurobiology and of Psychiatry, the Technical University Munich (TUM) and the LMU Munich – has been offering an interdisciplinary graduate program entitled the International Max Planck Research School (IMPRS) “From Biology to Medicine“. Through interdisciplinary offerings, the IMPRS promotes outstanding PhD students and encourages them to look beyond their own area of study. One focus is on internationality: About half of the students come from abroad. Apart from the IMPRS program, students may do



Wer nicht am IMPRS-Programm teilnimmt, kann seine Doktorarbeit auch direkt in einer der Forschungsgruppen oder -abteilungen absolvieren. Zusätzlich unterstützt ein Graduiertenprogramm die rund 200 Doktoranden. Das Graduiertenprogramm ist ein Netzwerk aller Doktoranden am Institut und vertritt deren Interessen. Ein eigenes Budget hilft den Studierenden, zusätzliche Fortbildungsangebote, Seminare und Workshops zu organisieren. Aber auch die Geselligkeit kommt nicht zu kurz: Feste und informelle Zusammenkünfte des Graduiertenprogramms geben Gelegenheit zu zwanglosem Austausch. Diese Angebote und das exzellente wissenschaftliche Umfeld machen das MPI für Biochemie zu einem

their PhD work and complete their dissertations directly in one of the research groups or departments. In addition, a graduate students' program is in place to support all of the circa 200 PhD students. The graduate students' program is a network of all PhD students at the Institute and represents their interests. An own budget helps the students to organize additional advanced training offerings, seminars and workshops. Social activities are also important: Parties and informal meetings of the graduate students' program provide the opportunity to exchange ideas. These offerings and the excellent scientific environment make the MPI of Biochemistry one of the most attractive



IMPRS
From Biology
to Medicine

GRADUATE
PROGRAM

attraktiven Arbeitsplatz für Doktoranden. Wer sich ganz der akademischen Forschung verschreiben möchte, kann zudem als Postdoktorand oder als Leiter einer Nachwuchsgruppe weiter am Institut forschen. Bereits promovierte Forscher werden durch die Postdoc-Vereinigung vertreten.

Aber nicht nur der wissenschaftliche Nachwuchs wird am Institut ausgebildet: Die MPIs für Biochemie und für Neurobiologie beschäftigen als größter Arbeitgeber im Würmtal auch 30-40 Auszubildende. Die Spanne der Ausbildungsberufe reicht dabei von BiologielaborantIn über Bürokaufmann/-kauffrau, FachinformatikerIn, FeinwerkmechanikerIn, MediengestalterIn Digital und Print bis hin zu TierpflegerIn für Forschung und Klinik. Durch die Größe der Institute können die Auszubildenden viele unterschiedliche Bereiche kennenlernen und ihre Ausbildung abwechslungsreich gestalten.

workplaces for doctoral students. Whoever wants to pursue an academic career can do research as a postdoc or as leader of a junior research group. Graduated researchers are represented by the PostDoc association.

However, the Institute trains not only young scientists: Together, the MPIs of Biochemistry and of Neurobiology are the largest employer in the Würmtal near Munich, and employ also 30-40 vocational trainees. The different vocations include biology lab assistants, office administrators, IT specialists, precision mechanics, media designer digital and print as well as animal keepers for research and clinic. Due to the size of the Institutes the trainees can become acquainted with many different areas and can benefit from a variety of training offerings.

Organisation Organization

Wissenschaftliche Mitglieder

- Prof. Dr. Wolfgang Baumeister
- Prof. Dr. Elena Conti
- Prof. Dr. Reinhard Fässler
- Prof. Dr. F.-Ulrich Hartl
- Prof. Dr. Stefan Jentsch
- Prof. Dr. Matthias Mann
- Prof. Dr. Petra Schwillie
- Prof. Dr. Axel Ullrich

Fachbeirat

- Prof. Dr. Anton Berns, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands
- Prof. Dr. Nick Brown, University of Cambridge, UK
- Prof. Dr. Axel Brunger, Howard Hughes Medical Institute, Stanford University, USA
- Prof. Dr. Wah Chiu, Baylor College of Medicine, Houston, USA
- Prof. Dr. Frank Grosveld, Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands
- Prof. Dr. Michael Hall, Biozentrum, University of Basel, Switzerland
- Prof. Dr. Jan Hoeijmakers, Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands
- Prof. Dr. Danesh Moazed, Harvard Medical School, USA
- Prof. Dr. Sheena Radford, The Astbury Centre for Structural Molecular Biology, University of Leeds, UK
- Prof. Dr. Venki Ramakrishnan, MRC Laboratory of Molecular Biology, UK

Der Fachbeirat wird im Herbst 2015 um fünf weitere Mitglieder ergänzt.

Geschäftsführende Leitung (2015)

- Prof. Dr. Matthias Mann (Geschäftsführender Direktor)
- Prof. Dr. Petra Schwillie
- Prof. Dr. Wolfgang Baumeister

Externe Wissenschaftliche Mitglieder

- Prof. Dr. Patrick Cramer
- Prof. Dr. Magdalena Götz
- Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner
- Prof. Dr. James A. Spudich
- Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker

Kuratorium

Das Kuratorium wird im Herbst 2015 neu besetzt.



Herausgeber
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
D-82152 Martinsried

Konzeption
Dr. Monika Gödde

Grafik-Design
Reinald Fenke, Monika Krause

Autoren
Dr. Monika Gödde, Dr. Helge Siemens, Susanne Wedlich-Söldner, Anja Konschak

Übersetzung
Carol Oberschmidt, Berlin

Fotos
MPI für Biochemie, Axel Griesch, Volker Steger, IZB mbH, Münchner Merkur

Druck
FIBO Druck- und Verlags GmbH, Neuried

