

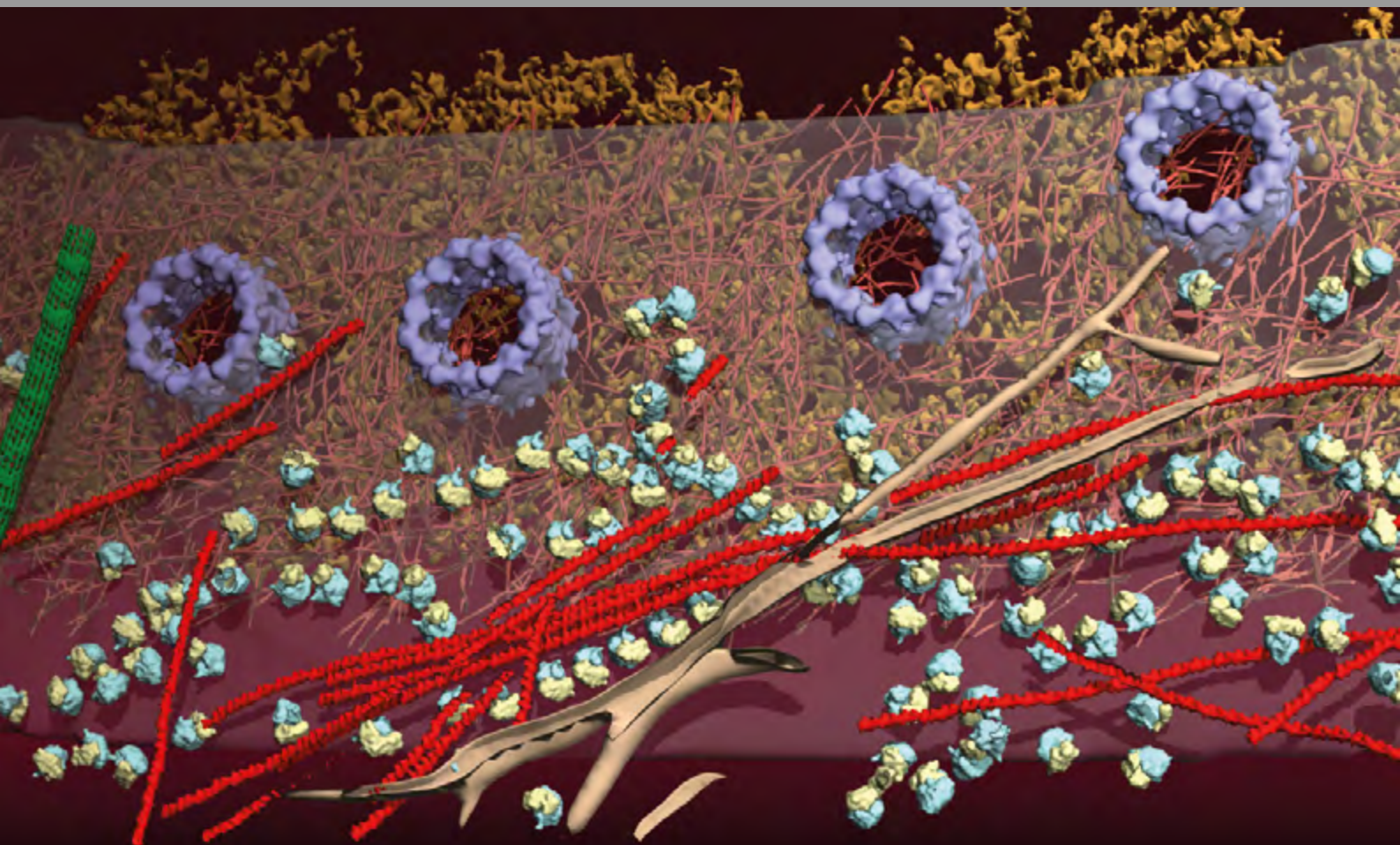


MAX-PLANCK-GESellschaft

max-planck-institut
für biochemie



Highlights



Max-Planck-Institut für Biochemie



„Sei naiv und mach' ein Experiment“

Feodor Lynen (1911– 1979), Biochemiker & Nobelpreisträger

Proteine sind die molekularen Bausteine und Motoren der Zelle und an fast allen Lebensprozessen beteiligt. Die Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München untersuchen die Struktur und Funktion von Proteinen – von einzelnen Molekülen bis hin zu komplexen Organismen. Das MPIB zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen und ist mit ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. In derzeit acht Abteilungen und rund 25 Forschungsgruppen tragen die Wissenschaftler zu den neuesten Erkenntnissen in den Bereichen Biochemie, Zellbiologie, Strukturbiologie, Biophysik und den Molekularwissenschaften sowie der biomedizinischen Forschung bei. Das Institut befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB).

Impressum

Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried Germany
Telefon: +49 89 8578 - 2824
pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de

 [mpi_biochem](https://twitter.com/mpi_biochem)

September 2017

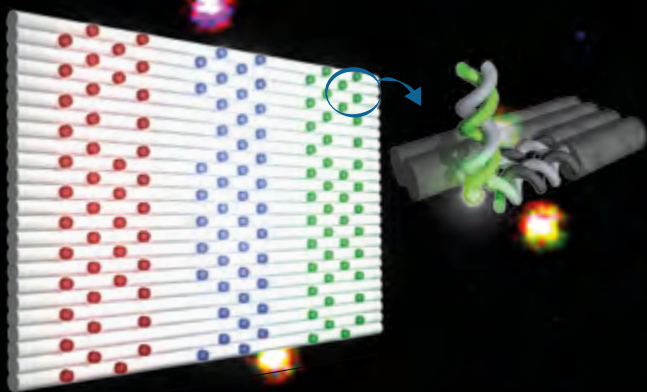
Editoren

Christiane Menzfeld
Sina Metz

Design

Sina Metz
Monika Krause

Cover: Einblick in die molekulare Landschaft in die Peripherie eines Zellkerns. Diese 3D-Ansicht von makromolekularen Komplexen an der Zellmembran erhält man mittels Kryo-Elektronentomographie. © Bild: Julia Mahamid



Im Mikrokosmos wird es bunt: 124 Farben dank RGB-Technologie

Rot, Grün, Blau – standardmäßig können in der Fluoreszenzmikroskopie maximal drei verschiedene Farben zeitgleich detektiert werden. Dank der neuen RGB-Nanotechnologie, ähnlich der eines Monitors, können jetzt unter dem Mikroskop 124 virtuelle Farben generiert werden. Auf einem speziellen DNA-Gitter werden die drei Grundfarben in verschiedenen Mischungsverhältnissen angeordnet. So entstehen individuelle Farbpunkte unter dem Mikroskop. Diese neue Methode wurde von Wissenschaftlern des MPIBs, der Ludwig-Maximilians-Universität München in Deutschland und Harvards Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering in den USA entwickelt. *Science Advances*, Juni 2017

In den letzten Jahrzehnten hat die biomedizinische Forschung enorme Fortschritte gemacht. Mithilfe neuester Mikroskope analysieren Wissenschaftler die Funktion und das Zusammenspiel von Molekülen in Zellen immer detailreicher. Jetzt suchen Forscher nach Methoden, um eine Vielzahl von Molekülen zeitgleich sichtbar zu machen.

RGB-Nanotechnologie

Ein Team aus Deutschland und Amerika hat nun sogenannte Metafluorophore entwickelt. „Die Technologie kann man sich vergleichbar der eines RGB-Monitors vorstellen“, erklärt Ralf Jungmann, Leiter der Studie. Um auf einem Bildschirm verschiedenste Farben darzustellen, werden diese aus den drei Grundfarben Rot, Grün und Blau gemischt. „Wir haben diesen Ansatz auf

Der Physiker Ralf Jungmann promovierte 2010 an der Technischen Universität München. Es folgte ein Postdoc-Aufenthalt am Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering der Harvard University. Seit 2014 leitet er die unabhängige Forschungsgruppe „Molekulare Bildgebung und Bionanotechnologie“. Jungmann entwickelt moderne bildgebende Methoden durch die Kombination aus DNA-Nanotechnologie und Einzelmolekül-Fluoreszenz.
www.biochem.mpg.de/jungmann



Mithilfe der RGB-Nanotechnologie können unter dem Mikroskop 124 virtuelle Farben generiert werden. Auf einem speziellen DNA-Gitter werden die Grundfarben in verschiedenen Mischungsverhältnissen angeordnet. So entstehen individuelle Farbpunkte unter dem Mikroskop.

Johannes Wöhrstein © MPI für Biochemie

die Nanometerskala transferiert. Anstelle eines einzelnen Fluoreszenzfarbmoleküls werden nun auf ein Trägermaterial – eine Art Steckplatte – mehrere Fluoreszenzmoleküle aufgebracht. Je nach Anteil der drei Grundfarben erscheinen diese unter dem Mikroskop in unterschiedlichen Farben, vergleichbar mit einem Pixel in Nanometergröße auf einem Computerbildschirm.“

DNA-Origami

Für die Steckplatte nutzt das Team das sogenannte DNA-Origami. Das sind selbstorganisierende DNA-Strukturen in Nanometergröße, die aus einem langen Gerüststrang bestehen. Der Strang faltet sich in vorprogrammierbarer Weise in eine zwei- oder dreidimensionale Form. Diese wird durch etwa 200 kurze Heftstränge stabilisiert, die verschiedene Teile des Gerüsts überbrücken. Die kleinen Farbsonden, standardmäßig rot, grün oder blau fluoreszierend, werden von den

Forschern in die selbstfaltenden DNA-Strukturen integriert. Je nach virtueller Farbe wird die Anzahl der jeweils benötigten Farbsonden im Vorfeld berechnet. „Würden wir die Steckplattengröße, die nur 60 x 90 Nanometer klein ist, mit der eines Bildpunktes auf einem Full HD-Fernseher vergleichen, dann wäre der gesamte Bildschirm ungefähr 0,2 x 0,1 mm groß“, so Jungmann.

124 virtuelle Farben

Dieser nanotechnologische Ansatz bietet zur Zeit eine Palette von 124 virtuellen Farben. Diese Zahl kann später noch erweitert werden. Aktuell sind die DNA-Origami-Strukturen noch zu sperrig, um in das Innere der Zelle zu diffundieren. Zukünftig sollen die Strukturen erst ihre dreidimensionale Form annehmen, sobald sie ihr Ziel in der Zelle binden. „Erste Schritte in diese Richtung haben wir in der Veröffentlichung bereits aufgezeigt“, erklärt Jungmann optimistisch.

A 3D molecular model showing a ribosome (green and blue) and a ski complex (yellow and red) interacting. The ribosome is a large, textured structure, and the ski complex is a smaller, more defined structure. The labels 'ribosome' and 'ski' are overlaid on the respective parts of the model.

ribosome

ski

RNA-Stau im molekularen 3D Drucker – der Ski-Komplex hilft

Auch wenn “Kryo-EM” und “Ski-Komplex” nach Eis und Schnee klingen, handelt es sich um Begriffe aus der Strukturbiologie. Wissenschaftler des MPIBs und des Genzentrums der Ludwig-Maximilians-Universität konnten jetzt zeigen, dass die Proteinfabrik der Zellen und der sogenannte Ski-Proteinkomplex in direktem Kontakt stehen. Der Ski-Komplex ist Teil eines molekularen Schredders, der die Bauanleitungen für Proteine, die mRNAs, in ihre Einzelteile zerlegt. Die Forscher nutzten für ihre Analyse die Kryo-Elektronenmikroskopie. Hierbei werden Proteinkomplexe blitzschnell eingefroren, um selbst kleinste Details ihrer Struktur in natürlichem Zustand untersuchen zu können. *Science*, Dezember 2016

Ribosomen sind die molekularen Proteinfabriken der Zellen. Gemäß einer Bauanleitung, der “Boten-RNA” oder mRNA, werden einzelne Proteinbausteine zu Ketten aneinandergereiht. Diese Ketten werden später zu kleinen molekularen Maschinen, den Proteinen, gefaltet. Die Proteine übernehmen dann vielfältige Aufgaben in den Zellen. Roland Beckmann und sein Team am Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität Mün-

chen sind spezialisiert auf die Erforschung der Struktur der Ribosomen mit Hilfe der sogenannten Kryo-Elektronenmikroskopie.

Elena Conti untersucht seit vielen Jahren die Struktur und Funktionsweise des Exosoms, des Schredders für mRNA Moleküle. Wird die Proteinbauanleitung nicht mehr gebraucht oder liegt ein Fehler darin vor, wird die

Elena Conti studierte Chemie an der Universität Pavia, Italien. Nach ihrer Promotion am Imperial College of Science, Technology and Medicine in London, UK, forschte sie an der Rockefeller University, New York, USA. Conti war Gruppenleiterin am European Molecular Biology Laboratory, EMBL, in Heidelberg, bevor sie als Direktorin an das MPIB kam. Ihre Abteilung „Zelluläre Strukturbiologie“ untersucht das Zusammenspiel von Exosomen und Ribosomen.
www.biochem.mpg.de/conti



Ribosomen, die Proteinfabrik der Zellen, arbeitet eng mit dem Ski-Proteinkomplex zusammen.

Der Ski-Komplex ist Teil eines molekularen Schredders, der mRNAs, die Bauanleitungen für Proteine, in ihre Einzelteile zerlegt.

© MPI für Biochemie

mRNA vom Exosom in ihre Grundbausteine zerlegt und recycelt.

In einem Kooperationsprojekt der Arbeitsgruppen konnten die Wissenschaftler beider Institute jetzt zeigen, dass der Ski-Proteinkomplex, der dem Exosom beim mRNA Abbau als Motor dient, mit den Ribosomen in engem Kontakt steht.

„Wir erforschen seit einigen Jahren, wie der Ski-Proteinkomplex dem Exosom bei seiner Aufgabe hilft“, erklärt Eva Kowalinski aus der Arbeitsgruppe Conti. „Wenn man sich das Exosom als Papierschredder vorstellt, übernimmt der Ski-Komplex die Aufgabe einer Hand, die das Blatt Papier in die Maschine einfüttert.“ So wie eine Hand auch zusammengefaltetes Papier entfalten kann, kann der Ski-Komplex die mRNA entfalten und ermöglicht ihre Zerkleinerung im Exosom.

Der jetzt gezeigte direkte Kontakt der Ribosomen mit dem Ski-Komplex lässt weitere Funktionen vermuten: „Wir gehen davon aus, dass es sich in diesem Rahmen um eine Art zelluläre Qualitätskontrolle handelt“, so Conti. Sobald eine fehlerhafte mRNA das Ribosom verstopft und kein funktionelles Protein mehr hergestellt werden kann, greift der Ski-Komplex ein und entfernt die mRNA aktiv aus dem Ribosom. „Das wäre vergleichbar mit der Beseitigung eines Papierstaus aus einem Drucker“, erklärt Conti. „In Zukunft möchten wir wissen, wie die molekulare Hand, der Ski-Proteinkomplex, die mRNA vom Ribosom weiter in das Exosom befördert. Also auf welchem Weg genau die defekte Bauanleitung in den molekularen Schredder gelangt. Dafür werden weitere Untersuchungen am Kryo-Elektronenmikroskop folgen.“

25 Prozent der Proteinschalter arbeiten nach der inneren Uhr der Zelle

Zirkadian ist die lateinische Bezeichnung für „ungefähr ein Tag“. Der zirkadiane Rhythmus hat sich entwickelt, damit sich unser Leben an die täglichen Umweltveränderungen anpassen kann: am Tag ist es hell und wärmer und nachts ist es dunkel und kühler. Wissenschaftler haben jetzt mithilfe der Massenspektrometrie gezeigt, dass diesem Rhythmus mehr als 25 Prozent der molekularen Proteinschalter in Mausleberzellen folgen. Diese rhythmischen Schalter sind Bindungsstellen für Phosphatmoleküle, welche die Funktion der Proteine, und somit alle täglichen Stoffwechselfvorgänge in den Zellen regulieren und ausüben. *Cell Metabolism*, November 2016.

Matthias Mann hat zusammen mit seinem Team in den letzten Jahren die Massenspektrometrie für die klinische Anwendung optimiert. Damit können die Gesamtheit der Proteine in Zellen und Geweben qualitativ und quantitativ untersucht werden. Zudem ermöglicht die Methode sogenannte Phosphorylierungsstellen an Proteinen zu bestimmen. Hier können Phosphatmoleküle binden und die Struktur des Proteins leicht verändern. Dabei funktionieren die Phosphatmoleküle wie

kleine Protein-Schalter, welche die Aktivität und Funktion der Proteine ändern.

Die Massenspektrometrie nutzten die Forscher nun um die Frage zu klären, ob diese Schalter durch die „Innere Uhr“, dem sogenannten zirkadianen Rhythmus der Zelle gelenkt werden. Charo Robles, Leiterin der Studie, erklärt: „Die zirkadiane Uhr ist ein innerer Taktgeber der Zellen. Die Rotation der Erde führt zu sich periodisch

Matthias Mann studierte Physik an der Georg August Universität in Göttingen und promovierte an der Yale University, New Haven, USA. Der frühere Gruppenleiter am European Molecular Biology Laboratory, EMBL, ist seit 2005 Direktor am MPIB. Seine Abteilung „Proteomics und Signaltransduktion“ widmet sich der Erforschung des Proteoms, der Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, mit Hilfe der Massenspektrometrie.

www.biochem.mpg.de/mann



25 Prozent der molekularen Proteinschalter sind im Rhythmus der inneren Uhr einer Zelle aktiv. Dies konnte jetzt mithilfe der Massenspektrometrie an Leberzellen von Mäusen gezeigt werden.

Max Iglesias © MPI für Biochemie

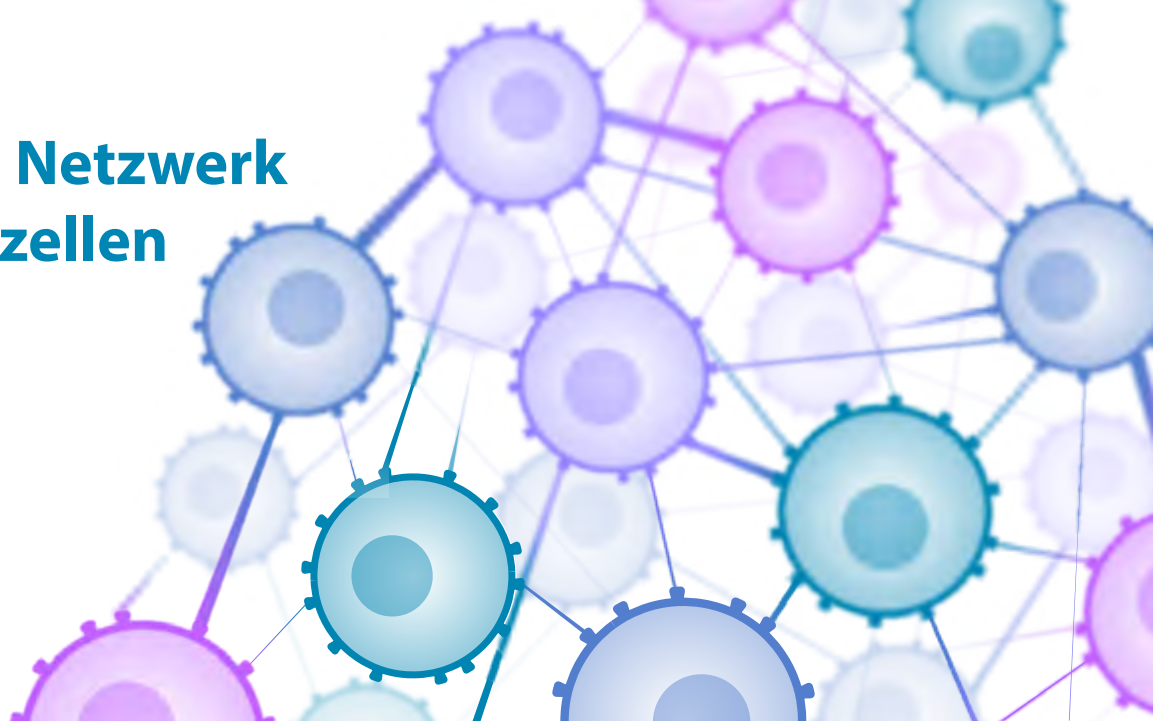
ändernden Umweltbedingungen, wie dem Tag-Nacht-Rhythmus, der Einfluss auf lebende Organismen hat. Die ‚innere Uhr‘ erlaubt der Zelle, die permanenten Änderungen der Umwelt vorherzusehen, damit sie sich anpassen kann, um so die täglichen Stoffwechselprozesse zu regulieren.“

Ein großer Teil des Transkriptoms, Boten-RNAs, die den Bauplan der Proteine enthalten, und ein Teil des Proteoms unterliegen dem zirkadianen Rhythmus. In dieser Studie wurden jetzt in Leberzellen von Mäusen die Phosphatbindungsstellen an den Proteinen, das Phosphoproteom, untersucht. „Wir konnten zeigen, dass 25 Prozent der Protein-Schalter, also Phosphorylierungen, im Verlaufe eines Tages-Nacht-Zyklus spezifisch in Leberzellen von Mäusen an- oder abgeschaltet sind“, sagt Robles. „Dies ist vergleichbar mit dem Alltag beim Menschen: Morgens im Büro wird der Computer an und

abends zum Feierabend wieder ausgeschaltet. Wieder zu Hause wird dann zum Beispiel der Fernseher angeschaltet.“ Mit der Massenspektrometrie kann jetzt das komplexe Netzwerk der Proteinschalter entschlüsselt werden: Mehr als 20.000 Phosphorylierungs-Stellen unterliegen dem Tag-Nacht-Rhythmus. Einige Schalter wurden erst jetzt durch die Studie identifiziert.

Mit diesem Wissen, wann bestimmte Proteine aktiv sind, könnte die sogenannte „Chronotherapie“ vorangetrieben werden. Bestimmte zelluläre Prozesse oder ganze Organe sind im Tagesverlauf mehr oder weniger aktiv. Dies hat Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten. „Wenn wir wissen, wann bei einem individuellen Patienten bestimmte Signalwege aktiv sind, können wir die Behandlung von Krankheiten optimieren, indem wir zur rechten Zeit ein Medikament geben“, so Robles.

Das soziale Netzwerk der Immunzellen



Facebook, Instagram, Twitter – eine gute Vernetzung und Kommunikation ist heutzutage wichtiger denn je. Auch das Immunsystems ist wie ein großes soziales Netzwerk aufgebaut. Dies zeigen Felix Meissner und sein Team der Forschungsgruppe „Experimentelle Systemimmunologie“ in seiner neuen Studie. Sie entschlüsselten durch Proteomanalysen, alle Botschaften, die Immunzellen untereinander austauschen um Krankheiten gezielt zu bekämpfen. Dabei entdecken sie komplexe zelluläre Kommunikationsstrukturen und zuvor unbekannte Verbindungen zwischen Zelltypen. *Nature Immunology*, April 2017

Soziale Netzwerke wie Facebook vernetzen mittlerweile Menschen auf der ganzen Welt miteinander. Dabei werden täglich unzählige Nachrichten und Informationen ausgetauscht. Manche Menschen nutzen Netzwerke lieber passiv und lesen Nachrichten, andere haben ein größeres Bedürfnis sich mitzuteilen und versenden viele Informationen. Vergleichbar verhalten sich die Zellen unseres Immunsystems. Wollen Zellen miteinander kommunizieren versenden sie Botenstoffe, spezielle Signalmoleküle, die von anderen Zellen über Rezeptoren

empfangen werden können. Diese Botenstoffe ermöglichen Informationen im Körper zu verbreiten und komplexe Vorgänge, wie eine Abwehrreaktion gegen Krankheitserreger zu steuern. Manche Zelltypen sind dabei kommunikativer als andere. „Angeborene Immunzellen, wie Fresszellen (Makrophagen) sind wahre Quasselstrippen“, so Meissner.

Meissner und seine Kollegen fahnden mit Hilfe eines Massenspektrometers nach diesen Botenstoffen und

Felix Meissner studierte Biochemie an der Freien Universität Berlin. Danach fand er schnell seinen Weg in die Max-Planck-Gesellschaft: Für seine Promotion in der Immunologie arbeitete er am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und wechselte nach seinem ersten Post-Doc Aufenthalt in Berlin an das MPIB, in die Abteilung von Matthias Mann. Danach forschte er an der University of California, San Francisco. Seit 2015 leitet Meissner die unabhängige Forschungsgruppe „Experimentelle Systemimmunologie“. Mit seinem Team untersucht er wie Immunzellen kommunizieren.

<http://www.biochem.mpg.de/meissner>



Das soziale Netzwerk der Immunzellen. Zwischen den Zellen verbildlicht die unterschiedliche Dicke der Linien, dass manche Zellen stärker miteinander kommunizieren als andere.

Monika Krause © MPI für Biochemie

analysieren zudem die Gesamtheit der Rezeptoren, auf der Oberfläche der Zellen. Für ihre Studie sortierten die Wissenschaftler zunächst insgesamt 28 verschiedenen Zelltypen des Immunsystems sowie Fresszellen oder Lymphozyten mittels der Durchflusszytometrie aus dem Blut gesunder Menschen. Jeder dieser Zelltypen erfüllt eine andere Aufgabe im Immunsystem und kommuniziert demnach auch anders. Die Sortierung ermöglicht den Forschern das Kommunikationsverhalten jedes Zelltyps separat zu studieren.

Diese groß angelegte Analyse offenbart den Forschern die komplexe Kommunikation zwischen den Immunzellen. „Jede Zelle hat einen Charakter. Wir konnten entschlüsseln, wer wem welche Geschichten erzählt und auch wer nicht zuhört“, berichtet Meissner. Sie identifizieren Kommunikationswege zwischen Zelltypen, die zuvor unbekannt waren. Zu dem zeigen sie, dass sich die Muster von Botenstoffen und Rezeptoren

auf der Oberfläche der Zellen verändern können. „Eine Infektion, beispielsweise mit einem Pilz, verursacht ein anderes Netzwerk als eine bakterielle Infektion“, erklärt Meissner weiter.

Künftig möchten die Forscher herausfinden, ob sich das Kommunikationsnetzwerk im Blut auch auf andere Organe und Gewebe übertragen lässt und wie sich das Kommunikationsverhalten bei komplexen Erkrankungen verändert.

Die Vererbung von Gensiegeln



Obwohl alle Zellen die gleichen Gene enthalten, sind je nach Zelltyp nur einige von ihnen aktiv – andere bleiben inaktiv. Gene winden sich als DNA-Faden um Histonproteine. Muss ein Gen inaktiv bleiben, werden seine Histone vom Enzym PRC2 markiert, vergleichbar mit einem Buch, das versiegelt wird und so nicht gelesen werden kann. Nach jeder Zellteilung – wenn Gene kopiert und wieder um Histone gewickelt wurden – müssen die Histonmarkierungen wieder an exakt der selben Stelle platziert werden. Den genauen Mechanismus, wie diese Information vererbt wird, konnte jetzt Jürg Müller klären. *Science*, März 2017

In Tieren und Pflanzen ist die genomische DNA im Zellkern um kleine Proteine, die Histone gewickelt. „Die DNA ist wie eine große Bibliothek. Jedes Buch entspricht der genauen Bauanleitung für ein Protein. Obwohl in allen Zellen die selbe DNA-Bibliothek vorhanden ist, sind einige Bücher versiegelt. Eine Muskelzelle braucht andere Protein-Bauanleitungen als eine Darmzelle“, erklärt Jürg Müller. Es gibt Regulationsmechanismen in Zellen, die das Lesen von Genen verhindern. Die

chemische Markierung von Histonproteinen spielt bei der permanenten Versiegelung von Genen eine entscheidende Rolle. Müller untersuchte mit seinem Team, wie das Lesen von bestimmten Genen in den verschiedenen Zelltypen dauerhaft verhindert und vererbt wird. Histone entscheiden, wie zugänglich ein Gen ist. An Genen, die inaktiv bleiben müssen, werden Histone durch das Enzym PRC2 chemisch modifiziert. „Wäre das Histon ein Buchverschluss, hilft PRC2 beim Versiegeln,

Jürg Müller studierte Zoologie und Molekularbiologie an der Universität Zürich, Schweiz. Er promovierte dort am Zoologischen Institut. Anschließend forschte er am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England. Bevor er an das MPIB wechselte, leitete er eine Forschungsgruppe am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen, Deutschland, und am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg. Er ist Leiter der Forschungsgruppe „Biologie des Chromatins“.
www.biochem.mpg.de/mueller



Wie bei einem versiegeltes Buch können einige Gene aus der DNA-Bibliothek nicht gelesen werden, denn manche Gene werden je nach Zelltyp nicht gebraucht. Das Enzym PRC2 hilft in den Zellen beim Versiegeln.

Monika Krause © MPI für Biochemie

und verhindert das Lesen“, beschreibt Müller.

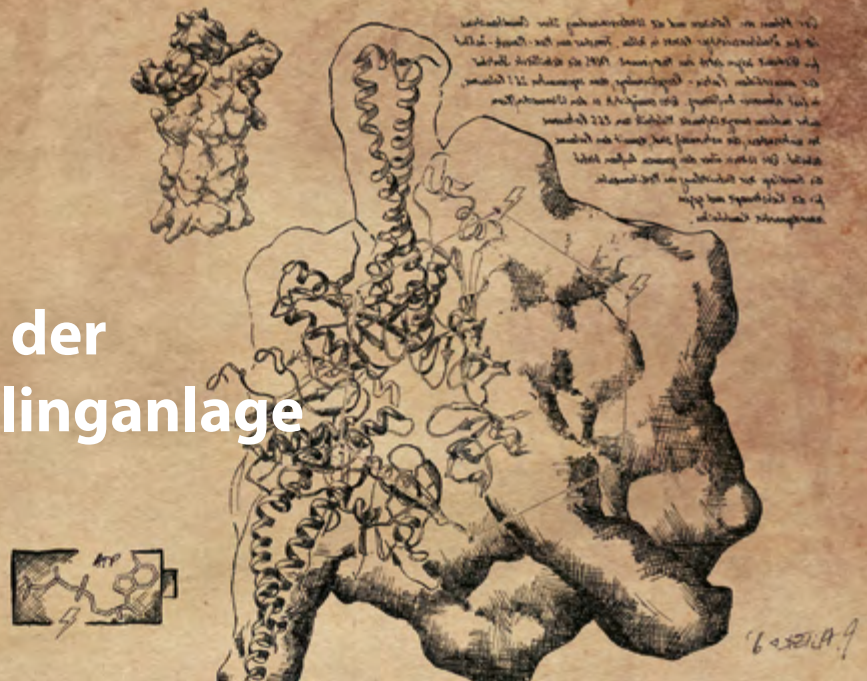
Bei der Zellteilung wird die Information, welche Gene in welchen Zelltypen aktiv oder inaktiv sind an die Tochterzellen weitergegeben – oder im Bild gesprochen: Alle Bücher müssen kopiert und die Kopien bestimmter Bücher wieder versiegelt werden. Dazu reichen die in der Mutterzelle vorhandenen Histone aber nicht aus. Daher werden neu hergestellte Histone eingebaut.

„Wir haben untersucht, wie die in der Mutterzelle vorhandenen markierten Histonproteine an einem Gen während der Zellteilung verteilt werden, und wie neu eingebaute Histone die Markierung durch PRC2 erhalten“, so Müller. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass die schon markierten Histone zufällig auf die Tochterzellen verteilt werden. Damit PRC2 die „neuen“ Histone versiegeln kann, muss es zuvor an bestimmte Sequen-

zen in der DNA – sogenannte Polycomb Response Elemente – binden. „Werden diese Elemente aus der DNA entfernt, kann keine neue PRC2 Histonversiegelung mehr stattfinden. Dann gibt es nur die schon markierten Histone aus der Mutterzelle. Bei jedem weiteren DNA-Kopiervorgang und somit jeder Zellteilung wird die Anzahl der versiegelten Histone verdünnt und geht so nach einigen Teilungen komplett verloren“, erklärt Friederike Laprell, Erstautorin der Studie.

Der Verlust dieser Versiegelung führt dazu, dass Gene aktiv werden, welche neue Entwicklungsprogramme anschalten. So verlieren die Zellen innerherhalb kürzester Zeit ihre Identität. „Gemeinsam bilden somit die Polycomb Response Element-DNA und PRC2 das Fundament um Gene vererbbar inaktiv zu halten. Nur so bleibt die Zellidentität über viele Generationen hindurch erhalten“, fasst Müller zusammen.

Die Batteriefächer der 26S-Protein-Recyclinganlage



Der Abbau von Proteinen und die Wiederverwendung ihrer Grundbausteine ist ein überlebenswichtiger Prozess in Zellen. Forscher zeigen jetzt die detaillierte Struktur der menschlichen Protein-Recyclinganlage, dem 26S Proteasom, in fast atomarer Auflösung. Dies ermöglichte es den Wissenschaftlern unter anderem energieliefernde Moleküle am 26S Proteasom zu untersuchen, die notwendig sind, damit das Proteasom arbeitet. Das Wissen über den genauen Aufbau bietet die Grundlage zur weiteren Entwicklung von Medikamenten für die Krebstherapie und gegen neurodegenerative Krankheiten. PNAS, Juni 2016

Der Visionär Leonardo da Vinci konstruierte vor 500 Jahren komplexe Maschinen, wie das Differentialgetriebe, die aus dem heutigen Leben nicht wegzudenken sind. Dafür zeichnete er detaillierte Baupläne. Heute versuchen Strukturbiologen die Baupläne von Proteinen, den molekularen Maschinen unserer Zellen, möglichst hochauflösend zu rekonstruieren um ihre genaue Funktion zu verstehen. Diese Maschinen sind jedoch etwa 100 Millionen Mal kleiner als die von da Vinci. Möchte man sie sichtbar machen, erfordert das spezielle Methoden.

Wissenschaftler um Wolfgang Baumeister und Friedrich Förster zeigen jetzt den detaillierten, dreidimensionalen Aufbau des 26S Proteasoms in fast atomarer Auflösung dank der Kryo-Elektronenmikroskopie. Die hochaufgelöste Struktur des 26S Proteasoms liefert vielfältige Erkenntnisse darüber, wie die einzelnen Teile der Maschine miteinander verbunden sind und zusammenarbeiten. Bei dieser Methode werden die gewünschten Proteine aus Zellen isoliert und in dünnen Wasserfilmen schockgefroren. Dadurch verharren die vielfach vor-

Wolfgang Baumeister studierte Biologie an der Universität Münster. Für seine Promotion forschte er an der Universität Düsseldorf und ging nach seiner Habilitation an die University of Cambridge, England. Seit 1988 ist Baumeister Direktor der Abteilung „Molekulare Strukturbiologie“ am MPIB. Mit seinem Team erforscht er große Proteinkomplexe. Um diese visualisieren zu können, entwickelte er die Technik der Kryo-Elektronenmikroskopie.

www.biochem.mpg.de/baumeister



Zeichnung der Struktur des 26S Proteasoms, einem Teil der Protein-Recyclinganlage der menschlichen Zellen, im Stil von Leonardo da Vinci. Die Skizze oben links zeigt den gesamten Komplex.

Darunter ist der Teil mit den ‚Batteriefächern‘ (Bindestellen für ATP und ADP) im Detail gezeichnet.

Jürgen Plitzko © MPI für Biochemie

kommenen zellulären Maschinen in verschiedenen Orientierungen. Auf den mit dem Elektronenmikroskop aufgenommenen Bildern sind die Proteine aus unterschiedlichen Blickrichtungen zu sehen. Mit Hilfe des Computers kann daraus, ähnlich wie bei der Computertomographie, eine dreidimensionale Struktur berechnet werden.

Als ein besonderes Detail zeigt die Struktur erstmals energieliefernde Moleküle, Adenosinphosphate. „Diese Moleküle funktionieren in unseren Zellen wie Batterien. Ist eine Batterie geladen liegt ATP, Adenosintriphosphat, vor; ist sie entladen, liegt Adenosindiphosphat, ADP, vor“, erklärt Andreas Schweitzer, Erstautor der Studie. Doch wofür braucht das Proteasom Energie? Beim Proteinrecycling werden die Proteine vom 26S Proteasom entfaltet. Dieser Prozess erfordert Energie. Deshalb hat das Proteasom sechs Batteriefächer, die in einem Sechseck

angeordnet sind. Bislang war unklar, wie viele der Batteriefächer gleichzeitig gefüllt sein müssen, damit ausreichend Energie zur Verfügung steht. Ein atomares Modell zeigt, dass im ruhenden Zustand, in dem kein Protein abgebaut wird, alle sechs Fächer mit Batterien gefüllt sind. Dabei ist die Energie von mindestens einer der Batterien bereits verbraucht; hier liegt ADP vor, während die übrigen Fächer wahrscheinlich, aufgeladene ATP-Moleküle enthalten – deutlich mehr als bisher angenommen.

„Die höchstaufgelöste Struktur des 26S Proteasoms ermöglicht es, eine Vielzahl von neuen Hypothesen über seine Funktion aufzustellen. Die 26S Proteasomstruktur bietet eine vielversprechende Grundlage („drug-target“) für die zukünftige Entwicklung von Medikamenten gegen spezielle Krebsarten und neurodegenerative Krankheiten“, so Baumeister.

Neue Forschungsgruppen



Molekulare Maschinen und Signalwege

Timing, Lokalisierung und Aktivitäten von Proteinen werden streng kontrolliert. Dabei spielt Ubiquitin eine wichtige Rolle: Es reguliert Tausende von menschlichen Proteinen in zahlreichen Signalnetzwerken. Seit dem 1. Juli 2017 ist Brenda Schulman Leiterin der Abteilung „Molekulare Maschinen und Signalwege“. Sie erforscht zusammen mit ihrem Team wie das Protein- und Membranremodeling durch kovalentes Anheften kleiner Proteine der Ubiquitin-Familie beeinflusst wird. Schulman erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter den USA Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers und ist Mitglied der American Academy of Arts and Sciences.



Immunregulation

Die meisten Organismen besitzen ein Immunsystem. Es muss Erreger wie beispielsweise Viren oder Bakterien zuverlässig von körpereigenen Zellen unterscheiden. Welche biochemischen und zellulären Kaskaden verhindern, dass das Immunsystem unser eigenes Gewebe angreift? Der Immunologe und Biochemiker Peter Murray leitet seit dem 1. Juni 2017 die Forschungsgruppe „Immunregulation“. Sein Team untersucht, wie die komplexen Wechselwirkungen von Zellen und Molekülen koordiniert werden, um auf eindringende Krankheitserregern oder zelluläre Schäden zu reagieren ohne dem eigenen Organismus zu schaden.



Mechanismen der Proteinbiogenese

Damit Proteine entstehen, muss die Erbinformation an die zuständigen molekularen Maschinen, die Ribosomen, geliefert werden. Die Aufgabe des Boten übernimmt die mRNA. Während der Translation wird die auf der mRNA gespeicherte Erbinformation an den Ribosomen in Aminosäureketten übersetzt und diese weiter zu funktionellen Proteinen gefaltet. Seit Dezember 2016 leitet Danny Nedialkova die Arbeitsgruppe „Mechanismen der Proteinbiogenese“. Zusammen mit ihrem Team beschäftigt sie sich mit der Frage, wie die Zelle die Faltung von Proteinen koordiniert, besonders bei der Translation.

Erinnerung



Stefan Jentsch erhält posthum die Otto-Warburg-Medaille für seine herausragende Forschung auf dem Gebiet der Grundlagenforschung der Biochemie

Stefan Jentsch

Am 29. Oktober 2016 ist nach kurzer und schwerer Krankheit der Zellbiologe Stefan Jentsch im Alter von 61 Jahren verstorben. Seit 1998 war Stefan Jentsch Wissenschaftliches Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft und Direktor der Abteilung „Molekulare Zellbiologie“ am MPIB. Hier entdeckte er, dass Markierungen mit dem kleinen Protein Ubiquitin, neben dem Abbau von Proteinen, auch wichtige Aufgaben in der Zellregulation übernehmen. Er zeigte unter anderem, dass das Ubiquitin-System eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Genomstabilität und der DNA-Reparatur hat. Diese Arbeiten haben zu ganz neuen Einsichten in die molekularen Mechanismen der Mutagenese geführt. In Anerkennung für seine fundamentalen wissenschaftlichen Beiträge zur Regulation zellulärer Prozesse durch Ubiquitin erhielt er unter anderem auch 1993 den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ende September 2017 wird Stefan Jentsch posthum die Otto-Warburg-Medaille verliehen, die als höchste deutsche Auszeichnung in der Grundlagenforschung der Biochemie gilt.

Preise und Ehrungen



Albany Medical Center-Preis

Proteine, kleinste molekulare Maschinen, übernehmen in jeder einzelnen Zelle eine Vielzahl von Aufgaben. Dafür müssen die anfänglich kettenförmigen Proteine nach ihrer Produktion in spezifische, dreidimensionale Strukturen gefaltet werden. F.-Ulrich Hartl, Direktor der Abteilung „Zelluläre Biochemie“, erhielt zusammen mit Arthur L. Horwich und Susan Lee Lindquist den Albany Medical Center-Preis für ihre bahnbrechende Pionierarbeit in der Erforschung der Mechanismen der Proteinfaltung. Der mit 500.000 US-Dollar dotierte Medizin- und Forscherpreis gehört zu den renommiertesten Wissenschaftspreisen der USA.



Johann-Georg-Zimmermann Medaille

Gibt es Missverständnisse in der Kommunikation zwischen Zellen, kann das fatale Folgen haben: Alle Krebserkrankungen und viele andere Krankheiten entstehen, weil die zelluläre Signalübertragung gestört ist. Axel Ullrich, Leiter der Emeritusgruppe „Molekularbiologie“, ist einer der weltweit führenden Wissenschaftler zur Erforschung der Signalübertragung in Krebszellen und ein Pionier in der Entwicklung zielgerichteter Krebstherapien. Für seine Verdienste auf dem Gebiet der Krebsforschung erhielt er die Johann-Georg-Zimmermann-Medaille. Der Preis wird von der deutschen Hypothekenbank AG gestiftet.



Dorothy Crowfoot Hodgkin Preis

Seit mehr als 20 Jahren erforscht Manajit Hayer-Hartl, Leiterin der Forschungsgruppe „Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung“ den Wirkmechanismus des Chaperonins GroEL und seines Co-Faktors GroES. GroEL/GroES bilden einen geschützten Faltungskäfig, in dem die dreidimensionale Proteinfaltung koordiniert stattfindet. Dadurch werden Proteinverklumpungen verhindert. Für ihre Forschung erhielt Hayer-Hartl den Dorothy Crowfoot Hodgkin Preis 2017. Er wird in Anerkennung an fundamentale Beiträge in den Proteinwissenschaften von der amerikanischen Protein Society vergeben und von der Firma Genentech gestiftet.

exhibi aus stellung

Unter dem Motto „I Love my Science World“ wird Wissenschaft Kunst

Nicht nur informative, sondern auch ästhetische Grafiken und Fotos entstehen während den verschiedenen Projekten an den Martinsriedern Instituten. Um die Schönheit der Forscherwelt zu zeigen wurde im Rahmen des Tags der offenen Tür 2016 ein Fotowettbewerb ausgeschrieben. Unter dem Motto „Ich liebe meine Forschungswelt“ wurden die Wissenschaftler und auch Mitarbeiter aus der Verwaltung und den technischen Bereichen angesprochen. Die Teilnehmer reichten eine Vielzahl von beeindruckenden und auch unterhaltsamen Bildern ein. Darunter waren farbintensive Mikroskopieaufnahmen, dreidimensionale Einblicke direkt in den Zellkern, sowie Bilder, die das Leben in den Werkstätten und Laboren zeigen. Die Ausstellung wurde mit einer Vernissage eröffnet. Am Tag der offenen Tür konnten die Besucher für ihr Lieblingsbild abstimmen.

Alle zwei Jahre öffnen die Martinsrieder Max-Planck-Institute ihre Türen und Labore zum Tag der offenen Tür. Die Besucher können einen Blick hinter die Kulissen der Forschungsinstitute werfen. Vorträge und Führungen zeigen die Forschungsvielfalt der Institute. Die Wissenschaftler beantworten Fragen zur Funktion und Entwicklung des Gehirns und Nervensystems und entführen Interessierte in die Welt der Bausteine und Motoren des Körpers – der Proteine.

Das gemeinsame Forschungsgruppenzentrum der beiden Martinsrieder Max-Planck-Institute wird in Zukunft die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der Wissenschaftler fördern.

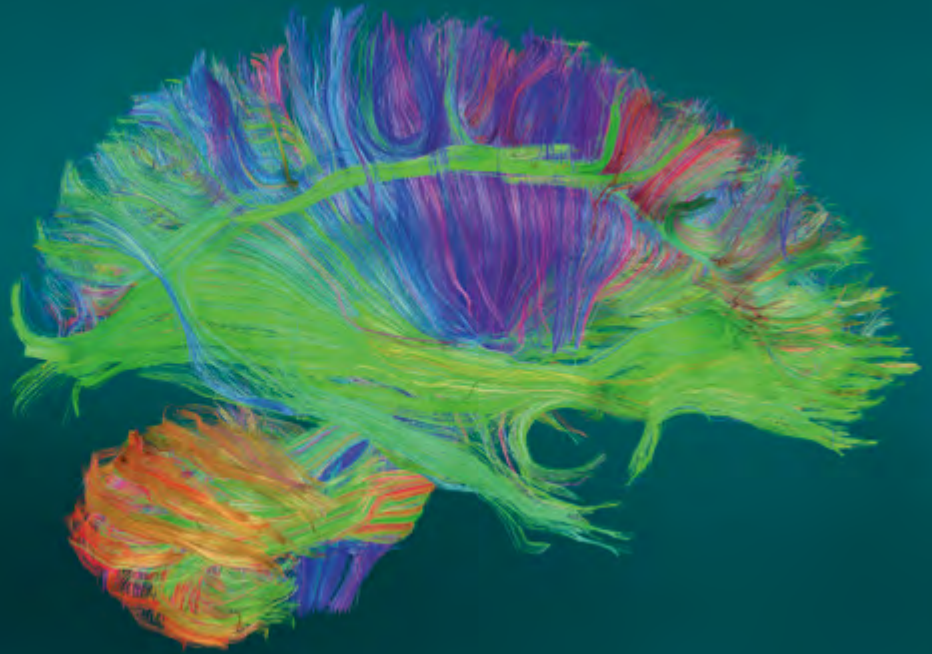
Gemeinsames



Drei Stockwerke bieten Platz für insgesamt 11 Arbeitsgruppen der beiden Institute. Neben den modernen Labor- und Büroräumen bieten Treffpunkte wie Besprechungszimmer, Küche und Dachterrasse Platz für Gespräche.

Forschungsgruppenzentrum





100 Jahre Psychiatrie & Neurobiologie

1917 wurde die „Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie“, die Vorgänger-Einrichtung der MPIs für Psychiatrie und für Neurobiologie, gegründet. Die Idee des privatfinanzierten und universitätsunabhängigen Hirnforschungsinstituts war für die damalige Zeit sehr fortschrittlich: Ein interdisziplinärer, naturwissenschaftlich orientierter Ansatz sollte der Psychiatrie neue Methoden, Erkenntnisse und Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

Dem Anspruch, das Gehirn im gesunden und kranken Zustand durch neue Methoden und Ansätze grundlegend zu verstehen, haben sich die beiden Institute bis heute verschrieben. Schon früh entstanden zwei Forschungsschwerpunkte, nach denen das Institut 1962 in einen klinischen und einen theoretisch-neurobiologischen Teil aufgliedert wurde. 1998 wurde letzterer zum eigenständigen MPI für Neurobiologie. Auch heute ergänzen sich die beiden Institute noch hervorragend und tragen mit ihren unterschiedlichen Ansätzen zu einem ganzheitlichen Verständnis des Gehirns bei.

Im März 2017 feierten die beiden MPIs gemeinsam ihr 100jähriges Bestehen mit einem wissenschaftlichen Symposium, bei dem hochkarätige Sprecher über ihre aktuelle Forschung aus der Neurobiologie und Psychiatrie sprachen, und einem Festakt im historischen Gebäude in der Kraepelinstraße. Die begleitende Ausstellung und ein Zeitstrahl zur Geschichte können weiterhin auch online angesehen werden (www.neuro.mpg.de/100jahre).



Forscherwoche im MaxLab

Das MaxLab ist das Schüler- und Besucherlabor der beiden Martinsrieder Max-Planck-Institute. „Selber machen“ steht im Mittelpunkt der Experimente, die in unterschiedlichen Kursformaten aktuelle Forschungsprojekte der beiden Institute widerspiegeln.

Ein beliebter Kurs war auch in diesem Jahr wieder die Forscherwoche. Am ersten Tag der Sommerferien fanden sich 16 motivierte „Jungforscher“ der fünften bis siebten Klasse im MaxLab ein. Ihr gemeinsames Ziel: sich eine Woche ganz intensiv mit Wissenschaft zu beschäftigen. Darauf hatten sie sich mit einem Motivationsschreiben beworben. In ihrer ersten Ferienwoche experimentierten die Schülerinnen und Schüler nun mit großem Engagement und viel Begeisterung zur Funktion des Gehirns, zur Erbinformation (DNA), oder der Entstehung funktionsfähiger Proteine. Führungen in die Labore der beiden Institute zeigten den Jungforschern, welche Rolle Fruchtfliegen für die Forschung spielen und welche modernen Mikroskopie-Techniken mittels Laserlicht möglich sind. Die neuen Erkenntnisse fassten die Schüler am Ende der Woche in Präsentationen zusammen, bevor sie mit einem Forscherdiplom in den Händen in die wohlverdienten Ferien gingen.



Wollen Krankheiten in Zukunft verhindern, behandeln und heilen können: Cori Bargmann, Tobias Bonhoeffer, Priscilla Chan, Mark Zuckerberg, Stephen Quake und Joseph DeRisi (v.l.n.r.)

Tobias Bonhoeffer wird Berater der Chan Zuckerberg Initiative

Der Facebook-Gründer Mark Zuckerberg und seine Frau Priscilla Chan gaben im Dezember 2015 bekannt, ihre Facebook-Anteile im Wert von zirka 45 Milliarden Dollar in die Verbesserung des menschlichen Lebens und Chancengleichheit zu investieren. Nach dem Fokus auf Bildung stellte die Initiative nun ihren zweiten Schwerpunkt vor: Die Förderung der Grundlagenforschung mit dem Ziel, Krankheiten bis zum Ende des Jahrhunderts heilen, verhindern oder behandeln zu können. Diese neue Initiative, unter der Leitung der Neurobiologin Cori Bargmann, wurde im Herbst 2016 in San Francisco bekannt gegeben.

Neben der Präsidentin stellten die beiden Gründer auch die Wissenschaftler vor, die sie beim Aufbau ihrer Initiative in Zukunft unterstützen sollen. Unter den ansonsten amerikanischen Koryphäen befindet sich auch ein Deutscher: Tobias Bonhoeffer, Direktor am Max-Planck-Institut für Neurobiologie. Er soll helfen, grundlegende neue Forschungsansätze für ein gesundes menschliches Leben zu identifizieren.



Irina Dudanova erhält den „Für Frauen in der Wissenschaft“ Preis, der exzellente Wissenschaftlerinnen dabei unterstützt, Familie und Karriere zu vereinbaren.

Irina Dudanova mit Für Frauen in der Wissenschaft - Preis ausgezeichnet

Familie und Karriere zu vereinbaren ist häufig ein schwieriges Unterfangen. Dies gilt ganz besonders in der Wissenschaft, wo zeitliche Lücken in den veröffentlichten Forschungsergebnissen spätere Berufschancen negativ beeinflussen können. Damit besonders begabte Wissenschaftlerinnen mit Kindern der deutschen Spitzenforschung erhalten bleiben, vergeben die Deutsche UNESCO-Kommission und L'Oréal Deutschland, in Partnerschaft mit der Christiane Nüsslein-Volhard-Stiftung, jährlich drei „For Women in Science“ Preise im Wert von je 20.000 Euro. Der Preis beinhaltet eine monatliche Entlastung für Haushalt und Kinderbetreuung, ein individuelles Karriere-Förderprogramm und eine Unterstützung für die Forschungseinrichtung der Preisträgerin zur Einrichtung familienfreundlicher Projekte. Dies soll es herausragenden jungen Naturwissenschaftlerinnen erleichtern eine Familie zu gründen und trotzdem ihre wissenschaftliche Karriere weiter voranzutreiben.

Für das Jahr 2016 erhält Irina Dudanova die begehrte Auszeichnung. Die Mutter von zwei kleinen Kindern untersucht mit ihrer Projektgruppe Proteinablagerungen, die bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington zu finden sind.

Grants und Preise



Neuronale Schaltkreise der Angst

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Störungen. Wie Angst und Furcht jedoch im Gehirn entstehen und unser Verhalten beeinflussen, ist nach wie vor unklar. Forscher vermuten, dass die Inselrinde des Gehirns dabei eine wichtige Rolle spielt. Dies wollen Nadine Gogolla und ihr Team genauer untersuchen. Ein Vorhaben, das vom Europäischen Forschungsrat (ERC) mit einem Starting Grant unterstützt wird. Der Wissenschaftlerin stehen damit 1,5 Millionen Euro in den nächsten fünf Jahren für die Umsetzung ihres Forschungsvorhabens zur Verfügung.



Nervenzellaktivität freischwimmender Fischen beobachten

Wir nehmen etwas über unsere Sinne wahr und reagieren entsprechend darauf. Wie das Gehirn diese Sinneseindrücke verarbeitet und daraus eine sinnvolle Verhaltensantwort generiert, ist nach wie vor kaum verstanden. Ruben Portugues und sein Team wollen mit ihren Kollegen an der Berliner Charité und der University of North Carolina die Mikroskopie so erweitern, dass die Aktivität einzelner Nervenzellen in freischwimmenden Zebrafischlarven sichtbar wird. Dies soll die Forschung dazu, wie aus Sinneseindrücken Verhaltensantworten entstehen, weiter vorantreiben. Das Human Frontier Science Program (HFSP) unterstützt das Projekt mit einem Forschungsstipendium.



Neue Technik soll die Funktion einzelner Gene im Gehirn sichtbar machen

Vielen Gehirnerkrankungen liegen genetische Veränderungen zugrunde. Welche Gene betroffen sind, wann die Veränderungen auftreten und welche Auswirkung die Veränderungen innerhalb der Nervenzellen haben, ist meist unbekannt. Ein Grund ist, dass Gene und ihre Produkte nicht in einzelnen Zellen markiert werden können, ohne die Zellfunktionen zu behindern. Ein internationales Team des MPIN, der Birmingham Universität, des Wigner Instituts in Budapest und der Femtonics Ltd. wollen diese methodische Lücke nun schließen. Die Europäische Union fördert das Projekt im Rahmen ihres „Horizon 2020“ Programms mit über vier Millionen Euro.

Verarbeitung optischer Eindrücke bei Bewegungen

Jede Eigenbewegung lässt die Umwelt auf bestimmte Weise an den Augen vorbeiziehen und hinterlässt dabei eine charakteristische Spur auf der Netzhaut. Aus diesem „optischen Fluss“ können Nervenzellen die Eigenbewegung berechnen, um sie gegebenenfalls zu kompensieren. Fumi Kubo untersucht, wie das Gehirn von Zebrafischlarven diesen optischen Fluss berechnet und in gezielte Bewegung umsetzt. Für ihre Leistungen erhält sie den Young Investigator Award der Japan Neuroscience Society.



Neue Forschungsgruppe

Neurogenomik

Der Neurobiologe Christian Mayer wird im Frühjahr 2018 seine Forschungsgruppe „Neurogenomik“ am MPIN aufbauen. Er untersucht, wie die verschiedenen Interneurontypen während der Entwicklung eines Organismus entstehen und sich zu spezialisierten Nervenzellnetzwerken zusammenschließen. Ein besseres Verständnis der molekularen Entwicklungsmechanismen von Interneuronen sollte auch für das Verständnis neuropsychiatrischer Krankheiten nützlich sein.



Auf Wiedersehen

Ruf an die TU München

Wir gratulieren Ilona Grunwald Kadow zu ihrem Ruf zur Professur für „Neuronale Kontrolle des Metabolismus“ an die TU München. Frau Grunwald Kadow kam 2006 an das MPIN und leitete hier seit 2008 eine unabhängigen Forschungsgruppe. Mit ihrem Team untersucht die Wissenschaftlerin, wie der physiologische Zustand die Sinneswahrnehmung verändert. Wir wünschen Frau Grunwald Kadow auch weiterhin viel Erfolg und alles Gute für die Zukunft.





Pfade ausleuchten im Fischgehirn

Herwig Baier und sein Team haben mit "Optobow" eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, allein mittels Licht miteinander verbundene Nervenzellen im lebenden Gehirn zu entdecken. Mit Optobow können einzelne Nervenzellen unter dem Mikroskop aktiviert werden; das Aufleuchten benachbarter Zellen zeigt dann den Weg des Informationsflusses. Selbst im Dickicht des Nervensystems werden Form und Verbindungen der Zellen sichtbar. Funktionelle Schaltkreise und die beteiligten Zelltypen können nun im lebenden Gehirn untersucht werden. *Nature Communications*, Juli 2017

Moderne Methoden geben immer detailliertere Einblicke in den Aufbau und die Funktionen des Gehirns. Durch das Mikroskop zeigt sich, wann und wo Nervenzellen bei einer bestimmten Aktion aktiv sind. Ob die aktiven Zellen jedoch untereinander verbunden sind, oder in welcher Reihenfolge sie Informationen austauschen, bleibt dabei meist unsichtbar. „Wir haben nach einem Weg gesucht, um die Verbindungen und Informationsweitergabe von Nervenzellen im aktiven Gehirn beobachten zu können, ohne das Gehirn zu schädi-

gen, ja, es nicht einmal zu berühren“, erklärt Dominique Förster, der Erstautor der Studie. Mit dieser Motivation entwickelten die Forscher nun die Optobow-Methode.

Mit Hilfe gentechnischer Verfahren schleusten die Forscher den lichtempfindlichen „ChrimsonR“-Ionenkanal in einzelne Nervenzellen im Gehirn von Zebrafischlarven ein. Die Nervenzellen in der Umgebung dieser ChrimsonR-Zellen brachten die Wissenschaftler dazu, „GCaMP6“, einen sogenannten Kalzium-Indikator, zu

Herwig Baier studierte Biologie an der Universität Konstanz. Für seine Doktorarbeit arbeitete er am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen und promovierte 1995 an der Universität in Tübingen. Nach einem Forschungsaufenthalt an der University of California in San Diego wurde er zum Professor an die University of California in San Francisco berufen. Seit 2011 ist Herwig Baier Direktor am MPI für Neurobiologie. Hier untersucht er mit seiner Abteilung „Gene – Schaltkreise – Verhalten“ wie neuronale Schaltkreise das Verhalten bestimmen.
www.neuro.mpg.de/baier/de



◀ Forscher können einzelne Nervenzellen im Zebrafischgehirn mit Licht aktivieren (magenta) und beobachten, welche benachbarten Zellen mit der Zelle im gleichen Schaltkreis verbunden sind (gelb).

© Dominique Förster, Max-Planck-Institut für Neurobiologie

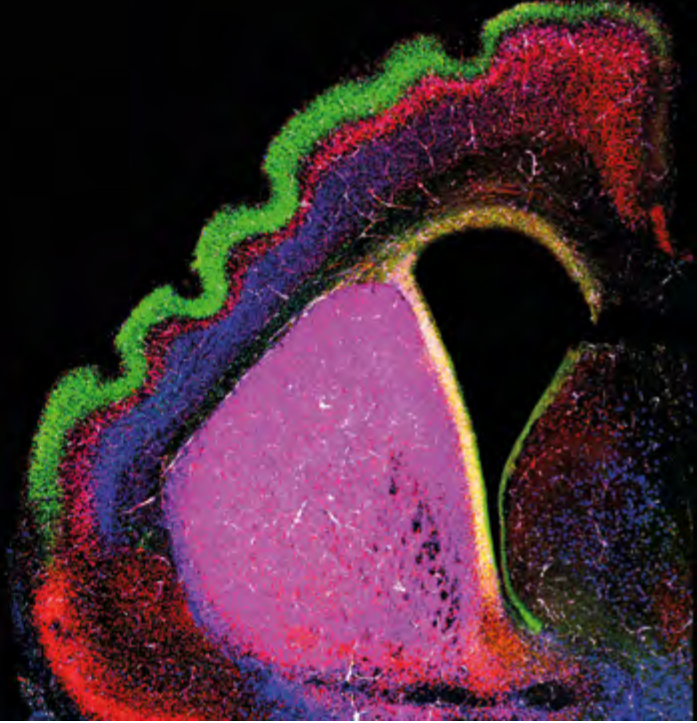
produzieren. An GCaMP6 gekoppelt war wiederum ein hellfluoreszierendes Protein, mit dem die Forscher die Form der Nervenzelle einschließlich ihrer feinen Verästelungen und Synapsen sichtbar machen konnten. „Das klingt erst einmal kompliziert, und die Entwicklung hat auch einiges an Zeit gekostet – aber das Ergebnis ist beeindruckend“, freut sich Dominique Förster über die neue Methode. Da Zebrafischlarven und auch ihr Gehirn durchsichtig sind, konnten die Forscher die ChrimsonR-Zellen allein durch das Anstrahlen der Fische mit Licht aktivieren. Dass das Licht dabei gezielt auf einzelne Nervenzellen auch tief im Gehirn traf, war erst durch eine fast zeitgleich von Labor-Kollegen entwickelte zweite Methode möglich.

Löste eine durch Licht aktivierte ChrimsonR-Zelle ein Aktionspotential in einer Nachbarzelle aus, reagierte dort der Kalzium-Indikator und das fluoreszierende

Protein ließ die Zelle farblich aus der Masse hervortreten. So wurde live unter dem Mikroskop sichtbar, welche Nervenzelltypen wann und wo nach Aktivierung der Ausgangszelle aktiviert wurden.

Den Nutzen der neuen Methode konnten die Forscher bereits in ihren ersten Versuchen belegen: Im untersuchten Bereich des Zebrafischgehirns sie zeigten sie, dass eine Information als Abbild in dem Gehirnbereich bleibt, bevor sie an andere Bereiche weitergeleitet wird. „Ich wüsste nicht, mit welcher anderen lichtmikroskopischen Methode wir diese Verbindung hätten entdecken können“, freut sich auch Herwig Baier. „Mit Optobow können wir nun erstmals im Gehirn eines lebenden, aktiven Tiers beobachten, welche Nervenzellen untereinander verschaltet sind, wenn zum Beispiel ein Verhaltenskommando im Gehirn generiert wird.“

Die Entstehung der Falten in der Hirnoberfläche



Falten im Gehirn vergrößern die Oberfläche dieses wichtigen Organs und bieten unter anderem im menschlichen Gehirn so mehr Platz für höhere Funktionen wie Denken und Handeln. Andere Säugetiere, wie die Maus, haben jedoch eine glatte Hirnoberfläche. Nun haben Wissenschaftler um Rüdiger Klein einen bisher unbekanntes Mechanismus der Hirnfaltung entdeckt: Sogenannte FLRT-Rezeptoren sorgen für einen gewissen Zusammenhalt zwischen jungen Nervenzellen und ein gleichmäßiges Wanderverhalten, was eine glatte Hirnoberfläche begünstigt. Das stark gefurchte menschliche Gehirn besitzt im Vergleich zum Mausgehirn deutlich weniger FLRTs. Wird die FLRT-Menge im Mausgehirn experimentell reduziert, bilden sich Falten ähnlich wie im menschlichen Gehirn. *Cell*, Mai 2017

Wie der Mensch, besaß wahrscheinlich schon das vor rund 200 Millionen Jahren lebende Ur-Säugetier ein faltiges Gehirn. Im Laufe der Evolution verloren einige Tierarten wie Mäuse und Ratten ihre Hirnfalten wieder. Als zugrundeliegenden Mechanismus der Hirnfaltung vermuteten Wissenschaftler bisher Folgendes: In gefalteten Gehirnen wandert eine größere Anzahl junger Nervenzellen während der Entwicklung zur Hirnrinde,

wo sie, unter anderem durch den Schädelknochen, am weiteren Ausdehnen dieser Zellschicht gehindert werden. Um den Überschuss an Zellen unterzubringen, muss sich die Hirnrinde falten. Studien an Mäusen mit künstlich erhöhter Zellmenge zeigten jedoch, dass dieser Prozess nicht ausreicht, um die Hirnrinde zu falten: die Tiere hatten zwar eine dickere, ansonsten jedoch glatte Hirnrinde.

Rüdiger Klein studierte Biologie an der Universität Marburg, am Juniata College in Pennsylvania und der Universität Tübingen, wo er 1987 promovierte. Nach Forschungsaufenthalten am National Cancer Institute in Maryland und am Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute in New Jersey leitete er eine Forschungsgruppe am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg. Seit 2001 ist Rüdiger Klein Direktor am MPI für Neurobiologie. Hier untersucht er mit seiner Abteilung „Moleküle – Signale – Entwicklung“ die neuronalen Mechanismen der Gehirnentwicklung und Neurodegeneration.
www.neuro.mpg.de/klein/de



Ohne Adhäsions-Moleküle der FLRT-Familie bildet die normalerweise glatte Hirnrinde der Maus Falten aus, die in Aufbau und Struktur dem menschlichen Gehirn entsprechen. Die Nervenzellen im Bild sind nach der zugehörigen Hirnschicht farblich markiert – grün für die äußere und rot für tieferliegende Schichten; andere Zellen erscheinen blau.

© Daniel del Toro & Erik Cederfjäll, MPI für Neurobiologie

Im sich entwickelnden Mausgehirn wandern junge Nervenzellen langsam und geordnet zur Hirnrinde, wo sie sich zu einer gleichmäßigen und glatten äußeren Schicht aufreihen. In einer früheren Studie konnten Rüdiger Klein und sein Team zeigen, dass das Molekül FLRT3 wandernde Nervenzellen aneinanderhaften lässt und so eine geordnete Bewegung unterstützt. „Die Vermutung lag daher nahe, dass FLRTs eine Rolle bei der unterschiedlichen Zellverteilung in gefalteten und glatten Gehirnen spielen“, so Klein. Daher untersuchten die Forscher Mäuse, deren Vorläuferzellen weder FLRT3 noch das verwandte FLRT1 besaßen. Diese Tiere entwickelten ein Gehirn, das deutliche Falten aufwies, obwohl sich die Zahl der Vorläuferzellen nicht verändert hatte.

Die weiteren Untersuchungen zeigten, wie das Mausgehirn seine Falten entwickelte. Durch das Fehlen von

FLRT1/3 hafteten die Vorläuferzellen nicht mehr so stark aneinander und abstoßende Mechanismen der Nachbarzellen drängten sie wahrscheinlich in einzelne Gruppen. Diese Zellgruppen bewegten sich anders, so dass die Vorläuferzellen zu früh in der Hirnrinde ankamen und sich nicht mehr gleichmäßig verteilten. Das entstehende Gedränge erhöhte wahrscheinlich den Druck in dieser Schicht, wodurch die Furchenbildung ausgelöst wurde.

Zusammen mit spanischen Kollegen zeigten die Forscher, dass sowohl beim Menschen als auch im Frettchen, die beide ein gefurchtes Gehirn haben, die FLRT1/3-Mengen deutlich niedriger sind als im glatten Mausgehirn. „Das lässt vermuten, dass FLRTs die Faltung – und mögliche Fehlfaltung – auch unseres Gehirns beeinflussen“, so Klein.



Mit Künstlicher Intelligenz das Gehirn verstehen

Wie entsteht Bewusstsein? Die Antwort auf diese Frage, so vermuten Forscher, steckt in den Verbindungen zwischen den Nervenzellen. Leider ist jedoch kaum etwas über den Verbindungsschaltplan des Gehirns bekannt: Das Aufspüren von Verbindungen in gewonnenen Daten würde viele Menschenleben an Arbeitsstunden benötigen, da bisher kein Computer die Zellkontakte zuverlässig genug identifizieren konnte. Dies wollen Wissenschaftler aus der Abteilung von Winfried Denk mit Hilfe künstlicher Intelligenz ändern. Sie haben mehrere künstliche neuronale Netze so trainiert, dass nun eine enorm beschleunigte Rekonstruktion von Nervenzellschaltplänen möglich ist. *Nature Methods*, Februar 2017

Nervenzellen brauchen Gesellschaft. Während eine einzelne Zelle wenig bewirken kann, werden Nervenzellen im Verbund zum mächtigen Netzwerk. Darin tauschen die Zellen Informationen über ihre Kontaktstellen, die Synapsen, aus. Das Wissen darüber, welche Nervenzellen wann und wo miteinander verbunden sind, trägt entscheidend dazu bei, grundlegende Hirnfunktionen ebenso wie übergeordnete Prozesse wie Lernen, Gedächtnis, Bewusstsein und Erkrankungen des Nerven-

systems zu verstehen.

Um dieses Netzwerk zu entschlüsseln, müsste jedoch das Konnektom erfasst werden – jede Nervenzelle eines Gehirns mit all ihren Kontakten und Partnerzellen. Von dieser Herkulesaufgabe lassen sich Winfried Denk und sein Team nicht abschrecken. So entwickelten und verbesserten sie in den vergangenen Jahren Färbe- und Mikroskopiemethoden, mit denen Hirngewebeproben

Winfried Denk studierte Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich. Seine Doktorarbeit machte er 1990 an der Cornell University in New York. Im Anschluss forschte er am IBM Research Lab in Rüschlikon und den Bell Laboratories in New Jersey. 1999 wurde er zum Direktor am MPI für medizinische Forschung in Heidelberg berufen. Seit 2011 ist Winfried Denk Direktor am MPI für Neurobiologie. Hier entziffert er mit seiner Abteilung „Elektronen – Photonen – Neuronen“ den Schaltplan des Gehirns – das Konnektom.

www.neuro.mpg.de/denk/de



◀ Mit Hilfe künstlicher neuronaler Netze wollen Neurobiologen den Schaltplan des Gehirns entschlüsseln.

© Julia Kuhl

in einem automatisierten Prozess in dreidimensionale, hochaufgelöste Elektronenmikroskopbilder verwandelt werden. Ihr neuestes Mikroskop tastet die Oberfläche einer Probe mit 91 Elektronenstrahlen parallel ab, bevor die nächste Probenebene freigelegt wird. Dadurch erhöht sich die Datenerfassungsrate um ein Vielfaches. Ein ganzes Mäusegehirn könnte anstatt in vielen Dekaden, innerhalb weniger Jahre erfasst werden. Doch die Analyse dieser Bilder ist zeitaufwendig: Herkömmliche Computeralgorithmen sind oft zu ungenau, um die hauchdünnen Fortsätze der Nervenzellen über lange Strecken zuverlässig zu verfolgen und die Synapsen zu erkennen. In stundenlanger Bildschirmarbeit müssen Menschen die Synapsen in den Bilderstapeln aus dem Elektronenmikroskop identifizieren.

Um diese Hürde zu meistern, entwickelten die Wissenschaftler nun künstliche neuronale Netze – Algorithmen,

die aus Beispielen und Erfahrungen lernen und dieses Wissen verallgemeinern. In monatelanger Arbeit trainierten und testeten sie sogenannte „Convolutional Neural Networks“ darauf, Zellfortsätze, Zellbestandteile und Synapsen in den Bilddaten zu erkennen und voneinander zu unterscheiden. Das entstandene SyConn Netzwerk kann, nach einer kurzen Anlernphase, diese Strukturen selbstständig und zuverlässig identifizieren.

Die Anwendung auf Datensätze aus dem Singvogelgehirn zeigte, dass SyConn so zuverlässig ist, dass ein menschliches Fehlerlesen überflüssig wird. Die neu entwickelten künstlichen neuronalen Netze könnten Neurobiologen in Zukunft daher viele tausend Stunden Arbeit abnehmen – und so die Zeit bis zur Entschlüsselung des Konnektoms, und vielleicht auch des Bewusstseins, um viele Jahre verkürzen.



Stabile Wahrnehmung im erwachsenen Gehirn

Das erwachsene Gehirn hat gelernt, wie es aus den Informationen der Sinnesorgane ein Bild der Umwelt berechnet. Verändern sich die Eingangssignale jedoch, kann sich auch das erwachsene Gehirn anpassen – und kehrt, im Idealfall, zu seinem ursprünglichen Aktivitätsmuster zurück, wenn die Störung behoben ist. Tobias Bonhoeffer und sein Team konnten nun in Mäusen zeigen, dass diese Eigenschaft auf der Fähigkeit einzelner Nervenzellen beruht: Einzelne Zellen können sich stark auf Veränderungen einstellen und auch wieder ihren Ausgangszustand einnehmen. Dies könnte erklären, warum das erwachsene Gehirn trotz ständiger Veränderungen nicht kontinuierlich alles neu erlernen muss. *Science*, Juni 2016

Alles, was wir über unsere Umwelt wissen, basiert auf Berechnungen unseres Gehirns. Während das kindliche Gehirn die Regeln der Umwelt erst noch lernen muss, weiß das erwachsene Gehirn, was es erwarten kann. Es verarbeitet Umweltreize weitgehend stabil. Doch auch das erwachsene Gehirn ist zeit seines Lebens in der Lage, auf Veränderungen zu reagieren, neue Erinnerungen zu bilden und zu lernen – es ist „plastisch“.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass Veränderungen in den Nervenzellverbindungen die Grundlage dieser Plastizität sind.

Dem Zusammenspiel von Plastizität und Stabilität ist nun Tobias Bonhoeffer gemeinsam mit seinem Team auf den Grund gegangen. Sie untersuchten, wie stabil die Verarbeitung von Sinneseindrücken im visuellen

Tobias Bonhoeffer studierte Physik an der Universität Tübingen. Seine Doktorarbeit machte er 1988 am MPI für biologische Kybernetik in Tübingen. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Rockefeller Universität in New York und am MPI für Hirnforschung in Frankfurt leitete er ab 1993 eine unabhängige Forschungsgruppe am MPI für Psychiatrie. Seit 1998 ist Tobias Bonhoeffer Direktor am MPI für Neurobiologie. Hier untersucht er mit seiner Abteilung „Synapsen – Schaltkreise – Plastizität“ was im Gehirn passiert, wenn es lernt oder vergisst. www.neuro.mpg.de/bonhoeffer/de



Einzelne Nervenzellen der visuellen Großhirnrinde der Maus passen ihre Aktivität bei veränderten Sinneseindrücken stark an. Diese Zellen können beim Abklingen der Veränderung in ihren ursprünglichen Zustand zurückkehren.

© Tobias Rose, MPI für Neurobiologie

Cortex der Maus ist. Schon lange ist bekannt, dass bei dem zeitweisen Verschluss eines Auges der entsprechend zuständige Gehirnbereich zunehmend Signale aus dem noch offenen Auge verarbeitet. Eine Erkenntnis, die im Verwenden von Augenpflastern bei schielenden Kindern eine Anwendung findet. Neue genetische Farbstoffe machen es seit kurzem möglich, die Aktivitätssignale einzelner Nervenzellen über lange Zeiträume hinweg zuverlässig zu beobachten. So konnten die Forscher beobachten, was im Gehirn bei diesen Veränderungen passiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass rund zwei Drittel der Nervenzellen Signale aus dem anderen, offenen Auge übernehmen. Das wirklich Spannende war jedoch, dass diese Zellen zu ihrer Ursprungsaktivität zurückkehrten, sobald sie wieder Informationen von „ihrem“ Auge erhielten. Auch bei Wiederholung des Experiments verän-

derten sich genau dieselben Zellen. Aufgrund der großflächigen Veränderungen in den für die beiden Augen zuständigen Hirnbereichen hatten die Wissenschaftler eher vermutet, dass der Zellverband die erneut eintreffenden Informationen durch neue Verbindungen und das Rekrutieren von neuen Zellen kompensiert. „Es ist fast so, als könnten sich die einzelnen Zellen daran erinnern, wo sie welche Verbindungen vor dem Augenverschluss hatten, um diese dann zu rekonstruieren“, so Tobias Rose, der Erstautor der Studie.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Nervenzellen, die auf Veränderungen reagieren, einzelne stabile Verbindungen haben, die ihnen eine Rückkehr in ihren ursprünglichen Zustand erlauben. So kann sich das erwachsene Gehirn an veränderte Umweltbedingungen anpassen, ohne dass sich die Grundverdrahtung komplett verändert.



Nervenzellen rechnen mit Hilfe von Erwartungen

Schon auf kleinstem Raum unserer visuellen Umwelt finden sich unzählige Farben, Strukturen und Kontraste. Trotzdem können wir Objekte und Bewegungen zielsicher erkennen. Das ist auch bei der Fruchtfliege so, obwohl ihr Gehirn nur einen Bruchteil unserer Nervenzellen besitzt. Alexander Borst und sein Team haben nun Hinweise darauf gefunden, dass sich der visuelle Bewegungssinn der Fruchtfliege im Laufe von Jahrmillionen optimal an die Eigenschaften der Umwelt angepasst hat. *Nature Neuroscience*, Februar 2016

Das Sehsystem löst in jeder Sekunde ungemein schwierige Aufgaben. Um beispielsweise nach einem Stift zu greifen, muss dessen Form und Textur rasch und präzise von dutzenden anderen, zum Teil sehr ähnlichen Objekten in der Umgebung unterschieden werden. Das funktioniert unter verschiedensten Lichtbedingungen und auch vor fast beliebigen Hintergründen. Um die Verarbeitung zu erleichtern, bezieht das Sehsystem Erwartungen an typische Eigenschaften der Umgebung in seine Berechnungen mit ein. Wie dies funktio-

niert, untersucht Alexander Borst und sein Team an der Fruchtfliege *Drosophila*.

Die Forscher nutzten ein angeborenes Verhalten der Fliegen: Wird sie zum Beispiel durch eine Windböe nach links vom Kurs abgebracht, rotiert aus Fliegensicht die gesamte Welt nach rechts. Um wieder auf Kurs zu kommen, dreht sich das Tier daher zuverlässig in dieselbe Richtung wie die wahrgenommene Bildbewegung; in diesem Fall nach rechts. Die Grundlagen dieser Kurs-

Alexander Borst studierte Biologie an der Universität Würzburg, wo er 1984 promovierte. Nach einem Forschungsaufenthalt am MPI für biologische Kybernetik in Tübingen leitete er eine Forschungsgruppe am Friedrich-Miescher-Laboratorium in Tübingen und wurde zum Professor an die University of California in Berkeley berufen. Seit 2001 ist Alexander Borst Direktor am MPI für Neurobiologie. Hier untersucht er mit seiner Abteilung „Schaltkreise – Information – Modelle“ wie das Gehirn der Fliege visuelle Informationen verarbeitet.
www.neuro.mpg.de/borst/de



◀ Nervenzellen im Fliegenhirn berücksichtigen typische Umgebungseigenschaften bei der Berechnung von Bewegungen.

© Georg Ammer, MPI für Neurobiologie

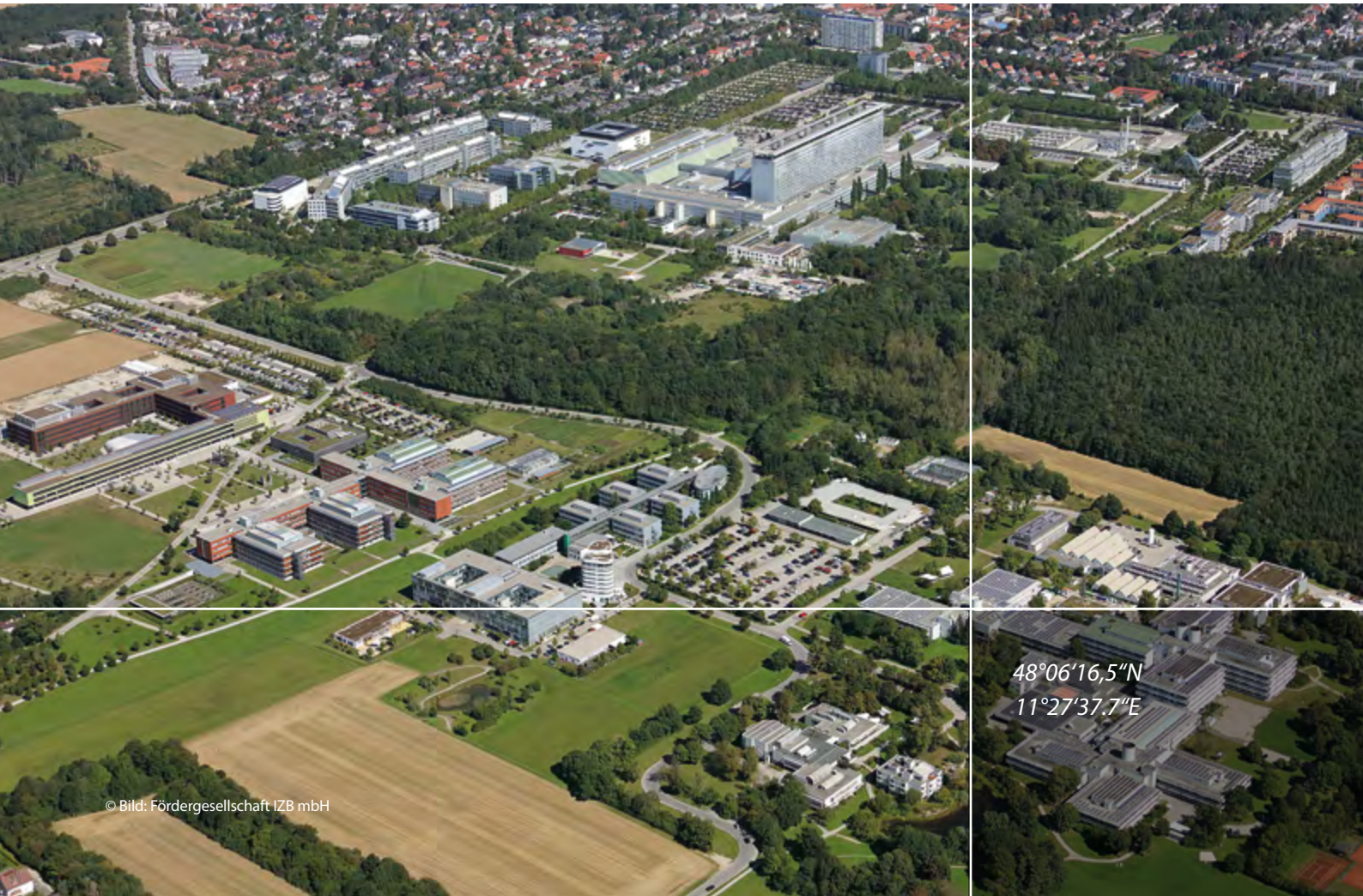
korrektur untersuchten die Forscher mit Hilfe einer virtuellen Umgebung. Drei Monitore gaukelten der Fliege vor, dass sie durch verschiedene natürliche Umgebungen navigiert, während Sensoren ihre Bewegungen auf einem luftgepolsterten Styropor-Ball verfolgten. Hin und wieder simulierten die Forscher dann eine virtuelle Böe, die *Drosophila* gekonnt ausglich.

Im nächsten Schritt unterdrückten die Forscher mithilfe eines genetischen Tricks die Aktivität derjenigen Nervenzellen, welche im Fliegenhirn die Bewegungsrichtung berechnen und diese letztendlich in eine Körperdrehung umsetzen. Ähnlich wie bei Wirbeltieren passiert dies im optischen System der Fliege in zwei parallelen Kanälen: Helligkeitszunahmen (sog. ON-Kanal) werden im Gehirn der Fliegen von T4-, Helligkeitsabnahmen (sog. OFF-Kanal) von T5-Zellen verarbeitet. Wurden beide Nervenzelltypen ausgeschaltet, konnten

die Tiere die Bewegungen ihrer Umwelt nicht mehr sehen und ihren Kurs nicht korrigieren. Wurde jedoch nur einer dieser Kanäle ausgeschaltet, glichen die Fliegen zur Überraschung der Forscher die virtuelle Böe weiterhin schnell und effizient aus.

Die weiteren Untersuchungen zeigten jedoch deutliche Unterschiede in den beiden Kanälen. Während die T4-Zellen des ON-Kanals zum Beispiel stark auf sich langsam bewegende helle Kanten reagierten, wurden die T5-Zellen des OFF-Kanals vor allem bei schnellen, dunklen Kanten aktiv. Die Forscher nehmen an, dass sich die funktionellen Unterschiede zwischen T4- und T5-Zellen als Anpassung an die unterschiedliche Verteilung von Hell und Dunkel in der natürlichen visuellen Umgebung entwickelt haben. Das Einbeziehen solcher Erwartungen an die natürlichen Umweltbedingungen macht die Verarbeitung robuster und effizienter.

Max-Planck-Institut für Neurobiologie



48°06'16,5"N
11°27'37,7"E

„Mit Sicherheit kann ich sagen, dass für jeden von uns unsere Gehirne die materielle Basis unserer Erfahrungen und Erinnerungen, unserer Phantasien, unserer Träume sind.“

John Eccles (1903 – 1997), Neurophysiologe & Nobelpreisträger

Das Max-Planck-Institut für Neurobiologie (MPIN) ist international bekannt für seine Forschung zu den grundlegenden Funktionen, dem Aufbau, der Entwicklung und der Plastizität des Zentralen Nervensystems. Die Wissenschaftler/innen nutzen für ihre Arbeit modernste Methoden aus der Genetik, Molekularbiologie, Computersimulation und Mikroskopie, oder entwickeln diese selbst. Das MPIN ist eines von derzeit 83 unabhängigen Forschungsinstituten der Max-Planck-Gesellschaft und beschäftigt rund 300 Mitarbeiter/innen. Das Institut befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB).

Impressum

Max-Planck-Institut für Neurobiologie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried Germany
Telefon: +49 89 8578 - 3514
merker@neuro.mpg.de

www.neuro.mpg.de

September 2017

Editoren

Stefanie Merker

Design

Sina Metz
Monika Krause

Cover: Rückenmarkquerschnitt unter einem Konfokalmikroskop. Gut zu sehen sind die Nervenzellen, die Signale in den ganzen Körper übermitteln. © Bild: Augusto Escalante



MAX-PLANCK-GESellschaft

max-planck-institut für
neurobiologie



Highlights

